



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعرييرج  
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية  
Département des Sciences Biologiques

# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

## Intitulé :

Etude bibliographique :

Etude phytochimique et activités biologiques de *crocus sativus L.*

Présenté par:

BENDERRADJI Asma & GHOUALI Torkia

Soutenu le 11 / 06 / 2024, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	Mme ROUAIGUIA Nadia	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	Mme BENOUDAHA Zohra	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	M BELLIK Yuva	Pr.	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2023/2024

# *Remerciements*

*À l'issue de ce travail, nous voulons tout d'abord remercier Allah Le Tout-Puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la santé pour le faire.*

*Nous tenons à remercier vivement le président de jury madame. ROUAIGUIA Nadia de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*Nous tenons également à remercier Pr. BELLIK Yuva d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nos sincères remerciements vont à notre promotrice Dr BENOUADAH Zohra pour ses précieux conseils, ses orientations, sa gentillesse et sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Enfin, nous remercions profondément tous ceux qui ont contribué de près Ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Asma et Torkia*



## *Dédicace*

*Nous dédions ce modeste travail : À nos chers parents À nos  
chers frères et sœurs*

*À tous les membres de nos familles **Ghouali , Benderradji***

*À tous nos amies À toute personne qui occupe une  
place dans nos cœurs À tous ceux qui ont participé à  
notre réussite **Torkia , Asma***



## *Table des matières*

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction .....	1
<b>Chapitre I Présentation de <i>crocus sativu L</i></b>	
I. Présentation de <i>crocus sativus L</i> .....	3
I.1. Historique .....	3
I.2. Position systématique.....	3
I.3. Noms vernaculaires .....	4
I.4. Origine et distribution géographique .....	4
I.4.1 Origine .....	4
I.4.2. Distribution géographique.....	4
I.5. Description botanique du safran .....	5
I.5.1. bulbe.....	5
I.5.2. Racines .....	6
I.5.3. Cataphylles.....	7
I.5.4. Feuilles .....	8
I.5.5. Fleurs.....	9
I.5.6. Bourgeons .....	9
I.6. Utilisation de <i>crocus sativus L</i> .....	10
I.6.1. Utilisation thérapeutique.....	10
I.6.2. Utilisations culinaire .....	10
I.6.3. Le pouvoir colorant.....	10
I.6.4. Utilisation cosmétique .....	10
I.6.4.1. Agent anti-UV.....	10
I.6.4.2. Rougeur des taches sombres .....	10
I.6.4.3. Parfumerie.....	10
I.6.5. Le safran comme teinture.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.6.6. Usages pharmaceutiques actuels.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.7. Toxicité.....	11

## Chapitre II Composition phytochimique de *crocus sativus* L

II. Composition phytochimique de <i>crocus sativus</i> L .....	14
II.1. Principaux composants de safran .....	14
II.1.1. Caroténoïdes .....	14
II.1.1.1. La crocétine .....	14
II.1.1.2. La crocine .....	14
II.1.1.3. Le $\beta$ -carotène et l' $\alpha$ -carotène .....	14
II.1.1.4. Le lycopène.....	14
II.1.1.5. La zéaxanthine .....	14
II.2. Monoterpénoïdes .....	14
II.2.1. La picrocrocine .....	14
II.2.2. Le safranal .....	14
II.3. Alcaloïdes.....	20
II.4. Flavonoïdes .....	20
II.5. Anthocyanes .....	14
II.6. Stéroïdes et phénylpropanoïdes.....	14

## Chapitre III Activités biologiques du *crocus sativus* L

III. Activités biologiques du <i>crocus sativus</i> L .....	24
III.1. Activité antimicrobienne.....	24
III.2. Activité antioxydante .....	24
III.3. Activité anti-Alzheimer .....	24
III.4. Activité antidiabétique .....	24
III.5. Activité anticonvulsivante .....	24
III.6. Activité hypotensive .....	24
III.7. Activité anticancéreuses .....	30
III.7.1. Cancer du sein .....	24
III.7.2. Cancer de la prostate et colorectal.....	24
III.7.3. Cancer du côlon et Cancer gastrique.....	24
III.8. Effet sur le système urinaire .....	24
III.9. Effet anti-obésité.....	24
III.10. Activité anti-inflammatoire.....	24
III.11. Activité anti dépresseur .....	24
III.12. Effet cardio-vasculaire .....	24
III.13. Effet sur le système respiratoire.....	24
Conclusion.....	38
Références bibliographiques	

## Résumé

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Classification botanique du safran
--

03
----

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Principales zones de culture du safran dans le monde	05
<b>Figure 2:</b> Cormes sphériques et compacts avec tuniques fibreuses chez <i>C. sativus</i>	06
<b>Figure 3:</b> Racine absorbante et contractile chez <i>C. sativus</i>	07
<b>Figure 4:</b> Cataphylles du safran	07
<b>Figure 5:</b> Feuille safran cultivé	08
<b>Figure 6:</b> Fleure de safran cultivé ( <i>Crocus sativus L.</i> )	09
<b>Figure 7:</b> Bourgeons axillaires, nœuds et entre-nœuds du corne de safran	10
<b>Figure 8:</b> structure chimique de la crocétine	15
<b>Figure 9:</b> Structure de la crocine	16
<b>Figure 10:</b> structure chimique de $\beta$ -carotène	16
<b>Figure 11:</b> structure chimique de $\alpha$ -carotène	17
<b>Figure 12:</b> structure chimique de lycopène	17
<b>Figure 13:</b> structure chimique de zéaxanthine	17
<b>Figure 14:</b> la conversion chimique et enzymatique de la picrocrocine en safranal et HTCC à partir de la zéaxanthine dans le safran	18
<b>Figure 15:</b> Structure de picrocrocine	19
<b>Figure 16:</b> Structure du safranal	19
<b>Figure 17:</b> Structures chimiques des alcaloïdes isolés dans le safran	20
<b>Figure 18:</b> structure d'un flavanol	21
<b>Figure 19:</b> Structures des anthocyanidines	22
<b>Figure 20:</b> Structures chimiques des stéroïdes et des phénylpropanoïdes	23
<b>Figure 21:</b> Les principaux phytoconstituants de <i>C. sativus L</i> et leurs propriétés Pharmacologiques	24
<b>Figure 22:</b> Schéma illustratif des différentes voies de formation des ROS et de leur impact sur la santé. Les composés bioactifs de <i>Crocus sativus L.</i> interfèrent avec ces mécanismes et ont des effets bénéfiques sur la santé humaine	26
<b>Figure 23:</b> Voies proposées pour la promotion de la maladie d'Alzheimer par le stress chronique et effets thérapeutiques du safran	27
<b>Figure 24:</b> Mécanisme anticancéreux de <i>C. sativus L.</i> et de ses composants actifs	32
<b>Figure 25 :</b> Mécanismes des effets thérapeutiques du safran et de la crocine	33
<b>Figure 26:</b> Mécanisme anti-cardiovasculaire de <i>C. sativus L.</i> et de ses composants actifs	36

## Liste d'abréviation

**A $\beta$** :  $\beta$ -amyloïde.

**AMPK**: Protéine kinase activée par la 5' adénosine monophosphate.

**BPCO**: Bronchopneumopathie chronique obstructive.

**COX1**: Cyclooxygénase-1.

**COX2**: Cyclooxygénase-2.

**CAT**: Catalase.

**DLA**: ASCITES de Dalton.

**DT2**: Diabète de type 2.

**DPPH**: 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl-hydrate.

**DN**: Néphropathie diabétique.

**DL 50** : Dose létale 50%

**EAC**: Carcinome Ascites d'Ehrlich.

**ERK1/2**: Protéine kinase régulée par le signal extracellulaire1/2.

**HbA1c**: Hémoglobine glycosylée.

**IL10**: Interleukine 10.

**IL6**: Interleukine 6.

**IFN- $\gamma$** : Interféron gamma.

**iNOS**: Oxyde nitrique synthase inductible.

**GTCS**: Crises tonico-cloniques généralisées.

**GSH**: Glutathion.

**GSK3- $\beta$** : Glycogène synthase kinase-3- $\beta$ .

**LPS**: Lipopolysaccharides.

**LOX1**: Récepteur de lipoprotéines de basse densité oxydées de type lectine-1.

**LDL**: Lipoprotéines de petite densité.

**L-NAME**: L-Nitroarginine Methyl Ester.

**MDA**: Malondialdehyde.

**MAPK**: Protéines kinases activées par les mitogènes.

**MCP-1**: Protéine chimio-attractante monocytaire-1.

**MCS**: Crises cloniques minimales.

**MES**: Electrochoc maximal.

**MIRI**: Lésion d'ischémie-reperfusion du myocarde.

**NO**: Oxyde nitrique.

**NF- $\kappa$ B**: Facteur nucléaire kappa B.

**Nrf2**: Facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2.

**ox-LDL:** Lipoprotéines de basse densité oxydées.

**PGE2:** Prostaglandine-2.

**PTZ:** Pentylène-tétrazole.

**Protéine tau :** unité associée à la tubuline.

**ROS:** Espèces réactives de l'oxygène.

**STZ:** Streptozocine.

**SOD:** Superoxyde dismutase.

**SIRT1:** Sirtuine.

**TNF-a:** Facteur de Nécrose Tumorale alpha.

**TGF-b:** Facteur de croissance transformant-b.

**TG:** Triglycérides.

**T-SH:** Thiol total.

**TNF:** Facteur de nécrose tumorale.

**Th:** T helper.

# Introduction



### Introduction

Malgré l'utilisation répandue de médicaments synthétiques pour le traitement des affections, la médecine traditionnelle et l'application des produits phytochimiques sont également au centre de l'intérêt des chercheurs. Cela est dû au fait que les médicaments traditionnels sont moins chers, plus disponibles et ont moins d'effets secondaires que les médicaments modernes (Dalli *et al.*, 2022).

À cet égard, des recherches montrent que 25 % des médicaments modernes sont dérivés d'extraits de plantes médicinales (Robert et John, 1983). La banque mondiale rapporte que le commerce des plantes médicinales, des produits pharmaceutiques à base de plantes connaît un taux de croissance annuel compris entre 5 et 15% (Jain *et al.*, 2011).

Le safran (*Crocus sativus L.*) est une plante médicinale appartenant à la famille des iridaceae, cultivée dans différentes régions d'Asie, d'Afrique et d'Europe (Bukhari *et al.*, 2018).

*Cocus sativus L.* contient plusieurs composés volatils et non volatils dans les stigmates. Outre les minéraux, les protéines, le sucre et les vitamines, le safran possède quatre éléments principaux, à savoir: la crocine, la crocétine, la microcrocine et le safranal (Al-Snafi, 2016).

Des recherches récentes se sont concentrées sur l'évaluation des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antidiabétiques et antihypertensives du safran (Azami *et al.*, 2021).

Le safran est une épice rare et précieuse sur le marché commercial. Il faut environ 75 000 fleurs, ou 225 000 stigmates triés à la main, pour produire une livre de safran. Cette rareté contribue largement à son prix élevé sur le marché. En effet, le safran est environ 10 fois plus cher que la vanille et 50 fois plus cher que la cardamome. Cette valeur élevée en fait une culture à haute valeur ajoutée, créant des emplois et améliorant les revenus familiaux, particulièrement dans les zones rurales (Lahmadi *et al.*, 2013).

Durant la période coloniale, de nombreuses tentatives ont été faites pour cultiver le safran en Algérie, avec succès (Chevalier, 1926). Au cours de la dernière décennie, l'Algérie s'est lancée dans un projet de production de safran couvrant 25 wilayas comme Khenchla, Gherdaia, Oran, Oum El-Bouaghi. L'année 2018 a vu l'aboutissement de cet effort, avec une production nationale de safran de 15 kg (Loukil, 2018 ; Nacer, 2018).

Après l'accession à l'indépendance, les Algériens se sont sentis obligés de développer des termes spécifiques pour différencier le safran authentique des substituts contrefaits. Le véritable safran est connu sous le nom de Za'fran Ch'ra et Za'fran El-Hor. Le carthame est

## Introduction

---

fréquemment présenté comme une imitation de safran. Cette distinction est devenue particulièrement significative au cours des cinq dernières années, il y a eu une montée en puissance notable avec des projets familiaux soutenus et des expériences documentées se déroulant dans diverses localités telles que Constantine (BenBadis), Khenchela (M'sara), Tiaret (Hamadia) et Biskra. À Tiaret, les bulbes de safran sont proposés à la vente à 20 DA pièce. Dans d'autres régions comme à Khenchela, le safran est destiné à l'exportation. Actuellement, la commercialisation du safran s'étend même au commerce en ligne, notamment sur des plateformes comme Oued Kniss, où les prix varient entre 1500 et 2500 DA par gramme (Zobeidi et Benkhalifa.2014).

Le safran anime l'esprit des chercheurs pour ses activités biologiques, et fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques approfondies, afin d'identifier qualitativement et quantitativement les substances bioactives présentes chez cette espèce et évaluer leurs mécanismes d'action.

Ce travail a pour objectif de focaliser sur la collecte des données afin de fournir une synthèse générale contenant les propriétés phytochimiques ainsi que les principaux effets thérapeutiques de *Crocus sativus L.*

Ce mémoire est composé essentiellement de trois parties: une première partie correspondant à une présentation générale du safran, une seconde présentant son profil phytochimique, et une troisième montrant ses activités biologiques.

# Chapitre I

## Présentation de *crocus sativu* L



## I. Présentation de *crocus sativus* L

### I.1. Historique

Le safran est une herbe médicinale qui est utilisé depuis plus de 3000 ans et est associé à de multiples civilisations. Il est obtenu par la culture de *Crocus sativus* L. Le safran trouverait son origine du latin "safranum" et inspiré de l'arabe "Zaafarân" dont la racine représente la couleur jaune essentielle. Le nom du genre "Crocus" vient du mot grec "Krokos" qui signifie "fil", en référence au stigmate de l'espèce. Quant au nom "sativus" qui signifie "cultiver" en raison de la reproduction asexuée de cette plante nécessitant l'intervention humaine (El Midaoui, 2022).

L'utilisation traditionnelle extensive de *Crocus sativus* L. ont une longue histoire dans le monde entier (Krishnan *et al.*, 2017). La culture des espèces de *crocus* à des fins culinaires et thérapeutique est connue depuis l'Antiquité, d'abord en grèce et en Iran. Plus tard, l'utilisation de cette plante s'est répandue dans la région méditerranéenne, l'Europe de l'Est, l'Asie du sud et la Chine. Les premiers écrits médicaux remontent au temps de l'antiquité égyptienne, vers 1550 avant JC par le biais du papyrus d'Ebers (Ahrazem *etal.*, 2015).

### I.2. Position systématique

Du point de vue systématique, la classification botanique du *crocus sativus* telle qu'elle est décrite par Saxena (2010) est figurée dans le tableau I.

**Tableau I:** Classification botanique du safran (Saxena, 2010).

<b>Règne</b>	Végétal
<b>Sous-embanchement</b>	Angiospermes (Magnoliophyta)
<b>Embranchement</b>	Spermatophytes
<b>Classe</b>	Monocotylédones (Liliopsida)
<b>Sous classe</b>	Liliidae
<b>Ordre</b>	Liliales
<b>Famille</b>	Iridaceae
<b>Genre</b>	<i>Crocus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Crocus sativus</i> L.

### I.3. Noms vernaculaires

Il est intéressant de noter qu'il existe une étymologie commune dans la désignation du mot safran à travers les langues, telle que:

**Arabe:** زعفران, **Français:** safran, **Anglais:** saffron, **Allemand:** Safran, **Italien:** zafferano, **Portugais:** açafraão, **Hindi:** kesar, **Sanscrit:** kumkuma (Gozet et Drufort, 2012).

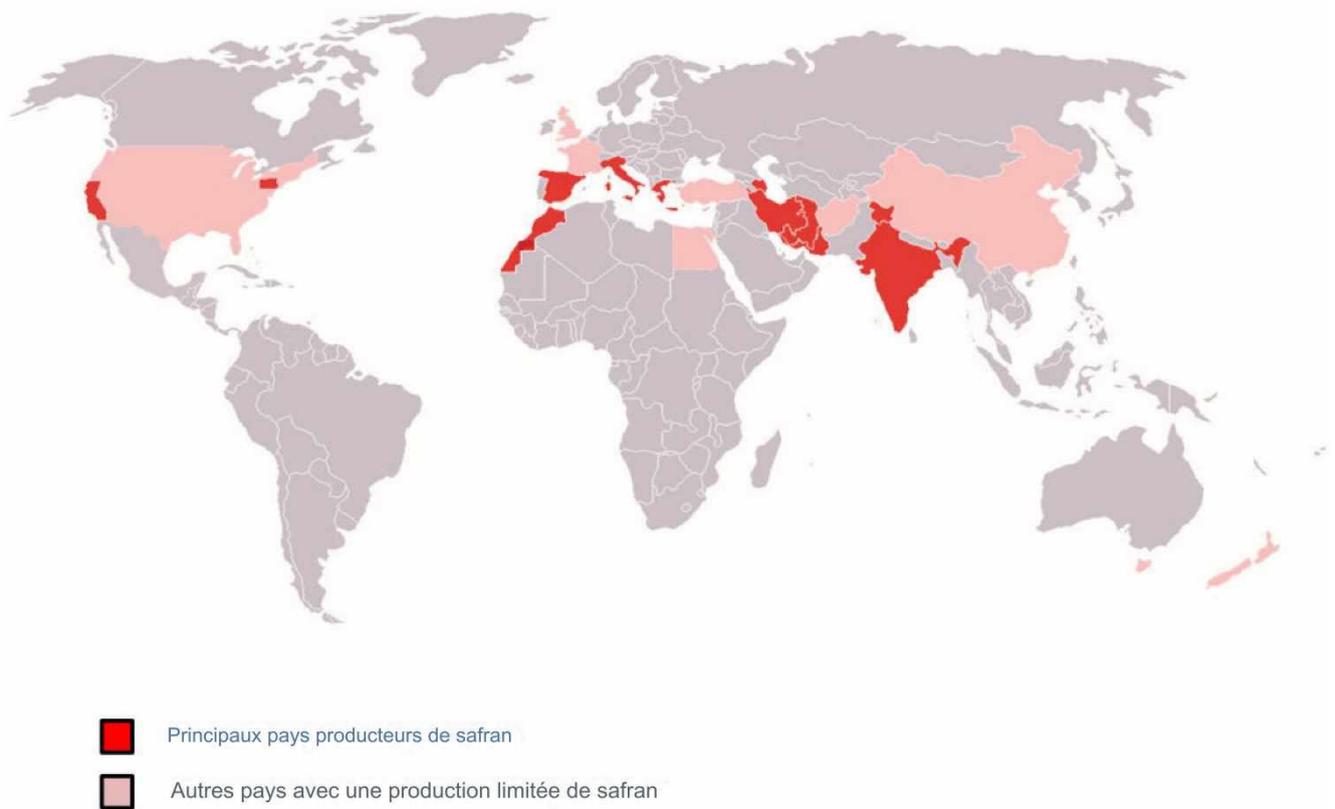
### I.4. Origine et distribution géographique

#### I.4.1 Origine

Vavilov parle d'une origine au Moyen-Orient (1951), tandis que d'autres auteurs parlent d'une origine en Asie centrale ou dans les îles de la Grèce occidentale, Asie centrale ou les îles du Sud-ouest de la Grèce (Tammaro, 1990). Le *crocus sativus* a probablement été sélectionné et domestiqué dans les îles de la Crète à l'âge du bronze. À partir de cette zone initiale, il s'est répandu en Inde, en Chine et dans d'autres pays (Mzarbi *et al.*, 2019).

