



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الابراهيمي برج بوعرييج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الأرض و الكون

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 : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

## Intitulé :

**Etude bibliographique du fruit de *Punica granatum***

## Présenté par :

Ferhat Souad & Saadaoui Rezkia

Soutenu le 27 / 06 / 2022, Devant le jury :

Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président : M. ZIAD Abdelaziz	MAA	Université de B.B.A.
Encadrant: Mme. BENOUDAHA Zohra	MCB	Université de B.B.A.
Examineur: Mme. BOUMAIZA Souad	MAA	Université de B.B.A.

Année universitaire : 2021 /2022

## Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes chers parents

A mon cher mari

A mes chers frères et chères sœurs

A la famille SAADAoui et la famille HEREM

A tous mes amis et collègues de promotion

REZKIA

## Dédicaces

**C'est avec une immense joie et grand honneur que je dédie ce modeste travail :**

**A ma mère : Nora**

**A mon père : Layachi**

**A mes sœurs : Abla, chaima, Lila, Nawal**

**A mes frères: Khaled, Walid, Abdelkader**

**A toute ma grande famille**

**A tous mes amis(es)**

**A tous mes collègues, de spécialité biochimie.**

**Souad**

## Remerciements

Nous remercions, tout d'abord, Le Dieu, Le Tout Puissant, de nous avoir donné la force d'accomplir ce travail.

Nous adressons, également, nos sincères remerciements tout particulièrement à notre Promotrice **Dr BENOUADAH Zohra** d'avoir accepté de nous encadrer, nous la remercions pour sa disponibilité et son aide tout le long de ce travail, ses bons conseils, ses immenses contributions, critiques constructives, patience et compréhension. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et profond respect.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciement à l'égard des membres de jury, **Dr ZIAD Abdelaziz et Dr BOUMAAIZA Souad** d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Nous tenons également à remercier tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université Mohamed El Bachire El Ibrahimi- B.B.A., spécialement les enseignants qui ont contribué à notre formation en BIOCHIMIE (2021-2022).

Nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont participé de loin ou près à la réalisation de ce travail.

**Souad & Rezkia**

## Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviation

Résumés

Introduction ..... 1

### Chapitre I : Présentation du *punica granatum*

I-1. Généralités sur la plante ..... 2

I-2. Description botanique du *punica granatum* ..... 2

I-3. Nomenclature ..... 5

I-4. Classification ..... 6

I-5. Répartition géographique du grenadier ..... 6

I-6. Les exigences de milieu..... 6

I-6.1. Condition climatique ..... 6

I-6.2. Le sol ..... 7

I-7. Utilisations ..... 7

I-7-1. Utilisation médicinale..... 7

I-7-2. Utilisation agroalimentaire..... 7

I-7-3. Utilisation cosmétique ..... 8

I-7-4. Les teintures naturelles ..... 8

### Chapitre II : Composition chimique de la grenade

II.1. Les valeurs nutritionnelles..... 10

II.2. Les polyphénols..... 12

II.2.1. Les acides phénoliques ..... 122

II.2.2. Les flavonoïdes..... 133

II.2.2.1. Les anthocyanes ..... 144

<b>II.2.3. Les tanins.....</b>	<b>155</b>
<b>II.2.3.1. Tanins condensés .....</b>	<b>166</b>
<b>II.2.3.2. Tanins hydrolysables.....</b>	<b>166</b>
<b>II.2.4. Les lignanes .....</b>	<b>177</b>
<b>II.3. Les alcaloïdes .....</b>	<b>188</b>
<b>II.4. Triterpénoides.....</b>	<b>188</b>
<b>II.5. Les polyholosides .....</b>	<b>188</b>
<b>II.6. Les acides organiques.....</b>	<b>19</b>
<b>II.7. Acides aminés.....</b>	<b>19</b>
<b>II.8. Les protéines .....</b>	<b>19</b>
<b>II.9. Les lipides .....</b>	<b>200</b>

### **Chapitre III : Activités biologiques de la grenade**

<b>III.1. Activité antioxydante .....</b>	<b>211</b>
<b>III.2. Activité anti-inflammatoire.....</b>	<b>244</b>
<b>III.3. Activité anti-cancéreuse.....</b>	<b>288</b>
<b>III.4. Activité antimicrobienne .....</b>	<b>322</b>
<b>III.5. Activité anti- ulcérogène.....</b>	<b>355</b>
<b>III.6. Activité antidiabétique .....</b>	<b>366</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>42</b>

## Liste des tableaux

N°	Titre	Page
<b>Tableau I :</b>	Valeur nutritionnelle de la grenade, pour 100 g de portion comestible.....	11
<b>Tableau II :</b>	Composition en acide phénolique du jus de grenade.....	12

## Liste des figures

N°	Titres	pages
<b>Figure 01</b>	<b>Les différents compartiments du grenade (<i>Punica granatum</i>).....</b>	<b>2</b>
<b>Figure 02</b>	<b>Le fruit du <i>Punica granatum</i>.....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 03</b>	<b>L'écorce du grenadier.....</b>	<b>5</b>
<b>Figure 04</b>	<b>Principaux acides phénoliques présents dans la grenade.....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 05</b>	<b>différents types de flavonoïdes .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 06</b>	<b>Principaux anthocyanes présents dans la grenade .....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 07</b>	<b>Unités des tanins condensés.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 08</b>	<b>Principaux tanins hydrolysables présents dans l'écorce de la grenade.....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 09</b>	<b>Principaux effets fonctionnels et médicinaux de la grenade.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure10</b>	<b>L'effet de la grenade sur la production d'espèce réactive de l'oxygène.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 11</b>	<b>L'effet inhibiteur de la grenade sur la production de cytokines pro-inflammatoires.....</b>	<b>26</b>
<b>Figure 12</b>	<b>Effets anti-inflammatoires des constituants de la grenade.....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 13</b>	<b>Effets anticancérigènes des constituants de la grenade .....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 14</b>	<b>Mécanisme d'action de l'hormone incrétine, peptide-1 de type glucagon(GLP1), sécrétion d'insuline et inhibition de la dipeptidylpeptidase.....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 15</b>	<b>Mécanismes potentiels du jus de grenade ou de ses extraits pour améliorer l'homéostasie du glucose.....</b>	<b>40</b>



## Liste des abréviations

**ACF** : Aberrant cryptic foci

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AINS** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AKR1C3** : aldo-cétoréductase famille 1 membre C3

**AP** : Protéine activatrice

**AP1** : Activator proteine 1

**ATF2** : Activating transcription factor 2

**Bax** : Protéine X associée à Bcl-2

**BHT** : butul-hydroxy-toluène

**CAT** : Catalase

**Cdk** : Kinase cycline-dépendante

**Cox**: cyclooxygénase

**CUPRAC**: Cupric Reducing Antioxydants Capacity

**CYP**: Cytochrom P450

**DPP4**: Dipeptidyl peptidase 4

**DPPH**: 2, 2-diphenyle-1-picrylhydrazyl

**E.coli** : Escherichia coli

**ERK1/2**: Extracellular signal-regulated kinases

**ERO** : Espèces réactives d'oxygène

**FRAP** : Pouvoire ferrique réducteur/antioxydant

**GLP-1**: Glucagone-like peptide-1

**GPx**: Glutathion peroxydase

**GST**: Glutathion S hépatiquetransférase

**HDL**: High Density Lipoprotein

**HSD3B2** : 3beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

**HUVEC** : Cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine

**IKK**: Inhibiteur du kappa kinase

**IKK $\alpha$** : Kinase I-kappa-A

**IKK $\beta$**  : Kinase I-kappa-B

**IL** : Interleukine

**iNOS** : Nitrique oxyde synthase inductible

**I $\kappa$ B** : lkappa B kinase

**JNK** : Jun N-terminal kinases

**KIP1/p27** : L'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p 27

**L.monocytogenes** : Listeria monocytogenes

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité

**Lox** : lipoxyénase

**Lps**: lipopolysaccharide

**MAPK**: Mitogen-activated protein kinases

**MCF-7** : Lignée cellulaire du cancer du sein humain

**MDA** : Malon dialdéhyde

**MDA** : Malondialdéhyde

**MMP** : Métalloprotéinases matricielles

**NF- $\kappa$ B**: Facteur nucléaire kappa-chaine légère-amplification des cellules B activées

**OA**: Arthrose

**P.C**: poids corporel

**Pc-3**: Prostate cancer cell line 3

**PCNA** : Proliferating cell nuclerr antigen

**PEE** : Extrait de fruit de grenade

**PGI2** : Prostacycline

**PH** : potentiel hydrogène

**PI3K** : Phosphatidylinositide 3-kinases

**PON1** : Paraxonase-1

**PPAR** : Peroxisome proliferator-activated

**ROS** : Espèces Réactif Oxygènes

**S.aureus** : Staphylococcus aureus

**SGLT1** : Transporteur de glucose dépendant du sodium 1

**SOD** : Superoxyde dismutase

**SRD5A1** : stéroïde 5 alpha réductase de type 1

**STAT** : Transducteur de signal et l'activateur de transcription

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$

**VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

**WAF1/p21** : L'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p 21

## ملخص

في الوقت الحالي، تعد العودة الى الطبيعة اختيار الجميع بسبب الاثار غير المرغوب فيها التي يمكن ان تنتج عن استخدام المواد الكيميائية. في دراستنا اوضحنا ثمرة الرمان (*punica granatum*) حيث قمنا بجمع المعلومات الأساسية المتعلقة بجوانبها النباتية ومكوناتها الكيميائية وأنشطتها البيولوجية.

تحتوي الفاكهة على العديد من المركبات الكيميائية ذات القيمة البيولوجية العالية في اجزائها المختلفة: اللحاء، الغشاء الأبيض، اللب، البذور، وهذه المركبات غنية جدا بالبروتينات، فيتامينات، متعدد البوليفينول، فلافونويد وبينيكالاجين وكل منها نشاط دوائي مثير للاهتمام.

في الآونة الأخيرة، تستخدم هذه الفاكهة على نطاق واسع في مجال التجميل، الغذاء الزراعي وصناعة المستحضرات الصيدلانية بفضل خصائصها المضادة للقرحة، للالتهابات، للأكسدة والبكتيريا ولمرض السكري.

**الكلمات المفتاحية:** الرمان، *Punica granatum*، متعدد البوليفينول، فلافونويد، بينيكالاجين، مضاد للأكسدة، للالتهابات ولمرض السكري.

## Résumé

A l'heure actuelle, le retour à la nature est le choix de tout le monde à cause des effets indésirables que peuvent être engendrés de l'utilisation des produits chimiques. Dans notre étude, nous avons mis en clair le fruit de *punica granatum* (la grenade), où nous avons collecté les informations essentielles liées à ses aspects botaniques, ses composants chimiques et ses activités biologiques.

Le fruit possède de nombreux composés chimiques, d'une valeur biologique élevée, dans ses différentes parties, écorce, membranes blanches, arilles et pépins. Il est très riche en protéines, vitamine, polyphénols, flavonoïdes, punicalagine et chaque composé d'entre eux à une activité pharmacologique intéressante.

Ces derniers temps, ce fruit est largement utilisé dans le domaine de cosmétique, agroalimentaire et l'industrie pharmaceutique grâce à ses propriétés anti-ulcérogènes, anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et antidiabétiques.

**Mots clés :** grenade, *punica granatum*, polyphénols, flavonoïdes, punicalagine, antioxydantes, anti-inflammatoires, antidiabétiques.

# Introduction



# Introduction

---

## Introduction

Depuis longtemps, l'homme a utilisé diverses plantes trouvées dans son environnement, pour traiter et soigner tous types de maladies. Actuellement, les plantes ont un rôle primordial dans la guérison et offre de nouveaux horizons aux chercheurs afin de développer de nouveaux médicaments. Les plantes ont une efficacité dans la prévention et le traitement de certaines maladies.

La Phytothérapie est une discipline allopathique, ayant comme objet la prévention et le traitement de certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques avec des plantes, des parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Chabrier et al ,2010**).Le grenadier est un arbre fruitier appartenant à la famille des lythracées qui comprend 3 espèces différentes : *punica protopunica*, *punica nana* et *punica granatum* (**Lemoine, 1998**).

L'espèce de *punica granatum* est la plus connue à cause de sa large utilisation dans la phytothérapie. Le fruit (la grenade) de cette plante est la partie la plus utilisée, il contient de multiples constituants chimiques ainsi que ses graines, écorce et jus (**Edeas, 2010**), notamment les polyphénols, flavonoides, punicalagines et tanins (**Estelle, 2013**).

L'objectif principal de ce travail est de présenter la description botanique l'utilisation traditionnelle, alimentaire, cosmétique, médicinale, la composition phytochimique et les propriétés thérapeutiques de cette plante dans le monde. Ce document détaillera avec soin les informations recueillies grâce à une recherche bibliographique approfondie.

Un grand nombre de chercheurs ont étudié la phytochimie et les activités biologiques de la grenade et ont par ailleurs, publié un bon nombre de résultats, ce qui nous a permis de clarifier leurs bons impacts sur la santé humaine. Et pour cela nous avons visé ce qui est important dans ces travaux, de les étudier, et de fournir une synthèse sur les principales activités du fruit de *punica granatum*.

# Chapitre I

Présentation de *Punica granatum*





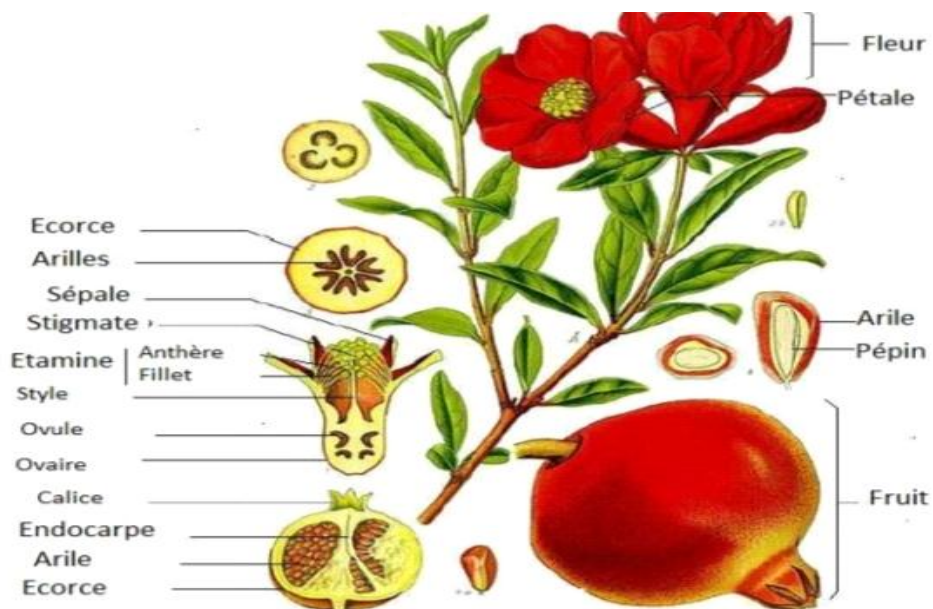
## I- Présentation du *punica granatum*

### I-1. Généralités sur la plante

Le grenadier est un arbre fruitier appartenant à la famille des lythracées et anciennement la famille punicacés qui comprend 3 espèces différentes : *punica protopunica*, *punica nana* et *punica granatum*. Cette dernière est la plus connue. Elle possède différents noms communs : Grenadier à fruits, pomme punique, Balaustier, Baloufié, Balanstier, Migrannier. Le mot *Punica* vient du latin qui signifie rouge écarlate, et *granatum* pour la multiplicité des graines contenues dans le fruit (Lemoine, 1998).

### I-2. Description botanique du *punica granatum*

Le grenadier (*Punica granatum*), un gros buisson ou arbuste assez épineux, au feuillage caduc et de bel aspect. Il est depuis longtemps cultivé à but ornemental et pour ses fruits comestibles. Ses fruits possèdent de nombreuses graines, chacune enrobée dans une pulpe gélatineuse rouge cramoisi, le tout entouré dans une peau (écorce) coriace dont la couleur peut aller du jaune au rouge foncé (Hmid, 2013) (Figure 01).



**Figure 01:** Les différents compartiments du grenadier (*punica granatum*) (Hmid, 2013).

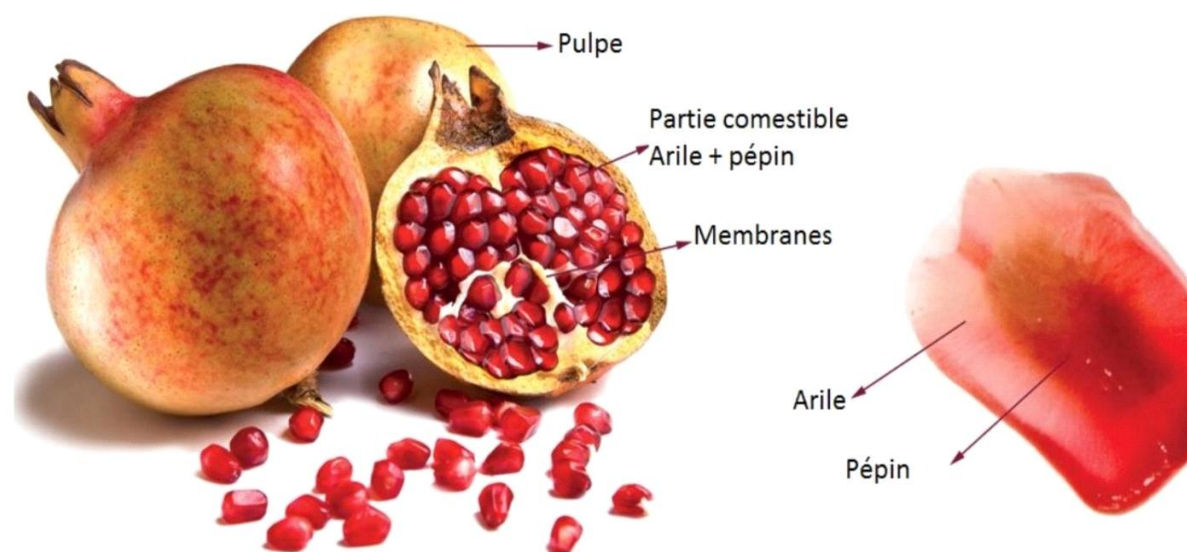
La racine est ligneuse, noueuse, dure et très fibreuse. Elle possède une écorce d'un millimètre d'épaisseur environ, qui se présente sous forme de fragments irréguliers. La face interne jaune verdâtre est lisse et finement striée longitudinalement, et face externe de la racine du grenadier est grise jaunâtre ou brunâtre, et contient des rides ou de large fissures.

