



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



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale..**      قسم : **بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie***

Intitulé :

---

# **Etude de la toxicité des extraits d'écorce de *Punica granatum L.***

---

Présenté et soutenu par : **-DIF Yasmine**

Le : **23 /09/2020**

**-DJOUI Selma**

**-BEN SEGHIR Ayoub**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** DALICHAOUECHE S. (MCA- USB Constantine 3).

**Rapporteur :** BRIK N. (MAHU- USB Constantine 3).

**Examineurs :** ATMANI-MERABET G. (MCB- USB Constantine 3).

*Année universitaire*  
**2019- 2020**



## *Remerciements*

*Avant toute chose, nous remercions "ALLAH" qui il nous a donné la patience, le courage et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Nous voulons vraiment vous remercier car Nous avons beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de mémoire. Nous remercions très chaleureusement Mm Nassima Brik pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qu'elle nous a témoignée pour nous permettons de mener à bien ce travail.*

*En remercions Dr. DALICHAOUECHE S. d'avoir accepté la présidence du jury de notre Travail.*

*Nous remercions Dr. ATMANI-MERABET G, qui a bien voulu accepter d'examiner ce modeste travail.*

*On exprime notre profonde gratitude, et expressions de reconnaissance à nos enseignants, merci de votre aide et vos conseils précieux le long de notre cycle d'étude.*

*Finalement, nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.*

*A vous tous, un grand Merci*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail aux personnes qui me sont les plus chères :*

*Ma très chère mère \*CHAHRA ZED\*, La source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Mon chère père \*ABD ELHAMID\*, Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Mes frères : \*MOHAMMED, NADIR et WAJL\*.*

*Ma seule sœur \*MARJA\*, Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*Surtout à mon très cher époux KHALED, que je remercie de tout mon cœur, pour m'avoir accompagné, encouragé, aidé et surtout soutenu moralement pendant ces années ; qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.*

*A mes amies : aya, Khadidja, Yasmine, Sandra, Rayhana...*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*A mon amie Rofaida Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route*

*Et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les*

*Plus chers.*

**SELMA**

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes chères parents, Rachida Barkate et Mouloude Dif*

*Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte, je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, chaque ligne de ce mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents, Que dieu les protège.*

*Mon cher frère Boubou , mes chères sœurs Rima et Ikram et Ma sœur jumelle Rayene.*

*Mes chères tantes, Leila et Arafa,*

*Mon beau-frère, Riad*

*Merci pour m'encourager et me motiver d'aller plus loin*

*Mes Jolie nièces Amani et Acile*

*Mes chères cousines Meroua H, Imene B*

*Mes chères amies : Meroua, Soumia, Aya, Ryhana, Sandra, Salma, Alya et Amani*

*En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.*

*Yasmine*

## *Dédicace*

*Avant toute chose, je remercie ALLAH pour m'avoir donner la force, la volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.*

*je dédie ce travail à :*

*A ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.*

*A mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.*

*Que dieu les gardes en bonne santé toujours.*

*A M. brik nassima pour son aide et son encadrement et ses conseils.*

*A tous mes chers frères et soeurs : faicel, adem, amel et chourouk et toute la famille bensghir.*

*Et a tous ceux qui ont contribué de près ou loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

*Ayoub*

## Liste des abréviations

**DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane.

**BPC** : biphényles polychlorés.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**SNC** : système nerveux central.

**SNP** : système nerveux périphérique.

**Da** : dalton.

**AMPC** : adénosine monophosphate cyclique.

**ml** : Millilitres.

**Kg** : Kilogramme.

**mm** : Millimètre.

**APGII** : classification phylogénétique.

**G** : gramme.

**Kcal** : kilocalorie.

**Mg** : Milligramme.

**µg** : microgramme.

**UI** : l'unité internationale.

**Nrf2** : Nuclear factor (erythroid-derived 2).

**NO** : monoxyde d'azote.

**HDL** : lipoprotéines de haute densité.

**ROS** : Reactive oxygen species.

**UVA et UVB** : ultra-violet A et B.

**IL-2** : L'interleukine 2.

**IL-12** : L'interleukine 12.

**INF- $\gamma$**  : L' interféron gamma.

**TNF- $\alpha$**  : facteurs de nécrose tumorale.

**NK** : Les cellules natural killer.

**IS** : immunosuppresseurs.

**°C** : Degré celsius.

**%** : Pourcentage.

**OCDE** : L'organisation de coopération et de développement économiques.

**EPI** : L'extrait d'écorce de *punica granatum*.

## Liste des figures

<b>Figure.01</b> : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme .	5
<b>Figure.02</b> : Exemples de composants de tanins. (A) 1,2,6-trigalloyl glucose, (B) trimer of epicatechin.	13
<b>Figure.03</b> : Perséphone mangeant la grenade d'après Rossetti.	31
<b>Figure.04</b> : <i>Punica granatum</i> .	33
<b>Figure.05</b> : Écorce de la grenade.	36
<b>Figure.06</b> : L'hydrolyse de la punicalagine	37
<b>Figure.07</b> : les graines de la grenade.	38



## Liste des tableaux

<b>Tableau.01</b> : Formes d'intoxication .....	7
<b>Tableau.02</b> : Classification de <i>Punica granatum</i> L (1753). .....	35
<b>Tableau.03</b> : Classification de <i>Punica granatum</i> L.(2003) .....	35
<b>Tableau.04</b> : Composition nutritionnelle de la partie comestible. ....	39
<b>Tableau.05</b> : Criblages phytochimiques qualitatifs d'extraits d'écorces de grenade .....	48
<b>Tableau.06</b> : Le démarche d'expériences et les résultats obtenue après L'administration d'EPI .....	51

# Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>VIII</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 01 / Généralité sur la toxicologie</b>	
<b>I. Introduction à la toxicologie</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Définition de la toxicologie</b> .....	<b>3</b>
<b>III. Les voies d'expositions</b> .....	<b>3</b>
1. La voie respiratoire .....	3
2. La voie cutanée .....	4
3. La voie orale .....	4
4. Les autres voies .....	4
<b>IV. La toxicocinétique</b> .....	<b>4</b>
1. L'absorption.....	5
2. La distribution .....	5
3. La biotransformation .....	6
4. L'excrétion .....	7
<b>V. La toxicodynamie</b> .....	<b>7</b>
<b>VI. L'intoxication</b> .....	<b>7</b>
1. Formes d'intoxication.....	7
2. Les différents effets toxiques .....	8
2.1. L'hépatotoxicité.....	8
2.2. La néphrotoxicité .....	8
2.3. La neurotoxicité .....	8
2.4. La cancérogénicité.....	9
2.5. La mutagénicité .....	9
<b>Chapitre 02 : La phytothérapie</b>	
<b>I. Définition</b> .....	<b>10</b>
1. La phytothérapie traditionnelle .....	10
2. La phytothérapie clinique (moderne) .....	10
<b>II. Les plantes médicinales</b> .....	<b>10</b>
<b>III. Constituants chimiques des plantes médicinales</b> .....	<b>11</b>

1. Les métabolites primaires .....	12
1.1. Les glucides.....	12
1.2. Les protéines .....	12
1.3. Les lipides.....	12
2. Les Métabolites secondaires .....	13
2.1. Les tanins .....	13
2.2. Les alcaloïdes.....	14
2.3. Les flavonoïdes.....	14
2.4. Les saponosides.....	15
2.5. les terpènes .....	15
2.6. les mucilages.....	16
<b>IV. Les formes galéniques (phytogaléniques) .....</b>	<b>16</b>
1. Les formes liquides.....	16
1.1 Les extraits aqueux.....	16
a. Les tisane.....	16
b. Hydrolats .....	17
1.2. Les extraits alcooliques.....	17
a. Les alcoolatures .....	17
b. Les alcoolats.....	17
1.3. Les extraits hydro-alcooliques.....	18
a. Les tentures.....	18
b. Teintures-mères ( TM ).....	18
c. La suspension intégrale de plantes fraîches .....	18
1.4. Les extraits glycélinés .....	18
a. Les macérats glycélinés .....	18
b. L'extrait fluide de plantes standardisé (EPS) .....	19
1.5. Les extraits huileux .....	19
2. Les formes solides.....	20
2.1. Les Gélules.....	20
2.2. Les Comprimée .....	21
<b>V. Risques liés à la phytothérapie .....</b>	<b>21</b>
1. Effets indésirables .....	22
1.1. Réactions allergiques.....	22
1.2. La photosensibilisation.....	22
1.3. Hépatotoxicité .....	23
1.4. La néphrotoxicité .....	24
2. l'intoxication .....	24
3. Contamination par des substances non végétales .....	25

4. Les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments .....	25
4.1. Interaction pharmacocinétique .....	25
4.2. Interactions pharmacodynamiques .....	26
VI. Les contre-indication et précautions d'emploi des plantes médicinales .....	27
A. Pathologies .....	27
B. Grossesse .....	27
C. Allaitement .....	28
D. les enfants.....	28
 <b>Chapitre 03 : La grenade (<i>PUNICA GRANATUM</i>)</b>	
<b>I. HISTORIQUE DE <i>PUNICA GRANATUM</i></b> .....	29
1. La grenade dans les religions .....	29
2. La grenade dans la mythologie.....	30
<b>II. <i>Punica granatum</i> «Le Grenadier»</b> .....	31
1. Origine et aire de répartition habitat.....	31
2. Description botanique .....	32
2.1. Nomenclatur .....	34
2.2. Classification .....	34
2.3. Composition.....	35
a. Ecorce de la grenade ou malicorium .....	35
b. Le jus de grenade .....	37
c. Les graines .....	38
<b>III. Utilisation</b> .....	40
1. Effet Anti-tumoral.....	41
2. Effet Anti-oxydant .....	41
3. Effet Anti-inflammatoire .....	42
4. Effet sur maladie cardiovasculaire .....	43
5. Effet Contre le Diabète .....	43
6. Effet sur obésité .....	43
7. Effet sur la peau .....	44
8. Effet Antimicrobiennes.....	44
9. Effets Sur la Santé Bucco-dentaire.....	45
<b>IV. Toxicité de la grenade</b> .....	45
 <b>Chapitre 04 : La toxicité des extraits d'écorce du <i>punica granatum</i></b>	
<b>I. Constituants chimiques</b> .....	47
<b>II. La toxicité de punica granatum</b> .....	49
<b>Conclusion</b> .....	55

<b>Références bibliographiques</b> .....	56
<b>Résumé</b> .....	63

## Introduction :

Durant des siècles et même des millénaires, nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales. Selon l'OMS, dans certains pays en voie de développement d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine, 80% de la population dépend de la médecine traditionnelle surtout en milieu rural du fait de la proximité et de l'accessibilité de ce type de soins, au coût abordable et surtout en raison du manque d'accès à la médecine moderne de ces populations.[1] [2]

La médecine traditionnelle ou phytothérapie peut être considérée comme partie intégrante des soins de santé primaire, pour améliorer l'accès aux soins. Ainsi, il faut évaluer l'efficacité clinique, assurer la sécurité des plantes médicinales, renforcer les connaissances et les performances des herboristes tradithérapeutes et garantir un suivi suffisant des patients. Un regain d'intérêt envers la phytothérapie durant ces dernières années a permis d'approfondir l'analyse de son efficacité thérapeutique et surtout de son aspect toxicologique. [1]

L'utilisation des plantes médicinales est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement dénué de tout risque. Les consommateurs croient souvent que naturel est le synonyme d'inoffensif. Or une plante peut à la fois être utile et toxique. C'est une question de dose : "Potion et poison ont la même racine latine".

Le grenadier ou *punica granatum* est une plante économiquement importante (pas seulement en tant que fruit) en raison de ses bienfaits pour la santé et c'est le principal sujet de recherche de nombreuses études. Les grenades sont généralement utilisées comme fruits crus, mais elles sont également utilisées comme plantes médicinales depuis l'Antiquité. [3]

Le jus de grenade est l'un des antioxydants les plus puissants de la nature, car il aurait une activité antioxydante 3 fois plus élevée que le vin rouge et le thé vert. Non seulement le jus, mais presque toutes les parties de l'arbre ont été utilisées en médecine pendant des milliers d'années. Le jus, l'huile de graines, la peau, les feuilles, les fleurs, les racines et l'écorce de la grenade sont différentes sources de constituants chimiques, qui sont bénéfiques pour la santé humaine. [3]

L'écorce du fruit de grenade possède en effet de fortes capacités antioxydante et antiulcéreuse liées à la présence des polyphénols, des tanins ellagiques et des tanins hydrolysables. D'autre part L'usage excessif et fréquent de l'extrait d'écorce de grenade peut entraîner des effets indésirables sur la santé humaine.

L'objectif essentiel de ce travail consiste à répondre à la problématique suivante :

« Peut-on considérer l'extrait de *Punica granatum* comme étant un extrait sûr non toxique qui présente une innocuité et une sécurité lors de son utilisation? Est ce qu'il peut provoquer des effets indésirables ou toxiques? »

Pour cette raison, le présent travail consiste à étudier la toxicité de l'extrait de l'écorce de *punica granatum* à travers une review bibliographique des articles scientifiques qui ont porté sur ce sujet.

Notre travail est structuré en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique sur la toxicologie.

- Le deuxième chapitre sur la phytothérapie.

- Le troisième chapitre Contient une présentation de la plante *punica granatum*.

- Le quatrième chapitre est consacré à des travaux qui ont étudié la composition phytochimique de l'extrait des écorces du fruit de *punica granatum* ainsi que les travaux qui ont étudié la toxicité de cette plante.

## I. Introduction à la toxicologie

On s'accorde généralement pour donner au mot toxicologie une origine grecque. « Toxicon » qui signifie 'poison'. désignant un arc et surtout les flèches empoisonnées utilisées dans la chasse et les guerres représentaient le premier usage intentionné de substances toxiques. D'autres croient que le nom proviendrait de « taxus» l'arbre qui servait à la fois à la confection des flèches et dont on extrayait des baies toxiques un poison servant à enduire le bout de ces flèches. Bien que les effets de certains poisons fussent connus par les Grecs et les Romains et que leurs emplois à des fins criminelles aient été poursuivis au cours du moyen âge et la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIIIe siècle et principalement au XIXe siècle que la toxicologie était devenue réellement une discipline scientifique. [4] [5]

## I. Définition de la toxicologie

La toxicologie est une science multidisciplinaire. Elle est à l'interface entre plusieurs disciplines : chimie, physiopathologie, pharmacocinétique, pharmacologie, médecine, etc. La toxicologie est l'étude des substances toxiques et, plus précisément, l'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature[6] . Ceci concerne aussi bien les médicaments que les produits cosmétiques, alimentaires et les autres produits chimiques. Un poison, ou toxique, est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant. Il peut être de source naturelle (ex. : poussières, pollen) ou artificielle (ex. : urée formaldéhyde) ou de nature chimique (ex. : acétone) ou biologique (ex. : aflatoxines, anthrax) [7].

## II. Les voies d'exposition :

### 1. La voie respiratoire :

la principale voie d'absorption des toxiques qu'il s'agisse de particules solides ou liquides (aérosols et bio-aérosols, poussières), de gaz et de vapeurs en suspension dans l'air puisqu'ils seront inhalés en même temps que l'air ambiant qui les contient. Si dans les conditions de repos, un être humain ventile 4-6 litres d'air par minute, un



travailleur en plein effort physique peut ventiler plus de 20 litres par minute. Dans ces conditions, les quantités de poussières ou de particules, de gaz ou de vapeurs toxiques inhalées peuvent être considérables. [8]

## **2. La voie cutanée :**

La peau n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base Des poils et les pores. L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant Physico-chimiques (ex : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex: Hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex : endroit du corps Mis en contact avec le toxique).[7]

## **3. La voie orale :**

En milieu de travail, l'ingestion n'est généralement pas considérée comme une voie d'exposition importante. Il ne faut cependant pas la négliger, car des méthodes de travail inadéquates peuvent conduire à une ingestion accidentelle. De plus, de mauvaises habitudes peuvent également être à l'origine d'une exposition par ingestion, notamment manger, boire ou fumer dans des lieux de travail contaminés[9].