#### I.4.2. Distribution géographique

Le safran a une longue histoire dans les cultures gréco-romaine, égyptienne et perse. Originaire de Perse, il s'est diffusé en Inde et en Chine. Au début du Moyen Âge, vers le IXe siècle, il a été introduit en Afrique du Nord par les conquêtes arabes et musulmanes. Lors de l'invasion de l'Europe par les Maures, la culture du safran s'est répandue en particulier en Espagne, tandis que son arrivée en France est associée aux croisades entre le XIe et le XIIIe siècle. À cette époque, on le cultivait également en Allemagne, en Suisse et en Italie. Aujourd'hui, les principaux producteurs mondiaux de safran sont l'Iran, la Grèce, le Maroc, l'Espagne et l'Inde. La production mondiale couvre une vaste région allant du bassin méditerranéen à l'Inde (voir Figure 1), une distribution géographique déjà documentée dans l'encyclopédie de Diderot et d'Alembert. Moins significativement, la France, la Suisse, l'Italie, la Turquie, l'Azerbaïdjan, le Pakistan, la Chine, le Japon et les États-Unis contribuent également à sa production (El Midaoui, 2022).

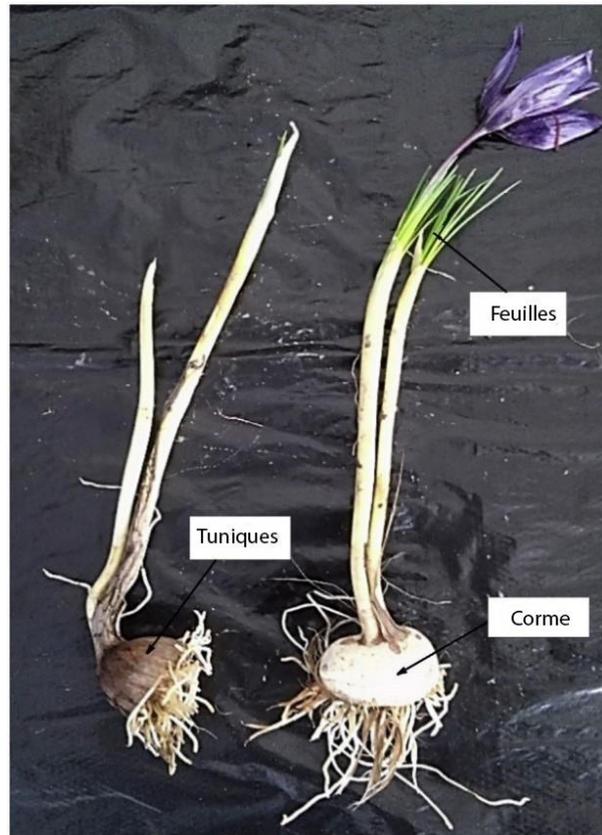


**Figure 1:** Principales zones de culture du safran dans le monde (El Midaoui, 2022).

## I.5. Description botanique du safran

### I.5.1. Bulbe

Le corne est sphérique et compact, plat à la base, d'un diamètre allant jusqu'à 5 cm et d'un poids de 50 g, et recouvert d'une tunique fibreuse fine et réticulée qui s'étend vers le haut à environ 5 cm au-dessus du col de la plante (figure 2) (Rechinger, 1975 ; Wendelbo, 1977). Il peut y avoir trois types de racines adventives en fonction des conditions variables. Les cornes souterrains, également appelés bulbes accumulent les substances nécessaires à la floraison et au bourgeonnement. Le corne est une tige comprimée sous le sol, sa tunique contient des nœuds, des entre-nœuds et des bourgeons (Sedoud, 2018).

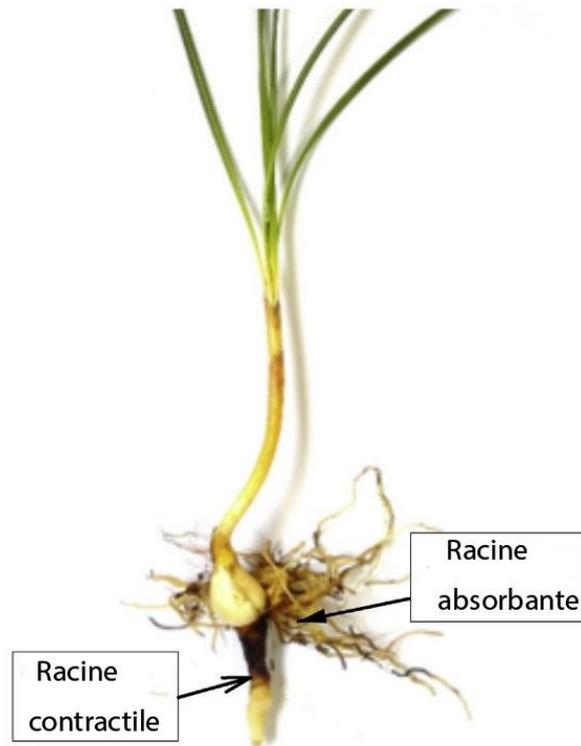


**Figure 2:** Cormes sphériques et compacts avec tuniques fibreuses chez *C. sativus* (Hassan et mohassel, 2020).

### I.5.2. Racines

Il peut y avoir trois types :

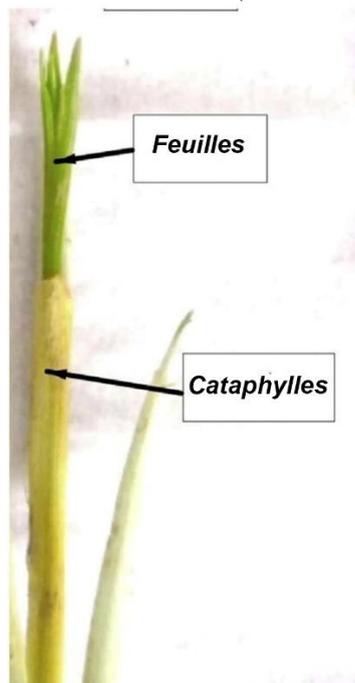
- ✓ **Racines absorbantes:** elles proviennent de la base du corme planté ; elles sont fines, assez longues et fibreuses.
- ✓ **Racine contractile:** épaisse et courte, elle se développe individuellement à la base des bourgeons en germination et sert à approfondir le corme nouvellement formé. Elle peut également absorber de l'eau et des nutriments.
- ✓ **Les racines absorbantes contractiles :** elles se développent sur le corme parent à proximité des bourgeons de sortie et portent les racines contractiles (Negbi, 1999) (Figure 3).



**Figure 3:** Racine absorbante et contractile chez *C. sativus* (Hassan et Mohassel, 2020).

### I.5.3. Cataphylles

Les cataphylles sont au nombre de 5 à 11, blanches, non photosynthétiques, membraneuses, protégeant les nouvelles feuilles (Hassan et Mohassel, 2020) (figure 4).



**Figure 4:** Cataphylles du safran (Hassan et Mohassel, 2020).

**I.5.4. Feuilles**

Les feuilles 8-10 (figure5) apparaissent lorsque l'irrigation est tardive avant la floraison, en particulier lorsque le temps est plus froid. D'autres feuilles apparaissent avant la floraison (hysteranthous) si l'irrigation est précoce avant la floraison, par temps doux. Les feuilles sont droites et vertes, glabres ou ciliées, naviculaires, lancéolées, 1-3 mm de large et peuvent atteindre 50 cm de long au début du printemps (ou même plus en conditions favorables), gris verdâtre, pubescentes. La bractée et la bracteole qui poussent à la base de l'ovaire sont inégales, blanches et nettement exposées par rapport aux feuilles qui ressemblent à des écailles (Pigantti, 1982; Mathew, 1982).



**Figure 5:** Feuille safran cultivé (*Crocus sativus L.*) (Hassan et Mohassel ,2020).

### I.5.5. Fleurs

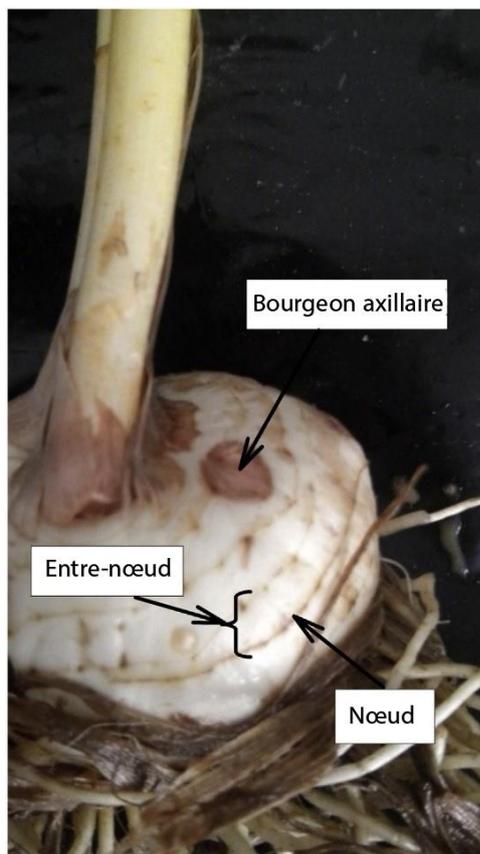
Les fleurs de *Crocus sativus* commencent à apparaître au début de l'automne, vers la fin du mois de septembre, de couleur pourpre, composées de six tépales, dont trois sont internes, tandis que les trois autres sont externes, qui se rejoignent au niveau du long tube qui naît de la partie supérieure de l'ovaire. A leur apparition, les fleurs sont protégées par des bractées membraneuses blanchâtres. Le pistil est composé d'un ovaire inférieur d'où part un style fin de 9 à 10 cm de long. Le style se termine par un stigmate unique composé de trois filaments de couleur rouge intense dont la longueur dépasse celle des tépales, qui sont la partie de la plante intéressante pour l'homme du point de vue de la culture. Le nombre de fleurs parfumées de chaque corne est de 1 à 4 et dépend de la taille du corne (Hassan et Mhossel, 2020) (figure 6).



**Figure 6:** Fleur de safran cultivé (*Crocus sativus L.*) (Hassan et Mohassel, 2020).

### I.5.6. Bourgeons

Les cornes produisent des bourgeons qui donnent naissance à de nouvelles feuilles et fleurs. Les cornes fleuries contiennent 8 à 12 bourgeons et chaque bourgeon qui germe donne naissance à de nouveaux cornets. Les grands cornes sont capables de produire plus de feuilles et de fleurs. Il existe une relation positive entre la taille du corne et la production de fleurs. Les feuilles poussent à partir de bourgeons sur une courte tige et sont entourées de bractées blanchâtres (Hassan et Mohassel, 2020). Chaque bulbe mère produit à partir de bourgeons apicaux un à trois gros bulbes filles et plusieurs petits bulbes à partir de bourgeons latéraux (Mzabri *et al.*, 2019) (Figure 7).



**Figure 7:** Bourgeons axillaires, nœuds et entre-nœuds du corne de safran (Hassan et Mohassel, 2020).

## **I.6. Utilisation de *crocus sativus* L.**

### **I.6.1. Utilisation thérapeutique**

Le safran est recommandé comme ingrédient dans le traitement des problèmes rénaux. Il est recommandé de l'ajouter à chaque repas comme « médicament apaisant pour le cœur », en sachant qu'un excès peut agir comme un coupe-faim, bien que des quantités modérées puissent stimuler l'appétit et soulager les maux de tête et veisalgie. Plus récemment, il a été utilisé comme traitement des infections catarrhales, traitement de la mélancolie, traitement de l'hypertrophie hépatique, neurosédatif, carminatif, diaphorétique et emménagogue (Srivastava *et al.*, 2010).

### **I.6.2. Utilisations culinaire**

De l'Antiquité à nos jours, et dans le monde entier, le safran est toujours, utilisé en cuisine. Son arôme est décrit par les chefs et les spécialistes du safran comme ressemblant au miel (Basker et Negbi, 1983).

Le safran est un ingrédient essentiel dans de nombreuses cuisines du monde, y compris L'Inde, l'Iran, l'Espagne et le Maroc. En Espagne, il est utilisé dans des plats célèbres comme la Paella Valenciana, tandis qu'en France, il parfume la bouillabaisse. Les Iraniens l'apprécient

dans leur plat national, le chelow kabab, et les Indiens l'utilisent dans les biryanis. Au Maroc, il est utilisé dans divers plats traditionnels comme les koftas et la mrouzia, ainsi que dans des mélanges d'épices comme la chermoula (Modaghegh *et al.*, 2008).

### **I.6.3. Le pouvoir colorant**

Certains pays ont choisi d'interdire les colorants alimentaires de synthèse en raison de leurs effets néfastes, préférant ainsi revenir à l'utilisation de colorants naturels. Grâce à sa grande solubilité dans l'eau, le safran est particulièrement avantageux comme alternative dans l'industrie alimentaire. Son pouvoir colorant intense est également utilisé en cosmétique, et depuis longtemps, il sert à colorer des produits tels que le beurre, les pâtes, le fromage et la margarine. La teinte jaune dorée du safran est également prisée dans les domaines de la peinture et du textile. En comparaison avec les colorants synthétiques, les colorants naturels sont plus respectueux de l'environnement, biodégradables, et moins susceptibles d'être toxiques ou allergènes (Mzarbi *et al.*, 2019).

### **I.6.4. Utilisation cosmétique**

Actuellement, les tépales de safran suscitent un intérêt croissant dans la recherche en raison de leur richesse en crocine et en kaempférol. Ils sont considérés comme une source précieuse de composés bioactifs potentiellement utilisables dans les formulations cosmétiques (Mzarbi *et al.*, 2019).

#### **I.6.4.1. Agent anti-UV**

Le safran est reconnu pour ses propriétés protectrices contre les rayons UV, aidant à préserver la peau des dommages causés par le soleil. Des études indiquent que la lotion au safran peut offrir une protection solaire plus efficace que l'homosalate, un composé organique utilisé dans certains produits solaires. Ainsi, le safran peut être utilisé comme un absorbeur naturel des UV (Mzarbi *et al.*, 2019).

#### **I.6.4.2. Rougeur des taches sombres**

Le safran est connu pour réduire la mélanine. Par conséquent, il est très efficace comme agent de blanchiment de la peau. La production de mélanine s'effectue grâce à une série de réactions oxydatives contrôlées par diverses enzymes. La tyrosinase est le principal catalyseur de ce phénomène. L'activité antioxydante est principalement exercée par les composants phénoliques tels que les monoterpènes, la crocine, la quercétine et le kaempférol. Le mode d'action de ces composés dans la réduction de la mélanine cutanée consiste à inhiber l'activité de la tyrosinase (Mzarbi *et al.*, 2019).

#### **I.6.4.3. Parfumerie**

Une fois séchées, les épices dégagent un arôme agréable, qu'Aristophane décrit comme

une « odeur sensorielle » prisée par les Grecs. Il provient du safranal, le principal composé odorant du safran. Dans la Grèce antique, le safran était utilisé comme parfum pour les salons, les cours, les théâtres et les salles de bains (Mzarbi *et al.*, 2019).

#### **I.6.5. Le safran comme teinture**

À travers les époques et les diverses civilisations, le safran s'est établi comme un colorant prisé, tant pour la teinture que pour la peinture. Que ce soit en Inde, en Irlande, en Grèce ou à Babylone, le safran était largement employé pour teindre divers tissus, les vêtements et chaussures des souverains (Claire, 2015).

Dans l'industrie textile contemporaine, le safran continue de jouer un rôle significatif dans la teinture de certains tapis orientaux. Cependant, la tendance actuelle penche davantage vers l'utilisation de produits plus stables et économiques, principalement issus de la chimie de synthèse (Tensher *et al.*, 2005).

#### **I.6.6. Usages pharmaceutiques actuels**

Dans les pratiques médicales actuelles, le safran est rarement utilisé, mais il est toujours employé en externe pour soulager les poussées dentaires chez les enfants. Il est répertorié dans le Carnet n°3 de l'agence comme étant « traditionnellement utilisé chez les enfants lors des poussées dentaires ». Le Dr Delabarre a mis au point le sirop de dentition dans les années 1850, systématisant une méthode courante consistant à masser les gencives des enfants avec du safran cultivé pour soulager la douleur causée par les dents qui poussent prématurément. Au Maroc, cette pratique inclut l'application d'une pâte de safran mélangé à du miel sur les gencives du bébé, bénéficiant ainsi de ses propriétés antiseptiques et analgésiques (Palomares, 2015).

