

**FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS**

Département de Biologie

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OPTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
BIOLOGIE**



Laboratoire PPABIONUT

OPTION : physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Etude histologique du foie diabétique traité par le safran chez le rat Wistar

Réalisé par :

- ✓ Melle Bennacer Ahlem
- ✓ Melle Cherifi fatima zohra

Juin 2022 devant la commission de jury composé de :

- Présidente : Mme Saker Meriem Professeur Université de Tlemcen
- Examinatrice : Mme Merzouk Amel Maitre Assistante Université de Tlemcen
- Encadreur : Mme Loukidi Bouchra Professeur Université de Tlemcen

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, nous voudrions adresser nos sincères remerciements à **ALLAH**, de nous avoir aidé et donné la patience et la puissance pour être aptes à terminer et présenter notre mémoire de fin d'études.

Nous remercions également notre encadreur **Mme Loukidi** professeur à l'Université de Tlemcen pour son sérieux et ses efforts pour nous avoir aidés, conseillé, orienté et pour avoir dirigé ce travail avec bienveillance.

Nous remercions vivement, **Pr Saker Meriem** et **Dr Merzouk Amel**, pour l'honneur qu'elles nous font, d'avoir accepté de présider et d'examiner ce modeste travail.

Un grand merci à Mademoiselle « **Nawel** » pour l'aide qu'elle a fourni, le temps qu'elle nous a consacré, sa patience et la qualité de ses conseils.

Nous aimerions remercier également, les ingénieurs de laboratoire pour leur aide au long de la réalisation de ce travail

Ce travail de recherche a été réalisé au niveau du Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (Ppabionut), Université de Abou Bakr-Belkaid de Tlemcen.

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU

De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

A ma tendre mère « Saadia » et mon très cher père « Abdelkader » pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs : Hannan, Chaimaa, Khaoula

A mes frères : Youcef et Younes et mon beau neveu « Mohamed »

A toute ma famille « Bennacer » , mon grand père et ma grand-mère , ma tante « Fatima » et mes oncles : Mohamed,Ahmed,Boucif,Djamel,Mourad

A mes cousin et cousines

A mon fiancé : Abdelhadi , pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert

Ma belle mère : Leila

Mes sœurs : Wafae,Amel ,Iman, Rajae, Nadia, Latifa

A mes proches amies : Imane,Amira,Rania,Fatima,Hadjer,Afef,faiza,ikram ,kenzaibtissem

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Ahlem

Dédicace

Je dédie ce travail à mes très chers, respectueux et magnifiques parents qui m'ont protégé et soutenu depuis mon premier cri de vie et qui m'ont aidé à réaliser mon rêve, que Dieu les protège et leur prête santé et longue vie.

A mes chères sœurs : Amina, Meriem, Wahiba ,Leila

A mon frère : Mohamed

A ma grande mère

A toutes la famille Cherifi

A chaque cousins et cousines

Très grande merci à ma meilleure amie et mon binôme Ahlem et à toute votre famille

A mes copines de la promo Physiologie cellulaire et physiopathologie 2020/2021.

A moi-même.

A mon fiancé Okba ma source de joie et de bonheur

A toutes les personnes qui m'ont encouragé ou aidé tout au long de mes études

Fatima

Plan de travail

I.	Introduction générale.....	1
II.	Généralités.....	2
	A. Diabète.....	10
	B. Classification du diabète.....	10
	C. Foie.....	11
	1) Anatomie du foie.....	11
	2) Histologie hépatique.....	12
	3) Les grandes fonctions hépatiques.....	13
	4) Les complications liées au diabète.....	13
	D. Le safran.....	14
	1) Description de la plante.....	14
	2) Composition de la fleur.....	14
	3) Le safran et le diabète.....	15
III.	Matériel et méthode.....	16
IV.	Résultats.....	28
V.	Discussions.....	35
VI.	Conclusion.....	38
VII.	Références.....	41

Liste des figures

Figure 01 : Classification du diabète selon l'OMS

Figure 02 : Anatomie du foie

Figure 03 : Coupe transversale d'un lobe hépatique

Figure 04 : Morphologie de *Crocus sativus*

Figure 05 : Rat souche Wistar

Figure 06 : Elevage dans animalerie du labo Ppabionut

Figure 07: Protocole de l'extraction

Figure 08 : L'induction du diabète chez le rat Wistar

Figure 09 : Technique du gavage

Figure 10 : Principe de la dissection

Figure 11: Photographie montrant l'étape de fixation et d'incubation

Figure 12 : Casette contenant échantillon de foie inclus dans de la paraffine

Figure 13 : Etapes de confection d'un bloc de paraffine

Figure 14 : Photographie récapitulant l'étape de coloration et celle du montage

Figure 15 : Coupe histologique du foie de rat femelle témoin

Figure 16 : Coupe histologique du foie de rat femelle diabétique

Figure 17 : Coupe histologique du foie de rat femelle diabétique traité par 400 mg du safran

Tableau 01 : Classification taxonomique du safran

Liste des abréviations

C. Sativus L : Crocus Sativus Linnaeus

DG : Diabète gestationnel

DID : Diabète insulino-dépendant

DNID : Diabète non insulino dépendant

FID : Fédération inter nationale de diabète

HE :Hématoxylineéosine

HFD : High-Fat-diet

MTX : Methotrexate

OMS : Organisation Mondial de la Sante

SAF : Safran

STZ : La streptozotocine

Introduction générale

I. Introduction générale

Le diabète sucré est un trouble du métabolisme des glucides qui affecte également les protéines et les graisses, causé par une insuffisance complète ou relative de l'action de l'insuline(Wild et al 2004).

La fleur de *Crocus sativus L.* est délicate et fragile et dégage un parfum miellé lors de sa récolte. Une caractérisation des composés volatils présents dans la fleur a été effectuée en vue d'une valorisation aromatique et thérapeutique des résidus floraux (**Bergion,2005**)

Cette épice historique, réputée depuis l'Antiquité pour son usage culinaire, est bien moins connue du grand public pour son emploi dans les domaines de la médecine et de la pharmacie (**Palomares,1998**)

Le safran (*Crocus sativus L.*), connu comme "l'or rouge" ou "le roi des épices dans le monde", est une matière première polyvalente et une épice chère qui a été utilisée non seulement comme condiment culinaire mais aussi comme condiments. Source d'arômes et de colorants alimentaires, de parfums et d'encres. (Belyagoubi et al. 2021).

Nos travaux de recherche tendant à étudierl'effet de l'extrait aqueux du safran, administré par gavage pendant 15 jours à la dose quotidienne de 400 mg/kg aux rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine sur le plan histologique.

Des nouvelles recherches approuvent que le safran et ses constituants,ont plusieurs effets thérapeutiques sur divers tissus et organes ; on compte le système cardio-vasculaire(Mehrnia et al. 2016 ; Moratalla-López et al.2019), l'hypertension (Ghaffari et al. 2019)athérosclérose, le système immunitaire, le système nerveux central (Milajerdi et al.2015),

L'efficacité du safran a été prouvée par une expérience menée à l'Université de Tlemcen (Algérie) présente des propriétés biologiques intéressantes, telles que le pouvoir antioxydant et l'effet antimicrobien, dues aux Apo-caroténoïdes, flavonoïdes et flavonols présents dans les stigmates et aux flavonoïdes, antocyanines et tanins abondants dans les parties restantes de la fleur de *C. sativus.*(**Belyagoubi et al., 2021**)

Ce travail vise le développement du safran locale du point vu importance thérapeutique utilisée en médecine traditionnelle **et la valorisation des résidus issus de la production du safran (*Crocus sativus L.*) comme source protecteur contre des lésions hépatiques.**

II. Généralités :

A. Diabète :

Le diabète est un trouble métabolique hétérogène caractérisé par la présence d'une hyperglycémie due à une altération de la sécrétion d'insuline, à une action défectueuse de l'insuline ou aux deux. L'hyperglycémie chronique induite par le diabète peut entraîner plusieurs complications telles qu'une néphropathie, une rétinopathie, une cataracte ou encore des lésions hépatiques(Punthakee 2018).

B. Classification du diabète :

Selon la dernière édition de l'Atlas du diabète de la FID (9eme édition 2018 à 2019). Il existe trois principaux types de diabète :

1) Le diabète de type 1 (insulino –dépendant DID) :

Environ 10 % de tous les cas de diabète, qui commencent généralement dans l'enfance, sont causés par une réponse auto-immune dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas. Le corps produit alors peu ou pas d'insuline (Grimaldi, 1999).