## **4. Les autres voies :**

Il existe d'autres voies d'entrée appelées parentérales, d'une importance généralement Moindre :

Les injections intraveineuses (IV), sous-cutanées (SC), intra-péritonéales (IP) et Intramusculaires (IM). [8]

## **III. La toxicocinétique :**

- la toxicocinétique peut être définie comme l'étude des mouvements dynamique des xénobiotiques durant leur passage dans le corps humain. [5]
- Peut être résumée le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme en quatre ou cinq lettres, « ADME » ou « ADMET ».
- « A » pour Absorption (résorption/pénétration dans l'organisme).
- « D » pour Distribution (diffusion).
- « M » pour Métabolisme (biotransformations).
- « E » pour Élimination.

- « T » pour Toxicité (quand on peut déterminer directement un effet limitant dépendant de la concentration dans le compartiment central). [10]

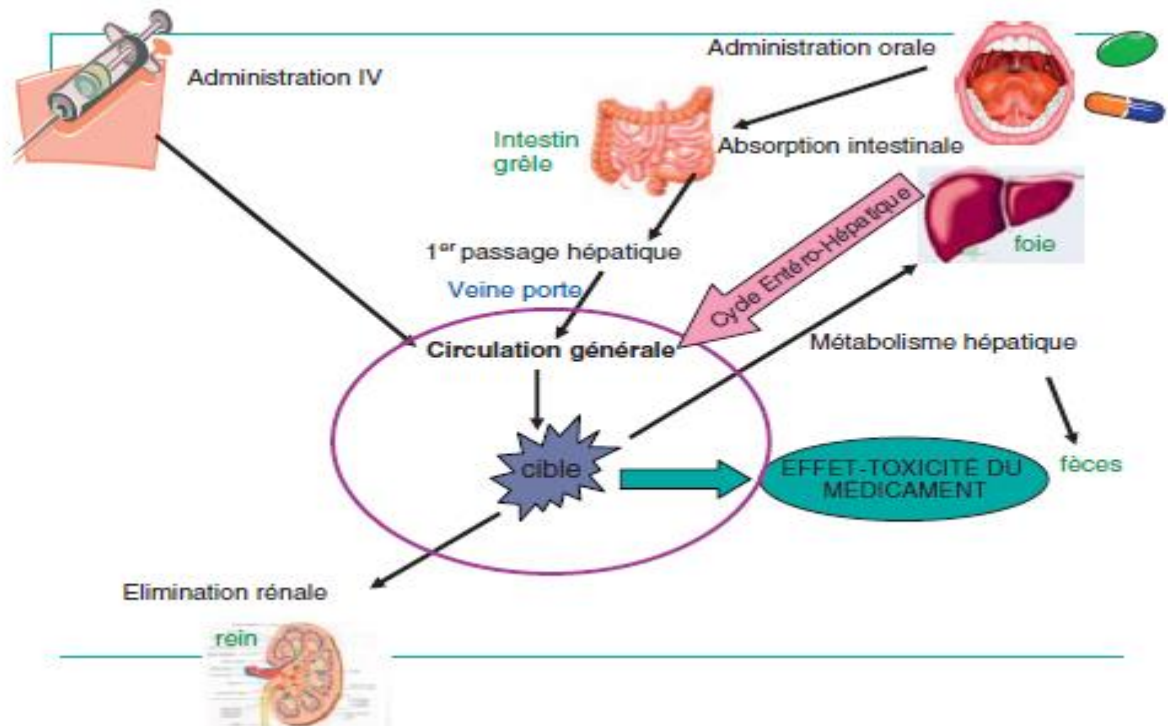


Figure.1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.

**1. l'absorption = l'entrée :**

On appelle absorption le processus de pénétration d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial.

Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition, etc.[8]

**2. la distribution :**

Une fois absorbés, les xénobiotique sont distribués dans la circulation sanguine vers les différents tissus et organes, ou ils exercent leur toxicité, sont stocké ou sont éliminés. [5]

La distribution des xénobiotique dans l'organisme est affectée par deux facteurs qui sont :

- La perfusion sanguine des organes elle favorise l'arrivée rapide des xénobiotique au tissu cible, exemple le cerveau et les viscères sont des tissus très vascularisés mais la peau et l'os sont moins vascularisés.
- L'affinité des xénobiotique pour un tissu est influencée principalement par leurs caractéristiques physico-chimiques et la composition des tissus de l'organisme. Le transfert du sang vers les tissus dépend de l'efficacité des membranes biologiques qui agissent comme barrière. Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments.
- La liaison aux protéines plasmatique, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus.

Certains tissus agissent comme un réservoir de stockage d'où les substances peuvent cependant être libérées pour éventuellement exercer leur toxicité. Ainsi, les graisses accumulent les substances liposolubles comme les pesticides organochlorés (DDT), Les biphényles polychlorés (BPC), les dioxines, une foule de solvants organiques (toluène. benzène, styrène) et des anesthésiques volatils (halothane). Les os emmagasinent le plomb. Le fluor (fluorose osseuse) et le strontium (cancers Osseux). Certaines protéines présentes dans le foie et le rein appelées métallothioneines possèdent une affinité particulière pour fixer certains métaux comme le cadmium et le zinc et constituent en quelque sorte une protection. Bien que limitée contre les effets toxiques de ces métaux. [5]

### **3. La biotransformation**

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques. [8]

#### 4. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale dans l'urine, gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait). Par exemple, le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme.

Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits. [8]

#### IV. La toxicodynamie :

- s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique. [8]
- Etude du mécanisme d'interaction entre un toxique et une cible moléculaire ou cellulaire à l'origine de la toxicité de cette substance. [5]

#### V. L'intoxication :

Est l'action produite par un toxique après pénétration dans l'organisme que ce soit à une dose élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses répétées pendant une durée de temps longue, et qui provoque immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions de l'organisme, par exemple, la mort. [4]

##### 1. Formes d'intoxication :

On distingue généralement quatre types d'intoxications selon la fréquence et la durée de l'exposition [4] :

**Tableau.01 : Formes d'intoxication.**

Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée d'exposition
<b>Aiguë</b>	Unique	< 24 heures
<b>Subaiguë</b>	Répétée	≤ 1 mois
<b>Subchronique</b>	Répétée	de 1 à 3 mois
<b>Chronique</b>	Répétée	> 3 mois

**2. Les différents effets toxiques :****2.1. L'hépatotoxicité :**

C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il participe à la digestion, à l'emmagasinage des aliments ainsi qu'à la détoxification, en aidant l'organisme à se débarrasser de ses poisons, et à l'élimination. Il a un rôle important dans la transformation des substances circulant dans le sang, dont les substances toxiques qui sont véhiculées et qui dans plusieurs cas peuvent être neutralisées.

C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine. [8]

**2.2. La néphrotoxicité :**

C'est un effet toxique sur le rein. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques comme le cadmium et le chloroforme. [8]

**2.3. La neurotoxicité :**

La neurotoxicité d'une substance peut se définir par sa capacité à induire des effets néfastes au niveau du système nerveux central (SNC) ou périphérique (SNP).

Le SNC comprend le cerveau, le cervelet et la moelle épinière. Il baigne dans le liquide céphalorachidien et il est protégé par une enveloppe, les méninges, par la boîte crânienne et la colonne vertébrale. Son rôle est de recevoir, analyser et traiter les informations qui lui parviennent de récepteurs répartis dans l'ensemble de l'organisme. Et le SNP est formé des ganglions nerveux, des nerfs sensitifs responsables de la transmission des informations sensorielles au SNC, et des nerfs moteurs qui pilotent essentiellement des mouvements en stimulant les muscles. D'une façon générale, les nerfs assurent la communication entre le système nerveux central et les autres organes.

Un agent chimique neurotoxique peut impacter le système nerveux à différents niveaux et de différentes façons :

- Au niveau moléculaire : une substance peut interférer avec la synthèse des protéines ou la production de neurotransmetteurs.
- Au niveau cellulaire : une substance peut modifier le flux d'ions à travers la membrane cellulaire, perturbant le potentiel transmembranaire et ainsi la transmission d'informations entre les cellules nerveuses. Ces différentes altérations fonctionnelles peuvent perturber les fonctions sensorielles, motrices, et même les processus d'apprentissage et de mémorisation. [11]

#### **2.4. La cancérogénicité :**

La cancérogenèse est un processus complexe multi étapes de croissance et de différenciation anormale, qui peut conduire au développement d'un cancer. Il existe deux étapes essentielles. La première étape est l'initiation : dans laquelle la cellule normale subit des modifications irréversibles et La deuxième étape est la promotion : pendant laquelle les cellules initiées sont stimulées dans leur progression vers le cancer. Et cela en résulte une croissance tumorale bénigne ou maligne.

Une substance est cancérogène lorsqu'elle provoque une augmentation de l'incidence (fréquence d'apparition) des tumeurs malignes ou une diminution du délai d'apparition des tumeurs, cette substance peut être initiatrice (action directe sur l'ADN) ou promotrice (sans action directe sur l'ADN) ou les deux à la fois.[11]

Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus, rayonnement et certains produits chimiques. Parmi ces derniers, mentionnons : le benzène (cancer du sang), le chlorure de vinyle (cancer du foie) et la bêta-naphtylamine (cancer de la vessie).[8]

#### **2.5. La mutagénicité :**

Ce sont les effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins. L'exposition aiguë à des doses élevées de certains fréons, comme le fréon 113, peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels qu'un ralentissement des battements du cœur (bradycardie).[8]

### I. Définition

Étymologiquement, du grec « *phyton* » qui signifie plante et « *therapein* » qui signifie soigner. La phytothérapie est l'utilisation de plantes à des fins thérapeutiques.[12]

La phytothérapie est donc une thérapeutique destinée à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base des plantes, qui ayant des propriétés thérapeutiques. Ces plantes sont appelées "plantes médicinales". [13]

On distingue deux types de phytothérapies :

#### 1. La phytothérapie traditionnelle :

Elle relève du concept philosophique voire de l'idéologie pour certains, ou trouve sa justification dans l'empirisme pour d'autres, c'est la forme de phytothérapie la plus controversée. Les plantes médicinales représentent depuis des siècles le plus important réservoir thérapeutique. En l'absence d'outils scientifiques, un ensemble de connaissances s'est constitué par l'observation et par l'expérience.[12]

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. [14]

#### 2. La phytothérapie clinique (moderne) :

Avec l'avènement de la chimie moderne, l'étude des plantes médicinales a permis de déterminer les mécanismes d'action régissant les propriétés thérapeutiques concédées par l'usage traditionnel, et a également ouvert la voie à l'utilisation de produits d'extraction ou de synthèse. Ces derniers révélant une activité à la fois plus importante et reproductible, là où les plantes médicinales avaient pu présenter de plus grandes variabilités d'efficacité qualitativement et quantitativement. Ainsi, les plantes médicinales en tant qu'outils thérapeutiques ont alors été peu à peu reléguées au statut de simples matières premières au profit de l'utilisation de principes actifs purifiés, hémi-synthétisés ou synthétisés.[12]

### II. Les plantes médicinales :

Selon la définition de la Pharmacopée Française (11ème édition en vigueur) : « Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée

Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques ». [13]

En d'autres termes nous pouvons dire qu'une plante médicinale est une plante dont un des organes, par exemple la feuille ou l'écorce, possède des vertus curatives lorsqu'il est utilisé à un certain dosage et d'une manière précise. [15]

Selon l'article L.512 du Code de la Santé publique. Il n'existe pas de définition légale d'une plante médicinale, ce vide a été comblé par une décision jurisprudentielle selon laquelle une plante est médicinale si : Elle est inscrite à la Pharmacopée et elle a un usage exclusivement médicinal, (n'est utilisée ni comme plante alimentaire ni comme plante condimentaire ni comme plante hygiénique). [16]

- **Drogue végétale**

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes (bourgeons, sommités floraux, racines, tige, graine, feuille, fruit, l'écorce) ou algues, champignons, lichens entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Elles doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique universelle selon le système binomial. [13]

La drogue végétale correspond à la partie de la plante possédant les propriétés thérapeutiques. C'est elle qui possède la plus grande concentration en principe(s) actif(s) auquel(s) on attribue les vertus médicinales. [15]

- **Le principe actif**

Le principe actif est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Il est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale. En fait, dans le langage courant, le terme se substitue à celui de constituant à effet thérapeutique. Les constituants à effet thérapeutique sont des substances ou groupes de substances, chimiquement définis, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation à base de drogue (s) végétale (s) est connue. [16]

### **III. Constituants chimiques des plantes médicinales :**



Tous les organismes vivants produisent de nombreuses substances chimiques appelées produits naturels. Les produits naturels communs à toutes les formes de vie sont connus collectivement sous le nom de métabolites primaires et sont illustrés par les glucides, les protéines et les graisses. Ainsi, bon nombre des éléments constitutifs chimiques du métabolisme primaire se trouvent dans toutes les plantes médicinales (par exemple, les acides aminés, les sucres communs, tels que le glucose et les acides gras). En plus des métabolites primaires, les plantes produisent également d'autres composés avec une distribution plus restreinte et ceux-ci sont appelés collectivement métabolites secondaires. Les plantes sont une riche source de métabolites secondaires et certains d'entre eux ont une distribution si limitée qu'ils ne se trouvent que dans un genre particulier, D'autre part, certains métabolites secondaires sont largement distribués dans de nombreuses familles de plantes.[17]

### **1. Les métabolites primaires :**

Ces premiers produits de photosynthèse sont des substances de bas poids moléculaires tels les sucres les acides gras et les acides aminés.

#### **1.1. Les glucides :**

Composés universels du monde vivant, chez les végétaux, parfois appelés hydrates de carbone, ce sont des composés organiques carbonylés poly hydroxylés. Ils sont Un moyen de stockage de l'énergie solaire, ils forment le groupe le plus important, sous forme de polymères (amidon), ils sont Des éléments de soutien car ils participent à la structure du végétal comme la cellulose. Ils sont des constituants de métabolites tell que les enzymes, acides nucléiques, hétérosides, aussi sont des précurseurs des autres métabolites. [18]

#### **1.2. Les protéines :**

Constituées principalement d'acides aminés, elles jouent un rôle fonctionnel (les enzymes) et structurale. Le rôle diététique des protéines végétales est loin d'être négligeable mais également leur utilisation en pharmacie aussi bien dans le domaine médicale ou industriel (chimique ou agroalimentaire). [18]

#### **1.3. Les lipides :**

Sont des substances naturelles, constituées d'esters d'acides gras et d'un alcool ou d'un polyol. Appelés aussi des corps gras, ce sont des substances hydrophobes et parfois amphiphiles, solubles dans les solvants organiques polaires et apolaires et

sont non volatils. Ils rentrent dans les constituants de structures cellulaires tels les glycolipides, les phospholipides membranaires, ils peuvent aussi être des éléments de revêtement comme les cires ou les cutines, mais aussi des substances de réserves, sources d'énergie. [18]

## 2. Les Métabolites secondaires :

D'autres principes sont retrouvés également et qui sont spécifiques d'une famille de plantes et parfois d'une seule plante. Ceci permet de dire que les plantes sont de véritables usines chimiques et dont les propriétés thérapeutiques sont liées à l'un des constituants ou parfois ou souvent à l'association de ceux-ci. [18]

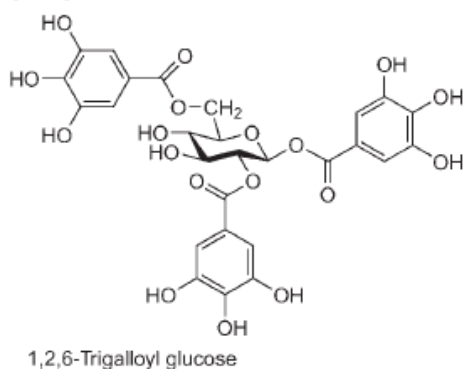
### 2.1. Les tanins :

Ce sont des composés phénoliques ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da, ils existent dans presque toutes les parties de la plante : écorce, bois, feuilles ; fruits et racines. [19]

On distingue deux catégories des tanins :

- Les tanins hydrolysables : sont des esters de sucres avec acides phénoliques. Selon la nature de l'acide phénol on distingue Tanins galliques (acide gallique) et Tanins ellagiques (acide ellagique).
- Les tanins non hydrolysables (condensés ou proanthocyanidols) : résultant de la polymérisation d'unités flavan-3-ols) liés entre elles par des liaisons C-C, Caractérisé par l'absence de partie osidique.