#### **I.7. Toxicité**

Le safran est utilisé comme additif alimentaire depuis plusieurs siècles. Les valeurs de la DL 50 du stigmate et du pétale de safran sont respectivement de 1,6 et 6 g/kg chez la souris. Néanmoins, le safran n'est pas toxique lorsqu'il est administré par voie orale avec une DL 50 supérieure à 5 g/kg (Srivastava *et al.*, 2010).

Hosseini *et al* (2009). ont testé la tératogénicité de l'extrait aqueux de safran à différentes doses de 0,8 %, 0,4 % et 0,2 % sur des souris albinos élevées en laboratoire. L'étude a fait état d'anomalies morphologiques telles que la réduction de la longueur de la queue, du diamètre bipariétal, du poids moyen du fœtus ainsi que du poids et du diamètre du placenta pendant la période de gestation. En outre, une augmentation du taux de mortalité a également été signalée. Les extraits de safran ont augmenté le nombre de fœtus résorbés dans le groupe testé par rapport au groupe témoin en fonction de la dose

L'utilisation du safran comme complément de santé pendant la grossesse n'est pas recommandée en raison des effets toxiques qui ont été rapportés dans 5 g, qui conduisent à un stimulant utérin, une thrombocytopénie, des saignements graves et des résultats abortifs. Cependant, s'il est consommé en quantités culinaires, le safran n'a pas un effet toxique (Srivastava *et al.*, 2010).

Une étude réalisée, en 1994 par Abdullaev, a révélé qu'une consommation prolongée (26 semaines) de safran (60 mg par jour) entraîne une réduction du nombre de globules rouges et blancs et de plaquettes, ainsi qu'une baisse de la tension artérielle systolique et diastolique de 10,8 à 11,7.

**Chapitre II**  
**Composition**  
**phytochimique de**  
***crocus sativus* L.**



## II. Composition phytochimique de *crocus sativus* L.

Plus de 150 composés différents sont présents dans le safran, à la fois volatils et non volatils. Parmi ses principaux constituants figurent les caroténoïdes, les glycosides, les monoterpènes, les aldéhydes, les anthocyanes, les flavonoïdes, ainsi que des vitamines telles que la riboflavine et la thiamine, des acides aminés, des protéines, de l'amidon et des minéraux. Cependant, parmi tous ces éléments, la croctine, la crocine, le safranal et la picrocrocine sont particulièrement notables en tant que composés bioactifs essentiels (Bukhari *et al.*, 2018).

Des données moyennes de l'analyse chimique du safran sont indiquées ci-dessous :

- ✓ Eau (14 à 16 %).
- ✓ Fibres (4 à 5 %).
- ✓ Matières azotées (11 à 13 %)
- ✓ Cellulose (4 à 7 %).
- ✓ Polypeptides (11 à 13 %).
- ✓ Lipides (3 à 8 %) : campesterol, stigmastérol et  $\beta$ -sitostérol.
- ✓ Matières minérales (1 à 1.5 %), (Mn, Mg, P, Cu, Ca, Zn, Fe...)
- ✓ Glucide (12 à 15 %) : glucose, fructose, gentibose, xylose et ramones.
- ✓ Vitamines : B2 ou riboflavine (56,4 à 138  $\mu\text{g/g}$ ) et B1 ou thiamine (4,0 à 0,9  $\mu\text{g/g}$ ).
- ✓ Divers, non azotés (40 %).
- ✓ Acides gras : acides palmitique, stéarique, oléique, et linoléique.
- ✓ Caroténoïdes :  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ -crocétine, crocine (10 %) ,  $\alpha$  et  $\beta$ -carotène, lycopène, et zéaxanthine.
- ✓ Huiles essentielles (0,3 à 2,0 %) : où domine le safranal (60 %).

Ces proportions peuvent varier en raison des conditions de croissance et du pays d'origine (Christodoulou *et al.*, 2015).

### II.1. Principaux composants du safran

Le safran a fait l'objet de recherches phytochimiques et biochimiques approfondies en raison de son large éventail d'utilisations médicinales ainsi que de divers composants bioactifs. Les principaux métabolites secondaires du safran sont la crocine, l'acide crocétique, la picrocrocine et le safranal (Palomares, 2015).

#### II.1.1. Caroténoïdes

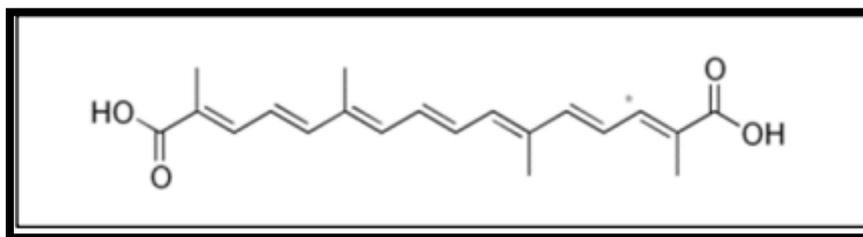
Les caroténoïdes sont l'un des principaux composants du safran. Ce sont des pigments naturels jaunes et oranges. Leur synthèse se fait dans les organites subcellulaires du safran par des réactions enzymatiques. Les principaux caroténoïdes retrouvés plus dans le safran tels la

crocétine et la crocine. Ils contiennent également la zéaxanthine, le lycopène et  $\alpha$ -et  $\beta$ -carotènes (Palomares, 2015).

### II.1.1.1. La crocétine

La crocétine (figure8) appartient à la grande famille des colorants naturels connus sous le nom de caroténoïdes, mais elle n'a pas la fonction de provitamine. La majorité des constituants de cette classe sont des hydrocarbures, dont la formule générale est  $C_{40}H_{56}$ , ou des dérivés oxygénés. Cependant, il existe un petit groupe de caroténoïdes ayant des groupes carboxyliques et acides qui ne peuvent être inclus dans la structure chimique générale. La crocétine (l'aglycon de la crocine), l'acide 8,8-diapo-8,8-caroténoïque, appartient à ce petit groupe. Elle se caractérise par une structure diterpénique et symétrique avec sept doubles liaisons et quatre groupes méthyles. Sa structure chimique est  $C_{20}H_{24}O_4$  et son poids moléculaire est de 328,4g/mol, avec un point de fusion de  $285^{\circ}C$ , alors qu'en solution, elle a une couleur jaune. Elle est légèrement soluble dans une solution aqueuse basique ( $20 \mu m$  à pH 8), mais elle est très soluble dans les bases organiques, telles que la pyridine. Si la concentration dépasse sa solubilité en milieu aqueux, un précipité jaune se forme (Christodoulou *et al.*, 2015).

La crocétine est principalement citée pour ses propriétés antioxydantes et est le constituant du safran le plus récent qui fait l'objet d'une étude continue, en tant que métabolite de la crocine (Christodoulou *et al.*, 2015).

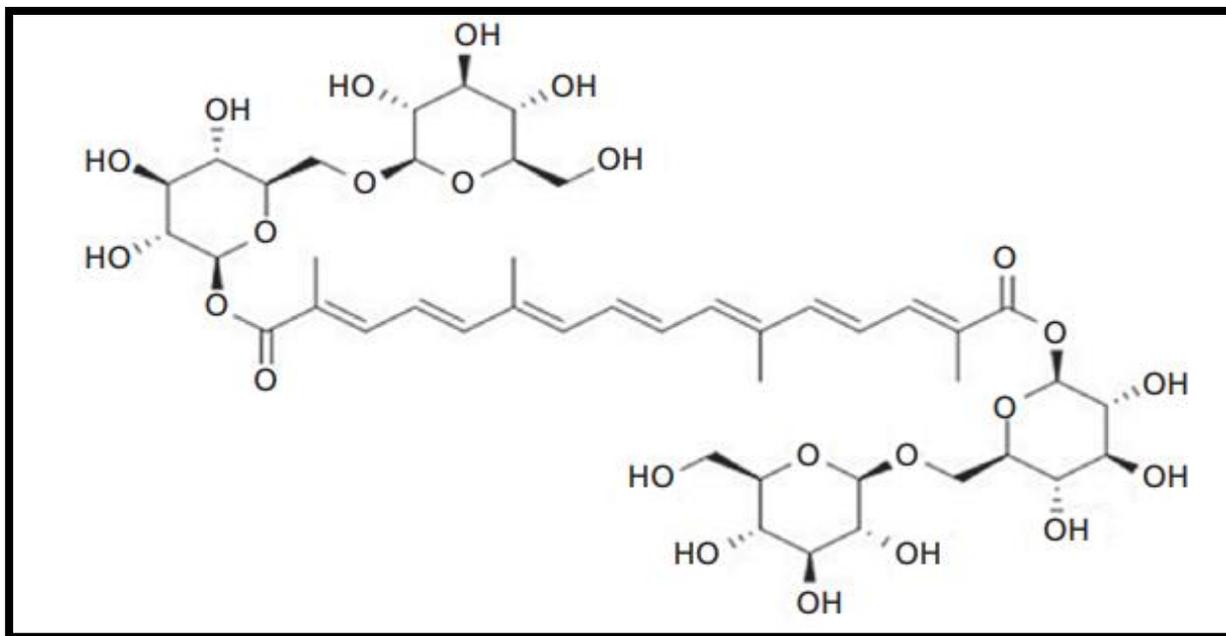


**Figure 8:** structure chimique de la crocétine (Abu-Izneid *et al.*, 2020).

### II.1.1.2. La crocine

La crocine est un agent de couleur et pigments de carotènes hydrosolubles des stigmates de *Crocus sativus L.* Il y a quatre analogues chimiques de crocine, y compris les crocines 1 à 4 (la trans-crocine 4, la trans-crocine 3, la trans-crocine 2, la tans-crocine 4). Tous ces analogues sont des glycosides de la transcrocétine, comme un dérivé caroténoïde. Parmi les quatre crocines mentionnées ci-dessus, la crocine 1 (crocine; alpha-crocine; ester digentiobiose de crocétine) est la plus abondante dans le safran et a été étudiée en détail pour ses effets pharmacologiques. La crocine avec la structure chimique de  $C_{44}H_{64}O_{24}$  (Figure9) est le principal pigment jaune rougeâtre du safran. (Veisi *et al.*, 2020 ; Arezoo *et al.*, 2022 ).

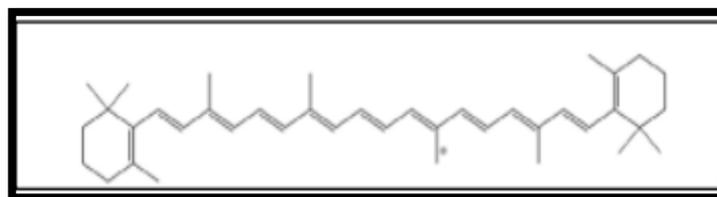
Les crocines sont des apocaroténoïdes inhabituels car leurs anneaux glycosides terminaux leur confèrent une grande solubilité. Ces pigments sont détectés dans les lobes rouges des stigmates de la fleur de *crocus sativus* et leur teneur est proportionnelle à la couleur et à l'indice de qualité de safran (Avila-Sosa *et al.*, 2022).



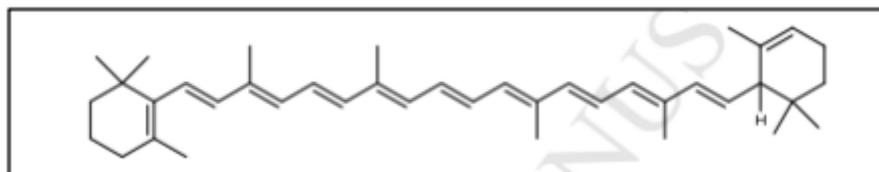
**Figure 9:** Structure de la crocine (Christodoulou *et al.*, 2015).

### II.1.1.3. Le $\beta$ -carotène et l' $\alpha$ -carotène

Ils sont présents dans le safran à des quantités infimes mais ils ont tous de même leur importance. Ils sont considérés comme « provitamine A ». L' $\alpha$ -carotène pourrait se transformer en vitamine A dans l'organisme mais cette conversion est plus efficace pour le bêta-carotène. Ils sont des pigments colorés de safran qui sont connus par leurs fonctions physiologiques pertinentes (figure10et 11) (Milani *et al.*, 2017).



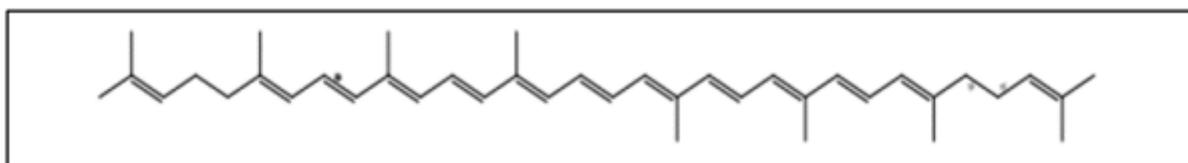
**Figure 10:** structure chimique de  $\beta$ -carotène (Mykhailenko *et al.*, 2019).



**Figure 11:** structure chimique de  $\alpha$ -carotène (Mykhailenko *et al.*, 2019).

#### II.1.1.4. Le lycopène

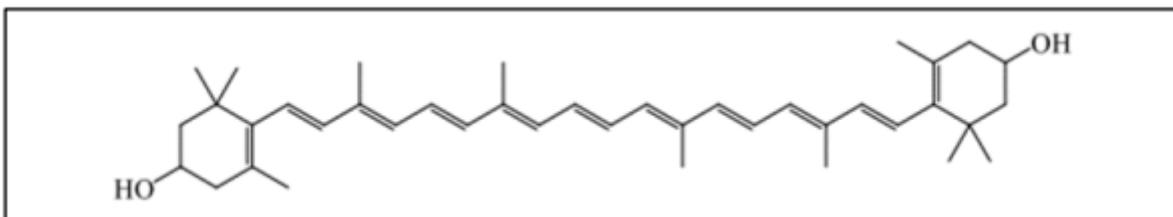
Le lycopène  $C_{40}H_{56}$  (figure 12) est un caroténoïde parmi les caroténoïdes fonctionnels non polaires prédominants. C'est un pigment naturel de safran. Après ingestion, il subit une série de modifications dans l'organisme par réaction avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS et RNS respectivement) (Ribeiro *et al.*, 2018).



**Figure 12:** structure chimique de lycopène (Mykhailenko *et al.*, 2019).

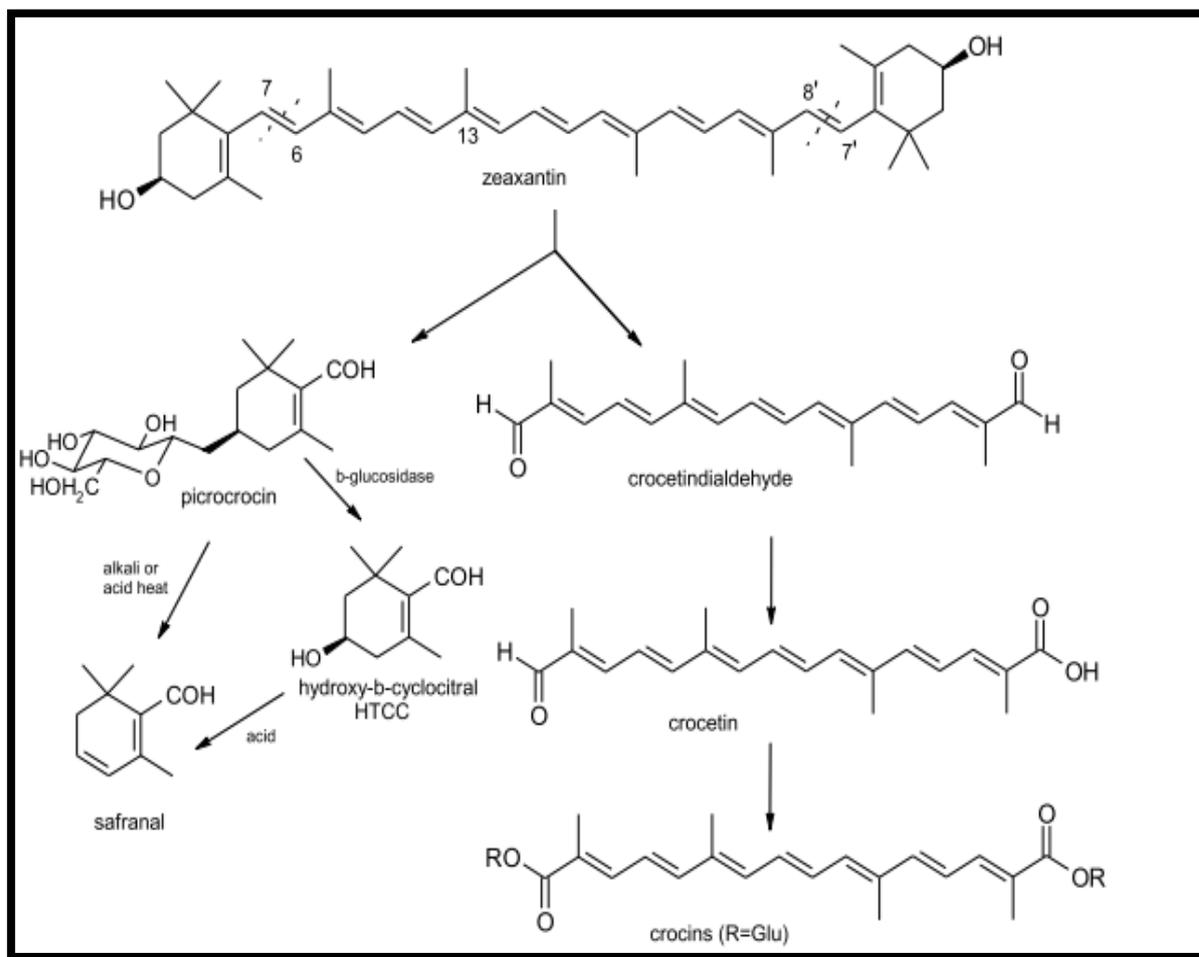
#### II.1.1.5. La zéaxanthine

La zéaxanthine  $C_{40}H_{56}O_2$  (figure 13) appartenant à la famille des caroténoïdes, est l'un des caroténoïdes naturellement présent dans la rétine de l'œil humain appelé « le pigment de la vision » (Borel, 2011).