2) Le diabète de type 2 (non –insulino-dépendant DNID) :

Il remplace le terme de diabète non insulino-dépendant. Il est présent dans 3% des populations. Il représente 90 à 95 % des cas de diabète et est causé par un dysfonctionnement de l'insuline (Little et al. 2008). Elle débute généralement après 40 ans (Ganong, 2005). Cette maladie non auto-immune (Roche, 2010) est multifactorielle et polygénique, déterminée par l'interaction de plusieurs gènes qui ne sont affectés que par des facteurs environnementaux favorables (alimentation déséquilibrée, sédentarité, surpoids, vieillissement) est présente (Slama, 2000).

3) Le diabète gestationnel (DG) :

Il caractérisé par une hyperglycémie pendant la grossesse. Cela peut arriver dans À tout moment pendant la grossesse (bien que cela soit plus fréquent après 24 semaines).(FID, 2019).

Sur la base de l'hétérogénéité et de la physiopathologie multifactorielle du diabète, l'OMS a défini 4 types de diabètes : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète (Abderrahmani, 2018).

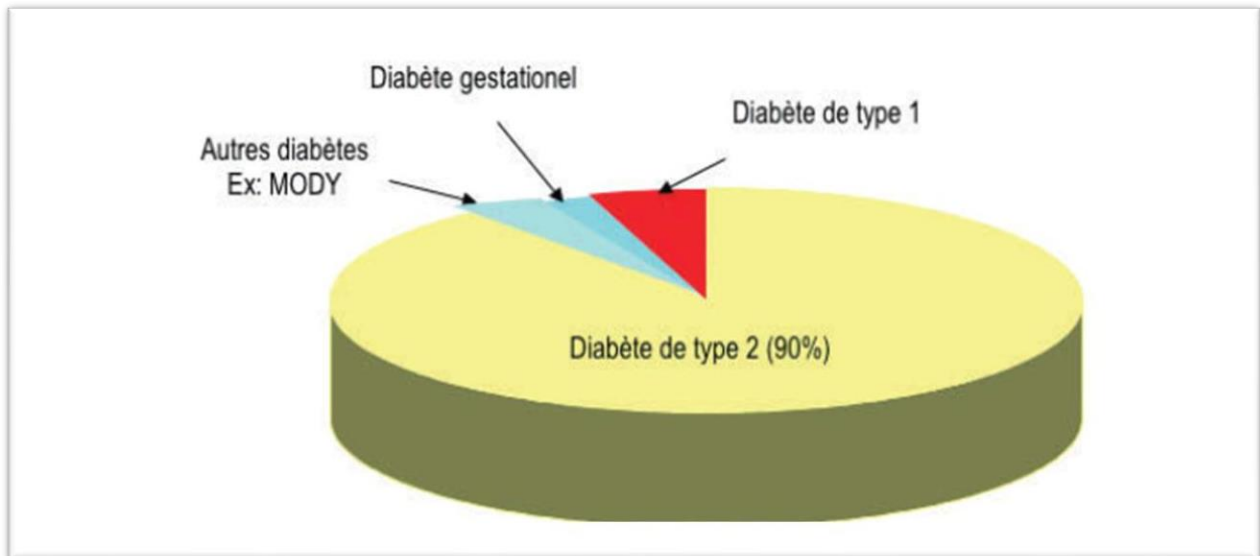


Figure01:Classification du diabète selon l'OMS (Abderrahmani, 2018)

C. Foie :

Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain Humain, car il pèse entre 1,6 et 2 kg. Il a de nombreuses fonctions importantes et les maladies qui l'affectent sont souvent préoccupantes (Desmoulière2021).

1) Anatomie du foie :

Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme, et présente une couleur brun-rouge. La capsule de Glisson, fibreuse, l'entoure et le protège. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure. Le hile, qui se situe sur la face inférieure du foie, correspond à la zone de passage des éléments vasculaires portaux et artériels et des conduits biliaires (ElsevierMasson; 2015).

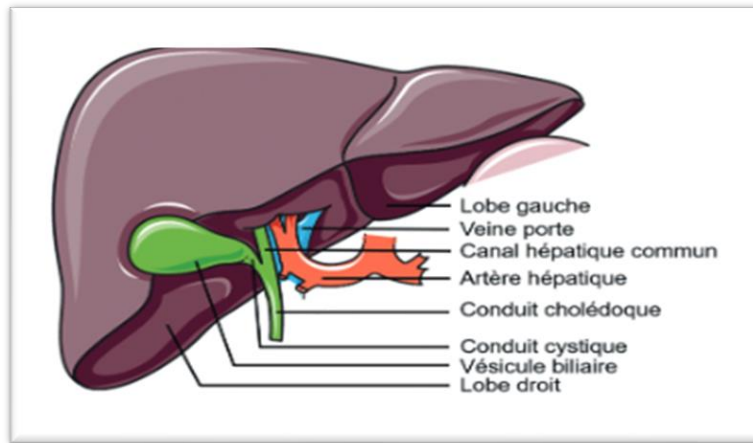


Figure 02 : Anatomie du foie (Elsevier Masson; 2015)

2) Histologie hépatique :

Le tissu hépatique est constitué de collections d'unités fonctionnelles hexagonales appelées lobules hépatiques. Ces lobules sont centrés sur la veine centrolobulaire et sont constitués de trois éléments principaux : des sinusoides entourés d'hépatocytes, formant des trabécules d'hépatocytes, et des ondes de chaleur biliaires. De plus, à chacune de leurs extrémités se trouvent des branches de l'artère hépatique et de la veine porte, ainsi que des voies biliaires, formant la triade porte (BESSAGUET, 2021).

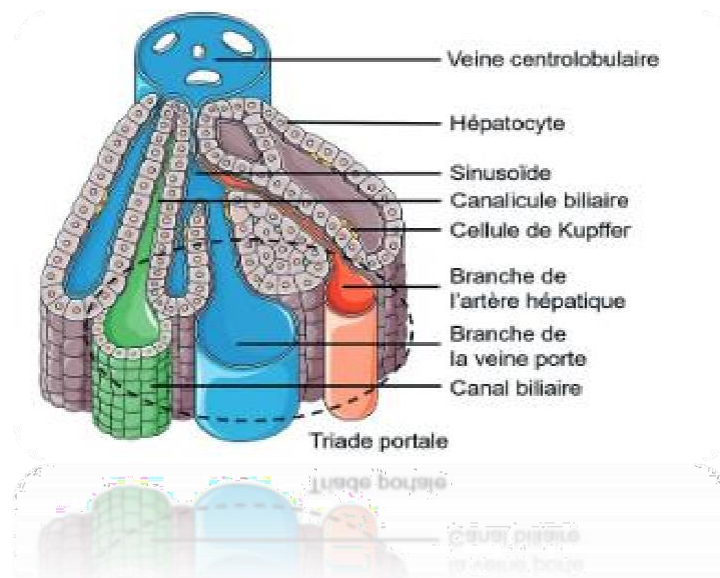


Figure 03 : Coupe transversale d'un lobe hépatique (Elsevier Masson; 2015.)

3) Les grandes fonctions hépatiques :

- Dans l'organisme, le foie permet l'absorption de la plupart des nutriments et élimine les composants toxiques ou pathogènes du tube digestif(Desmoulière, (2021).
- Par ailleurs, la synthèse hépatique de la bile permet l'absorption des lipides.
- Il a d'autres fonctions, principalement synthétiques et le stockage, y compris le stockage du glucose sous forme Glycogène, synthèse de particules de lipoprotéines, Protéines, y compris l'albumine et la plupart des globulines Plasma, hormones stéroïdes, également stockées Vitamine A et certains groupes B. (Baudin, B. 2017).
- Le foie participe également à la régulation du métabolisme hormonal, à la défense de l'organisme, à l'hématopoïèse, à l'hémolyse. Il sert même de réservoir pour le sang (Wright, 1980).

De plus, le foie joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie des glucides. En maintenant une glycémie normale à court et à long terme. Des augmentations simultanées de la production hépatique de glucose et de la synthèse des acides gras entraînent une stimulation accrue de la sécrétion d'insuline par les cellules Béta pancréatiques, ce qui exacerbe la résistance périphérique à l'insuline (Girard, J. 2004), (Nazifi, S. 2018).