Le grenadier possède une tige unique et lisse et les rameaux sont grêles, parfois épineux. L'écorce des tiges est rougeâtre chez les jeunes pousses alors que sur les vieux pieds, elle gerce. La tige se présente sous la forme de fragments en forme tube ou courbés **(Wald, 2009)**.

Les feuilles du grenadier sont opposées, entières, de forme oblongue, de 3 à 7 cm de long et 2 cm de large. Elles possèdent deux faces qui sont glabres ; la face supérieure est d'un vert foncé et à nervure médiane nettement déprimée, alors que la face inférieure est d'un vert clair, avec une nervure médiane très saillante **(Godet, 1991)**. Les feuilles sont de couleur rougeâtre puis à la maturité, elles deviennent verdâtres **(Hollande et al., 2009)**. Ces feuilles sont caduques, ovales, luisantes sans poils plus ou moins irrégulières et épineuses **(Shaygannia et al., 2016)**.

Les fleurs du grenadier ou grenat possèdent une taille varie entre 3,8 à 5 cm de longueur et 3 cm de diamètre de couleur éclatante. Elles sont des hermaphrodites fertiles en forme de vase et des fleurs mâles stériles avec un style très court et des avaries atrophiées en forme cloche **(Melgarejo et Salazar, 2003)**.

Le fruit du grenadier est la partie la plus utilisée, il est de forme sphérique de taille 7 à 12 cm de diamètre et le poids varie entre 200 et 650 grammes. Il contient en moyenne 600 pulpeuses. Il est relié à l'arbre par une courte tige. Il est une baie à péricarpe dure et rond avec une couronne de sépales **(Holland et al., 2009) (Figure 02)**.



**Figure 02 :** Le fruit du *Punica granatum* (Calin et al., 2005).

Le grenadier possède de nombreuses graines contenues dans des loges, séparées par des cloisons tenues et membraneuses. Toutes ces graines possèdent un mésocarpe charnu et gélatineux, acidulé et sucré, représentant la partie comestible du fruit (Bartel, 1998). Les graines, au tégument externe pulpeux et très succulent, possèdent un tégument interne dur et coriace (Courchet, 1897).

L'écorce du fruit de grenadier est également appelée *malicorium*. Elle a une couleur rouge ou jaune beige à épaisseur de 2 à 3 mm. Elle est la partie dure du fruit. Elle est généralement utilisée sous la forme sèche ou verte rougeâtre à l'extérieur, brillante, jaunâtres sur la face intérieure, concave, portant souvent l'empreinte des graines qui y étaient appliquée. La saveur de l'écorce de grenadier est amère et astringente (Wald, 2009) (Figure 03).



**Figure 03:** L'écorce du grenadier (Kahramanoglu, 2016).

### I-3. Nomenclature

*punica granatum* est connu dans le monde par plusieurs appellations (Kaci, 2018).

- **Nom scientifique :** *punica granatum*.
- **Nom français :** grenadier.
- **Nom anglais :** pomegranate.
- **Nom espagnol :** Granada cultivado.
- **Nom italien :** Granato.
- **Nom chinois :** Ngan Che Lieou, Shi Liu.
- **Nom arabe :** Rommane.
- **Nom berbère :** Thar'mant.

**I-4. Classification**

Selon Spichiger et Savolainen (2004), *punica granatum* peut être classé comme suit :

- **Embranchement** : Angiospermes.
- **Sous-embranchement** : Dicotylédones vraies.
- **Classe** : Rosidées.
- **Ordre** : Myrtales.
- **Familles** : Lythraceae.
- **Genre** : *Punica*.
- **Espèce** : *Punica granatum*.

**I-5. Répartition géographique du grenadier**

Le grenadier est largement distribué dans le monde. En Algérie, la production est évaluée à 847 653 tonnes pour une superficie de 12 114 ha, répartie sur plusieurs wilayas. Dans le monde, le grenadier est cultivé principalement en Iran, en Afghanistan, en Inde, en Chine et dans les pays du bassin méditerranéen (Tunisie, la Turquie, l’Egypte, l’Espagne et Maroc) (Carbonell et al., 2012 ; Melgarejo et al., 2015 ). Il a ensuite été distribué dans le monde à travers la partie occidentale de la perse et la région méditerranéenne (Viyar et al., 2017).

**I-6. Les exigences de milieu****I-6-1. Conditions climatiques**

Le grenadier s’adapte à nombreux climats, des tropiques aux régions tempérées chaudes. Néanmoins, c’est le climat austral subtropical voire tropical qui convient le mieux.

Les meilleurs fruits sont obtenus dans les régions subtropicales, où la période des températures hautes concorde au moment de la maturité des grenades. Un climat chaud et sec sera bon pour le grenadier à condition que ses racines ne perdent pas d’eau. En dehors

des régions subtropicales, le grenadier pousse fort bien dans toutes les régions où la température ne descend pas en dessous de -15°C.

### **I-6-2. Le sol**

Le grenadier s'adapte à une large gamme de sols et tolère les terrains acides, alcalins crayeux. Il est également assez résistant à la salinité de la terre.

Cependant, il donne de meilleurs résultats dans un terrain profond et gras : les terres d'alluvions lui conviennent mieux. Les terrains alcalins, argilo limoneux lui sont favorables (**Wald, 2009**).

### **I-7. Utilisations**

#### **I-7-1. Utilisation médicinale**

Le grenadier utilisé depuis des centaines d'années pour ses propriétés médicinales dans plusieurs régions dont il est originaire. Dans la pharmacopée française en 1818, la grenade avait comme premier usage un effet vermifuge ou agent ténicide (**Lansky et Newman, 2007**) pour soigner les affections parasitaires.

En médecine traditionnelle, elle a été utilisée pour traiter plusieurs maladies ; la diarrhée, pour arrêter les saignements, guérir les ulcères (**Shama et Maity, 2010**), contrôler l'inflammation et traiter les troubles du système digestif et les maladies gastro-intestinales (**Moghaddam et al., 2013**). La décoction d'écorce de grenade est très efficace par voie orale et intravaginale pour prévenir la fertilité et l'avortement et pour améliorer divers problèmes (**Mirdehghan et Rahemi, 2007**).

#### **I-7-2. Utilisation agroalimentaire**

Dans l'industrie alimentaire et des boissons, la pelure de grenade a été utilisée pour l'enrichissement et la formulation de produits alimentaires tels que les barres de céréales, les boissons, les glaces et les yaourts afin d'améliorer leurs propriétés fonctionnelles (**El-said et al., 2014 ; Fawole et al., 2012**). Le fruit de grenade est savouré frais, et également consommé sous forme de jus qui est la base pour certaines limonades. Le jus peut être transformé en gelées par addition de pectine et de sucre.



L'addition de l'extrait d'écorce de grenade à la viande de poulet a montré une augmentation de la durée de sa conservation de deux à trois semaines pendant un stockage à froid (**Kanatt et al., 2010**). Ce phénomène est dû à l'activité antimicrobienne contre les *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereu effics* et *Pseudomonas* et inhibition de la rancidité oxydative par la capacité antioxydante très efficace (**Gonzalez et al., 2015**). Il peut être employé comme agent conservateur pour l'industrie alimentaire. Il inhibe significativement l'oxydation de lipides dans les pâtés cuits de viande de poulet plus que le BHT (butyl-hydroxy-toluène) pendant le stockage réfrigéré (4°C /15jours) sans affecter le goût. Son activité antioxydante est très efficace en inhibant la rancidité oxydative des produits de poulet (**Duman et al ., 2009**).

L'industrie des boissons s'intéresse de près à la grenade, avant tous pour son côté exotique et son goût nouveau.

Le jus pomegrat commercialisé depuis quelques années en Grande-Bretagne (mélange de grenade, aronie et autres fruits rouges) a reconnu une grande réputation grâce à son goût agréable (**Edeas, 2010**).

#### **I-7-4. Utilisation cosmétique**

L'extrait de grenade est utilisé en cosmétique essentiellement pour ses propriétés antioxydantes. Nous le trouvons ainsi dans certains produits capillaires, des huiles corporelles comme l'huile Weleda qui contient de la grenade.

L'extrait de grenade utilisé dans la fabrication de shampooing klorane à partir d'écorces de *punica granatum* qui protège la couleur du dégorgeant et du ternissement progressif. Les tanins contenus dans l'écorce du fruit permettent la fixation de la couleur sur la kératine et préviennent le ternissement du cheveu. La richesse en polyphénols antioxydants participe à la protection de l'éclat du cheveu, ainsi nous utilisons l'écorce de fruit de grenade dans la création de formulation des crèmes pour améliorer la peau (**Fawole et al., 2012**).

#### **I-7-5. Les teintures naturelles**

Le grenadier possède des nombreux couleurs très variées, tels que le rouge, vert, une large palette de jaunes, des gris, brun et noir.

Les parties utilisées de cet arbre sont essentiellement l'écorce des grenades recueillie et séchée. Les substances colorantes du grenadier sont utilisées de façon traditionnelle par diverses méthodes de teinture permettent d'obtenir cette large palette de couleurs qui est appelée mordantage, les couleurs obtenues sont solides, très résistantes à la lumière et aux lavages (**Wald, 2009**).



# Chapitre II

Composition chimiques de la grenade



## II. Composition chimique de la grenade

Les fruits du grenadier (*punica granatum*) ont de multiples constituants ainsi que ses graines, écorce et jus (**Edeas, 2010**). De nombreux composés chimiques ont été identifiés dans différents tissus de grenade, notamment des polyphénols, des alcaloïdes, des triterpénoïdes, des vitamines et des minéraux (**Shaygannia et al., 2016**).

Le jus contient une grande quantité de tanins hydrolysables, notamment des ellagitanines, des anthocyanines ainsi que des acides phénoliques. Environ 50 % de poids total de grenade correspond à l'écorce et aux membranes blanches qui sont une source très importante de composés bioactifs, tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les ellagitanines, les procyanidines et minéraux (N, Ca, P, Mg, Na).

L'écorce de la grenade est riche en tanins hydrolysables, principalement en punicaline, pédunculagine et punicalagine. Le péricarpe est également riche en tanins hydrolysables, nous trouvons aussi de la lutéolines, de la quercétines, du kaempférol et de la narigénine dans les peaux (**Saad, 2013**).

L'huile de pépins de grenade contient principalement des acides gras insaturés, notamment des acides oléiques, linoléiques et en particulier, des niveaux élevés d'acides linoléiques conjugués, également appelés acides trinéoïques. L'acide gras trinéoïque spécifique présent dans l'huile de pépins de grenade est appelé acide punique (**Hadjib et al., 2021**).

L'huile des graines de grenade, se compose de 80 % d'acides gras insaturés, acides gras présentant au moins une double liaison, essentiellement représentés par l'acide punique, acide cis-9, trans-11, cis-15, octadécatriénoïque, mais également par les acides oléiques et linoléiques. Cette huile se compose aussi d'acide gras saturé, comme les acides palmitiques et stéariques. Ainsi, les graines de grenade contiennent des glycolipides et de nombreux stérols, comme le cholestérol ou le stigmastérol (**Hmid, 2013**).

### II.1. Les valeurs nutritionnelles

La grenade contient des quantités importantes des oligo-éléments et minéraux, tels que le potassium, phosphore, calcium, magnésium, fer, zinc et cuivre. Ce dernier, le cuivre, est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et du collagène, et il entre dans la

composition de nombreuses enzymes. Elle est très sucrée et possède des valeurs énergétiques et aussi une bonne source de vitamine C. Ce fruit fournit aussi de nombreuses vitamines du groupe B (Wald, 2009) (Tableau I).

**Tableau I :** Valeur nutritionnelle de la grenade, pour 100g de portion comestible (Wald, 2009).

<b>Energie</b>	<b>284 Kj</b>
<b>Eau</b>	<b>80,97 g</b>
<b>Protéines</b>	<b>0,95 g</b>
<b>Lipides</b>	<b>0,30 g</b>
<b>Glucides</b>	<b>17,17 g</b>
<b>Fibres alimentaires</b>	<b>0,6 g</b>
<b>Calcium</b>	<b>3 mg</b>
<b>Fer</b>	<b>0,30 mg</b>
<b>Magnésium</b>	<b>3 mg</b>
<b>Phosphore</b>	<b>8 mg</b>
<b>Potassium</b>	<b>259 mg</b>
<b>Sodium</b>	<b>3 mg</b>
<b>Zinc</b>	<b>0,12 mg</b>
<b>Cuivre</b>	<b>0,070 mg</b>
<b>Sélénium</b>	<b>0,6 µg</b>
<b>α –carotène</b>	<b>50 µg</b>
<b>β –carotène</b>	<b>40 µg</b>
<b>Vitamine A</b>	<b>0</b>
<b>Vitamine B1</b>	<b>0,030 mg</b>
<b>Vitamine B2</b>	<b>0,030 mg</b>
<b>Vitamine B5</b>	<b>0,596 mg</b>
<b>Vitamine B6</b>	<b>0,105 mg</b>
<b>Vitamine B12</b>	<b>0</b>
<b>Vitamine C</b>	<b>6,1 mg</b>
<b>Vitamine D</b>	<b>0</b>
<b>Vitamine E</b>	<b>1 mg</b>
<b>Vitamine K</b>	<b>4,6 µg</b>

## II.2. Les polyphénols

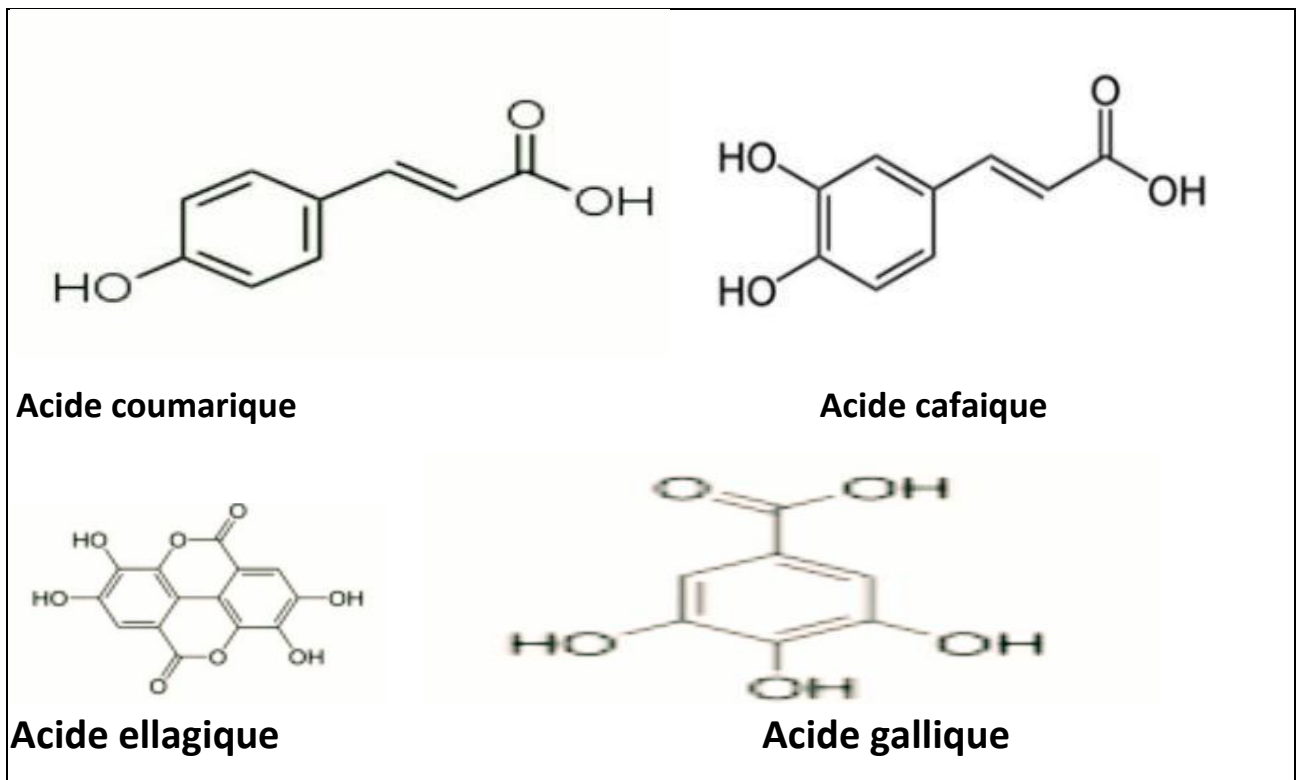
Les composés phénoliques ou polyphénols sont des métabolites secondaires, en particulier ; les anthocyanes, les tanins hydrolysables, les flavonoïdes, les acides phénoliques.

### II.2.1. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques présents dans le jus, arilles et écorce de grenadier sont les acides hydroxybenzoïques (l'acide gallique et l'acide ellagique) et acides hydrocinnamiques principalement l'acide caféique, l'acide chlorogénique et l'acide p-coumarique (**Figure 09**). Dans le tableau II se trouve la quantité de composition en acides phénoliques du jus de la grenade (**Kaci, 2018**) (**Tableau II**).

