

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de la biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
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 : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° de série :

Intitulé :

**Évaluation de l'activité anticancéreuse d'écorces de grenade (*Punica granatum*)
chez le rat présentant un cancer colique chimio-induit**

Présenté par : Zamouche souheila
Meghlaoui yousra

Le 27/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Zamouche souheila
Meghlaoui yousra

Intitulé : Évaluation de l'activité anticancéreuse d'écorces de grenade (*Punica granatum*) chez le rat présentant un cancer colique chimio-induit

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en
Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

Résumé

Cette étude a pour objectif d'évaluer in vivo, l'effet préventif de l'extrait aqueux sec de l'écorce de *Punica granatum* vis-à-vis des lésions précancéreuses coliques qui sont les foyers de cryptes aberrantes (FCA) chimio-induites chez le rat.

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 17 rats femelles, Albinos Wistar qui ont été répartis en 04 lots : un lot témoin qui a reçu une IP de NaCl (0,9%), le lot (DMH) a reçu une dose de 35mg/kg du carcinogène DMH, deux fois par semaine pendant deux semaines, et deux lots (DMH+ PG100mg/kg et DMH+PG200mg/kg) ont reçu un gavage de l'extrait aqueux de l'écorce de grenade en raison de **(100mg/kg et 200mg/kg)** respectivement, jour par jour (une semaine avant le DMH) et pendant 8 semaines. Les résultats obtenus révèlent:

* Une apparition des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique en réponse à l'injection du carcinogène, chez tous les lots traités par rapport au lot témoin, cette apparition des FCA témoignent l'initiation de la cancérogenèse colique.

* Une diminution significative du nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **200mg/kg**, et hautement significative chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **100mg/kg**.

* Une baisse significative de la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparaît dans la diminution des FCA à 2 cryptes et multi cryptiques plus marquée par la dose **100mg/kg** de l'extrait aqueux.

* Ces résultats laissent à suggérer que l'écorce de grenade peut agir comme un agent chimio-préventif efficace contre les lésions précancéreuses chimio-induites.

Mots-clefs : *Punica granatum*, DMH, lésions précancéreuses, écorces de grenade, cancer colique

Laboratoires de recherche :

Laboratoires (biochimie, 15,12), Animalerie de SNV -Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. ARIBI Bouthey na (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Remerciements

Avant tout, nous devons remercier Dieu Tout-Puissant et le louer pour ce que nous avons accompli.

*Nous tenons à remercier notre promotrice, **Mme Rahmoun Houria**, de nous avoir dirigés pour nous aider, ses conseils et Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarque avisées, Son soutien moral et ses qualités humaines qui m'on fait bénéficier de ses Vastes connaissances, ses encouragements et ses efforts immenses qui ont contribué dans la bonne marche de ce travail.*

Nous adressons nos profondes et vastes salutations à tous les cadres de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Constantine 1.

*Nous remercions les juges respectés, **Mme Aribi Bouthaina** et **Mme Mechati Chahinez**, pour leurs efforts de lecture et d'évaluation de ce travail.*

*Nous remercions également l'équipe de L'animalerie du Complexe Chaabet Rassas et spécialement Monsieur **Bahri Al-Eid**.*

*Nous sommes également heureux de remercier tout particulièrement les membres du Laboratoire de Biochimie, en particulier Dr **Boudersa Nabil**.*

Nous remercions également tous ceux qui nous ont aidés ou dirigés de près ou de loin, avec beaucoup ou un peu.

Merci beaucoup à tous.

Dédicaces

Après Bismillah

Je dédie ce mémoire à

Ceux qui sont les plus chères au monde, mes parents :

A mon très cher père Mourad, Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection dieu te bénisse papa

A ma très chère mère Dalila, Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, dieu te bénisse maman.

A mon cher fiancé, qui m'a accompagnée dans mon parcours d'étude, m'a conseillé, m'a aidé et partagé avec moi aigre –doux, que dieu vous protège

A mes très mes belles sœurs Khadidja, Nada, Malak et surtout ma petite sœur Aya pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

Zamoucho souheila

Dédicaces

Après remerciements et louanges à Dieu Tout-Puissant :

Je dédie ce succès à ceux qui ont été à mes côtés tout le temps, à ceux qui ont sacrifié une vie pour que je réalise des rêves, ma mère et mon père.

À mon père, M. Khemissi, qui a été mon soutien tout au long des 17 années d'études, qui m'a donné la sécurité et m'a soutenu. Je voudrais te remercier, père, mais mes mots ne me suffisent pas, même si je trouvais les mots de toutes les langues du monde, je ne remplirai pas ton droit. Que Dieu te soutienne pour moi.

À ma chère mère, Nacira, qui a fait de moi une fille ambitieuse, optimiste et résolue.

Je dédie mes salutations particulières à chacun de mes frères : Youssef et Khalil et à mes sœurs : Soumaya Et Amira, sans oublier mes petites nièces : Tassnime Et Roaya. Je vous envoie mes sincères remerciements ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, avec beaucoup ou peu, à me faire réaliser ce rêve.

Merci beaucoup à vous tous.

De votre humble fille Yousra.

Abréviation

Liste d'abréviation

- **ADN** : Acide Désoxynucléique
- **AOM** : Azoxyméthane
- **APC** : Adenomatous Polyposis Coli
- **BAX** : Bcl-2- associated x prot
- **CCR** : Cancer Colorectal
- **CIN** : CervicalIntra- épithélial Neoplasia
- **CT scan** : Computed Tomography
- **DMH** : (1,2 Diméthylhydrazine)
- **EGF** : Epidermal Growth Factor
- **FCA** : Foyers de Cryptes Aberrantes
- **G** : Guanine
- **HPLC** : chromatographie en Phase Liquide à Haute
- **IP** : Intrapéritonéale
- **InVS** : Institut de Veille Sanitaire
- **K-RAS** : Kirsten Rat Sarcoma Viral
- **LNCap** : LymphNodeCarcinoma of the Prostate
- **MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- **MMR** : Mismatch repair
- **MSI** : Microsatellite Instability
- **MSI-H** : Microsatellite Instability High
- **MSI-L** : Microsatellite Instability Low
- **MSS** : Microsatellite Stable
- **NBI** : National Bureau of Investigation

- **ORAS** : Oxygen Radical Absorbance Capacity
- **LOH** : Loss of Heterozygosity
- **PAF** : Polyposis Adénomateuse Familiale
- **Pc-3** : Prohormone Convertase 3
- **PG**: Punica granatum
- **Punica granatum L** : Punica granatum Lythraceae
- **P53** : Protein 53
- **RER** : Réplication Error
- **T** : Thymine
- **TGF** : Transforming Growth Factor
- **TP53** : Tumor Protein 53
- **VEGF** : Vascular Endothelium Growth Factor

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

| | |
|---|-----------|
| Figure 1 : Anatomie de l'appareil digestif humain. | 4 |
| Figure 2: Anatomie du colon | 6 |
| Figure 3: Histologie la paroi du colon. | 7 |
| Figure 4: Polypose colique non opérée | 11 |
| Figure 5: Adénome sédentaires – Côlon ascendant | 13 |
| Figure 6: Adénome tubulaire. | 14 |
| Figure 7: Grandes polypes dans le côlon | 15 |
| Figure 8: Mécanismes de contrôle de la stabilité chromosomique. | 17 |
| Figure 9 : Endoscopie digestive. | 22 |
| Figure 10: Adénocarcinome invasif, le type le plus fréquent de cancer colorectal. | 23 |
| Figure 11: Une image de la radiographie | 24 |
| Figure 12: Le fruit du grenadier (<i>Punica granatum</i>) | 29 |
| Figure 13: L'écorce de la membrane blanche de la grenade | 32 |
| Figure 14 : Protocole récapitulatif de l'extraction par décoction | 37 |
| Figure 15: Préparation de l'extrait aqueux sec (photo originale) | 38 |
| Figure 16: Les étapes de préparation du traitement | 39 |
| Figure 17: (1) Injection intra péritonéale de DMH aux rats des lots (2, 3 et 4) (2) Administration de l'extrait par gavage aux rats des lots (3 et 4) | 41 |
| Figure 18: Prélèvement des côlons après anesthésie et dissection des rats. | 42 |
| Figure 19 : Coloration des fragments du côlon puis l'observation sous microscope. | 43 |
| Figure 20 : Effet du carcinogène et de l'extrait aqueux de <i>Punica granatum</i> sur le nombre total des FCA. | 47 |
| Figure 21 : Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de <i>P. granatum</i> sur la multiplicité des FCA induites par le carcinogène. | 47 |
| Figure 22 : Vue macroscopique de côlon d'un rat traité par DMH montrent la présence des tumeurs (indiqués par une flèche). | 48 |
| Figure 23 : Muqueuse de rats témoins et traités par le carcinogène montrent des foyers de cryptes aberrantes observées au microscope optique (10x10), après coloration au bleu de méthylène. | 49 |

Liste des Tableaux :

| | |
|---|-----------|
| Tableau 01 : Répartition des lots et des différents traitements | 40 |
| Tableau 02 : Variation du poids corporel (g) et du gain de poids des rats témoins et traités, après 8 semaines de traitement | 45 |
| Tableau 03 : l'effet des différents traitements sur le poids des côlons | 46 |

SOMMAIRE

Abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| I. Généralité sur le tube digestif | 4 |
| I.1 Gros intestin | 5 |
| 1.1 Définition | 5 |
| 1.2 Aspect anatomique | 5 |
| 1.3 Histologie | 6 |
| 1.3.1 La muqueuse | 6 |
| 1.3.2 La sous muqueuse | 6 |
| 1.3.3 Musculeuse | 7 |
| 1.3.4 Séreuse..... | 7 |
| 1.4 La physiologie..... | 7 |
| II. Généralité sur le cancer | 10 |
| 1. Épidémiologie | 11 |
| 2. Carcinogénèse colorectale :..... | 11 |
| 3. Les principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale | 15 |
| 3.1 Mécanisme moléculaire | 15 |
| 3.1.1 L'instabilité micro satellitaire (MSI):..... | 17 |
| 3.1.2 L'instabilité chromosomique (CIN) | 16 |
| II. 4 Facteurs de risque | 18 |
| 4.1 Facteurs favorisants de (CCR) | 18 |
| 4.2 Facteurs protecteur de (CCR) | 19 |
| II.5 Symptômes | 20 |
| II.6 Diagnostique et dépistage | 21 |
| 6.1 Coloscopie..... | 21 |
| 6.2 Recto-sigmoidoscopie..... | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 6.3 Dosage des marqueurs tumoraux..... | 23 |
| 6.4 La radio graphie..... | 24 |
| II.7 Prévention..... | 25 |
| II.8 Traitement | 25 |
| 8.1 la chirurgie | 25 |
| 8.2 la chimiothérapie | 26 |
| 8.3 la radiothérapie | 26 |
| 8.4 la thérapie ciblée | 27 |
| III. <i>Punica granatum</i> | 29 |
| 1. Distribution géographique de la plante | 29 |
| 2. Description botanique de <i>punica grnatum</i> | 30 |
| 2.1 Nom de la plante | 32 |
| 2.1 Classification botanique | 33 |
| 2.3 Les données thérapeutiques | 33 |
| 2.3.1 Utilisation traditionnelle | 34 |
| IV. Partie pratique | 36 |
| 1. Matériels et méthodes..... | 36 |
| 1.1. Matériels biologiques..... | 36 |
| 1.2. Matériel végétal | 36 |
| 2. Préparation de traitement (l'extrait aqueux sec) | 37 |
| 3. Application des traitements | 39 |
| 4. Dissection et prélèvement des colons | 41 |
| 5. Coloration et lecture des lésions | 42 |
| V. Résultats | 45 |
| VI. discussion | 52 |
| VII. conclusion | 56 |
| Référence Bibliographiques | 58 |

INTRODUCTION

Introduction.

Le cancer du colon représente un problème de santé publique dans les pays développés **(Benamr et al., 1996)**.

Le cancer colorectal “CCR” frappe toutes les populations, par sa fréquence et sa gravité, il occupe la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité des cancers en Algérie **(Mazri et al., 2020)**.

Le cancer colorectal, également appelé cancer du côlon-rectum, est un cancer très fréquent qui touche essentiellement les personnes de plus de 50 ans, ils représentent 94 % des cancers colorectaux. Il s'agit d'une tumeur maligne qui affecte le côlon ou le rectum **(Marteau, 2022)**.

Le cancer du colon est un cancer qui se développe à partir des cellules de la muqueuse, la paroi interne, du côlon 9 cas sur 10, il survient de la dégénérescence d'une lésion bénigne: un polype adénomateux. Dans sa localisation colique, il touche autant l'homme que la femme, mais il est deux fois plus fréquent chez l'homme lorsqu'il atteint le rectum. Il se localise environ dans 7 cas sur 10 au côlon et dans 30% des cas au rectum. Des facteurs alimentaires sont en cause, l'alcool, les graisses animales augmentant le risque, de même que le tabac alors que les fibres alimentaires (fruits et légumes) ont un rôle protecteur **(Marteau, 2022)**.

De plus, l'inflammation joue un rôle principal dans la croissance du cancer du côlon, et différents agents anti-inflammatoires ont indiqué des promesses pour la prévention du cancer du côlon. L'huile de pépins de grenade présente une activité chimio préventive contre la cancérogenèse expérimentale du côlon **(Bassiri, 2018)**.

La consommation de ce fruit génère des quantités considérables de sous-produits. En effet, les écorces de grenade sont souvent rejetées sans valorisation. Ces derniers présentent diverses activités biologiques telles que la neutralisation des radicaux libres, l'inhibition de la croissance microbienne et la diminution des risques de maladies cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et certains cancers **(Mena et al., 2011)**.

Cette écorce peut être considérée comme une source prometteuse pour la production des extraits riches en antioxydants naturels à visée thérapeutique et alimentaires. De ce fait, diverses études s'intéressent à trouver des méthodes de valorisation de ces écorces et à déterminer leurs vertus thérapeutiques (**Ahmed *et al.*, 2017**).

Le jus de grenade est considéré comme le fruit le plus riche en antioxydants. Des chercheurs de l'université de Californie ont en effet établi une classification des fruits et légumes selon leur indice *ORAC* (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*), et celui-ci arrive en tête de ce classement. Cette concentration en flavonoïdes (anthocyanidines, tannins et acide ellagique) serait à l'origine des performances du jus de grenade dans la lutte contre le développement des cellules cancéreuses. (**Lepoivre, 2010**).

Une étude menée en 2006 par université de Californie a également montré que la consommation de ce jus permettait de lutter efficacement contre l'oxydation des lipides et de diminuer de manière importante la croissance des cellules cancéreuses dans le cancer du côlon (avec une inhibition allant de 30 à 100% selon les patients) (**Lepoivre, 2010**).

Dans ce contexte, notre travail vise à évaluer *in vivo* l'effet de l'extrait aqueux de l'écorce de grenade administrée par voie orale aux rats présentant des lésions précancéreuses induites chimiquement par un carcinogène (Diméthylhydrazine).

Dans cette étude, nous avons éprouvé également d'évaluer, l'effet de notre extrait sur la formation et l'évolution des lésions pré-néoplasiques : les foyers de cryptes aberrantes ou FCA, dans la muqueuse colique.

CHAPITRE I

GROS INTESTIN

I. Généralités sur le tube digestif

Le tube digestif est la partie de l'organisme qui s'étend de la bouche à l'anus.

Ce conduit qui se compose de plusieurs segments distincts permet le broyage des aliments (au niveau de la bouche), leur progression dans le tube (grâce à l'œsophage, au duodénum puis au côlon notamment) (Pillou, 2016).

Leur assimilation (au niveau de l'intestin) et l'expulsion des résidus (via le rectum puis l'anus). Des glandes qui participent au processus de la digestion s'associent au tube digestif : les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas (Pillou, 2016).

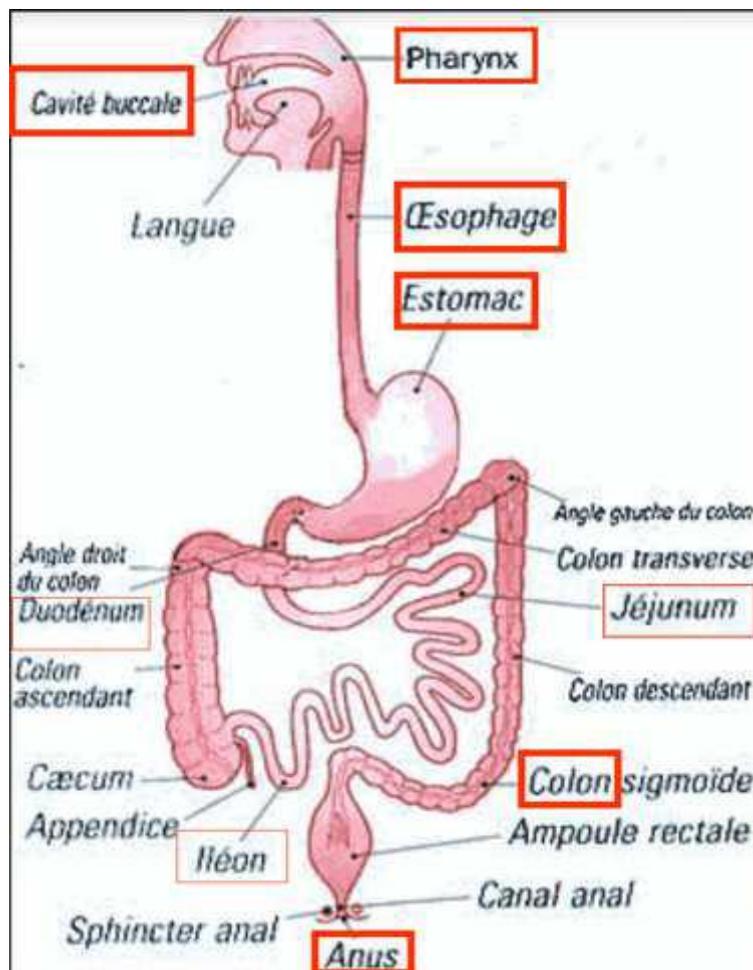


Figure 01 : Anatomie de l'appareil digestif humain

(<https://drive.google.com/file/d/1APdOncfkl4Mien43wWgMAHP0rgkgvFPi/view>).