4) Les complications liées au diabète :

Les deux types de diabète peuvent entraîner des complications sur plusieurs sites du corps et augmentent le risque global de décès prématuré. Dans les complications Peut inclure infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, Amputations des jambes, perte de vision et lésions nerveuses. Pendant la grossesse, un diabète mal contrôlé augmente le risque de mort fœtale (OMS, 2016) et d'autres complications sur le foie :

Sur le long terme, plusieurs effets sur le foie sont associés au diabète :

- Progression de la fibrose au cours de la stéatose métabolique (Harrison SA, 2006)
- Aggravation du pronostic de la cirrhose(El-SeragHB, 2006)
- Favorisation du développement du carcinome hépatocellulaire(ElSerag HB, 2004)

D. Le safran (*Crocus sativus L.*) :

1) Description de la plante :

- ✚ *Crocus sativus L.*, communément appelé safran (SAF) est une petite plante vivace issue de la famille des Iridacées.
- ✚ Il contient de nombreux constituants tels que la picrocrocine et des composés volatils dont le safranal ainsi que des crocines (esters glycosyliques de crocétine) qui sont des caroténoïdes hydrosolubles inhabituels et qui sont responsables de sa couleur caractéristique (Hariri, A 2018).
- Le SAF a prouvé ses bienfaits pour la santé :
 - Le safran est une plante médicinale très appréciée et certaines activités pharmacologiques telles que : les effets anticancéreux, antiasthmatiques, antihystériques, anticonvulsivants, antispasmodiques, antidépresseurs et anticonvulsivants. (Hariri, A2018).
 - Des recherches récentes soutiennent les propriétés médicinales du safran en tant qu'antioxydant, cardioprotecteur et neuroprotecteur activateur de mémoire. L'activité anticancéreuse du safran et de ses composants a été largement étudiée et a été suggérée comme agent alimentaire potentiel pour la prévention et le traitement d'un large éventail de cancers (Khorasanchi, Z 2018).

2) Composition de la fleur :

La plante du safran est composée d'un bulbe souterrain (Marjorie, 2005 ; Hassan-Beygy et al. 2009) des racines, des feuilles (Jadouali et al. 2018) et des fleurs qui possèdent 6 pétales de couleur mauve, (Jadouali S.M., et al. 2019) et 3 étamines de couleur jaune et 3 stigmates de couleur jaune orange. (Palomares, 2015).



Figure04:Morphologie de *Crocus sativus* (plante, bulbes, feuilles et fleurs) (Mezabri, 2019)

3) Le safran et le diabète :

Le safran, les stigmates secs de la plante *Crocus sativus*, a été utilisé dans la médecine folklorique comme un médicament puissant contre l'asthme, les maladies du foie, la douleur et le dérèglement du cycle de l'œstrus depuis l'Antiquité. Récemment, l'assemblage de preuves a suggéré l'utilisation du safran comme médicament antidiabétique. Les effets hypoglycémiques et hypolipidémiants du safran total et de ses extraits ont été rapportés dans plusieurs études animales impliquant le diabète expérimental et ses complications telles que la néphropathie diabétique et l'encéphalopathie (Konstantopoulos, 2017).

Récemment, il a été démontré que les plantes médicinales telles que le safran posséderaient une activité anti-inflammatoire, ce qui pourrait réduire l'inflammation et améliorer le fonctionnement de divers organes affectés par des conditions hyperglycémiques.(Ashrafi, M 2018).

III. Matériels et méthodes

Objectif :

Notre étude expérimentale a été réalisée au sein du laboratoire de recherche de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (Ppabionut), Université de Abou Bekr-Belkaid - Tlemcen.

L'objectif de cette étude est de voir l'effet du safran sur le foie des rats wistar rendus diabétique (étude histologique).

1. Matériel :

a. Matériel végétal :

Il est constitué de résidus (fleurs entière sans stigmate) issus de la production de l'épice «le safran » qui est récoltée dans la région du Tlemcen en Novembre 2021. La préparation de l'extrait aqueux de la plante se fait au niveau de laboratoire de recherche de physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT).

Tableau I : Classification taxonomique du safran (Masson Ed. 2007)

Règne	Végétal
Division	Spermatophyte
Sous-division	Angiosperme
Classe	Monocotylédone
Sous-classe	Corolifère
Ordre	Liliales
Famille	Iridaceae
Genre	Crocus
Espèce	Crocus sativus L.

b. Matériel animal :

- ✓ L'étude a été réalisée sur 9 rats femelles de souche Wistar albinos, pesant entre 140 et 170 g (au début de l'expérimentation), élevés au niveau de l'animalerie du département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, université d'Abou-bekrbelkaid -Tlemcen.
- ✓ Les rats sont logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable de dimensions (36cm ×25cm) où chaque cage regroupe 2 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.
- ✓ Avant leur utilisation les rats ont subi une période d'adaptation de 3 semaines au niveau de l'animalerie à une température constante (22 ± 2) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation

- ❖ L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

c. Protocole expérimentale :

Cette étude est réalisée sur 9 rats Wistar femelles pesant entre 156g et 197g repartis en 3 lots :

Lot 01 : Témoin normoglycémique

Lot 02 : Constitue le témoin diabétique

Lot 03 : les rats diabétiques qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 400 mg/kg



Figure 05 : Rat souche Wistar

La mesure de la glycémie est effectuée au niveau de la queue des rats. Après nettoyage de la queue à l'alcool, les rats sont piqués à l'aide d'une fine aiguille, une goutte de sang est récupérée puis déposée sur une bandelette pour lecture de la glycémie à l'aide d'un lecteur AccuChek.

d. Régime cafétéria :

Durant toute la période de l'expérimentation, les animaux ont eu un accès libre à l'eau (via des biberons) et à la nourriture (pellets). Dans un premier temps, les 9 rats Wistar ont été soumis au régime cafeteria pendant 15 jours.

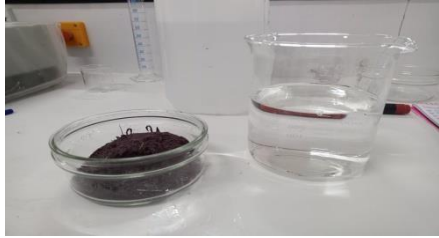


Figure 06: Elevage dans animalerie du labo Ppabionut

Le poids corporel, la consommation d'eau et de nourriture ont été surveillés deux fois par semaine. Les cages ont été nettoyées et l'eau potable changée quotidiennement pour améliorer l'hygiène et prévenir les infections.

2. Méthodes :

Méthode d'extraction :



Etape01 : broyer les étamines et les pétales de la fleur



Etape02 : mélanger la poudre de la fleur et méthanol+l'eau distillée (70/30)et passer le mélange au Sonicateur



Etape03 : Répartir la solution dans des tubes et les déposés dans une centrifuge



Etape04 : Isolement du surnageant dans un b cher



Etape 05 : Filtrage de la solution

Figure 07 : Protocole d'extraction

Finalement, la solution filtrée est placée dans une étuve durant 24h jusqu'à évaporation du solvant, l'extrait est alors recueilli dans le fond des boites de Pétrie, pesé et solubilisé dans de l'eau physiologique pour constituer la solution de gavage.

a. Induction du diabète :

La plupart des études publiées dans le domaine de l'ethnopharmacologie entre 1996 et 2006 ont utilisé ce modèle. La streptozotocine (STZ) (69 %) est le médicament (drogue) le plus couramment utilisé et ce modèle peut être utilisé pour étudier plusieurs aspects de la maladie. Lorsqu'il est administré par voie parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée), le médicament exerce ses effets diabétogènes. La dose de cet agent nécessaire pour induire le diabète dépend de l'espèce animale, de la voie d'administration et de l'état nutritionnel (Federiuk et al. 2004 ; Etuk, 2010)

1. Définition de la streptozotocine (STZ) :

- ✚ La STZ est synthétisée par *Streptomyces achromogenes* et est utilisée pour induire à la fois un diabète sucré insulino-dépendant et non insulino-dépendant (Etuk, 2010).
- ✚ Est un produit chimique qui est particulièrement toxique pour les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas chez les mammifères. Elle est utilisée en recherche médicale pour produire un modèle animal de diabète (Magalhaes, D 2019).

2. Principe de l'induction :

- ✓ Après une mise à jeun pendant une nuit (privation de la nourriture pendant 16 heures mais pas de l'eau), le diabète a été induit chez les rats par injection intrapéritonéale d'une solution fraîchement préparée de STZ à une dose de 45 mg/kg de poids corporel. La streptozotocine est dissoute dans un tampon citrate de sodium 0,1M pH 4,5.
- ✓ Après injection, les bouteilles d'eau ont été remplacées par des bouteilles contenant une solution de glucose 5% pendant la nuit afin de surmonter l'hypoglycémie induite par la STZ suite à la destruction des cellules β pancréatiques et la libération massive d'insuline. Cette hypoglycémie peut être fatale pour les rats.

- ✓ Après 48 heures de l'injection (temps de développement du diabète), le diabète a été confirmé chez les rats à STZ par mesure de la glycémie à jeun à l'aide d'un glucomètre de type Acut Chek. Seuls les rats ayant le taux de glucose sanguin supérieur à 2,5 g/l ont été considérés comme diabétiques et retenus pour cette expérimentation.