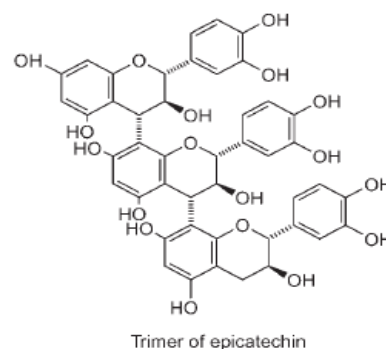
Hydrolysable tannins



(A)

(A) 1,2,6-trigalloyl glucose .

Non-hydrolysable tannins



(B)

(B) trimer of epicatechin [17]

**(B) Figure 02 :** Exemples de composants de tanins.

**(C)**

La présence de tanin dans une plante nous apporte l'indication qu'elle a une propriété astringente (a la capacité de resserrer les tissus). Cette propriété astringente permet à la plante d'être anti diarrhéique, antibactérienne, antivirale (grâce aux ellagitanins}et anti-inflammatoire. Elle présente également une activité hémostatique, c'est-à-dire qu'elle est capable d'arrêter les hémorragies. Par ailleurs, elle peut diminuer la perméabilité des globules rouges, notamment dans l'hémolyse intravasculaire.[20]

## 2.2. Les alcaloïdes

Ce sont des substances azotées, basiques, d'origine végétale et de distribution restreinte, les alcaloïdes ont une structure complexe : leur atome d'azote est inclu dans un système hétérocyclique .ils sont toxiques (même parfois à faibles doses car le corps ne métabolise pas l'azote, il l'expulse immédiatement. ) aussi les alcaloïdes possèdent des effets thérapeutiques variés :

- Sur le système nerveux centrale une activité dépressive (morphine, scopolamine) et une activité stimulante (caféine, strychnine)
- Sur le système nerveux autonome une Action sympathomimétique (éphédrine) ou sympatholytique (yohimbine, certains alcaloïdes de l'ergot de seigle), parasymphatomimétique (physostigmine, pilocarpine), anti cholinergique (atropine, hyoscyamine) ou ganglioplégique (nicotine, spartéine)
- Action curarisante, anesthésique locale (cocaïne)
- Action antifibrillante (quinidine)
- Action anti tumorale (vinblastine, ellipticine), antipaludique (quinine) et amoebicide (émétine).[20] [18]

## 2.3. Les flavonoïdes :

Le terme flavonoïde vient du latin flavus, signifiant «jaune ».Les flavonoïdes donnent le pigment jaune orangé et bleu aux fleurs. Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles D'une manière générale, ils sont antispasmodiques. Il y a plusieurs sous-groupes de flavonoïdes (flavones, flavanones, flavanols, flavonols,anthocyanidines).[18] [20] [17]

Les flavonoïdes ont de nombreuses propriétés pharmaceutiques :

- Propriétés antioxydants : les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) .
- Propriétés inhibitrices d'enzymes : inhibent la phospholipase, la cyclooxygénases et la lipooxygénase.
- Activité antiulcérogène : grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes via la production de mucus et ses propriétés antioxydantes.
- Activité hépatoprotecteurs (anti-hépatotoxiques) : grâce à composés de type flavolignane et flavanone) appelé silymarine qui exerce un effet positif sur les hépatocytes intacts et sur les cellules hépatiques endommagées irréversiblement agissant sur la membrane cellulaire, prévenant l'entrée des substances toxiques.
- Propriétés antiallergiques : Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca<sup>++</sup>ATPase.
- Aussi une activité anti-inflammatoire , activité antivirale, anti tumorale et anticancéreuse.[21]

#### 2.4. Les saponosides :

Les saponosides appelés aussi saponines, vient du latin, « sapo » signifie savon parce que les molécules de saponoside forment des solutions moussantes quand on les mélange avec de l'eau. et « oside » signifie sucre, donc sont des substances glycosidiques végétales, largement distribués chez les plantes supérieures, Ils sont présents dans tous les organes, surtout dans les racines et localisés dans les vacuoles.

En plus des propriétés émulsifiantes, les saponosides ont un large éventail de propriétés pharmacologiques telles que les effets analgésiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs et hémolytique ainsi que des activités antimicrobiennes, insecticides, molluscicides. [20] [22]

#### 2.5. les terpènes :

Les terpènes sont des dérivés de l'isoprène (C5). Les terpènes ont une structure de base non aromatique renfermant uniquement du carbone, de l'oxygène ainsi que de l'hydrogène. Tous les terpènes et stéroïdes ont une structure de base non aromatique, ils ont aussi un point commun essentiel formés par l'assemblage d'un

nombre entier d'unités pentacarbonnées ramifiées dérivées du 2-méthylbutadiène.  
[17] [18]

Les terpènes constituent le principe odoriférant des végétaux. Cette odeur est due à la libération des molécules très volatiles contenant 10, 15, 20 atomes de carbones. Les extraits terpéniques sont employés comme épices (girofle) ou comme parfum (rose, lavande).[23]

## **2.6. les mucilages :**

Les mucilages sont des grosses molécules dérivées des sucres. C'est techniquement un polysaccharide, sont des substances que la plante utilise pour garder l'eau dans ses tissus. Elles ont une grande affinité pour l'eau agit comme une petite éponge.[24]

Les mucilages sont des protecteurs des tissus. Ils ont une action adoucissante et calmante, et sont très souvent employés dans les pathologies des systèmes respiratoire et digestif. [20]

## **IV. Les formes galéniques (phytgaléniques) :**

La phytothérapie se décline en de nombreuses galéniques (du nom du médecin grec Galien, qui préparait ses propres médicaments). On peut différencier deux grandes familles de galéniques. (Liquide et solide).[25]

### **1. Les formes liquides :**

#### **1.1. Les extraits aqueux :**

##### **a. Les tisanes :**

Ce sont des préparations aqueuses obtenues à partir de drogues végétales convenablement divisées et dont la quantité à utiliser variera selon la plante, qui sont mises en contact avec de l'eau pendant un temps variable et à une température plus ou moins élevée. La préparation est réalisée au moment de l'emploi. Elles peuvent être préparées extemporanément par : infusion, décoction, macération ou digestion.  
[26]

C'est la forme traditionnelle de la phytothérapie. Idéale pour drainer l'organisme, elle renferme de nombreux principes actifs hydrosolubles. De plus, la chaleur, en faisant éclater la cellule végétale, va libérer d'autres formes de principes actifs, notamment

les huiles essentielles pour les plantes aromatiques. Il existe différentes manières de préparer ces breuvages.[27]

➤ L'infusion : généralement se fait avec les fleurs et les feuilles et organes fragiles des plantes, le principe est simple : versez de l'eau potable bouillante sur la plante, et vous laissez infuser entre dix et vingt minutes. Une infusion peut se conserver au réfrigérateur pendant 48 heures maximum. En principe, il est préférable de ne pas sucrer les tisanes.[12] [28]

➤ La décoction : Cette méthode s'applique essentiellement aux parties souterraines de la plante (racines, rhizomes et écorces), qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion. Cette méthode se fait comme suit: maintenez la drogue végétale en contact avec de l'eau à l'ébullition pendant une durée de 15 à 30 min. puis laissez infuser (et refroidir) pendant une heure , avant de filtrer. Vous pouvez conserver une décoction pendant trois jours au réfrigérateur. Le produit est un décocté. [26] [28]

➤ La macération : consiste à faire tremper les plantes dans de l'eau froide pendant plusieurs heures. (30 minutes jusqu'à quatre heures), Le produit obtenu est un macéré ou un macérât. Cette méthode s'applique sur les racines, rhizomes et écorces. [28] [26] [12]

➤ La Digestion : C'est un procédé de macération à chaud, la plante est maintenue en contact avec de l'eau à une température inférieure à celle de l'ébullition mais supérieure à la température ambiante pendant 1 à 5h.[12]

#### b. Hydrolats :

Ce sont des préparations aqueuses renfermant la plupart des principes volatils, solubles dans l'eau. Ils sont obtenus par distillation d'une drogue fraîche à l'aide d'un alambic, ce sont en fait les produits secondaires recueillies après hydro distillation lors de la préparation des huiles essentielles. [29]

#### 1.2. Les extraits alcooliques :

##### a. Les alcoolatures :

Ce sont des préparations liquides colorées obtenues par macération des drogues végétales fraîches dans l'alcool. Le titre alcoolique des alcoolatures varie entre 75 et 95°. L'alcoolature faite à partir de feuilles prend une couleur verte, celle qui provient des racines est brune. On les préfère aux alcoolats lorsque les principes actifs de la plante ne supportent pas la chaleur de la distillation. elles doivent être utilisées

rapidement car les enzymes qu'elles contiennent étant toujours actifs. Donc elles ont une conservation plutôt mauvaise. [15] [29]

**b. Les alcoolats :**

Les alcoolats sont obtenus tout d'abord par une macération de drogues fraîches ou sèches dans de l'alcool variant de 60 à 80° suivie d'une distillation sur la solution obtenue. Ils sont généralement incolores. Ils sont inaltérables. Ils se conservent très bien à condition d'être stockés dans des flacons en verre teinté, bien bouchés et à l'abri de la lumière et de la chaleur. [29] [15]

**1.3. Les extraits hydro-alcooliques :**

**a. Les teintures :**

Elles sont définies comme étant des préparations liquides généralement obtenues par extraction hydro alcoolique de la drogue fraîche séchée. Le titre alcoolique est compris entre 60 et 90° en fonction de la nature de la substance à dissoudre.

Les drogues utilisées en phytothérapie, sont diluées au cinquième (une partie de drogue pour 5 parties de solvant d'extraction). [29]

**b. teintures-mères (TM):**

Sont des préparations liquides obtenues par extraction à partir de 1 partie en masse de drogue végétale pour 5 ou 10 parties en masse ou en volume de solvant d'extraction. Elles sont réalisées par macération de la plante fraîche dans un mélange d'eau d'alcool pendant une durée déterminée (environ 21 jours). La teneur finale en alcool se situe entre 40 et 60°. L'avantage principal de la teinture mère tient dans son large éventail de principes actifs. En effet elle permet d'extraire à la fois les principes actifs dissouts dans l'eau et dans l'alcool, contrairement aux tisanes qui contiennent uniquement les principes actifs hydrosolubles. [26]

**c. La suspension intégrale de plantes fraîches (SIPF):**

La SIPF est une préparation liquide réalisée avec une plante fraîche, qui est cryobroyée puis mise en suspension dans de l'alcool à 30°. Cette forme permet d'obtenir le totum de la plante et de préserver les qualités de cette dernière. Elle est

présentée en flacon de verre teinté ou en ampoule buvable. Dû à la présence d'alcool, la conservation de cette préparation est plutôt longue. [30]

#### **1.4. Les extraits glycéринés :**

##### **a) Les macérats glycéринés :**

Sont la forme galénique classique de la gemmothérapie. Ils sont donc réalisés pour les bourgeons, les jeunes pousses, les racelles, soit pour tout tissu embryonnaire végétal frais donc en pleine croissance et fragile (Il contient également de fortes concentrations d'éléments actifs comme des hormones, des oligo-éléments, des vitamines, des minéraux, etc.).

Ils sont obtenus par macération du produit dans un mélange de solvants contenant, en quantités égales, de la glycérine végétale et un excipient alcoolique composé d'alcool et d'eau. Puis une filtration réalisée afin d'obtenir le produit final qui est le macérat glycéринé concentré ou macéra mère qui peut ensuite être dilué au dixième (1D) pour obtenir le macérât glycéринé 1D. Son titre alcoolique est de 38°. La posologie journalière de ces produits est très réduite, elle est de l'ordre de cinq à quinze gouttes en une à trois prises, pour un adulte. [15] [29]

##### **b) L'extrait fluide de plantes standardisé (EPS) :**

L'EPS est obtenu par cryobroyage de la plante fraîche puis par extractions successives dans un mélange d'eau et d'alcool à des degrés de concentration augmentée. On élimine ensuite l'alcool et on met en suspension dans une solution glycéринée. Cette forme est particulièrement efficace et prête à l'emploi. [30]

La posologie respective pour un adulte est de 1 à 3 cuillères à café par jour pendant un mois pour un flacon de 150ml, et elle est de 1 ml/10 kg par jour pour un enfant. [29]

#### **1.5. les extraits huileux: (Les digestes huileux et les huiles infusées)**

Les digestés huileux et les huiles infusées sont des formes liquides de médicaments à base de plantes inscrites à la Pharmacopée française. Chacune provient d'un laboratoire différent. Elles sont présentées comme des préparations résultant de la dissolution de divers principes médicamenteux dans les huiles fixes.



Ces préparations résultent d'une digestion par macération de la drogue végétale dans l'huile. L'huile utilisée peut être de différente nature, comme de l'huile de tournesol, d'amande douce, ou encore d'olive.

Un gramme de plante sèche au départ servira à obtenir un gramme de produit fini. La première moitié des plantes est placée au bain-marie avec de l'huile végétale pendant deux heures, ou à froid pendant plusieurs semaines. Dans ce cas le mélange sera remué quotidiennement. Après filtration, le reste des plantes est traité avec l'huile infusée.

Ces formes liquides sont utilisées par voie externe principalement, mais aussi par voie interne. Elles peuvent être utilisées telles quelles. Ces produits ne contiennent pas d'alcool et ont donc une durée de conservation réduite. Il conviendra donc de les utiliser dans les semaines qui suivent leur préparation. [15]

### **1. Les formes solides:**

#### **1.1. Les Gélules**

Les gélules sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe dure à base de gélatine ou de dérivés de la cellulose comme par exemple l'hypromellose, ces formes sont utiles pour les médicaments sensibles à la lumière ou qui ont mauvais goût. Là aussi, la prise avec un verre d'eau est très importante pour éviter que la gélule ne colle à l'oesophage ou à l'estomac. [31]

On distingue deux grand types de préparations inscrites à la Pharmacopée :

1) La poudre de plante: Ils sont obtenus à partir de la drogue sèche selon deux possibilités :

✓ La drogue sèche après broyage est tamisée de façon à avoir une granulométrie convenable suivie d'une mise en gélules ou comprimés.

✓ Un cryobroyage peut également être réalisé, c'est-à-dire une pulvérisation de la partie active de la plante fraîche en la broyant à froid sous azote liquide, à -196°C, sans intervention d'aucun solvant. La poudre fine et homogène obtenue se prête bien à la mise en gélules ou comprimés. Cette technique permet d'obtenir une activité optimale et régulière : la poudre totale. [29]

#### **2) Les gélules d'extrait sec pulvérulent :**

Elle permet une concentration plus élevée en principes actifs dans chaque gélule. Elle s'obtient par extraction à partir de poudre de plante par un solvant (eau,

éthanol), puis par nébulisation, séchage sous vide ou lyophilisation. Chaque technique d'extraction est choisie en fonction des principes actifs voulus de la plante. En effet, toutes ces méthodes permettent l'élimination de certains principes actifs et permettent ainsi d'obtenir un produit entre cinq à dix fois plus concentré en principe actif que la plante sèche d'origine. L'avantage de l'extrait sec tient dans sa reproductibilité ce qui permet d'obtenir toujours la même action pour une même posologie. Le risque de contamination microbiologique est aussi réduit suite à des changements de température extrêmes lors de leur fabrication. Une des limites tient dans la solubilité nécessaire des extraits dans l'eau ou l'alcool.[13]

### 1.2. Les Comprimés

Les comprimés sont des préparations, de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs, Ils sont préparés à partir d'extraits secs ou de poudres de plantes, tout comme les gélules, et sont additionnés de diluants, liants, lubrifiants, aromatisants et colorants. Les poudres de plantes subissent souvent des procédés de granulation, cryodessiccation ou d'extrusion afin d'obtenir des comprimés de qualité satisfaisante.