1. Gros intestin

1.1. Définition

Appelé aussi gros intestin, le côlon forme la partie terminale du tube digestif. Il a pour fonctions principales d'absorber l'eau et le sel des aliments et de fabriquer les matières fécales et de les acheminer vers le rectum. Il est situé dans l'abdomen, après l'intestin grêle et avant le rectum (Molénat, 2022).

1.2. Aspect anatomique

Il mesure environ 1,5 m de long pour 4 à 8 cm de diamètre. Il est constitué de 6 segments formant une sorte de cadre :

- . *Côlon sigmoïde* : Aussi appelé côlon pelvien, le côlon sigmoïde est la partie du côlon située entre la fosse iliaque gauche de l'abdomen et le petit bassin.
- . *Côlon transverse* : Le colon transverse s'étend de droite à gauche de la cavité abdominale, du colon ascendant au colon descendant.
- . *Côlon ascendant* : Le côlon ascendant est la première partie du côlon qui s'étend du caecum à l'angle colique droit. Il s'agit du segment du côlon le plus volumineux.
- . *Côlon droit* : Également appelé côlon ascendant, il est situé sur le côté droit du corps.
- . *Côlon gauche* : Aussi appelé côlon descendant, il longe le côté gauche du corps.
- . *Côlon spastique* : La colopathie fonctionnelle, aussi appelée syndrome du côlon irritable, désigne une anomalie de fonctionnement du système digestif, alternant des épisodes de constipation et de diarrhée. Le stress joue un rôle prépondérant dans ce trouble (giorgetta, 2019).

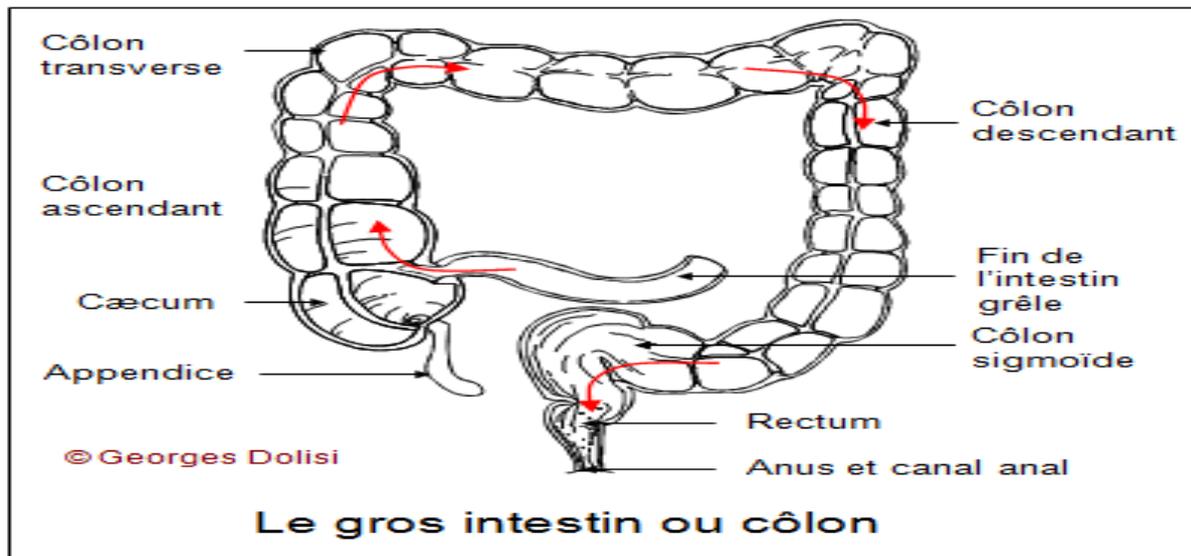


Figure 02: Anatomie du colon (Récap, 2016).

1.3. Histologie

Sur une coupe transversale du gros intestin on distingue quatre couches qui sont de l'intérieur à l'extérieur : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse externe et la séreuse.

1.3.1. La muqueuse

Couche la plus interne, est constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberkühn, et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les glandes de Lieberkühn sont constituées de plusieurs types de cellules : les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes (ou colonocytes), et les cellules souches, qui permettent le renouvellement cellulaire. La muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore), et l'eau (Todaro *et al.*, 2010).

1.3.2 La sous muqueuse

Est constituée d'un tissu conjonctif dense, où est localisé un important réseau vasculaire (MacFarlane et Stover, 2007), elle présente également des nodules lymphoïdes (Hamida, 2020).

1.3.3 La musculuse

Est formée de deux couches musculaires lisses, une circulaire interne et l'autre longitudinale externe, qui assurent les mouvements permettant l'excrétion des matières fécales, entre ces deux couches se situe le plexus d'Auerbach (**Kinani, 2014**).

1.3.4. Séreuse

C'est une membrane qui sécrète un liquide dont l'apparence est proche de celle du sérum sanguin. Les membranes séreuses sont des membranes de protection et de recouvrement qui contiennent en leur milieu une cavité virtuelle composée d'une fine couche de liquide séreux.

La membrane séreuse est constituée de deux feuillets : un feuillet viscéral qui adhère à l'organe et un feuillet pariétal situé contre la paroi de la cavité. Le liquide séreux permet le glissement d'un feuillet sur l'autre (**François, 2013**).

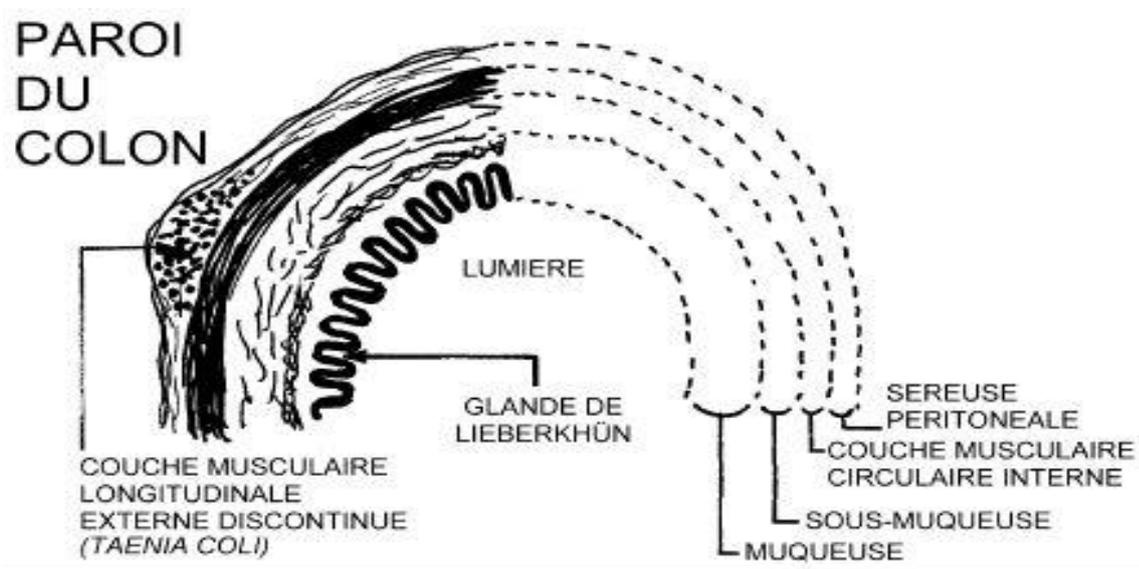


Figure 03: Histologie de la paroi du colon (Bartholomeus, 2010).

1.4. Physiologie

Le système gastro-intestinal est le système d'organes qui assimile, absorbe les nutriments dans la circulation sanguine et lymphatique et élimine les éléments non assimilables.

Sa fonction principale est d'assurer, grâce à ses capacités motrices et de réabsorption hydro sodée, une déshydratation progressive de l'effluent iléal, aboutissant à la formation des fèces. Les autres fonctions du côlon (fermentation, métabolisme) sont assurées par le micro biote colique et permettra de récupérer de l'énergie, notamment à partir des nutriments non absorbés dans le grêle.

Les bactéries digèrent les fibres cellulosiques pour se nourrir, produisant ainsi de l'acétate, du préopinate et du butyrate comme déchets, qui sont à leur tour utilisés comme nutriments par les cellules du côlon. C'est une relation symbiotique qui fournit tout de même une centaine de calories par jour à l'organisme (**kadouri, 2020**).

Le rôle du colon dans l'organisme ne s'arrête pas à ces fonctions de digestion et de transit. Il est également primordial au niveau de l'équilibre émotionnel, de l'immunité et même du cerveau. Il participe en effet à la synthèse de vitamines et à la maturation du système immunitaire. Autre exemple : la sérotonine, le neurotransmetteur régulant l'humeur et le sommeil est secrété à 95% par l'intestin. Il est donc incontestablement un élément clé de notre santé (**Maylis, 2018**).

CHAPITRE II

CANCER DU COLON

1. Généralité sur le cancer

Le cancer naît de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, un processus en plusieurs étapes qui a généralement pour point de départ une lésion précancéreuse, laquelle devient ensuite une tumeur maligne.

Ces mutations sont la conséquence d'interactions entre des facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs classés en trois catégories, à savoir :

- les cancérogènes physiques, comme les rayons ultraviolets et les radiations ionisantes ;
- les cancérogènes chimiques, comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'alcool, l'aflatoxine (contaminant alimentaire) ou l'arsenic (polluant de l'eau potable)
- les cancérogènes biologiques, comme les infections dues à certains virus, bactéries ou parasites (**Ferlay *et al.*, 2020**).

Le cancer colorectal (CCR), est le troisième cancer plus fréquent en France chez l'homme et le deuxième chez la femme, résulte du cumul successif de modifications d'ADN (instabilité génique chromosomique ou micro satellitaire) qui a pour conséquence une désorganisation génétique des cellules coliques jusqu'à un point de non-retour à la normale. Il est désormais démontré que les modifications de facteurs environnementaux sont à l'origine de ce processus (**Sobhani, 2021**).

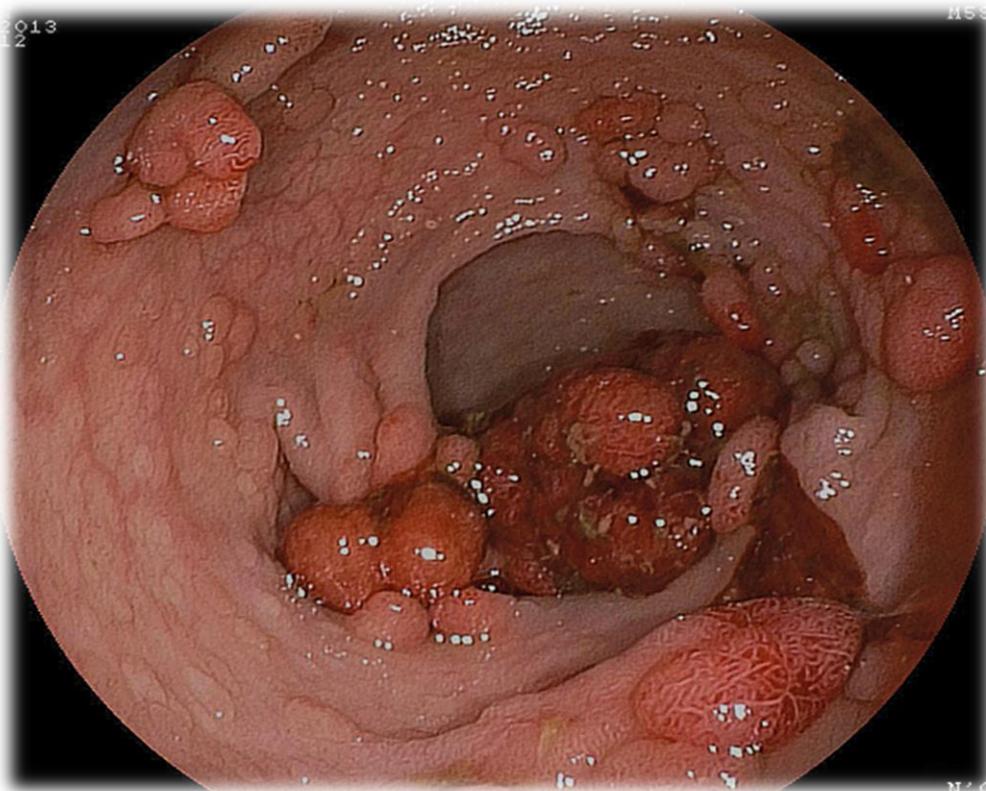


Figure 04: Polypose colique non opérée (Braden *et al.*, 2008)

2. Épidémiologie

Le cancer colorectal est le quatrième cancer dans le monde. La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal au cours de la vie est de 5 %. L'incidence augmente régulièrement mais de façon modérée (3 à 5% par an).

Il existe une prédominance masculine, mais qui est cependant plus marquée pour le cancer du rectum avec un sex-ratio compris entre 1,5 et 2.

A partir de 45ans, la fréquence augmente régulièrement avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans environ. Le cancer du côlon représente à lui seul 65% de localisations, tandis que le cancer du rectum représente environ 35% des cancers colorectaux (Boutron, 2000).

3. Carcinogénèse Colorectale

3.1. Physiopathologie

La carcinogénèse colorectale est un processus complexe essentiellement lié à des altérations génétiques successives. L'accumulation de ces anomalies génétiques conduit à

l'apparition d'une crypte aberrante, puis d'un adénome, puis d'un cancer colorectal (CCR) avec un phénotype invasif associant prolifération, migration et néoangiogenèse.

La carcinogenèse colorectale est principalement liée à 3 grands mécanismes : l'instabilité chromosomique (75 % des CCR), l'instabilité micro satellitaire (15 % des CCR) et l'hyperméthylation des îlots (25 % des CCR) qui ne sont pas exclusifs les uns des autres (**Tougeron, 2014**).

3.2. Aspects morphologiques du développement de cancer colorectal

Le cancer colorectal est un adénocarcinome dans l'immense majorité des cas (97 %), c'est-à-dire que c'est un cancer développé aux dépens de l'épithélium (revêtement superficiel) de la muqueuse colorectale, épithélium qui s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn.

La première étape du développement du cancer colorectal est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique (**Denis, 2015**). Au plan morphologique, la première anomalie décelable est :

A- foyer de cryptes aberrantes (FCA)

La description de la fréquence et de la localisation des foyers de cryptes aberrantes ainsi que des anomalies biologiques moléculaires les concernant n'intéresseront ici que les lésions mises en évidence chez l'homme.

Les FCA se définissent par des anomalies de la muqueuse colique, mieux vues après l'application de colorant comme le bleu de méthylène à 0,2%, traduisant un aspect élargi et déformé des cryptes.

L'aspect endoscopique des FCA permet de les classer en formes non dysplasiques ou hyperplasiques (cryptes à lumière ronde ou ovale, associées à un élargissement de l'espace inter cryptique) et en FCA dysplasiques (cryptes à orifices à peine perceptibles, punctiformes, bordées par un épithélium épaissi) (**Heresbach et al., 2003**).

B- Adénomes

Un adénome est une tumeur qui se développe sur une glande ou un organe. Généralement bénigne, elle entraîne néanmoins des troubles à traiter et doit être surveillée pour éviter une évolution cancéreuse (**Quillard, 2020**).

Un adénome colorectal est une croissance anormale de tissu glandulaire dans le tractus gastro-intestinal. Ces excroissances peuvent être diagnostiquées par la coloscopie, l'air de contraste lavement baryté, ou par tomodensitométrie (CT scan). Ils peuvent être classés par leur aspect à l'œil nu et par leurs caractéristiques microscopiques. Les adénomes colorectaux sont traités en les enlevant, comme il y a un risque de développer un cancer si elles sont laissées dans le corps (Valentin, 2016).

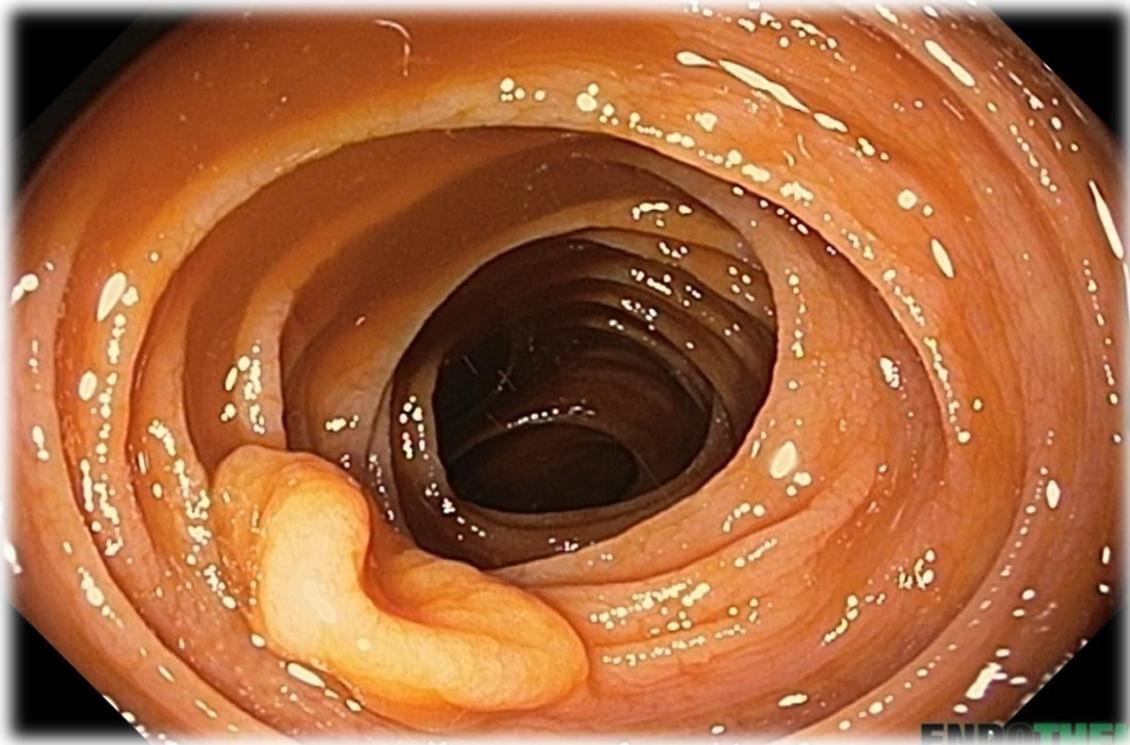


Figure 05: Adénome sédentaires – Côlon ascendant (Braden *et al.*, 2008).