Figure08 : Induction du diabète chez le rat Wistar

b. Méthode du gavage :

Sa durée est de 15 jours, le safran a été administré aux rats par voie orale via gavage à l'aide d'une sonde gastrique. La quantité de safran administrée a été calculée à chaque gavage selon le poids corporel avec une dose de 400 mg de safran/kg.

Une solution mère de gavage de concentration (400mg/ml) a été préparée à partir de l'extrait obtenu. L'extrait de safran a été dilué dans de l'eau physiologique à laquelle ont été additionnées quelques gouttes d'huile de maïs.

- ✓ Une contention appropriée est l'étape la plus importante de toute procédure de gavage. Avant de donner une dose orale à un rat ou une souris, il est important de passer un peu de temps à les manipuler au préalable.



Figure 09 : Technique du gavage

c. La dissection :

Les animaux sont sacrifiés à l'âge adulte après un jeûne de 24 heures, en les anesthésiant au chloroforme, le foie est rapidement prélevé, rincé avec de l'eau physiologique.



Figure10 : Principe de la dissection

- ✓ Le rat a été profondément anesthésié dans un bocal de chloroforme et étendu (face ventrale vers le haut) sur une planche à dissection. Les pieds étaient cloués par de fortes broches de dissection
- ✓ La paroi abdominale a été disséquée le long de la ligne du thorax définie par la côte inférieure. Le foie a été soigneusement retiré et placé dans une solution tamponnée glacée, séché et pesé immédiatement.
- ✓ Le foie a été conservé dans une solution de formol à 10 % en tant qu'échantillon entier dans un bocal.

e. Etude Histologique :

A la fin de la période d'expérimentation, les rats témoins et expérimentés étaient âgés de plus de 2 mois. Ces animaux ont été sacrifiés par une technique en coupant l'artère brachiale après avoir été anesthésiés à chloroforme.

- ❖ Différents organes à savoir ; le foie a été rapidement prélevé et conservé dans une solution de formol à 10%. Ce tissu était destiné à des études macroscopique et microscopique.
- ❖ L'examen histologique a été effectué au niveau du laboratoire de recherche de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (Ppabionut), Université de Abou BekrBelkaid de Tlemcen.
- ✓ L'examen microscopique fait appel à une technique de base comportant différentes étapes à savoir ; Fixation, déshydratation, inclusion en paraffine, réalisation des coupes, Réhydratation et colorations à l'Hématoxyline-Eosine (HE) suivie de l'observation au microscope optique à l'objectif 40.

A. Fixation

Pour l'étude histologique, le foie est rapidement fixé dans le formol à 10%, pendant 6 heures. Cette étape est importante car le formol permet le maintien de la morphologie tissulaire proche de celle à l'état vivant.

- Mettre la pièce anatomique (lefoie) dans un bain de formol à 10% entre 24h et 48h. (il est préférable de la laisser 48h).
- Il faut veiller à préparer un bain qui représente 10 fois la masse de la pièce à fixer.
- Prélever un fragment de l'organe à étudier.

- Le positionner dans une cassette que l'on ferme et que l'on trempera dans les bains successifs.



Figure 11 : Photographie montrant l'étape de fixation et incubation

A : foie découpé et mis dans une cassette, B : la déshydratation des échantillons dans alcool absolu

B. Déshydratation :

- ✓ Mettre dans 3 bains successifs d'alcools absolus pour déshydrater l'organe sachant que la paraffine est très hydrophobe.

Alcoolabsolu	1 ère bain	2 èmebain	3 èmebain
Temps	30 min	30min	30 min

- ✓ Ensuite mettre dans 2 bains successifs d'acétone pendant 2H

Acétone	1 èrebain	2 èmebain
temps	1 H	1H

- ✓ Mettre dans 3 bains successifs de xylène

Xylène	1 ère bain	2 ème bain	3 ème bain
Temps	45 min	45 min	45 min

Enfin, mettre dans de la paraffine liquide pour laver les excès de solvant. Pour cela on utilise une étuve entre 56°C et 60 °C pour garder la paraffine liquide.

C. Inclusion en paraffine:

- Dans un moule métallique ou jetable préalablement placé à l'étuve à 56°C.
- Mettre au fond quelques gouttes de paraffine liquide (Les pinces doivent être chaudes pour faciliter cette opération.
- Utiliser le bec bunsen).
- Mettre l'organe en veillant au sens pour obtenir une coupe de tous les tissus
- Rajouter de la paraffine liquide La cassette, puis de nouveau de la paraffine liquide
- On place l'inclusion au congélateur (bain glacé) pour faciliter le démoulage.



Figure12:Cassette contenant échantillon de foie inclus dans de la paraffine

D. La coupe histologique :

Le microtome :

- Reculer le porte objet au maximum
- Placer le bloc dans le porte objet sans le fixer
- Placer le rasoir face gravée vers l'extérieur : e fixer (face à couper dans un plan vertical, parallèle au fil du rasoir, les deux arêtes du bloc les plus longues horizontalement
- Dégrossir à la main
- Régler l'épaisseur des coupes (5 microns)
- Mettre le cliquet
- Couper

E. Fixation de la coupe sur la lame

- Sur une plaque chauffante maintenant une température de 50 °C.
- On place une lame sur laquelle on dépose une solution eau distillée albuminé à 1% en veillant à faire un dôme d'eau sur la lame pour éviter des bulles d'air.

- L'eau albuminée permet à la coupe de bien glisser sur la lame

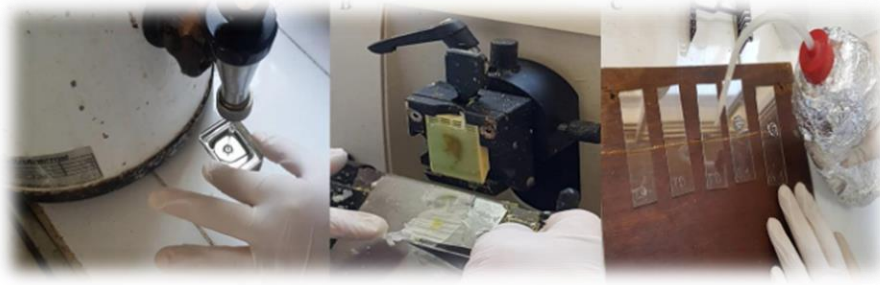


Figure13 : Etapes de confection d'un bloc de paraffine

A : mettre les échantillons dans des moules remplis de paraffine liquide, B : la coupe par un microtome, C : fixation sur des lames

F. Déparaffinage

- Puis il est nécessaire d'enlever la paraffine. (en veillant à ne pas enlever la coupe de la lame)
- Par passage de la lame dans 2 bains de toluène. (en veillant à la propreté du dernier bain)

Safsolvant	2min	2min
------------	------	------

- ❖ Passage dans de l'alcool pour réhydrater l'échantillon.

Alcool	100°	80°	50°
Temps	2min	2min	2min

- ❖ On place la lame dans un bain d'eau du robinet pendant quelques secondes.
- ❖ On place la lame dans un bain d'eau distillée pendant quelques secondes.

G. Coloration à HE:

- Bain à l'hématoxyline, permet de colorer les noyaux (5min)
- Rinçage eau du robinet (3 min)

- Rinçage eau distillée
- Bain à l'éosine, permet de colorer le cytoplasme en rose 3 minutes
- Rinçage eau distillée
- Bain dans l'alcool à 95% 1 min
- Bain dans l'alcool à 100 % 1 min

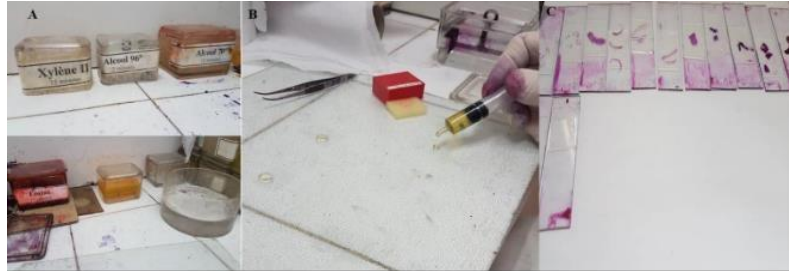


Figure 14 : Photographie récapitulant l'étape de coloration et celle du montage

A : les produits utilisés lors de la coloration et du montage des lames, B : le montage, C : les lames prêtes pour l'observation microscopique.

