

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 MICROBIOLOGIE

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologique
Spécialité : Ecologie Microbienne

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Activité antimicrobienne et propriétés biologiques du grenadier
« *Punica granatum L.* »

Présenté par : DIB NADA

Le 22/06/2023

HAROUCHE TAIMA

LADRAA LAMIA

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme HAMPLA Chourouk

(MCB UFM Constantine 1)

Encadrante : Mme LIFA Maroua

(MAB UFM Constantine 1)

Examinatrice 2 : Mme BOUCHERIT Zeyneb

(MAA - UFM Constantine 1)

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions « ALLAH » qui nous a donné la patience, le courage, la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.

Nous remercions très Chaleureusement Mm LIFA Maroua pour son encadrement, son orientation, ses conseils, sa disponibilité et surtout pour sa patience dans la correction de ce mémoire. Nous voulons vraiment vous remercier car nous avons beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de mémoire.

Nous remercions également Mme HAMLIA Chourouk et Mme BOUCHERIT Zeineb d'avoir accepté de présider et de juger ce travail.

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

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

A vous tous, un grand Merci

Dédicace

Grace a la volonté divine d'Allah notre dieu tout puissant et bien veillant qui a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail, que je

Dédié.

♥ *À la chose la plus précieuse que j'ai, à celles qui représentent les femmes du monde ensemble, source d'amour et de tendresse, à celle qui n'a jamais dit non à mes exigences qui peut me supporter dans mes moments les plus difficiles de l'étude, ma très chère mère : **TANDJI CHAhRA ZED***

♥ *A la prunelle de mes yeux, l'homme de ma vie, mon modèle, la lumière de mon chemin, le symbole du sacrifice pour notre réussite, mon très cher père : **FAROUK**. Je souhaite que j'aie réalisé l'un de vos rêves par ce modeste travail. Puisse Dieu vous accorder longue vie pleine de santé et de bonheur.*

♥ *Mon chère frère : **NOUR ISSELAME**.*

♥ *Mes chères sœurs : **AYA, MARIEM GHOFRANE, SOUNDOS***

♥ *A mes binômes : **LAMIA, NADA**.*

♥ *A mes amies : **Yasmine, CHOUROUK, HALIMA**.*

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

♥ *A ma chère enseignante **MADAME LIFA MAROUA**, qui n'a jamais hésité de m'encourager, son aide, ses conseils, ses connaissances scientifiques, je vous remercie pour vos soutient permanent.*

♥ *A tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à l'université*

♥ *A tous mes collègues de la promotion de Master II ECOLOGIE MICROBIENNE (2022-2023) .Merci beaucoup*

TAIMA

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu aboutir sans l'aide de
Dieu*

À toutes les personnes que j'aime :

*A mon père Samir .Mon plus haut exemple et mon modèle de
persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les
bras et pour son enseignement continu.*

*A la lumière de mes yeux, et le bonheur de ma vie. A ma mère
Karima Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa
disponibilité, son écoute permanente et son soutien qu'elle m'a
donnés confiance, et sécurité.*

*A mes chers frères : Noureddine (que dieu lui fasse miséricorde),
Sofiane, Mohamed Slimane.*

*A mes très chères sœurs : Yasmine, Maroua, Meriem et ses anges
Tesnime , Nouredinne et Mohamed Youcef*

*A mes fidèles amies : mon amie d'enfance « Sabrina » pour
m'encourager que dieu vous protège et toute la réussite dans votre vie,
« Wissel », « Soundous » et « Imen ».*

A Mes très chères et mes binômes : Lamia, Taïma

A toutes mes amies, Avec vous j'ai passé des moments inoubliables.

NADA

Dédicace

A l'âme du-aimé, l'élui Muhammad que dieu le bénisse et lui accorde la paix

A la plus belle parole prononcée par la langue, à celle dont les pieds sont les cieux, à celle qui était une flamme qui a éclairé pour moi le chemin du succès avec sa tendresse, son attention, son soutien et sa supplication, à celle qui a la plume, les lèvres et les mots ne peuvent pas décrire...

A ma mère bien-aimée « Malika »

A mon père « Muhammad », qui dieu ait pitié de toi et ta fasse habiter dans ses vastes jardins et puisses-tu reposes en paix.

Aux étoiles qui sont illuminées mon coach tout au long de ma carrière universitaire « Maryam », « Sherifa », « Hamza », le mari de ma sœur « Shafiq », et les oiseaux « Ritaj et Jawad ».

*A tous mes amis et collègues de la faculté des sciences, en particulier « Taima et Nada », et tous ceux qui m'ont soutenu dans mes études.
À mon cher « Nasro », vous m'avez soutenu dans mes moments difficiles, et à la fin à moi-même.*

Résumé

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, parmi eux le grenadier, qui est considéré comme une plante miracle en raison de leurs teneurs relativement importantes en composés bioactifs. La grenade est un remède vieux et célèbre utilisé depuis longtemps dans la médecine traditionnelle, mais qui n'a pas reçu l'attention qu'il mérite. Dans ce cadre, nous avons mené une étude bibliographique sur le fruit de *Punica granatum L.*, à travers laquelle nous avons collecté les informations essentielles liées à leur aspect botanique, leurs composants chimiques, leurs multiples usages, ainsi que leurs activités biologiques. Les recherches ont montré que les pelures de grenade et ses extraits sont efficaces contre divers agents pathogènes ou antibioresistants tel que : *Salmonella*, *Escherichia coli*, *SARM*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus sanguis*, *Cronobacter sakazakii*, *Shigella*, *Clostridium*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, SARS-Cov 2, donnant dans de nombreux cas des résultats comparables voire mieux que les antibiotiques commerciaux. D'autre part, la grenade protège et améliore la croissance des bactéries commensale coexistant dans l'intestin (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*), et qui sont importantes pour le maintien et le bon fonctionnement du tractus gastro-intestinal. Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes, le grenadier présente également des effets bénéfiques pour les flatulences, les digestions difficiles, les diarrhées et le ballonnement. En outre, la grenade est séduisante par ses propriétés antioxydantes, cicatrisantes, antidiabétiques et anticancéreuses. Par ailleurs, selon les études scientifiques récentes menées sur les extraits de grenade, il apparaît que la consommation régulière de jus de grenade pourrait prévenir certains facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et la santé bucco-dentaire.

Les mots clés : *Punica granatum L.*, plante médicinale, polyphénole, activité antimicrobienne.

Summary

At present, going back to nature is everyone's choice, given the adverse effects of chemicals and related products. The fruitful Algerian soil gives life to many plants and fruits whose benefits are well known, among them the pomegranate tree, which is considered a miracle plant due to their relatively high levels of bioactive compounds. Pomegranate is an old and famous remedy that has long been used in traditional medicine, but has not received the attention it deserves. In this context, we conducted a bibliographic study on the fruit of *Punica granatum L.*, through which we collected essential information related to their botanical aspect, their chemical components, their multiple uses, as well as their biological activities. Research has shown that pomegranate peels and its extracts are effective against various pathogens or antibiotic resistant agents such as: *Salmonella*, *Escherichia coli*, *MRSA*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus sanguis*, *Cronobacter sakazakii*, *Shigella*, *Clostridium*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, SARS - Cov-2, in many cases giving comparable or even better results than commercial antibiotics. On the other hand, pomegranate protects and improves the growth of commensal bacteria coexisting in the intestine (*Lactobacillus and Bifidobacterium*), which are important for the maintenance and proper functioning of the gastrointestinal tract. Thanks to its anti-inflammatory and antimicrobial properties, the pomegranate tree also has beneficial effects for flatulence, difficult digestion, diarrhea and bloating. Also, pomegranate is alluring with its antioxidant, healing, anti-diabetic and anti-cancer properties. Moreover, according to recent scientific studies conducted on pomegranate extracts, it appears that regular consumption of pomegranate juice could prevent certain risk factors for cardiovascular disease and oral health.