**Figure 13:** structure chimique de zéaxanthine ( Mykhailenko *et al.*, 2019).

Le clivage bio-oxydatif du zéaxanthine, caroténoïde oxygéné en  $C_{40}$ , entraîne la production indépendante de pigments apocaroténoïdes en  $C_{20}$ , la picrocrocine et le safranal. Au cours du séchage de la matière première, l'aglycone 4-hydroxy-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde (HTCC, le produit de la  $\beta$ -glucosidase de la picrocrocine) est converti en safranal (Figure 14) (Mykhailenko *et al.*, 2019).



**Figure14:** la conversion chimique et enzymatique de la picrocrocine en safranal et HTCC à partir de la zéaxanthine dans le safran (Mykhailenko *et al.*, 2019).

## II.2. Monoterpénoïdes

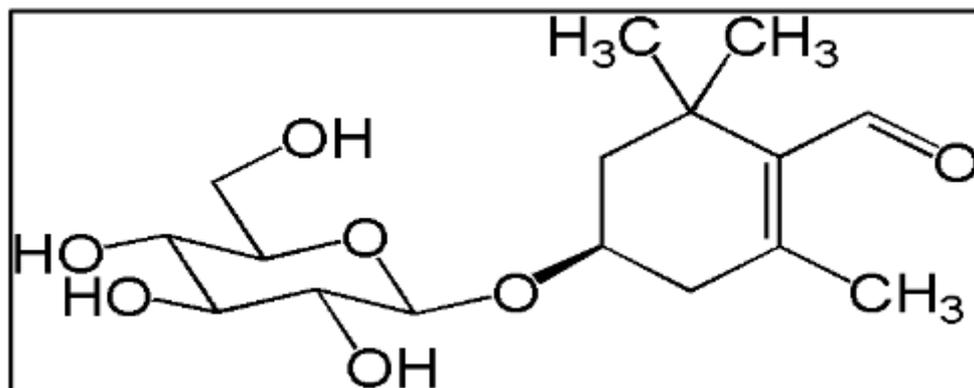
Les monoterpénoïdes ont été identifiés dans le stigmate, représentés par le safranal et la picrocrocine, qui expliquent l'arôme et l'amertume de *C.sativus* respectivement. La picrocrocine est le précurseur du safranal (xue *et al.*, 2023).

### II.2.1. La picrocrocine

La saveur piquante du safran provient d'un glucoside amer appelé picrocrocine. La picrocrocine a la formule chimique  $C_{16}H_{26}O_7$  (figure 15) et est connue scientifiquement sous le nom de 4-hydroxy-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde. La picrocrocine, de poids moléculaire de 330,37 g/mol, est un glycoside incolore agissant comme substance précurseur du safranal. C'est le composé majeur dans le safran de nature monoterpène (Ul Gani Mir *et al.*, 2022).

Ce composé n'a été identifié que dans le genre *crocus*, dont la seule espèce comestible est *crocus sativus*, par conséquent la picrocine est un marqueur moléculaire de safran, dont le goût ne peut pas être imité à partir d'autres épices, et il peut servir à identifier le vrai safran.

La picrocrocine a été isolée pour la première fois dans les stigmates de *crocus sativus*. La teneur en picrocrocine varie entre 7 % et 16 % dans les stigmates séchés de *crocus sativus* (Moratalla *et al.*, 2019).

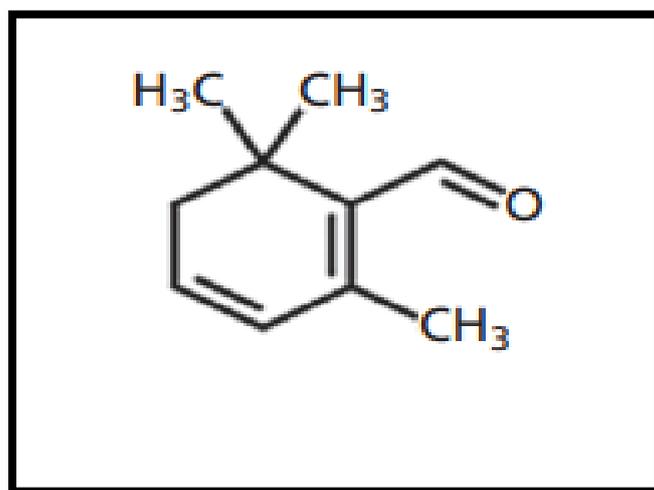


**Figure 15:** Structure de picrocrocine (Palomares, 2015).

### II.2.2. Le safranal

Le safranal (2,6,6-triméthyl-1,3-cyclohexadiène-1-carboxaldéhyde) de formule brute C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O (figure 16). C'est un aldéhyde monoterpène et le composant volatil de l'huile essentielle de safran. Le HTCC (hydroxy-β-cyclocitral ou 4-hydroxy-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde) est considéré par de nombreux auteurs comme un précurseur du safranal. Ce composé est obtenu par hydrolyse chimique ou enzymatique (dissociation) ou lorsque la matière végétale est déshydratée et transformée en safranal, mais cela se produit également en raison des processus de manipulation et de stockage (Avila-Sosa *et al.*, 2022).

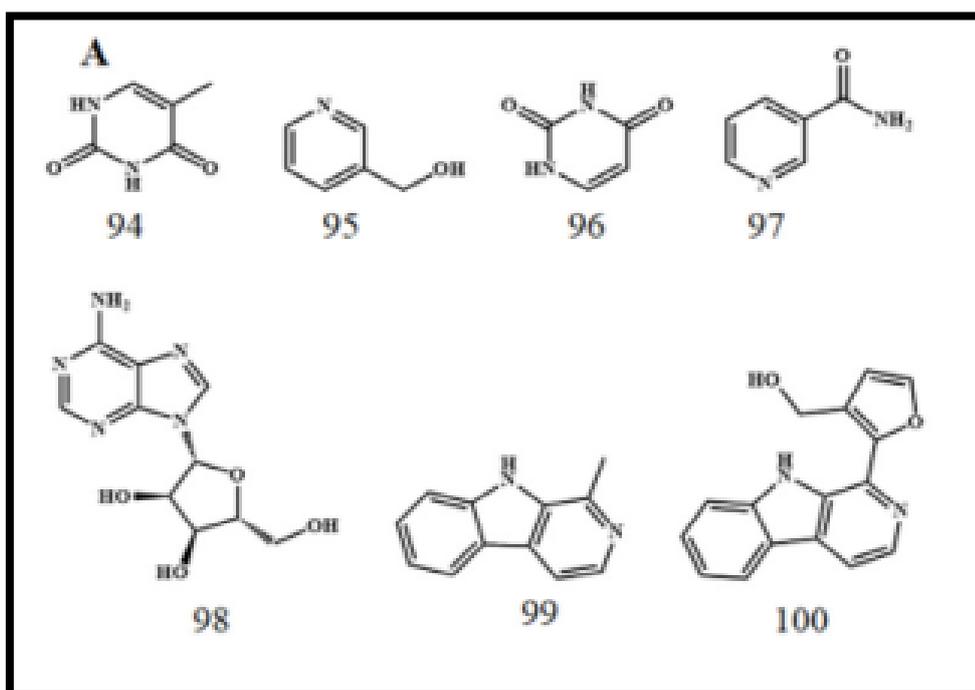
Le safranal représente 70 % de la fraction volatile, est principalement responsable de l'arôme du safran. Il n'y a pas d'odeur sur la stigmatisation fraîche. L'odeur distinctive apparaît pendant la phase de séchage et de stockage du safran (Christodoulou *et al.*, 2015).



**Figure 16:** Structure du safranal (Christodoulou *et al.*, 2015).

### II.3. Alcaloïdes

Un alcaloïde est une substance organique azotée d'origine végétale, à caractère alcalin et présentant une structure complexe (saulnier, 1998). Les alcaloïdes isolés et identifiés dans le safran sont à sept (Figure 17), le 5-méthyl-uracile  $C_5H_6N_2O_2$ , le pyridin-3-ylméthanol ( $C_6H_7NO$ ) et l'uracile ( $C_4H_4N_2O_2$ ), Nicotinamide ( $C_6H_6N_2O$ ), Adenosine ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ), Harman ( $C_{12}H_{10}N_2$ ) et Tribulusterine ( $C_{16}H_{12}N_2O_2$ ) (xue *et al.*, 2023).



**Figure 17:** Structures chimiques des alcaloïdes isolés dans le safran (le 5-méthyl-uracile (94), le pyridin-3-ylméthanol (95) et l'uracile (96), Nicotinamide (97), Adenosine (98), Harman (99), Tribulusterine (100)) (xue *et al.*, 2023).

### II.4. Flavonoïdes

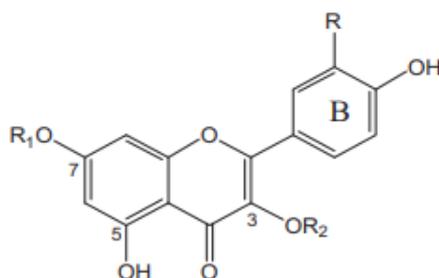
Les flavonoïdes sont des substances généralement colorées trouvés dans de nombreuses plantes, dont *crocus sativus*. C'est la molécule bioactive la plus abondante chez *c. sativus*. Ils se composent principalement de flavonols et de leurs glycosides (xue *et al.*, 2023).

Le kaempférol est un flavonol unique dans les stigmates de *C. sativus* et le niveau de glucosides de kaempférol varie au cours du développement des stigmates en corrélation avec les niveaux d'expression de CsGT45 à tous les stades de développement. Moraga et ses coauteurs ont découvert que CsGT45 est une enzyme active jouant un rôle spécifique dans la production de glycosides flavonoïdes chez *C. sativus*. Les flavones présentent un large éventail d'activités biologiques, activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et chimiopréventives du cancer (Mykhailenko *et al.*, 2019).

La glycosylation des flavonols aux positions 3,7 et 4-OH chez *C. sativus* entraîne la formation d'une chaîne de flavonols. Trois glucosides de nature kaempférolique ont été signalés, à savoir:

- ✓ le kaempférol 7-O sophoroside (K7OS)
- ✓ le kaempférol 3,7,4 triglucoside (K374T)
- ✓ le kaempférol 3-O sophroside 7-O glucopyranoside (K3OS7OG)

En plus des kaempférols, il existe d'autres flavanols présents dans les pétales de *crocus sativus* qui sont la quercétine et l'isorhamnétine (figure 18) (ul Gani Mir *et al.*, 2022).

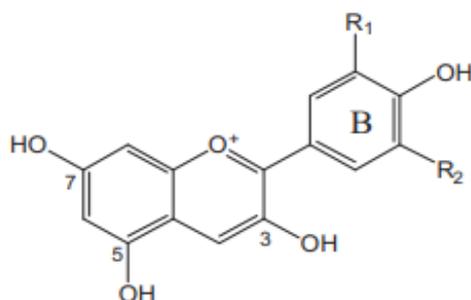


Flavonols	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Kaempferol	H	H or Glycosyl	H or Glycosyl
Quercetin	OH	H or Glycosyl	H or Glycosyl
Isorhamnetin	OCH <sub>3</sub>	H or Glycosyl	H or Glycosyl

**Figure18:** structure d'un flavanol (Les radicaux R diffèrent en fonction des flavanols rencontrés) (Goupy *et al.*, 2013).

## II.5. Anthocyanes

Des études antérieures sur *C. sativus* ont montré sa richesse en anthocyanes. Les couleurs cyaniques (mauve) des fleurs de *C. sativus* seraient principalement à base de delphinidine et de pétunidine avec des traces de dérivés de malvidine (Figure19) (Goupy *et al.*, 2013).

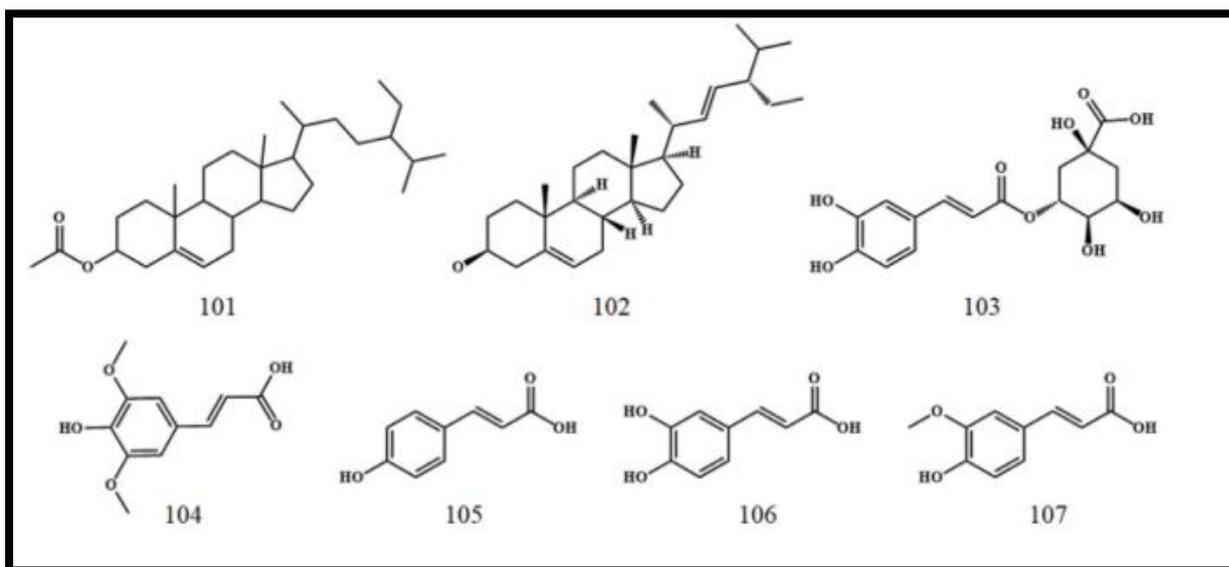


Anthocyanidins	R1	R2
Delphinidin	OH	OH
Petunidin	OH	OCH <sub>3</sub>
Malvidin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

**Figure 19:** Structures des anthocyanidines (Les radicaux R diffèrent en fonction des anthocyanes rencontrés) (Goupy *et al.*, 2013).

## II.6. Stéroïdes et phénylpropanoïdes

Moins de types de stéroïdes sont présents dans les stigmates et les pétales. En particulier, seuls deux phytostérols, le bêta-sitostérol (C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O) et le stigmastérol (C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O), ont été identifiés dans les stigmates, tandis qu'aucun stéroïde n'a été détecté dans les pétales. Les phénylpropanoïdes sont des composés où un groupe phényle est lié à trois carbones. Au total, quatre composés d'acide phénylpropionique ont été isolés des stigmates et des pétales : l'acide chlorogénique (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>), l'acide sinapique (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>), l'acide p-coumarique (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), l'acide caféique (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>) et l'acide férulique (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>). Parmi eux, le premier est un ester formé par la condensation de l'acide caféique et de l'acide quinique. Ces composés sont principalement présents dans les stigmates, avec seulement l'acide sinapique présent également dans les pétales, ce qui indique une composition chimique distincte entre les deux parties de la plante. (xue *et al.*, 2023).



**Figure 20:** Structures chimiques des stéroïdes et des phénylpropanoïdes b-sitostérol (101), stigmasterol (102), l'acide chlorogénique (103), l'acide sinapique (104), l'acide p-coumarique (105), l'acide caféique (106) et l'acide férulique (107) (xue *et al.*, 2023).

# Chapitre III

## Activités biologiques du *crocus sativus* L



III. Activités biologiques du *crocus sativus L.*

Diverses propriétés pharmacologiques des différentes parties du safran ont été étudiées par plusieurs chercheurs (figure 21).

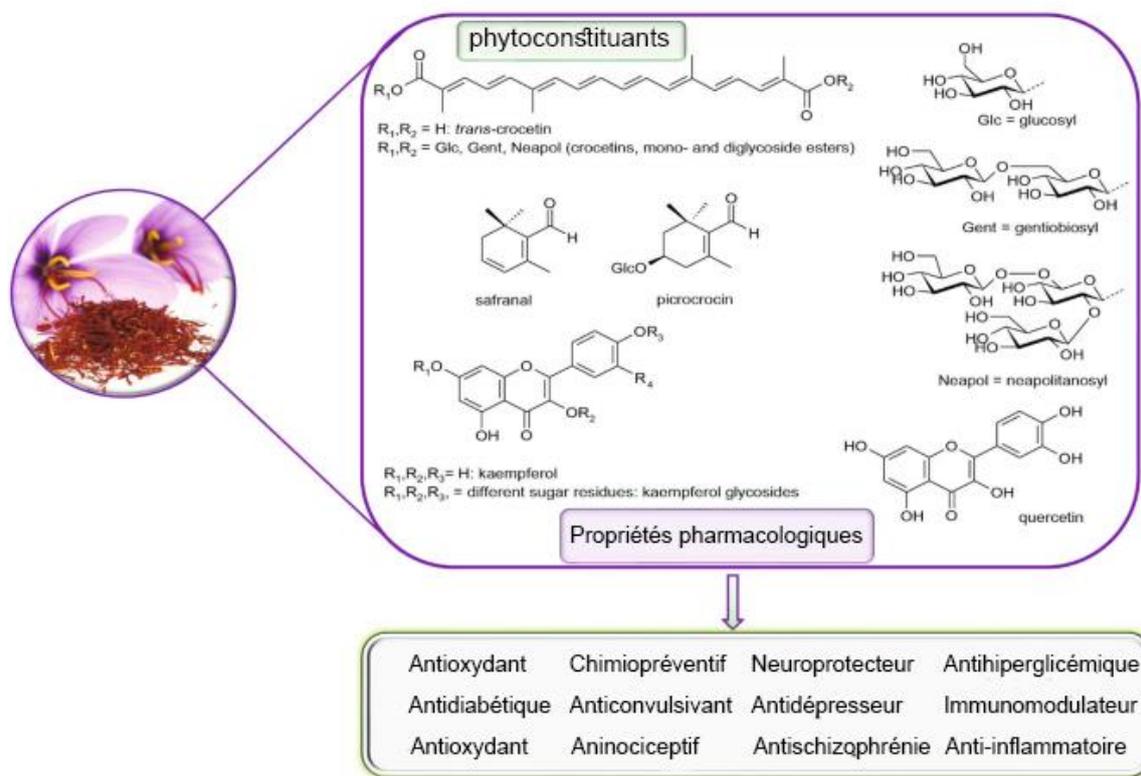


Figure 21: Les principaux phytoconstituants de *C. sativus L* et leurs propriétés pharmacologiques (Monica *et al.*, 2022).