**Tableau II:** composition en acide phénolique du jus de la grenade (**Kaci, 2018**).

<b>Acide hydroxybenzoïque (mg/100g MF)</b>	<b>Acide ellagique</b>	<b>Acide gallique</b>	<b>Punicalagine</b>
	<b>2,06</b>	<b>0,45</b>	<b>43,60</b>
<b>Acide hydroxycinnamique (mg/100g MF)</b>	<b>Acide 5caféylquinique</b>	<b>Acide caféique</b>	<b>Acide- o-coumarique</b>
	<b>0,12</b>	<b>0,07</b>	<b>0,01</b>



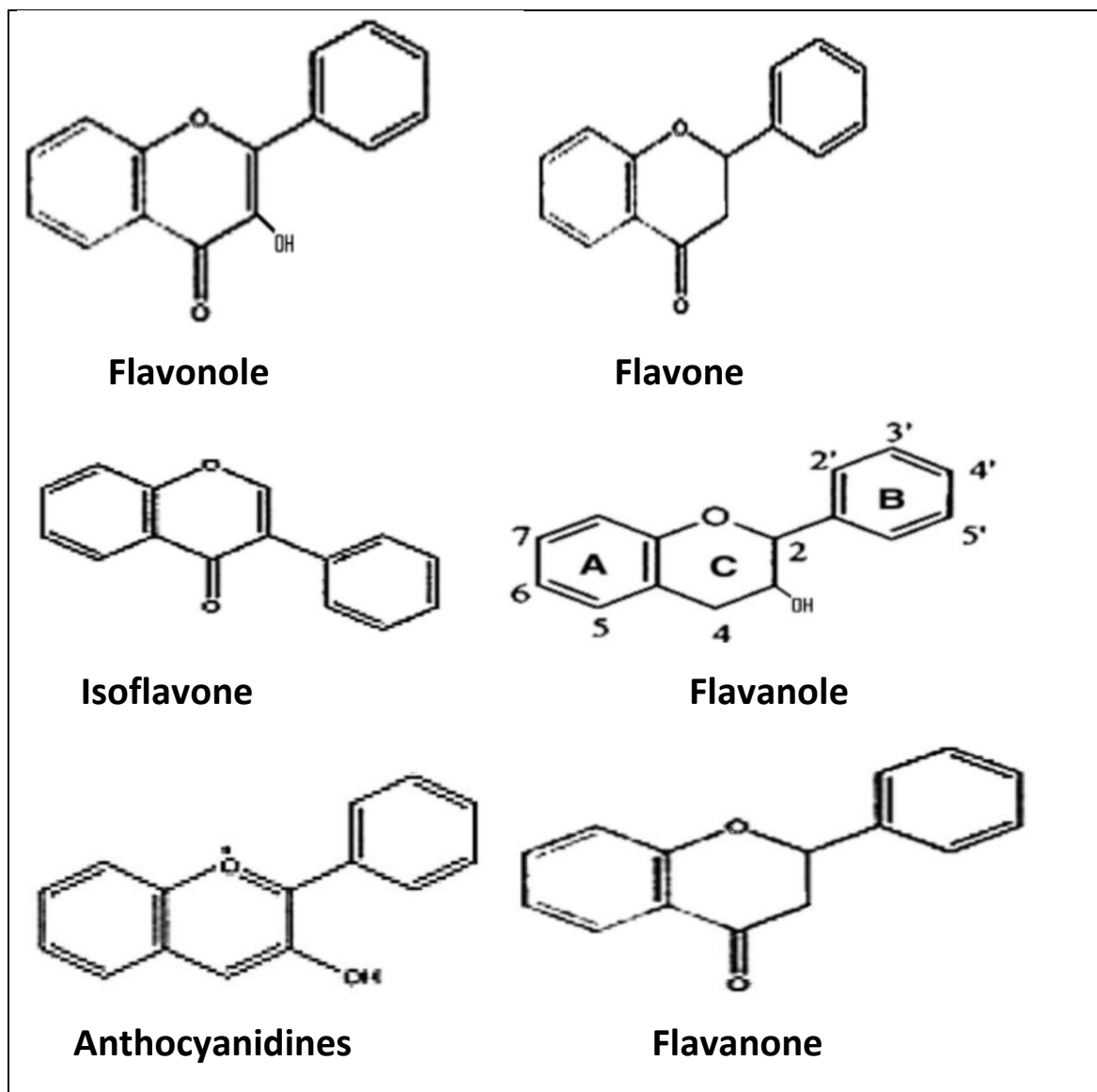
**Figure 04:** Principaux acides phénoliques présents dans la grenade (Kaci, 2018).

## II .2.2. Les flavonoïdes

Le jus, l'écorce et l'arille de fruit de grenade sont riches en flavonoïde de structure diverse, notamment les aglycones et les glycosides des chalcones, des flavanones, des flavones, des flavonols, des flavan-3-ols et des procyanidines (Wu et Tain, 2017) (Figure05).

La luteoline et l'apiganine sont les flavones présents dans l'écorce de grenade, ainsi que les flavonoles. La myricétine, kaempferol et quercétine sont présents dans le jus et l'écorce (Kaci, 2018).

Dans une étude d'Orak et ses collaborateurs (2012), sur les teneurs des flavonoïdes dans le jus, ils ont trouvé que les valeurs varient de 20,8 à 189,4 mg QE /100 ml de jus.



**Figure05 :** différents types de flavonoïdes (Reguieg, 2019).

### II.2.2.1. Les anthocyanes

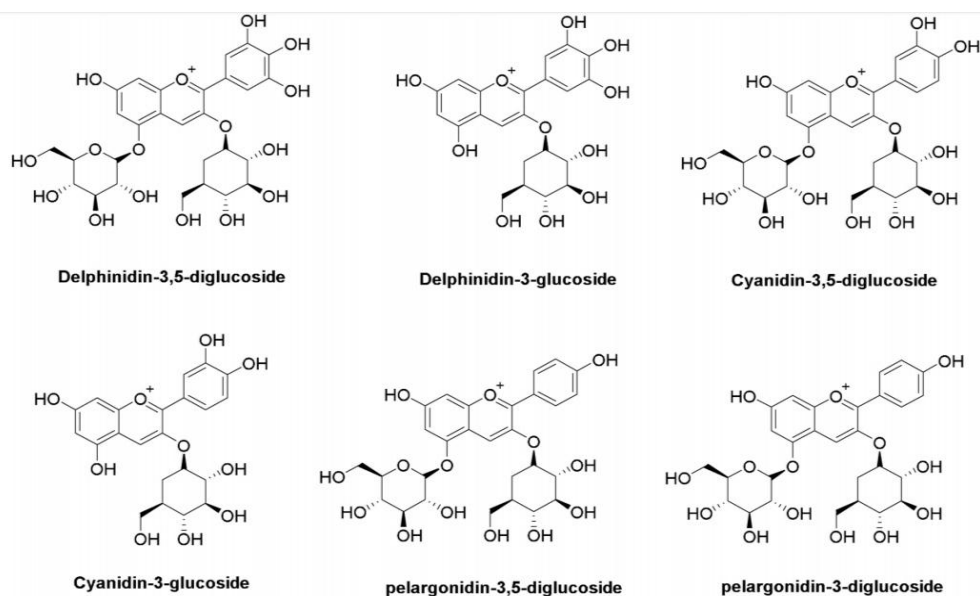
Les anthocyanes constituent le groupe de flavonoïdes le plus important présent dans l'arille et le jus de la grenade. Ces pigments donnent au fruit et au jus sa couleur rouge. Le jus de grenade contient une grande variété d'anthocyanes, essentiellement de cyanidine-3-O-glucoside, de cyanidine-3,5-di-glucoside (**Kaci, 2018**). Les arilles contiennent également des anthocyanes (dérives de sucre de la delphinidine, de la cyanidine et de la pélagonidine), à savoir la delphinidine-3-glucoside, la delphinidine-3,5-

diglucoside, la cyanidine-3-glucoside, la cyanidine-3,5-diglucoside, la pélargonidine-3-glucoside et pélargonidine -3,5-diglucoside (Wong *et al.*, 2020) (Figure 06).

En Tunisie, des études ont été effectuées sur des jus de fruits de 30 variétés cultivées pour leur teneur en anthocyanes. La teneur totale en anthocyanes était différente selon les variétés et variait de 9 à 115 mg/L de jus (Hasnaoui *et al.*, 2011).

Rios-Corripoi et Guerrero-Beltraàn (2019), dans une étude menée sur la teneur en anthocyanes du jus de grenade, ils ont trouvé la valeur de  $4,61 \pm 0,38$  mg de cyanidine-3-O-glucoside (C3OG) par 100 ml.

Gil *et al.*(2000) ont rapporté que le C3OG était le principale anthocyane du jus de grenade (12,8mg /100ml).



**Figure06** : Principaux anthocyanes présents dans la grenade (Wong *et al.*, 2020).

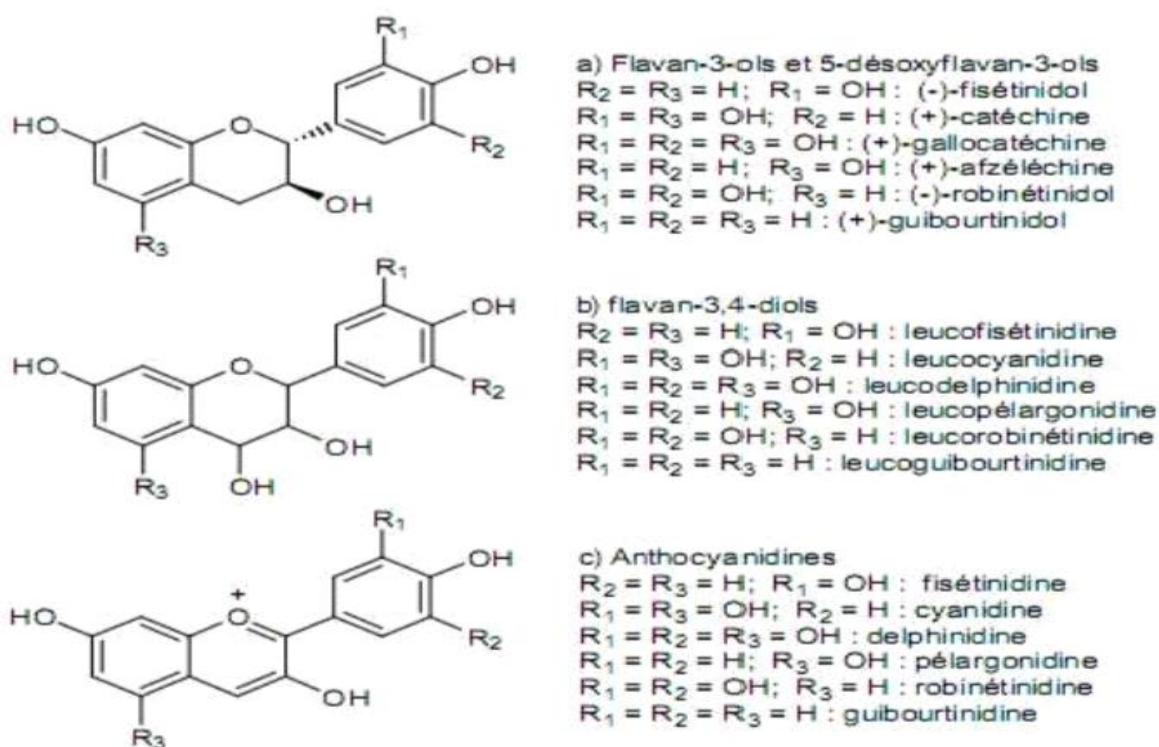
### II.2.3. Les tanins

Les tanins constituent un groupe chimique hétérogène, non azotés présente des cycles aromatiques greffés d'un ou plusieurs fonctions hydroxyles libres ou non (Kaci, 2018), avec structure moléculaire variée et complexe (Reguieg, 2019). Ils sont divisés en deux groupes :

- Les tanins condensés, formés de proanthocyanidine (sous forme d'oligomères).
- Les tanins hydrolysables, esters des acides-phénols et de glucose.

### II.2.3.1. Tanins condensés

Les tanins condensés, nommés aussi polyphénols ou proanthocyanidine, sont largement répandus dans l'alimentation humaine comme le fruit de grenade (**Hmid, 2013**) (**Figure07**).



**Figure07** : Unités des tanins condensés : (a) flavan-3-ols et 5-désoxyflavan-3-ols ; (b) flavan-3,4- diols ou leucoanthocyanidines et (c) anthocyanidines correspondantes. (**Hmid, 2013**).

### II.2.3.2. Tanins hydrolysables

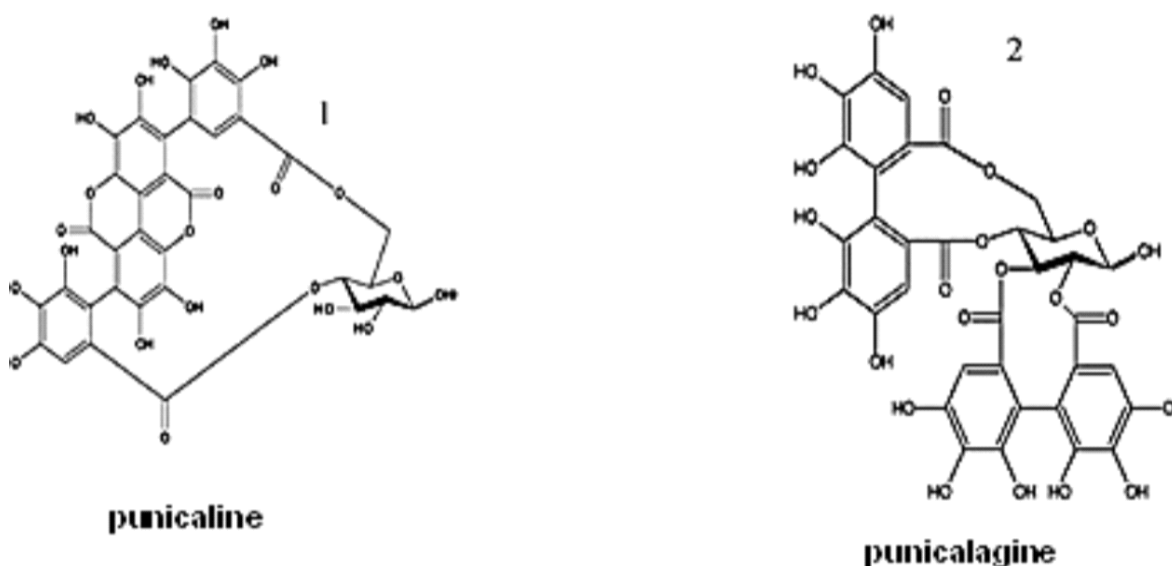
Les tanins hydrolysables sont des esters de glucides ou d'acides-phénols, ou de dérivés d'acides-phénols (**Hmid, 2013**). La teneur en tanins est un facteur important pour l'acceptabilité des fruits par les consommateurs (**Fernandes et al., 2017**).



Dans la grenade, plus de 60 tanins hydrolysables ont été identifiés, dont plus de 30 seraient présents dans l'écorce des fruits, le jus d'arille et les graines.

Dans les pelures de fruits de grenade, les isomères  $\alpha$  et  $\beta$  de la punicalagine sont la forme prédominante de tanins hydrolysables représentant plus de 85 des tanins totaux. Les autres principaux tanins hydrolysables présents dans les pelures de fruits comprennent la punicaline, l'acide ellagique, l'acide gallagique et glycosides de l'acide ellagique (**Bar-Ya'akov et al., 2019**).

L'écorce de la grenade est riche en tanins hydrolysables, principalement en punicaline, pédunculagine et punicalagine (**Figure 08**). Le plus abondant de ces polyphénols est la punicalagine (**Yaritz et al., 2022**). La punicalagine est unique à la grenade et se trouve dans les graines, la peau et le jus (**Wong et al., 2020**).



**Figure08** : Principaux tanins hydrolysables présents dans l'écorce de la grenade(**Kaci, 2018**).

#### II.2.4. Les lignanes

Les lignanes sont des classes de polyphénols qui se définissent comme étant une structure dimérique d'unités phénylpropanes C6-C3 reliées au niveau des carbones C8 (**Djenidi, 2019**).

Les lignanes possèdent nombreux types : furofuran, dibenzylbutane et dibenzylbutrolactone qui ont été identifiés dans différents tissus de grenade, tandis que

l'isolaricirésinol est le lignane le plus abondant dans la peau de grenade et le pomégrignane, un glycoside de néolignane de type dihydrobenzofurane, a été découvert dans l'arille et l'écorce du fruit de la grenade (**Wu et Tian, 2017**).

La teneur totale en lignanes dans différentes parties de grenades a été estimée comme suit : 36,1 à 0,3 µg/g dans les graine, 11,2 à 0,2 µg/g dans la pulpe des fruits, 3,3 à 0,1 µg/g dans l'endocarpe (**Borsenberger et al., 2013**).

### **II.3. Les alcaloïdes**

Les alcaloïdes sont des substances organiques azotées d'origine végétale à caractère alcalin et présentant une structure moléculaire hétérocyclique complexe.

Selon Mohammad et Kashani (2012) ; il a été indiqué que l'alcaloïde était présent à raison de 0,35 à 0,60 % dans les écorces corporelles.

### **II.4. Triterpénoides**

Les triterpénoides sont le précurseur biosynthétique des stéroïdes chez les végétaux (phytostérols) et les animaux (hormones stéroïdiennes). Des triterpénoides et des phytostérols ont été trouvés dans les graines, les écorces de fruits et les tissus de l'écorce de grenade (**Wu et Tian, 2017**).

La présence d'acide ursolique, l'un des composés triterpénique, a été déterminée dans différentes sections du plant de grenade. La quantité d'acide ursolique est au taux de 0,45 % dans les feuilles et les fleurs lorsqu'il atteint 0,6 % dans les écorces de fruits (**Mohammad et kashani, 2012**).