Key words : *Punica granatum L.*, medicinal plant, polyphenol, antimicrobial activity.

ملخص

في الوقت الحاضر ، فإن العودة إلى الطبيعة هي اختيار الجميع ، بالنظر إلى الآثار الضارة للمواد الكيميائية والمنتجات ذات الصلة. تعطي التربة الجزائرية المثمرة الحياة للعديد من النباتات والفواكه التي تعرف فوائدها جيدًا ، ومن بينها شجرة الرمان التي تعتبر نباتًا معجزة لما تحتويه من مستويات عالية نسبيًا من المركبات النشطة بيولوجيًا. الرمان علاج قديم ومشهور يستخدم منذ فترة طويلة في الطب التقليدي ، لكنه لم يحظ بالاهتمام الذي يستحقه. في هذا السياق ، أجرينا دراسة ببيولوجرافية عن ثمار *Punica granatum L* ، والتي من خلالها قمنا بجمع المعلومات الأساسية المتعلقة بنواحيها النباتية ، ومكوناتها الكيميائية ، واستخداماتها المتعددة ، بالإضافة إلى أنشطتها البيولوجية. أظهرت الأبحاث أن قشور الرمان ومستخلصاته فعالة ضد مسببات الأمراض المختلفة أو العوامل المقاومة للمضادات الحيوية مثل: *Salmonella, Escherichia coli, SARM, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus sanguis, Cronobacter sakazakii, Shigella, Clostridium, Acinetobacter baumannii, Candida albicans, SARS-Cov-2* ، في كثير من الحالات تعطي نتائج مماثلة أو حتى أفضل من المضادات الحيوية التجارية. من ناحية أخرى ، يحمي الرمان ويحسن نمو البكتيريا المتعايشة التي تتعايش في الأمعاء (*Lactobacillus* و *Bifidobacterium*) ، والتي تعتبر مهمة لصيانة الجهاز الهضمي وعمله بشكل صحيح. بفضل خصائصها المضادة للالتهابات والميكروبات ، فإن لشجرة الرمان أيضًا آثارًا مفيدة لانتفاخ البطن وصعوبة الهضم والإسهال والانتفاخ. كما أن الرمان مغري بخصائصه المضادة للأكسدة والشفاء ومضادة للسكري ومضادة للسرطان. علاوة على ذلك ، وفقًا للدراسات العلمية الحديثة التي أجريت على مستخلصات الرمان ، يبدو أن الاستهلاك المنتظم لعصير الرمان يمكن أن يمنع بعض عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية وصحة الفم.

الكلمات المفتاحية: *Punica granatum L* ، نبات طبي ، بوليفينول ، نشاط مضاد للميكروبات.

Liste des Abréviations

ADV	L'adénovirus
AE	Acide ellagique
GLUS2	Transporteur de glucose 2
GLUS4	Transporteur de glucose 4
GSH-PX	Les activités de la glutathion peroxydase
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HEP-2	les cellules hôtes
HHDP	L'acide hexahydroxydiphenique
HL-60	Promyélocytes humains de leucémie
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HVC	Le virus de l'herpès simplex
LDL	Lipoprotéine de basse densité
MDA	Malondialdéhyde
NO	Monoxyde d'azote
PG	Punicalagine
PGE2	Prostaglandine-2
PL	Punicallin
POMX	Extrait de grenade
POP	L'écorce de grenade
PPAR-Y	Peroxisomes
PUD	Ulcère gastro- duodéal
SARS-COV-2	Les syndromes respiratoire aigu sévère coronavirus-2
SOD	La superoxy dedismutase
VHC	L'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience

PPAR α	α récepteur activé par les proliférateur de peroxyosomes
PPAR γ	γ récepteur activé par les proliférateur de peroxyosomes
SCD1	stéroyl COA désaturase
Glut 4	transporteur de glucose
Glut 2	transporteur de glucose
Cpt-1	carnitine palmitoyltransférase ,
FABP4	fatty acide binding protein4
TNF- α	facteur de nécrose tumorale α
NF- κ B	facteur nucléaire- kappa B
AP-1	proteine d'activation 1
MMP	méthalloprotéinase matricielle
COX-2	cyclooxygénase 2
IL-6	interleukine 6
IL-1 β	interleukine 1 β
PI3K	phosphatidylinasitides 3- kinases
JNK 1,2	kinase c-jun-N –termiale 1,2

Liste des figures

Figure 1 : fleurs et fruit du grenadier (<i>Punica granatum L.</i>)	6
Figure 2 : répartition géographique du grenadier	9
Figure 3 : les feuilles du grenadier (<i>Punica granatum L.</i>).....	12
Figure 4 : les fleurs du grenadier (<i>Punica granatum L.</i>).....	13
Figure 5 : les fruits et les graines de <i>Punica granatum L.</i>	14
Figure 6 : l'écorce du grenadier.....	16
Figure 7 : squelette de base des flavonoïdes.....	18
Figure 8 : la structure des tanins condensé.....	20
Figure 9 : principaux effets fonctionnels et médicinaux de la grenade.....	20
Figure 10 : principaux effets fonctionnels et médicinaux de la grenade.....	27
Figure 11 : cellule unique d' <i>Escherischia coli</i> adhérant à des cellules CACO-2 de 19 jours, observée au microscope électronique à balayage (SEM).	32
Figure 12 : micrographie électronique à balayage de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
Figure 13 : <i>Lactobacillus bulgaricus</i> au microscope électronique.....	38
Figure 14 : <i>Bifidobacterium</i> sp.....	39
Figure 15 : mécanismes potentiels du jus de grenade ou de ses extraits pour améliorer l'homéostasie du glucose.....	45
Figure16 : effets anti-inflammatoires des constituants de la grenade.....	46
Figure17 : effets anticancéreuse des constituants de la grenade.....	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : classification de <i>Punica granatum L.</i>	7
Tableau 2 : composition de la fraction comestible du fruit de <i>Punica granatum L.</i>	11
Tableau 3 : composition phytochimique de <i>Punica granatum L.</i>	16
Tableau 4 : utilisation des différents organes du grenadier en médecine traditionnelle	23