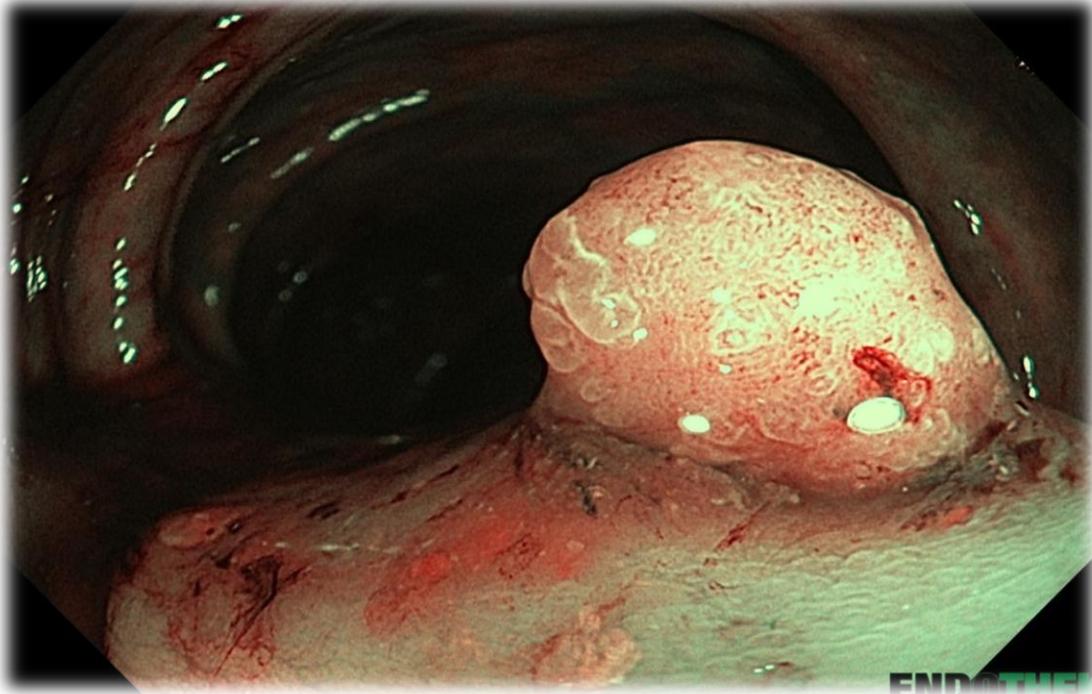


Figure 6: Adénome tubulaire (NBI) (Braden *et al.*, 2008).

C-Polypes

Un polype colorectal désigne toute lésion en relief de la muqueuse du côlon ou du rectum. Il est facilement visible lors d'un examen, à l'intérieur du tube digestif. Sa taille est variable et il en existe de différentes formes :

- le polype sessile qui ressemble à une saillie arrondie (tel un verre de montre), posée sur la paroi interne du côlon ou du rectum ;
- le polype pédiculé ayant la forme d'un champignon, avec un pied et une tête ;
- le polype plan qui est légèrement en relief sur la paroi intérieure du côlon ou du rectum ;
- le polype déprimé ou ulcéré qui forme un creux dans la paroi (Abou Ali *et al.*, 2017).



Figure 07: Larges polypes dans le côlon (Albertinen, 2011).

4. Principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale

4.1 .Mécanismes moléculaires

A l'échelon moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutations de gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

Il existe deux principales voies de cancérogenèse colorectale : toutes deux résultent d'une instabilité génétique, l'une, la plus fréquente, à l'échelon chromosomique (instabilité chromosomique), l'autre à l'échelon des nucléotides (instabilité des locus microsatellites). Ces deux voies différentes à l'échelle moléculaire donnent des lésions semblables au plan morphologique (les adénomes) mais dont le génie évolutif vers le cancer est différent (**Jass *et al.*, 2002**).

4.1.1. L'instabilité chromosomique (cancers LOH+ ou CIN)

C'est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal : il concerne 80 à 85 % des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la PAF. Ces cancers sont appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty). Les cellules cancéreuses ont un contenu anormalement élevé en ADN (hyper ploïdie), des pertes chromosomiques fréquentes (17 p, 18 q et 5 q) et des mutations fréquentes des gènes APC, p 53 et K-RAS2.

Le gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) est un gène suppresseur de tumeur garde barrière. Sa mutation constitutionnelle est responsable de la PAF. La mutation de ce gène est précoce dans le développement du cancer colorectal : son inactivation entraîne une hyper prolifération des cellules de l'épithélium colique.

La mutation du gène K-RAS2 est elle aussi précoce dans la séquence adénome-cancer. Il s'agit d'un oncogène et sa mutation activatrice entraîne une augmentation de l'activité cellulaire avec transformation d'une hyper prolifération des cellules épithéliales en adénome

Le gène suppresseur de tumeur TP 53 code pour une protéine (p 53) dont le rôle est celui de « gardien du génome ». Elle bloque le cycle cellulaire, permettant la réparation des lésions de l'ADN, et induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées. Sa mutation in activatrice est plus tardive dans le développement du cancer colorectal autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples (**Lièvre et al., 2004**).

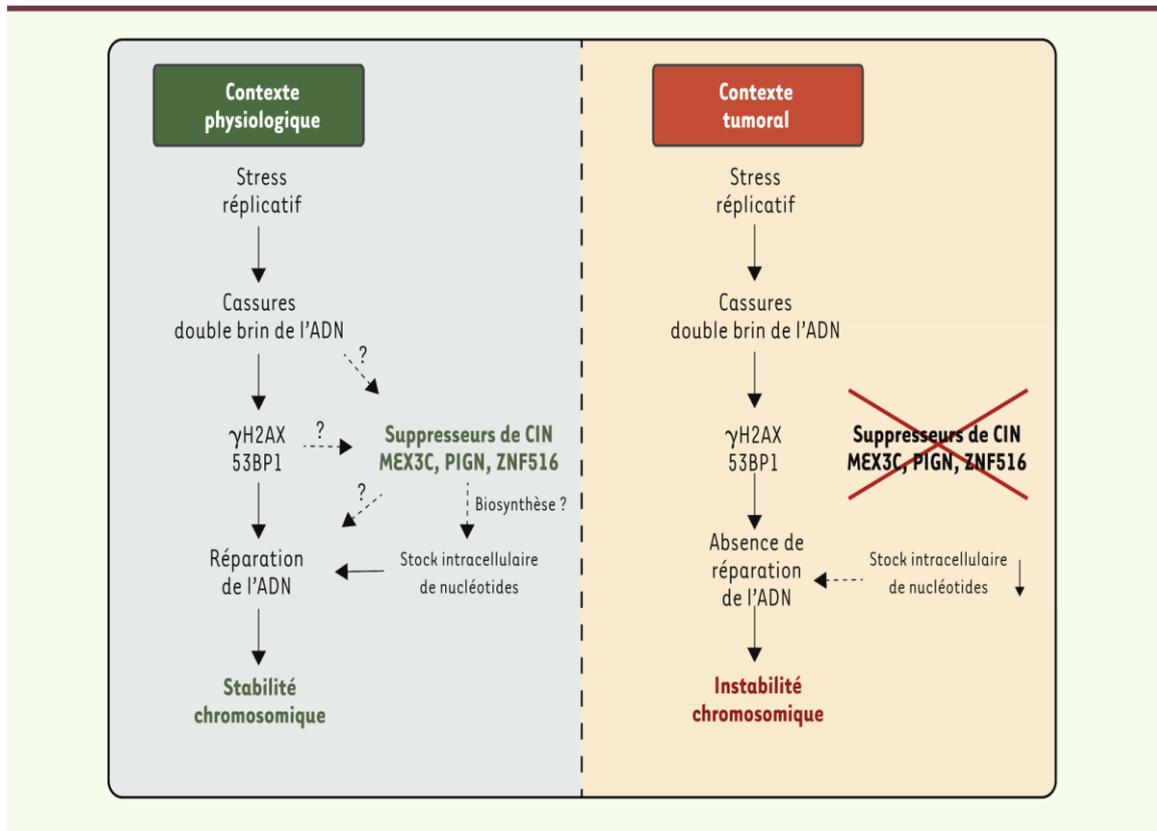


Figure 8: Mécanismes de contrôle de la stabilité chromosomique (Med, 2013).

4.1.2. L'instabilité micro satellitaire (cancers RER+ ou MSI) :

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15 % des cancers colorectaux sporadiques et est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de Lynch . Ces cancers sont appelés RER+ (replication error) ou MSI (microsatellite instability).

Les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie), n'ont pas de pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR (mismatch repair). Ces 6 gènes codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose.

La mutation ou la méthylation de la région promotrice des gènes MMR induit une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler, préférentiellement au niveau des microsatellites, régions du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication.

La cellule acquiert un phénotype hypermutateur qui prédispose à la survenue de mutations dans certains oncogènes (gène pro-apoptotique BAX) ou gènes supresseurs de tumeurs (gène du récepteur de type II du TGF β).

La chronologie des mutations des cancers RER+ est mal connue: la mutation du récepteur de type II du TGF β apparaît la plus précoce.

Au plan clinique, les cancers MSI sont plus souvent localisés dans le colon proximal (transverse et droit). Les cancers colorectaux peuvent être classés en 3 groupes selon le degré d'instabilité des microsatellites:

- les cancers MSI-H ont un haut niveau d'instabilité;
- les cancers MSI-L ont un faible niveau d'instabilité;
- les cancers MSS (microsatellite stable) n'ont pas d'instabilité.

Les cancers MSI-H ont un meilleur pronostic spontané que les cancers MSI-L et MSS, indépendamment du stade tumoral. Ils sont associés à un moindre risque de métastases (Lièvre *et al.*, 2004).

5. Facteurs de risque et prévention

5.1. Facteurs favorisant de CCR

-L'âge

Le cancer colorectal est un cancer dont la fréquence augmente avec l'âge. Il est ainsi rarement diagnostiqué avant 45 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.

-Les habitudes de vie

Le cancer colorectal semble être associé à un régime alimentaire pauvre en fibres, ainsi qu'à une consommation importante de viande rouge, de charcuterie, de graisses animales et de boissons alcoolisées.

Le tabagisme augmente modérément mais significativement le risque de cancer colorectal, surtout lorsqu'il est important et dure depuis longtemps.

Enfin, la sédentarité et le surpoids sont deux facteurs de risque identifiés ; à l'inverse, une activité physique régulière est un facteur protecteur.

Les risques de développer un cancer du côlon auxquels sont exposés des sujets ayant une forte activité physique sont de 18 % et 20 % inférieurs, respectivement chez l'homme et

la femme, à ceux dont l'activité physique est minimale. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le cas du cancer du rectum (Ducreux, 2021).

-L'exposition à des polluants et à des substances chimiques

Une corrélation a été observée entre l'exposition prolongée à l'amiante et la survenue de cancer colorectal

-Les facteurs individuels

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, augmentent le risque de cancer, notamment lorsqu'elles évoluent depuis plus de 10 ans. Les femmes ayant été atteintes d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus ont également un sur-risque modéré de développer un nouveau cancer au niveau du côlon ou du rectum (Ducreux, 2021).

-Les facteurs familiaux et génétiques

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé lorsqu'un ou plusieurs parents du premier degré (père, mère, frère ou sœur) ont déjà été atteints par la maladie, notamment avant l'âge de 50 ans. Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), les cancers colorectaux héréditaires représentent moins de 5 % des cas, et surviennent principalement avant 40 ans, plus particulièrement au niveau du côlon droit (Ducreux, 2021).

5.2. Facteurs protecteurs du CCR

***Prévention primaire du cancer colorectal**

On estime actuellement que 50 % des CCR peuvent être prévenus en agissant sur les principaux facteurs de risque environnementaux. Cette prévention est appelée primaire car elle vise à prévenir la survenue d'un nouveau cancer ou d'une lésion pré-néoplasique (polype adénomateux).

Elle repose sur la modification des habitudes de vie:

- Arrêter de fumer et limiter la consommation de boissons alcoolisées
- Limiter la consommation de viandes rouges et transformées
- Limiter la consommation de graisses et de sucres raffinés

- Augmenter la consommation de fibres alimentaires
- Augmenter la consommation de laitages
- Lutter contre le surpoids et l'obésité, promouvoir l'activité physique
- Aspirine au long court (**Lahmidani et al., 2017**).

***Prévention secondaire du cancer colorectal**

Elle concerne les patients aux antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal. La surveillance de ces patients par coloscopie permet l'éradication des nouveaux adénomes qui apparaissent dans le côlon.

Le rythme de la surveillance endoscopique et sa durée ont fait l'objet de nombreuses études et de réunions de consensus. Cette politique de surveillance repose sur la fréquence de la récurrence des adénomes chiffrée dans plusieurs études de cohortes. Il ne faut pas oublier que la coloscopie peut parfois se compliquer d'accidents graves et que le bénéfice d'une surveillance "trop intensive" pourrait, en effet, être diminué par ces complications.

Une coloscopie totale est généralement recommandée dans l'année qui suit l'exérèse d'un cancer colorectal. Si cette coloscopie ne retrouve pas d'adénome sur un côlon bien préparé, l'intervalle entre les examens peut ensuite certainement être espacé à tous les 3 à 5 ans.

Après polypectomie, les groupes d'experts américains recommandent une coloscopie de contrôle à 3 ans chez les sujets ayant un adénome de plus de 1 cm de diamètre ou au moins 2 adénomes. Si elle est normale, une deuxième endoscopie est proposée 5 ans plus tard (**Polus, 2003**).

6. Symptômes

Quel que soit votre âge, les symptômes suivants doivent vous inciter à consulter un médecin:

1. Un changement dans les habitudes intestinales comme la diarrhée, la constipation ou le rétrécissement des selles (féces) qui dure plus de quelques jours.
2. Une sensation de besoin d'aller à la selle qui n'est pas soulagée par la défécation.
3. Saignement rectal avec du sang rouge vif

4. Présence de sang dans les selles, qui peut leur donner un aspect sombre.
5. Crampes ou douleurs abdominales (ventre)
6. Faiblesse et fatigue
7. Perte de poids involontaire

Bien que les personnes atteintes d'un cancer colorectal puissent ne pas présenter de saignements rectaux ou de sang dans les selles, ce sont, pour beaucoup, les signes les plus identifiables de la maladie.

Ces symptômes surviennent lorsque le cancer se répand dans le tube digestif. Cela peut se produire très lentement, au fil des années, et il se peut donc que la présence de sang dans les selles ne soit même pas perceptible.

Au fil du temps, cette perte continue de sang peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges, une affection appelée anémie.

Les analyses de sang qui diagnostiquent l'anémie peuvent être la première étape du processus de diagnostic du cancer du côlon ou du rectum (**Desange, 2022**).

7. Diagnostique et dépistage

Le cancer colorectal est le 3ème cancer dans le monde. Sa carcinogenèse implique des facteurs génétiques et environnementaux. Son dépistage repose sur plusieurs méthodes selon la politique du pays concerné. Les tests de détection du sang dans les selles sont les plus largement utilisés avec l'avènement des nouveaux tests immunologiques des selles plus sensibles, permettant de réduire significativement la mortalité et l'incidence de ce cancer (**Lahmidani et al., 2017**).

Parmi les méthodes actuelles de dépistage des CCR les plus fréquents :

7.1. Coloscopie

La coloscopie est un examen à visée diagnostique ou thérapeutique fréquent. Son indication principale est la recherche d'un cancer colorectal ou l'exérèse de polypes. Il est le plus souvent réalisé sous anesthésie générale, en ambulatoire, et nécessite une surveillance post-intervention (**Caroline, 2018**).

Les polypes peuvent être enlevés au cours d'une coloscopie (un tube avec une lumière est passé par l'anus, dans le rectum (la partie la plus inférieure du colon), et dans le colon, permettant au médecin d'examiner la surface intérieure du colon à la recherche d'irrégularités, de polypes, ou de lésions cancéreuses.

Les polypes enlevés sont envoyés à un anatomo-pathologiste qui recherche la présence d'un cancer dans le polype. Si un cancer est présent, les médecins recommanderont un protocole de traitement en fonction de l'étendue du cancer du colon et de sa diffusion. L'ablation du polype durant la coloscopie peut être suffisante. Le traitement du cancer du colon implique habituellement la chirurgie, suivie probablement de chimiothérapie (Janet *et al.*, 2008).



Figure 9: Endoscopie digestive (Simpson, 2021).

7.2. Recto-sigmoïdoscopie

La rectosigmoïdoscopie est une exploration visuelle, qui sert à mettre en évidence des lésions du rectum et du colon sigmoïde. Elle est utile à votre médecin, pour déterminer l'origine de vos symptômes ou pour dépister des lésions précancéreuses.

C'est actuellement l'examen de référence pour mettre en évidence d'éventuelles lésions du côlon. Elle permet également de les biopsier (prélèvement d'un fragment de tissu pour l'étudier au microscope) ou parfois de les enlever (polypes ...). Par ailleurs, l'ablation de polypes (ou de tumeurs) ne prévient pas une éventuelle récurrence. De nouvelles rectosigmoïdoscopies pourront donc s'avérer parfois nécessaires (Boyer, 1998).

7.3. Dosage des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des molécules biochimiques exprimées par des cellules tumorales ou par d'autres cellules du corps de l'hôte, en réponse à un cancer ou à certaines affections bénignes.

Ces molécules ou substances sont libérées dans un liquide de l'organisme (sang, urine, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien...) où leurs concentrations peuvent être utilisées pour déterminer la présence d'une tumeur ou tissu normal et peuvent être mesurées quantitativement par un dosage pour spécifier si situation précancéreuse ou cancéreuse.

La présence d'une de ces molécules, détectée par différentes approches, va servir d'indicateur biochimique, de "marqueur" de la présence de la tumeur cancéreuse (Chikouche, 2021).