L'avantage principal des comprimés tient dans leur solidité et leur résistance à la lumière. Ainsi le risque d'altération du principe actif est moindre, d'autant plus que les comprimés sont souvent dragéifiés afin de masquer toute saveur désagréable.[13]

## V. Risques liés à la phytothérapie

Toute plante médicinale, dans les conditions normales de son utilisation est possible de générer des effets secondaires généralement indésirables Cela confirme que la notion « ce qui est naturel est inoffensif » est fautive et dangereuse, Dans certaines circonstances, l'usage de plantes peut même être à l'origine d'intoxications, présentant par la suite un risque pour la santé. [32] [33]

- ❖ la falsification des plantes médicinales: c'est un risque qui nous ne pouvons pas l'oublier, que ce soit la falsification est volontaire ou involontaire elle peut entraîner des conséquences sérieuses pour l'utilisateur. Une des principales causes de falsification des plantes médicinales est leur coût. C'est le cas du Safran (*Crocus sativus* L.) dont on extrait une épice. Celle-ci, onéreuse, est souvent remplacée par une autre semblable.

❖ l'adultération des produits: Ce terme est utilisé pour faire état de l'ajout intentionnel de substances non déclarées dans un produit à base de plantes. Il revêt différentes formes.

- La première se traduit par l'ajout de composés aux drogues en question afin d'augmenter le poids final du produit en y incorporant de la matière comme par exemple une plante bon marché, ou parfois même du plomb.
- Certaines formes d'adultération posent réellement des risques pour la santé. C'est le cas lors de l'ajout de médicaments non déclarés aux produits à base de plantes. Amphétamines, stupéfiants, barbituriques, corticostéroïdes et autres antibiotiques sont couramment retrouvés dans les plantes provenant de certains pays. [15]

### 1. Effets indésirables :

Les effets indésirables induits par les plantes médicinales sont rares. Il peut s'agir de réactions allergiques, de réactions cutanées type photosensibilisation, ou d'atteintes de différents organes tels que le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, le cœur, le système nerveux central, etc. [29]

#### A. Réactions allergiques :

Certaines plantes contiennent des substances susceptibles de provoquer des réactions allergiques. Parmi ces substances figurent certaines lactones sesquiterpéniques comme par exemple l'hélénaline, l'herniarine, la cnicine et la cynaropicrine.

-Prenons l'exemple de la Matricaire ou Camomille allemande (*Chamomilla recutita* L) (Rauschert), une plante médicinale de la famille des Astéracées, inscrite à la 8ème édition de la Pharmacopée Européenne. Elle contient de l'herniarine et peut provoquer chez certaines personnes sensibles des dermatites de contact allergiques ; mais les cas où cette plante est formellement mise en cause semblent plutôt exceptionnels. Par ailleurs, quelques cas (particulièrement rares) de réaction anaphylactique majeure consécutive à la prise d'infusion ou à l'exposition aux poussières de Matricaire pulvérisée ont été décrits : urticaire généralisée, oedème de la face et des paupières, oedème pharyngé et obstruction des voies respiratoires en ont été les principaux symptômes.[33]

## B. La photosensibilisation

La photosensibilisation (ou photodynamisation) est l'augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires, notamment aux ultraviolets. Elle peut être due à des substances phototoxiques contenues dans des plantes médicinales ou toxiques.

Il s'agit :

- de dérivés acétyléniques comme les polyines des Apiacées, des Araliacées, des Astéracées, des Euphorbiacées, des Fabacées, des Rutacées, des Solanacées.
- d'alcaloïdes du type bêta-carboline présents chez certaines plantes appartenant à la famille des Cypéracées, des Fabacées, des Polygonacées, des Rubiacées.
- de furochromones comme la khelline du Khella (*Ammi visnaga* (L.) Lam, famille des Apiacées), mais aussi des Rutacées.
- de furanocoumarines présentes chez les Apiacées, les Astéracées, les Fabacées, les Moracées, les Orchidacées, les Rutacées, les Solanacées.
- de lignanes présents chez les Apiacées, les Amaryllidacées, les Astéracées, les Polygonacées, les Rutacées, les Solanacées, les Zygophyllanacées, etc.

Il existe deux type de la photosensibilisation :

1. La photosensibilisation d'origine interne si elle survient après ingestion de plantes photosensibilisantes . Ses symptômes sont: des plaques rouges surmontées de petites vésicules et démangeant fortement, vésicules ou bulles. Les lésions surgissent sur la totalité de la peau exposée au soleil .
2. La photosensibilisation d'origine externe si elle survient après contact de la peau avec des plantes photosensibilisantes. Avec les mêmes symptômes que les précédents mais plus localisée là où l'agent en cause a été appliqué.

Le traitement des lésions induites par la photosensibilisation est symptomatique : compresses froides, salicylés, éventuellement anti-inflammatoire stéroïdien en application locale. [33]

## C. Hépatotoxique

Les atteintes hépatiques dues aux plantes sont rares. De plus, leurs manifestations cliniques et leur sévérité peuvent être très variables. Différents types d'atteinte

hépatique, allant de simples perturbations modérées du bilan hépatique restées asymptomatiques à des hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques ou mixtes, des cas de maladie veino-occlusive, voire des hépatites chroniques pouvant évoluer vers de véritables cirrhoses lors d'utilisations prolongées de plantes médicinales ont été décrits au fil du temps.

Parmi les risques particuliers qui contribuent à l'hépatotoxicité des plantes médicinales:

- Mauvaise identification botanique.
- Sélection d'une mauvaise partie de la plante.
- Stockage inapproprié.
- Contamination de la plante par divers agents chimiques, métaux lourds, microorganismes.
- Altération du produit végétal lors du conditionnement.
- Erreur d'étiquetage du produit final. [34]

Prenons l'exemple de Germandrée petit-chêne, Plusieurs cas d'hépatites liés à une consommation de cette plante sous diverses formes (infusions, capsules, préparations magistrales, etc.) Ces cas, survenus principalement chez des femmes de la quarantaine, évoluaient favorablement lors de l'arrêt du traitement, et une reprise de la consommation engendrait une rechute de l'hépatite. Les principes hépatotoxiques responsables sont des diterpènes, comme par exemple la teufline et les teucrines. [33]

#### **D. La néphrotoxicité :**

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques ou leurs métabolites (dans notre cas, il s'agit de substances des plantes médicinales), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration. Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte générer des lésions tubulo-interstitielles secondaires. [34]

Des accidents rénaux liés à l'utilisation d'« herbes chinoises » ont été rapportés suite à l'introduction, dans une préparation « amaigrissante », d'*Aristolochia fangchi* au lieu de *Stephania tetrandra* en raison d'une erreur de traduction. (La racine de *Stephania tetrandra* a pour son nom vernaculaire chinois : « Fan-ji ». Une autre espèce, *Aristolochia fangchi*, dont le nom vernaculaire est « Fang-chi », renferme de l'acide aristolochique, néphrotoxique. À l'importation, une erreur de traduction du nom vernaculaire de la première espèce a permis l'incorporation de l'espèce toxique dans les préparations « amaigrissantes », ce qui s'est soldé par une centaine de cas d'insuffisance rénale, en France et en Belgique. [32]

## **2. l'intoxication :**

Ce genre de problème suite à une prise de végétaux est toujours possible, même après un contrôle des plantes. En effet un produit peut être mal utilisé par le patient, sur une trop longue période ou avec une mauvaise indication ou à des doses trop élevées (surdosage). L'exemple fréquent est le régime amincissant par les plantes. La patiente qui se traite augmente volontairement ses posologies en pensant obtenir une hausse de l'efficacité du traitement. [15]

## **3. Contamination par des substances non végétales :**

Les plantes médicinales peuvent être contaminées par des micro-organismes (comme *Salmonella* par exemple), des toxines microbiennes (les mycotoxines dont les aflatoxines qui sont des substances cancérigènes et génotoxiques, produites par certaines espèces de moisissures du genre *Aspergillus*), des parasites (on peut citer l'exemple de l'échinocoque qui pond ses œufs dans l'intestin des animaux infectés, qui sont par la suite évacués dans l'environnement par les déjections, et peuvent ainsi contaminer les végétaux) et des métaux lourds (le plomb, le cadmium et le mercure sont majoritairement absorbés par les végétaux), des résidus de pesticides et de solvants (l'éthanol ou le méthanol), des substances radioactives, etc. Pouvant ainsi provoquer de nombreux incidents chez les consommateurs. [29]

## **4. Les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments :**

Contrairement aux médicaments de synthèse. Les plantes médicinales et les produits de phytothérapie contiennent de nombreux principes actifs. Ainsi, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est, en théorie, supérieur au

risque d'interactions entre les médicaments. Des rapports de cas et des études cliniques ont souligné l'existence de nombreuses interactions, bien que les relations de cause à effet n'aient pas toujours été établies. Il existe deux types de mécanismes : interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.[33]

**4.1 Interactions pharmacocinétiques** : (correspond à l'effet de l'organisme sur la substance active)

Ce type d'interaction va entraîner une modification des concentrations plasmatiques en médicaments. L'interaction peut affecter une ou plusieurs étape(s) du devenir de la substance dans l'organisme : la résorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

- La résorption : Dans ce cas, nous allons obtenir soit une diminution, soit une augmentation du passage du médicament dans le sang. Prenons l'exemple connu du thé qui chélate le fer par la formation d'un chélate insoluble et de ce fait, diminue considérablement son absorption. [35]
- La distribution : dans ce cas, nous allons avoir une compétition entre deux substances (plante – médicament) dans la fixation aux protéines plasmatiques. celle qui possède une grande affinité va se fixer sur la protéine ce qui induit une augmentation de la fraction libre de l'autre substance. Citons l'exemple du (Ginseng de Sibérie) en interaction avec la digoxine, on note une augmentation factice de la concentration plasmatique de la digoxine. [35] [36]
- Le métabolisme : Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique qui produit des métabolites qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques. ces réactions réalisées aux niveaux des différents tissus comme les reins, les poumons, les intestins et principalement au niveau de la foie. ou se trouve un grand nombre des enzymes métabolisant, l'enzyme principale est le cytochrome P450, ce dernier est un système complexe d'isoenzymes : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et la CYP 3A4 qui est la responsable de la métabolisation d'environ 60% des médicaments. [35]

L'inhibition de l'enzyme CYP 3A4 par les furanocoumarines peut avoir deux effets différents :

- lorsque le médicament est transformé en métabolite inactif : dans ce cas la consommation de pamplemousse va ralentir la dégradation du médicament et par conséquent conduire à une surdose.
  - Lorsque le médicament est transformé en métabolite actif : si le médicament est du type « promédicament » l'inhibition de l'enzyme CYP3A4 va provoquer une diminution du médicament sous forme de métabolite actif (dose réelle réduite). [38]
- L'élimination : L'excrétion d'un médicament s'effectue principalement par le rein ou par l'appareil hépatobiliaire. Elle peut également être affectée mais cela ne constitue qu'une part minoritaire dans les interactions médicamenteuses. [35]

**4.2 Interactions pharmacodynamiques** : (correspond à l'effet de la substance active sur l'organisme.)

le terme interaction pharmacodynamie se rapporte à la façon dont les plantes médicinales et les médicaments influent les uns sur les autres dans le corps, lorsqu'ils sont pris en même temps. Elles sont difficiles à prévoir et à prévenir. Les plantes médicinales et les médicaments peuvent agir conjointement pour faire un effet synergique ou en opposition pour faire un effet antagoniste. [39]

On cite l'exemple de l'Ail (*Allium Sativum*) qui est une plante antiagrégant, lors de son utilisation avec des médicaments ayant une action sur la fonction plaquettaire et /ou la coagulation, entraînant ainsi une augmentation de risque hémorragique. (**Effet synergique**) [33]

L'ail aussi est une plante immunostimulante parceque il y a ces deux composants : l'aliine, et l'alicine, à la présence des médicaments immunosuppresseurs , on observe une augmentation de l'IL2, IL12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , de l'activité des cellules NK, de la phagocytose, on constate des Effets contraires aux IS ( **Effet antagoniste**). [33]

## 2. Les contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales :

### A. Pathologies



- les plantes cholagogues par exemple ne sont pas recommandées en cas d'obstruction des voies biliaires. On peut citer par exemple l'Artichaut, le Romarin, le Radis noir, le Pissenlit. [29]
- les laxatifs stimulants anthracéniques sont contre-indiqués en cas de colopathies organiques inflammatoires (rectocolite, maladie de Crohn, etc.). [33]
- les plantes pro-convulsivantes qui contenant des dérivés terpéniques (Eucalyptus, Sauge) et celles contenant de l'acide gamma-linolénique (huile de Bourrache) ; ces deux groupes de plantes ont un effet direct sur le seuil épileptogène. Elles sont contre-indiquées en cas d'épilepsie ou d'antécédents d'épilepsie. [33]

### **B. Grossesse**

- Les plantes œstrogène-mimétiques contiennent des substances qui miment l'effet des œstrogènes. Elles sont contre-indiquées en cas de cancer ou d'antécédent de cancer hormonodépendant (sein, prostate) et pour la femme enceinte. Les trois phyto-œstrogènes les plus importants sont: les isoflavones( soja ) , les coumestanes (trèfle, alfafa ) , les lignanes (le lin). [40]
- Plantes abortives qui provoquer un avortement tel que l'Absinthe , leur principes amers agissent sur l'appareil génital en facilitant la contraction des fibres musculaires lisses. [41]
- Plantes emménagogues stimulent les menstruations en activant la circulation sanguine dans les régions du bassin. Elles régulent le cycle menstruel, rend les règles moins douloureuses. Tell que l'Armoise, le Thuya et l'Absinthe. [41] [33]

### **C. Allaitement**

Les femmes allaitantes doivent éviter de consommer des plantes qui pourraient provoquer des intolérances digestives ou respiratoires (par exemple les laxatifs stimulants anthracéniques qui peuvent donner de fortes diarrhées aux nourrissons). [29]

### **D. les enfants**

Les formes contenant de l'alcool (extraits alcooliques, alcoolatures, alcoolats, teintures, macérats glycélinés, suspensions intégrales de plantes fraîches) sont contre-indiquées. [29]

Les produits naturels sont une source de molécules variées présentant des activités biologiques puissantes, et des profils pharmacologiques intéressants. Historiquement, les produits naturels sont à la source de nombreux médicaments. C'est ainsi que 60% des médicaments contre le cancer et 75% des médicaments contre les maladies infectieuses sont des dérivés de produits naturels. [42]

L'acceptation de la médecine traditionnelle comme une forme alternative de traitement, ainsi que le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques disponibles ont conduit les scientifiques à réaliser des recherches sur l'activité antimicrobienne des plantes médicinales.[42]

Les études épidémiologiques montrent systématiquement qu'une augmentation de la consommation d'aliments à base de plantes riches en antioxydants, c'est-à-dire les fruits, les légumes, les grains entiers et les noix, est associée au risque réduit de plusieurs maladies chroniques. Les estimations actuelles indiquent qu'environ 80% de la population mondiale dépend de la médecine traditionnelle pour la prestation des soins de santé.[43]

Le grenadier (*Punica granatum L.*) est un arbuste qui est utilisé depuis longtemps convoité en médecine traditionnelle, toutes ses parties, fruits, racines, écorce, pépins et feuille sont utilisés pour leurs propriétés pharmaceutiques. [44]

### I. Historique de *Punica granatum L*

#### 1) La grenade dans les religions :

Pendant des milliers d'années, la grenade a été consommée avec des graines, de l'écorce, des fleurs et des jus comme nourriture et médicament. On le trouve dans les textes grecs et égyptiens anciens, la Bible et le noble Coran, ainsi que dans les traditions populaires de divers pays bordant la Méditerranée.[45]

En Egypte, la grenade était considérée comme le fruit des dieux. Le symbole de la fertilité et de la richesse, en raison de l'abondance de ses graines et de sa forme ronde. Les grenades étaient aussi un symbole commun de la fertilité dans les rites des mariages bédouins, chinois, grecs, indiens, perses et romains, entre autres. Dans la

tradition bouddhiste, la grenade est l'un des trois abondances, de même que la pêche et la main de Buddha, et elle représente l'abondance de la progéniture. Dans le saint coran, les fruits comme le raisin, la datte, la figue, l'olive et la grenade sont des cadeaux et des fruits célestes de Dieu. [45]