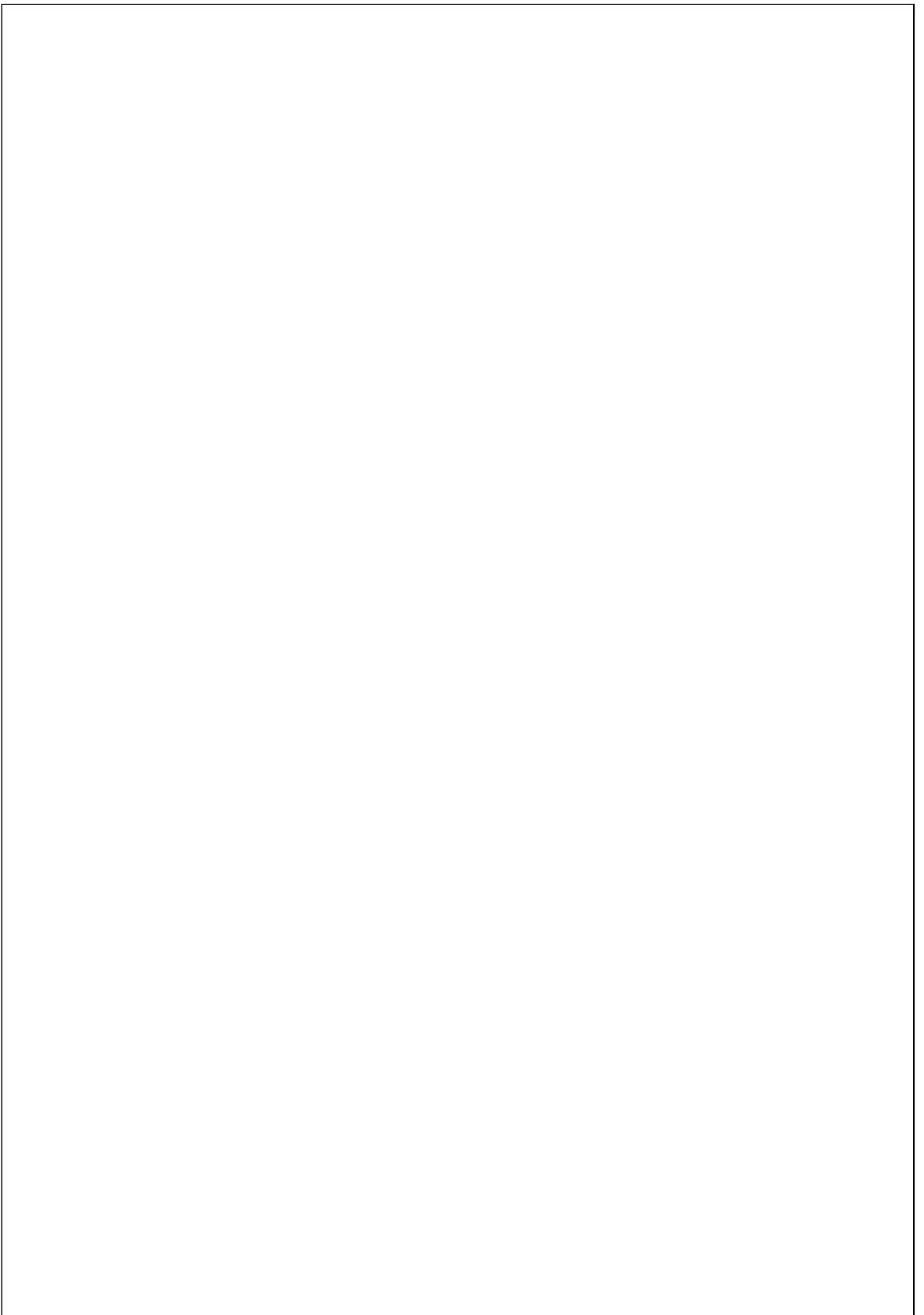


TABLE DES MATIÈRES

Résumé

Summary

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE 1 : le grenadier (*Punica granatum L.*)

1. le grenadier..... 4

1.1. La phytothérapie 4

1.2. Plantes médicinales..... 5

2. Historique 5

3. Description botanique..... 6

4. Différente nomenclature 7

5. Classification botanique 7

6. les caractéristiques morphologiques..... 9

6.1. feuilles..... 9

6.2. les fleurs..... 9

6.3. les fruits..... 10

6.3.1. la baie..... 10

6.3.2. les graines..... 11

6.4. l'écorce..... 12

7. Origine géographique et répartition de la grenade 13

8. Les exigences de milieu..... 14

8.1. Conditions climatique 14

8.2. Le sol..... 14

8.3. L'eau 14

9. Composition chimique dans la fraction comestible..... 14

10. La composition phytochimique de <i>Punica granatum</i>	16
10. 1. Les composés phénoliques.....	17
10. 2. Classification.....	17
10.2.1. Les flavonoïdes	17
10. 2. 2. Les tanins	18
10.2.2.1.Tanins condensés	19
10.2.2.2. Tanins hydrolysables.....	19
10.2.4. Les terpénoïdes	20
11. Utilisation de la grenade	20
11. 1. Utilisation agroalimentaire.....	20
11.2. Utilisation industrielle.....	21
11.2.1. Les teintures naturelles	21
11.2.2. Le tannage et la teinture des cuirs	21
11.2.3. L'encre	21
11.3. Utilisation dans les produits cosmétiques.....	21
11.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle.....	22
12. Toxicité de la grenade.....	23

CHAPITRE 2 : Activités biologiques du grenadier

1. Introduction.....	27
2. Antimicrobienne.....	28
2.1.antibactérien	28
2.1.1. <i>Punica granatum</i> comme agent antibactérien contre les bactéries pathogènes.....	29

A. <i>Salmonella</i>	30
B. <i>Escherischia coli</i>	30
C. <i>Shigella</i>	30
D. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	31
E. <i>Staphylococcus aureus</i>	32
F. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	33
G. <i>Streptococcus sanguis</i>	33
H. <i>Cronobacter sakazakii</i>	34
I. <i>Clostridium</i>	35
J. <i>Acinetobacter baumannii</i>	36
2.1.2. Les effets bénéfiques de <i>Punica granatum</i> sur les bactéries commensales.....	36
2.2. Activité antifongique.....	37
2.3. Activité antivirale	37
3. Activité antioxydante.....	39
4. Activité antidiabétique.....	41
4. Activité anti-inflammatoire.....	43
5. Activité anticancéreuse	44
6. Activité anti-ulcérogène.....	46
7. Activité cicatrisante.....	48
8. Effet sur les maladies cardiovasculaires.....	48
9. Effets sur la santé bucco-dentaire.....	49
Conclusion.....	52
Références bibliographiques.....	54

INTRODUCTION

Depuis des milliers d'années, les plantes ont été utilisées de manière empirique pour soulager les douleurs, guérir les maux, prévenir les maladies, panser les blessures et améliorer la santé humaine. Aujourd'hui, 80% de la population des pays en voie de développement utilise les plantes disponibles dans leur environnement immédiat pour se soigner, leur permettant de disposer des organes nécessaires pour les préparations des médicaments tout au long de l'année (Vandi et *al.*, 2016).

En raison de l'effet secondaire des produits chimiques anti- microbiens et de la résistance que les micro-organismes pathogènes établissent contre les antibiotiques, beaucoup d'attention a été prêtée aux extraits bruts des plantes médicinales en quête de molécules naturelles efficaces et dénuées de tout effet adverse (Yakhlef et *al.*, 2011). De nombreuses études ont mis en évidence la présence de métabolites secondaires doués d'activités biologiques telles que les polyphénols, les alcaloïdes, les terpènes ...etc (Hélène guidolin, 2020).