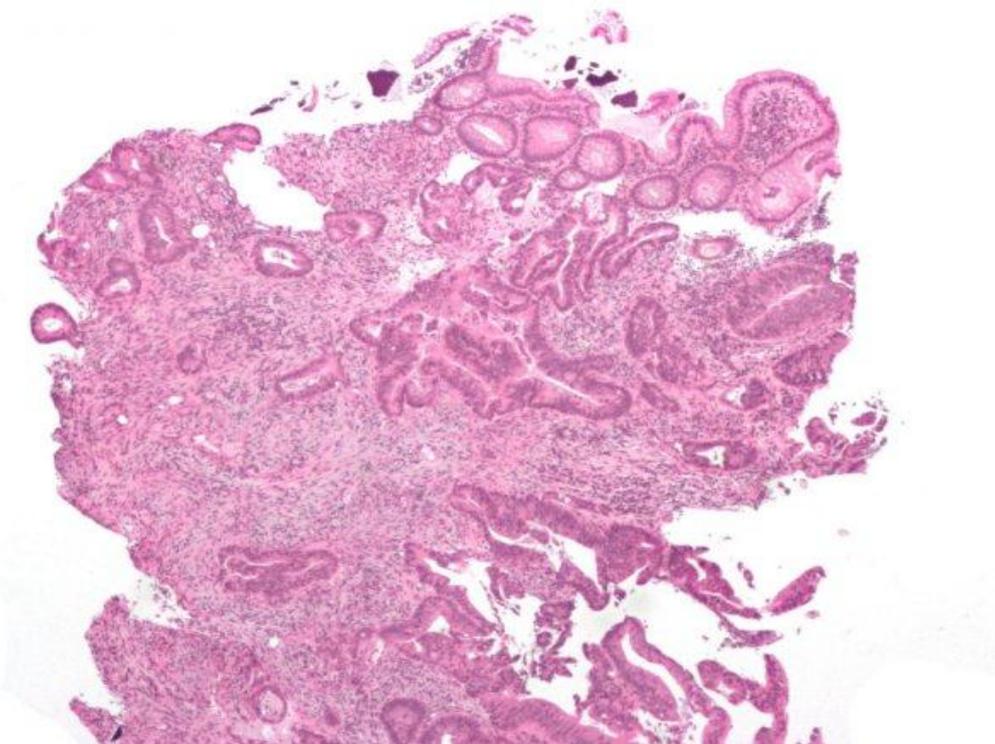


Figure 10: Adénocarcinome invasif, le type le plus fréquent de cancer colorectal. (Christine, 2019).

7.4 La radiographie:

Le lavement baryté

Cet examen étudie le gros intestin appelé aussi côlon. Il recherche des anomalies dont le tube digestif peut être atteint tels que des tumeurs, polypes, diverticules mais aussi des inflammations ou infections de la paroi.

C'est un examen radiographique qui utilise les rayons x et un produit de contraste à base de baryte. Son principe consiste à opacifier et visualiser le gros intestin. La baryte est introduite dans le côlon par une petite canule mise dans l'anus. Elle progresse dans tout le colon et tapisse ses parois qui seront visibles sur les clichés grâce aux propriétés radio opaques de ce produit.

La salle de lavement baryté est constituée de:

- L'appareil qui se compose d'une table basculante au-dessus de laquelle un bras articulé muni du tube à rayons x se déplace.
- Le pupitre de commande derrière lequel se trouve le personnel médical et qui est séparé du reste de la pièce par une vitre plombée.

Cet examen présente l'avantage d'étudier le gros intestin de façon non agressive. IL est rapide et non douloureux.Cependant, il ne permet pas de faire des prélèvements des zones suspectes et est moins précis qu'un examen endoscopique (coloscopie). La préparation nécessaire est astreignante (**Ronze, 2017**).

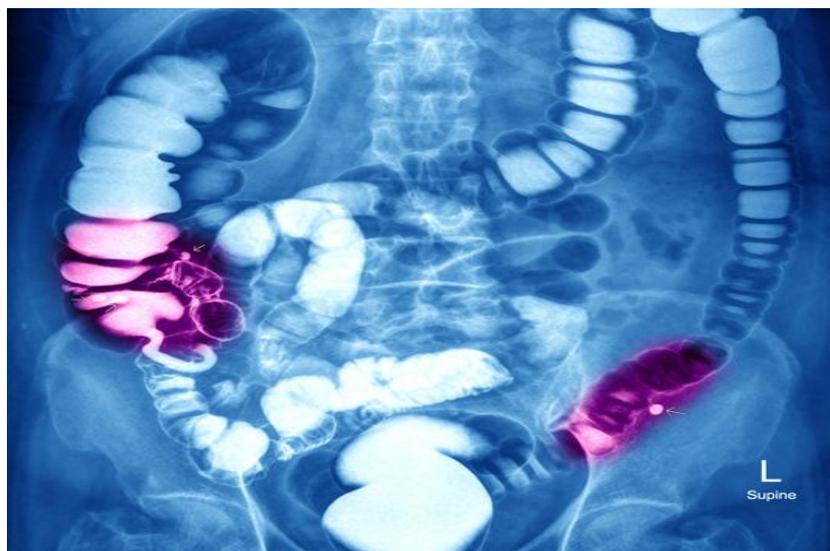


Figure 11: Une image de la radiographie. (www.gidoctor.com) 400 x375

8. Prévention

Actuellement, deux stratégies de prévention principales du cancer colorectal sont en action :

- la prévention secondaire du cancer colorectal Elle concerne les patients aux antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal. La surveillance de ces patients par coloscopie permet l'éradication des nouveaux adénomes qui apparaissent dans le côlon
- la prévention primaire elle concerne les principaux facteurs modulant le risque de cancer colorectal, facteurs protecteurs et facteurs délétères. Leur connaissance permet ensuite une politique de prévention du risque par des conseils appropriés, voire même des politiques actives d'intervention.

Nous proposons de revoir les données actuelles concernant ces différents facteurs. Nous parlerons également de la chimioprévention possible du cancer colorectal, en particulier par les dérivés de l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Polus et al., 2003**).

9. Traitement

Le traitement du cancer colorectal peut utiliser plusieurs techniques. Le choix du traitement dépend de la taille de la tumeur, de son stade, de son extension, de l'âge et de l'état général du patient

Le choix du traitement a lieu au cours de réunions de concertations pluridisciplinaires réunissant un chirurgien digestif, un oncologue, un radiothérapeute et tout autre professionnel de santé dont l'expertise pourrait apporter un bénéfice au patient (**Christine, 2019**).

9.1. La chirurgie

Dans tous les cas, la chirurgie du cancer colorectal doit être la plus conservatrice possible. Dans l'objectif de réduire une récurrence, cet acte opératoire peut être complété par d'autres interventions pour retirer les métastases. L'opération du cancer colorectal consiste à retirer la partie du côlon malade. Après cette ablation, le chirurgien va relier les parties saines du gros intestin entre elles. Cet acte s'appelle l'anastomose.

Dans certains cas, en plus de la résection de la tumeur, une stomie sera réalisée. C'est une ablation de tout ou partie du côlon ou du rectum, le chirurgien posera un anus artificiel en effet, par cette opération, les chirurgiens retirent le cancer primitif, foyer initial de développement des tumeurs.

Cette intervention chirurgicale permet d'augmenter les chances de guérison et de réduire le risque de rechute. Selon le protocole de soins fixé par la réunion de concertation pluridisciplinaire et pour réduire le risque de récurrence, l'opération est souvent complétée par une chimiothérapie du cancer colorectal et de la radiothérapie.

Ces deux traitements contre les tumeurs vont se compléter entre-eux pour tuer le maximum de cellules cancéreuses. Chacun de ces traitements peut avoir des complications et effets secondaires (**Lorniac, 2020**).

9.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie pour le cancer colorectal est palliative, autrement dit, le cours de la chimiothérapie ne détruit pas le cancer, mais réduit sa taille et ses métastases, ce qui améliore considérablement la vie des patients.

Pour mener la chimiothérapie, utilisez des schémas spéciaux qui sont faits en fonction de l'âge du patient, le stade et la forme du cancer et d'autres caractéristiques du corps. Le plus souvent, le 5-fluorouracile et le Ftorafur sont utilisés pour le traitement. Le seuil de survie à cinq ans des patients est de 50-60% (**portnov, 2021**).

La chimiothérapie pour le cancer de l'intestin peut être utilisée avant la chirurgie ou après la chirurgie. Les médicaments antitumoraux détruisent efficacement les métastases à distance et empêchent la récurrence de la maladie (sous condition de l'ablation chirurgicale de la tumeur) (**portnov, 2021**).

9.3. Radiothérapie

Parmi les cancers colorectaux, la radiothérapie tient un rôle important dans le plan thérapeutique des cancers du rectum. Selon l'extension du cancer du rectum, il se peut que votre médecin vous réfère en radiothérapie. Le rôle de ce traitement est de diminuer les récurrences locales de la maladie. L'irradiation locale dans la région du petit bassin peut avoir lieu avant ou après l'opération et peut être combinée ou non avec la chimiothérapie. La radiation facilite l'ablation complète de la tumeur lorsqu'elle a lieu avant l'opération et elle aide à éliminer les cellules cancéreuses résiduelles dans la région du petit bassin lorsque le traitement se fait après la chirurgie rectale.

La radiothérapie peut aussi être utile si le cancer colorectal devient métastatique et s'est étendu à l'extérieur de l'intestin, par exemple aux os. Le rôle du traitement de radiothérapie est alors de cibler une zone précise pour pallier aux symptômes tels que de la douleur (**Ouellet, 2001**).

9.4. Thérapie ciblée

Les thérapies dites « ciblées » constituent une évolution majeure de ces dernières années en cancérologie en général et en cancérologie digestive en particulier. Ces thérapeutiques sortent du cadre habituel de la chimiothérapie anticancéreuse, dont le principe consiste à détruire les cellules en voie de multiplication, pour entrer dans le domaine des cibles moléculaires à l'origine des proliférations tumorales. Les thérapeutiques « ciblées » devraient, au moins en théorie, avoir une spécificité d'action, dirigée contre les cellules tumorales par rapport aux cellules saines, contrairement à la chimiothérapie cytotoxique. Cette spécificité d'action permet d'obtenir un meilleur rapport efficacité / tolérance du traitement.

Dans les cancers colorectaux métastatiques deux thérapies ciblées ont démontré leur efficacité en situation métastatique:

– Les molécules ciblées sur le récepteur EGF (Epidermal Growth Factor). Ce sont :

le cétuximab (ERBITUX®), l'erlotinib (TARCEVA®) et le gefitinib (IRESSA®).

– Un anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor):

le bevacizumab (AVASTIN®) (**Louvet, 2005**).

CHAPITRE III

PUNICA GRANATUM

1. Présentation de la plante *Punica granatum*

1.1. Distribution géographique

A l'heure actuelle, le retour à la nature est le choix de tout le monde, vu les effets indésirables des produits chimiques et apparentés. Le sol algérien fructueux donnant vie à de nombreuses plantes et fruits dont les bienfaits sont très connus. Le grenadier *Punica granatum* a été largement cultivé dans toute notre région qui est un arbuste originaire du Moyen orient et de l'Asie lié à des mythes populaires et symbole d'ambition et de prospérité, Les grenades ont été largement utilisées dans la médecine populaire de nombreuses cultures. C'est un fruit ancien avec une histoire médicale illustre et a fait l'objet de critiques classiques. Le fruit peut être divisé en plusieurs compartiments : graine, jus, pelé, feuilles, fleurs, écorces et racines, chacune ayant une activité pharmacologique intéressante.

Actuellement cet arbre est exploité en industrie pharmaceutique pour ses propriétés apaisantes digestives, anti-inflammatoires, anti oxydantes, antibactérienne, cicatrisante et antiseptique. Donc, l'utilisation des plantes médicinales devrait être encouragée et le public doit être mieux informé sur les effets indésirables (**Benkherbache, 2021**).

Les pays où à l'heure actuelle la culture du Grenadier est pratiquée sur une vaste échelle sont : l'Afghanistan, la Perse, le Turkestan, la Turquie, la Transcaucasie et les Indes. On peut dire la même chose des pays situés dans la zone méditerranéenne comme : l'Espagne, l'Italie, les îles de la Méditerranée, la Grèce, l'Archipel Grec, l'Algérie, la Tunisie et surtout le Maroc (**Evreinoff, 1949**).



Figure 12: le fruit du grenadier (*Punica granatum*) (Shaikley, 2010).

2. Description botanique de *Punica granatum*

a) Aspect général

Le grenadier forme naturellement un arbrisseau ou un sous-arbrisseau (**Faria et Calhau, 2010**). Un arbre adulte peut atteindre entre 5 et 10m de haut, touffu (**Hollande et al., 2009**), très ramifié depuis la base du tronc et il est plus ou moins épineux. Le tronc est tortueux, à écorce grisâtre qui se ramifie en branches irrégulières, légèrement épineuses au sommet. Généralement, sa durée de vie est extrêmement longue (**Morton, 1987 ; Fawole et Opara, 2013**).

b) Les feuilles

Les feuilles du grenadier sont opposées. Elles peuvent avoir une disposition alterne sur les rejets ou être en touffes sur les pousses courtes. Elles sont glabres sur les deux faces (**Wald, 2009**).

c) Les fleurs

Les fleurs du grenadier portent également le nom de balaustes. Elles sont très ornementales. Les fleurs rouge pourpre ou grenat, d'aspect froissé, portées par un court pédoncule, solitaires à l'aisselle des feuilles ou réunies par groupe de deux ou trois au sommet des branches (**Ashton, 2006 ;Hollande et al., 2009**). La période de floraison est variable en fonction des variétés et des conditions géographiques. Elle se produit généralement entre Mars-Avril et Juin- aout. Elle dure jusqu'à 10- 12 semaines (**Fawole et Opara, 2013 ; Hmid, 2013**).

d) L'écorce de la racine

L'écorce de la racine se présente sous forme de fragments irréguliers, plus ou moins enroulés ou cintrés, d'un millimètre d'épaisseur environ. La face externe gris jaunâtre ou brunâtre montre de larges écailles subéreuses, des rides ou de larges fissures (**Wald, 2009**).

e) L'écorce de la tige

L'écorce de la tige se présente généralement en fragments tuyautés ou cintrés, plus long que ceux de la racine, à surface externe soit lisse et intacte, soit rugueuse et crevassée, pourvue de nombreuses lenticelles arrondies. Les plaques subéreuses minces sont plus petites que dans la racine (**Wald, 2009**).

f) Les fruits

Le fruit possède dans ses différentes parties : écorce, membranes blanches, arilles et pépins. de nombreux composés chimiques (**calin et carbouneli , 2005**).

Le fruit du grenadier, la grenade, est un balauste, baie complexe (**Chakass et al., 2007**), presque ronde et charnue de la taille d'une pomme ou d'une orange. Elle mesure entre 6 et 12 cm de large alors que le poids varie entre 200 et 650 grammes (**Holland et al., 2009; Pande et Akoh, 2016**).

g) L'écorce du fruit

L'écorce du fruit du grenadier est également appelée *malicorium*. Il s'agit de la partie dure du fruit. Elle est généralement utilisée séchée, sous la forme de morceaux brunâtres ou vert rougeâtre à l'extérieur, un peu verruqueux, brillants, jaunâtres sur la face intérieure concave, portant souvent l'empreinte des graines qui y étaient appliquées. Ces fragments sont de consistance coriace. Ils sont formés d'un parenchyme de cellules à parois minces, au milieu desquelles on distingue des groupes de cellules pierreuses et des faisceaux fibro-vasculaires. La saveur de l'écorce de grenade est amère et astringente (**D'Archivio et al., 2007**).

3. Composition chimique de l'écorce de la grenade ou *malicorium* et la membrane blanche

Environ 50% du poids total de la grenade correspond à l'écorce et aux membranes blanches, qui sont une source très importante de composés bioactifs tels les poly phénols, les flavonoïdes, les ellagitanins, les proantocianidines et les minéraux, essentiellement du potassium, de l'azote, du calcium, du phosphore, du magnésium et du sodium (**calin et carbouneli , 2005**).

L'écorce coriace et plutôt épaisse est jaune dans certaine variétés (**Quebec, 1996**).

Elle peut reformées jusqu'à 28% des tanins (**Fournier, 1948**).

L'écorce, riche en substances antimicrobiennes et antioxydantes, protège le fruit des prédateurs et des agressions du rayonnement solaire (**Curtay et al., 2008**).



Figure13: L'écorce et la membrane blanche de la grenade

4. Nom de la plante

-L'ancienne dénomination sémitique de la Grenade fut « *rimmon* » d'où les Arabes ont fait « *rumman* ».

-La dénomination portugaise « *romma* » ou « *rumman* » est dérivée de la même souche.

- Les Romains premièrement la dénommaient : « *malum punicum* » (= pomme punique ou pomme de Carthage) puis ce fut le nom « *granatum* » qui a remplacé la première dénomination. De ces deux mots « *punicum* » et « *granatuni* ».

- **Von Linné** a créé le nom botanique actuel : « *punica granatum* ».

-Dans tous les pays où la langue espagnole est répandue, ce fruit porte le nom : « *granada* ».

- Dans le Proche-Orient (Perse, Turquie, Syrie, etc .), dans l'Asie Centrale (Turkestan, Afghanistan) et aux Indes, la dénomination la plus courante du fruit est : « *anar* » (**Evreinoff, 1949**).

5. Classification botanique

Le grenadier, *Punicagranatum*, a été décrit par Linné et introduit dans sa classification en 1753 (Ben Abdennebi , 2012).

- ✓ **Embranchement** : *Spermaphytes*
- ✓ **Sous-embranchement** : *Angiospermes*
- ✓ **Classe** : *Magnoliopsida*
- ✓ **Ordre** : *Myrtales*
- ✓ **Famille** : *Punicaceae*
- ✓ **Genre** : *Punica*
- ✓ **Espèce** : *Punica granatum*

6. Les données thérapeutiques et les activités biologiques

Le grenadier est utilisé depuis des centaines d'années en médecine traditionnelle. La grande diversité des propriétés qui lui sont attribuées laisse à penser que cet arbre est une véritable panacée (Bernard, 2001).

6.1. Activité antioxydante

Le jus de grenade et les extraits de graines du grenadier ont 2 à 3 fois la capacité antioxydant du thé vert ou du vin rouge en piégeant les radicaux libres et en diminuant le stress oxydatif des macrophages et la peroxydation lipidique chez les animaux (Basu et Penugonda, 2009) Dans le jus de grenade les principaux poly phénols antioxydants sont les ellagitannins et les anthocyanines. Les ellagitannins comptent pour 92% de l'activité antioxydant du jus de grenade et sont concentrés dans l'écorce, les membranes et les moelles du fruit (Seeram *et al.*, 2004).