## 2) La grenade dans la mythologie

Dans la mythologie grecque, la grenade, emblème d'amour et de fécondité, est un attribut d'Aphrodite, déesse de la beauté et de l'amour (Vénus chez les romains). Depuis le jour où elle naît de l'écume et sort de la mer, partout où elle met le pied surgissent de la terre fleurs, herbes, buissons... C'est lorsqu'elle pose le pied à Chypre que naît le grenadier.[46]

Selon Oppien, un homme ayant perdu sa première femme, devint amoureux de sa fille Side (mot qui signifie grenade). Pour échapper à la persécution, la jeune fille se tue. Les dieux ont pitié d'elle et la transforment en grenadier. Son père fut changé en épervier. Voilà pourquoi, d'après Oppien, l'épervier ne s'arrête jamais sur le grenadier, qu'il évite constamment.[46]

Dans la mythologie grecque, Perséphone (aussi appelée Proserpine), fille de Zeus et de Déméter, est enlevée par Hadès, roi des Enfers et frère de Zeus. Après une longue période de jeûne, Perséphone mange sept graines d'une grenade du jardin des Enfers. Ayant goûté la nourriture des Morts, elle se condamne à devenir reine des Enfers, et à passer six mois de l'année en ces lieux et six mois sur Terre, reproduisant ainsi le cycle des saisons, l'alternance de l'été et de l'hiver. (Figure3) . [46]



**Figure.03** : Perséphone mangeant la grenade d'après Rossetti. [47]

## II. *Punica granatum* «Le Grenadier»

### 1) Origine et aire de répartition habitat

Le genre *Punica* ne comprend que deux espèces, *P. granatum* et *P. protopunica*. Basé sur l'anatomie du xylème, *P. protopunica* a été suggéré comme étant la plus ancienne des deux.[48]

*Protopunica* ne se trouve que dans les îles Socotra au Yémen. Cependant, *P. granatum* est Il s'est développé dans de nombreuses régions géographiques différentes, y compris le bassin méditerranéen Asie, Chine, Inde, Australie, Afrique du Sud et Amériques. La couleur de L'ovaire de grenade est une propriété stable qui est préservée lors de la plantation de plantes Des graines.[48]

Il a été utilisé pour distinguer deux sous-types de *P. granatum*, *chlorocarpa* (Principalement trouvé dans la Transcaucasie) et *porphyocarpa* (principalement trouvé en Asie centrale). Aujourd'hui, La grenade est cultivée partout dans le monde dans les

régions subtropicales et souvent tropicales Changement des conditions climatiques, qui indiquent sa résilience, son adaptabilité et un large éventail de gènes. [48]

Grenade est un citoyen iranien à grande échelle ainsi que du nord de l'Inde avec des plantes sauvages. Il s'est répandu à travers le mouvement humain dans une zone beaucoup plus large à l'époque préhistorique. En 2000 avant JC, les Phéniciens avaient établi des colonies méditerranéennes en Afrique du Nord, transportant ainsi des grenades vers la Tunisie et l'Égypte contemporaines. Vers la même époque, la grenade s'est homogénéisée dans l'ouest de la Turquie et en Grèce.[49]

La grenade a continué à se répandre dans le monde entier et est arrivée en Chine. Les fruits étaient répandus dans tout l'Empire romain, on savait qu'il était largement cultivé dans le centre et le sud de l'Inde, au début du 14ème siècle, les grenades se sont dirigées vers l'Indonésie.[49]

Aux XVIe et XVIIe siècles de notre ère, les Espagnols ont introduit la grenade en Amérique centrale, au Mexique et en Amérique du Sud. Ils ont été cultivés en Floride, en Espagne et en Géorgie anglaise. [49]

Plus de 500 variétés de grenade ont été nommées. Le nom arabe de la grenade (grenade) et le nom hébreu (Ramon) proviennent du «fruit du ciel», ce qui indique son appréciation dans ces cultures, En tant que contributeur pratique au régime alimentaire, Peut-être que ces fruits étaient inestimables pour les premiers voyageurs du désert comme forme d'eau facilement transportable et bien protégée. [49]

## 2) Description botanique

Le grenadier, *Punica granatum L.*, un fruit ancien, Préférez le climat méditerranéen relativement chaud et sec, il est très cultivé (Algérie, Maroc, Tunisie, Proche-Orient, Europe méridionale, etc.). mystique et très distinctif, est le membre prédominant de la famille des Lythraceae. L'arbre de Grenadier est un arbre à rameaux nombreux, a été largement utilisé dans la médecine populaire à plusieurs fins thérapeutiques. [43]

Un Arbuste de 2-5 m très rameux. Feuilles opposées oblongues, Luisantes. Fleurs sont d'un rouge éclatant, pourpre ou grenat selon les variétés mesurant 3cm de diamètre et ayant cinq à huit pétales, Les fleurs sont principalement rouges à rouge orangé et ont la forme d'un entonnoir, Les fleurs de grenade varient selon la variété et les conditions géographiques. Elle se produit généralement de début mai à novembre. [50]

Grandes, 20-25 mm, par 1-3 à l'aisselle des feuilles. Calice longuement campanulé coriace, rouge orangé à 5-7 lobes, Pétales 5-7. Etamines très nombreuses. Fruit volumineux couronné par la partie supérieure du calice, à graines nombreuses (grenades) cultivé partout et souvent sub spontané dans le Tell. [50]

Les compartiments sont remplis de sacs transparents contenant de la pulpe charnue et acidulée, appelés arils, de couleur rouge, rose ou blanche. Les graines dans les arilles représentent environ la moitié du poids du fruit entier [51] . La grenade peut être autogame ou pollinisée par les insectes, Les fruits mûrissent 6 à 7 mois après la floraison et sont récoltés lorsqu'ils sont les caractères les plus favorables à une utilisation commerciale.[49]



Figure.04 : *Punica granatum*

## 2.1. Nomenclature :

Selon les langues parlées dans chaque pays, le nom vernaculaire de *Punica granatum* varie. Ainsi le nom de cet arbre sera :

- En arabe : الرمان
- En anglais : Pomegranate ou Pome Granate.
- En allemand : Granatapfelbaum, Granatbaum, Gemeine Granat, Balluster.
- En espagnol : Granada cultivado, Mangrano.
- En italien : Granato.
- En chinois : Ngan Che Lieou, Shi Liu.[52]

## 2.2. Classification :

Une nouvelle classification a été créée en 1998 par un groupe de Chercheurs botanistes en se basant sur les critères moléculaires notamment à l'ADN (classification phylogénétique), les résultats moléculaires sont en accord avec les anciennes classifications alors que pour d'autres espèces végétales il est nécessaire de modifier leur position, cependant pour le cas de *Punica granatum L* la famille des Punicacées n'existe plus. Le grenadier appartient alors à la famille des Lythracées.[53]

Le grenadier a présenté une multitude de variétés dont aucune différence au niveau de la taille du fruit ou de caractéristiques agronomiques n'a été mise en évidence. La différence visuelle entre chaque variété se situe au niveau de la couleur de peau (du rouge foncé au jaune pâle rosé), la couleur des arilles (du rouge très foncé au rose transparent) ou bien du goût des arilles (acide ou doux). [53]

Le grenadier est très bien adapté au climat Méditerranéen et il est beaucoup cultivé dans le bassin méditerranéen : Espagne, Italie, Grèce, Algérie, Tunisie et Maroc et on le rencontre plus rarement dans le midi de la France, au Portugal, en Bulgarie et en Crimée.[53]. *Punica granatum*, a été décrit par Linné et introduit dans sa classification en 1753. Telle est cette classification : [50]

**Tableau.02** : Classification de *Punica granatum* L (1753)

règne	Plantea
<b>Division</b>	magnoliophyta
<b>Classe</b>	magnoliopsida
<b>Ordre</b>	myrtales
<b>Famille</b>	punicaceae
<b>Genre</b>	punica
<b>Espèce</b>	<i>Punica granatum</i>

Cette classification a été révisée en 2003, donnant naissance à la classification phylogénétique APGII, qui comporte 457 familles réparties dans 45 ordres. Au sein de cette classification, la position du grenadier est :

**Tableau.03** : Classification de *Punica granatum* L (2003)

embranchement	Angiospermes
<b>Sous- embranchement</b>	Dicotylédone vraies
<b>Classe</b>	Rosidées
<b>Ordre</b>	myrtales
<b>Famille</b>	Lythraceae
<b>Genre</b>	punica
<b>Espèce</b>	<i>Punica granatum</i> L

### 2.3. composition :

**A/ Écorce de la grenade ou malicorium :**



Écorce est une source importante de composés bioactifs tels que les composés phénoliques (peuvent être divisés en molécules simples, et en polymères de celles-ci ayant un poids moléculaire plus élevé. Parmi les premières il convient de citer les flavonoïdes, qui sont les composés les plus importants de ce sous-groupe).

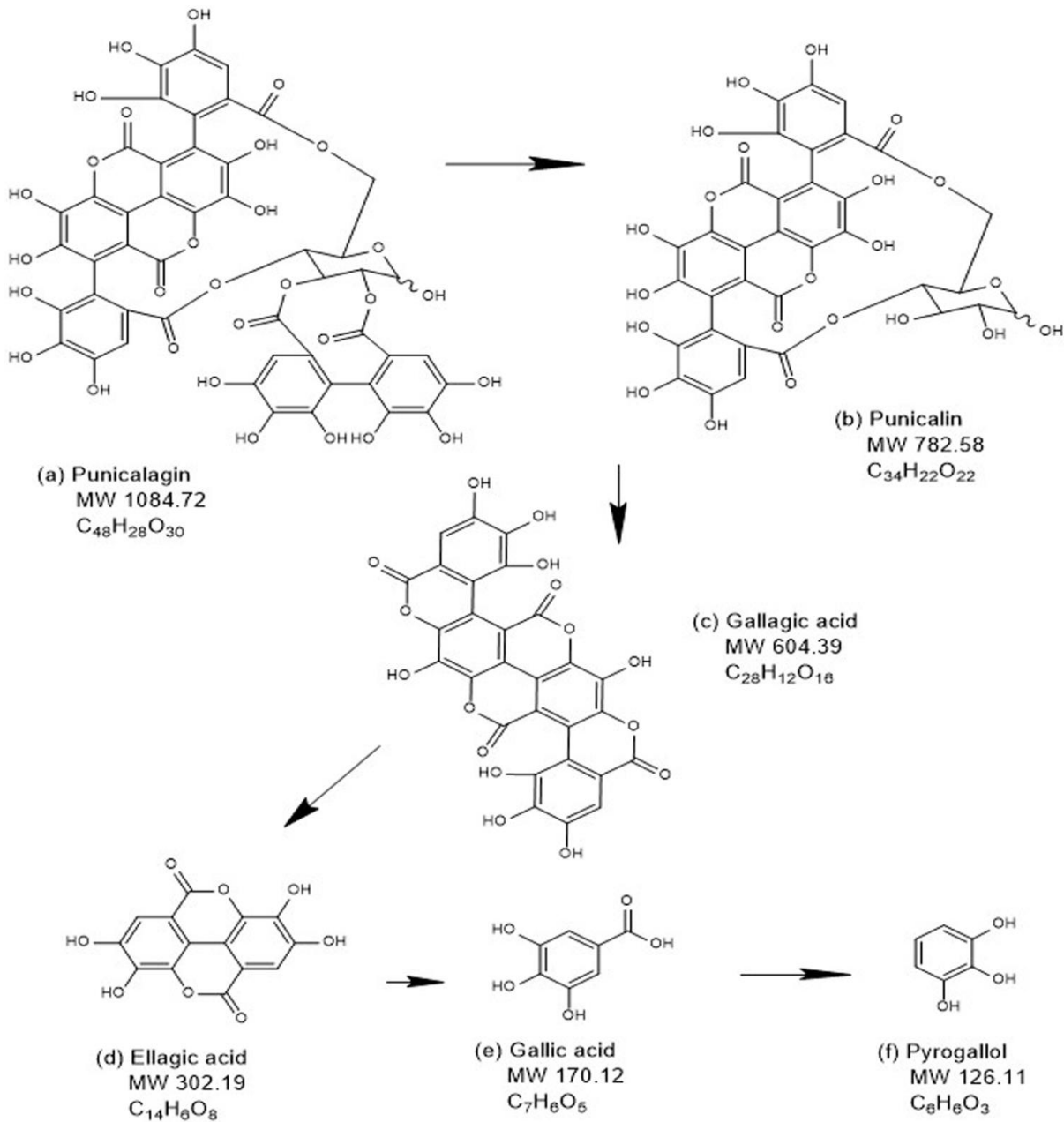
Elle contient deux importants acides hydroxy benzoïques, l'acide gallique et l'acide ellagique. Elle renferme également des acides hydroxy cinnamiques des dérivés de flavones, molécules de coloration jaune, et des anthocyanidines, responsables de la couleur rouge des grenades. De nombreux ellagitanins sont aussi présents, tels que la punicaline, la punicalagine, la corilagine, la granatine A et la granatine B, les tanins hydrolysables et les tanins condensés sont les principaux polyphénols de la grenade. Plus de 18 tanins hydrolysables ont été signalés dans les feuilles. Ces tanins représentent jusqu'à 28% de la peau du fruit. La pelletiérine pourrait aussi se trouver dans la peau de la grenade.[46]



**Figure.05** : Écorce de la grenade

L'hydrolyse de la punicalagine peut produire de l'acide gallique, dans un environnement acide d'estomac monogastrique. Cependant, plusieurs espèces bactériennes du rumen sont connues pour métaboliser davantage les tanins hydrolysables potentiellement en acide ellagique, qui est le deuxième polyphénol le plus abondant dans les grenades, l'acide gallique et le pyrogallol. Par conséquent, il a été suggéré que bien que la punicalagine soit le polyphénol majeur, la bioactivité des

les extraits de grenade sont probablement le résultat d'un effet synergique impliquant plusieurs composés . [54]



**Figure.06** : L'hydrolyse de la punicalagine.

### B/ Le jus de grenade :

Les composés phénoliques identifiés dans les jus de grenade fraîchement préparés étaient les sucres tels que le glucose, fructose et saccharose, d'acides

organiques, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide gallique et l'acide ellagique, ainsi que d'acides aminés comme la valine, proline et méthionine. Il contient aussi des flavanols et des indole-amines comme la tryptamine, la sérotonine, neuromédiateur qui intervient dans la régulation du sommeil, de l'appétit et de l'humeur, et la mélatonine, connue sous le nom « d'hormone du sommeil ».[46]

Intervenant dans la régulation des rythmes chronobiologiques. Enfin, sa teneur en anthocyanines, puissantes molécules antioxydants, fournissant au jus de grenade sa couleur brillante, augmente jusqu'à maturité du fruit, et diminue après la pression du fruit. [46]

### C/ Les graines :

La composition des graines de grenade est la suivante :eau (85 %); sucres (10 %), principalement fructose et glucose; acides organiques (1,5 %), essentiellement acide ascorbique, citrique et malique; composés bioactifs tels que polyphénols et flavonoïdes (essentiellement anthocyanines).[55]

Aussi 12 à 20% du poids total de graines de grenade comprend de l'huile de graines et possède plus de 70% d'acides linoléiques conjugués. Le composant acide gras de l'huile de graine de grenade comprend plus de 95% de l'huile, dont 99% sont des triacylglycérols. Les composants mineurs de l'huile comprennent les stérols, les stéroïdes et un composant clé des gaines de myéline de mammifères, le cérébroside. [50]



**Figure.07** : les graines de la grenade

**Tableau.04** : Composition nutritionnelle de la partie comestible.

<b>nutriment</b>	<b>unité</b>	<b>Valeur pour 100g</b>
<b>Principe immédiats</b>		
<b>Eau</b>	g	80.97
<b>Energie</b>	kcal	68
<b>Protéine</b>	g	0.95
<b>Graisse</b>	g	0.30
<b>Hydrates de carbone</b>	g	17.17
<b>Fibre diététique</b>	g	0.6
<b>Sucre total</b>	g	16.57
<b>vitamines</b>		
<b>Vitamine C (acide ascorbique)</b>	Mg	6.1
<b>Vitamine A</b>	UI	108
<b>Vitamine E (<math>\alpha</math>-tocophérol)</b>	mg	0.60
<b>VitamineK (phylloquinone)</b>	$\mu$ g	4.6
<b>autres</b>		
<b>Phytostérols</b>	mg	17
<b>cholestérol</b>	mg	0
<b><math>\alpha</math>-carotène</b>	$\mu$ g	50
<b><math>\beta</math>-carotène</b>	$\mu$ g	40