De par sa position géographique particulière, l'Algérie a bénéficié d'un couvert végétal riche et diversifiée. Parmi les plantes médicinales qui constituent ce couvert, se trouve le genre *Punica*. Ce dernier est largement distribué surtout dans les régions semi arides. De nombreuses espèces de ce genre sont utilisées en médecine traditionnelle parce qu'elles renferment plusieurs molécules d'activités thérapeutiques. Parmi les espèces les plus connues se trouve le *Punica granatum L.* (l'arbre du grenadier) (Kaci-meziane et *al.*, 2017).

Dieu Tout-puissant a mentionné la grenade dans trois versets de la sourate Al-Rahman et Al-An'am et il dit au tout-puissant que la grenade est un des fruits de paradis, alors il tout-puissant dit : (en eux se trouvent arbres et grenadiers) (Al-Rahmane : 68).

Le grenadier (*Punica granatum L.*) est une plante aux multiples vertus thérapeutiques utilisée dans différents pays. L'étude de cette espèce végétale suscite actuellement un grand intérêt où divers extraits de son jus, de ses graines, de son écorce et de ses fruits entiers sont utilisés (Serquén et *al.*, 2020). Leur richesse en composés phénoliques lui a attribué plusieurs propriétés aussi bien dans le domaine médical que dans le domaine agroalimentaire (Lairini et *al.*, 2014). De même, ses feuilles, ses fleurs et ses racines présentent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, vermifuges, antibactériennes, antifongiques, antitumorales, antivirales et astringentes. Ils

ont même été administrés pour contrôler le diabète, l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'artériosclérose, les problèmes bucco-dentaires, l'infertilité féminine, la dysfonction érectile, l'obésité, la maladie d'Alzheimer, la diarrhée et les ulcères (Serquén et *al.*, 2020).

Cette arbre a été introduit en Algérie et cultivé dans plusieurs régions du pays, allant des zones du littorale et de la Mitidja jusqu'aux zones subarides, voir même au porte des zones arides se frayant une place parfois au niveau de certains oasis comme retrouvé a Bechar. D'un point de vue économique, une seule variété a été sélectionnée pour son goût sucré et agréable au palais avec la particularité de ne pas présenter de pépins, c'est la variété "sifri" (Hassen et *al.*, 2021). La culture du grenadier est importante dans les palmeraies du sud-est Algérien, non seulement en raison du nombre de pieds important ou de la grande valeur nutritive de leurs fruits, mais également parce que c'est l'une des composantes des strates végétales de l'agrosystème oasien (Almi et *al.*, 2020).

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une étude bibliographique actualisé sur l'activité antimicrobienne et les propriétés biologiques du grenadier. Ce mémoire est divisé en deux chapitres : Le premier est principalement consacré aux concepts généraux sur le grenadier, son utilisation et sa toxicité, et le deuxième est une synthèse des recherches et des études récentes portant sur les propriétés biologiques et les effets thérapeutiques de *Punica granatum L.*

CHAPITRE 1

1. Généralités

1.1 La phytothérapie

Le terme phytothérapie vient des mots grecs phyton "plante" et therapyia "traitement". Par conséquent, il est défini comme l'utilisation de plantes pour traiter des maladies. Il est important de retenir cette définition car beaucoup de gens confondent la phytothérapie avec l'homéopathie, qui sont deux traitements très différents (Moatti, 1990). Le terme « phytothérapie » a été utilisé avec désinvolture dans le manuscrit qui représente collectivement des extraits de plantes, des produits phytochimiques isolés et des phytothérapies mono- ou poly-herbes traditionnelles (Dey, 2020).

La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Sont utilisées les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières. Peuvent être utilisées des plantes spontanées ou cultivées mais les conditions réglementaires de culture propre doivent être exigées. L'utilisation des plantes se fait par ingestion interne ou application externe sous la forme de tisanes, de gélules, d'alcoolats, de teintures et d'extraits. Les plantes comportent un certain nombre de constituants qui se potentialisent et s'harmonisent, constituant le totum de la plante, à l'inverse de l'allo-thérapie qui concentre en quantité importante une seule voire quelques molécules (Létrad et *al.*, 2015).

La phytothérapie est pratiquée fréquemment par la population du Grand Maghreb. En effet, des études ont montré que, selon les régions, 55 à 90 % des patients utilisent des plantes pour traiter des maladies chroniques notamment le diabète, l'hypertension et les maladies urinaires (Zeggwagh et *al.*, 2013).

On distingue deux types de phytothérapies. Tout d'abord se place la phytothérapie traditionnelle. C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Les indications qui s'y rapportent sont de première intention, propres au conseil pharmaceutique. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (Atkinson et *al.*, 2010).

La seconde forme existante est la phytothérapie clinique. C'est une médecine de terrain dans laquelle le malade passe avant la maladie. Une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet. Son mode d'action est basé sur un traitement à long terme agissant sur le système neuro-végétatif. Cette fois-ci les indications sont liées à une thérapie de complémentarité. Elles viennent compléter ou renforcer l'efficacité d'un traitement allopathique classique pour des pathologies aiguës d'importance modérée (Atkinson et *al.*, 2010).

1.2. Plantes médicinales

Les plantes médicinales sont un précieux patrimoine de l'humanité, et cela est particulièrement vrai pour la majorité des communautés pauvres des pays en développement, qui en dépendent pour les soins de santé primaires et les moyens de subsistance.

Les plantes médicinales sont très importantes dans le monde, à la fois lorsqu'elles sont utilisées seules et en complément des médicaments traditionnels. Pendant de nombreuses années, les humains ont utilisé les plantes comme source de nourriture, d'arôme et de médicaments. Diverses parties des plantes médicinales telles que les graines, les feuilles, les fleurs, les fruits, les tiges et les racines sont de riches sources de composés bioactifs. Les composés bioactifs doivent être considérés comme des compléments alimentaires importants (Sun et Shahrajabian, 2023).

2. Historique

La grenade était nommée « rimmon » dans l'ancienne sémitique, et « rumman » par les Arabes. Le nom portugais "romma" ou "rumman" est dérivé de la même souche. Les Romains l'appelèrent d'abord : « malumpunicum » (la pomme punique ou pomme de Carthage), puis le nom « *Granatum* » remplaça la première dénomination. De ces deux mots « *Punicum* » et « *Granatum* » est né le nom botanique actuel : « *Punica granatum* ». Dans tous les pays où la langue espagnole est répandue, ce fruit porte un nom : « Grenade ». Au Proche-Orient de l'Inde (Perse, Turquie, Syrie, etc....), le nom le plus courant de ce fruit est "anar" (Evreinoff, 1949).

Le grenadier (*Punica granatum L.*) appartient à la famille des Lythracées. C'est une plante et un fruit anciens et précieux. Le grenadier et ses utilisations étendues ont une

longue histoire dans l'histoire humaine, car il a été utilisé comme aliment et médicament dans de nombreuses cultures humaines anciennes (Holland et *al.*, 2009).

3. Description botanique

Le grenadier est un arbuste qui atteint 1,5 à 5 m de hauteur, avec des branches plus ou moins irrégulières et épineuses et des feuilles brillantes. Elle apparaît comme un arbuste à feuilles caduques dans les régions tempérées et comme un feuillage persistant dans les régions glaciales (Shaygannia et *al.*, 2016).