6.2. Activité anti-inflammatoire

L'huile de graines pressées du grenadier inhibe la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. La cyclo-oxygénase, enzyme clé dans la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines (principaux médiateurs de l'inflammation), a été inhibée de 37% par l'extrait d'huile de graines pressées. La lipooxygénase, qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en leukotriènes, aussi médiateurs importants de l'inflammation, ont été inhibés de 75% par le même extrait (Schubert *et al.*, 1999).

6.3. Activité anticancéreuse

Des études *in vivo* utilisant des lignées cellulaires du cancer de la prostate ont montré que divers extraits de grenadier (jus, huile de graine, écorce) inhibent potentiellement la prolifération et l'envahissement des cellules cancéreuses, causent une perturbation du cycle cellulaire, induisent l'apoptose et inhibent le développement de la tumeur (**Albrecht et al., 2004**). Le mécanisme anticarcinogénique du grenadier peut être expliqué par une modulation des protéines régulatrices de l'apoptose (**Malik et al., 2005**).

6.4. Activité antiulcéreuse

L'écorce de grenade séchée en poudre présente un traitement efficace contre l'acidité d'estomac et l'ulcère d'estomac (**Championnière, 1850**). L'extrait de peau de grenade possède une activité inhibitrice des ulcères de l'estomac induits par l'aspirine et l'éthanol grâce à ses propriétés anti oxydantes (**Ajaikumar et al., 2005**).

6.5. Action cicatrisante de la grenade

Comparé à un produit topique antibactérien du commerce, une préparation à base d'extrait de peau de grenade (44% de composés phénoliques à 5%) permet une bonne cicatrisation, nettement visible par examen histopathologique des blessures des rats Wistar utilisés. Au bout de 10 jours, les rats traités au gel à l'extrait de peau de grenade ont été guéris alors que 16 à 18 jours sont nécessaires à la cicatrisation des rats témoins. Les analyses par HPLC montrent que les composants majoritaires de l'extrait sont la catéchine et l'acide gallique, molécules qui pourraient donc avoir un intérêt dermatologique (**Murphy, 2004**).

6.7. Autres propriétés de grenade

Certaines études rapportent que l'écorce, les racines, les feuilles, les fleurs et le tronc ont des effets médicinaux bénéfiques sur certaines pathologies, les maladies cardiovasculaires (effet anti-athérogène) (**Holland et al., 2009 ; Akpinar-Bayizit et al., 2012**), le diabète (**Sreekumar et al., 2014**), la maladie d'Alzheimer (**Jurenka, 2008**), le Sida (**Lee et Watson, 1998 ; Neurath et al., 2004**), la dysfonction érectile ainsi que des propriétés oestrogéniques (**Ahmed et al., 2013**).

PARTIE PRATIQUE

1. Objectifs et intérêts de l'expérience

A partir des chapitres précédents, la plante *punica granatum* présente plusieurs possibilités d'utilisation comme produits pharmaceutiques: anti tumoraux, anti-inflammatoires, hypotenseurs, antibactériens et anti diabétiques. Le but de notre étude était d'évaluer l'activité chimio préventive de l'extrait aqueux sec de l'écorce de *punica granatum* sur le cancer colique chez le rat induit par le carcinogène diméthylhydrazine (DMH).

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériel animal et conditions d'élevage

Cette étude a été réalisée sur un groupe de 17 rats femelles *Albinos wistar*, ayant un poids entre 123 et 217g, fournis par l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie, Université frères Mentouri de Constantine.

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 2 semaines aux conditions de l'animalerie (une température de 20°C une humidité de 40 à 60%, une source lumineuse artificielle).

L'élevage des rats a été réalisé dans des cages en plastique, dans une pièce ventilée avec un régime alimentaire standard.

Les cages ont été nettoyées 3 à 4 fois par semaine de façon permanente pour éviter la contamination microbienne et toutes infections, ainsi que pour assurer le confort et le bon état physique des rats, elles ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard.

2.2. Matériel végétal : l'écorce de grenade

2.2.1. Préparation de la poudre de l'écorce du grenade

Le matériel végétal utilisé au cours de notre étude s'agit des écorces de fruits de *Punica granatum* (Le grenade), achetée au niveau du marché local. Les fruits une fois récoltés, ont été soumis à un nettoyage à la main afin d'éliminer toute trace de poussière, puis ont été soumis à un pelage manuel. Les écorces sont mises aux conditions de séchages à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température ambiante pendant 3 semaines afin de préserver au maximum l'intégrité des molécules. Les écorces ont été broyée en poudre très fine à l'aide d'un moulin électrique, puis conservée dans des récipients hermétiques à une température ambiante jusqu'à la préparation de l'extrait aqueux sec.

2.2.2. Préparation de l'extrait aqueux sec

L'extrait aqueux sec de l'écorce de *Punica granatum* est obtenu par décoction de la poudre végétale avec de l'eau distillée.

Une quantité de 60g de poudre est mélangé avec 600ml de l'eau distillée, le mélange a été ensuite chauffé à ébullition de 100°C sur une plaque chauffante et maintenu sous agitation dans un bicher couvert pendant 30m.

Après refroidissement, le mélange a été filtré sous vide en deux étapes : la première se fait à travers un tissu mousseline, la deuxième par utilisation d'un papier Wattman. Puis, les filtrats ont été évaporés dans une étuve à 40°C pendant 24h.

L'extrait sec obtenu après évaporation a été gratté à l'aide d'un bistouri (scalpel), puis conservé dans une boîte en verre hermétiquement fermée et envelopper de papier aluminium afin qu'il soit à l'abri de la lumière pour une utilisation ultérieure. Les extraits secs ont été conservés à 4°C.

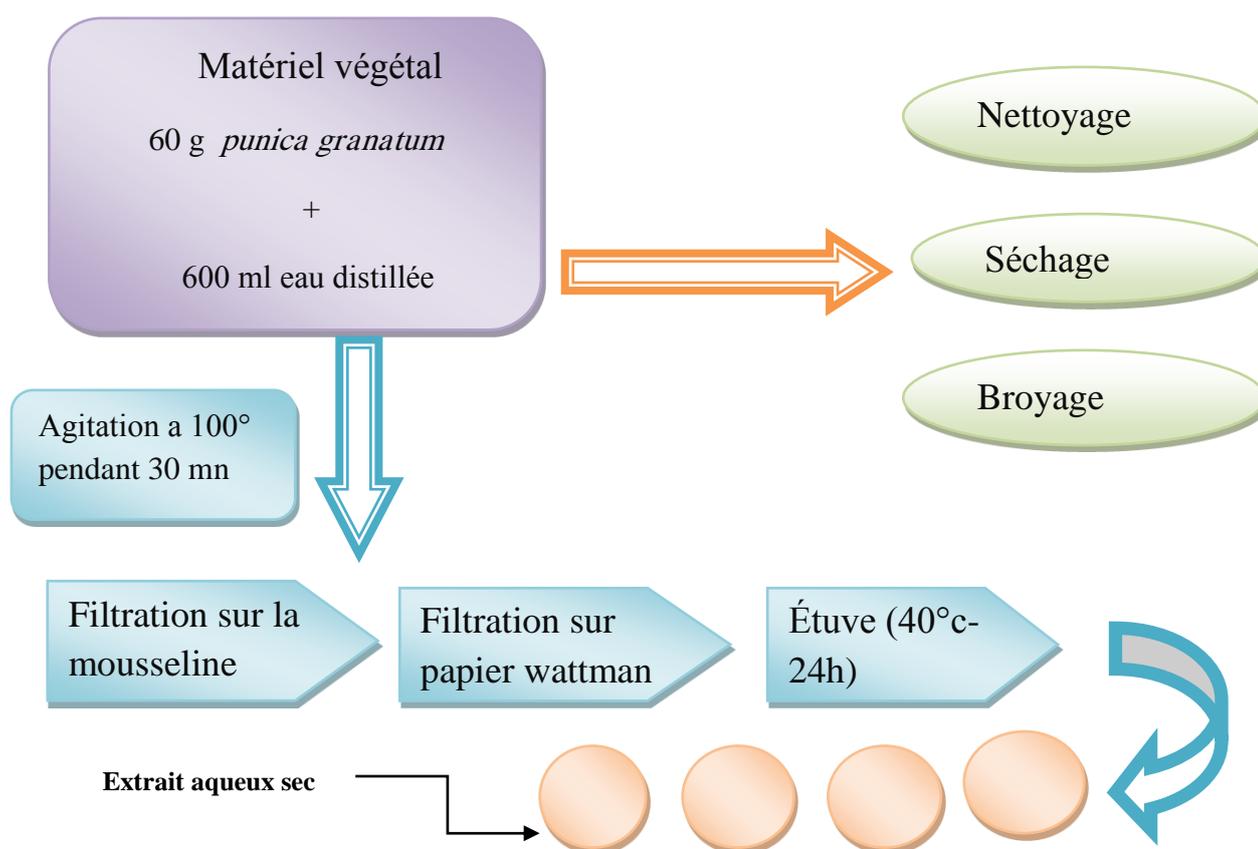


Figure 14 : protocole récapitulatif de l'extraction par décoction

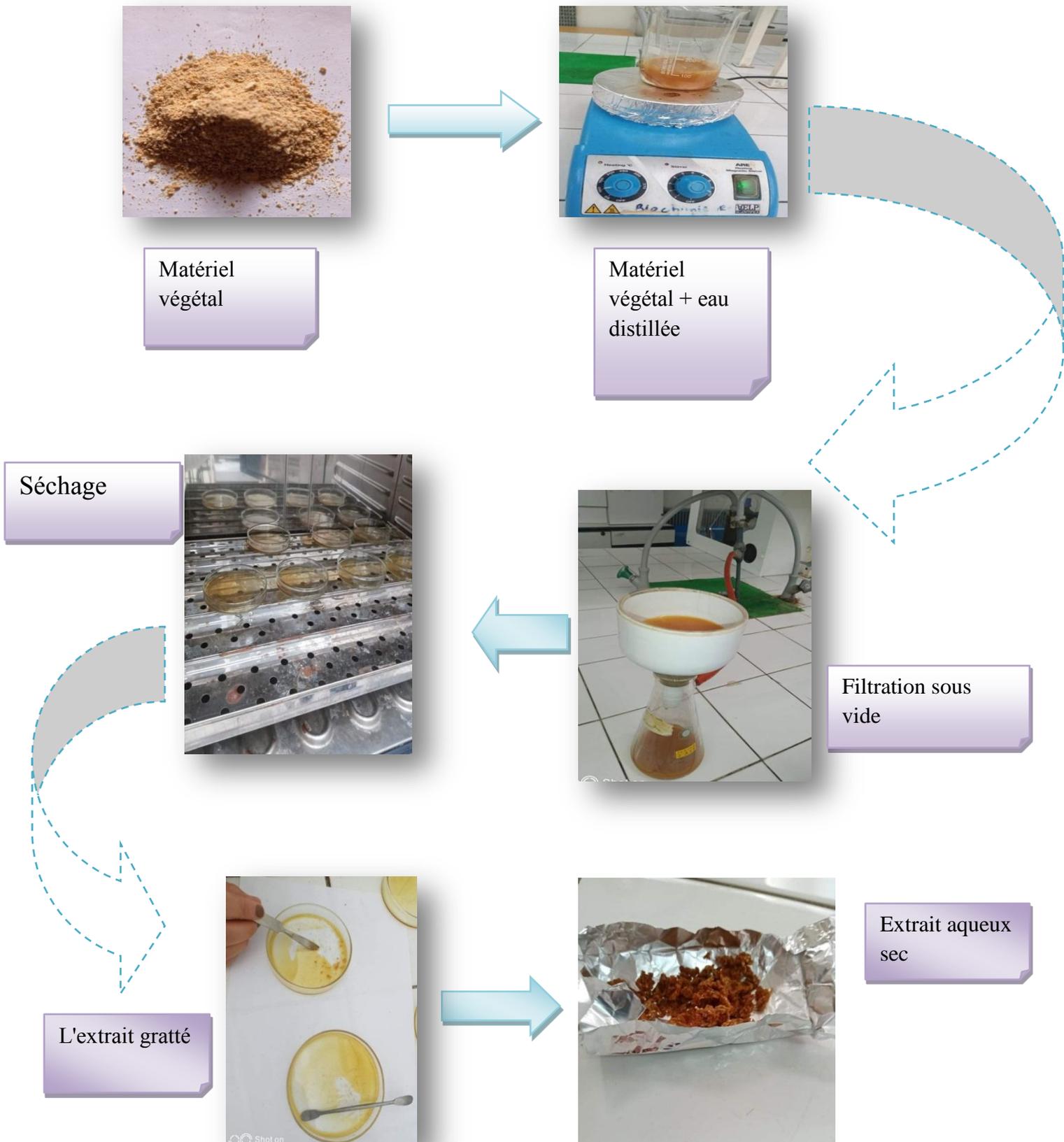


Figure 15: Préparation de l'extrait aqueux sec (photo originale)

3. Application des traitements

Pour le traitement des rats ont mélangé l'extrait sec avec de l'eau distillée selon deux doses différentes (**100mg/kg**) et (**200mg/kg**), une étude récente de toxicité aigüe par voie orale réalisé chez les poulets a montré que les extraits bruts de *Punica Granatum* peut être utilisé en toute sécurité jusqu'à la dose de 200mg/kg de poids corporel (Ahad *et al.*, 2018).

- **Préparation de la dose faible (100mg/kg)** : Une quantité de 100mg de l'extrait sec est mélangé avec 8ml de l'eau distillée, le mélange est maintenu sous agitation jusqu'à la formation d'une solution aqueuse.
- **Préparation de la dose forte (200mg/kg)** : Une quantité de 200mg de l'extrait sec est mélangé avec 8ml de l'eau distillée, le mélange est maintenu sous agitation jusqu'à la formation d'une solution aqueuse.

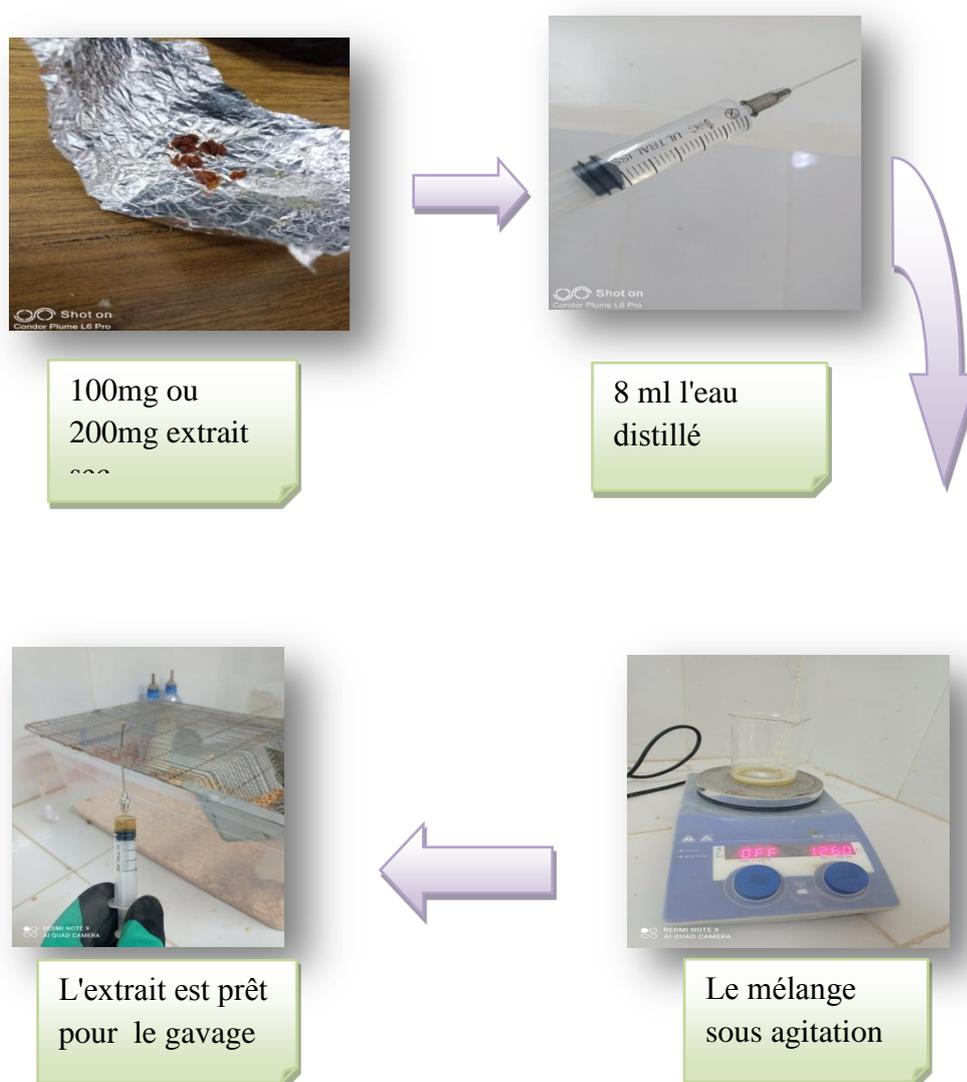


Figure 16: les étapes de préparation du traitement

3.1 Induction des lésions précancéreuses ou FCA (Foyers de Cryptes Aberrantes) :

Le cancer colique a été induit par le cancérigène du côlon DMH (La 1,2-Diméthylhydrazine) qui est un cancérigène efficace pour ; induction de tumeurs du côlon et du rectum chez le rat et la souris par des injections systémiques sous-cutanées ou intra péritonéales (**Bandaru et al., 2002**) initiation de la cancérigènes colique a été estimé par le dénombrement des lésions pré-néoplasiques de type FCA et le nombre des cryptes qui les constituent.