### III. Utilisation :

Depuis des milliers d'années, le grenadier (*Punica granatum*), ses fruits ainsi que ses graines, son écorce et ses fleurs, sont utilisés, au Moyen-Orient et en Asie, régions dont cet arbuste est originaire, pour leurs propriétés médicinales. [52]

La grenade peut être considérée comme une riche source de composés phénoliques biologiquement actifs. En effet, il a été démontré que les sous-produits de la grenade tels que les croûtes sont non seulement un agent antimicrobien mais aussi une source prometteuse de colorants et les candidats sont attrayants en tant que compléments nutritionnels dans l'industrie alimentaire. Fabrication d'aliments tels que les aliments fonctionnels ou d'autres préparations à base de plantes. Les résultats ont également confirmé les fonctions de la grenade et de ses extraits comme conservateur alimentaire. [56]

*Punica Granatum* extrait il contient le plus grand nombre d'utilisations signalées dans la base de données du VCRP (Voluntary Cosmetic Registration Program) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Les tanins d'un extrait de fleur de grenade utilisé dans une étude d'efficacité de cicatrisation étaient de 48,7%. [57]

Aussi, l'utilisation les plus signalées dans les produits cosmétiques. La majorité des utilisations concernent des produits de soin de la peau sans rinçage. L'extrait de fruit de *Punica Granatum* a le deuxième plus grand nombre d'utilisations signalées dans cette évaluation de la sécurité avec utilisations, la majorité de ces utilisations sont également dans les produits de soins de la peau sans rinçage. Les résultats de l'enquête sur la concentration d'utilisation menée en 2019 par le Conseil ont indiqué que l'extrait de graines de *Punica Granatum* est utilisé jusqu'à 0,3% (dans les adoucissants pour cuticules sans rinçage). L'extrait d'écorce *Punica Granatum* et l'extrait de fruit sont utilisés jusqu'à 0,13% (dans les préparations hydratantes) et 0,1% (dans les préparations pour le visage, le cou et la peau de nuit). [57]

Dans la médecine traditionnelle cubaine, les fruits de *P. granatum* (grenade) ont été utilisés pour traiter l'acidose, dysenterie, infections microbiennes, diarrhée, hémorragies, et pathologies respiratoires.[58]

### 1. Effet Anti-tumoral :

La peau de *Punica granatum L* contient un important bioactif composé et métabolite secondaire qui présente un potentiel anti tumoral contre *Agrobacterium tumefaciens*. Une augmentation du taux d'inhibition tumorale Avec une concentration différente d'extraits de peau. [59]

Potentiel de protection de la feuille de *Punica granatum L* contre les dommages à l'ADN induits par le cyclophosphamide et une diminution du schéma vasculaire de la paroi péritonéale.[60]

La grenade peut agir par l'induction d'Enzymes cytoprotectrices régulées par Nrf2, ce qui réduire l'excrétion du cancérogène électrophile et la formation de radicaux libres d'inducteurs de tumorigenèse. [60]

### 2. Effet Anti-oxydant :

Les punicalagines sont les composés présentant la plus haute capacité anti-oxydante ou captatrice de radicaux libres, et celles-ci sont responsables d'environ 50 % de cette activité dans le jus de grenade, suivies d'autres tanins hydrolysables (33 % de l'activité totale), et en moindre mesure de l'acide ellagique (3 %).[55]

Plusieurs études ont rapporté que les extraits de grenade peuvent améliorer le système de défense antioxydant. Leur activité antioxydante peut atteindre 92% en réduisant les radicaux libres et en réduisant les dommages oxydatifs dans divers organes. [61]

C'est lorsqu'un fruit ou un légume, dans sa maturité, offre la plus grande concentration d'antioxydants qu'il faut le consommer. Les couleurs attractives constituent la référence principale d'une haute concentration en substances antioxydantes, comme les carotènes, les polyphénols, les resvératrols, etc. Il convient de mettre spécialement l'accent sur la grenade, car elle possède une teneur en

antioxydants bien plus élevée que d'autres fruits ayant la réputation d'être très antioxydantes, comme les agrumes ou les myrtilles, et même le thé vert ou le vin rouge. [55]

### 3. Effet Anti-inflammatoire :

Il existe un grand nombre de preuves scientifiques qui montrent clairement la propriété anti-inflammatoire de la grenade et de ses dérivés.

Certains extraits de grenade, en particulier les graines froides, empêchent le travail de l'oxygène cyclique et des enzymes grasses en laboratoire. La cyclo-oxygénase est une enzyme extrêmement importante pour convertir l'acide arachidonique en prostaglandines, qui est un milieu inflammatoire important, de sorte que cet acide est fortement inhibé par la consommation d'extraits de grenade. La lipo-oxygénase convertit l'acide arachidonique en leucotriènes, qui sont d'autres médiateurs inflammatoires, également inhibés par les extraits de pépins de grenade. [55]

L'utilisation de la grenade peut être améliorée et fournit une alternative de phytothérapie aux dommages à l'ADN par la prévention chimique et la réduction des effets secondaires oxydants associés à la chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer. [61]

L'acide bionique, un acide gras conjugué trouvé dans l'huile de pépins de grenade, s'est avéré avoir un effet anti-inflammatoire qui apparaît in vivo et réduit ainsi le peroxyde lipidique. [55]

Ont analysé quatre tanins hydrolysables, dont la punicalagine et la punicaline, tous isolés de la grenade. Chacun de ces composés, à différentes doses, produit une inhibition significative de la production de monoxyde d'azote (NO) dans des études in vitro, ce qui implique un effet anti-inflammatoire. [55]

L'administration des extraits de grenade diminue les niveaux de prostaglandines dans la muqueuse du colon dût, une fois de plus, aux niveaux élevés d'acide ellagique dans la grenade. [55]

#### 4. Effet sur les maladies cardiovasculaires :

De nombreuses études évoquent fortement l'intérêt des composés phénoliques contenus dans les extraits de fruit *punica granatum L*, Manger des aliments et des boissons contenant des quantités relativement élevées de composés phénoliques peut aider à prévenir les maladies cardiovasculaires. [48]

Le jus de grenade peut aider à prévenir et à réduire l'artériosclérose après son apparition, ce qui augmente l'expression du codage des gènes, et il réduit également le développement de l'athérosclérose car le jus de grenade contient des tanins anti-athérosclérose.[48]

#### 5. Effet Contre le Diabète :

La grenade et ses dérivés peuvent jouer un rôle majeur, car les composés antioxydants de la grenade peuvent avoir un effet majeur sur le diabète, Il a été mentionné que les mécanismes hypoglycémiques de l'extrait de fleurs de grenadier.

Les principaux composants présentant des propriétés antidiabétiques sont les polyphénols, ces composés ont une influence sur la glycémie par le biais de nombreux mécanismes, parmi lesquels l'inhibition de l'absorption du glucose à travers l'intestin ou à travers les tissus périphériques. Le mécanisme le plus probable dans la diminution du diabète est l'inhibition de l'enzyme glucosidase. D'autres mécanismes suggèrent l'inhibition de la glycémie due à une absorption par les tissus périphériques et non pas par l'intestin. [55]

L'huile de pépins de grenade sur l'accumulation de graisse chez les souris, Elle donne une amélioration de la sensibilité à l'insuline. [55]

#### 6. Effet sur l'obésité :

Les feuilles de grenade, qui sont utilisées pour fabriquer certains types de thé vert en Chine, diminuent le poids corporel, la graisse abdominale et le poids du coussin adipeux. Ils ont également diminué le cholestérol, les triglycérides et le rapport entre le cholestérol total et le HDL.[48]



Le rôle possible des grenades dans la prévention de l'obésité d'un acide linoléique conjugué appelé acide catalpique s'est avéré être un ingrédient important de l'huile de graines qui améliorerait (abaissait) la glycémie à jeun et le tissu adipeux blanc abdominal chez la souris. Ceci est important, car le tissu adipeux blanc est maintenant connu pour faire partie du système endocrinien car il produit des hormones adipeuses (adipokines) qui affectent l'appétit et la satiété. L'acide catalpique a également augmenté la concentration de lipoprotéines de haute densité (HDL) dans le sang, tout en diminuant les triglycérides.[48]

### 7. Effet sur la peau :

Les études réalisées sur divers extraits de grenade suggèrent que les extraits provenant de l'écorce favorisent la régénération du derme, tandis que les extraits provenant de l'huile de pépins régénère l'épiderme donc Contre le vieillissement.

Les propriétés protectrices des extraits de grenade contre les rayons UVA et UVB, dû à la réduction de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). les lésions cutanées induites par les rayons UVB peuvent être diminuées en consommant des produits dérivés de la peau et des pépins de la grenade.[55]

Toutes ces preuves scientifiques démontrent les excellentes propriétés pour la protection de la peau des extraits d'écorce et de pépins de grenade.[55]

### 8. Effet Antimicrobien :

L'activité antimicrobienne de la grenade et de ses produits dérivés a été démontrée dans de nombreuses études qui ont constaté l'inhibition de l'activité de nombreux micro-organismes.

Les différents extraits de grenade dans différents solvants (eau, éthanol, etc.) présentent une activité antimicrobienne significative contre *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* et *S. aureus*. [55]

En général, la puissance inhibitrice élevée de la grenade et de ses produits dérivés est attribuée à la concentration élevée de composés tels que les polyphénols, les tanins et les anthocyanosides. Des études très récentes ont démontré que

l'utilisation de produits dérivés et de sous-produits, comme condiment alimentaire, non seulement améliore sa capacité anti-oxydante mais garantit aussi une totale innocuité due à la grande capacité de la grenade et de ses extraits dans l'inhibition de l'activité des micro-organismes provoquant la détérioration des aliments.[55]

### 9. Effets Sur la Santé Bucco-dentaire

Le rinçage buccal à base d'extraits de grenade diminue de manière efficace la quantité de micro-organismes de la plaque dentaire. Cette propriété est attribuée principalement à la nette influence des composés polyphénoliques et flavonoïdes sur le développement de la gingivite. [55]

L'effet produit par l'extrait de grenade sur les micro-organismes de la plaque dentaire, et ils ont constaté une efficacité élevée, car le nombre de micro-organismes diminuait de 84 %. [55]

Les flavonoïdes de la grenade possèdent une action antibactérienne in vitro contre les micro-organismes responsables de la gingivite.[55]

La consommation de la grenade, fraîche, sous forme d'aliment dérivé ou sous forme d'extrait, est non seulement agréable, dû à sa saveur délicieuse, mais c'est aussi un remède excellent pour une santé bucco-dentaire adéquate.[55]

### IV. Toxicité de la grenade :

Les extraits de grenade sont relativement sûrs car seule une partie de la plante qui est toxique les racines et l'écorce de tige en raison de sa teneur alcaline toxique, Sur la base de la classification de l'OCDE de la toxicité de l'eau, l'extrait d'écorce de grenade a été classé comme sûr (Non toxique). [62]

Les pré-polyphénols sont les substances les plus sûres parmi les autres substances trouvées dans l'extrait à l'éthanol. C'est le composé avec le plus faible niveau de toxicité in silico. [62]

Dans d'autres recherches ont prouvé que Les fruits de la grenade n'étaient pas toxiques, mais les racines de la grenade et de l'écorce étaient toxiques. La toxicité

génétiq ue de *P. Granatum* entraîne l'utilisation d'extrait d'écorce de grenade elle provoquer une mort cellulaire programmée dans les cellules humaines. [63]

Selon Vidal et al, *Punica granatum* n'a entraîné aucune modification majeure des paramètres biochimiques, à l'exception d'une augmentation de la créatinine dans le sang et du glucose chez les animaux. De plus, les différences de taux d'urée dans le sang entre les groupes, mais les niveaux sont restés dans la plage normale. [64]

L'extrait de *P. granatum* présente une activité génotoxique significative à la fois tests de malformation tête-sperme in vivo. L'extrait hydroalcoolique de fruit de cette plante est mutagène, recombino gène et clastogène. Les effets génotoxiques induits par les extraits ont pu être détectés à la fois en présence et en l'absence d'activation métabolique et à différents niveaux d'expression des dommages à l'ADN, ce qui suggère que le mélange de plantes contient un ou plusieurs génotoxiques à action directe.[58]

La toxicité aiguë des extraits de *Punica granatum* s'est avérée faible, similaire aux niveaux rapportés par d'autres. L'extrait aqueux de *Punica granatum* est administré par voie orale Bien que les fruits de *Punica granatum* soient couramment consommés, leurs racines et leur écorce sont toxiques. [64]

Certaines parties des plantes, comme l'écorce ou les fruits, peuvent contenir des alcaloïdes, des tanins ou d'autres composés qui ont des effets toxiques sur diverses espèces animales. La consommation répétée d'extraits de *Punica granatum* a, dans certaines conditions donnent des effets dangereux trouvés chez l'homme. [64]

L'extrait d'écorce de grenade a été suggéré qu'il joue un rôle essentiel dans diverses activités pharmacologiques, par exemple : antioxydant naturel, comme complément alimentaire donnera un effet anti-âge sur les processus cutanés, cellulaires, tissulaires et organiques, il réduit l'apparition des tumeurs et d'inflammation...etc. [65].

L'homme et diverses espèces animales ne réagissent pas toujours de la même façon, Il est également rapporté qu'en dehors de l'adéquation des éléments inorganiques dans les plantes médicinales, leur consommation excessive et prolongée peut causer divers problèmes de santé. Dans ce contexte de nombreuses recherches scientifiques se sont penchées sur l'étude de différentes propriétés de multiples plantes médicinales riches en métabolites secondaires. Cela a abouti à une évaluation de la teneur primaire et toxique de *P. granatum L*, ainsi qu'à une évaluation de l'apport nutritionnel et des risques potentiels pour la santé associés à la consommation d'extrait d'écorce de ce fruit. [66]

## I. Constituants chimiques

D'après Sajjad *et al* en 2015 et, Un dépistage phytochimique a été effectué pour déterminer le contenu chimique de l'écorce de grenade. La différence de phytochimie de *P. granatum* est selon le solvant utilisé pour l'extraction. Chaque extrait et chaque paramètre est vérifié et testé. La présence de composés phytochimiques principaux, Chaque extrait a été examiné trois fois pour l'existence de cette composition et l'intervalle de temps pris par la réaction à début, la quantité de composés phytochimiques était indiquée dans le tableau ci-dessous :

CAE (crude aqueous extract), CME (crude methanolic Extract), CEE (crude ethanolic extract), EAE (ethyl acetate extract),

**Tableau 05 : Criblages phytochimiques qualitatifs d'extraits d'écorces de grenade [59].**

No	Test	CAE	CME	CEE	EAE
01	Saponins	-	-	-	-
02	Glycosides	-	+++	+++	++
03	Tannins	+	+++	++	+
04	Phlobatanins	-	++	+	+
05	Anthraquinones	-	++	+++	-
06	Carbohydrates	++	+++	+++	+++
07	Amino acids	-	+	++	-
08	Alkaloids	-	++	+	++
09	Steroids	-	++	+++	++
10	Flavonoids	-	+	++	++

Légende : +++ = quantité élevée (teste positif dans les 5 minutes d'intervalle), ++ = quantité modérée (test positif après 5 minutes à 10 minutes), + = trace (test positif après 10 minutes à 15 minutes) et - = absence totale.

Parmi ces extraits d'écorce, le plus élevé (6%) et Le rendement d'extraction le plus faible (3,3%) a été observé par extraction à l'éthanol et l'acétate d'éthyle, respectivement. CAE et CEE ont été utilisés avec succès pour l'activité anti-inflammatoire et l'activité antibactérienne. Cette étude a démontré la présence de stéroïdes, glycosides, flavonoïdes, tanins et des glucides dans l'extrait d'écorce de *P-granatum*. [59].

D'autre part l'extrait éthanolique de *Punica granatum* a révélé la présence de stérols, flavonoïdes, triterpènes, phénols et de 25 % de tannins contient des composés mineurs [67].