Il a longtemps été cultivé exclusivement comme fruits ornementaux et comestibles. Son fruit contient de nombreuses graines, chacune entourée d'une pulpe gélatineuse rouge profond, le tout enrobé d'une peau dure (écorce), sa couleur peut aller du jaune au rouge foncé. Ces feuilles sont considérées comme réciproques dans les branches nouvellement développées et intégrées dans les spores. Il comporte 1 à 5 fleurs, dont l'une est terminale et les autres sont marginales, courtes ou sans pédoncule, de couleur rouge et rarement jaune ou blanche, inodore et bisexuelle. Le fruit est de couleur rouge clair à jaune verdâtre et rarement chez certaines espèces violet foncé. Il mesure de 5 à 20 cm de diamètre et son poids varie de moins de 200g à plus de 800g. Les graines sont produites en grande quantité, elles sont triangulaires, sans albumine et incorporées dans l'arille (Shaygannia et *al.*, 2016).

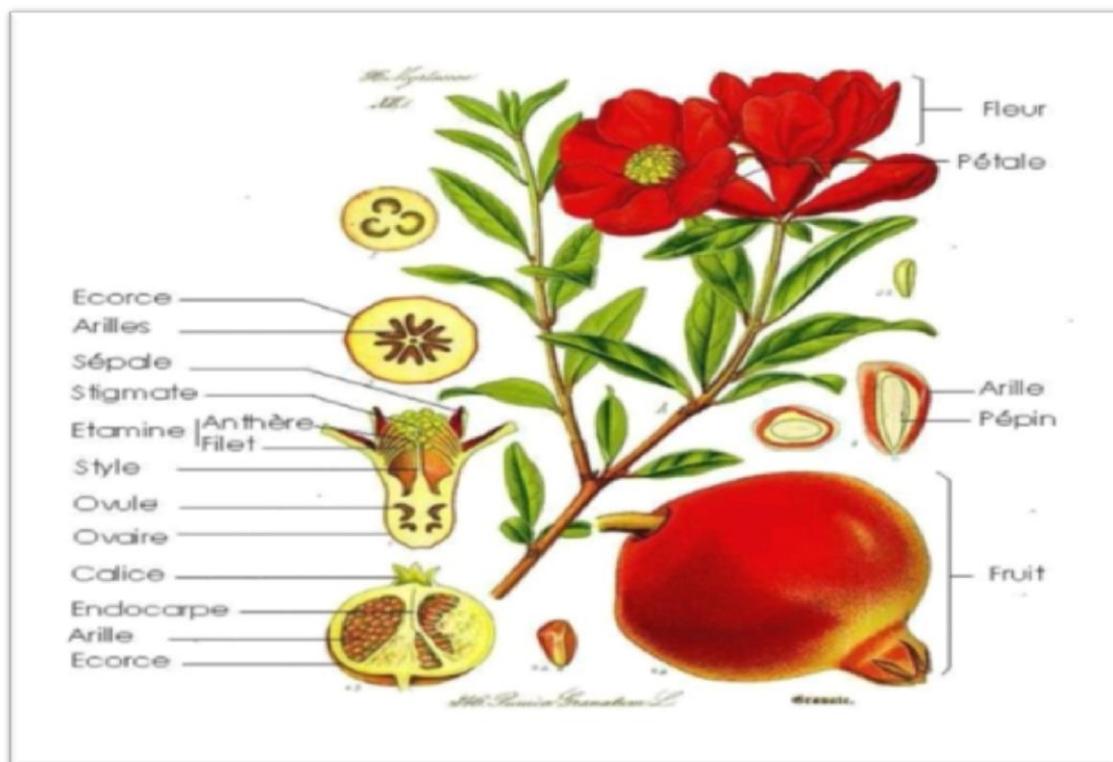


Figure 1 : fleurs et fruit du Grenadier (*Punica granatum L.*) (Miloud, 2019).

4. Différente nomenclature

Le nom du grenadier (*Punica granatum L.*) varie d'un endroit à l'autre selon les langues parlées dans chaque pays :

Nom Scientifique : *Punica granatum L.*

Nom en Anglais : pomegranate.

Nom en Français : Grenadier.

Nom en Arabe : Romane.

Nom en Italien : Melograno.

Nom en Allemand : Granataphels.

Nom en Espagnol : Granada.

5. Classification botanique

. Le nom grenade vient du latin Pomum signifiant pomme et Granatus signifiant plein de graines. Le nom botanique est dérivé de l'ancien français : grenade –pomme (Archana et al., 2012). Le grenadier, *Punica granatum*, a été décrit par Linné et introduit dans sa classification en 1753 (tableau 1).

Tableau 1 : classification de *Punica granatum L.* (Archana et al., 2012).

Embranchement	<i>Angiospermes</i>
Sous- embranchement	<i>Dicotylédones vraies</i>
Classe	<i>Rosidées</i>
Ordre	<i>Myrtales</i>
Famille	<i>Punicaceae</i>
Genre	<i>Punica</i>
Espèce	<i>Punica granatum L.</i>

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

Clade : Angiospermes

o Clade : Dicotylédones vraies

o Clade : Rosidées

o Ordre : Myrtales

o Famille : Lythraceae

o Genre : Punica

o Espèce : Punica granatum

6. Les Caractéristiques morphologiques

6.1. Feuilles

Les grenades ont des feuilles brillantes, coriaces, étroites et en forme de lance avec des pointes émoussées et des bases acuminées (Figure 3). Les feuilles matures sont vertes,

pleines, lisses, glabres, avec des pétioles courts. Ils ont souvent un aspect brillant particulier (surtout sur la partie supérieure des feuilles) et contiennent des cellules hétéroblastiques avec une substance sécrétoire qui n'a pas encore été identifiée. Les feuilles opposées et les feuilles appariées se croisent alternativement à angle droit. Certaines variétés ont trois feuilles par nœud disposées à 120 degrés, et même quatre feuilles par nœud sur le même arbre (deux feuilles opposées par feuille de nœud) (Holland et *al.*, 2009).

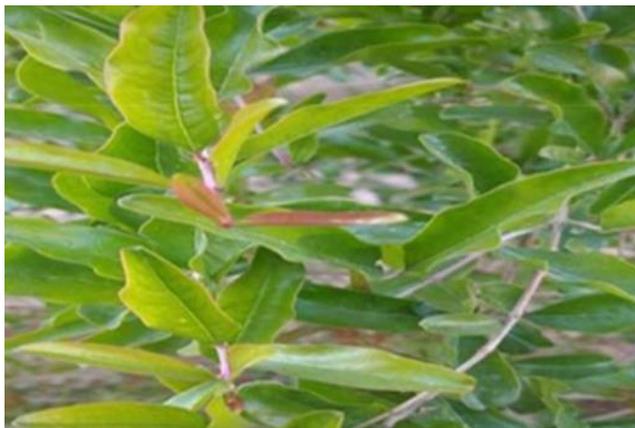


Figure 2 : les feuilles du grenadier (*Punica granatum L.*) (Bouchareb et Ben Kabouya, 2021).