Les FCA se définissent par des anomalies de la muqueuse colique, mieux vues après l'application de colorant comme le bleu de méthylène à 0,2%, traduisant un aspect élargi et déformé des cryptes L'aspect endoscopique des FCA permet de les classer en formes non dysplasiques ou hyperplasiques (cryptes à lumière ronde ou ovale, associées à un élargissement de l'espace inter cryptique) et en FCA dysplasiques (cryptes à orifices à peine perceptibles, punctiformes, bordées par un épithélium épaissi)(**Heresbach et al., 2003**)

Tableau 1 : Répartition des lots et de différents traitements

| | |
|--------------------------------|--|
| Lot (1) : Témoin | Rats témoins ont reçu une injection intra péritonéale du Nacl (0,9%), 2 fois pendant 8 semaines. |
| Lot (2) : DMH (35mg/kg) | Rats ont reçu une injection intra péritonéale du carcinogène (DMH) à raison de 35mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant deux semaines. |
| Lot (3): (DMH + PG100mg/kg) | Rats ont reçu une injection intra péritonéale du carcinogène (même protocole du 2 ^{ème} lot) une semaine avant le gavage de l'extrait aqueux sec d'une dose de 100mg/kg jour par jour pendant 8 semaines. |
| Lot (4) : (DMH+ PG200mg/kg) | Rats ont reçu une injection du carcinogène (même protocole du 2 ^{ème} lot) une semaine avant le gavage de l'extrait aqueux sec d'une dose de 200mg/kg jour par jour pendant 8 semaines. |

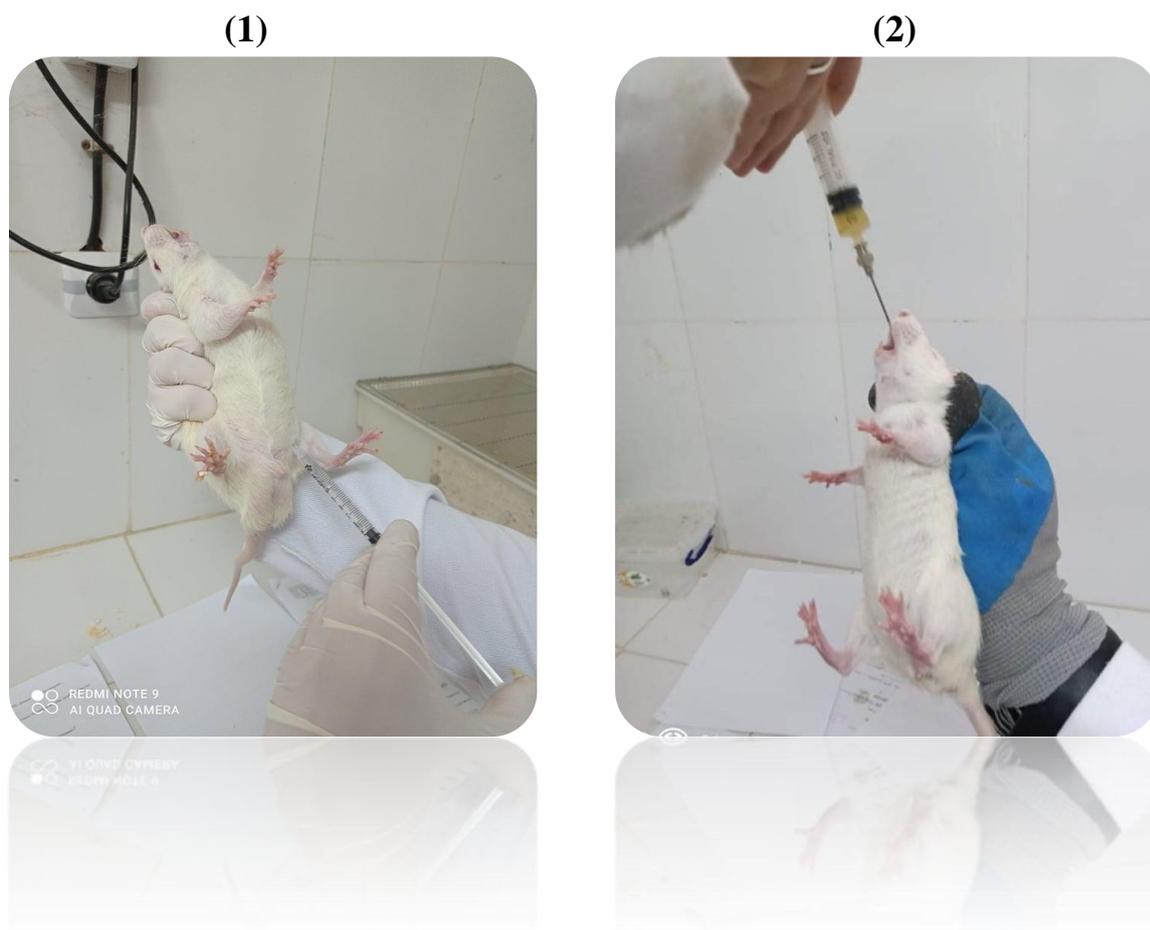


Figure 17:(1) injection intra péritonéale de DMH aux rats des lots (2, 3 et 4)

(2) administration de l'extrait par gavage aux rats des lots (3 et 4)

4. Dissection et prélèvement des organes

4.1. Dissection des Rats

Après 8 semaines du traitement, les rats sont anesthésiés par le chloroforme pendant 5 minutes jusqu'à ce qu'ils s'évanouissent puis ils sont fixés en décubitus dorsal sur une plaque en liège, une incision est pratiquée de l'orifice urogénital jusqu'au cou.

Le prélèvement des côlons est réalisé soigneusement, et immédiatement après dissection des rats, puis sont lavés avec une solution fraîche du NaCl à 0,9 % et débarrassés de leurs tissus adipeux puis pesés.

Ensuite, les côlons sont ouvertes longitudinalement est coupée en deux morceaux correspond en deux segments (le *Caecum* et le segment distal) soit 2 à 3 fragments de côlons

pour chaque rat, puis les fragments sont fixés à plat sur du papier wattman dans du formole à 10% pendant 48 heures pour observation microscopique.



Figure 18: Prélèvement des côlons après anesthésie et dissection des rats

4.2 Coloration et lecture des lésions

Avant observation les côlons sont colorés avec du bleu de méthylène (**0,2%**), après lavage par de l'eau distillée (chaque fragment est émergé dans le bleu de méthylène pendant 7à10 minutes), la coloration s'effectue en synchronisation à observation microscopique pour chaque fragment car les côlons se dessèche vite, puis rincer dans de l'eau distillée quelques fois à fin de diminuer la coloration. Ensuite chaque fragment est placé sur une lame et lu au microscope optique (**X10**).



Figure 19: Coloration des fragments du colon puis l'observation sous microscope

Critères de sélection des FCA par rapport à la crypte normale :

Les FCA peuvent présenter différentes caractéristiques :

- Ils sont composés une, deux, trois, quatre ou plusieurs cryptes regroupées en foyers.
- Ils présentent une coloration plus foncée.
- forme allongée, lumière des cryptes dilatée parfois tortueuse.
- Une taille 2 à 3 fois supérieure à la crypte environnante normale.
- Une paroi plus épaisse.
- Une structure surélevée par rapport au reste des cryptes.

On décide de classer les cryptes comme FCA si elle possède au moins deux critères parmi les trois principaux suivants : une coloration plus intense, une paroi épaisse, une forme allongée.

Résultats

1. Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats

Nos résultats montrent une augmentation du poids corporel et du gain de poids chez les rats de tous les lots expérimentaux (**Témoins, DMH, DMH+PG100mg/kg, DMH+PG200mg/kg**). On note également, une augmentation significative du gain de poids chez les rats traités par la dose 100mg/kg de l'extrait aqueux de *Punica granatum*, et hautement significative chez les rats traités par la dose 200mg/kg de PG par rapport aux rats traités par le DMH.

Tableau 2 : Variation du poids corporel (g) et du gain de poids des rats témoins et traités, après 8 semaines de traitement.

| | Témoin | DMH | DMH+PG 100mg/kg | DMH+PG 200mg/kg |
|----------------------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|
| Poids initial(g) | 185,3±21,75 | 175,5±17,71 | 164,8±31,33 | 181,3±44,46 |
| Poids final (g) | 197±15,98 | 202,8±19,45 | 218,8±25,71 | 239,5±22,23 |
| Gain de poids (g) | +11,7 | +27,3 | +54 * | +58,2 ** |

* Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$).

** Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$).

2. L'effet des différents traitements sur le poids des côlons

Le (**tableau 03**) présente des différents poids des caecums, ainsi que les trois segments des côlons (ascendant, transverse, et descendant), des lots **Témoin, DMH, DMH+PG 100mg/kg, DMH+PG 200mg/kg**.

Nos résultats ne révèlent aucune influence significative du traitement sur le poids des colons des rats dans tous les lots traités par rapport au lot témoin.

Tableau 03: L'effet des différents traitements sur le poids des côlons

| | Témoin | DMH | DMH+PG 100mg/kg | DMH+PG 200mg/kg |
|----------------------|------------|------------|--------------------|--------------------|
| Poids colon | 1,361±0,13 | 1,726±0,20 | 1,800±0,29 | 1,841±0,40 |
| Poids caecum | 1,250±0,02 | 1,333±0,19 | 1,371±0,30 | 1,640±0,17 |
| Poids total colon | +2,722 | +3,059 | +3,172 | +3,481 |

3. Effet de l'extrait aqueux de *Punica granatum* et du carcinogène sur le nombre total et la multiplicité des foyers de cryptes aberrantes (FCA)

Nos résultats montrent que l'incidence des lésions précancéreuses présente 100% chez les animaux traités par le carcinogène **DMH**, la dose **100mg/kg** et la dose **200mg/kg** de l'extrait aqueux de l'écorce de grenade.

Les résultats présentés par la (**figure 20**) indique qu'il existe une baisse significative (**P<0.05**) du nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **200mg/kg** de l'extrait aqueux de l'écorce en comparaison avec les rats traités par le carcinogène seul.

Les résultats indique aussi qu'il existe une diminution hautement significative (**P<0.01**) du nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **100mg/kg** de l'extrait aqueux de l'écorce en comparaison avec les rats traités par le carcinogène seul.

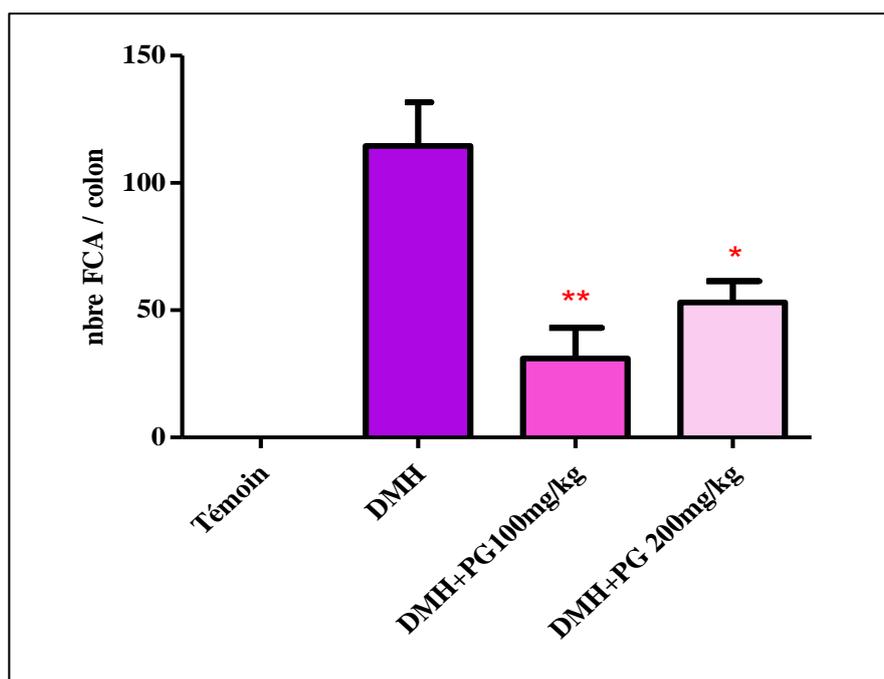


Figure 20: Effet du carcinogène et de l'extrait aqueux de *Punica granatum* le nombre total des FCA.

** (P< 0,01) : Différence hautement significative comparant au groupe DMH.

* (P< 0,05) : Différence significative comparant au groupe DMH.

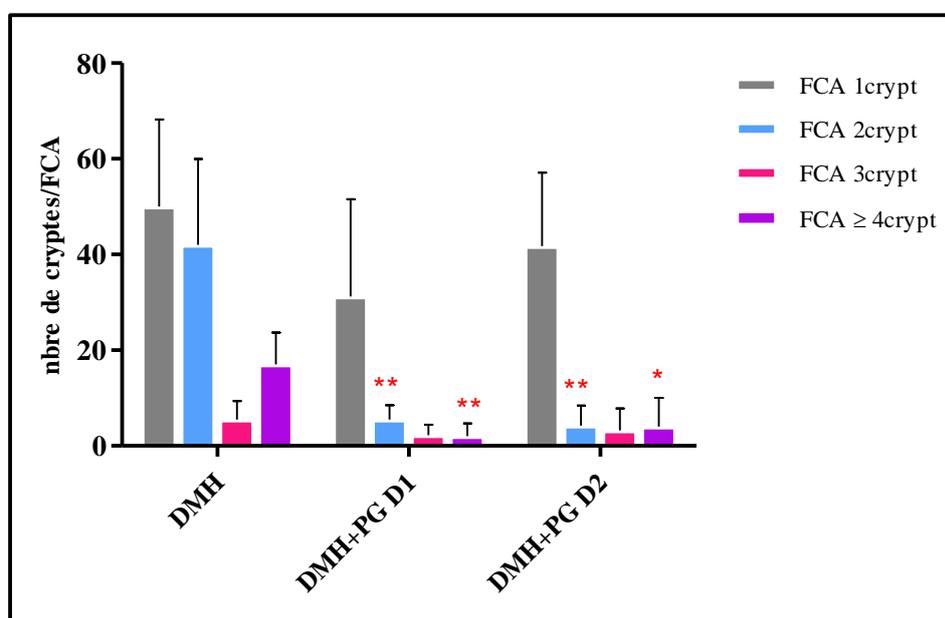


Figure 21: Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *P.grantum* sur la multiplicité des FCA induite par le carcinogène.

** (P< 0,01) : Différence hautement significative comparant au DMH.

* (P< 0,05) : Différence significative comparant au DMH.

Concernant l'effet de l'extrait sur le nombre de cryptes par foyers (ou multiplicité), on remarque microscopiquement une très grande différence dans le nombre de cryptes par foyers entre les différentes muqueuses coliques des différents lots.

Nos résultats montrent clairement que l'administration de l'extrait aqueux de *Punica granatum* a atténué significativement la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparaît dans la diminution significative des FCA à 2 cryptes et multicryptique plus marquée par la dose **100mg/kg** de l'extrait aqueux (**figure 21**).

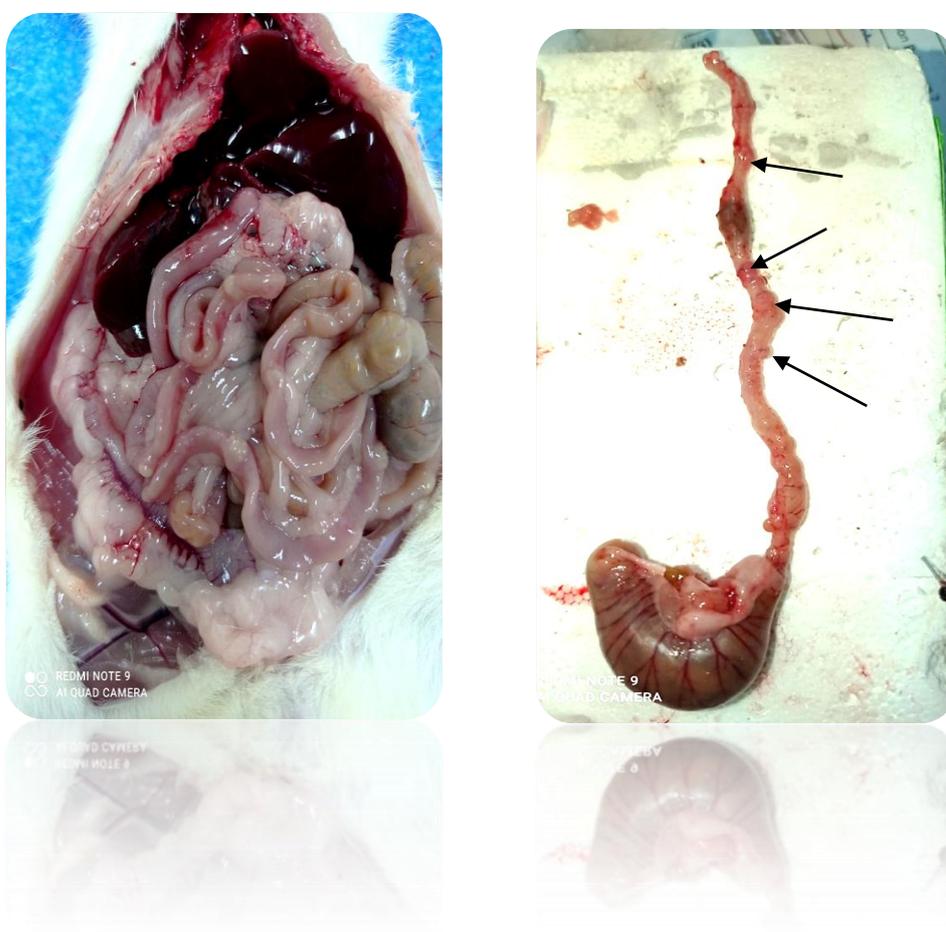


Figure 22: Vue macroscopique de colon d'un rat traité par DMH montrant la présence de tumeurs (indiqués par une flèche)

4. Effet de différents traitements sur la muqueuse colique

Après lecture au microscope optique des côlons prélevés sur les rats, on remarque que les rats témoins présente une muqueuse colique avec des cryptes intestinale normales, les rats ayant reçu une injection de carcinogène DMH, ainsi que les rats traités par le DMH

supplémenté avec l'extrait aqueux de l'écorce *Punica granatum* développent des lésions FCA sur la muqueuse de leur côlons (**figure 22**).

Les muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène **DMH**, montrent sous microscope une abondance des foyers à (1, 2, 3) cryptes, et surtout des foyers multi cryptiques (**figure 21**).