H. Le Montage :

Il est fait entre lame et lamelle avec une goutte d'eukitt

I. Observation microscopique :

Observation microscopique par un grossissement (Gx100 et 40)

IV. Resultats

Planche I

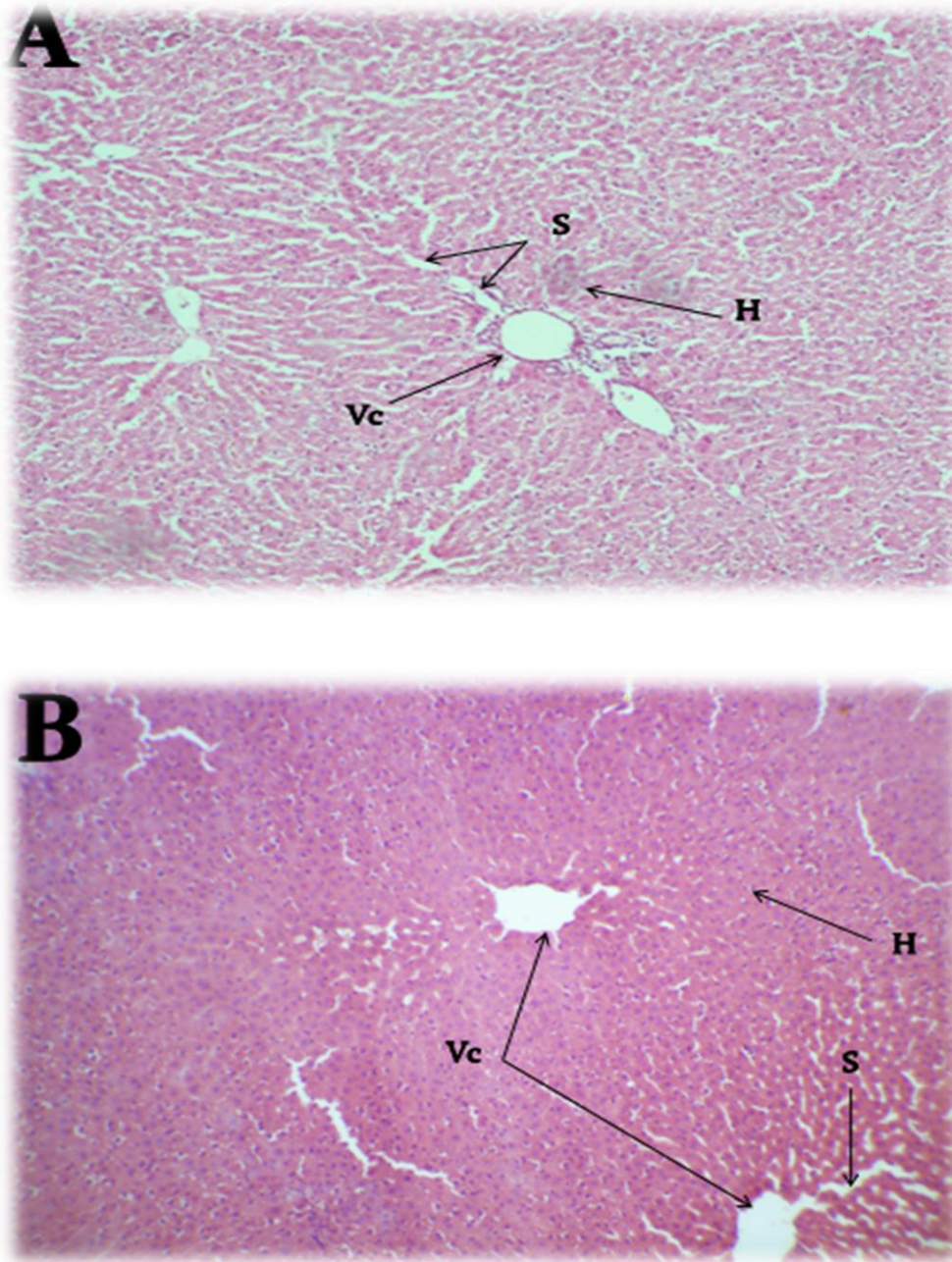


Figure 15 : Coupe histologique du foie de rat femelle témoin

Coloration hématoxyline éosine A : Témoin Gx 100 ; B : Témoin Gx 40

Dans ces figures, le foie de rats témoins montre une organisation lobulaire centrée sur une veine autour de laquelle rayonnent des hépatocytes organisés en travées (travées de Remak) qui sont séparées par des sinusoides.

VC : Veine centre lobulaire

H : Hépatocytes

S : Sinusoides

Planche II

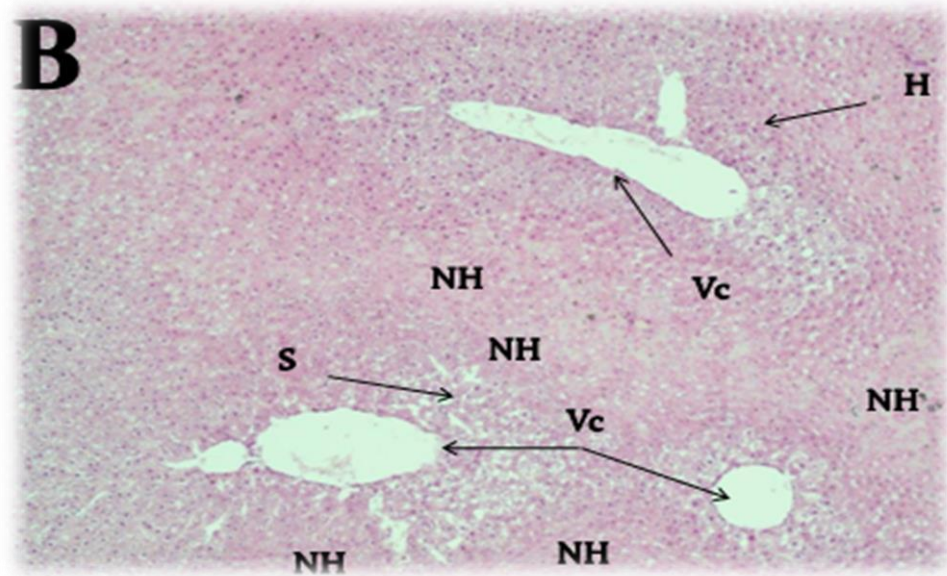
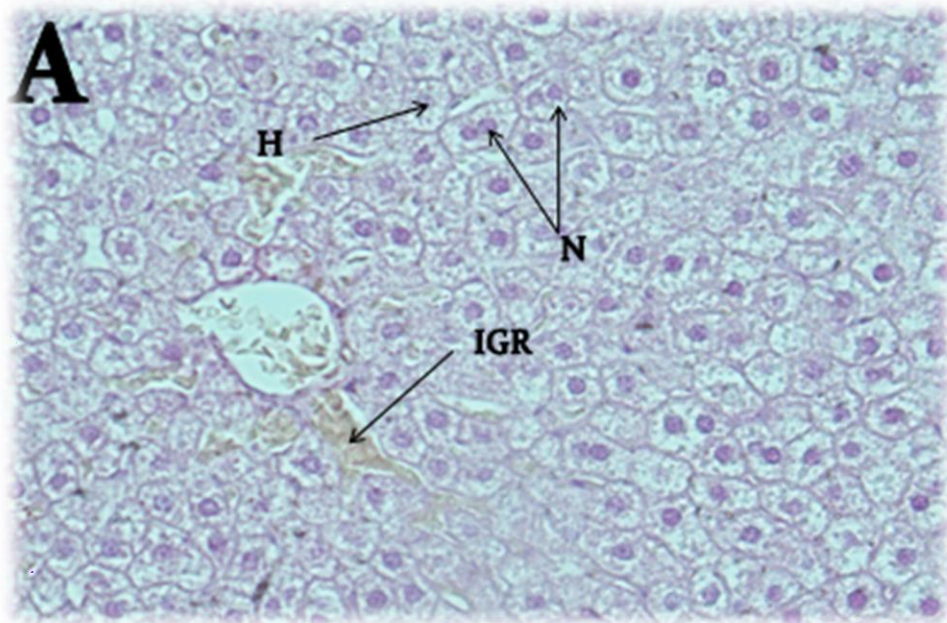


Figure 16 : Coupe histologique du foie de rat femelle diabétique

Coloration hématoxyline éosine A : Rat diabétique Gx 100 ; B : Rat diabétique Gx 40

Au faible grossissement (x40) : Les coupes histologiques de rats diabétiques montrent un tissu hépatique présentant une architecture dégénérative, les travées de Remak ne sont plus distinguables, les veines centro-lobulaires apparaissent dilatées, les sinusoides ne sont pas visibles, l'apparition d'une nécrose hépatique à la suite d'un gonflement des hépatocytes

Au fort grossissement (x100) une infiltration des globules rouges (hémorragie) est perceptible.