### **II.5. Les polyholosides**

Le fruit de grenade est considéré comme une riche source de sucres tels que le fructose, glucose, saccharose, raffinose, maltoses et arabinose. La grenade contient les substances pectiques, hémicellulose et des polyholosides solubles dans l'eau (**Mohammad et kashani, 2012**).

Les arilles possèdent une grande quantité de sucre. Des études ont été faites dans différents pays montrant que la composition des sucres entre les variétés de grenade peut

être différente. Les analyses des sucres dans le jus d'arille de grenade de 29 variétés dans le monde, ont montré que le fructose et le glucose étaient les principaux sucres trouvés dans les arilles, tandis que le saccharose et le maltose étaient détectés en moindre quantité (Bar-Ya'akov et al., 2019).

## II.6. Les acides organiques

Les principaux acides organiques du jus d'arilles sont l'acide citrique et l'acide malique (Mena et al., 2012). Le jus de grenade contient également de l'acide fumarique, de l'acide succinique et de l'acide tartrique, dont certains ont également été identifiés dans les écorces des fruits et les tissus des graines (Wu et Tian, 2017).

Comme dans les arilles, l'acide organique principal de peau est l'acide citrique, son niveau était environ 3 à 5 fois inférieur à celui des arilles. L'acide citrique était également l'acide organique dominant (507 -1678mg/100g) dans les pelures de six cultivés en Géorgie, suivi des maliques (93- 116mg/100g), tandis que l'acide oxalique a été trouvé à un niveau inférieur (7,4 – 9,3mg/100g) (Bar-Ya'akov et al., 2019).

## II.7. Acides aminés

Les acides aminés les plus abondants dans les jus sont la glutamine, la sérine, l'aspartate et l'alanine, tandis que la glycine n'a pas été détectée. Tous les acides aminés essentiels existent mais en plus petites portions (Bar-Ya'akov et al., 2019).

Rowayshed et al (2013) ont étudié la poudre d'écorce de fruit égyptien local obtenue sur le marché. Ils ont trouvé que la glutamine (0,52g/100g), la glycine (0,41g/100g) et l'aspartate (0,3g/100g) sont les acides aminés les plus dominants dans la poudre d'écorce de grenade étudiée. Le tryptophane n'a pas été détecté mais tous les autres acides aminés essentiels existent. La poudre d'écorce étudiée contenait une teneur exceptionnellement plus élevée en lysine, isoleucine, méthionine et cystéine.

## II.8. Les protéines

Les protéines présentes dans divers tissus de grenade sont des protéines de stockage, globulines, albumines, les glutélines et prolamines, les deux premières sont les

principales protéines trouvées dans la plupart d'études. Globalement, le pourcentage de protéines totales dans le jus de grenade est faible (1 à 1,1 %). Cependant le pourcentage de protéines totales dans les graines de grenade varie de 4,1 à 16,4 %, ce qui est assez large (**Bar-Ya'akov et al., 2019**).

Elfalleh et al (2011) ont déterminé la teneur de protéines dans les graines de deux cultivars de grenade commerciaux tunisiens. La teneur de protéines de stockage des graines était de 167,88, 9mg/g de poids sec, ce qui présente 16,9 % du poids sec de graines. Les globulines (62,4mg/g) et albumines (54,1mg/g) sont ses principales fractions, suivies de glutélines (33,2mg/g) et des prolamines (18,1mg/g).

## **II.9. Les lipides**

La fraction la plus riche en lipides des grenades est constituée par les pépins, qui contribuent 10 % de poids de fruit. Généralement, l'huile des graines constitue 6 à 20 % du poids de graines et contient une grande quantité de lipides. Le pourcentage de lipides totaux dans les graines varie de 44,4 à 27,2 %.

L'acide punicique est l'acide gras le plus abondant dans l'huile de graines, constituant plus de 60 % des acides gras, principalement suivi par l'acide oléique, l'acide linoléique et l'acide palmitique dans un ordre variable.

Des triterpénoïdes et phytostérols ont été trouvés dans les pépins de grenade et l'écorce de fruits. Le principal phytostérol détecté dans l'huile de grenades est le sitostérol (**Bar-Ya'akov et al., 2019**).

Verardo et al (2014), ont étudié la composition lipidique (acides gras, stérols, tocophérols et phospholipides) de l'huile de pépins de grenade de 17 variétés. La teneur totale en lipides (primaires et secondaires) de graines de grenade variait de 7,6 à 16,2 %. L'huile se composait de 65 à 80 % d'acides gras conjugués dont l'acide punicique constituait 74 à 85 %. Les autres acides gras majeurs étaient les acides oléiques, linoléiques, et palmitiques. Les principaux phytostérols détectés sont le campestérol, le stigmastérol, le sitostérol et le citrostadienol. Le sitostérol constituait 65 à 74 % des stérols totaux. Les composés triterpéniques, cycloarténol et squaléine constituaient respectivement 0,8 – 2,4 mg/g d'huile (45,1 %) et 0,7- 3,2 mg/g (42,5%).

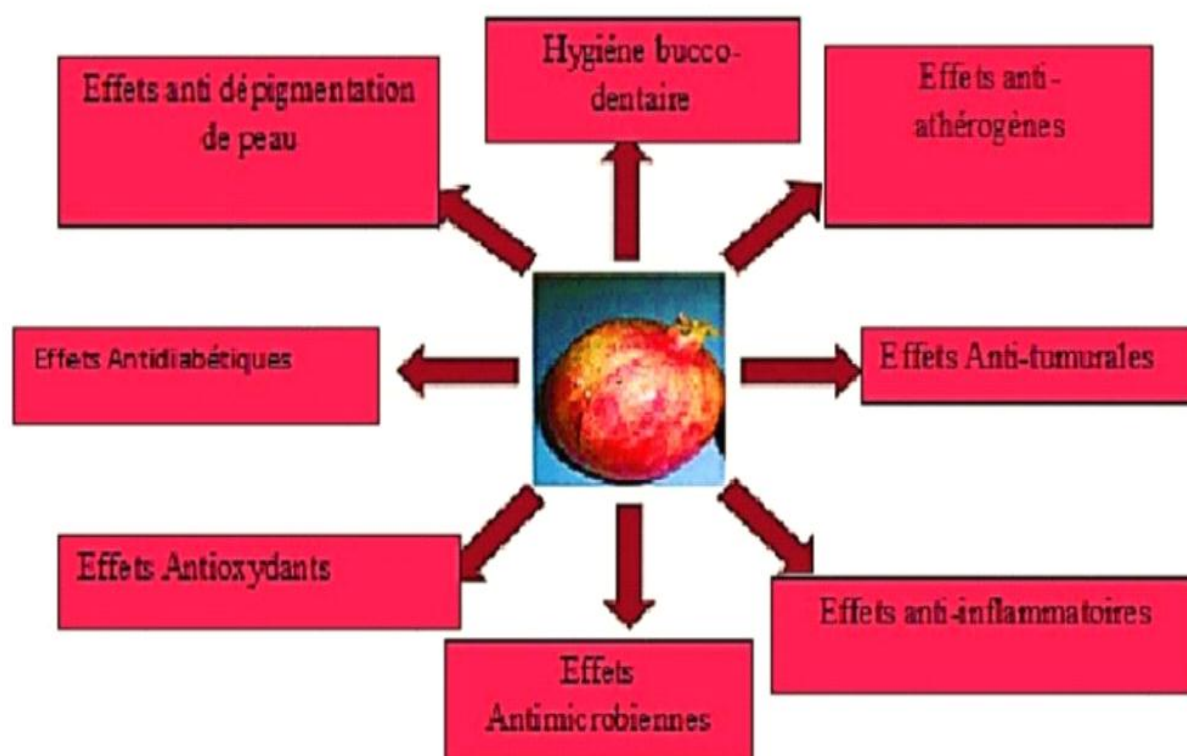
# Chapitre III

Activités biologiques de la grenade



### III. Activités biologiques de la grenade

La grenade se présente comme un fruit aux nombreuses vertus. Plusieurs études ont montré qu'elle possède des propriétés préventives et curatives et des activités telles que l'activité antioxydante, antiinflammatoire, anticancéreuse, antidiabétique, antidiurétique et antimicrobienne (Estelle, 2013) (Figure09).



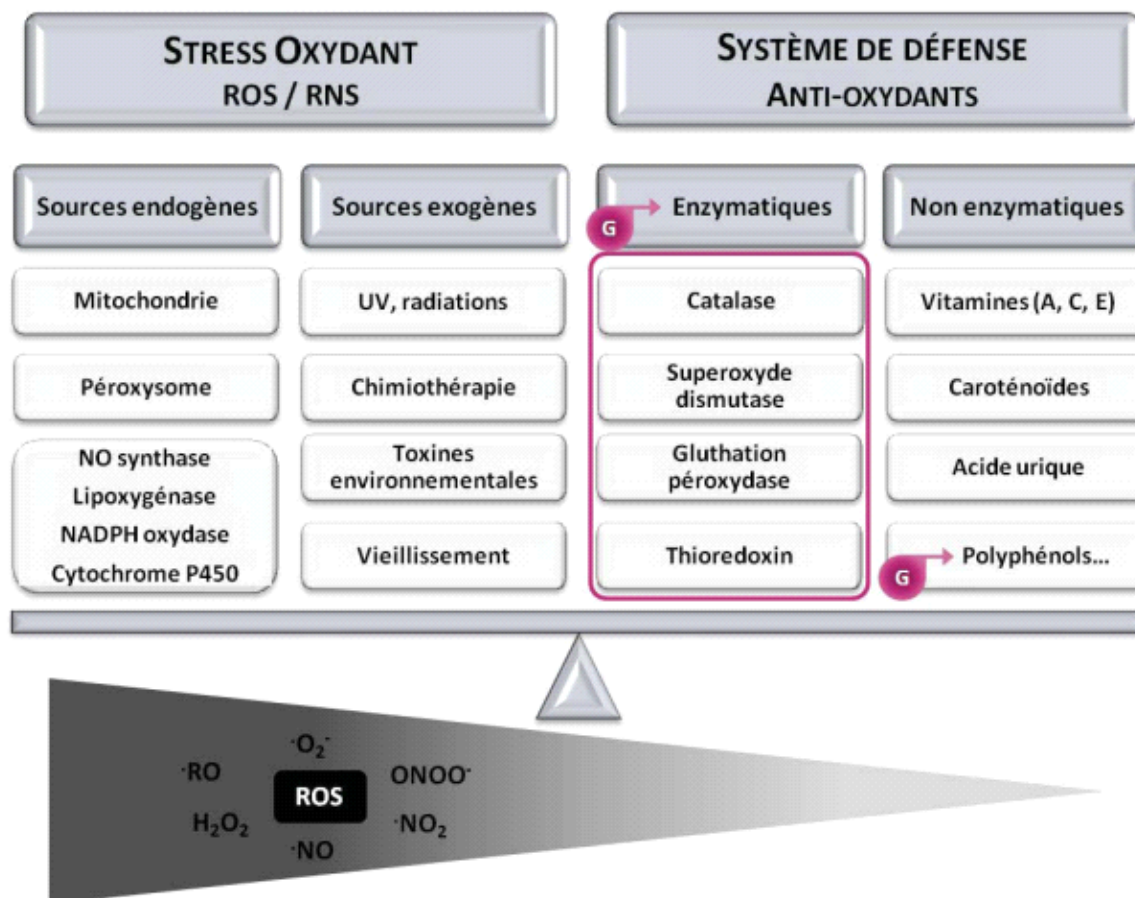
**Figure09** : Principaux effets fonctionnels et médicinaux de la grenade (Kaci, 2018).

#### III.1. Activité antioxydante

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé la compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable ; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants (Favier, 2001).

Les antioxydants sont des composés qui protègent les cellules du corps des dommages causés par les radicaux libres (Rejeb, 2008).

Les défenses antioxydantes enzymatiques comprennent le superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la catalase (CAT). Il est démontré que la grenade et certains de ses constituants contribuent à augmenter l'expression, la production et l'activité de ces enzymes de défense vis-à-vis d'un stress oxydant (Figure 10) (Spilmont, 2013).



**Figure10:** L'effet de la grenade sur la production d'espèce réactive de l'oxygène (Spilmont, 2013).

L'extrait de grenade possède de fortes capacités antioxydantes liées à la présence d'anthocyanes, de tanins ellagiques et de tanins hydrolysables (Edeas, 2010).

Le pouvoir antioxydant des composés phénoliques de la grenade est liée aux isomères de punicalagine, les dérivés de l'acide ellagique et les anthocyanes (delphinidine, cyanidine, 3-glucosides de pélargonidine et 3,5-diglucosides). L'activité antioxydante ne

s'exerce pas seulement par l'inhibition et la désactivation des radicaux libres, elle se manifeste aussi par la chélation des traces d'ions métalliques responsables de la production d'ERO (Kaci, 2018).

La grenade contient certaines espèces de flavonoïdes et d'anthocyanidines (delphinidine, cyanure et pélargonidine) dans son huile de graines et son jus (Seeram et al., 2007) et présente une activité antioxydante trois fois supérieure à celle de l'extrait de thé vert (Okamoto et al., 2004).

Les extraits de fruits de *punica granatum* présentent une activité de piégeage contre les radicaux hydroxyles et les anions superoxydes, qui pourraient être liés aux anthocyanidines (Guo et al., 2007).

Des études ont indiqué que les extraits méthanoliques de la peau de la grenade ont un large spectre d'activités antioxydantes qui ont été évaluées par le piégeage des radicaux libres 1,1-diphényl 2-picrylhydrazyl (DPPH), le phosphomolybdène, le pouvoir antioxydant réducteur ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (FRAP) et Cupric ( $\text{Cu}^{2+}$ ) Reducing Anti-oxidant Capacity (CUPRAC) (Zahin et al., 2010).

Des études ont examiné les effets bénéfiques de l'activité antioxydante des grenades *in vivo* et *in vitro* et ont montré que la consommation de jus de *punica granatum* entraîne une diminution de l'activation du procarcinogène par l'expression du CYP (CYP1A2 et CYP3A), protection de la muqueuse gastrique du rat de la toxicité de l'éthanol ou de l'aspirine, protection du cerveau de rat nouveau-né contre l'hypoxie, inversion des effets proathérogéniques induits par la contrainte de cisaillement perturbée, effets protecteurs contre les ultraviolet A et les ultraviolet B -les dommages cellulaires induits (Pacheco-Paencia et al., 2008).

L'évaluation aussi de l'activité antioxydante de l'extrait méthanoïque de la peau de grenade sur le cerveau de rats mâles adultes albinos Wister, en mesurant les paramètres antioxydants (le glutathion réductase, la catalase, le superoxyde dismutase, la glutathion-S-transférase), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), l'oxyde nitrique (NO) et la peroxydation lipidique (MDA) dans l'homogénat de cerveau. Le traitement avec la peau de grenade a eu comme conséquence l'augmentation marquée de la plupart des paramètres antioxydants avec la réduction des oxydants :  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NO, MDA (Oudane, 2018).



Shiban et ses collaborateurs (2012) ont étudié l'activité antioxydante des extraits d'écorces de *punica granatum* par la méthode de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil). Ils indiquent que l'activité antioxydante par le test de DPPH de l'extrait méthanolique a été considérablement élevée, à mesure que la concentration augmentait de 12,5 à 50 ppm. Et que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH par l'extrait méthanolique à 50 ppm était de 99,3 % tandis que celui de l'extrait aqueux était de 75,4 %.

Dans une étude comparative de l'extrait de l'écorce de grenade avec l'extrait de la pulpe, les résultats obtenus ont montré que l'extrait de l'écorce a une capacité antioxydante plus élevée que l'extrait de pulpe en piégeage contre l'anion superoxyde, les radicaux hydroxyle et peroxyde. Des études histopathologiques sur le foie démontrent que l'extrait méthanolique de l'écorce est capable d'améliorer l'activité des enzymes hépatiques impliquées dans la lutte contre les ROS (Soni et al., 2012).

### III.2. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation, la première défense physiologique du corps humain. Le processus inflammatoire est déclenché par plusieurs aspects chimiques et /ou biologiques comprenant des enzymes et des cytokines pro-inflammatoire, des composés de faible poids moléculaire tels que les eicosanoïdes ou la dégradation enzymatique de tissus (Kaci, 2018).

Yaganandam et al (2010) ont évalué l'efficacité de divers extraits (eau, éthanol, méthanol et acétate d'éthyle) d'écorce de fruit de *punica granatum*. Les résultats méthanoliques, éthyliques d'acétate ont montré une meilleure activité que les deux autres extraits dûs à une meilleure richesse en composés phénoliques.

Les extraits éthanolique d'écorce et de pépins de *punica granatum* ont montré aussi un effet positif sur l'inflammation induite par la carragénine de patte de rats (Kaci, 2018).

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'écorce de *punica granatum* s'est révélée plus active de la troisième jusqu'à sixième heure (30,93 % et 63,86 % respectivement) à une dose de 250mg/Kg de (p.c) poids corporel (Douaouri, 2018).

Selon wang et al (2014), l'extrait aqueux de la grenade (500-1000mg/Kg) inhibe le développement de l'œdème à 4-5 h après le traitement par la carragénine. Pour l'extrait aqueux de la grenade à la dose de 1000 mg/Kg poids corporel, les niveaux de volume d'œdème ont été abaissés à 61 % de ceux observés dans le groupe témoin après 5 h de

traitement. Ces données impliquent que l'extrait aqueux de *punica granatum* peut agir comme un inhibiteur dans les processus inflammatoires aigus *in vivo*.