III.1. Activité antimicrobienne

Les infections bactériennes peuvent engendrer diverses maladies comme la pneumonie, l'otite, la diarrhée et les infections cutanées. Le traitement principal contre ces infections repose sur l'utilisation d'antibiotiques. Bien qu'efficaces dans la plupart des cas, l'usage répandu des antibiotiques a conduit à l'émergence de la résistance antibiotique. De plus, les antibiotiques peuvent perturber la flore microbienne normale, ce qui peut causer des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux, des diarrhées et des réactions allergiques. Pour cette raison, les traitements naturels alternatifs qui possèdent des propriétés antibactériennes prouvées sont devenus une importante alternative antimicrobienne (Ungureanu *et al.*, 2017).

Kakouri *et al.* (2017) ont examiné l'efficacité antimicrobienne de deux extraits de pétales de *C. sativus*. L'un des extraits comprenait la fraction aglycone des flavonoïdes, tandis que l'autre contenait des glycosides de flavonoïdes. L'activité antimicrobienne de ces extraits a été évaluée contre six espèces bactériennes à l'aide d'un test de diffusion en puits. L'extrait

contenant les glycosides de flavonoïdes a montré une activité antimicrobienne faible, alors que l'extrait de pétales contenant des aglycones a présenté la meilleure activité antimicrobienne.

En raison de la nature chimique particulière de la crocine, Muzaffar et ses collaborateurs (2016) ont rapporté que l'extrait méthanolique de crocine présente une activité antibactérienne particulièrement élevée contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, comparativement à d'autres pigments de safran. Leur étude a révélé que l'effet antibactérien de la crocine était comparable à celui du chloramphénicol et de la ciprofloxacine, des antibiotiques standards, à une concentration de 100 µg/mL.

### III.2. Activité antioxydante

Le stress oxydatif est défini comme le déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, en faveur des oxydants, avec un potentiel destructeur et pathogène (Bukhari *et al.*, 2015).

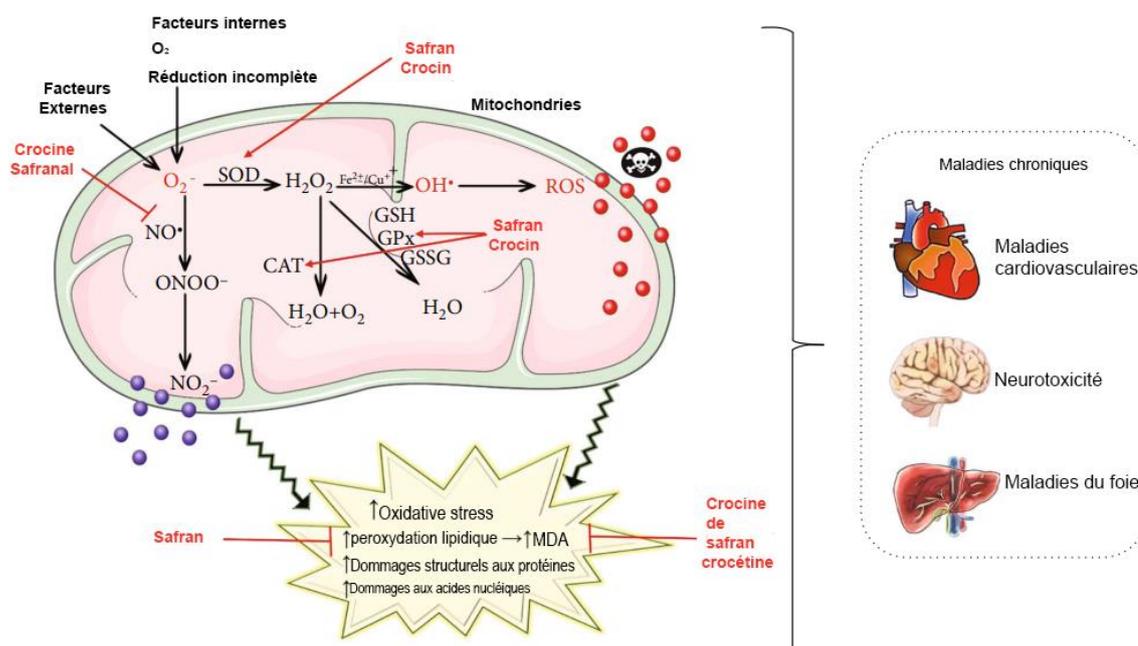
Selon son intensité, le stress oxydatif peut se produire au niveau intracellulaire ou extracellulaire. Le stress oxydatif intracellulaire peut provoquer une nécrose cellulaire ou une désorganisation cellulaire plus ou moins marquée, avec des effets catastrophiques dans le cas d'une cellule qui ne peut pas se reproduire. Le stress oxydatif extracellulaire est également cytotoxique. Parmi les constituants du safran, la crocétine qui a une activité antioxydante plus forte que le safranal (Sharifi *et al.*, 2020).

Une étude réalisée pour évaluer l'activité antioxydante des cormes, des pétales et des feuilles de safran a montré que l'extrait des feuilles éprouve une meilleure activité antioxydante via l'inhibition totale de l'oxydation du β-carotène à 10 µg/mL et une activité de piégeage du DPPH plus élevée que celles rapportées pour les sources traditionnelles d'antioxydants. Un effet similaire a été montré avec l'extrait de pétale, en revanche, l'extrait de cormes était un antioxydant faible (Bukhari *et al.*, 2015).

Le traitement au safran et ses composants (safranal et crocine) a diminué les niveaux d'oxyde nitrique (NO), d'oxyde nitrique synthase induite (iNOS) et la génération d'ions peroxy nitrite et ont empêché la libération de cytochrome c. Les constituants du safran ont réduit la peroxydation des lipides et empêché l'augmentation des marqueurs de stress oxydatif induits par le diazinon grâce à une activité de neutralisation des radicaux libres (Bukhari *et al.*, 2015).

La crocine augmente l'activité des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPx et réduit les niveaux de MDA et la peroxydation des lipides (Monica *et al.*, 2022).

Un schéma récapitulatif des mécanismes antioxydants les plus représentatifs des composés végétaux de *Crocus sativus* L. est présenté dans la figure 22.



**Figure 22:** Schéma illustratif des différentes voies de formation des ROS et de leur impact sur la santé. Les composés bioactifs de *Crocus sativus L.* interfèrent avec ces mécanismes et ont des effets bénéfiques sur la santé humaine (Monica *et al.*, 2022).

### III.3. Activité anti-Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence chez les personnes âgées. Les études de population indiquent que l'incidence et la prévalence de la démence d'Alzheimer augmentent significativement avec l'âge, particulièrement après 65 ans. Cliniquement, cette maladie se manifeste par un déclin progressif des capacités intellectuelles et mentales, une difficulté croissante à accomplir les tâches quotidiennes, ainsi que des changements continus dans la personnalité et le comportement (Saeedi et Rashidy, 2021).

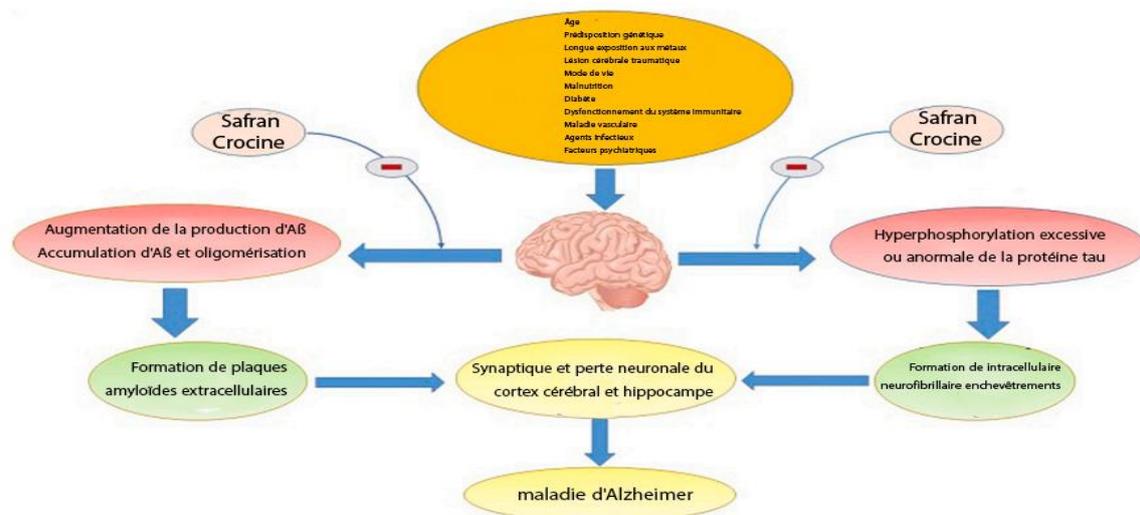
La recherche clinique a confirmé l'efficacité de *C. sativus* dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé, 54 patients atteints de MA légère à modérée ont été divisés en deux groupes : l'un recevant 30 mg/jour de stigma de *C. sativus* et l'autre recevant 10 mg/jour de donépézil. Après 22 semaines, le groupe traité avec l'extrait de stigma a présenté moins d'effets indésirables que le groupe sous donépézil, tout en montrant des effets similaires dans le traitement de la MA légère à modérée. Ces résultats préliminaires suggèrent que l'extrait de *C. sativus* pourrait être bénéfique pour les patients souffrant de MA légère à modérée (Akhondzadeh *et al.*, 2010).

Dans une étude parallèle, 68 patients atteints de MA modérée à sévère ont été divisés en deux groupes et ont reçu soit de la mémantine (20 mg/jour), soit de l'extrait de *C. sativus* (30

mg/jour) pendant une période de 12 mois. Une efficacité comparable à celle de la mémantine a été observée dans le groupe recevant la capsule de *C. sativus* (Farokhnia *et al.*, 2014).

Dans un autre essai randomisé, contrôlé par placebo, 46 patients souffrant d'une maladie légère à modérée ont reçu chaque jour une gélule de 30 mg de *C. sativus* ou un placebo. Après 16 semaines, *C. sativus* a produit des effets cognitifs supérieurs à ceux du placebo tout en n'ayant aucun effet secondaire négatif. Les résultats suggèrent que *C. sativus* est, au moins temporairement, un traitement sûr et efficace pour la MA légère à modérée. *C. sativus* a un effet thérapeutique sur les troubles cognitifs légers et le déclin cognitif chez les patients atteints de la MA et a souvent un effet synergique avec d'autres suppléments nutritionnels, ce qui suggère que *C. sativus* peut être utilisé comme source naturelle de médicaments pour la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes (Akhondzadeh *et al.*, 2010).

La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise pathologiquement par le dépôt de fibres A $\beta$  dans le cerveau. Une récente étude *in vitro* a démontré que l'extrait eau-méthanol (50:50, v/v) des stigmates de *Crocus sativus* possédait de fortes propriétés antioxydantes et inhibait la fibrillogénèse A $\beta$  de manière dose-dépendante et dans le temps. Ces résultats suggèrent que les composants des stigmates de *Crocus sativus* pourraient potentiellement être utilisés pour inhiber l'agrégation et le dépôt d'A $\beta$  dans le cerveau humain. Dans les modèles animaux, l'injection intraventriculaire de streptozocine (STZ) chez les rongeurs est souvent utilisée pour simuler la MA. Chez les rats mâles, la crocine (à une dose de 30 mg/kg) a démontré une amélioration de l'apprentissage spatial et associatif ainsi que des troubles de la mémoire dans ce modèle de MA induite par la STZ. De plus, l'administration orale de crocine à une dose de 100 mg/kg pendant 21 jours a permis de prévenir les déficits de mémoire spatiale et le stress oxydatif induits par la STZ chez les rats (figure23) (Saeedi et Rashidy, 2021).



**Figure 23:** Voies proposées pour la promotion de la maladie d'Alzheimer par le stress chronique et effets thérapeutiques du safran (Saeedi et Rashidy, 2021).

Des études récentes ont révélé que l'administration par voie orale d'acroléine à raison de 3 mg/kg/jour entraînait une diminution des niveaux de glutathion (GSH) et une augmentation des niveaux de malondialdéhyde (MDA), de  $\beta$ -amyloïde et de phosphore (p)-Tau dans le cortex cérébral des rats. En parallèle, cela activait les voies de signalisation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK). Cependant, le traitement combiné avec la crocine a significativement amélioré les niveaux de MDA, de  $\beta$ -amyloïde et de p-Tau en régulant les voies de signalisation des MAPK. Ces résultats soulignent l'importance potentielle de la crocine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Saeedi et Rashidy, 2021).

#### III.4. Activité antidiabétique

Les composants actifs de l'extrait de stigmatite de *C. sativus* réduisent la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, et peuvent contribuer à atténuer l'hypertension, l'hyperlipidémie et d'autres complications associées au diabète (Lingli et Wenfang, 2022).

Dans une étude menée par Samarghandian et ses collaborateurs (2014) sur des rats présentant un diabète induit par la streptozotocine, l'administration d'extrait aqueux de stigmatite à des doses de 20, 40 et 80 mg/kg a entraîné une augmentation du poids corporel ainsi que des niveaux réduits de TNF- $\alpha$ , de glucose sanguin, de cholestérol et de triglycérides dans le sérum. Ces résultats suggèrent que l'extrait de stigmatite pourrait avoir un effet bénéfique en réduisant la glycémie, les risques d'hyperlipidémie et en contribuant au traitement du diabète sucré chimio-induit et de ses complications.

Jiang *et al* (2018). ont administré un extrait aqueux de stigmatite (100 mg/kg) par voie intraveineuse à des souris diabétiques par streptozotocine. La consommation d'eau, la glycémie à jeun ont toutes été significativement inférieures à celles du groupe diabétique homologue. Le cholestérol total était également plus faible, mais le cholestérol à lipoprotéines de haute densité et l'insuline étaient tous deux significativement plus élevés chez les souris diabétiques induites par la streptozotocine. L'extrait aqueux de *C. sativus* peut réduire la glycémie et les taux de lipides sanguins, ce qui suggère que *C. sativus* peut être utile dans le traitement du diabète.

Dans une autre étude, des souris C57BL/6 atteintes de diabète auto-immun induit par la streptozocine ont reçu une administration orale d'un extrait aqueux d'alcool de stigmatite (500 mg/kg) pendant 3 semaines. L'incidence de l'hypoglycémie et la production d'interleukine-17 pro-inflammatoire ont été réduites, et la production des molécules IL-10 et du facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), des facteurs anti-inflammatoires ont été augmentée dans les populations de cellules pancréatiques. Il a été démontré que l'extrait de stigmatite de *C. sativus* a un effet hypoglycémique et peut être utilisé pour traiter le diabète. La crocine, la picrocrocine,

la crocétine, le safranal et d'autres composés sont les principaux ingrédients actifs antidiabétiques de *C. sativus*, dont la crocine est le représentant (Delkhosh-Kasmaie *et al.*, 2018 ; Yaribeygi *et al.*, 2019 ; Sepahi *et al.*, 2022).

L'efficacité de *C. sativus* dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) a été démontrée par des données cliniques récentes. Dans un essai portant sur 54 patients atteints de diabète de type 2 ont été assignés au hasard à recevoir soit des capsules d'extrait de stigmate de *C. sativus* (15 mg/kg), soit un placebo. Après 8 semaines, les taux de glycémie à jeun du groupe stigma étaient significativement inférieurs à ceux du groupe placebo. L'extrait aqueux d'alcool de *C. sativus* améliore le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de DT2 en réduisant les taux sériques de LDL, de cholestérol total et de triglycérides (TG), ainsi que l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) (Milajerdi *et al.*, 2018).

### III.5. Activité anticonvulsivante

L'effet anticonvulsivant du safran a été examiné chez des souris à l'aide de tests au pentylène-tétrazole (PTZ) (provoquer des convulsions généralisées) et l'électrochoc maximal (MES) et à l'aide d'extraits aqueux (0,08-0,8 g/kg) et éthanoliques (20-40 mg/kg) de safran. Dans le test du PTZ, il a été observé un retard dans le déclenchement des convulsions toniques, sans toutefois offrir une protection complète contre la mortalité. Dans le cas des tests MES, il a été observé que les extraits aqueux et éthanoliques réduisent la durée des convulsions toniques (ul Gani Mir *et al.*, 2022).

Les effets anticonvulsivants du safranal et de la crocine ont été étudiés sur des souris souffrant de convulsions induites par le PTZ. Le safranal (0,15 et 0,35 mg/kg de poids corporel) a permis de réduire la durée des crises, de retarder le début des convulsions toniques et de prévenir la mortalité chez les souris. Le safran a démontré une activité antiépileptique considérable en fonction de la dose dans un modèle de crise induite par le PTZ à des doses de 400 et 800 mg/kg. Cependant, l'administration de crocine (200 mg/kg) n'a pas montré d'activité anticonvulsivante. Dans une autre étude, l'administration de safranal (72,75, 145,5 et 291 mg/kg) a réduit la fréquence des crises cloniques minimales (MCS) et des crises tonico-cloniques généralisées (GTCS) (ul Gani Mir *et al.*, 2022).