6.2. Les fleurs

La période normale de la floraison des différents cultivars de grenadier se produit généralement entre le mois d'avril et de mai. Elle dure jusqu'à 10–12 semaines ou même plus, selon les variétés et les conditions géographiques. Elles sont appelées aussi balaustes (quand elles sont sous forme de boutons). Les fleurs sans odeur sont sèches, de saveur astringente et âpre et donnent à la salive une teinte violacée. Elles sont hermaphrodites et actinomorphes. Ces balaustes sont très ornementales, de couleur rouge pourpre ou grenat émergent du calice, avec un aspect froissé et chiffonné (Holland et *al.*, 2009).

Le calice est formé de 5 à 8 sépales courts, charnus, épais, d'une belle couleur rouge vif, persistants, d'abord dressés puis étalés après la fécondation. La corolle comprend 5 à 8 pétales minces alternant avec les sépales. Les pétales sont généralement très colorés, souvent d'un rouge orangé vif (figure 4), mais pouvant prendre de nombreuses autres teintes selon les variétés (blanc, jaune pâle, crème ou saumon). Ils ont un aspect chiffonné, et le gynécée est formé de 8 ou 9 carpelles soudés au tube du calice, disposés sur deux verticilles. L'ovaire infère est surmonté d'un style conique terminé par

une tête stigmatique. Enfin, les étamines, libres et très nombreuses, tapissent la paroi interne du réceptacle floral, à partir de la corolle (Holland et *al.*, 2009).

Les fleurs du grenadier contiennent de l'acide gallique et des triterpènes comme l'acide ursolique, l'acide oléanolique, l'acide asiatique et l'acide maslinique (Lansky et Newman, 2007).



Figure 3 : les fleurs du grenadier (*Punica granatum L.*) (Ben yahkem et *al.*, 2018).

6.3. Les fruits

Le fruit du grenadier est un balauste baie, complexe presque ronde et charnue de la taille d'une pomme ou d'une orange. La grenade est une drupe sphérique d'environ 12 cm de large alors que le poids varie entre 200 et 650 grammes, couronnée par un calice persistant. Le sommet de cette couronne est presque fermé à largement ouvert, en fonction de la variété et du stade de maturation (Figure 5). Le fruit est relié à l'arbre par une courte tige (Holland et *al.*, 2009). Il comporte trois parties bien distinctes : les graines (environ 3% du poids du fruit) qui contiennent eux-mêmes 20% d'huile, le jus (environ 30% du poids du fruit) et la peau qui comprend également les membranes intérieures (Lansky et Newman, 2007).

6.3.1. La baie

La baie renferme de nombreuses graines angulaires ou arilles (figure 5). Le fruit contient en moyenne 600 graines pulpeuses, contenues dans des loges, séparées par des cloisons ténues et nombreuses. Toutes ces graines de couleur rouge et de teinte variable possèdent un mésocarpe charnu et gélatineux, acidulé et sucré, représentant la partie comestible du fruit. Ces graines peuvent être classées d'après leurs qualités gustatives en

trois groupes : Acide (acidité supérieur à 2%), sucré-acide (acidité entre 1 et 2%) et sucré (acidité inférieure à 1%), ce dernier présentant parfois des graines à téguments entièrement charnus (Evreinoff, 1957).

Toutefois, les arilles varient par la taille alors que les graines varient par leur dureté entre les différentes variétés. Les variétés connues sans pépins contiennent réellement des graines tendres (Holland et *al.*, 2009).

6.3.2. Les graines

Les graines est la partie comestible du fruit. Elles représentent environ 50 % du poids total d'une grenade, dont 80 % sont des arilles (partie charnue) et 20 % de pépins (partie ligneuse). Les pépins de grenade contiennent 12 à 20 % de matière grasse par rapport au poids de la graine, avec une prédominance des acides gras insaturés conjugués : acide punicoïque (avec une teneur de 31,8- 86,6 %), acide linoléique (0,7- 24,4 %), acide oléique (0,4-17,7 %), acide stéarique (2,8- 16,7 %) et acide palmitique (0,3- 9,9 %). 95 % des acides gras sont sous forme estérifié, dont 99 % de triacylglycérols (Lansky et Newman, 2007).

Le jus de grenade (pulpe) est une source importante en anthocyanines : 3-glucoside et 3,5-diglucoside de delphinidine, cyanidine, et pelargonidine, antioxydants flavonoïdiques puissants, qui lui confèrent sa couleur éclatante, qui augmente en intensité au cours de la maturation (Lansky et Newman, 2007). Il contient également des minéraux tels que le Fe qui est relativement fréquent, Ca, Ce, Cl, Co, Cr,Cs, Cu, K, Mg, Mn, Mo, Na, Rb, Sc, Se, Sn, Sr, et Zn (Lansky et Newman, 2007).



Figure 4 : les fruits et les graines de *Punica granatum* (Calin et *al.*, 2005).

6.4. L'écorce

L'écorce du fruit du grenadier, appelé aussi malicorium ou membrane blanche, est la partie dure du fruit (figure 6). Elle représente environ 50 % du poids total de la grenade (Calin et *al.*, 2005). Elle est généralement utilisée séchée, sous la forme de morceaux de couleur brunâtres ou vert rougeâtre à l'extérieur, un peu verruqueux, brillants, jaunâtre sur la face intérieure concave, portant l'empreinte des graines qui y étaient appliquées, de saveur amère et astringente (Wald, 2009).

La peau de la grenade est composée à 80 % d'eau, de polysaccharides complexes ($\approx 8\%$) dont des polysaccharides solubles ($\approx 5\%$), représentés par des pectines et de l'hémicellulose. Elle contient aussi des minéraux comme le potassium, le calcium, le magnésium, le phosphore et le sodium (Spilmon, 2013).

L'écorce de la grenade contient également deux importants acides hydroxybenzoïques : l'acide gallique et l'acide ellagique. Elle renferme aussi des molécules de coloration jaunes et des anthocyanidines ; responsables de la couleur rouge des grenades (Hmid, 2013). Elle est très riche en flavonoïdes et en tanins (Lansky et Newman, 2007), et renferme environ 25 % d'ellagitanins tels que la punicaline, la punicalagine, la corilagine, la granatine A et la granatine B, et des flavonoïdes tels que : lutéoline, quercétine et punicalin (Seeram et *al.*, 2006).



Figure 5 : l'écorce du grenadier (Kahramanoglu, 2016).

7. Origine géographique et répartition de la grenade

La grenade est l'un des premiers fruits domestiques cultivés depuis l'Antiquité. Originaire d'Iran et des pays voisins, il se développe progressivement en Asie centrale jusqu'à l'Himalaya, l'Anatolie orientale, le Moyen-Orient et la Méditerranée (Figure 2). Il prospère également en Arizona et en Californie, et a été cultivé dans la région méditerranéenne, en Asie du Sud et dans les pays du Moyen-Orient. Kandahar en Afghanistan est célèbre pour ses grenades de haute qualité. Aujourd'hui, les grenades sont cultivées dans la plupart des régions du monde, notamment en Iran, en Espagne, en Italie, en Afghanistan, aux États-Unis, en Inde, en Chine, en Russie, en Ouzbékistan, au Maroc et en Grèce. . L'Iran est l'un des plus grands producteurs de grenades au monde (Shaygannia et al., 2016).