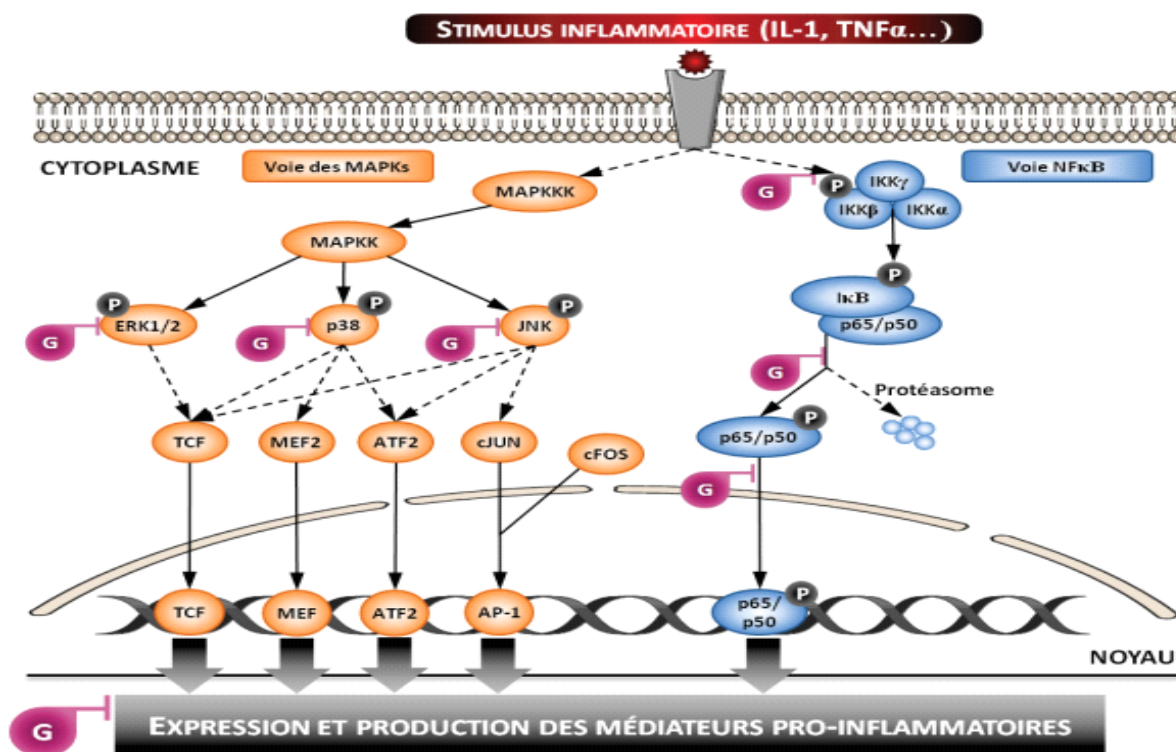
Des études *in vivo* ont montré que l'extrait aqueux d'écorces de grenade a également atténué l'inflammation pulmonaire induite par le Lipopolysaccharide (LPS) chez la souris. En conséquence, l'extrait aqueux d'écorces de grenade inhibe l'activité myéloperoxydase des neutrophiles et atténue l'inflammation pulmonaire induite par le LPS chez la souris (**Douaouri, 2018**).

La cyclooxygénase (COX) et la lipooxygénase (LOX), qui sont des enzymes clés dans la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et en leucotriènes (médiateurs inflammatoires importants), respectivement, sont inhibées par la grenade. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont plus d'effets indésirables sur la fonction cardiovasculaire en inhibant la COX et en supprimant la PGI<sub>2</sub> (prostacycline) par rapport à la *Punica granatum* (**Rahimi et al., 2012**).

Ahmed et al (2005) ont découvert que la grenade a un effet inhibiteur expressif sur l'arthrose (OA) en effaçant l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) dans les cultures de chondrocytes (OA) et en empêchant la dégradation du collagène. Il peut également inhiber la destruction des articulations chez les patients atteints d'arthrose.

Des études ont montré l'effet inhibiteur de la grenade sur la production de cytokines pro-inflammatoires. Alors, la grenade inhibe la voie de la protéine kinase MAPK (ERK1/2, p38 et JNK) et le facteur de transcription, NF-κB (facteur nucléaire kappa-chaîne légère). L'activation de MAPK et de NF-κB est associée à une expression génique élevée des agents tels que AP-1 (activator protein 1), ATF2 (activating transcription factor 2) ; ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinases) et JNK c (Jun N-terminal kinases) qui sont des médiateurs critiques de l'inflammation.

Les produits issus de la grenade pourraient effectivement bloquer la phosphorylation d'IKKβ, d'IKKα, d'IκB et de p65, et donc inhiber l'activation de NFκB et par conséquent, empêcher l'expression et la production des cytokines. De plus, ces produits auraient effectivement les capacités d'inhiber la phosphorylation et donc l'activation des Mitogen-activated protein kinase (MAPK) (**Spilmont, 2013**) (**Figure11**).



**Figure 11:** L'effet inhibiteur de la grenade sur la production de cytokines pro-inflammatoire (Spilmont, 2013).

Des études ont également montré que l'administration de 50 mg/kg d'extrait de la grenade pendant 28 jours provoque une diminution des taux de malondialdéhyde (MDA), de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  chez des rats atteints de fibrose hépatique (Toklu *et al.*, 2007). Aussi, Shukla *et al* (2008) ont montré qu'un prétraitement avec 13,6 mg/kg d'extrait de *punica granatum* diminuait l'incidence de l'arthrite et abaissait les niveaux d'IL-6 et d'IL-1 $\beta$  dans un modèle animal de polyarthrite rhumatoïde.

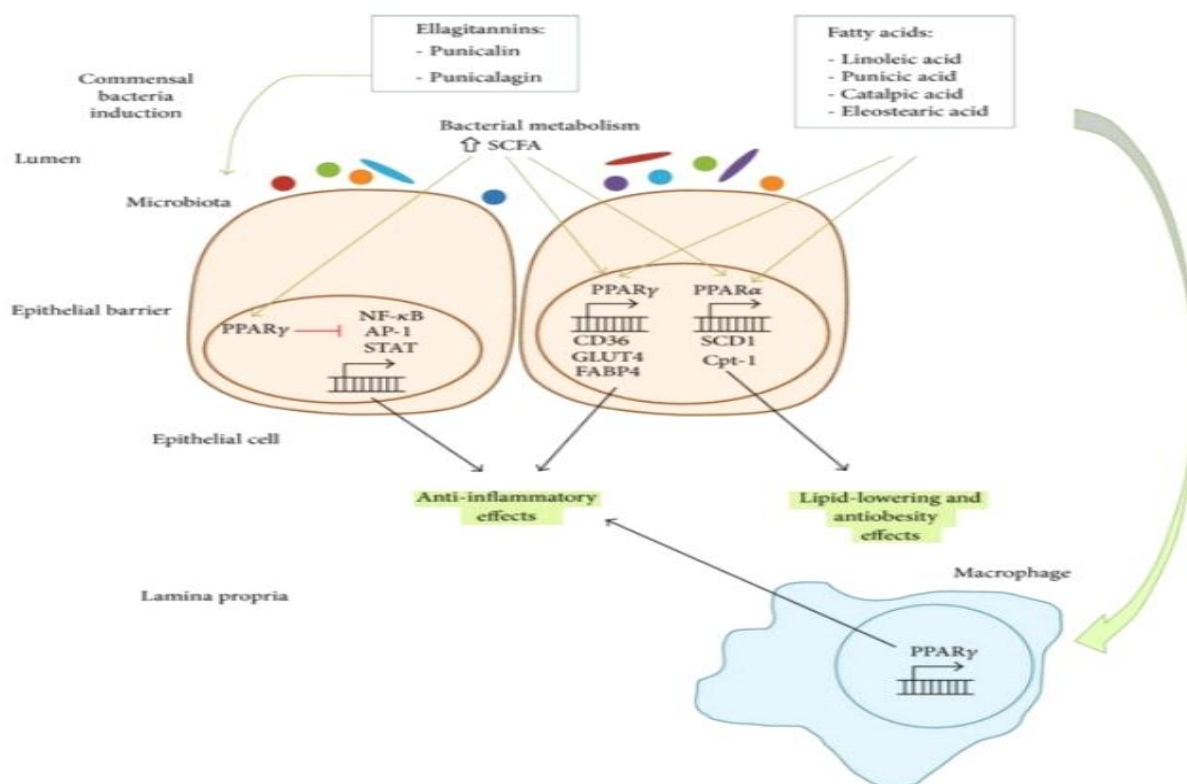
D'autre part, l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de la grenade peut expliquer en partie par la présence dans le fruit des composés polyphénoliques comme les tanins hydrolysables et les flavonoïdes. Ces derniers sont des constituants bien connus des plantes anti-inflammatoire. Certains flavonoïdes ont montré une action inhibitrice dans divers modèles animaux d'inflammation. Par exemples, certains flavonoïdes ont été révélés pour inhiber le modèle animal aigu : œdème de la patte, œdème de l'oreille et pleurésie. Quant à la majorité des tanins hydrolysables présents dans les grenades ; les gallotannins, l'acide

ellagique et tanins gallagylque, généralement appelés punicalagines ; ont montré un effet inhibiteur sur la prolifération de cellules cancéreuses humaines et moduler les voies de signalisation subcellulaire inflammatoire (Douaouri, 2018).

Les PPAR sont les principaux modulateurs du métabolisme des lipides et des glucides. Fonctionnellement, les PPAR régulent l'inflammation, l'immunité et le métabolisme (Daynes et Jones, 2002). Il existe trois isoformes connues de PPAR :  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ , et  $\gamma$ , qui diffèrent par leur distribution tissulaire et leur activité fonctionnelle. PPAR $\alpha$  est important dans la clairance des lipides circulants ou cellulaires via la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides dans le foie et les muscles squelettiques. PPAR  $\beta / \delta$  est impliqué dans l'oxydation des lipides et la prolifération cellulaire, tandis que PPAR  $\gamma$  favorise la différenciation des adipocytes pour améliorer l'absorption du glucose sanguin. De plus, l'activation induite par le ligand de PPAR  $\gamma$  peut antagoniser l'activité de facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées (NF- $\kappa$ B), le transducteur de signal et l'activateur de transcription (STAT), et protéine activatrice (AP)-1 (Figure 12). PPAR  $\gamma$  et PPAR  $\delta$  servent tous deux de cibles pour le traitement des maladies inflammatoires et à médiation immunitaire en raison du rôle qu'ils jouent dans le maintien de l'homéostasie et la suppression de l'inflammation.

L'huile de pépins de grenade active le PPAR  $\gamma$  chez la souris, entraînant ainsi une altération de l'adiposité, une baisse des niveaux de leptine et une augmentation de l'adiponectine en cas d'alimentation riche en graisses. Les données sur l'activité du rapporteur PPAR ont démontré une augmentation dose-dépendante de la capacité de l'acide punique à activer les PPAR  $\alpha$  et  $\gamma$  dans les cellules 3T3-L1. En outre, l'activation des PPAR  $\alpha$  et  $\gamma$  par l'acide punique et l'huile de pépins de grenade suggèrent que les effets de l'huile de pépins de grenade sur les activités des rapporteurs PPAR  $\alpha$  et  $\gamma$  étaient médiés par l'acide punique. L'acide punique a lié et activé de manière robuste les PPAR  $\alpha$  et  $\gamma$ , régulant ainsi à la hausse PPAR ainsi que PPAR  $\gamma$  dans le tissu adipeux blanc intra-abdominal tout en supprimant l'expression de la cytokine inflammatoire facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'activation de NF- $\kappa$ B. De plus, ces changements dans l'expression des gènes étaient corrélés à l'amélioration des concentrations de glucose à jeun et des capacités de normalisation du glucose chez les souris traitées avec de l'acide punique. Dans l'ensemble, l'acide punique alimentaire a amélioré l'inflammation liée à

l'obésité et la résistance à l'insuline en activant le PPAR $\gamma$ , en réprimant l'expression du TNF- $\alpha$  et l'activité de liaison à l'ADN du NF- $\kappa$ B dans le tissu adipeux blanc et le foie (Hontecillas *et al.*, 2009).



**Figure12:** Effets anti-inflammatoires des constituants de la grenade (Viladomiu *et al.*, 2013).

### II.3. Activité anti-cancéreuse

Le cancer est une maladie de la cellule causée par une dérégulation du programme génétique cellulaire. Cette dérégulation a pour conséquence la prolifération incontrôlée de cellules anormales avec envahissement local ou à distance. L'origine de cette pathologie est encore mal connue, mais il existe une forte corrélation entre l'origine génétique, les facteurs épigénétiques et un large éventail de facteur de risque, tels que l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool, les drogues, alimentation, traitements (Moga *et al.*, 2021).

Le fruit de la grenade a des effets inhibiteurs sur différents types de cancers tels que les cancers de la prostate, du sein, du colon et du poumon. Pour cette raison, ces

dernières années, les grenades ont de plus en plus attiré l'attention des chercheurs. Il a été démontré que la grenade module la prolifération et la transformation cellulaire (**Rahimi et al., 2012**).

Les polyphénols de la grenade, l'extrait riche en ellagitanins et l'extrait de jus entier ont inhibé l'expression des gènes de HSD3B2 (3beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2), AKR1C3 (aldo-cétoréductase famille 1 membre C3) et SRD5A1 (stéroïde 5alpha réductase de type 1), qui sont des androgènes clés synthétisant des enzymes dans les cellules cancéreuses de la prostate humaine (**Seeram et al., 2007**).

Il a été démontré que le fruit de la grenade pouvait être employé dans le traitement du cancer de la prostate chez l'homme, parce qu'il pouvait inhiber la croissance cellulaire et induire l'apoptose. Il induit les protéines pro-apoptotiques (Bax et Bak) et conduit à la régulation négative des protéines anti-apoptotiques. (Bcl-xL et Bcl-2). En outre, la présence de NFκB et la viabilité cellulaire des lignées cellulaires du cancer de la prostate ont été inhibées lors de l'utilisation d'extraits de fruit de grenade, car elle bloque le NFκB (**Zarfeshany et Asgaru, 2012**).

Quatre produits chimiques purs, l'acide ellagique, l'acide caféique, la lutéoline et l'acide punique, obtenus à partir du fruit ont été présentés comme des inhibiteurs potentiels de l'invasion *in vitro* des cellules cancéreuses de la prostate humaine PC-3 dans un essai utilisant des membranes artificielles Matrigel (**Lansky et al., 2005**).

Des études ont démontré des résultats prometteurs pour l'utilisation d'extraits de jus de grenade comme agent préventif dans le cancer du poumon. Ce cancer étant très souvent détecté tardivement et évoluant très rapidement, la consommation de jus de grenade pourrait permettre de ralentir son développement et ainsi d'augmenter, au moins de quelques mois, l'espérance de vie de patients atteints par ce type de tumeurs (**Walde, 2009 ; Sitzia, 2009**).

Le traitement avec (50-150 µg/ml) d'extrait de fruit de grenade (PFE) pendant 72 h s'est avéré entraîner une inhibition significative du cancer du poumon, avec un arrêt dose-dépendant des cellules en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> du cycle cellulaire, induction de WAF1/p21 et KIP1/p27, diminution des expressions protéiques des cyclines D1, D2 et E, diminution de l'expression de la kinase cycline-dépendante (cdk) 2, cdk4 et cdk6, phosphorylation des protéines MAPK, inhibition de PI3K, phosphorylation d'Akt à Thr308, NF-κB et IKK

(inhibiteur de la kappa kinase) alpha, dégradation et phosphorylation de I $\kappa$ B, Ki-67 et PCNA. De plus, les niveaux de Bax et Bcl-2 ont été modifiés par la PEE dans la lignée cellulaire PC-3 (**Malik et Mukhtar, 2006**).

L'angiogenèse est un processus important pour le développement de nouveaux vaisseaux sanguins, qui est essentiel pour fournir de l'oxygène et de la nutrition pour la croissance tumorale et la progression des cancers. Par conséquent, l'angiogenèse est une cible possible pour la stratégie de prévention du cancer (**Scappaticci, 2003**).

Toi *et al* (2003) ont évalué le potentiel anti-angiogénique de la grenade en mesurant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), l'IL-4 et le facteur inhibiteur de la migration (MIF) dans les milieux conditionnés sensibles aux œstrogènes (MCF-7) ou résistants aux œstrogènes (MDA-MB-231) des cellules cancéreuses du sein humain et des cellules épithéliales mammaires humaines normales immortalisées (MCF-10A). Le VEGF a été fortement diminué dans MCF-10A et MCF-7, cependant, le MIF a augmenté dans MDA-MB-231, montrant un potentiel significatif d'effets inhibiteurs de l'angiogenèse par les fractions de la grenade sur les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC).

Des extraits de la grenade ont montré un effet d'inhibition dose-dépendant sur l'expression du gène rapporteur dépendant de NF-kB qui est associée à la prolifération, l'invasion et la motilité dans les phénotypes agressifs du cancer du sein. Cet effet est à l'origine de la diminution de l'expression des protéines RhoC et RhoA, suggère un rôle pour ces extraits dans la réduction du potentiel métastatique des espèces agressives de cancer du sein (**khan et al., 2009**).

Les ellagitanins obtenus à partir de la grenade ont également montré des caractéristiques préventives des tumeurs du sein sensibles aux œstrogènes via une activité anti-aromatase, inhibant ainsi la prolifération induite par la testostérone des cellules MCF-7. Cette enzyme aromatase s'est avérée jouer un rôle crucial dans la tumorigenèse et participe à la conversion des androgènes en œstrogènes (**Khwaitrakpam et al., 2014**).