### III.6. Activité hypotensive

L'effet de l'extrait hydro-alcoolique des stigmates de *C. sativus* (200 mg/kg/jour, par voie orale pendant 5 semaines) sur la pression sanguine et l'histologie de l'aorte a été étudié chez des rats normotendus et hypertendus. L'hypertension a été induite par l'administration de L-NAME (40 mg/kg/jour) dans l'eau de boisson. L'extrait de safran a empêché l'élévation de la pression artérielle à partir de la troisième semaine de traitement et a empêché la reconstruction de l'aorte chez les rats hypertendus (Nasiri *et al.*, 2015).

Les propriétés hypotensives du safran sont dues à ses principaux composés phytochimiques, la crocine et le safranal. Ces composés ont montré des effets dose-dépendants sur la pression artérielle moyenne. L'administration intraveineuse de safranal (1 mg/kg) et de crocine (200 mg/kg) à des rats normotendus et hypertendus a provoqué une réduction de la pression artérielle moyenne, respectivement (Imenshahidi *et al.*, 2010).

### III.7. Activité anticancéreuse

Il a été prouvé que le safranal, la picrocrocine, la crocétine et la crocine contenus dans le stigmate ont un effet antitumoral évident, en particulier un effet thérapeutique sur le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer gastrique, le cancer de l'utérus, le cancer du poumon, le cancer du col de l'utérus et d'autres cancers (Veisi *et al.*, 2020).

Les mécanismes anticancéreux possibles de *C. sativus* comprennent la promotion de l'apoptose des cellules cancéreuses, l'inhibition de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules pour jouer un rôle préventif et thérapeutique. Compte tenu de l'activité antitumorale et de la toxicité, la crocine est devenu l'un des médicaments anticancéreux les plus prometteurs parmi les composants actifs de *C. sativus* (Veisi *et al.*, 2020).

L'administration orale de l'extrait de stigmate de *C. sativus* (200 mg/kg) a prolongé la vie de souris présentant des métastases endopéroniales de sarcome-180 (S-180), de carcinome Ascites d'Ehrlich (EAC) et d'ASCITES de Dalton (DLA), de 111,0 %, 83,5 % et 112,5 %, respectivement. Les paramètres hématologiques et biochimiques des études toxicologiques se situaient dans les fourchettes normales, ce qui indique la valeur potentielle de *C. sativus* en tant qu'agent anticancéreux (Nair *et al.*, 1991).

#### III.7.1. Cancer du sein

Dans l'expérience visant à induire le cancer du sein dans la lignée cellulaire 4T1 de souris femelles, les niveaux de Bax/Bcl-2 et de caspase-3 chez les souris traitées avec un extrait d'eau de stigmate étaient significativement plus élevés que chez les autres témoins, ce qui indique que l'extrait de stigmate peut favoriser la croissance du cancer. Favoriser l'apoptose en augmentant les niveaux de Bax/Bcl-2 et de caspase-3 chez les souris atteintes d'un cancer du sein (Ahmadabadi *et al.*, 2021).

#### III.7.2. Cancer de la prostate et colorectal

A différentes concentrations (100, 200, 400, 600, 800, 1600 et 3200 µg/ml), l'extrait aqueux de stigma a été appliqué à des cellules humaines de cancer de la prostate (PC). Le groupe de 1600 µg/ml a montré une granulation sévère, une réduction du volume cellulaire et une mort cellulaire partielle après 72h. L'inhibition des cellules de la prostate humaine par l'extrait aqueux de stigma était dépendante de la dose. Lors d'expériences sur le cancer colorectal chez le rat, un traitement à long terme avec la crocine (400mg/kg) a amélioré le taux de survie des

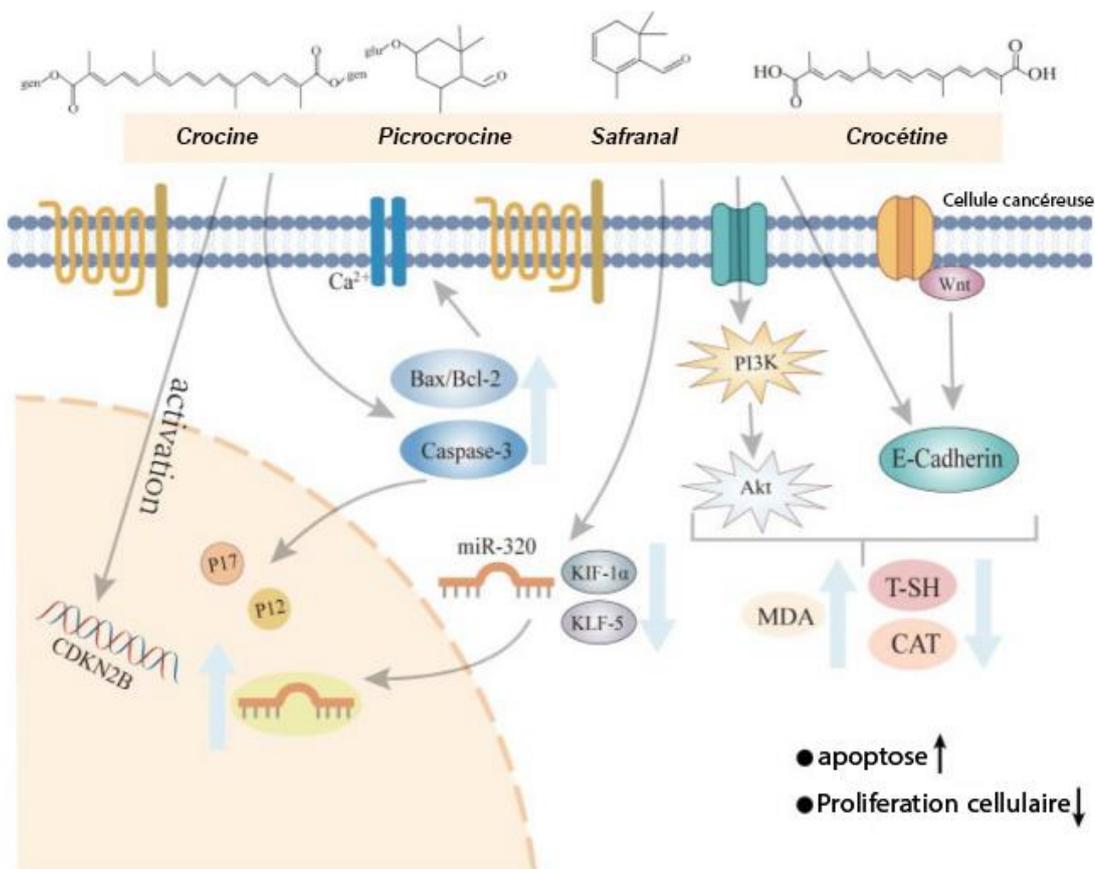
rats atteints de cancer colorectal sans provoquer d'effets toxiques significatifs (Ahmadnia *et al.*, 2020).

### III.7.3. Cancer du côlon et cancer gastrique

Amerizadeh *et al.* (2018) ont examiné l'effet de la crocine sur un modèle murin de cancer du côlon. Les résultats révèlent que les niveaux de thiol total (T-SH) et de catalase (CAT) ont diminué, et que l'activité MDA a augmenté, tandis que la taille et le nombre de tumeurs du côlon étaient plus petits et moins nombreux chez les souris traitées que dans le groupe témoin. En utilisant la cytométrie de flux, l'inhibition de l'activité de la crocine sur la prolifération des cellules HCT116 a été identifiée, et les niveaux d'expression de plusieurs gènes ont été évalués.

Le mécanisme d'action de la crocétine sur les cellules cancéreuses gastriques a démontré qu'elle inhibe la migration, l'invasion et la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules cancéreuses gastriques, et que l'expression de KLF5 et de HIF-1a diminue, tandis que l'expression de Mir 320 augmente. La crocétine empêche les cellules cancéreuses gastriques de migrer, d'envahir et de subir la transition épithélio-mésenchymateuse, qui est médiée par Wnt/PI3K, Mir-320 / KLF5 / HIF-1a (Khodir *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2019).

Liu *et al* (2022) ont constaté que l'extrait de *C. sativus* et ses composants actifs protègent contre les dommages aux organes cancéreux en inhibant le stress oxydatif et en activant les voies de signalisation Wnt/PI3K et miR-320 / KLF5 / HIF-1a. L'inhibition des cellules cancéreuses est plus active que celle des cellules non cancéreuses, ce qui peut être considéré comme un agent anticancéreux efficace ayant de vastes implications cliniques pour le traitement du cancer (Figure 24). (Hire *et al.*, 2017).



**Figure 24:** Mécanisme anticancéreux de *C. sativus* L. et de ses composants actifs (Xue *et al.*, 2023).

### III.8. Effet sur le système urinaire

La néphropathie diabétique (DN) est une perturbation chronique de la fonction rénale qui survient chez les personnes atteintes de diabète sucré (Samsu, 2021). Bien que la pathogenèse de la DN soit complexe et multifactorielle, il a été démontré que l'inflammation et le stress oxydatif jouent un rôle clé dans l'induction et la progression de la DN (Winiarska *et al.*, 2021).

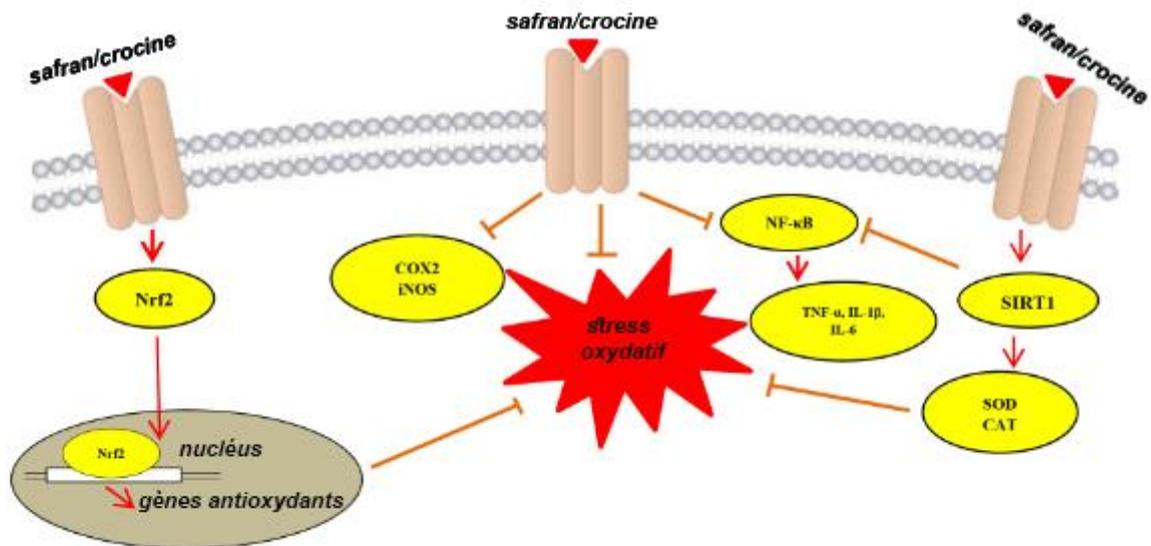
Les résultats de nombreuses études soulignent que les plantes médicinales qui ont des effets positifs sur le diabète sucré pourraient atténuer les symptômes de la DN (Liu *et al.*, 2022).

Il a été rapporté que l'administration orale quotidienne de 20 mg/kg de crocine pendant 8 semaines améliorerait le DN chez les rats diabétiques. Le traitement à la crocine a entraîné une augmentation du niveau des biomarqueurs antioxydants tels que SOD, CAT et GSH et une diminution de la concentration de MDA et d'IL-6 dans les tissus rénaux des rats (Abou-Hany *et al.*, 2018). L'effet protecteur de 50 mg/kg de crocine contre la néphropathie chez la souris s'est également accompagné avec la régulation à la baisse de NF- $\kappa$ B via l'activation de la voie de signalisation Nrf2 (Qiu *et al.*, 2020).

L'ischémie rénale, qui peut être une conséquence de l'hypertension et de la transplantation rénale, provoque des dommages oxydatifs hypoxiques et une inflammation des reins. Mohamoudzadeh *et al.* (2017) ont utilisé 5, 10, et 20 mg/kg d'extrait hydro-éthanolique de safran contre les lésions rénales aiguës induites par l'ischémie/reperfusion (IR) chez les rats. Leurs résultats ont montré que l'extrait de safran atténuait de manière dose-dépendante le niveau de créatinine, de MDA, de TNF- $\alpha$ , de molécule d'adhésion intercellulaire-1 et de filtration des leucocytes.

Dans un modèle de rat d'IR rénale unilatérale, l'administration orale de 20 mg/kg de crocine pendant 7 jours a également allégé les lésions rénales en atténuant le stress oxydatif et les réponses inflammatoires. L'attention portée aux résultats de cette étude démontre que l'amélioration des indices de la fonction rénale est associée au niveau amélioré de l'activité de la SOD et de la CAT et du glutathion (GSH) et à la diminution de la concentration de MDA et d'IL-6 chez les rats exposés à la crocine (Abou-Hany *et al.*, 2018).

Dans une étude animale réalisée par Hussain *et al.*, (2020), 100 mg/kg de crocine pendant 3 semaines ont calmé la néphrotoxicité stimulée par la doxorubicine chez les rats en exerçant un effet antioxydant et en régulant à la baisse la production de NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et la cyclo-oxygénase-2 (COX2) (figure 25 ).



**Figure 25:** Mécanismes des effets thérapeutiques du safran et de la crocine (Aanaigoudari *et al.*, 2023).

### III.9. Effet anti-obésité

Des études antérieures ont conclu que le safran avait des effets anti-obésité et anorexigènes sur des modèles de rats obèses. En outre, sa propriété de réduire le niveau de leptine dans les cas d'obésité indique que le safran réduit la masse grasseuse et augmente la sensibilité à l'insuline. Dans le protocole expérimental, les effets anti-obésité du safran et des extraits éthanoliques de safran ont été évalués. Les résultats de cette étude ont montré que l'extrait de safran réduisait significativement la consommation alimentaire chez les rats obèses par rapport au groupe témoin (Mashmoul *et al.*, 2014).

En outre, la crocine a montré une diminution notable du taux de prise de poids, du dépôt total de graisse et régule le ratio de poids de la graisse épидидymaire par rapport au corps (Mashmoul *et al.*, 2014).

### III.10. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire au niveau des tissus. L'inflammation se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction qui peut être déclenchée par divers facteurs, notamment des agents pathogènes, des cellules endommagées et des composés toxiques. Ces facteurs peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës et/ou chroniques au niveau du cœur, du pancréas, du foie, des reins, des poumons, du cerveau, du tractus intestinal et du système reproducteur, pouvant entraîner des lésions tissulaires ou des maladies (Rahmai *et al.*, 2017).

Les traitements à base de produits pour la migraine, la douleur, l'inflammation et l'arthrite sont très populaires dans la médecine traditionnelle. À cet égard, *C. sativus* a également prouvé son rôle en tant qu'anti-inflammatoire. Il a été rapporté que les ingrédients du safran tels que la crocine et le safranal supprimaient la réponse inflammatoire à la douleur et diminuaient le nombre de neutrophiles (Rahmai *et al.*, 2017).

Les crocines sont de puissants composés anti-inflammatoires sur les cellules macrophages stimulées par le LPS. Elles inhibent la cyclooxygénase-1 (COX1) et la cyclooxygénase 2 (COX2), et bloquent la production de prostaglandine-2 (PGE2) en inhibant la translocation des sous-unités p50 et p65 de NF-B. Ces propriétés anti-inflammatoires ont également été observées sur différents modèles de souris et de rats atteints d'asthme, de neuroinflammation, et de cancer du sein (El midaoui *et al.*, 2022).

Le traitement au safranal a diminué le niveau d'oxyde nitrique (NO) en tant qu'agent anti-inflammatoire, ainsi que les niveaux de TNF et d'IL-1. Les marqueurs inflammatoires, dont l'IL-1, l'IL-6, IL-8, TNF et NF-B sont des caractéristiques des maladies neurodégénératives (El midaoui *et al.*, 2022).

### III.11. Activité anti déresseur

La dépression est une maladie neurologique. La tristesse, le manque de motivation, l'insomnie et l'anorexie ont été répertoriés comme des symptômes de la dépression (Anaeigoudari, 2022).

Le safran et ses composants ont des effets antidépresseurs et anxiolytiques. La crocine (50-600mg/kg) réduit le temps d'immobilité chez les rats lors du test de natation forcée, avec une augmentation du temps d'escalade. Les extraits aqueux et éthanoliques de pétales et de stigmates de *C. sativus*, ainsi que le safranal et la crocine, ont montré une activité antidépressive chez la souris. En outre, le kaempférol, un composant des pétales de *C. sativus*, a également réduit les comportements d'immobilité chez les souris à 100 et 200mg/kg et chez les rats à une dose de 50mg/kg. La réduction du temps d'immobilité chez les rats et les souris est généralement due aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine, et c'est peut-être le mécanisme par lequel *C. sativus* exerce ses effets antidépresseurs (Monica *et al.*, 2022).