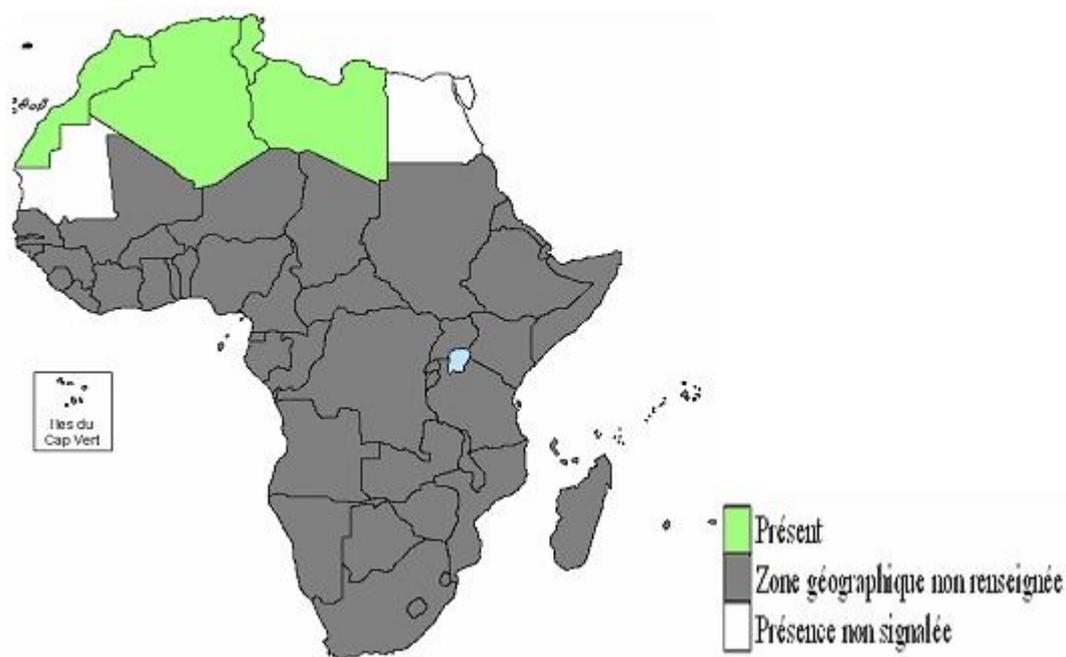


Figure 6 : répartition géographique de la grenade en Afrique (Yssad, 2019).

8. Les Exigences de milieu

8.1. Conditions climatique

Le grenadier s'adapte dans un climat austral subtropical, qui lui convient le mieux. Les meilleurs fruits sont obtenus dans les régions subtropicales où la période des températures élevées correspond avec l'époque de la maturité des grenades. C'est

seulement dans ces conditions qu'il rapporte beaucoup de fruits de bonne qualité. En même temps il supporte très bien la sécheresse (Evreinoff, 1949).

Cependant, en dehors des régions subtropicales, le grenadier peut très bien réussir et pousse fort bien dans tous les pays et les régions où la température de -15°C ou moins de -15°C . L'arbre ne résiste pas aux températures plus basses que -15°C , et certaines variétés à fruits acides ainsi que des variétés chinoises et Turkestaniennes seulement, plus rustiques, supportent mieux le froid et ne périssent qu'au-dessous de -18° et -20°C .

Un climat chaud, même sec, sera bon pour le grenadier à conditions que ses racines ne manquent pas d'eau. Donc l'expression que le grenadier doit avoir les pieds dans l'eau et la tête au soleil est entièrement justifiée (Evreinoff, 1949).

8.2. Le sol

Le grenadier n'est pas exigeant pour le sol. Néanmoins, il donne les meilleurs résultats dans un terrain profond, gras, les terres d'alluvions lui conviennent le mieux, les plus belles grenades du monde - celles de Kandagar (Afghanistan)- sont justement obtenues dans des limons profonds, frais et fertiles (Evreinoff, 1949).

Les terrains alcalins lui sont favorables ; de même l'excès d'humidité qui est contraire à la plupart des espèces fruitières, est favorable au grenadier (Evreinoff, 1949).

8.3. L'eau

L'eau joue un rôle important pour la croissance de la grenade. Donc, pour obtenir une bonne récolte, vous exige beaucoup d'eau, et nécessaire que ses racines soient au frais et largement irriguées.

9. Composition chimique de la fraction comestible

La composition de la grenade varie en fonction du type de culture, de la région de croissance, du climat, de la maturité et de la culture pratiques. Les propriétés organoleptiques caractéristiques et les bénéfiques offerts par sa consommation sont en raison de la présence des composés polyphénoliques tels que les anthocyanes responsables de la couleur rougeâtre, ainsi que les tanins auxquels leur goût astringent est dû car ils sont des acides organiques, de l'acide citrique et malique, responsables du goût acidulé. Tandis

que les ellagitanins et dans une moindre mesure les anthocyanes confèrent les propriétés antioxydantes (García-Viguera et Pérez-Vicente, 2004).

Le fruit est principalement constitué d'eau et de sucres. Leur teneur en lipides et en protéines étant plus faible, ce qui lui confère une faible valeur calorique idéal pour la consommation. D'autre part, il fournit une source importante de potassium et de vitamines. Leur teneur élevée en eau et en potassium, ainsi que leur faible concentration en sodium, lui confèrent des propriétés diurétiques et purifiantes qui, associées à sa concentration en acide citrique, favorisent l'élimination de l'acide urique et ses sels par voie urinaire. Leur consommation est donc très adéquate en cas de goutte, de lithiase rénale, d'obésité ou d'hypertension (Coronado-Reyes et *al.*, 2021). Pour une meilleure compréhension et analyse des composés présent dans la grenade, la composition chimique de de la fraction comestible du fruit est illustré dans le tableau 2 (Coronado-Reyes et *al.*, 2021).

Tableau 2 : composition de la fraction comestible du fruit de *Punica granatum L.* (Coronado-Reyes et *al.*, 2021)

Constituant	Concentration
Eau (g)	82.5
Fibres alimentaires (g)	3.1
Protéines (g)	0.7
Lipides (g)	0.6
Glucides (g)	16.7
Glucose	7.2
Fructose	7.9
Saccharose	1.0
Minéraux (mg)	
Sodium	7.0
Potassium	290.0
Calcium	8.0
Magnésium	3.0
Phosphore	17.0
Fer	0.5
Vitamines (mg)	
Thiamine (vitamine B1)	0.05

Riboflavine (vitamine B2)	0.02
Acide ascorbique (vitamine C)	7.0
Nicotinamide	0.3
Acides organiques	0.77
Acide malique	0.1
Acide citrique	0.5

10. La composition phytochimique de *Punica granatum L.*

La grenade est le « fruit du paradis ». Elle occupe une place traditionnelle et reçoit un regain d'intérêt sans précédent des chercheurs et des consommateurs. Les écorces de ce fruit ont un potentiel thérapeutique non négligeable en raison de leur richesse en composés bioactifs (Tableau 3) (Beuzid, 2019).

Tableau 3 : composition phytochimique de *Punica granatum L.*(Parseh et al., 2012).