VC : Veine centre lobulaire

H : Hépatocytes

N : Noyau des hépatocytes

S : sinusoides

IGR : Infiltration des globules rouges

NH : Nécrose Hépatique

Planche III

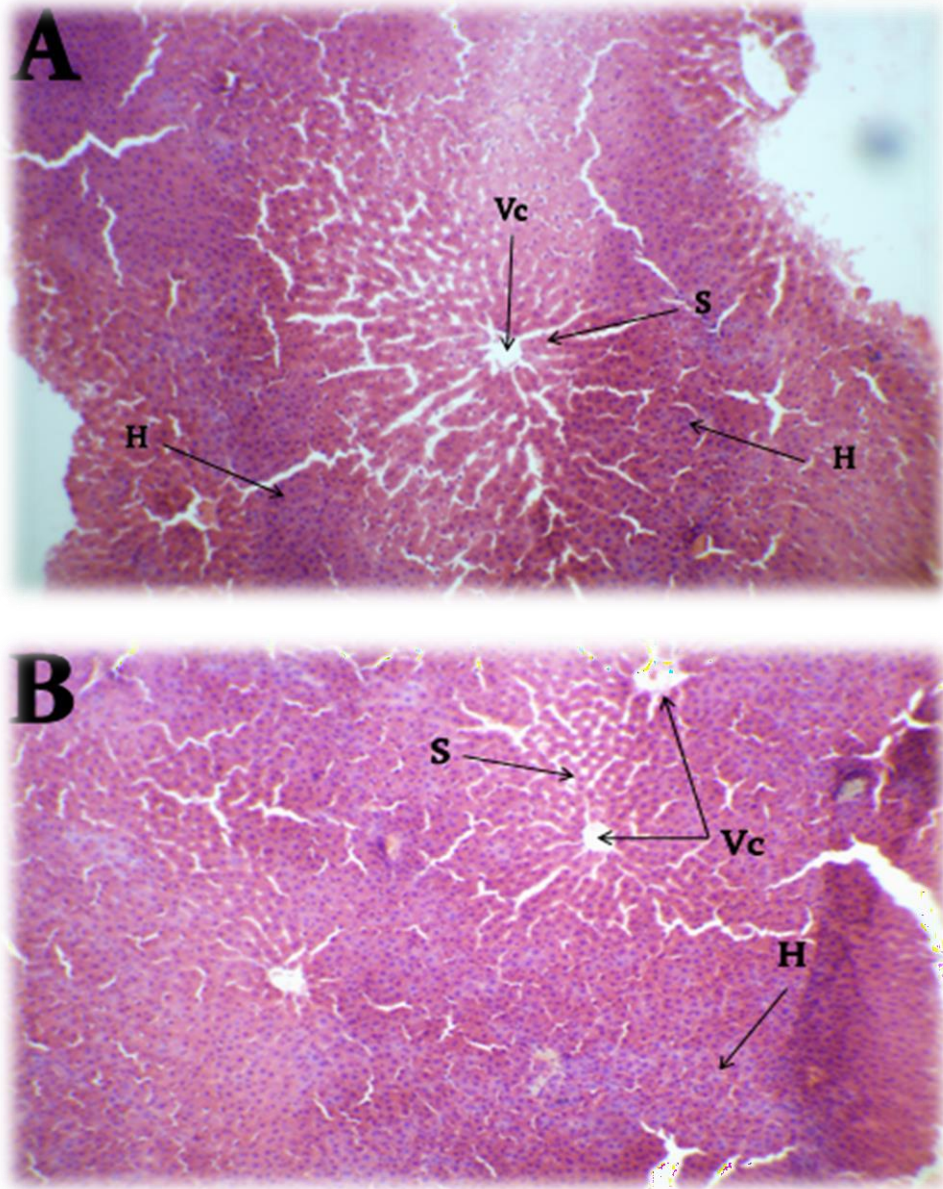


Figure 17 : Coupe histologique du foie de rat femelle diabétique traité par 400 mg du safran

Coloration hématoxyline éosine A : Rat traité par 400 mg Gx 40 ; B : Rat traité par 400 mg Gx 100

L'analyse histopathologique de foie de rats traités avec 400 mg de safran a montré un parenchyme hépatique qui retrouvé son architecture normale. Les sinusoidaux convergeant vers la veine lobulaire centrale, une augmentation très prononcée des hépatocytes bi nucléaires qui ont formés des travées bien agencées autour de la veine centro-lobulaire où le mécanisme est plus important.

VC : Veine centre lobulaire

S : Sinusoïdes

H : Cellules des hépatocytes

V. Discussion :

Le safran, l'épice la plus chère au monde, est un colorant alimentaire jaune et aromatisant. Dans la littérature scientifique, il a été rapporté que le safran possède de nombreuses propriétés biologiquement actives, notamment des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antidiabétiques et cardioprotectrices (Bathaie SZ 2010).

La STZ est l'agent diabétogène le plus couramment utilisé chez les animaux de laboratoire et peut induire un diabète sucré insulino-dépendant ou non insulino-dépendant chez le rat (Szkudelski, 2001). La streptozotocine (STZ) a été largement utilisée pour induire le diabète de type 2 chez des modèles animaux, en particulier des rats wistar (Benhaddad, S 2019) une étude de Hajzadeh et al. (2011) confirme que l'induction de diabète par STZ, a entraîné une hyperglycémie.

Dans notre étude, pour induire un DT2 (Gheibi, S 2017), nous avons d'abord administré un HFD aux rats (Ahmed, O et al 2012).

Dans notre travail, nous avons fait une étude histologique comparative de foie, nous avons administré par une voie orale l'extrait d'une dose de 45 mg/kg de safran pendant 15 jrs à des rats diabétiques et nous avons comparé les coupes histologiques avec des rats diabétiques et non diabétiques.

Chez les rats témoins :

Nous avons examiné les tissus par microscope optique. Nous avons observés que le foie présente une organisation lobulaire centrée sur une veine, des lobules hépatiques sont composés de travées d'hépatocytes (travées de Remak) irriguées par un réseau de capillaires sinusoides qui confluent dans la veine centro-lobulaire (HJ Boukeng, C Cannel 2018) (figure 15), les hépatocytes apparaissent binucléés et forment des travées bien agencées autour de la veine centro-lobulaire; Ces travées sont séparées par des sinusoides.

Suite à l'induction du diabète par la Streptozotocine aux rats diabétiques non traités par le safran :

Notre étude montre que l'administration de la STZ a causé des dommages dans la structure histologique du foie, une irritabilité cellulaire avec une dilatation de la veine centro-lobulaire dans les tissus hépatiques (figure 16B) (Mohany et al 2011).

Les altérations histologiques observées au niveau des hépatocytes sont caractérisées par l'apparition d'une nécrose hépatique qui touche quelques zones (figure 16B).

En effet, on remarque la présence des taches orange ce qui signifie d'une infiltration des globules rouges (Hémorragie) (Figure 16 A).

L'administration de la STZ induit une dilatation des veines et des artères.(Amin, A 2006) (Figure 16 B),elle a également des effets néfastes sur le tissu hépatique en induisant une hépatotoxicité (Ahmed et al, 2013).

Une étude similaire d'Abdelrazek et al en 2018 montre que le diabète a induit des dommages au niveau du foie, ils constatent que les foies des animaux diabétiques présentaient une dégénérescence gonflée, une légère inflammation portale et une hépatite d'interface. Dans une autre étude qui a été réalisée par Taghizadeh et al 2017, l'évaluation histologique a également montré une dilatation et une congestion de la veine centrale et de la veine porte et une dégénérescence des hépatocytes chez des rats diabétiques induits par la STZ(Taghizadeh et al 2017).

Comparés aux témoins, la majorité des hépatocytes de ce groupe augmentent de taille. Cette augmentation est hautement significative et constitue un indice d'augmentation d'activité des hépatocytes, ces processus provoquent la destruction des tissus de foie (Mohamed et al 2016).

Rat diabétiques traités par le safran :

Le traitement par le safran après exposition au STZ a prouvé une amélioration dans la structure histologique globale du foie en comparaison avec les rats diabétiques, la nécrose est plutôt locale, l'hémorragie est moins visible (Figure 17), le safran empêche les dommages membranaires et cellulaires causés par l'induction de la STZ et dont la localisation de la nécrose hépatique et le rétrécissement de l'hémorragie observé.

En revanche, on note une hausse très nette des cellules hépatocytaires binucléés (figure 17 B) où le mécanisme est plus important.

Nos résultats suggèrent que le safran protège des dommages hépatiques induits par la STZ chez les animaux, tant au niveau de l'histologie hépatique que de la fonction hépatique. (figure 17).