### III.12. Effet cardio-vasculaire

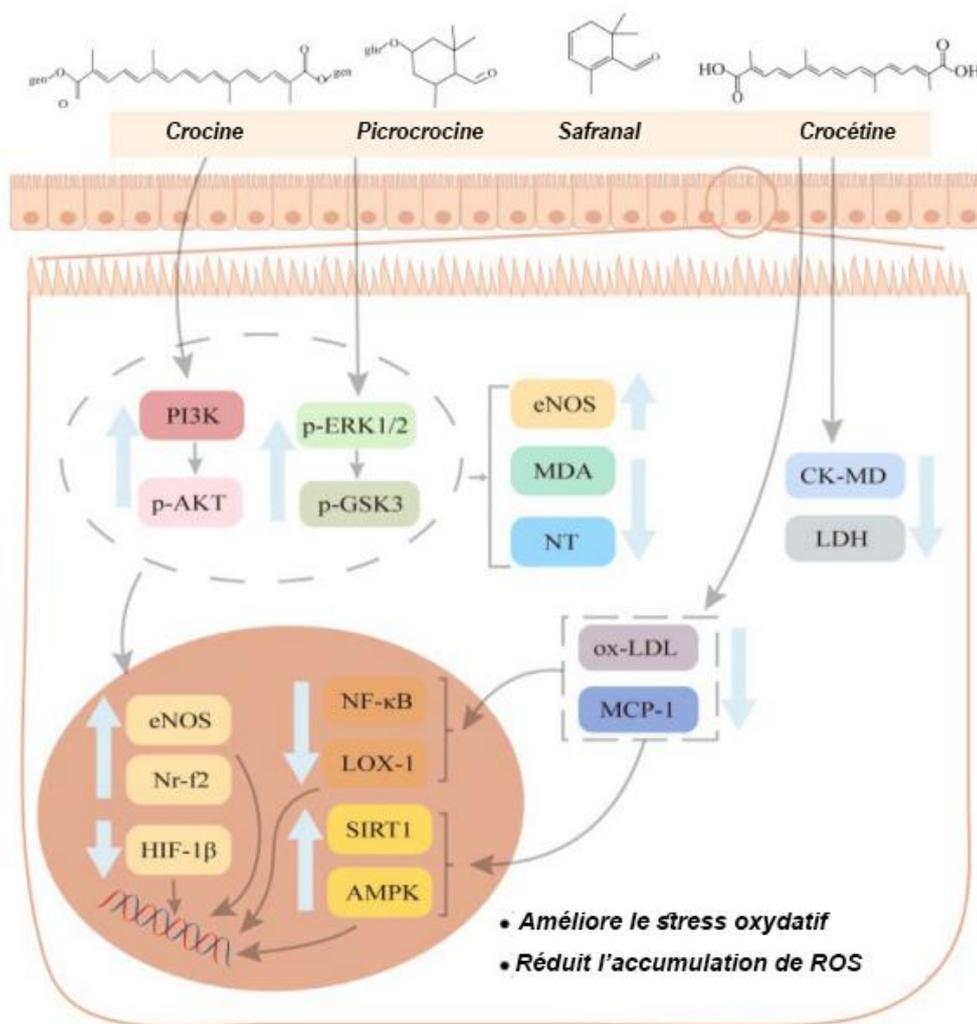
Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont considérées comme l'une des principales causes de décès dans le monde. L'athérosclérose est l'un des facteurs de risque des MCV (Tervaert, 2013). Il a été démontré que les remèdes naturels peuvent exercer des effets anti-athérosclérotiques. Des souris diabétiques athérosclérotiques ont reçu 30, 60 et 90 mg/kg/jour d'extrait aqueux de safran, de manière dose-dépendante, ont eu des effets anti-athérosclérotiques en stabilisant les plaques athérosclérotiques et en modulant les réactions inflammatoires (Christodoulou *et al.*, 2018).

Outre le stress oxydatif, l'inflammation est également une cause conséquente de l'apparition et du développement des MCV (Garcia *et al.*, 2019). L'effet de 30 mg/jour de crocine et de 30 mg/jour d'extrait aqueux de safran pendant 8 semaines chez les patients atteints de maladies coronariennes a été évalué. Les résultats ont indiqué que la crocine augmentait l'expression de SIRT1 et de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate 5' (AMPK), diminuait la production du récepteur-1 des lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées de type lectine (LOX1), du facteur nucléaire kappa B (NF-κB) et des LDL oxydées (ox-LDL). En outre, la crocine et l'extrait de safran ont tous deux réduit le niveau de la protéine chimio-attractante monocyttaire-1 (MCP-1) (Abedimanesh *et al.*, 2020).

Il a également été indiqué que 100 mg/kg/jour de crocine atténuait les lésions cardiaques induites par la parodontite en réduisant le MDA et en augmentant le GSH, la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) chez les rats (Kocaman *et al.*, 2021).

Wang *et al.*(2014) ont affirmé que l’injection intrapéritonéale de 20,40 et 60 mg/kg de crocine atténuait les lésions provoquées par l’infarctus du myocarde chez les rats en réduisant la concentration de MDA et de NO et en amplifiant l’activité de la SOD. Il est reconnu que la production de ROS et l’accumulation d’agents oxydants, y compris le MDA, ont lieu pendant la lésion myocardique d’ischémie-reperfusion. Dans le modèle rat, 50 mg/ kg/jour de crocétine isolée du safran ont protégé le tissu cardiaque en inhibant la production de MDA, en supprimant l’expression de TNF- $\alpha$  et en stoppant l’apoptose des cellules.

Efentakis *et al* (2017) ont confirmé l'amélioration des impacts de 60mg/kg/jour d'extrait aqueux de safran contre les lésions d'ischémie reperfusion du myocarde (MIRI) chez la souris. Ils ont proposé l'implication des voies de signalisation de la protéine kinase1/2 (ERK1/2), de la glycogène synthase kinase-3- $\beta$  (GSK3- $\beta$ ) et du facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2 (Nrf2) dans les effets cardioprotecteurs de l'extrait de safran (figure26).



**Figure26:** Mécanisme anti-cardiovasculaire de *C. sativus L.* et de ses composants actifs(Xue *et al.*, 2022).

### III.13. Effet sur le système respiratoire

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une sorte de maladie évolutive du système respiratoire qui se caractérise par une limitation du débit d'air et une destruction du tissu pulmonaire (Duffy et Criner, 2019).

L'une des stratégies thérapeutiques importantes pour la BPCO est la gestion des réactions d'inflammation et du stress oxydatif. Sur la base de ce sujet, dans un essai contrôlé, l'impact thérapeutique d'une supplémentation en crocine de 30 mg/jour pendant 12 semaines sur des patients atteints de BPCO a été vérifié. D'après les résultats biochimiques, l'atténuation des symptômes de la BPCO était associée à une baisse du niveau sanguin de l'état oxydant total et de NF-kB et à une augmentation de la capacité antioxydante totale (Duffy et Criner, 2019).

Dans une étude sur des rats diabétiques, 0,25, 0,5 et 0,75 mg/kg/jour de safran préviennent la détresse respiratoire en réduisant les niveaux de MDA et de NO et en augmentant la concentration de GSH et l'activité SOD et CAT dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et les tissus pulmonaires (Samarghandian *et al.*, 2014).

Dans les études expérimentales, l'ovalbumine est utilisée pour la sensibilisation des animaux et l'induction de l'asthme. Chez des cobayes sensibilisés par l'ovalbumine, 20, 40 et 80 mg/kg/jour d'extrait hydro-éthanolique de safran ont diminué les réponses trachéales et les niveaux d'IL-4, de nitrite et de NO total et ont augmenté l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et le rapport Th1/Th2 (Byrami *et al.*, 2013).

# Conclusion



## Conclusion

---

### Conclusion

Les plantes médicinales et leurs extraits sont employés pour traiter les maladies et cela constitue un système médical originaire de cultures anciennes.

*Crocus sativus L.*, connu du grand public sous le nom de « safran », épice orientale si précieuse, fait aujourd'hui son entrée dans la médication occidentale. Le Safran a accompagné toutes les civilisations, que ce soit pour ses effets culinaires, ses qualités de colorant, ou encore ses vertus ancestrales ancrées dans la médecine populaire.

En effet, ses propriétés stimulantes ont été reconnues au fil des siècles, lui conférant une place de choix dans le Codex, notamment dans plusieurs préparations médicinales contenant les fameux stigmates.

Ainsi, plusieurs laboratoires ont mis sur le marché des compléments alimentaires à base d'extrait de stigmates séchés de *Crocus sativus L.* A l'heure où la dépression est l'une des maladies majeures de notre époque et où nous disposons d'un répertoire de traitements très complet pour ce sujet, le safran s'impose comme une alternative aux antidépresseurs traditionnels.

Le large éventail d'utilisations traditionnelles et les activités pharmacologiques éprouvées de *crocus sativus* suggèrent qu'il existe encore une vaste portée pour son exploration phytochimique, ainsi que les résultats de recherche fourniront un soutien solide pour une future application clinique de safran dans la médecine moderne.

# **Références bibliographiques**

## *Liste des références bibliographiques*

### **A**

**Abou- Hany, H. O., Atef, H., Said, E., Elkashef, H. A., & Salem, H. A. (2018a).** Crocin mediated amelioration of oxidative burden and inflammatory cascade suppresses diabetic nephropathy progression in diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 284, 90–100.

**Abou- Hany, H. O., Atef, H., Said, E., Elkashef, H. A., & Salem, H. A. (2018b).** Crocin reverses unilateral renal ischemia reperfusion injury- induced augmentation of oxidative stress and toll like receptor-4 activity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 59, 182–189.

**Anaeigoudari, F., Anaeigoudari, A., & Kheirkhah- Vakilabad, A. (2023).** A review of therapeutic impacts of saffron (*Crocus sativus* L.) and its constituents. *Physiological Reports*, 11, e15785.

**Anaeigoudari, A. (2022).** Antidepressant and anti- nociceptive effects of *Nigella sativa* and its main constituent, thymoquinone: A literature review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 12(12), 495–503.

**Arezoo M. J., Arash K., & Ramin N. D. A.(2022).** The potential role of saffron (*Crocus Sativus* L.) and its components in oxidative stress in diabetes mellitus: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN* 48 ,148-157.

**Abedimanesh, N., Motlagh, B., Abedimanesh, S., Bathaie, S. Z., Separham, A., & Ostadrahimi, A. (2020).** Effects of crocin and saffron aqueous extract on gene expression of SIRT1, AMPK, LOX1, NF-  $\kappa$ B, and MCP- 1 in patients with coronary artery disease: A randomized placebo- controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 34, 1114–1122.

**Abdullaev FI. (2002).** Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L). *Experimental biology and medicine*, 227 n°1,20-25.

**Aloson G. L., Salinas M.R., Séchez M.A.& Garijo J. (2001).** Note. safranal content in Spanish saffron. *Food science and technology international* 7(3),225-229.

**Al- Snafi, A. E. (2016).** The pharmacology of *Crocus sativus*—A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6, 8–38.

**Azami, S., Shahriari, Z., Asgharzade, S., Farkhondeh, T., Sadeghi, M., Ahmadi, F., Vahedi, M. M., & Forouzanfar, F. (2021).** Therapeutic potential of saffron (*Crocus sativus L.*) in ischemic stroke. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 1–8.

**Ahrazem, O., Rubio-Moraga, A., Nebauer, S. G., Molina, R. V., & Gomez-Gomez, L. (2015).** Saffron: its phytochemistry, developmental processes, and biotechnological prospects. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(40), 8751-8764.

**Avila-Sosa, R., Nevárez-Moorillón, G. V., Ochoa-Velasco, C. E., Navarro-Cruz, A. R., Hernández-Carranza, P., & Cid-Pérez, T. S. (2022).** Detection of saffron's main bioactive compounds and their relationship with commercial quality. *Foods*, 11(20), 3245.

**Abu-Izneid, T., Rauf, A., Khalil, A. A., Olatunde, A., Khalid, A., Alhumaydhi, F. A.,... & Rengasamy, K. R. (2020).** Nutritional and health beneficial properties of saffron (*Crocus sativus L.*): a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-24.

**Akhondzadeh, S., Sabet, M. S., Harirchian, M. H., Togha, M., Cheraghmakani, H., Razeghi, S., ... & Moradi, A. (2010).** Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 35(5), 581-588.

**Ahmadabadi, F., Saghebjo, M., Hedayati, M., Hoshyar, R., & Huang, C. J. (2021).** Treatment-induced tumor cell apoptosis following high-intensity interval training and saffron aqueous extract in mice with breast cancer. *Physiology International*, 108(1), 19-26.

**Ahmadnia, H., Tavakkol Afshari, J., Tabeshpour, J., et al. (2020).** Cytotoxic effect of saffron stigma aqueous extract on human prostate cancer and mouse fibroblast cell lines. *Urol. J.* 18, 633-638.

**Abdullaev, F. I. (1994).** Inhibitory effect of crocetin on intracellular nucleic acid and protein synthesis in malignant cells. *Toxicology letters*, 70(2), 243-251.

## **B**

**Bukhari, S. I., Manzoor, M., & Dhar, M. (2018).** A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 733–745.

**Bukhari, S. I., Pattnaik, B., Rayees, S., Kaul, S., & Dhar, M. K. (2015).** Safranal of *Crocus sativus L.* inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma. *Phytotherapy research*, 29(4), 617-627.

**Bouden, H., et Kadri, A. (2019).** Contrôle de qualité du café et du safran. (Mémoire de master, université Blida 1, Blida). 1-12.

**Basker, D., & Negbi, M. (1983).** Uses of saffron. *Economic botany*, 37, 228-236.

**Byrami, G., Boskabady, M. H., Jalali, S., & Farkhondeh, T. (2013).** The effect of the extract of *Crocus sativus* on tracheal responsiveness and plasma levels of IL-4, IFN- $\gamma$ , total NO and nitrite in ovalbumin sensitized Guinea-pigs. *Journal of ethnopharmacology*, 147(2), 530-535.

**Borel, P. (2011).** La lutéine et la zéaxanthine : de futures vitamines ? Correspondances en MHDN, 15(6), 201-202.

## C

**Crozet A., de Sus-Rousset, H. & de Durfort .(2012).** SJ *Crocus sativus* L. (Iridaceae), le safran (I). *Phytothérapie* 10 , 121-125.

**Chen Y., Dong Q., Huaying F. (2015).** Mask for Treating Common Acne. China Patent Application CN104398426A.

**Claire P .(2015).**le safran précieuse épice ou presieux médicament ? Université de LORRAINE

**Chen L., Deng H., Cui H ., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X & Zhao L.(2017)** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. Dec 14;9(6):7204-7218.

**Christodoulou, E., Kadoglou, N., Stasinopoulou, M., Konstandi, O., Kenoutis, C., Kakazanis, Z., Rizakou, A., Kostomitsopoulos, N., & Valsami, G. (2018).** *Crocus sativus* L. aqueous extract reduces atherogenesis, increases atherosclerotic plaque stability and improves glucose control in diabetic atherosclerotic animals. *Atherosclerosis*, 268, 207–214.

**Christodoulou, E., Kadoglou, N. P., Kostomitsopoulos, N., & Valsami, G. (2015).** Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(12), 1634-1649.

**Choi, S., Liu, X., & Pan, Z. (2018).** Zinc deficiency and cellular oxidative stress: Prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39, 1120–1132.

**Cadenas, S. (2018).** ROS and redox signaling in myocardial ischemia- reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine*, 117, 76–89.

**Chevalier, A. (1926).** La culture du Safran (Suite et fin). *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 6(60), 490-501.

## D

**Dalli, M., Bekkouch, O., Azizi, S.- E., Azghar, A., Gseyra, N., & Kim, B. (2022).** Nigella sativa L. phytochemistry and pharmacological activities: A review (2019– 2021). *Biomolecules*, 12(1), 1–37.

**Delkhosh-Kasmaie, F., Farshid, A. A., Tamaddonfard, E., & Imani, M. (2018).** The effects of safranal, a constituent of saffron, and metformin on spatial learning and memory impairments in type-1 diabetic rats: behavioral and hippocampal histopathological and biochemical evaluations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 203-211.

**Duffy, S. P., & Criner, G. J. (2019).** Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. *Medical Clinics*, 103(3), 453-461.

## E

**Esmaeili, N., Ebrahimzadeh, H., Abdi, K., & Sarfarian, S. (2011).** Determination of some phenolic compounds in *Crocus sativus* L. corms and its antioxidant activities study. *Pharmacognosy Magazine*, 7(25), 74–80.

**El Midaoui A, Ghzaïel I, Vervandier-Fasseur D, Ksila M, Zarrouk A, Nury T, Khallouki F, El Hessni A, Ibrahimi SO, Latruffe N, Couture R, Kharoubi O, Brahmi F, Hammami S, Masmoudi-Kouki O, Hammami M, Ghraïri T, Vejux A.& Lizard G. (2022).** Saffron (*Crocus sativus* L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases. *Nutrients*. Jan 29;14(3):597.

**Efentakis, P., Rizakou, A., Christodoulou, E., Chatzianastasiou, A., López, M. G., León, R., ... & Andreadou, I. (2017).** Saffron (*Crocus sativus*) intake provides nutritional preconditioning against myocardial ischemia–reperfusion injury in Wild Type and ApoE (–/–) mice: Involvement of Nrf2 activation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(10), 919-929.

## F

**Farokhnia, M., Shafiee Sabet, M., Iranpour, N., Gougol, A., Yekhtaz, H., Alimardani, R., ... & Akhondzadeh, S. (2014).** Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus L.* with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(4), 351-359.

## G

**Garcia, N. A., González- King, H., Grueso, E., Sánchez, R., Martínez- Romero, A., Jávega, B., O'Connor, J. E., Simons, P. J., Handberg, A., & Sepúlveda, P. (2019).** Circulating exosomes deliver free fatty acids from the bloodstream to cardiac cells: Possible role of CD36. *PLoS One*, 14(5), e0217546.

**Geneva (2003).** ISO-3632-2-2003, International Organisation For Standardization.

**Goupy, P., Vian, M. A., Chemat, F., & Caris-Veyrat, C. (2013).** Identification and quantification of flavonols, anthocyanins and lutein diesters in tepals of *Crocus sativus* by ultra performance liquid chromatography coupled to diode array and ion trap mass spectrometry detections. *Industrial crops and products*, 44, 496-510.