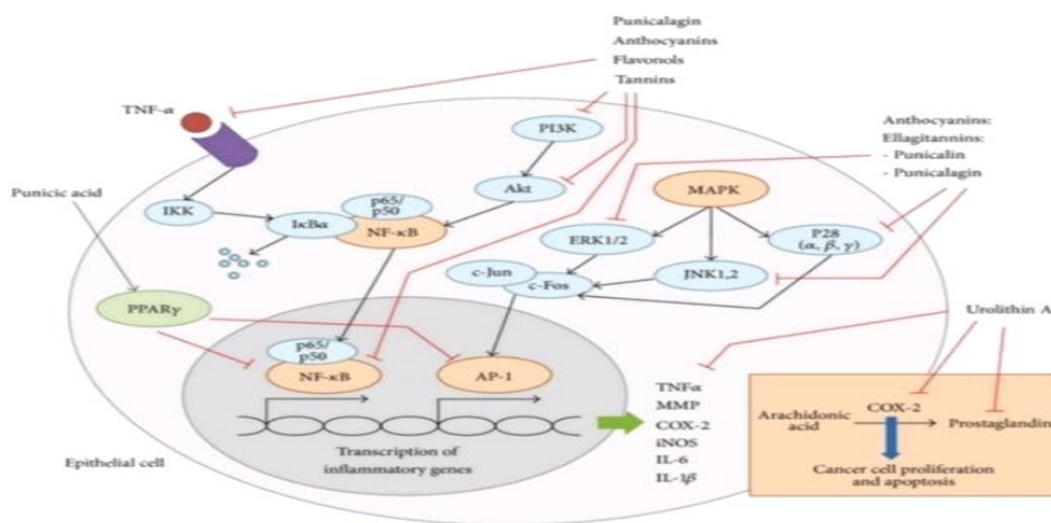
Pour analyser les modifications associées au cancer du côlon, Boateng *et al* (2007) ont mené une étude sur l'effet du jus de grenade sur les foyers cryptiques aberrants (ACF).



Les animaux utilisés dans cette étude ont reçu 20% de jus de grenade avant et après le traitement des rats avec un carcinogène spécifique du côlon appelé azoxyméthane. Plus tard, l'histopathologie du côlon de rat a été étudiée après 17 semaines de traitement. Il a été constaté qu'il y avait une baisse significative du nombre de grandes cryptes chez les rats nourris au jus de grenade. De plus, le nombre observé de cryptes/ACF était également peu élevé chez ces animaux. Comparé aux jus de fruits tels que la pastèque, le jus de grenade a montré une meilleure inhibition de l'ACF dans le côlon du rat. L'augmentation de l'apport alimentaire et du gain de poids des rats nourris au jus de grenade indique la possibilité d'un effet protecteur du jus de grenade contre la cachexie cancéreuse. En effet, l'activité du glutathion S hépatiquetransférase (GST) s'est avérée être trois fois plus élevée dans le cas de rats nourris avec du jus de grenade. La GST est bien connue pour piéger les radicaux libres produits par le stress oxydatif (**Jaganathan et al., 2014**).

Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'expression accrue de la cyclooxygénase 2 (COX-2) et l'augmentation de la prolifération cellulaire. La COX-2 est une enzyme clé pour la conversion de l'arachidonique en prostaglandines, qui sont d'importants médiateurs inflammatoires. Le jus de grenade et la punicalagine ont diminué l'expression de la COX-2 dans les cellules HT-29 de manière dose-dépendante. Le jus de grenade semblait être plus efficace, probablement en raison d'interactions importantes avec d'autres polyphénols bioactifs tels que les anthocyanes et les flavonols. Certaines études ont conclu que l'expression de COX-2 dans les cellules HT-29 est NF- $\kappa$ B dépendant. Dans cette lignée, il a été démontré que le jus de grenade réduisait l'expression de la COX-2 par l'inhibition des phosphatidylinositide 3-kinases (PI3K) et de la protéine kinase B ou Akt, toutes deux nécessaires à l'activation de NF- $\kappa$ B (**Viladomiu et al., 2013**) (**Figure 13**).





**Figure 13:** Effets anticancérigènes des constituants de la grenade (Viladomiu et al., 2013).

#### III.4. Activité antimicrobienne

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et les épidémies les plus fréquentes. De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multirésistance bactérienne (Yala et al., 2001); Il semble donc important de trouver une alternative à l'utilisation des antibiotiques classiques. Les remèdes à base des plantes constituent une alternative dans les systèmes de soins primaires et donc, une voie prometteuse pour le développement des médicaments traditionnellement améliorés. Récemment, beaucoup des chercheurs s'intéressent aux plantes médicinales pour leur richesse en métabolite secondaire à savoir les polyphénols, les flavonoïdes et les tannins, qui possèdent des activités antimicrobiennes (Abdallah et al., 2019).

D'après Lairini et al (2014), l'extrait aqueux de la grenade a un effet antimicrobien sur les bactéries. Les bactéries Gram+ (*Staphylococcus.aureus*, *Listeria.monocytogenes*) sont les plus susceptibles en comparaison avec les bactéries Gram- (*Escherichia.coli*) ; ceci peut être attribué à la différence de la structure entre les bactéries Gram+ et les bactéries Gram-.

Selon Al-Zoreky (2009), les extraits de l'écorce de grenade constituent un puissant

inhibiteur de la croissance de *Listeria monocytogenes*, *S.aureus*, *E.coli* et *Yersinia enterocolitica*.

Choi et al (2009), ont étudié l'effet *in vivo* et *in vitro* de l'application de diverses concentrations d'extraits d'écorce de grenade pour inhiber la croissance de la Salmonelle, en constatant que la dose minimale était de 62,5 mg/l. Cette activité antimicrobienne de cet extrait est due, au moins partiellement, à la présence des polyphénols (Lairini et al., 2014)

Prashanth et al (2001) ont étudié, *in vitro*, l'action de différents extraits d'écorce de grenade (péricarpe) sur six espèces bactériennes : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*. Les extraits d'écorce de grenade employés sont obtenus à partir de solvants différents, permettant d'isoler les divers principes actifs de ce fruit. Ainsi, en utilisant comme solvant l'eau, on isole les tanins, avec le méthanol, les tanins et les alcaloïdes, avec le chloroforme, et enfin les stéroïdes avec l'éther de pétrole. On mesure alors la concentration minimale inhibitrice de ces extraits sur des cultures bactériennes réalisées sur gélose. Tous les extraits testés montrent une activité antibactérienne, quelle que soit l'espèce bactérienne cultivée. Néanmoins, l'extrait méthanolique semble posséder une activité antibactérienne plus importante que les autres extraits, essentiellement sur *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* et *Bacillus subtilis*. *In vitro*, l'écorce du fruit de la grenade possède une activité antibactérienne. La combinaison unique des tanins et des alcaloïdes issus de cette écorce, ainsi que leur action synergique, explique probablement cette activité antibactérienne non retrouvée dans d'autres fruits également riches en tanins et alcaloïdes (Prashanth et al., 2001).

Braga et al (2005) ont tenté de montrer l'intérêt de l'association de substances végétales aux traitements antibiotiques afin de réduire leurs résistances. Ainsi, ils ont évalué l'action d'un extrait méthanolique de *punica granatum*, réalisé à partir de fruits entiers séchés, sur 30 souches de *Staphylococcus aureus*, parmi lesquels 7 méthicillino-résistantes, en présence d'un antibiotique : l'ampicilline, l'oxacilline, la gentamicine, le chloramphénicol ou une tétracycline.

Afin de pouvoir évaluer l'action de l'association extrait de grenade/antibiotique sur la croissance de ces bactéries, les mêmes souches bactériennes sont traitées par une quantité identique d'extrait de grenade seul ou d'antibiotique seul. Tout d'abord, les

résultats de cette étude n'indiquent aucun effet antagoniste entre l'extrait de grenade et les 5 antibiotiques employés sur la croissance des différentes souches de *Staphylococcus aureus*. Alors que, cet extrait ralentit nettement le développement des bactéries lorsqu'il est associé à l'oxacilline, au chloramphénicol et à l'ampicilline. De plus, cette synergie d'action est d'autant plus visible sur les souches méthicillino-résistantes. Les résultats de cette étude montrent clairement que des extraits végétaux, comme ici l'extrait de grenade, peuvent permettre d'améliorer l'action antibactérienne de certains antibiotiques, et de lutter contre l'apparition de souches bactériennes résistantes aux traitements.

Une autre étude selon Machado et al (2002), démontre l'efficacité d'un extrait, obtenu par action d'une solution d'acétate d'éthyle sur des épicarpes de grenade, sur des souches de *Staphylococcus aureus* méthicillio-résistantes. Des examens chromatographiques ont permis d'isoler le principe actif responsable de cette activité antibactérienne. Ce principe actif est un ellagitanin, la punicalagine.

En l'absence de vaccin contre le sida, les microbicides topiques susceptibles de bloquer la transmission du virus pourraient s'avérer très utiles. Le jus de grenade contient des inhibiteurs d'entrée du VIH-I qui peuvent être isolés par adsorption sur de l'amidon de maïs. L'étude de ce complexe montre qu'il bloque la liaison du virus avec certains récepteurs cellulaires. L'extrait de grenade pourrait être utilisé pour la production d'un microbicide efficace et bon marché (Edeas, 2010).

Une étude, réalisée par Vasconcelos et al (2006), compare l'utilisation d'un gel à base de miconazole, antifongique imidazolé, à celle d'un gel contenant de la poudre de péricarpe de grenades, sur l'adhésion de microorganismes responsables d'infections bucco-dentaires, telles que caries, parodontites ou stomatites. Trois types de bactéries, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* et *Streptococcus mitis*, ainsi qu'un type de levure, *Candida albicans*, sont soumis, seuls ou en associations, à l'action de ces gels. Ils mesurent alors la concentration minimum en principe actif qui permet d'inhiber l'adhésion de ces microorganismes à un support en verre, en présence de 5% de saccharose. Les résultats de cette étude ont montré que le gel à base de péricarpe de grenade est plus efficace que celui à base de miconazole sur chacun de ces microorganismes analysés grâce à la présence de punicalagine. Cette étude a noté également que la peau de grenade se montre très efficace contre *Candida albicans*.

### III.5. Activité anti- ulcérogène

L'ulcère gastrique est l'une des préoccupations les plus importantes en raison de nombreux facteurs, notamment l'utilisation généralisée des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En raison d'une mauvaise compréhension de la physiopathologie de cette maladie, des études portant sur de nouveaux composés actifs sont nécessaires. De plus, divers produits pharmaceutiques actuellement utilisés pour le traitement des ulcères gastriques ne sont pas totalement efficaces et entraînent de nombreux effets secondaires indésirables. Plusieurs produits naturels ont été signalés comme ayant une activité anti-ulcérogène en raison de leurs effets prédominants sur les facteurs de défense de muqueuses, notamment les bananes et la grenade (**Ghazaleh et al., 2013**).

L'indométhacine est un AINS largement utilisé en pratique clinique en raison de son efficacité et de ses divers effets thérapeutiques. Les lésions gastro-intestinales aiguës sont les effets secondaires les plus graves et les plus fréquents des AINS, ce qui en fait la cause la plus fréquente d'ulcères gastro-dodénaux (**Yuan et al., 2006**). Dans une étude réalisée *in vivo* sur des rats albinos wistar mâles, l'extrait méthanolique de la peau de grenade montre des effets antiulcérogènes. Les rats du groupe témoin souffraient de lésions très graves. Tandis que les rats traités par voie orale avec des extraits de peau (25, 50 et 100 mg/kg) pendant 15 jours éprouvent une protection de la muqueuse gastrique contre les dommages induits par l'indométhacine (**Ghazaleh et al., 2013**).

Alam et al (2010) ont affirmé que chez les rats ligaturés au pylore, l'indice de lésion ulcéreuse, volume gastrique et l'acidité totale étaient significativement réduits par l'administration orale d'un extrait aqueux de fruit de grenade. Cet extrait a empêché l'ulcération en augmentant le PH et la sécrétion de mucus chez les rats ligaturés au pylore.

Lai et al (2009) ont observé les effets antiulcéreux des tanins de grenade dans des modèles animaux. Les tanins de grenade jouent un rôle protecteur contre l'ulcère gastrique ; son effet antiulcéreux est lié à la sécrétion croissante de mucus adhérent et de mucus libre de la paroi de l'estomac.

Selon **Ajaikumar et al (2005)**, L'extrait de la peau de grenade possède une activité inhibitrice des ulcères de l'estomac induits par l'aspirine et l'éthanol, grâce à ses propriétés antioxydantes. Ils ont démontré que l'extrait de l'écorce de grenade aux doses 250 et 500

mg/kg possédait respectivement une protection de 22,37% et 74,21% contre l'ulcère gastrique induit par l'aspirine et de 21,95% et 63,41% contre l'ulcère induit par l'éthanol.

### III.6. Activité antidiabétique

Le diabète sucré, principalement le diabète type 2 est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie à jeun, qui résulte d'un défaut de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'hyperglycémie chronique conduit à des complications à long terme affectant de nombreux organes les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (Taleb-Senouci, 2009).

La consommation de jus de grenade par les patients diabétiques entraîne une diminution de l'absorption par les macrophages de LDL oxydé et une réduction du stress oxydatif sérique. Un niveau d'oxydation inhabituellement élevé qui peut endommager les biomolécules vitales et augmenter ainsi le risque de maladie (Rosenblat et al., 2006).

Plusieurs parties de la grenade ont démontré des effets hypoglycémiantes *in vivo*. Cependant, leurs profils d'activité sont légèrement différents. Les extraits méthanoliques de pelures de grenade contenant 7,5 % d'acide gallique et 54,6 % d'acide ellagique ainsi que d'autres composants mineurs n'ont pas modifié les niveaux d'insuline mais ont abaissé les niveaux de glucose chez des rats sains normoglycémiques (Parmar et Kar, 2008). L'administration d'alloxane a augmenté la glycémie et réduit l'insuline sérique. Cependant, l'administration d'alloxane avec l'extrait d'écorce de grenade a normalisé ces altérations.

Une activité hypoglycémique dans le diabète induit par la streptozotocine a été rapportée en raison d'un traitement avec l'extrait de méthanol de pépins de grenade chez le rat (Abazov et al., 2008). De plus, l'huile de pépins de grenade a également été associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les rongeurs.

Esmailzaddeh et al (2004) ont démontré qu'après 8 semaines de consommation de concentré de jus de grenade à 22 patients diabétiques, les profils lipidiques plasmatiques étaient améliorés, comme diminution des taux de cholestérol LDL-cholestérol total et une diminution LDL/HDL. Cependant, il n'y avait pas de changement significatif dans les concentrations sériques de triglycérol et de HDL-cholestérol.

Chez des sujets sains, la consommation de jus de grenade reconstitué a diminué la réponse glycémique postprandiale après consommation d'un aliment à index glycémique élevé plus qu'un extrait de jus riche en polyphénol. Des travaux suggèrent que les polyphénols du jus de grenade pourraient réduire la réponse glycémique postprandiale. De plus le punicalagine était un inhibiteur efficace de l' $\alpha$ -amylase humaine (Les et al., 2018).

Le jus de grenade a amélioré la structure du pancréas chez les rats mâles Wistar atteints d'hyperglycémie induite par la streptozotocine ; la consommation de jus pendant 26 jours a entraîné des effets hypoglycémiantes et une meilleure conservation de l'architecture pancréatique post-mortem (Virgen-Carrillo et al. 2018).

Chez des rats diabétiques de type2 induit par la streptozotocine- nictinamide, l'administration de jus de grenade a considérablement réduit les taux plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides et de LDL. Bien qu'une réduction non significative des niveaux de glucose plasmatique ait été trouvée, le jus de grenade a considérablement amélioré la taille de Langerhans et le nombre d'ilots par rapport aux rats diabétiques. Ces résultats suggèrent que les composés du jus de grenade aux propriétés anti- oxydantes élevées sont responsables de leurs effets anti-hyperlipidémiques et anti-inflammatoire et de leurs effets de restauration sur les ilots de Langerhans endommagés (Taheri Rouuhi et al., 2017).

La résistine est une molécule sécrétée par les adipocytes lors de la différenciation des adipocytes. On sait que la masse grasse dans l'obésité est fortement associée au diabète de type2. Ainsi, la neutralisation de résistine améliore l'absorption de glucose stimulée par l'insuline dans les adipocytes, améliorant ainsi la résistance à l'insuline induit par l'obésité. L'arille de grenade est riche en acide punique, un acide alph-linolénique conjugué aux propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoire. Grâce à la modulation du récepteur gamma activé par les proliférations de perxydase (PPAR-), l'acide punique peut inhiber diverses cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 et IL-12. De plus, l'acide ellagique, composant principal du jus de grenade réduit les niveaux de résistine sérique chez les souris ovariectomisées (modèle animal avec des niveaux élevés de résistine). De même, un extrait de grenade et de l'acide ellagique ont diminué les niveaux de résistine intracellulaire dans les adipocytes (Olvera-Sandoval et al., 2022).

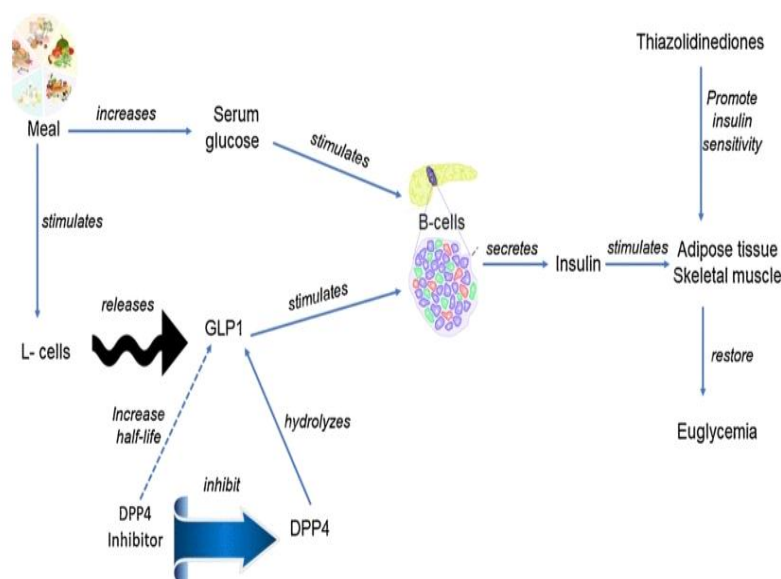
Les facteurs de transcription sont associés à la progression du diabète de type2. Le facteur nucléaire kappaB (NF-kB) contrôle divers gènes impliqués dans l'inflammation, et

est associé à la néphropathie diabétique. L'augmentation des niveaux cellulaires d'espèces réactives de l'oxygène a activé le PPAR- ce qui a conduit à la régulation à la hausse des gènes impliqués dans la médiation spécifique aux graisses et dans l'activation du programme de différenciation des adipocytes, entraînant une augmentation de la progression de la maladie. Des études *in vitro* avec des cellules vasculaires-endothéliales ont montré que le vin de grenade était un puissant inhibiteur de l'activation de NF-KB. Le jus de grenade peut inhiber l'activation de NF-kB, diminuant le développement de complication du diabète de type2, en particulier les complications cardiovasculaires (Aggarwal et Shishodia, 2004).