Notre étude est similaire à une expérience réalisée par Rezaee-Khorasany A et al en 2019 qui ont utilisés le safran comme un ancien médicament à base de plantes en raison de divers effets thérapeutiques dans différentes parties du corps. Ils constatent que l'extrait aqueux de safran a des effets protecteurs contre l'hépatotoxicité et la potentialisation réinduite par l'éthanol. Une autre étude du Kheirandish, R et al en 2021 a démontré qu'un traitement d'un mois avec du safran à une dose de 40 mg/kg/jour entraînait une réduction significative des modifications dégénératives hépatiques et rénales causées par l'oxymétholone.

Une autre étude de Hoshyar, R et al en 2020, constate que le SAF peut atténuer efficacement l'hépatotoxicité induite par le MTX chez les rats.

Dans la présente étude nous n'avons noté aucun effet toxique du safran, ces observations sont similaires à des études menées par Kianbakht, S et al en 2011 qui ont montré que le safran peut contrôler efficacement la glycémie dans le modèle de diabète induit par l'alloxane chez le rat sans toxicités hépatiques et rénales.

D'après l'étude histopathologie et les résultats obtenues après les sacrifices des rats de lots 3 par rapport aux rats de lot 2 on déduit que les résidus issus de la production du safran ont un effet thérapeutique sur les dommages au foie induites par la streptozotocine chez les rats wistar.

VI. Conclusion

Notre étude a été menée sur des rats de souches Wistar qui ont subi une injection intra péritonéale de la streptozotocine pour provoquer le diabète de type 2 , ils ont été gavés par une dose de 400 mg/kg de l'extrait aqueux de la plante durant 15 jours , dans le but de voir les effets histologiques de cet extrait sur le foie qui est rendus diabétique par la streptozotocine.

Nos résultats ont montré des variations histologiques :

- Le foie des rats témoins montre une organisation lobulaire centrée sur une veine autour de laquelle rayonnent des hépatocytes organisés en travées qui sont séparées par des sinusoides.
- Les coupes histologiques de rats diabétiques présentent un tissu hépatique présentant une architecture dégénérative avec une dilatation de la veine centre lobulaire et apparition d'une nécrose hépatique et hémorragie.
- L'administration de la STZ induit une dilatation des sinusoides, des veines et des artères.
- Chez les rats traités par le safran, nous avons remarqué que le parenchyme hépatique a retrouvé son architecture normale avec des sinusoides et des hépatocytes qui rayonnent autour la veine centre lobulaire.

Nos résultats ont permis de confirmer la présence d'action préventive très importante de notre extrait qui est constitué de résidus du safran.

A la lumière des résultats obtenus à partir de nombreux travaux de chercheurs, nous avons conclu que le *crocus sativus* L. présente des effets protecteurs contre les dommages hépatiques induites par la STZ, sans pour autant provoquer des perturbations au niveau hépatique .

En conclusion, ce travail pourra ouvrir de nouvelles perspectives pour d'autres études plus complètes et édifiantes à savoir :

- ✓ Faire des études pour voir l'effet antiglycémiant de la plante
- ✓ Etude de l'effet toxique chronique de cet extrait
- ✓ Des études pharmacologiques pour déterminer la dose efficace non toxique
- ✓ Nous suggérons l'utilisation de cette plante ou de leur composante dans le traitement de plusieurs pathologies.

VII. Références bibliographiques

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004). Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* ; 27 : 1047-1053
- Mehrnia M, Jafari S.M., Behzad S., Zadeh M. et Maghsoudlou Y (2016). Crocin Loaded Nano-emulsions: *International journal biolmacromol.* 84, 261-267
- Moratalla-López N. José Bagur N., Lorenzo C., Martínez-Navarro V, M. Salinas M.E. et Alonso G.L (2019). Bioactivity and Bioavailability of the Major Metabolites of *Crocus sativus* L. Flower. *Molecules*, 24(15), 1-23.
- Ghaffari S. et Roshanravan N. (2019). Saffron; An updated review on biological properties with special focus on cardiovascular effects. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 109, 21-27
- Milajerdi A. Bitarafan V., Mahmoudi M. (2015). A review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to neurologic, cardiovascular and gastrointestinal diseases. *Journal of medicinal plants*, 14(55), 9-28
- Gregory M Menary R.C. et Davies N.W (2005). Effect of Drying Temperature and Air Flow on the Production and Retention of Secondary Metabolites in Saffron. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 53 (15), 5969-5975.
- Mousavi, S et Bathaie, S. Z. (2011). Historical uses of saffron: Identifying potential new avenues for modern research. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1(2), 57-66.
- Grimaldi, (2000) physiologie du diabète de type , *Diabétologie* ; 1.17/142
- Punthakee et Goldenberg, R, Katz, Definition, classification and diagnosis of diabetes,
- Prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15
- Tenenbaum Bonnefond, A., Froguel, P , Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
- FID (2019). Fédération Internationale du Diabète ; Bilan du Diabète: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. *Journal of Acute Disease*, 196-200
- Bessaguet, F , Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61
- Lacour B, Belon JP. (2015) Physiologie du système digestif. *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 225–58.
- Bessaguet Flavien et Desmoulière Le foie. *Actualités Pharmaceutiques* no 605, p. 57-61
- Baudin, B. (2017). Exploration biochimique du foie. *Revue Francophone des Laboratoires*, (490), 25-33
- Wright .S - 1980 – Physiologie appliquée à la médecine. Ed. Flammarion Médecine - Sciences

- Ashrafi , M AFSAR, Z., Erjaee, H., Nazifi, S. (2018). The effects of saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract on TNF- α levels in liver, kidney, and lens tissues of diabetic rats. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(4), 217
- Postic Dentin, R., Girard, J (2004). Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes & metabolism*, 30(5), 398-408.
- Harrison SA Brunt EM, Goodman ZD, Di Bisceglie AM (2006). Diabetic hepatosclerosis: diabetic microangiopathy of the liver. *Arch Pathol Lab Med*; 130:27-32.
- El-Serag HB Hampel H, Javadi F (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* ; 4:369-80.
- El-Serag HB Tran T, Everhart JE (2004). Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 126:460-8.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 . Rapport Mondiale sur le Diabète. Genève. 6-10-21-28 pages
- Hariri, A Moallem, S. A., Mahmoudi, M., Memar, B., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2018). Effect of *Crocus sativus* L. stigma (saffron) against subacute effect of diazinon: histopathological, hematological, biochemical and genotoxicity evaluations in rats. *Journal of Pharmacopuncture*, 21(2), 61.
- Khorasanchi, Z Shafiee, M., Kermanshahi, F., Khazaei, M., Ryzhikov, M., Parizadeh, M. R., Hassanian, S. M (2018). *Crocus sativus* a natural food coloring and flavoring has potent anti-tumor properties. *Phytomedicine*, 43, 21-27
- Jadouali S. Atifi H., Mamouni R., Majourhat K., Bouzoubaâ Chemical characterisation and antioxidant compounds of flower parts of Moroccan *Crocus sativus* L. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 18: 476-480
- Hassan-Beugy S. et al (2009). Some physical properties of saffron *Crocus corn. Cercetari Agronomice in Moldova XLIII 1 (141): 17-29*
- 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. 1-50 p
- Jadouali S. Atifi H., Bouzoubaa Z., Majourhat K., Gharby S., Achemchem F., Mamouni, R. (2018). Chemical characterization, antioxidant and antibacterial activity of Moroccan *Crocus sativus* L petals and leaves. *Journal of Materials and Environmental Science*, 9 (1): 113-118.
- Jadouali S. Atifi H., Mamouni R., Majourhat K., Bouzouba Z., Lankifli A., Faouzi, A.. (2019). Chemical characterisation and antioxidant compounds of flower parts of Moroccan *Crocus sativus* L. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 18: 476-480