Mais principalement des composés phénoliques majeurs, (Le mécanisme responsable de la toxicité des composés phénoliques vis-à-vis les microorganismes a été liée à une réaction avec les groupements sulfhydryles des protéines suivie d'une indisponibilité de substrats aux micro-organismes) [67].

Que sont : l'acide gallique (possède une activité antibactérienne contre certaines bactéries intestinales), l'acide ellagique et les ellagitannines (ont été signalés qu'ils possèdent une activité antimicrobienne contre les agents pathogènes responsables de maladies d'origine alimentaire), ces derniers sont représentés essentiellement par les punicalagines [67].

## II. La toxicité de *punica granatum* :

Un grand nombre d'études ont montré que la toxicité de certaines espèces végétales chez les bovins est due à l'activité microbienne dans le rumen, plutôt qu'à la toxicité des métabolites eux-mêmes. La cytotoxicité de la punicalagine vis-à-vis des cellules MDBK (cellules épithéliales de rein bovin Madin-Darby) n'a pas été significativement améliorée, mais la cytotoxicité de la punicalagine vis-à-vis des cellules a été significativement modifiée dans différentes espèces [53].

L'acide gallique est un produit de dégradation microbienne connu des tanins hydrolysables et de l'acide ellagique. La dégradation est connu pour être exécutée par de nombreux genres bactériens couramment trouvés dans l'intestin et le rumen, y compris: *Enterobacter*, *Clostridium* et *Streptococcus* spp. Une dégradation supplémentaire de l'acide gallique peut produire du pyrogallol, qui peut être absorbé dans l'intestin. Le pyrogallol est connu pour provoquer une cytotoxicité via la production de radicaux libres d'oxygène. Le pyrogallol est considéré comme plus toxique que l'acide gallique ou acide tannique car le pyrogallol produit à partir du métabolisme cellulaire de l'acide gallique. L'acide gallique provoque une toxicité chez le rat et d'autres animaux après ingestion, et entraînant une réduction de l'hémoglobine et des lésions hépatiques indiquant une anémie hémolytique[53].

La toxicité se produit lorsque la concentration de tanin dans le rumen dépasse le seuil propice à la croissance des microorganismes métabolisant les tanins. La dose requise pour la toxicité orale causée par la punicalagine était de 20 fois plus élevée que la dose requise lorsqu'elle est administrée par voie intra péritonéale à des souris. Cela suggère que, chez les animaux monogastriques au moins, la digestion de la punicalagine réduit considérablement la toxicité. C'est probablement également le cas pour les ruminants, en particulier avec l'augmentation capacité digestive du microbiote du rumen [53].

L'exposition au pyrogallol induisait de multiples effets d'apoptose, notamment la dépolarisation de la membrane mitochondriale interne et la libération de cytochrome c de l'espace inter membranaire des mitochondries [68].

Le pyrogallol a également induit des réponses apoptotiques extra mitochondriales, y compris l'activation de l'exposition à la caspase-3 et à la phosphatidyl sérine sur le feuillet externe de la membrane plasmique [68].

Ainsi, le pyrogallol semble épuisé dans les plaquettes de la matière du glutathion intracellulaire, le principal antioxydant non protéique des cellules. De plus, l'inhibition de la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, une enzyme qui joue un rôle majeur dans l'apport cellulaire en glutathion, a inversé la défense du glutathion (GSH) sur l'apoptose plaquettaire. L'apoptose induite par le pyrogallol en supprimant l'anti-oxydation naturelle des plaquettes humaines [68].

Le 24 octobre 2015, une étude a été publiée sur la toxicité de l'extrait d'écorce de *Punica granatum* chez les souris. Cette étude visait à étudier la toxicité in vivo, la sécurité et la tolérance de l'extrait de peau de grenade à l'aide de souris et elle nous a permis de disposer d'une base de référence pour des études plus approfondies sur l'efficacité et l'innocuité de l'extrait de peau de grenade pour une éventuelle application en santé publique[63].

- ◆ Cette étude a été réalisée pour évaluer la toxicité à doses répétées des EPI chez vingt-cinq souris selon les protocoles standards de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) lignes directrices 425.
- ◆ Les paramètres in vivo, les paramètres de chimie clinique, l'hématologie et les évaluations pathologiques ont été menés après 22 jours.
- ◆ Les expériences et les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous[63].

**Tableau 06:** La démarche d'expériences et les résultats obtenus après L'administration d'EPI

<p>Conception expérimentale</p>	<p>➤ Des groupes de 20 souris femelles ont été répartis au hasard en cinq groupes de cinq souris qui ont reçu 0,5, 1,9 et 7,5 mg d'extrait de peau de grenade/kg de poids corporel ont été dilués dans une solution d'eau distillée par gavage, six jours par semaine pendant trois semaines.</p> <p>➤ Un groupe a reçu de l'eau distillée chaque jour (2,8 mL/kg/jour) par gavage par voie orale et a été considéré comme témoin[63].</p>	
<p>Échantillonnage</p>	<p>analyse biochimique</p>	<p>histopathologique</p>
	<p>• Le sang a été prélevé intracardiquement chez des souris sous anesthésie à la kétamine (100 mg/kg) et à la xylazine (5 mg/kg) et le sérum séparé a été utilisé pour l'estimation du glucose, de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et lipoprotéine de haute densité (HDL) pour déterminer la toxicité de l'extrait de peau de grenade après 22 jours d'administration [63].</p>	<p>• L'examen macroscopique des tissus de la langue, de la trachée et du larynx ont été effectué après quoi ils ont été rapidement lavés dans du sérum physiologique isotonique et ont été recueillis et fixés dans le tampon neutre contenant du formol, de l'eau distillée et du phosphate mono et desodique (Na H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O) [63].</p>
<p>Résultats</p>	<p>L'administration orale répétée par gavage de doses de 0,5, 1,9 et 7,5 mg/kg d'EPI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gavage n'a produit aucun effet toxique en termes de gain de poids, d'apport alimentaire, de paramètres comportementaux ou biochimiques et d'irritation, d'inflammation et de saignement dans</li> </ul>	



	<p>la cavité buccale ou histopathologique des couches cellulaires épithéliales de la langue, du larynx et de la trachée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N'a causé la mort d'aucun des animaux, Aucun des animaux n'a présenté de changement de comportement et aucun signe ou symptôme toxique n'a été observé. Des études biochimiques n'ont révélé aucune perturbation du glucose, du cholestérol, de l'ALAT et de l'ASAT après l'administration de l'extrait de peau de grenade.</li> <li>▪ Aucun des animaux n'a présenté d'anomalies hématologiques ou biochimiques. Toutes les souris ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. Aucune réaction allergique n'a été observée après 24, 48 et 72 heures.</li> <li>▪ D'EPI n'a pas entraîné de changements significatifs dans les études histopathologiques des cellules épithéliales des tissus de la langue, de la trachée et du larynx à diverses doses [63].</li> </ul>
<p><b>Conclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'absence d'effets indésirables après l'administration d'EPI chez la souris suggère que ce produit est sans danger et pourrait être utilisé pour traiter certaines infections buccales.</li> <li>• L'efficacité de cet extrait contre diverses infections fongiques et bactériennes est en cours de détermination [63].</li> </ul>

D'autre part Vidal et al, en 2003, ont mentionné qu'il est probable que l'administration d'extrait d'écorce de grenade peut induire la fragmentation de l'ADN apoptotique dans les lignées cellulaires humaines. Cette découverte Peut expliquer la toxicité embryonnaire observée dans cette étude. La concentration d'extrait dans chaque embryon est supérieure à 0,2 mg [64].

La toxicité de l'écorce peut être liée à sa teneur en alcaloïdes, en tanins ou d'autres Composés toxiques pour de nombreux animaux.

Mais les études de toxicité impliquant des doses répétées administrées par la voie nasopharyngée à la dose de 0,4 à 7 mg / kg, n'ont montré aucun effet toxique ou modification du comportement chez le rat. L'administration répétée n'a pas modifié ni provoqué d'irritation locale de la muqueuse nasale. Ceci est particulièrement important car de la grande sensibilité de la région. Les études biochimiques n'ont révélé aucune perturbation suite à administration d'extraits sauf pour des valeurs de créatinine plus élevées chez les animaux (administré avec 7 mg / kg de extrait) que chez les animaux du groupe témoin. Ces résultats pourraient indiquer une néphrotoxicité mais aucune lésion rénale n'a été trouvée dans les études histologiques. Le glucose supérieur à la normale. Les effets toxiques de l'extrait de l'écorce de *Punica granatum* à des doses plus élevées que ceux efficaces dans les modèles ont été étudiés, compte tenu du dosage et de la durée de cette préparation de recherche sont élevés. Il apparaît que l'extrait hydroalcoolique de *Punica granatum* est inoffensif bien qu'il soit administré directement dans la cavité nasale [64].

D'après BHANDARY et al en 2013, les modifications non significatives de l'ALAT et de l'ASAT dans les groupes traités indiquent que les extraits et le composé synthétique (ellagic acide) n'ont eu aucun effet délétère sur les fonctions hépatique et cardiaque. Le taux de phosphatase alcaline (ALP), qui a à la fois des sources hépatiques et osseuses, a montré une augmentation non significative dans les groupes traités. L'absence générale de modifications significatives de l'Amino-transférase et de l'ALP associée à un poids normal du foie indique que la peau et les graines sont sûres et n'offrent aucun effet délétère sur le cœur et le foie [43].

De même, aucune modification significative n'a été observée dans les taux de protéines totales, d'albumine, de bilirubine totale, de créatinine, d'acide urique et d'urée, ce qui est un bon indicateur des fonctions hépatiques et rénales[43].

L'augmentation insignifiante des taux de cholestérol total, de LDL et de HDL peut avoir été causée par une excrétion accrue de cholestérol total, de LDL et de HDL par le foie. Cependant, le profil lipidique sanguin n'a pas été significativement modifié par le traitement avec des extraits et de l'acide ellagique artificiel, indiquant que le métabolisme lipidique était inchangé[43].

L'analyse biochimique était en outre étayée par les résultats histopathologiques qui n'ont révélé aucun changement pathologique dans le foie et les reins des souris traitées[43].

Depuis BHANDARY et Al, en 2013, ils évaluent la toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait éthanolique de *P.granatum* et de l'acide ellagique synthétique. Les résultats de cette étude ont démontré que les extraits et le composé synthétique peuvent être considérés comme relativement sûrs sans aucune toxicité. En raison de ses effets non toxiques sur les systèmes organiques, il existe un potentiel clair pour l'utilisation d'extraits de *P. granatum* et d'acide ellagique synthétique à des fins thérapeutiques et considérés comme non toxiques et sans danger[43].

D'autre part, tandis que plusieurs fruits ont le pouvoir d'inhiber les activités du CYP3A dans le foie et la paroi intestinale et modifient ainsi la pharmacocinétique de certains médicaments. Les composants de la grenade pouvaient inhiber le métabolisme médicamenteux par le CYP3A. La Carbamazépine était utilisée comme substrat du CYP3A, car ce médicament est métabolisé en carbamazépine<sup>10</sup>, 11-époxyde par CYP3A. Le jus de grenade a une influence sur la pharmacocinétique chez les rats [69].

Hanley et al en 2012 ont découvert que, Le jus de grenade inhibe l'activité du CYP2C9 dans l'intestin grêle humain, puis des interactions peuvent se produire, similaires à celles observées dans le cas de CYP3A comme nous l'avons mentionné précédemment. De plus, le jus de grenade a augmenté la biodisponibilité de tolbutamide (substrat de CYP2C9) donc il inhibe le métabolisme médicamenteux médié par le CYP2C9 chez les rats [70].

De nos jours, il existe un grand nombre de plantes médicinales aux propriétés biologiques très importantes qui trouvent de nombreuses applications dans divers domaines, notamment en médecine, pharmacie, cosmétologie et agriculture. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances bioactives telle que : Composés phénoliques, Alcaloïdes, flavonoïdes... etc. d'autre part L'intérêt pour la médication à base de plantes, les utilisateurs qui se retournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. Par ce que les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent.

La recherche scientifique a montré que les aliments naturels en plus de leurs effets nutritionnels ont des activités médicinales importantes comme *Punica granatum-L* ou La grenade par exemple considérée comme une riche source de composés phénoliques biologiquement actifs.

Dans le présent travail, concernant l'étude de la toxicité d'extraits d'écorce de *punica granatum L*, selon Les résultats de nos recherches bibliographiques Nous pouvons dire que l'extrait d'écorce de grenade possède une activité pharmacologique très diverse liée à la présence des composés phénoliques (l'acide gallique, l'acide ellagique et les ellagitanines). Il existe un potentiel clair d'utilisation des extraits d'écorce de *Punica granatum L* à des fins thérapeutiques et est considéré comme non toxique et sans danger.

D'autre part, la dégradation microbienne de L'acide gallique peut produire du pyrogallol chez certaine animaux, ce dernier induit de multiples effets de l'apoptose par la libération de cytochrome c de l'espace intermembranaire des mitochondries, aussi Le pyrogallol a également induit des réponses apoptotiques extra mitochondriales par activation de la caspase-3 et à la phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane plasmique.

En conclusion, nous pouvons dire que l'extrait d'écorce de *Punica granatum L* est sûr, non toxique et sans danger, Il ne peut pas provoquer d'effets indésirables ou toxiques pour la santé humaine. À condition que l'utilisation non excessive et fréquente d'extrait d'écorce de grenade, Après ces résultats, il sera intéressant d'étendre les recherches sur la toxicité du métabolite secondaire de l'écorce de grenade et ses effets sur la santé humaine.

- [1] **zeggwagh,a. lahlou,y. bousliman ,y.** enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à fes, maroc. faculté de médecine et de pharmacie de rabat- maroc . 2013.
- [2] **benkhniq, o. zidane, l. fadli, m. elyacoubi, h. rochdi,a. and douira, a .** étude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de mechraâ bel ksiri (région du gharb du maroc). *acta botanica brasiliica* , (53): 191-216. 2010.
- [3] **ibrahim kahramanoğlu, serhat usanmaz.** pomegranate production and marketing, université européenne de lefke, güzelyurt, chypre, p95,2016.
- [4] **bensakhria, a.** toxicologie générale - généralités, formes d'intoxications. algiers university juin 2018 .
- [5] **viau, c. tardif, r.,** toxicologie in : environnement et santé publique –fondements et pratiques, pp-119-143, 2003.
- [6] **ayoub bensakhria,** toxicologie – généralités, 24 mars 2018. disponible sur : <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicologie-generalites> .
- [7] **gilles, g.** notions de toxicologie. québec : commission de la santé et de la sécurité du travail du québec. 67 p. notion de toxicologie. 2004.
- [8] **csst. notion de toxicologie. 2005**
- [9] **bokhari,t. brahimi ,h .** polycopié du cours : toxicologie destiné aux étudiants I 3. nutrition alimentaire et pathologique . 2017/2018.
- [10] **kintz.p, wennig.r,** traité de toxicologie médico-judiciaire, 2ème édition, éditions elsevier masson, page : 6-72012,
- [11] **l'équipe rédactionnelle des fiches toxicologique,** fiche toxicologique 0, institut national de recherche et de sécurité, édition 2018
- [12] **sophia jorite.** la phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboriste aux pharmacies dédiées au naturel. sciences pharmaceutiques .université bordeaux, 2015.