Les facteurs de transcription PPAR-, qui régulent le stockage des acides gras et le métabolisme du glucose sont largement une cible des médicaments antidiabétiques .Les activateurs de PPAR- sont largement utilisés dans le traitement du diabète type2 car ils améliorent la sensibilité des récepteurs à l'insuline. La quercétine, un flavonoïde trouvé dans la grenade, a montré une activité de liaison à PPAR-. Ces résultats suggèrent que PPAR-est une cible moléculaire pour les composés de la grenade et représente un mécanisme potentiel pour l'action antidiabétique du fruit. L'acide gallique un autre phénol important dans le jus de grenade peut également avoir cette activité de liaison. Divers composés de grenade, notamment la catéchine, l'acide ellagique, le kaempférol, la quercétine et l'acide gallique, ont une activité de liaison au PPAR (Medjakovic et Jungbauer, 2013).

Une autre approche pour traiter le diabète, ces dernières années, est la modulation des niveaux de GLP-1. Ce peptide est sécrété par les cellules L entéroendocrines et stimule la sécrétion d'insuline qui dépend de la concentration de glucose dans le sang. Le GLP-1 est inactivé par la DPP-4, une enzyme catabolique circulante, diminuant sa demi-vie (figure 14). La punicalagine, l'acide ellagique et l'urolithine A ont inhibé de manière dose-dépendante l'enzyme DPP-4 (Les et al., 2018).

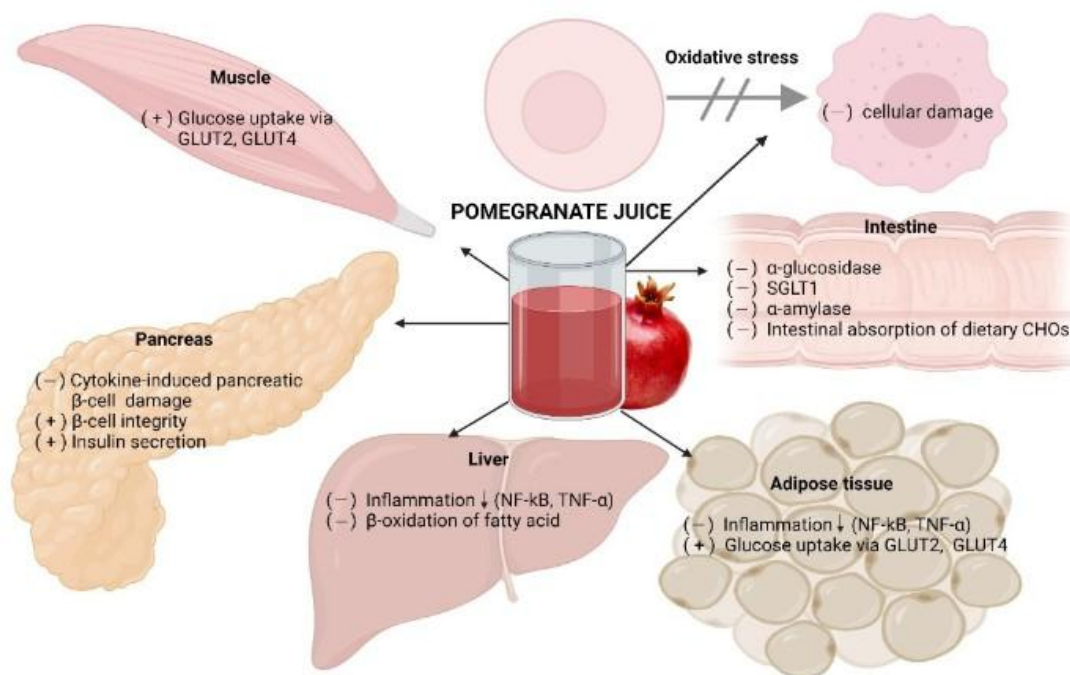




**Figure 14:** Mécanisme d'action de l'hormone incrétine, peptide-1 de type glucagon (GLP1), sécrétion d'insuline et inhibition de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (Mustafa et al., 2020).

Différentes études ont évalué le jus de grenade sur le diabète de type 2 et fondé de possibles mécanismes d'action. Une condition d'hyperglycémie conduit à la glycation des protéines, en débutant par la liaison non enzymatique du sucre au groupe amine de la protéine, menant à des produits finaux de glycation avancée. Ces produits jouent un rôle dans la pathologie de diabète de type 2, par le biais de deux mécanismes principaux : Activation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de facteurs inflammatoires et dégradation de la matrice extracellulaire, entraînant une perte de sa fonction de support structurel des cellules et des tissus (Figure 15) (Olvera-Sandoval et al., 2022). Les composés polyphénoliques de grenade pourraient exercer leurs effets favorables sur le contrôle glycémique, par plusieurs mécanismes potentiels, notamment l'inhibition de l' $\alpha$ -amylase et de l' $\alpha$ -glucosidase, l'interaction avec la fonction du transporteur de glucose dépendant du sodium 1 (SGLT1) et la réduction du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique (Jandari et al., 2020).





**Figure 15 :** Mécanismes potentiels du jus de grenade ou de ses extraits pour améliorer l'homéostasie du glucose (Olvera-Sandoval et al., 2022).

Bien que le jus de fruit soit connu pour sa grande quantité de sucre, les chercheurs ont rapporté que le sucre naturel ne serait pas préjudiciable au diabète. En effet, l'effet diabétique des sucres dans le jus de *P. granatum* n'a pas encore été identifié (Mustafa et al., 2020).

# Conclusion



## Conclusion

---

### Conclusion

De nos jours, un grand nombre de plantes aromatique et médicinales possèdent des propriétés biologiques très importantes qui trouvent de nombreuses applications dans divers domaines à savoir en médecine, cosmétologie et l'agriculture. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substance bioactive, et d'autre les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisations qui se retournent vers de soins moins agressifs pour l'organisme.

Le fruit grenadier, également appelée roman en arabe, fait partie des fruits les plus utilisés en médecine traditionnelle dans le monde entier.

Dans ce travail, nous avons porté notre attention sur l'espèce *punica granatum*, en examinant sa composition chimique et ses activités biologique.

Les études phytochimiques antérieures ont montré la présence de certains métabolites actifs comme les flavonoïdes, les tanins, les Terpenoïdes, acide phénolique, alcaloïdes, Anthocyanes et tanins dans le fruit de *punica granatum*.

Sur la base des informations contenues dans la littérature et des études antérieures sur les propriétés de la grenade, il a été démontré que le fruit de punica est reconnu par ses intérêts thérapeutiques et ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antidiabétiques, anticancéreuses et antimicrobiennes.

# Références Bibliographiques



## Références bibliographiques

---

- **Abazov V.M., Abbott B., Abolins M. et Sénia E . (2008).** Search for neutral higgs bosons in Multi-b-Jet events in pp collisions, physical Review Letters, vol. 101, no. 22, Article ID 221802.
- **Abdallah R., Frika D. & Sassi S.M.E.S.(2019).** Evaluation de l'activité antibactérienne et antifongique de quatre espèces algales marines in vitro evaluation of the antibacterial and antifungal activities of marine algae. *Journal de l'information médicale de sfax*, 38.n° 31.
- **Aggarwal B.B. & Shishodia S. (2004).** Suppression of the nuclear factor- $\kappa$ B activation pathway by spice-derived phytochemicals: Reasoning for seasoning. *Ann.N. Y.Acad. Sec*, 1030, 434-441.
- **Ahmed S., Wang N., Hafeez B.B., Cheruvu V.K. et Haqqi T.M. (2005).** Punica granatum L. extract inhibits IL-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF- $\kappa$ B in human chondrocytes in-vitro. *Nutr.* 135: 2096-2102.
- **Ajaikumar K.B., Asheef M., Babu B.H. & Padik-Kala J. (2005).** The Inhibition of Gastric Mucosal Injury by *punica granatum*L (pomegranate) Methanol Extracts, *Journal of Ethnopharmacology*, 96(1-2), 171-176.
- **Alam M. S., Alam M.A., Ahmad S., Najmi A. K., Asif. M. & Jahangir T. (2010).** Protective effects of *punica granatum* in Experimentally- Induced Gastric Ulcers, Toxicology Mechanisms and Methods, vol. 20, (9), 572-528.
- **Al-Zoreky N.S.(2009).** *International Journal of Food Microbiology*; 134.244-248.
- **Bartel A, (1998).** Guide des plantes du bassin méditerranéen. Edition Ulmer. 400 pages.
- **Bar-Ya'akov I., Tian L., Amir R. & Holland D.(2019).** Primary metabolites, anthocyanins, and hydrolysable tannins in the pomegranate fruit. *Frontiers in plant science*, 10, 620.
- **Boateng R.M., Verghese M., Shackelford L., Walker L. T., Khatiwa-da J., Ogutu S., Williams D.S., Jones J., Guyton M., Asiamah D., Henderson F., Grant L., DeBruce M., Johnson A., Washington S. & Chawan C.B.(2007).** Selected fruits reduce azoxymethane (AOM)-induced aberrant crypt foci (ACF) in Fisher 344 male rats. *Food Chem Toxicol*, 45: 725-732.
- **Borsenberger V., Dornez E., Desrousseaux M. L., Courtin C.M., O'Donohue M. J. & Fauré R.(2013).** A substrate for the detection of broad specificity  $\alpha$ -L-arabinosidase with indirect release of a chromophore. *Tetrahedron Letters*, 54(24), 3063-3066.
- **Braga L.C., Leite A.A., Xavier K.G., Takahashi J.A., Bemquerer M.P., Chartone-Souza E. & Nascimento A.M. (2005).** Interaction synergique entre l'extrait de grenade et les antibiotiques contre *Staphylococcus aureus*. *Revue canadienne de microbiologie*, 51(7), 541-547.
- **Calin Sanchez Angel et Carboneli Banaching Angel A.( 2005).** La grenade cultivée en Espagne punicalogène anti-oxydante du jus de grenade et de l'extrait de grenade dans les aliments fonctionnels du fruit. *livre. Natural antioxidant granatum et université Miguel Hernandez EDS. Murcia Espagne*, 77p.
- **Carbonell-Barrachina A.A., Calin Sanchez A., Bagatar, B., Harnández F., Legua P., Martínez-Font R., Melgarejo P. (2012).** Potential of Spanish sour-sweet pomegranates (cultivar c25) for the juice industry. *Food science and technology international*, 18(1), 129-138.
- **Chabrier J.Y. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré). p172



## Références bibliographiques

---

- **Choi J.G., Kang O.H., Lee Y.S., Chae H.S., Oh Y.C., Brice O.O., Kim M. S., Rho D.W., y J.R. et Kwon D.Y. (2009).** Evid Based Compl Alter Med 17.1-8
- **Courchet L. D. J. (1897).** Traité de botanique : comprennent l'anatomie indigènes et la physiologie végétales et familles naturelles, à l'usage des candidats au certificat d'étude physique, chimiques et naturelles des étudiants en médecine et en pharmacie. Editions Bailliére. 1897-1320 pages, pages 1019-1023.
- **Daynes R.A. et Jones D.C. (2002).** Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity, Nature Reviews Immunology, vol.2, no.10, pp. 748-759.
- **Djenidi H, (2019).** Activite antioxidant et antiradicalaire des Aliments d'origine végétal consommées dans les régions Biskra et sétif. Doctoral dissertration, Université de Biskra-Mohamed Khider, p 156.
- **Douaouri nor el houda, (2018).** Contribution à étude phytothérapeutique, anti- inflammation et antioxidant du grenadier (*Punica granatum*)- Etude in vivo L. Univarsite abdelhamid Ibn Badis de mostrganem, page 203.
- **Duman A. D., Ozgen M., Dayisoylu K. S., Erbil N. & Durgac C, (2009).** Antimicrobial activity of six pomegranate (*punica granatum* L) varieties and their relation to some of their pomological and phytonutrient characteristics, Molecules, V. 14(5) ,1808-1817.
- **Edeas M. (2010).** Polyphénols et jus de grenade. Phytothérapie, 8 (1), 16-20.
- **Elfalleh W., Tlili R., Ying M., Sheng-Hua., Ferchichi A. and Nasri N, (2011).** Organoleptic quality, minzrals, proteins and amino acids from two Tunisian commercial pomegranate fruits. *Int. J. Food Eng.* 7:12. Doi: 10.2202/1556-3758.2057.
- **El-Saide M.M., Haggag H.F., EL-DinA H. M. F., Gad A.S. & Farhat A.M. (2014).** Antioxidant activities and physical properties of stirred yoghurt fortified with pomegranate peel extracts. *Annals of Agricultural sciences*, 59(2), 207-21.
- **Esmailzaddeh A., Tahbaz F., Gaieni I., Alavi-Majd H. & Azadbakht L. (2004).** Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J. Med. Food*, 7,305-308.
- **Estelle Roy, (2013).** Las planets exotique dans les cosmétiques : réel intérêt ou effet marketing. Thèse. Universite de nents : faculté de pharmacie, 134.
- **Estelle Roy, (2013).** Les plantes exotiques dans les cosmétiques : réel intérêt ou effet marketing. (Doctoral dissertation, Université de Nantes).
- **Favier A. (2001).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des maladies et potentiel thérapeutique Review. *L'actualite chimique*, novembre, pp : 108-115.
- **Fawole O.A., Makunga N.P. & Opara U.L. (2012).** antibacterial, antioxidant and tyrosinase-inhbition activities of pomegranate fruit peel methanolic extract. *BMC complement and Alternative medicine*, 12
- **Fernandes L., Pereira J.A., Lopéz-Cortés I., Salazar D.M., Gonzàlez-àlvarez J. & Ramalhosa E. (2017).** Physicochemical composition and antioxidant activity of several pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Spain. *European Food Research and Technology*, 243(10), 1799-1814.

## Références bibliographiques

---

- **Gaganathan S. K., Vellayappan M. V., Narasimhan G. & Supriyanto E. (2014).** Role of pomegranate and citrus fruit juices in colon cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, vol. 20, no 16, p.
- **Ghazaleh M., Mohammad S., Gholamreza H., Mahnaz K. & Mannan H. (2013).** Anti-ulcerogenic activity of the pomegranate peel (*punica granatum*) methanol extract. *Food and Nutrition Sciences*.
- **Gil M. L., Tomàs-Barberà F.A., Hess-Pierce B., Holcrof D. M. & Kader A.A. (2000).** Antioxydant activity of pomegranate juice and its relationship with phenic composition and processing. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48 (10), 4589.
- **Godet J, (1991).** Arbres et arbustes aux quatre saisons-les guides pratiques du naturaliste. Editions Delachaux et Niestlé. P : 96 - 170.
- **González-Sarrias A., Garcia-Villalba R., Nunez-Sánchez M.A., Tomé-cameiro J., Zafrilla P., Mulero J. & Espin J. C. (2015).** Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: a crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts. *Journal of functional foods*, V.19, 225-235.
- **Guo S., Deng Q., Xiao J., Xie B. and Sun Z. (2007).** Evaluation of antioxidant activity and preventing DNA damage effect of pomegranate extracts by chemiluminescence method. *J. Agric. Food. Chem.* 55: 1491-5000.
- **Hajib A., Nounah I., Harhar H., Gharby S., Kartah B., Matthaus B., Bourgrin K. and Charrouf, Z, (2021).** Oil content, lipid profiling and oxidative stability of “ Sefri” Moroccan pomegranate (*punica granatum*) seed oil. *OCL*, 28, 5.
- **Hasnaoui N., Mars M., Ghafferi S., Trifi., Melgarjo, P. and Hernandez F. (2011).** Seed and juice characterization of pomegranate fruits grown in by low temperature storage. *J. Agric. Food Chem.* 53, 9083-9088.
- **Hmid I, (2013).** Contribution a la valorisation alimentaire de la grenade marocaine (*punica granatum*) : Caractérisation physicochimique, biochimique et stabilité de leur jus frais (doctoral dissertation, Université d'Angers), page 179.
- **Holland D., Hatib, K. & Bar-Ya'akov, I. (2009).** Pomegranate botany, horticulture, Breeding. Agricultural Research Organization PO Box 1021 Ramat Yishay, 30095.
- **Hontecillas M., O'Shea A., Einerhand M., Diguardo. et Bassaganya-Riera J. (2009).** Activation of PPAR  $\gamma$  and  $\alpha$  by punicalic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation, *Journal of the American College of Nutrition*, vol.28, no.2, pp.184-195.
- **Jaganathan S. K., Vellayappan M. V., Narasimhan G. & Supriyanto E. (2014).** Role of pomegranate and citrus fruit juices in colon cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(16), 4618.
- **Jandari S., Hatami E., Ziaei R., Ghavami A. & Yamchi A.M. (2020).** The effect of Pomegranate (*punica granatum*) supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 52, 102478.