- Palomares C. (2015). Le safran précieuse épice ou précieux médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de lorraine, Faculté de pharmacie: 14-105 p
- Dupont G (2007). Abrégé de botanique systématique moléculaire. 14e édition. Masson Ed., p. 108.
- Konstantopoulos, P Doulamis, I. P., Tzani, A., Korou, M. L., Agapitos, E., Vlachos, I. S., Perrea, D. N. (2017). Metabolic effects of *Crocus sativus* and protective action against non-alcoholic fatty liver disease in diabetic rats. *Biomedical reports*, 6(5), 513-518.
- Ashrafi, M , Afsar, Z., Erjaee, H., Nazifi, S (2018). The effects of saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract on TNF- α levels in liver, kidney, and lens tissues of diabetic rats. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(4), 217.
- Magalhaes, D,A Kume, W. T., Correia, F. S., Queiroz, T. S., ALLEBRANDT, E. W., SANTOS, M. P., FRANÇA, S. A (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91.
- Etuk, E. U. (2010). Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol JN Am*, 1(2), 130-134.
- Federiuk IF, Casey HM, Quinn MJ, Wood MD, Ward WK (2004). Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan; route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comprehensive Medicine* 54: 252-257
- Belyagoubi, L. Loukidi, B., Belyagoubi-Benhammou, N., Gismondi, A., Di Marco, G., D Agostino, A., Atik-Bekkara, F . (2021). Valorization of Algerian saffron: Stigmas and flowers as source of bioactive compounds. *Waste and Biomass Valorization*, 12(12), 6671-6683.
- Little W J, Falace D A, Miller C S, Rhodus N L, Dental (2008). Management of the medically compromised patient. 7th ed. Mosby. 212–35
- Ganong L, Coleman M (2005). Measuring Intergenerational Obligations. *Journal of Marriage and Family*. Vol 67, No 4: 1003–1011.
- Roche Y (2010). Diabète. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. 211-231.
- Slama, G. (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. John Libbey Eurotext.
- Mohamed, J ,Nafizah, A. N., Zariyantey, A. H., Budin, S. (2016). Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16, e132
- Amin, A. M. R., Lotfy, M., Shafiullah, M., Adeghate, E. (2006). The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084(1), 391-401.

- Gheibi, S , Kashfi, K., Ghasemi, A (2017). A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 95, 605-613.
- Kianbakht, S., Hajiaghaee, R. (2011). Anti-hyperglycemic effects of saffron and its active constituents, crocin and safranal, in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants*, 10(39), 82-89.
- Rezaee-Khorasany, A, Razavi, B. M., Taghiabadi, E., Yazdi, A. T., & Hosseinzadeh, H. (2019). Effect of saffron (stigma of *Crocus sativus* L.) aqueous extract on ethanol toxicity in rats: A biochemical, histopathological and molecular study. *Journal of ethnopharmacology*, 237, 286-299.
- Kheirandish, R. Saberi, M., Azizi, S., Khakdan, R., Kordzadeh Kermani, Z. (2021). The effect of saffron (*Crocus sativus*) on oxymetholone- induced hepatic and renal injury in rats. *Iranian Journal of Toxicology*, 15(4), 233- 240.
- Boukeng, H. J., Cannet, C., Ulrich, F. M., Gipwe, N. F., Djomeni, P. D. D., Tchuente, L. A. T., Kamtchoung, P. (2018). Analyses histologiques du foie des souris infectées par *Schistosomamansoni* après traitement par OzoroapulcherrimaSchweinf. *d'Histo*, 30(1), 31
- Benhaddad, S., Ainouz épouse Ammar Aouchiche, L. (2019). Effets de l'huile d'olive sur les paramètres du stress oxydatif des rats wistar rendus diabétiques à la streptozotocine (Doctoral dissertation, École Nationale Supérieure Vétérinaire).
- Hoshyar, R., Sebzari, A., Balforoush, M., Valavi, M., Hosseini, M. (2020). The impact of *Crocus sativus* stigma against methotrexate- induced liver toxicity in rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 17(2).
- Abdelrazek, H., Kilany, O. E., Muhammad, M. A., Tag, H. M., Abdelazim, A. M. (2018). Black seed thymoquinone improved insulin secretion, hepatic glycogen storage, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Ahmed, D., Sharma, M., Mukerjee, A., Ramteke, P. W., Kumar, V. (2013). Improved glycemic control, pancreas protective and hepatoprotective effect by traditional poly-herbal formulation “Qurs Tabasheer” in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 13:10.
- Taghizadeh, M., Rashidi, A. A., Taherian, A. A., Vakili, Z., & Mehran, M. (2018). The protective effect of hydroalcoholic extract of *rosa canina* (Dog Rose) fruit on liver function and structure in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of dietary supplements*, 15(5), 624-635.

Résumé :

Crocus sativus est une plante médicinale utilisée dans les recherches thérapeutiques. L'objectif de cette étude était d'estimer le possible effet protecteur et réparateur des tissus hépatiques par les résidus du safran. Les modèles animaux du diabète sont indispensables pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et découvrir de nouveaux traitements. Le modèle classique utilisé pour induire le diabète de type 2 implique la streptozotocine (STZ). Ces études sont réalisées chez le rat wistar. Le diabète a été induit par une injection intra péritonéale de 45 mg/kg de STZ. Après l'induction du STZ, les rats ont été gavés à raison de 400 mg/ kg de poids corporel par l'extrait aqueux chez des rats sains et des rats rendus diabétiques. Des changements microscopiques ont été observés dans le foie. Ces constatations indiquent que le safran améliore les dommages hépatiques induites par la STZ chez les rats diabétiques traité par le safran par rapport aux rats diabétiques. Le foie des rats traités par 400 mg du safran a montré un parenchyme hépatique qui a conservé son architecture avec un réseau de capillaires sinusoidaux convergeant vers la veine lobulaire centrale parcontre chez les rats diabétiques nous avons constaté des modifications dégénératives : malformation des veines centre lobulaires, dilatation des sinusoides avec apparition des nécroses hépatiques et des infiltrations des globules rouges. **En conclusion**, la présente étude suggère que l'extrait aqueux de la plante a un effet bénéfique sur la protection des lésions hépatiques contre les dommages induits par la STZ.

Mots clés : Crocus sativus, Streptozotocine, plante médicinale, diabète, modèles animaux

Abstract:

Crocus sativus is a medicinal plant used in therapeutic research. The objective of this study was to estimate the possible protective and restorative effect of liver tissue by saffron residues. Animal models of diabetes are essential to better understand the pathophysiological mechanisms and discover new treatments. The classic model used to induce type 2 diabetes involves streptozotocin (STZ). These studies are carried out in wistar rats. Diabetes was induced by an intraperitoneal injection of 45 mg/kg of STZ. After the induction of STZ, the rats were force-fed at a rate of 400 mg/kg of body weight with the aqueous extract in healthy rats and rats rendered diabetic. Microscopic changes were observed in the liver. These findings indicate that saffron ameliorates STZ-induced liver damage in saffron-treated diabetic rats compared to diabetic rats. The liver of rats treated with 400 mg of saffron showed a hepatic parenchyma which retained its architecture with a network of sinusoidal capillaries converging towards the central lobular vein, on the other hand in diabetic rats we observed degenerative modifications: malformation of the central lobular veins, dilation of sinusoids with appearance of hepatic necrosis and infiltration of red blood cells. **In conclusion**, the present study suggests that the aqueous extract of the plant has a beneficial effect on the protection of hepatic lesions against STZ-induced damage.

Keywords: Crocus sativus, Streptozotocin, medicinal plant, diabetes, animal models

المخلص

Crocus sativus هو نبات طبي يستخدم في الأبحاث العلاجية. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقدير التأثير الوقائي والتصالحي المحتمل لأنسجة الكبد بواسطة بقايا الزعفران. النماذج الحيوانية لمرض السكري ضرورية لفهم الآليات الفسيولوجية المرضية بشكل أفضل واكتشاف علاجات جديدة. النموذج الكلاسيكي المستخدم للحث على مرض السكري من النوع 2 ينطوي على الستربتوزوتوسين (STZ). يتم إجراء هذه الدراسات في الفئران wistar. تم تحفيز مرض السكريين طريق الحقن داخل الصفاق من 45 ملغم / كغم من STZ. بعد تحريض STZ، تم تغذية الفئران فسرًا بمعدل 400 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص المائي في الفئران السليمة والفئران التي أصبحت مصابة بالسكري. لوحظت تغيرات مجهرية في الكبد. تشير هذه النتائج إلى أن الزعفران يخفف من تلف الكبد الناتج عن STZ. في الفئران السكرية المعالجة بالزعفران مقارنة بالفئران السكرية. أظهر كبد الفئران المعالجة ب 400 ملغ من الزعفران حمة كبدية احتفظت هندستها المعمارية مع شبكة من الشعيرات الدموية الجيبية المتقاربة نحو الوريد الفصيصي المركزي، من ناحية أخرى في الفئران المصابة بالسكري لاحظنا تعديلات تنكسية: تشوه الأوردة الفصيصية المركزية، توسع الجيوب الأنفية مع ظهور نخر كبدية وتسلل خلايا الدم الحمراء. في الختام، تشير هذه الدراسة إلى أن المستخلص المائي للنبات له تأثير مفيد على حماية الأفات الكبدية ضد الأضرار الناجمة عن STZ.

الكلمات المفتاحية: زعفران ساتيفوس، ستربتوزوتوسين، نبات طبي، سكري، نماذج حيوانية