- [13] **anne-sophie limonier**. la phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. la faculte de pharmacie de marseille) juillet 2018.
- [14] **amroune s**. phytotherapie et plantes medicinales. protection des ecosystèmes. université des frères mentouri constantine. 2018.
- [15] **jean-yves chabrier**. plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. doctorat en pharmacie. universite henri poincare - nancy 1. 2010.
- [16] **caroline herbinet**. les compléments alimentaires en phytothérapie. sciences pharmaceutiques. universite henri poincare - nancy 1.) 2004.
- [17] **joanne barnes, linda a anderson, j david phillipson** , herbal medicines, third edition, pharmaceutical press,page 29-30-31 2007.
- [18] **merad f. mahiout** . contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines. université mouloud mammeri tizi ouzou. faculté de médecine. 2019.
- [19] **cowan**, plant products as antimicrobial agents. clinical microbiologyreviews., 12(4):564-570. 1999.
- [20] **sylvie verbois**. la phytotherapie. éditions eyrolles. page175-176-177-179. 2015.
- [21] **ghedira,k**. les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique, phytothérapie. numéro 4: 162-169, 2005.
- [22] **betina-bencharif s**. isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales *cyclamen africanum*, *zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire. université constantine 1 option biotechnologie végétale. université de bourgogne option pharmacognosie. 2014.
- [23] **boudjerda ,a**. recherche et détermination structurale des métabolites secondaires de *achillea ligustica* (anthemideae ) , et *ranunculus cortusifolius* (ranunculaceae), université mentouri- constantine faculté des sciences, département de chimie
- [24] **bernard, c**. mucilages, 2018.disponible sur : <https://www.altheaprovence.com/mucilages/>

[25] **adeline gadenne, jean-pierre giess, arnaud lerch** , règles d'or pour une phytothérapie efficace, , le magazine de la santé par les plantes, disponible sur: <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/conseils-dutilisation/1249-sy-retrouver-dans-les-galeniques15/02/2017>

[26] **pasdeloup grenez,e.** phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : fatigue, insomnie, stress, constipation, rhume, douleur et inflammation. université de lille. faculté de pharmacie. 2019.

[27] **jesus cardenas .19 juillet 2019. disponible sur :**  
<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/phytotherapie/articles/16337-infusion-plante-medicinale.htm>

[28] **anne-sophie nogaret-ehrhart**, . la phytothérapie se soigner par les plantes. groupe eyrolles, isbn 2-7081-3531-7. disponible sur : <https://docplayer.fr/13140828-anne-sophie-nogaret-ehrhart-la-phytotherapie-se-soigner-par-les-plantes-groupe-eyrolles-2003-isbn-2-7081-3531-7.html> ,2003.

[29] **bellamine,k.** la phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. faculte de medecine et de pharmacie de rabat. universite mohammed v – rabat. 2017.

[30] **decock, c.** le foie et la phytotherapie. faculté de pharmacie . université de lille. 2018.

[31] **françois resplandy.** comprimés, gélules, collyres... : sachez bien les utiliser, doctissimo, 2014, disponible sur :  
[https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa\\_4044\\_formes\\_galeniques.htm](https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4044_formes_galeniques.htm)

[32] **hammiche,v. merad,r. azzouz,m.** plantes toxiques a usage médicinal du pourtour mediterraneen. springer,2013.

[33] **christophe,a.** limites et risques de la phytotherapie. universite de limoges. faculté de pharmacie. 2014.

[34] **bouzouita, k.** phytovigilance :enquête auprès des pharmaciens officinaux d'oujda. doctorat en pharmacie . université mohammed v-rabat2016.

[35] **soussi, s.** les interactions entre les plantes medicinales et les medicaments des pathologies cardiovasculaires. universite toulouse iii paul sabatier. sciences pharmaceutiques. 2015.

[36] **zekkour,m.** les risques de la phytothérapie, monographies des plantes toxiques les plus usuelles au maroc. universite mohamed v-souissi. faculte de medecine et de pharmacie, 2008.

[37] **martin juneau ,m.d.,frcp**, interactions entre les produits naturels et les médicaments.. faculty of medicine, university of montreal, 1 avril2019. disponible sur le sit: <https://observatoireprevention.org/author/dr-martin-juneau/>

[38] **martin juneau ,m.d.,frcp..** interactions entre les produits naturels et les médicaments. faculty of medicine. university of montreal, 1 avril2019. disponible sur le sit: <https://observatoireprevention.org/2019/04/01/interactions-entre-les-produits-naturels-et-les-medicaments/>

[39] **tim rogers , traducteur :alain boutilier.** les interactions entre plantes médicinales et médicaments . réseau canadien d'inf-traitements sida. mars 2004.

[40] **vincent delbecque.** les phyto-œstrogènes, avec modération. le magazine de la santé par les plantes, 2014.. disponible sur : <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/decouvertes-botaniques/2227-les-phyto-oestrogenes-avec-moderation>

[41] **el fennouni,m.** les plantes reputees abortives dans les pratiques traditionnelles d'avortement au maroc. universite mohammed v. faculte de medecine et de pharmacie –rabat, 2012.

[42] **kanoun,k. • b. abbouni ,b. boudissa ,s. bouhafs,n . seddiki,m.** étude de l'activité des extraits de feuilles de *punica granatum linn* sur *candida albicans* et *rhodotorula spp*, lavoisier . 2015.

[43] **satheesh bhandary et sharmila sherly et suchetha kumari et vadish bhat ;** acute and subacute toxicity study of the ethanol extracts of *punica granatum* (linn) . whole fruit and seeds and synthetic ellagic acid in swiss albino mice. asian journal of pharmaceutical and clinical research august 2013.



- [44] **ahmed, s.wang, n. hafeez, b. cheruvu, v. k., et haqqi, t. m.,** *punica granatum l.* extract inhib-its il-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of map kinases and nf-kappab in human chondrocytes in vitro. j of nutrition. 2005.
- [45] **douaouri, n.** contribution à une étude phytothérapeutique, anti-inflammatoire et antioxydante du grenadier (*punica granatum l.*) – etude in vivo. universite abdelhamid ibn badis . 2018.
- [46] **elodie wald.** le grenadier (*punica granatum*) : plante historique et évolutions thérapeutique universite henri poincare - nancy 1. faculte de pharmacie. 2009.
- [47] <https://mythologica.fr/grec/persephone.htm#gene>
- [48] **robert e. smith, ph.d.** pomegranate botany, postharvest treatment, biochemical composition and health effects, nova science publishers.p23-24 2014.
- [49] **nady braidy.** pomegranates old age remedy for today's diseases, nova science publishers. p2-3, p4-5. 2015.
- [50] **gadouche, i.** effet de *punica granatum l* sur la neurotoxicité de quelques métaux lourds (le plomb et l'aluminium). etude in vivo chez la souris ; universite abdelhamid ibn badis mostaganem . 2018.
- [51] **bart heldreth.** safety assessment of *punica granatum* (pomegranate)-derived ingredients as used in cosmetics . 2019.
- [52] **reguieg,m. yssaad ,a.** l'effet de *punica granatum* sur la flore gastrique .etude in vitro et in vivo chez le rat . universite abdelhamid ben badis de mostaganem. 2019.
- [53] **zeghad, n.** evaluation des propriétés biopharmacologiques, standardisation chimique et valorisation des agroressources fonctionnelles cas de *vitis vinifera, punica granatum, citrus aurantium et opuntia ficus-indica* ; universite des freres mentouri. constantine 1; page 5 et 6. 2018.
- [54] **elizabeth reada,b, myrna a. deseoa, mark hawesa, simone rochforta .** identification of potentially cytotoxic phenolics present in pomegranates (*punica granatum l.*) animal feed science and technology . 2019.

[55] **ángel calín sánchez , dr. ángel a. carbonell barrachina .** jus de grenade cultivée en espagne (punicalagine anti-oxydante du jus de grenade et de l'extrait de grenade, dans l'alimentation fonctionnelle du futur). .p13-34, 2010.

[56] **ben ajmia wafa a, mohamedmakni a, sonda ammar b, lamia khannous a, amal ben hassana a, mohamed bouaziz b,c, et al,** antimicrobial effect of the tunisian nana variety *punica granatum* l. extracts against salmonella enterica (serovars kentucky and enteritidis) isolated from chicken meat and phenolic composition of its peel extract, international journal of food microbiology 2017.

[57] **christina l. burnett the cosmetic ingredient review expert panel members are: chair, wilma f. bergfeld, m.d., f.a.c.p.; donald v. belsito, m.d.; curtis d. klaassen, ph.d.; daniel c. et al,** the cir executive director is bart heldreth, ph.d safety assessment of *punica granatum* (pomegranate)-derived ingredients as used in cosmetics. cosmetic ingredient review. 2019.

[58] **angel s´anchez-lamar, gladys fonseca, jorge luis fuentes, renata cozzi, enrico cundari mario fiore , ruggero ricordy et al .** assessment of the genotoxic risk of *punica granatum* l. (punicaceae) whole fruit extracts .. journal of ethnopharmacology . 2008.

[59] **wasim sajjad , muhammad hayat , faisal ahmad , zia ur rahman , nikhat ilahi .** january phytochemical screening and antitumor potential of *punica granatum* peel extract. university, islamabad-45320 pakistan. 2015.

[60] **renato ivan de ávila<sup>1</sup>, meirielle teixeira guerra<sup>1</sup>, kamilla de almeida souza borges<sup>1</sup>, marcelo de sousa vieira<sup>1</sup>, luiz marcos de oliveira júnior<sup>1</sup>, humberto furtado<sup>2</sup> et al,** *punica granatum* l protects mice against hexavalent chromium-induced genotoxicity. university of goiás, goiânia, go, brazil. brazilian journal of pharmaceutical sciences . 2013.

[61] **everton pantoja valea,b,, lucas rodrigues do regoa,c, danilo dheyvison nascimento purezaa,b, paulo goberl<sup>^</sup>anio de barros silvae, francisco fabio oliveira de sousab, et al.** cytogenetic and toxicological effects of *punica granatum linnaeus* fruit peel hydroethanolic extract in mice ;south african journal of botany . 2020.

[62] **indra wibowo, kurnia permadi, rika hartati, sophi damayanti.** ethanolic extract of pomegranate (*punica granatum l*) peel: acute toxicity tests on zebrafish (danio rerio) embryos and its toxicity prediction by in silico , journal of applied pharmaceutical science. 2018.

[63] **shahindokht bassiri jahromi, mohammad r. pourshafie, esmat mirabzadeh, abbas tavasoli, farzad katirae, ehsan mostafavi et al,** *punica granatum* peel extract toxicity in mice. november . 2015.

[64] **alexis vidal , adyary fallarero , blanca r. peña , maria e. medina , bienvenido gra d, felicia rivera , yamilet gutierrez , pia m. vuorela.** studies on the toxicity of *punica granatum l.* (punicaceae) whole fruit extracts. journal of ethnopharmacology. 2003.

[65] **kaliyan barathikannan, babu venkatadri, ameer khusro, naif abdullah al-dhabi, paul agastian, mariadhas valan arasu, han sung choi and young ock kim.** chemical analysis of *punica granatum* fruit peel and its in vitro and in vivo biological properties.2018

[66] **ismat fatima, shahidawaheed, & jamshed hussain zaidi.** essential and toxic elements in three pakistan's medicinal fruits(*punica granatum, ziziphus jujuba and piper cubeba*) analysed by inaa. pakistan institute of nuclear science and technology. 2012

[67] **khedoudja kanoun, bouziane abbouni ,mohamed lamine bénine, fatima – zohra benmahdi, bakhta marouf .** etude de l'efficacite de l'extrait ethanologique d'ecorces de *punica granatum linn* sur deux souches phytopathogenes : *ascocyhta rabiei* (pass.) labr. et *fusarium oxysporum f.sp.radicis –lycopersici*. université djillali liabés de sidi –bel –abbés, algérie. 2014

[68] **g bruges, w venturini, g creso, m lópez zambrano,** pyrogallol induces apoptosis in human platelets, institute of biochemistry, medical school, justus liebig university, giessen, germany.2018.

[69] **hidaka m, okumura m, fujita k, ogikubo t, yamasaki k, iwakiri t, setoguchi n, arimori k.** effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3a (cyp3a) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. drug metab dispos 2005.

## *REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

[70] **hanley mj, masse g, harmatz js, court mh, greenblatt dj.** pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results. *clin pharmacol ther* 2012.

## Résumé

Les fruits et les écorces de grenade sont utilisés comme médicament depuis des milliers d'années, dans ce contexte, nous avons essayé d'évaluer la toxicité de l'écorce de grenade. Notre recherche comprend la compréhension de la composition des écorces de grenade, où nous avons trouvé de nombreux ingrédients efficaces tels que : les polyphénols, l'acide gallique et l'acide ellagique. Selon les dernières recherches, la dose létale médiane d'extrait d'écorce de *punica granatum* est de 731,1 mg / kg. La limite de confiance est de 565 à 945 mg / kg. Il n'y avait pas de différence de toxicité aiguë, à l'exception de l'augmentation de la créatinine et du glucose, il n'y avait pas de changement significatif des indicateurs biochimiques. Cependant, les métabolites secondaires des composés de la peau de grenade sont très toxiques par rapport aux composés parents (comme le pyrogallol), qui posent un risque majeur pour la santé humaine en stimulant l'apoptose cellulaire.

**Mots clés :** *punica granatum L*, toxicité, écorce de fruit, l'extraction, phytothérapie.

## المخلص

استُخدمت ثمار وقشور الرمان كدواء منذ آلاف السنين ، وفي هذا السياق حاولنا تقييم سمية قشر الرمان. تضمنت دراستنا معرفة بمكونات قشر الرمان حيث وجدنا العديد من المكونات الفعالة مثل: البوليفينول وحمض الغاليك وحمض الإيلاجيك. وفقًا لأحدث الأبحاث ، فإن الجرعة المميتة 50 من مستخلص لحاء *Punica granatum* كانت تدار 731.1 مجم / كجم. حدود الثقة 565-945 ملجم / كجم. لم ينتج عن أي اختلاف في السمية الحادة تغيرات معنوية في المؤشرات البيوكيميائية، باستثناء الزيادة في كرياتينين الدم والجلوكوز في الحيوانات. ومع ذلك، فإن المستقلبات الثانوية لمركبات قشر الرمان شديدة السمية مقارنة بالمركبات الأم ، مثل البيروجالول ، والتي تشكل خطرًا كبيرًا على صحة الإنسان من خلال تحفيز موت المبرمج للخلايا.

الكلمات المفتاحية: الرمان, السمية, قشر الرمان, العلاج بالأعشاب, المستخلص .

## Abstrat

Pomegranate fruits and peels have been used as medicine for thousands of years, in this context we tried to assess the toxicity of pomegranate peel. Our research includes understanding the composition of pomegranate peels, where we have found many effective ingredients such as: polyphenols, gallic acid and ellagic acid. According to the latest research, the median lethal dose of *punica granatum* bark extract is 731.1 mg / kg. The confidence limit is 565 to 945 mg / kg. There was no difference in acute toxicity, except for the increase in creatinine and glucose, there was no significant change in biochemical indicators. However, the secondary metabolites of pomegranate peel compounds are highly toxic compared to parent compounds (like pyrogallol), which pose a major risk to human health by stimulating cell apoptosis.

**Key words:** *punica granatum* L, toxicity, fruit peel, herbal medicine, extract.

Année universitaire : 2019/2020

Présenté par : - Dif yasmine  
- Djoui selma  
- Ben seghir ayoub

## Etude de la toxicité des extraits d'écorce de *punica granatum L*

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du Diplôme de Master en Toxicologie

### Résumé :

Les fruits et les écorces de grenade sont utilisés comme médicament depuis des milliers d'années, dans ce contexte, nous avons essayé d'évaluer la toxicité de l'écorce de grenade. Notre recherche comprend la compréhension de la composition des écorces de grenade, où nous avons trouvé de nombreux ingrédients efficaces tels que : les polyphénols, l'acide gallique et l'acide ellagique. Selon les dernières recherches, la dose létale médiane d'extrait d'écorce de *punica granatum* est de 731,1 mg / kg. La limite de confiance est de 565 à 945 mg / kg. Il n'y avait pas de différence de toxicité aiguë, à l'exception de l'augmentation de la créatinine et du glucose, il n'y avait pas de changement significatif des indicateurs biochimiques. Cependant, les métabolites secondaires des composés de la peau de grenade sont très toxiques par rapport aux composés parents (comme le pyrogallol), qui posent un risque majeur pour la santé humaine en stimulant l'apoptose cellulaire.

**Mots clés :** *punica granatum L*, toxicité, écorce de fruit, l'extraction, phytothérapie.

### Jury d'évaluation :

**Président du jury :** DALICHAOUECHE S. (MCA- USB Constantine 3).

**Rapporteur :** BRIK N. (MAHU- USB Constantine 3).

**Examineurs :** ATMANI-MERABET G. (MCB- USB Constantine 3).

**Date de soutenance :** 23 septembre 2020