## Références bibliographiques

---

- **Kaci Zoubida Meziane, (2018).** Valorisation de l'écorce trois cultivars de fruit de la grenade (*punica granatum*) de la plaine de Mitidja (Algérie) par l'obtention d'un extrait riche en polyphénols à usage alimentaire et pharmaceutique. These et nutriti et transformation des aliments. Saad dahleb-Blida1, 237page.
- **Kahramanoglu I. (2016).** Pomegranate production and marketing. New York: CRC press Taylor Francis Group, 148 pages.
- **Kanatt S. R., Chander R. & Sharma A, (2010).** Antioxydant and antimicrobial activity of pomegranate peel extract improves the shelf life of chicken products, International *Journal of food science & technology*, V. 45(2), 216-222.
- **Khan G.N., Gorin M.A., Rosenthal D., Pan Q., Bao L.W., Wu Z.F., Newman R.A., Pawlus A.D., Yang P, Lansky E.P. et Merajver S.D. (2009).** Pomegranate fruit extract impairs invasion and motility in human breast cancer. *Integr. Cancer Ther.* 8: 242-53.
- **Khwairakpam A.D., Bordoloi D., Tahakur K.K, Monisha J., Arfuso F., Sethi G.& Kunnumakkara A.B. (2014).** Utilisation possible de *punica granatum* (Grenade) dans le traitement du cancer. *Recherche pharmacologique*, 133,53-64.
- **Lai S., Zhou Q., Zhang Y., Shang J., & Y.U T.(2009).** Effects of pomegranate Tannins on Experimental Gastric Damages, *Zhongguo zhong Yao Zazhi=china journal of Chinese Materia Medica*, 34, no10, p. 1290-1294.
- **Lairini S., Bouslamti R., Zerrouq F. et Farah A. (2014).** Valorisation de l'extrait aqueux de l'écorce de fruit de *punica granatum* par l'étude de ses activités antimicrobienne et antioxydante (Enhancement of the aqueous extract of the bark of *punica granatum* fruit through the study of its antimicrobial and antioxidant activities). *J Mater Environ Sci*, 5(S1), 2314-2318.
- **Lansky E.P., Harrison G., Fromm P. et Jiang W.G. (2005).** Pomegranate (*punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest. New Drugs.* 23:121-122.
- **Lansky R. P. and Newman R. A. (2007).** *punica granatum* (Pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of ethnopharmacology*, 109(2), 177-206(1), 200
- **Lemoine E. (1998).** Guide des fruits du monde. In : les fruits de nos régions, les variétés exotiques. Collection les compagnons du naturaliste. Editions Delachaux et Niestlé. 192 pages. Page 151.
- **Les F., Arbonés-Mainar J. M., Valero M. S. & Lopez V. (2018).** Pomegranate polyphenols and urolithin A inhibit  $\alpha$ -glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, lipase, triglyceride accumulation and adipogenesis related genes in 3T3-L1 adipocyte-like cells. *J. Ethnopharmacol*, 220, 67-74.
- **Machado T., Leal I. et Souza R.P. (2002).** Antimicrobial ellagitannin of *punica granatum* fruits. *Journal of Brazilian Chemical Society*. Vol. 13. N°5. Pages 606-610.
- **Malgarejo-Sánchez P., Martínez J.J., Hernández F., Legua P., Martínez R. & Malgarejo P. (2015).** Pomegranate Tree in the world: New cultivars and Uses. *Acta horticultrae*, no 1089, P. 327-332.
- **Malik A. et Mukhtar H. (2006).** Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle*. 5:371-373.
- **Medjakovic S. & Jungbauer A. (2013).** Pomegranate: A fruit that ameliorates metabolic syndrome. *Food Funct*, 4, 19-39.



## Références bibliographiques

---

- **Melgarejo P et Salazar D.M.S. (2003).** Tratado de fruticultura para zonas àridas y semiàridas. Vol.2 : Algarr.416 pages.
- **Mena P., Calani L., Dall'asta C., Galaverna G., Garcia-Viguera C., Bruni R et al. (2012).** Rapide and comprehensive evaluation of (poly) phenolic compounds in pomegranate (*punica granatum*) juice byUHPLC-MSn.Molecules 17,14821-14840. doi: 10.3390/molecules171214821.
- **Mirdehghan S.H. & Rahemi. (2007).** Saeonal changes of mineral nutrients and phenolic in pomegranate (*punica granatuimL*) .Fruit,Sientia Horticulture ,111(2), 120-127.
- **Moga M. A., Dimienescu O. G., Bàlan A., Dima L., Toma S. I., Bigiu N.F. & Blidaru A. (2021).** Pharmacological and Therapeutic properties of *punica granatum* phytochemicals: possible Roles in Breast Cancer “Molecules 26, no. 4: 1054.
- **Moghaddam G., Sarifazadeh M., Hassanzadeh G., khanavi M. & Hajimahmoodi M. (2013).** Ant-ulcer genic activity of the pomegranate peel (*punica granatium*) methanol extrat .Food and Nutrition sciences, 4(10), 43
- **Mohammad S.M., Kashani H.H. (2012).** Composition chimique de la plante *punica granatum L.* (Grenade) et son effet sur le coeur et le cancer. *Journal de recherche sur les plantes médicinales*, 6 (40), 5306-5310.
- **Mustafa S.M.,Chau L.S., El-Enshasy H. A., AbdMajid F.A. et Hanapi S.Z.( 2020).** Profil cinétique et potentiel antidiabétique du jus de *punica granatum* fermenté à l'aide de *Lactobacillus casei*. *Biochimie des procédés*, 92, 224-231.
- **Okamoto J.M., Hamamoto Y. O., Yamato H. and Yashimura H. (2004).** Pomegranate extract improves depressive state and bone properites in menopausal syndrome model ovariectomized mice.*J.Ethanopharmacol*, 92:93-101.
- **Olvera-Sandoval C., Fabela-Illescas H. E., Fernadez-Martinez E., Ortiz-Rodriguer M. A., Carino-Cortés R., Ariza-Ortega J.A. .... & Betanzoos-Cabrera G. (2022).** Potential mecanismes of the improvement of glucose homesostasis in type 2 diabetes by pomegranate juice. *Antioxidants*, 11(3), 553.
- **Orak H.H., Yagar H. & Isbilir S.S.(2012).** Comparison of antioxidant activities of juice peel, and seed of pomegranate (*Punica granatum L.*) and inter-relationships with total phenolic.
- **Oudane Boualem, (2018).** Caractérisation physico-chimique et évaluation des potentialités thérapeutiques de l'extrait du *punica granatum* (Doctoral dissertation), page 203.
- **Pacheco-Palencia L.A ., Noratto G., Hingorani L., Talcott S.T. et Mertens-Talcott S.U.(2008).** Protective effects of standardized pomegranate (*punica granatum L.*) polyphenolic extract in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts. *J. Agric. Food chem.*56: 8434-7441.
- **Parmar H.S. and Kar A. (2008).** Medicinal values of *Citrus sinensis*, *Punica granatum*, and *Musa paradisiaca* with respect to alteratons in tissue lipid peroxidation and serum concentration of Medicinal Food, Vol. 11, no. 2, pp.376-381.
- **Prashanth D., Asha M.K. et Amit A. (2001).** Activité antibactérienne de *punica granatum*. *Fitoterapia*, 72 (2), 171-173.
- **Rahimi H.R., Arastoo M. et Ostad S.N. (2012).** Un examen complet des propriétés de *punica granatum* (grenade) dans les recherches de biologie toxicologique, pharmacologique, cellulaire et moléculaire. *Revue iranienne de recherche pharmaceutique : IJPR*, 11 (2), 385.

## Références bibliographiques

---

- **Reguieg Yassad Athmen, (2019).** L'effet de punica granatum sur la flore gastrique ; etude in vitro et in vivo chez la rat. Thèse de doctorat en biologie (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem-Abdelhamid Ibn Badis), page 161.
- **RejebI. (2008).** Etude de l'effet de frradiation sur les polyphénols du curcumine. Diplome D'ingénieur. Université du 7. Novembre à Carthage Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie : 54p.
- **Rios –Corripio G. & Guerrero-Beltraàn J.A. (2019).** Antioxidant and physicochemical characteristics of unfermented and fermentad pomegranate (punica granatuim L.) Beverage. *Journal of Food science and Tachology*, 56(1), 132- 139.
- **Rosenblat M., Hayek T., Aviram M. (2006).** Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophage. *Atherosclerosis*, 187, 363-371.
- **Rowyshed G., Salama A., Abul-Fadl M., Akila-Hamza S. and Mohamed E.A. (2013).** Nutrtional and chemical evaluation for pomegranate (*punica granatum* L) Fruit peel and seeds powders by powders by products. *Middle East J. Appl.Sci.* 3, 169-179.
- **Saad H, (2013).** Developpement de bio-composites à bases de fibre vegetal et colles écologique. These doctorat. Universite de pau et pays de l'Adour, p 388.
- **Scappaticci FA. (2003).** The therapeutic potential of novel antiangiogenic therapies. *Expert. Opin. Investig. Drugs*.
- **Seeram N.P., Aronson W.J., Zhang Y., Henning S.M., Moro A, Lee R.P, Sartippour M., Harris D.M., Retting M., Suchard M.A., Pantuck A.J., Belldegrun A. et Heber D. (2007).** Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J. Agric. Food Chem.* 55: 7732-7.
- **Sharma J. & MaityA. (2010).** pomegranate pytochimicales: Nutraceuticaland therapeutique values. *Fruit vegetable and creal science biothehnology*, V, 4(2), 56-76
- **Shaygannia E., Bahmani M., Zamanzad B., Rafieian-Kopaei M.(2016).** A Review Stydy on punica granatum L. *Journal of evidence- based complementary & alternative medicine*, 21(3), 221-227
- **Shiban M. S., AL-Otaibi M. M. & AL-Zoreky, N. S. (2012).** Antioxydant activity of pomegranate (punica granatum L.) fruit peels. *Food and Nutrition Science*, vol 3, no 07, pp.991.
- **Shukla M., Gupta K., Rasheed Z., Khan K.A. & Haqqi T.M. (2008).** Consumption of hydrolysable tannins- rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Nutr.* (2008) 24: 733-43.
- **Shyagannnia E., Bhhmani M., Zamanzad B. and Rafieian- kopaei M. (2016).** Areview study on punica grnatum L. *journal of Evidence-Badsed complement and Alternative Medicine*, le (*e-journal*) 21(3), pp.221
- **Sitzia G, (2009).** La grenade, une bombe de jeunesse.
- **Soni S., Lambole V., Modi D. et Shah B. (2012).** Phytopharmacologie de punica granatum linn.- une Revue. *Pharma Science Monitor*, 3(4).
- **Spichiger R. E., Savolainan V. (2004).** Botanique systemique des plantes à fleurs. Une approche phylogénétique nouvelle des Angiosperme des régions tempères et tropicales. Editions : Presses polyogénétique et universitaires romandes. Troisièmes édition. 413 pages.

## Références bibliographiques

---

- **Spilmont M, (2013).** Intéret de la grenade dans la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose : rôle des fractions lipidiques et polyphénoliques, approches physiologiques, cellulaires et moléculaires (Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I).332 pages.
- **Taheri Rouuhi S. Z., Sarker M. M. R., Rahmat A., Alkahtani S.A. & Othman F;(2017).** The effects of pomegranate fresh juice versus pomegranate seed powder on metabolic indices, lipid profile, inflammatory biomarkers, and the histopathology of pancreatic islets of Langerhans in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic Sprague-Dawley rats. *BMC Complement. Altern. Med*, 17, 165.
- **Taleb-Senouci Douja, (2009).** Effets hypoglycémiant, hypolipémiant et antioxydant d'un extrait aqueux d'Ajuga iva, chez le rat rendu diabétique par injection de streptozotocine. These de doctorat. Université d'Oran Es-Sénia, p134.
- **Toi M., Bando H., Ramachandran C., Melinck S.J., Imai A., Fife R.S., Carr R.E., Oikawa T. et Lansky E.P. (2003).** Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fraction in vitro and in vivo, *Angiogenesis*.6: 121-128.
- **Tokli H.Z., Dumlu M.U., Sehirli O., Ercan F., Gedik N., Gokmen V. et Sener G. (2007).** Pomegranate peel extract prevents liver fibrosis in biliary-obstructed rats.*J.Pharm. Pharmacol.* 18: 2195-224.
- **Vasconcelos L., Sampaio F. et Cabral F. (2006).** Minimum inhibitory concentration of adherence of *punica granatum* Linn (pomegranate) gel against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. *Brazilian dental journal*. Vol. 17. N°3. Pages 223-227.
- **Verardo V., Garcia-Salas P., Baldi E., Segura-Carretero A., Fernandez-Gutierrez A. and Caboni M.F. (2014).** Pomegranate seeds as a source of naturally rich in bioactive lipids. *Food Res. Int.* 65, 445-452.
- **Viladomiu M., Hontecillaas R., Lu P. et Bassaganya-Riera J. (2013).** Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- **Virgen-Carrillo C. A., Miramontes E. H. V., Moreno A.G.M., Mojica L. & Castaneda-Saucedo M. C. (2018).** Consumo de jugo de grenade (*punica granatum*) y su efecto sobre la glucemia, perfil lipídico e histología del páncreas en un modelo de hiperglucemia inducida mediante estroptozotocina. *Arch. Latinoam*, 68, 29-40.
- **Viyar A., Qadri R., Iqbal A., Nisar N., Kahan I., Bashir M. & Shah F. (2017).** Evaluation of unexplored pomegranate cultivars for physicochemical characteristics and antioxydant activity. *Jornal des sciences et technologies alimentaires*, 54(9) ,2973-2979.
- **Wald E, (2009).** Le grenadier *punica granatum* : plante historique et evolution thérapeutique récentes (Doctoral dissertation UHP- Université Henri Poincare), page 159.
- **Wang B.S., Leu K. L., Huang G.J., Yeh C. F., Tai H. M., HO W.y. & Huang M.H. ( 2014).** Protective effects of an aqueous *pericarpium granati* extract against inflammatory damage in mice. *Journal of Functional Foods*, vol 9, p. 183- 191.
- **Wang R., Kashinath K., Mustafa M., Albert A. et YU R. (2020).** Towards physics-informed deep learning for turbulent flow prediction. In proceedings of the 26th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining, p. 14577-1466.

## Références bibliographiques

---

- **Wu S. and Tian L.(2017).** Diverse phytochemicals and bioactivities in the ancient Fruit and modern Functional Food pomegranate (*punica granatum*). *Molecules* 22, (10) ,1606.
- **Yala D., Merad A.S., Mohamedi D. & Ouar Korich M.N. (2001).**Classification et mode d'action desantibiotique.Médecine Maghreb, 91(1),5-12.
- **Yaritz U., Ron S., Holland D., Tian L. & Amid R. (2022).** Metabolic profiling of outer fruit peels from 15 accessions of pomegranate (*punica granatum*).*Journal of food composition and Analysis* 109, 104481.
- **Yoganandam G. P., Ilango K. & Sucharita D. (2010).** Evaluation of anti-inflammatory and membrane stabilizing properties of various extracts of *Punica granatum* L. (Lythraceae). *International journal of Pharmtech Research*, V .2(2), 1260-1263.
- **Yoganandam G.P., Ilango K. & Sucharita D. (2010).**Evaluation of anti-inflammatory and membrane stabilizing properties of various extrcts of *punica granatum* L. (Lythraceae). *International journal of pharmtech Research*, 2(2), 1260-1263.
- **Yuan Y., Padol I.T. & Hunt R. H. (2006).** Peptic ulcer Disease Today, *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 80-89.
- **Zahin M., Aqil F. et Ahmad I. (2010).** Broad-spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of *punica granatum* L.703: 99-107.
- **Zarfeshany A., Asgary S. & Javanmard S.H. (2014).** Potent health effects of pomegranate. *Advanced biomedical research*, 3.

## ملخص

في الوقت الحالي، تعد العودة الى الطبيعة اختيار الجميع بسبب الاثار غير المرغوب فيها التي يمكن ان تنتج عن استخدام المواد الكيميائية. في دراستنا اوضحنا ثمرة الرمان (*punica granatum*) حيث قمنا بجمع المعلومات الأساسية المتعلقة بجوانبها النباتية ومكوناتها الكيميائية وأنشطتها البيولوجية.

تحتوي الفاكهة على العديد من المركبات الكيميائية ذات القيمة البيولوجية العالية في اجزائها المختلفة: اللحاء، الغشاء الأبيض، اللب، البذور، وهذه المركبات غنية جدا بالبروتينات، فيتامينات، متعدد البوليفينول، فلافونويد وبينيكالاجين ولكل منها نشاط دوائي مثير للاهتمام.

في الآونة الأخيرة، تستخدم هذه الفاكهة على نطاق واسع في مجال التجميل، الغذاء الزراعي وصناعة المستحضرات الصيدلانية بفضل خصائصها المضادة للقرحة، للالتهابات، للأكسدة والبكتيريا ولمرض السكري.

**الكلمات المفتاحية:** الرمان، *Punica granatum*، متعدد البوليفينول، فلافونويد، بينيكالاجين، مضاد للأكسدة، للالتهابات ولمرض السكري.

## Résumé

A l'heure actuelle, le retour à la nature est le choix de tout le monde à cause des effets indésirables que peuvent être engendrés de l'utilisation des produits chimiques. Dans notre étude, nous avons mis en clair le fruit de *punica granatum* (la grenade), où nous avons collecté les informations essentielles liées à ses aspects botaniques, ses composants chimiques et ses activités biologiques.

Le fruit possède de nombreux composés chimiques, d'une valeur biologique élevée, dans ses différentes parties, écorce, membranes blanches, arilles et pépins. Il est très riche en protéines, vitamine, polyphénols, flavonoïdes, punicalagine et chaque composé d'entre eux à une activité pharmacologique intéressante.

Ces derniers temps, ce fruit est largement utilisé dans le domaine de cosmétique, agroalimentaire et l'industrie pharmaceutique grâce à ses propriétés anti-ulcérogènes, anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et antidiabétiques.

**Mots clés :** grenade, *punica granatum*, polyphénols, flavonoïdes, punicalagine, antioxydantes, anti-inflammatoires, antidiabétiques.