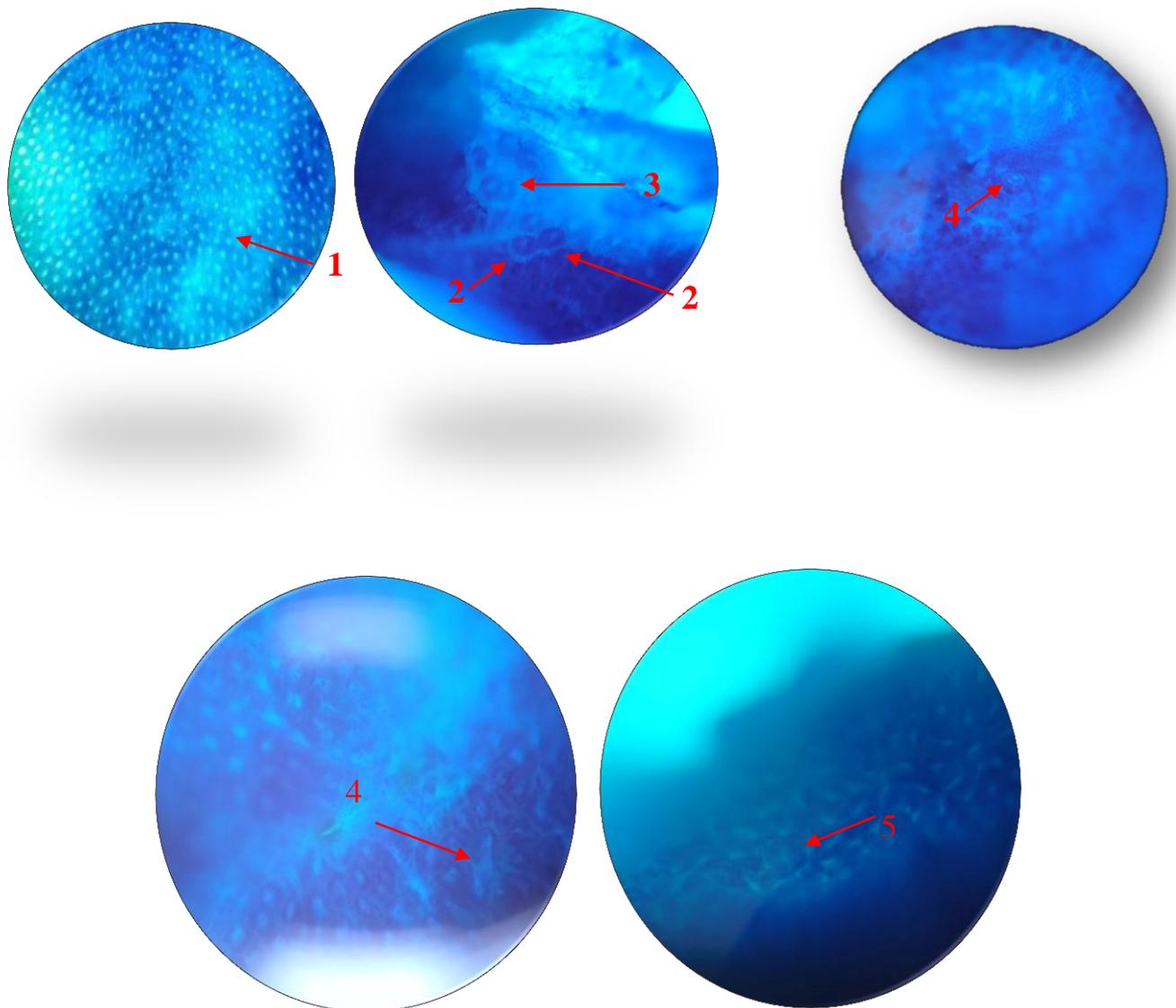


Figure 23 : Muqueuses de rats témoins et traités par le carcinogène montrant des foyers de cryptes aberrantes observées au microscope optique (10x10), après coloration au bleu de méthylène.

(1) : Cryptes normale de rat témoin.

(2) : FCA à 1 crypte aberrante.

(4) : FCA A 3 Crypte Aberrante.

(3) : FCA à 2 cryptes aberrantes.

(5) : FCA à 4 cryptes aberrantes.

(6): FCA multi cryptique

} **Muqueuses de rats traités par le DMH**

Discussion

Discussion

Les médicaments anticancéreux utilisés à ce jour pour le traitement des cancers sont associés à des réponses cliniques incohérentes, à des effets secondaires indésirables et au développement de résistance, ce qui conduit finalement à la progression et à la récurrence du cancer (**Zhang et al., 2016 ; Monisha et al., 2016**).

En effet, le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum, À la surface de ces dernières peuvent apparaître de petites tumeurs généralement bénignes, les polypes. Certains types de polypes (polypes adénomateux ou adénomes) peuvent, avec le temps, se transformer en cancer (**Lafay, 2015**).

Par ailleurs, l'utilisation de la phytothérapie chez les patients atteints de cancer a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années. Elle est utilisée pour traiter le cancer et/ou réduire la toxicité induite par les médicaments chimio thérapeutiques (**Yin et al., 2013**).

Dans ce même contexte, des études épidémiologiques ont indiqué que la consommation de grenade est inversement corrélée avec l'incidence du cancer du côlon (**Nunez-Sanchez et al., 2015**).

Le grenade, qui depuis des années a marqué par son efficacité en matière de prévention vis à vis de certaines maladies tel que celles citées dans l'étude de **Fuhrman et Aviram en 2006**, qui ont également démontré que ce fruit exerce un effet sur les plaquettes sanguines en empêchant la formation des thromboses, et pour lutter contre les maladies cardiovasculaires.

D'autre part, Ranade en 2009 a montré que la consommation de grenade permet de baisser la tension artérielle. Aussi, d'autres travaux ont prouvé que *Punica granatum* possède un effet considérablement protecteur contre beaucoup de cancers (**Hassen et al., 2021**).

Le diméthylhydrazine (DMH) et son métabolite l'azoxyméthane (AOM). Ce sont les deux cancérigènes coliques les plus utilisés. Le DMH est métabolisée dans le foie en AOM, qui est ensuite transformée en méthylazoxyméthanol. Ce dernier métabolite forme alors des ions méthyl-carbonium CH_3^+ , un électrophile qui provoque des mutations par mésappariements au niveau G-T sur l'ADN. Les tumeurs induites par l'injection d'AOM chez le rat portent des mutations sur le gène K-ras et β -catenin et ont une instabilité des microsatellites comme les tumeurs coliques (**Santarelli, 2010**).

Au cours de notre étude, nous avons constaté que le traitement par le DMH n'a induit aucune différence significative sur l'évolution des poids corporels chez les différents groupes expérimentaux. Ceci est en accord avec les travaux de **Park et al. (2007)**, **Waly et al. (2012)**, et **Benguïar,(2020)**. Ces chercheurs ont démontré que le DMH n'a aucune influence sur la masse corporelle des rats.

Nous avons constaté aussi une élévation significative du gain de poids chez les rats supplémentés par l'extrait aqueux de l'écorce de grenade, Ceci s'explique par l'effet protecteur de notre extrait par l'amélioration de l'appétit et l'augmentation du gain de poids (**Faddladdeen et Ojaimi, 2019**).

De plus, l'administration orale de l'extrait méthanolique des écorces de grenade n'a engendré aucun effet toxique en termes de prise de poids, de prise alimentaire, et des paramètres comportementaux ou biochimiques (**Bassiri Jahromi et al., 2015**).

Dans la présente étude, notre extrait n'a pas pu supprimer l'induction des foyers de cryptes aberrantes chez les rats traités par le DMH. Tous les rats traités par le carcinogène développent des foyers de cryptes aberrants (FCA) après 8 semaines de traitement. Par contre, le gavage des rats avec les doses (200mg/kg et 100mg/kg) de l'extrait aqueux a réduit significativement le nombre totale des FCA, ainsi que le nombre de cryptes par FCA (ou la multiplicité), cette dernière apparait clairement dans la diminution hautement significative des foyers à 2 cryptes et multicyptique (≥ 4 cryptes), cet effet est plus remarquable chez les rats traités par la dose 100mg/kg que chez ceux traités par 200mg/kg. Ces observations suggèrent que notre extrait possède une activité chimiopréventive où il inhibe la progression du cancer colique.

(**Albretch et al., 2004**) ont étudié l'effet de l'huile de grenade, des polyphénols de l'écorce, des membranes et du jus fermenté sur le cancer de la prostate. Tous ces agents, de manière séparée, ont inhibés la prolifération in vitro des cellules cancéreuses dont les cellules humaines de LNCaP, PC-3 et DU 145; cela démontre la puissante activité anti-tumorale des produits dérivés de la grenade sur le cancer de la prostate.

En outre, il existe des preuves que l'extrait des écorces de grenade induit une activité anti-tumorigène contre les tumeurs malignes du côlon et réduit le nombre de foyers de cryptes

aberrants (FCA) et des lésions précancéreuses développés dans le cancer du côlon induit par l'AOM (Boateng et al., 2007; Waly et al., 2012 ; Banerjee et al., 2013).

(Fjaeraa et Nanberg, 2009) ont démontré que l'acide ellagique a induit l'apoptose par rupture et altération de l'ADN au cours du cycle cellulaire (González-Sarrías *et al.*, 2009) ont suggéré que l'acide ellagique et ses métabolites, notamment les urolithines A et B, peuvent contribuer à la prévention du cancer colique. Donc, l'extrait d'écorce de grenade, pourrait constituer un traitement prometteur pour le cancer du colon.

Conclusion

Conclusion :

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité anticancéreuse de l'extrait aqueux de l'écorce de grenade (*Punica granatum*) chez des rats présentant des lésions précancéreuses induites chimiquement par un carcinogène.

Les résultats obtenus montrent :

√ Premièrement, l'injection intrapéritonéale du carcinogène DMH à une dose de **35mg/kg** du poids corporel deux fois par semaine pendant deux semaines a provoqué l'apparition et la multiplicité des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique des rats ce qui indique l'initiation du processus de la carcinogénèse colique.

√ Deuxièmement, l'administration de l'extrait aqueux de l'écorce de *Punica granatum* chez les rats injectés par le DMH semble diminuer le nombre total des FCA et la multiplicité des foyers à 2 cryptes et multi cryptiques au niveau de la muqueuse colique.

Les résultats de la présente étude ont révélé que la poudre des écorces de grenade, a un effet anticancéreux remarquable, et pourrait agir comme agent chimiopréventif contre le développement des lésions pré-cancéreuses au niveau de la muqueuse colique.

Références Bibliographiques

Abou Ali E., Chaussade S., Prat F. (2017). Diagnostic et traitement des polypes colorectaux. EMC - Gastro-entérologie: 1-2.

Ahad S., Tanveer S., Malik T. A et Nawchoo I A. (2018). Anticoccidial activity of fruit peel of *Punica Granatum* L. microbial pathogenesis.116: 78-83.

Ahmed H. H., El-Abhar H. S., Hassanin E. A. K., Abdelkader N. F., and Shalaby M. B. (2017). *Punica granatum* suppresses colon cancer through downregulation of Wnt/ β -Catenin in rat model. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 27, 627-635.

Ahmed S.A., Abood, N.H. and Al-Janabi, A.A. (2013). Antimicrobial effect of Pomegranate peels extract on some pathogenic microorganisms. *Engineering & Technology Journal*, vol 31, no 3, pp. 1-5.

Ajaikumar K. B. (2005). The inhibition of astricmucosal injury by Punicagranatum L. (pomegranate) methanolic extract. *J Ethnopharmacol.* 4;96(1-2):171-6.

Akpinar-Bayizi A., Ozcan T., Yilmaz-Ersan L. (2012). The therapeutic potential of pomegranate and its products for prevention of cancer: Cancer Prevention-From Mechanisms to Transitional Benefits, p.331- 372.

Albrecht M. Jiang., W Kumi-Diaka ,J., Lansky, E.P., Gommersall ,L.M .et Patel ,A.(2004).Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograftgrowth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food.* Fall;7(3):274-83.

Ashton R. (2006). The Incredible Pomegranate: Plant and Fruit. Third Millennium Publishing, p. 1-118.

Bandaru S., Reddy. (2002). dans *Encyclopédie du cancer (deuxième édition)*. Le 1,2-diméthylhydrazine est un cancérrogène efficace pour induction de tumeurs du Côlon et du rectum chez le rat et la souris par des injections systémiques sous- cutanées ou intra péritonéales.

Banerjee N., Kim H., Talcott S., Mertens -Talcott S. (2013). Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR, *Carcinogenesis* 34(12) 2814-22.

Basu A., Penugonda K. (2009). Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev.* 67(1):49-56.

Bassiri-Jahromi S. (2018). *Activité de Punica granatum* (grenade) dans la promotion de la santé et la prévention du cancer. *12 (1): 345.*

Ben Abdennebi A.M. (2012). Le grenadier tunisien (*Punica granatum*) stimule le transport de glucose dans les cellules musculaires C2C12 via la voie insulino-dépendante de l'Akt et la voie insulino-indépendante de l'AMPK. Diplôme – Maitrise en Pharmacologie, Université de Montréal.

Ben Abdennebi M. A. (2012). Le grenadier tunisien (*Punicagranatum*) stimule le transport de glucose dans les cellules musculaires C2C12 via la voie insulino-dépendante de l'Akt et la voie insulino-indépendante de l'AMPK. Mémoire., Fac. Med. Tunis, 82p.

Benamr, S., Mohammadine E., Niamane R., Abbassi A., Essadel A., Lahlou K., Serhane K., Taghy A., Chad B., Zizi A., Belmahi A.(1996). Resultats du traitement chirurgical du cancer du colon médecine du maghreb 1996 n°60.

Benguier R. (2020) .Effet préventif de l'écorce de grenade vis à vis du cancer du côlon chimio-induit .Thèse de doctorat en sciences biologiques .Univ. Mostaganem.

Bernard Boullard. (2001). Plantes médicinales du monde. Croyance et réalité. Éditions Estem (635) :437- 438.

Benkherbache Z. R., Benkherbache A. (2021). Mémoire présenté pour l'obtention Du diplôme de Master Académique *punica granatum*. un arbre historique, évolutions thérapeutique récentes et activités biologiques.

Bhowmik D., Gopinath H., Kumar B.P., Kumar K. (2013). Medicinal uses of *Punica granatum* and its health benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, vol 1, no 5, p. 28-35.

Boateng J., Verghese M., Shackelford L., Walker L.T., Khatiwada J., Ogutu S., Williams D.S., Jones J., Guyton M., Asiamah D., Henderson F., Grant L., DeBruce M., Johnson A., Washington S., Chawan C.B. (2007). Selected fruits reduce azoxymethane (AOM)-induced aberrant crypt foci (ACF) in Fisher 344 male rats, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 45(5) (2007) 725-32.

Boutron-Ruault MC., Laurent-Puig P. (2000). Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal. In : Rambaud JC ed. Traité de gastroentérologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences : 541-549.

Boyer. (1998). Service d'Hépatogastroentérologie, Médecine A, Chu Angers Fiche D'information Médicale Avant Réalisation D'une Rectosigmoidoscopie. Document Réalisé À Usage Interne Au CHU d'Angers À Partir Des recommandations de la SFED et de la SNFGE validation du chef de service le 11/7/98.

Braden B. (2008). Échographie intracanalair (IDUS). Dans: Christoph Frank Dietrich (Hrsg.): Endosonographie: Leitfaden und Atlas. Georg Thieme Verlag, ISBN 978-3-13-155531-1, p. 27.

Calin S. A et Carboneli B. A. (2005). La grenade cultivées en Espagne Punicalogine antioxydante du jus de grenade et de l'extrait de grenade dans les l'aliment fonctionnelle du fruit. Livre. Natural ontioxydant granatum+ et université Miguel Hernandez (EDS), Murcia Espagne, 77p.

Caroline plaza. (2018). la coloscopie .volume 32, numéro 194, février 2018, pages 22-23

Curtay J.P., Jacob L., Jung R.R., Kaplan M. (2008). Jus de grenade fermenté, la grenade, "aliment-plus" un nouvel outil puissamment cardiovasculaire et anti-cancer dans l'arsenal de la nutrithérapie. Macro pietteur (EDS), Paris, 73p.

Chakass M.A., Carbonnier-Jarreau M.C., Verhille A.M., Reduron J.P., 2007. Étude palynologique de trois variétés du grenadier (*Punica granatum*) au Liban. Acta Botanica Gallica, vol 154, no 1, p. 27-42.

Championnière J. L. (1850). Journal de médecine et de chirurgie pratique: à l'usage des mediciens praticiens. Imprimerie de Crapelet (EDS), Paris, 21p.

Chikouche A. (2021). Les marqueurs tumoraux en pratique courante. Batna J Med Sci, l'organe officiel de l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna. :8 (2):128-35.

Christine-Anne Della Valle., Emmanuel Béguier. (2019). Cancer du côlon (colorectal): symptômes, espérance de vie, causes, traitements.à 17:09.

D'Archivio M. Filesi, C. Di Benedetto R. Gargiulo R., Giovannini C., et Masella R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-dell'Istituto-Superiore-di-Sanità*. 43(4) : 348-361.

Dendane Aek Oussama. (2013). Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de master. Ghellai abdelhaq chu de tlemcen service de gastro-enterologie.

Denis B. (2015). Conference de presse septembre documents utiles formation medicale premieres resultats test oc sensor.

Desange marie. (2022). les 7 signes du cancer colorectales qui doivent vous alerter. presse santé.

Ducreux Michel. (2021). Cancer Colorectal : Les Facteurs De Risque. *Pr, Chef De Service D'oncologie Digestive À Gustave Roussy*.

Effi A. B., Dah K. J. N., Doukouré B., Kouyaté M., Guissan A. A. N., Abouna A. D., Kouï B. S., Koffi K. E., Horpock A. F. D., Diomandé M. I. J. M., Hondé M. (2011). *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* volume 5, pages 93–98. Cite this Article 107 Accesses 3 Citations.

Evreinoff V. A. (1949). *Punica Granatum* linné par fruits d'outre-mer le grenadier *punica granatum* linné. Vol . 4, no 5.

Faddladdeen KA, Ojaimi AA. (2019). Protective effect of pomegranate (*Punica granatum*) extract against diabetic changes in adult male rat liver: Histological study. *J Microsc Ultrastruct*; 7:165-70.