## H

**Hassan M.,Mohassel R.(2020)** .Chapter 4 - Evolution and botany of saffron (*Crocus sativus L.*) and allied species,Editor(s): Alireza Koocheki, Mohammad Khajeh-Hosseini,In Woodhead Publishing Series in Food Science, *Technology and Nutrition,Saffron*,Pages 37-57,ISBN 9780128186381.

**Hire, R.R., Srivastava, S., Davis, M.B., et al.(2017).** Antiproliferative activity of crocin involves targeting of microtubules in breast cancer cells. *Sci Rep* 44984.

**Hussain, M. A., Abogresha, N. M., Abdelkader, G., Hassan, R., Abdelaziz, E. Z., & Greish, S. M. (2021).** Antioxidant and anti- inflammatory effects of crocin ameliorate doxorubicin- induced nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–12.

**Hire, R. R., Srivastava, S., Davis, M. B., Kumar Konreddy, A., & Panda, D. (2017).** Antiproliferative activity of crocin involves targeting of microtubules in breast cancer cells. *Scientific reports*, 7(1), 44984.

**Hosseini, S. M., Dashti, M. H., Anvari, M., Zeynali, F., & MIRE SMAEILI, S. M. (2009).** Studying teratogenic and abortificant effects of different doses of saffron (*Crocus Sativus*) decoction in 1st or 2nd trimesters in mice.

## I

**Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H., & Javadpour, Y. (2010).** Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus L.*) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats. *Phytotherapy Research*, 24(7), 990-994.

## J

**Jiang, S. P., Shen, Q., Lu, Y., Yan, Y. Q., Tong, Y. P., & Wang, P. (2018).** Effect of saffron aqueous extract on the level of blood glucose in experimental diabetes mice. *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi= Zhongguo yingyong shenglixue zazhi= Chinese journal of applied physiology*, 34(2), 173-176.

**Jain, T., Dubey, D., Jain, V., Dashora, K. (2011).** Regulatory Status of Traditional Medicines in Different Countries : An Overview. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 4(7), 1007-1015.

## K

**Khodir, A.E., Said, E., Atif, H., et al . (2019).** Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. *Biomed. Pharmacother.* 110, 389–399.

**Kocaman, G., Altinoz, E., Erdemli, M., Gul, M., Erdemli, Z., Zayman, E., Bag, H., & Aydın, T. (2021).** Crocin attenuates oxidative and inflammatory stress- related periodontitis in cardiac tissues in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(5), 517–524.

**Krishnan, A. R., Mathew, J., Salam, S. A., Jiju, V., & Elesy, A. (2017).** A review on saffron as an alternative therapy in medicine and dermatology. *European journal of pharmaceutical and medical research*, 4, 283-286.

**Kakouri, E., Daferera, D., Paramithiotis, S., Astraka, K., Drosinos, E. H., & Polissiou, M. G. (2017).** *Crocus sativus L.* tepals: The natural source of antioxidant and antimicrobial factors. *Journal of applied research on medicinal and aromatic plants*, 4, 66-74

## L

**Liu, X. J., Hu, X. K., Yang, H., Gui, L.- M., Cai, Z. X., Qi, M. S., & Dai, C. M. (2022).** A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms. *The American Journal of Chinese Medicine*, 50, 1739–1779.

**Loriana C., Donato C., Michele P., Nunzia C., Vincenzo C .(2020).**Saffron (*Crocus sativus L.*), the king of spices: An overview.*Scientia Horticulturae* 272,109560 .

**Lingli, X., & Wenfang, X. (2022).** Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. *Life Sciences*, 300, 120543.

**Loukil D. (2018).** Vers un label algérien pour l'or rouge. Quotidien national d'information liberté. N° 7893, 10/07/2018. 1111- 4290.

**Lahmadi, S., Guesmia, H., Zeguerrou, R., Maaoui, M., & Belhamra, M. (2013).** la culture du safran (crocus sativus l.) en regions arides et semi arides cas du sud est algerien.

## M

**Marjorie B. (2005).** Application du concept de raffinage végétal au safran du Quercy (*Crocus sativus*) pour la valorisation intégrée des potentiels aromatiques et colorants. Thèse de doctorat. Ecole doctorale : Sciences des Procédés. *Institut national polytechnique de Toulouse*. p1-50 .

**Masuda, A., Mori, K., & Miyazawa, M. (2012).** Comparative analysis of volatile compounds from corms of *Crocus sativus* and *C. vernus*. *Chemistry of Natural Compounds*, 48(2), 319- 321.

**Mykhailenko, O., Kovalyov, V., Goryacha, O., et al. (2019).** Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: a review. *Phytochemistry* 162, 56–89.

**Mahmoudzadeh, L., Najafi, H., Ashtiyani, S. C., & Yarijani, Z. M. (2017).** Anti- inflammatory and protective effects of saffron extract in ischaemia/reperfusion- induced acute kidney injury. *Nephrology*, 22, 748–754.

**Mashmoul M., Azlan A., Yusof BN., Khaza'ai H., Mohtarrudin N & Boroushaki MT.(2014).** Effects of saffron extract and crocin on anthropometrical, nutritional and lipid profile parameters of rats fed a high fat diet. *J Funct. Foods*, 8:180-7.

**Mykhailenko, O., Kovalyov, V., Goryacha, O., Ivanauskas, L., & Georgiyants, V. (2019).** Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review. *Phytochemistry*, 162, 56-89.

**Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, R., & Elzinga, B. (2011).** Serum levels of brain- derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State– trait issues, *clinical features and pharmacological treatment. Molecular Psychiatry*, 16, 1088–1095.

**Monica B., Cristina Q., Jesús H.B., Javad S.R., Laxman S., Nora M. A., Abdelhakim B., Alessandro V., Surjit S., Krishnendu A., Moein B., Shahira M. E., William N. S., Miquel M., Ksenija S.M., Iulia C.B., Anca O. D., Daniela C., & William C. (2022).** The Pharmacological Activities of *Crocus sativus L.*: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 29, 2667-1425.

**Mzarbi I., Addin M. & Berrichi M (2019).** Traditional and Modern Uses of Saffron (*Crocus Sativus*). Laboratory of Biology of Plants and Microorganisms, Faculty of Sciences, B. P. 717, Oujda 60000, Morocco ; *Cosmetics*, Vol. 12 n° 63, p. 1-2-3-4-6-7.

**Mathew, B., (1982).** The Crocus: A Revision of the Genus *Crocus* (Iridaceae). Timber Press, Portland.

**Modagheh, M. H., Shahabian, M., Esmaceli, H. A., Rajbai, O., & Hosseinzadeh, H. (2008).** Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine*, 15(12), 1032-1037.

**Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017).** Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1290-1324.

**Moratalla-López, N., Bagur, M. J., Lorenzo, C., Martínez-Navarro, M. E., Salinas, M. R., & Alonso, G. L. (2019).** Bioactivity and bioavailability of the major metabolites of *Crocus sativus L.* flower. *Molecules*, 24(15), 2827.

**Muzaffar, S., Rather, S. A., & Khan, K. Z. (2016).** In vitro bactericidal and fungicidal activities of various extracts of saffron (*Crocus sativus L.*) stigmas from Jammu & Kashmir, India. *Cogent food & agriculture*, 2(1), 1158999.

**Milajerdi, A., Jazayeri, S., Hashemzadeh, N., Shirzadi, E., Derakhshan, Z., Djazayeri, A., & Akhondzadeh, S. (2018).** The effect of saffron (*Crocus sativus L.*) hydroalcoholic extract on metabolic control in type 2 diabetes mellitus: A triple-blinded randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23(1), 16.

**Negbi, M. (1999).** Saffron cultivation, past, present and future prospects. In: Negbi, M. (Ed.), Saffron: *Crocus sativus* L. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 1- 18.

**Nair, S.C., Pannikar, B., Panikkar, K.R.(1991).** Antitumour activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Lett.* 57, 109–114.

**Nasiri, Z., Sameni, H. R., Vakili, A., Jarrahi, M., & Khorasani, M. Z. (2015).** Dietary saffron reduced the blood pressure and prevented remodeling of the aorta in L-NAME-induced hypertensive rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(11), 1143.

**Nacer B. (2018).** Culture du safran Oum à El-Bouaghi. *Quotidien national d'information liberté*. N° 7925. du 16/08/2018. ISSN 1111- 4290.

## P

**Pigantti, S., (1982).** *Flora Ditalia*. Edagricola Press, Italy.

**Palomares, C. (2015).** *Le safran, précieuse épice ou précieux médicament?* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

## Q

**Qiu, Y., Jiang, X., Liu, D., Deng, Z., Hu, W., Li, Z., & Li, Y. (2020).** The hypoglycemic and renal protection properties of crocin via oxidative stress- regulated NF-  $\kappa$ B signaling in db/db mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1–11.

## R

**Rahimi M. (2015).** Chemical and Medicinal Properties of Saffron. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, Vol. 4 n° 3, p. 69-70-72-73-78-81.

**Rahmani AH., Khan AA., Aldebasi YH.(2017)** Saffron (*Crocus sativus*) and its Active Ingredients: Role in the Prevention and Treatment of Disease. *Pharmacog J*,9(6):873-9.

**Rafiee, Z., Moaiedi, M. Z., Gorji, A. V., & Mansouri, E. (2020).** p- coumaric acid mitigates doxorubicin-induced nephrotoxicity through suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Archives of Medical Research*, 51, 32–40.

**Rubio-Moraga, A., Gerwig, G. J., Castro-Diaz, N., Jimeno, M. L., Escribano, J., Fernandez, J. A., & Kamerling, J. P. (2011).** Triterpenoid saponins from corms of *Crocus sativus* : localization, extraction and characterization. *Industrial Crop Production*, 34(3), 915–1409.

**Rubio-Moraga, A., Gómez-Gómez, L., Trapero, A., Castro-Díaz, N., & Ahrazem, O. (2013).** Saffron corm as a natural source of fungicides: *the role of saponins in the underground*. *Industrial Crops Production*, 49, 915.

**Roshanravan, N., & Ghaffari, S. (2022).** The therapeutic potential of *Crocus sativus* Linn.: A comprehensive narrative review of clinical trials. *Phytotherapy Research*, 36, 98–111.

**Rechinger K. (1975).** Flora Iranica Iridaceae, vol. 112. Akademische Druck. U. Verlagsanstalt, Graz.

**Ribeiro, M. T., Singh, S., & Guestrin, C. (2018).** Semantically equivalent adversarial rules for debugging NLP models. In *Proceedings of the 56th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (volume 1: long papers)* (pp. 856-865).

## S

**Saxena, R B. (2010).** Botany, Taxonomy and Cytology of *Crocus sativus* series. *Pharmacognosy Review*, Vol 31. n° 3, p. 374.

**Sparg, S. G., Light, M. E., & van Staden, J. (2004).** Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 219–243.

**Somayeh T., Zarinkamar F., Soltani B. M., & Nazari M. (2019).** Induction of phenolic and flavonoid compounds in leaves of saffron (*Crocus sativus* L.) by salicylic acid. *Scientia Horticulturae*, 257 : 108751.

**Samsu, N. (2021).** Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *BioMed Research International*, 2021, 1–17.

**Strasser, B., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2016).** Mood, food, and cognition: Role of tryptophan and serotonin. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19, 55–61.

**Sedoud, F. (2018).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante des pétales de *Crocus sativus* L. (Mémoire de master, Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Tlemcen). 7-8-45-50.

**Srivastava, R., Ahmed, H., Dixit, R. K., & Saraf, S. A. (2010).** *Crocus sativus* L.: a comprehensive review. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 200.

**Siddiqui, M. J., Saleh, M. S., Basharuddin, S. N. B., Zamri, S. H. B., bin Mohd Najib, M. H., bin Che Ibrahim, M. Z., ... & Khatib, A. (2018).** Saffron (*Crocus sativus* L.): As an antidepressant. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 10(4), 173-180.

**Sharifi-Rad, J., Rodrigues, C. F., Sharopov, F., Docea, A. O., Can Karaca, A., Sharifi-Rad, M., ... & Calina, D. (2020).** Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2326.

**Saeedi, M., & Rashidy-Pour, A. (2021).** Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of Saffron. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110995.

**Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., & Samini, F. (2014).** Ameliorative effect of saffron aqueous extract on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress on diabetic encephalopathy in streptozotocin induced experimental diabetes mellitus. *BioMed research international*, 2014.

**Sepahi, S., Golfakhrabadi, M., Bonakdaran, S., Lotfi, H., & Mohajeri, S. A. (2022).** Effect of crocin on diabetic patients: A placebo-controlled, triple-blinded clinical trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 50, 255-263.

## T

**Tensher E., Anton R., Lobstein A. (2005).** Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles Lavoisier Ed., Illkirch. P. 429 -435

**Tervaert, J. W. C. (2013).** Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27, 33–44.

## U

**Ul Gani Mir, T., Malik, A. Q., Singh, J., Shukla, S., & Kumar, D. (2022).** An overview of molecularly imprinted polymers embedded with quantum dots and their implementation as an alternative approach for extraction and detection of crocin. *ChemistrySelect*, 7(21), e202200829.

**Ungureanu, A., Zlatian, O., Mitroi, G., Drocaș, A., Țîrcă, T., Călina, D., ... & Găman, A. (2017).** Staphylococcus aureus colonisation in patients from a primary regional hospital. *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 8771-8780.

## V

**Veisi, A., Akbari, G., Mard, S.A., et al.(2020).** Role of crocin in several cancer cell lines: an updated review. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 23, 3–12.

## W

**Wang, Y., Sun, J., Liu, C., & Fang C. (2014).** Protective effects of crocetin pretreatment on myocardial injury in an ischemia/reperfusion rat model. *European Journal of Pharmacology*, 741, 290–296.

**Wendelbo, P., (1977).** Tulips and Irises of Iran and Their Relatives. Botanical Institute of Iran, Botanical Garden, Tehran.

**Winiarska, A., Knysak, M., Nabrdalik, K., Gumprecht, J., & Stompór, T. (2021).** Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10822.

## X

**Xue Li, Jin Xie ., Hong Fan., Jin Tan., Dingkun Zhang., Yang Bao., Funeng Geng., Jin Pei., Hongyan Ma.(2023).** Stigma and petals of *Crocus sativus L.*: Review and comparison of phytochemistry and pharmacology, *Arabian Journal of Chemistry*, Volume 16, 1878-5352 .

## Y

**Yu-Zhu, T. -H., Hou, T. T., Hu, Y., Zhang, Q. Y., Rahman, K., & Qin, L. P. (2008).** Comparative study of composition of essential oil from stigmas and of extract from corms of *Crocus sativus*. *Chemistry of Natural*

Compounds, 44(5), 666–667. in *Crocus sativus L.* forms and its antioxidant activities study. *Pharmacognosy Magazine*, 7(25), 74–80.

**Yaocheng Y. (2006).** Face Cream for Retaining Youthful Looks. China Patent Application CN1561955A.

**Yaribeygi, H., Zare, V., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2019).** Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8610-8617.

## **Z**

**Zhou, Y., Xu, Q., Shang, J., et al. (2019).** Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  signaling. *J. Cell Physiol.* 234, 17876–17885.

**Zakaria B., Aziza M., Oumaima B., & Theirry G. (2018).** Effet des précédents culturaux et de la densité du semis sur la culture de safran biologique (*crocus sativus L.*). *Afrique science* 14(3) :14-27.

**Zobeidi, Z., & Benkhalifa, A. (2014).** La culture du Safranier (*Crocus sativus L.*) en Algérie. In *Conférence: Première exposition ethnobotanique et deuxième Atelier d'initiation à la Phytothérapie.*

## المخلص:

يركز عملنا على دراسة الزعفران، وهو نبات طبي من فصيلة السوسنية يعرف باسم الزعفران ويشار إليه باسم "الذهب الأحمر" بسبب ارتفاع سعره.

يتكون الزعفران من بصلة تحت الأرض وجذور وأوراق وأزهار ذات ست بتلات أرجوانية. وهو غني بالعناصر الغذائية مثل الفيتامينات والكربوهيدرات والألياف. وتُعد الأجزاء المختلفة من الزعفران مصدراً مهماً للمواد النشطة بيولوجياً مثل التربينويدات والكاروتينات.

يُستخدم الزعفران تقليدياً لفضائله الطبية كعلاج لأمراض القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي، وكذلك كعلاج لمختلف الأمراض. ويكتسب الزعفران أهمية علمية واجتماعية واقتصادية، ويتزايد استخدامه في الصناعات الغذائية ومستحضرات التجميل والصناعات الدوائية. وقد أصبح موضوعاً مهماً للأبحاث نظراً لخصائصه البيولوجية العديدة، مثل مضادات الأكسدة ومضادات السرطان ومضادات السكري ومضادات البكتيريا.

**الكلمات المفتاحية:** الزعفران، الزعفران، النشاط البيولوجي، الكاروتينات.

## Résumé

Notre travail porte sur l'étude de *Crocus sativus* L qui est une plante médicinale de la famille des iridacées, connue sous le nom de safran, et désignée par le nom d'or rouge en raison de son prix élevé.

Le safran est composé d'un bulbe souterrain, de racines, de feuilles et de fleurs qui ont six pétales de couleur pourpre. Il est riche en éléments nutritifs tels que les vitamines, les glucides et les fibres. Les différentes parties du safran sont une source importante de substances bioactives tels que les terpénoïdes et les caroténoïdes.

*Crocus sativus* est traditionnellement utilisé pour ses vertus médicinales en tant que remède pour les maladies cardiovasculaires et respiratoires, ainsi comme un traitement de diverses affections. Le safran revêt une importance scientifique et socio- économique et son utilisation dans les industries alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques se développe. Il devient un sujet de recherche important en raison de ses nombreuses propriétés biologiques, telles que les activités antioxydantes, anticancéreuses, antidiabétiques et antibactériennes.

**Mots clés :** *Crocus sativus* , safran , activité biologique, caroténoïdes .