Faria A., Calhau C., (2010). Pomegranate in human health: An overview. In *Bioactive Foods in Promoting Health*. Chapter 23, p. 551-563.

Fawole O.A., Opara U.L. (2013). Developmental changes in maturity indices of pomegranate fruit: A descriptive review. *Scientia Horticulturae*, vol 159, p. 152-161.

Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., et al. (2020). *Observatoire mondial du cancer: « Cancer Today »*. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer.

Fjaeraa C y Nanberg E. (2009). Effect of ellagic acid on proliferation, cell adhesion and apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Biomed Pharmacother* 63: 254–261.

Fournier P. (1948). Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France. Tome II. Paul Lechevalier (EDS), 504 p.

Gelu-Simeon.Moana. Anatomie Du Tube Digestif. Disponible Sur :

[https://Drive.Google.Com/File/D/1apdoncfl4mien43wwgmahp0rgkgvfp/View.](https://drive.google.com/file/d/1apdoncfl4mien43wwgmahp0rgkgvfp/view)

Giorgetta julie. (2019). Colon : Definition, Anatomie, Schéma. *Journal Des Femmes Santé.*

González-Sarriás A., Espín JC., Tomás-Barberán FA y García-Conesa MT. (2009). Gene expression, cell cycle arrest and MAPK signaling regulation in Caco-2 cells exposed to ellagic acid and its metabolites, urolithins. *Mol Nutr Food Res* 53(6): 686–698.

Guérin Marion. (2022). journal de santé cancer du côlon : symptômes, causes, stades, comment savoir Mis à jour le 28/02/22 17:09.

Grandval Philippe. (2020). Gastro-entérologie (*Marseille*). Post'u 2020.

Hamida S. (2020). Histologie du colon et du canal anale, PDF.

Hassen Anissa., Benslama Mohamed., Et Desobry Stéphane. (2021). Influence De La Nature Du Sol Sur La Qualité Phytochimique Du Fruit Du Grenadier (*Punica Granatum L.*) *Revue Agrobiologia* 11(1): 2316-2327 .Reçu Le 24/01/2021, Révisé Le 05/06/2021, Accepté Le 19/06/2021.

Heresbach D., Heresbach N. Le Berre. (2003). Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques : une lésion précancéreuse à dépister ? Aberrant crypt foci : detection of precancerous lesion .*La lettre du l'hépto-gastroentérologue.* - n° 1 - vol. VI - janvier-février 2003.

Heresbach D., Heresbach. N. (2003). La lettre du l'hépto-gastroentérologue - n° 1 - vol. VI - janvier-février 2003.

Hmid I. (2013). Contribution à la valorisation alimentaire de la grenade marocaine (*Punica granatum L.*): caractérisation physicochimique, biochimique.

Holland D., Hatib K., Bar-Ya'akov I. (2009). Pomegranate: Botany, Horticulture, Breeding. Horticultural Reviews, vol 35, p.127- 191.r jus frais. Doctoral dissertation, Université d'Angers, France.

Ide Récap. (2016). Tout pour aborder la profession infirmière avec sérénité. Cours IFSI, fiches de soins infirmiers, astuces IDE et autres rappels de fondamentaux.

Iradj Sobhani. (2021). Affiliations et déclarations d'intérêt. La Revue du Praticien Médecine Générale: 5(1061);460-2.

Janet M., Cassio Lynn ., Richard M. (2008). polypes du colon .jama-francais 300(12),1480.

Jass JR et al. (2002). Emerging concepts in colorectal neoplasia. Gastroenterology. 123:862-76.

Jurenka J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. Alternative medicine review, vol 13, no 2, pp. 128.

Kadouri dalila. (2020).Physiologie : Le Colon. (en ligne): Wix.Site.Com.

Khan N., Afaq F., Kweon M.H., Kim K.M y Mukhtar H. (2006). Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. Carcinogenesis 28(1): 163-173.

Kinani meriem. (2014). These pour lobtontion du doctoratr en pharmacie .l'intéret de la calprotectine er de alpha-1-antitrypsine dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Lafay Lionel, Ancellin Raphaëlle. (2015). Cahiers de Nutrition et de Diététique Volume 50, Issue 5, November 2015, Pages 262-270.

Lahmidani n., hammoumi w., el yousfi m., aqodad n., denajah.,d .,ibrahimi a.,el abkari m.(2017).concer colorectal;depistage et prevention.service de gastroenterologie, CHU Hassan II. Faculté de médecine et de pharmacie de fès, université sidi mohammed ben ebdalla. Fès. Revue de médecine générale et de famille.

Lansky E.P., Newman R.A. (2007). *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of ethnopharmacology*, vol 109, no 2, p. 177-206.

Lansky et Newman, 2007 ; Ben Abdennebi, 2012 ; Bhowmik et al., 2013. L'écorce et les racines sont utilisées traditionnellement pour traiter la dysenterie, les diarrhées, les ulcères et pour traiter les aphtes buccaux. Ils sont connus aussi pour leurs propriétés astringentes, vermifuges et anthelminthiques.

Lee J., Watson R.R. (1998). Pomegranate: a role in health promotion and AIDS. *Nutrients and Foods in AIDS* 179, *CRC Press, Boca Raton, FL*, vol 192, p. 179-192.

Lepoivre Ann-Charlotte. (2010). Santé et médecine Le jus de grenade pour combattre le cancer.

Lièvre A et al. (2004). Mécanismes de la cancérogenèse colorectale : acquisitions récentes. *Rev Prat.* (54):143-50.

Louvet Christophe. (2005). Les cancers colorectaux à l'heure des thérapies ciblées.

Service d'Oncologie Médicale Hôpital Saint-Antoine, Paris .La Lettre 16.

Lorniac Laetitia. (2020). Quelle chirurgie pour un cancer du côlon et du rectum (colorectal).

Mac Farlane AJ, Stover PJ. (2007). Convergence of genetic, nutritional and inflammatory factors in gastrointestinal cancers. *Nutr Rev.* Dec;65(12 Pt 2):S157-66

Malik A., Afaq F., Sarfaraz S., Adhami V.M., Syed D.N., Mukhtar H. (2005). Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11; 102(41):14813-8.

Marteau philippe. (2022). hepato-gastro-enterologue a l'hopital saint-antoine. journal des femmes a Paris.

Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford GM. (2018). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*: 8(2):e180-e190.

Mazri C., Chimbo S., Medjkoh H. (2020). Etude épidémiologique du cancer colorectal, dans la wilaya de Bouira en Algérie et l'influence de l'alimentation, *Algerian J. Env. Sc. Technology*, 6:4 (2020) 1551- 1557.

Med Sci. (2013). L'oncogénomique : chroniques d'un avènement (Paris) (**en ligne**):

<https://doi.org/10.1051/medsci/2013298022> Volume 29, Numéro 8-9,807 – 810.

Mena P., García Viguera C., Navarro- Rico J., Moreno D. A., Bartual J., Saura D., Martí N. (2011). Phytochemical characterisation for industrial use of pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Spain. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(10), 1893-1906.

Molénat Véronique. (2022). Côlon: anatomie, rôle, maladies et traitements journal des femmes actuelle Le Mag 18/02/2022 à 15h18

Monisha J., Padmavathi G., Roy N.K., Deka A., Bordoloi D., Anip A., Kunnumakkara A.B. (2016). NF-kappaB Blockers Gifted by Mother Nature: Prospectives in Cancer Cell Chemosensitization, *Current pharmaceutical design* 22(27) 4173-200.

Morton J.F. (1987). Pomegranate. In: *Fruits of Warm Climates*. Julia F. Morton, Miami, FL, p. 352–355.

Murphy K.N. (2004). Study on wound healing activity of *Punicagranatum* peel. *J Med Food*. 2004 Summer;7(2):256-9.

Neurath A.R., Strick N., LI Y. Y., Debnath A.K. (2004). *Punica granatum* (Pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *BMC Infectious Diseases*, vol 1056, no 1, p. 311-327.

Nunez-Sanchez M.A., Gonzalez-Sarrias A., Romo-Vaquero M., Garcia-Villalba R., Selma M.V., Tomas-Barberan F.A., Garcia-Conesa M.T., Espin J.C. (2015). Dietary phenolics against colorectal cancer—From promising preclinical results to poor translation into clinical trials: Pitfalls and future needs, *Molecular nutrition & food research* 59(7) 1274-91.

OMS. Organisation mondiale de la Santé. (2020). Assessing national capacity for the prevention and control of non communicable diseases: Report of the 2019 global survey. Genève.

Ouelle Jean-François t. (2001). chirurgien-oncologue CHUQ-Pavillon Hôtel-Dieu, Québec (QC).

Pande G., Akoh C.C. (2016). Pomegranate Cultivars (*Punica granatum* L.). In Nutritional Composition of Fruit Cultivars. Chapter 26, p. 667-689.

Percheron Marie. (2019). Source: Se soigner avec le Grenadier *Punica granatum* Renseigner-Point-Com. mis à jour il y a 2 semaines et 4 jours.

Pillou Jean-François. (2016). journal des femmes santé Dernière mise à jour le Février 2016 à 09:14.

Pillou Jean-François.(2013).séreuse –defenition .journal des femmes santé.dernier is a jour le 14 fevreur a 15 :25.

Polus M ., Piront P ., Jerusalem G ., Sautois B ., Louis E ., Detroz B ., Laurent S ., Belaiche J ., Fillet G. (2003).Prévention Primaire Et Secondaire Du Cancer Colorectal. Rev Med Liege 2003 .58: 4 : 247-253.

Portnov Alexey. (2021). Rédacteur médical Chimiothérapie pour le cancer de l'intestin.

QA internatonal collectif. (1996). L'encyclopédie visuelle des aliments .livre. Quebec-Amerique (EDS), Singapour, 685p.

Quillard Monique. (2020). Le cancer du côlon. journal des femmes Article mis à jour le 04/11/20 15:59.

Qnais EY., Elokda AS., Abu-Ghalyun YY y Abdulla FA. (2007). Antidiarrheal activity of the aqueous extract of *Punica granatum* (pomegranate) peels. Pharma Biol 45(9): 715–720.

Ronze Sébastien. (2017). Radiologue. Lavement baryté. Mis à jour le 27/01/2017 à 11h13.

Santarelli Raphaëlle. (2010). Charcuteries et cancérogenèse colorectale. Additifs alimentaires et procédés de fabrication inhibant la promotion chez le rat. thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de toulouse.

Schubert S.Y., Lansky E.P., Neeman I. (1999).Antioxydant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. J Ethnopharmacol;66(1):11-7.

Seeram N.P., Lee R., Heber D. (2004). Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punicagranatum* L.) juice. Clin Chim Acta;348(1-2):63-8.

Shaikley Layla. (2010). Grenades Et Architecture Et Extraterrestres, Oh Mon Dieu! Le Jeudi 14 Janvier 2010 À 12:16 Pm.

Bassiri Jahromi., Mohammad R., Pourshafie., Esmat Mirabzadeh., Abbas Tavasoli., Farzad Katirae., Ehsan Mostafavi., and Sepideh Abbasian. (2015). *Punica granatum* Peel Extract Toxicity in Mice. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*; 10(4): 23770.

Sobhani iradj. (2021).Liens microbiote –cancer colique .la revue du praticien .35(1061) :460-2.

Spichiger R. E ., Savolainen V ., et al. (2004). Botanique systématique des plantes à fleurs. Une approche phylogénétique nouvelle des Angiospermes des régions tempérées et tropicales. Editions Presses polytechniques et universitaires romandes.3 ème édition. 413 pages.

Sreekumar S., Sithul H., Muraleedharan P., Azeez J.M, Sreeharshan S. (2014). Pomegranate Fruit as a Rich Source of Biologically Active Compounds. *BioMed Research International*, vol 2014, p. 1-12. doi:10.1155/2014/686921.

Todaro M., Francipane M.G., Medema J.P., and Stassi G. (2010). Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 138, 2151–2162.

Tougeron D. (2014). Service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France Laboratoire inflammation, tissus épithéliaux et cytokines, Faculté de médecine de Poitiers, 40, avenue du Recteur-Pineau, 86022 Poitiers cedex, France 25/06/2014.

Valentin. (2016). Contributions récentes des Détectives Santé.13 novembre 2016 - 11:13.

Yin S.Y., W.C., Wei F.Y., Jian and Yang N.S. (2013). Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, Vol. 2013.10.1155/2013/302426.

Wald Elodie. (2009). these pour lobtontion de diplôme détat de docteur en pharmacie .le grenadier (*punica granatum*); plante historique et évoluticns thérapeutiques récentes.l 335.2-1 335.10.

Waly M.I., Ali A., Guizani N., Al-Rawahi A.S., Farooq S.A., Rahman M.S. (2013).Pomegranate (*Punica granatum*) peel extract efficacy as a dietary antioxidant against

azoxymethane-induced colon cancer in rat, Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 13(8) (2012) 4051-5.

Zhang L., Yang Z., Granieri L., Pasculescu A., Datti A., Asa S.L., Xu Z., Ezzat S. (2016). High-throughput drug library screening identifies colchicine as a thyroid cancer inhibitor, Oncotarget.

Résumé

Résumé

Cette étude a pour objectif d'évaluer in vivo, l'effet préventif de l'extrait aqueux sec de l'écorce de *Punica granatum* vis-à-vis des lésions précancéreuses coliques qui sont les foyers de cryptes aberrantes (FCA) chimio-induites chez le rat.

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 17 rats femelles, Albinos Wistar qui ont été répartis en 04 lots : un lot témoin qui a reçu une IP de NaCl (0,9%), le lot (DMH) a reçu une dose de 35mg/kg du carcinogène DMH, deux fois par semaine pendant deux semaines, et deux lots (DMH+ PG100mg/kg et DMH+PG200mg/kg) ont reçu un gavage de l'extrait aqueux de l'écorce de grenade en raison de (**100mg/kg et 200mg/kg**) respectivement, jour par jour (une semaine avant le DMH) et pendant 8 semaines. Les résultats obtenus révèlent:

- Une apparition des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique en réponse à l'injection du carcinogène, chez tous les lots traités par rapport au lot témoin, cette apparition des FCA témoignent l'initiation de la cancérogenèse colique.
- Une diminution significative du nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **200mg/kg**, et hautement significative chez les rats traités par le carcinogène supplémenté au dose **100mg/kg**.
- Une baisse significative de la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparaît dans la diminution des FCA à 2 cryptes et multicryptiques plus marquée par la dose **100mg/kg** de l'extrait aqueux.
- Ces résultats laissent à suggérer que l'écorce de grenade peut agir comme un agent chimio-préventif efficace contre les lésions pré-cancéreuses chimio-induites.

Mots clés : *Punica granatum*, DMH, lésions précancéreuses, écorces de grenade, cancer colique.

Summary :

This study aims to evaluate *in vivo*, the preventive effect of the dry aqueous extract of the bark of *Punica granatum* against colonic precancerous lesions which are the foci of chemo-induced aberrant crypts (AFC) in rats.

Our study was carried out on a group of 17 female Albino Wistar rats which were divided into 04 batches: a control batch which received an IP of NaCl (0.9%), the batch (DMH) received a dose of 35mg/kg of the carcinogen DMH, twice a week for two weeks, and two batches (DMH+PG100mg/kg and DMH+PG200mg/kg) received a gavage of the aqueous extract of pomegranate peel due to (100mg/kg and 200m respectively, day by day (one week before the DMH) and for 8 weeks.

The results obtained reveal:

- An appearance of precancerous lesions in the colonic mucosa in response to the injection of the carcinogen, in all treated batches compared to the control batch, this appearance of FCA testifies to the initiation of colonic carcinogenesis.
- A significant decrease in the total number of ACFs in rats treated with the carcinogen supplemented at a dose of 200mg/kg, and highly significant in rats treated with the carcinogen supplemented at a dose of 100mg/kg.
- A significant decrease in the multiplicity of precancerous lesions, this appears in the reduction of FCA with 2 crypts and multicrypts more marked by the 100mg/kg dose of the aqueous extract.
- *These results suggest that pomegranate bark may act as an effective chemopreventive agent against chemo-induced pre-cancerous lesions.

Key Words : *Punica granatum*, DMH, pre-cancerous lesions, pomegranate peel, colon cancer

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي للمستخلص المائي الجاف لقشرة الرمان *punica granatum* في الجسم الحي ضد آفات ما قبل السرطان القولونية والتي هي بؤر الخلايا الشاذة المسببة كيميائياً (FCA) في الفئران.

أجريت دراستنا على مجموعة من 17 أنثى من جردان *albinos wistar* تم تقسيمها إلى 04 مجموعات: المجموعة الأولى الشاهدة حصلت على حقن من (0.9) *nacl*، تلقت المجموعة (DMH) الثانية جرعة مقدارها 35 ملغ / كلغ من المادة المسرطنة DMH مرتين في الأسبوع لمدة أسبوعين، و المجموعتين (DMH + PG100mg / kg) و (DMH + PG200mg / kg) عولجت بالمستخلص المائي لقشر الرمان بجرعتين (100 ملغ / كلغ) و (200 ملغ / كلغ) على التوالي، يوماً بعد يوم أسبوع واحد قبل الحقن ولمدة 8 أسابيع. النتائج التي تم الحصول عليها تكشف:

- ظهور آفات محتملة التسرطن في الغشاء المخاطي للقولون استجابةً لحقن المادة المسرطنة، في جميع المجموعات المعالجة مقارنةً بالمجموعة الشاهدة، وبدل ظهور FCA على بدء التسرطن القولوني.
- انخفاض معنوي في العدد الإجمالي للـ FCA في الفئران المعالجة بالمادة المسرطنة بجرعة 200 ملغ / كلغ، وهذا الانخفاض يظهر عالي عند الفئران المعالجة بالمادة المسرطنة بجرعة 100 ملغ / كلغ.
- انخفاض كبير في عدد آفات ما قبل السرطان، يظهر هذا في تقليل FCA مع 2 خبايا و المتعددة الخبايا أكثر وظوحا بجرعة 100 ملغ / كلغ من المستخلص المائي.
- تشير هذه النتائج إلى أن قشرة الرمان قد يعمل كعامل وقائي كيميائي فعال ضد الآفات السرطانية التي يسببها العلاج الكيميائي.

الكلمات المفتاحية: *Punica granatum*، DMH، الآفات السرطانية، قشر الرمان، سرطان القولون