Composant de l'usine	Constituantes
Jus de Grenade	anthocyanes, glucose, acide ascorbique, acide ellagique, acide gallique ; caféique acide; catéchine, EGCG, quercétine, rutine; nombreux minéraux, notamment fer; acides aminés
Huile de graines de grenade	Acide punicique à 95 % ; d'autres constituants, y compris l'acide ellagique ; les acides gras ; stérols.
Péricarpe de grenade (écorce)	Punicalagines; acide gallique et autres acides gras; catéchine, EGCG; quercétine, rutine et autres flavonols; flavones, flavonones; anthocyanidines
Feuilles de grenade	Tanins (punicaline et punicafoline); et des glycosides de flavones, y compris lutéoline et apgénine
Fleurs de grenade	Acide gallique, acide ursolique ;

	triterpénoïdes, y compris l'acide maslinique et asiatique ; autres constituants non identifiés
Racines et écorce de grenade	les ellagitannins, y compris la punicaline et la punicalagine ; nombreux pipéridine alcaloïdes

10. 1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules qui appartiennent aux métabolites secondaires (Hamid, 2013). Ils sont largement ré pondus dans le règne végétal et rassemblent un vaste groupe de substances chimiques, y compris au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupements hydroxyle. Ils interviennent dans un grand nombre de processus physiologique chez la plante et dans les interactions avec leur environnement. Ce sont des éléments importants dans la qualité sensorielle (couleur) et les propriétés nutritionnelles des végétaux (Hamid, 2013).

Les composéé phénolique, en particulier les acides phénols et les flavonoïdes, sont doués de nombreuses propriétés biologiques et notamment de propriétés antioxydants, antiinflammatoires, antiparasitaires, antibactériennes, antifongiques et antivirales (Roumanatou et *al.*, 2014). Ils sont aussi connus pour leurs effets protecteurs contre le rayonnement UV, ainsi que leurs effets attracteurs sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs (Deli et *al.*, 2016).

10. 2. Classification

Les polyphénols sont répartit en plusieurs classes : les flavonoïdes, les tanins, les acides phénoliques et les terpénoïdes.

10.2.1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés phytochimiques polyphénoliques de faible poids moléculaire (figure 7), synthétisés par la voie des phénylpropanoïdes et sécrétés sous formes de métabolite secondaire dans les plantes. Ils se localisent principalement dans les parties comestibles des plantes telles que les fruits, les légumes, les tiges et l'écorce.

Les flavonoïdes possèdent des propriétés antibactériennes, antivirales, antioxydantes, anti-inflammatoires, antimutagènes et anti-cancérigènes. En raison de leurs diverses applications thérapeutiques, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont développé différentes plantes pour la production de flavonoïdes, pigments riches en chlorophylles et en caroténoïdes, connus pour conférer l'arôme et la saveur aux fruits, fleurs et graines (Arpita et *al.*, 2022)

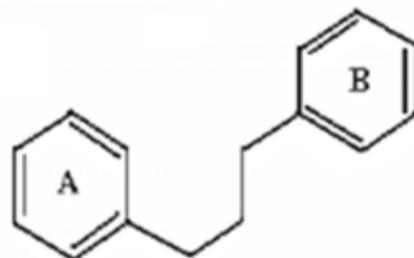


Figure 7 : squelette de base des flavonoïdes (Hmid, 2013).

10. 2. 2. Les tanins

Les tanins sont des composés phénoliques solubles dans l'eau, de poids moléculaires compris entre 500 et 3000 kDa, et avec une structure complexe est composée de différentes unités monomériques répétitives qui varient par leurs centres asymétriques et leur degré d'oxydation (Hmid, 2013). Ils sont trouvés dans toutes les parties de la plante : l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits et les racines, à différents concentrations (Deli et *al.*, 2016).

Les tanins sont aptes à la préparation du cuir et donnent les réactions classiques des phénols. En outre, ils ont certaines propriétés spéciales telles que la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (Sereme et *al.*, 2008).

D'un point de vue thérapeutique, les tanins ont des propriétés astringentes visibles qui accélèrent la cicatrisation des plaies et des muqueuses enflammées. Ils sont utilisés en externe pour le traitement des ulcères variqueux, des hémorroïdes, des engelures et des brûlures et comme rince-bouche pour traiter les inflammations et les maladies parodontales. Ils sont aussi utilisés en interne pour traiter la diarrhée et l'hypersécrétion intestinale (Sereme et *al.*, 2008).

Les tanins sont divisés en deux principaux groupes : les tanins condensés et les tanins hydrolysables.

10.2.1. Tanins condensés

Les tanins condensés, également appelés polyphénols, sont des composés secondaires présents dans les vacuoles des cellules des feuilles, des tiges, des racines, des fleurs et des enveloppes des graines. Ils sont synthétisés dans le cytoplasme des cellules à partir de la phénylalanine et de l'acétate pour former des unités de catéchine dans les vacuoles des cellules. Ce sont des polymères de flavonoïdes liés par des liaisons C-C, les monomères peuvent être liés par des liaisons C4-C8 ou C4-C6 qui affectent la forme de la chaîne de polymères (Figure 8). Différentes combinaisons des groupes OH et H des unités des monomères conduisent à différentes classes de polymères : prodelphinidines (PD) et procyanidines (PC) (Aufrère et *al.*, 2012).

Les tanins condensés sont largement utilisés dans l'alimentation humaine (fruits, légumes, thé, dattes...). Ils jouent un rôle important dans la qualité organoleptique et nutritionnelle des produits (Hmid, 2013).

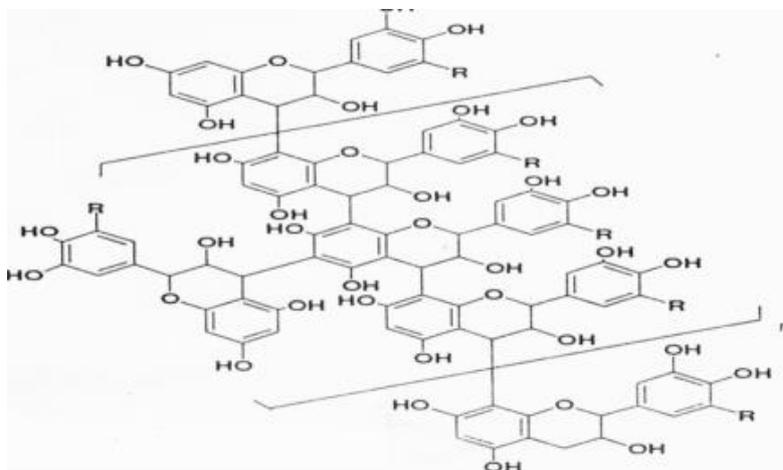


Figure 8 : la structure des tanins condensés (Sereme et *al.*, 2008).

10.2.2. Tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables sont constitués de molécules phénoliques simples, ce sont des esters d'acide gallique et de ses dimères (acide digallique, acide ellagique) et de monosaccharides, le plus souvent le glucose. Comme leur nom l'indique, ils sont

facilement hydrolysables par les acides et les enzymes (tannase) en pyrogallol. Ils sont majoritairement présents dans les parois et les espaces intracellulaires).

10.2.3. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont très répandus dans le règne végétal. Ce sont des dérivés hydroxylés soit de l'acide benzoïque formant alors la classe des acides hydroxybenzoïques (figure 9a), soit de l'acide cinnamiques formant alors de la classe des hydroxycinnamiques (figure 9b) (Hmid, 2013).

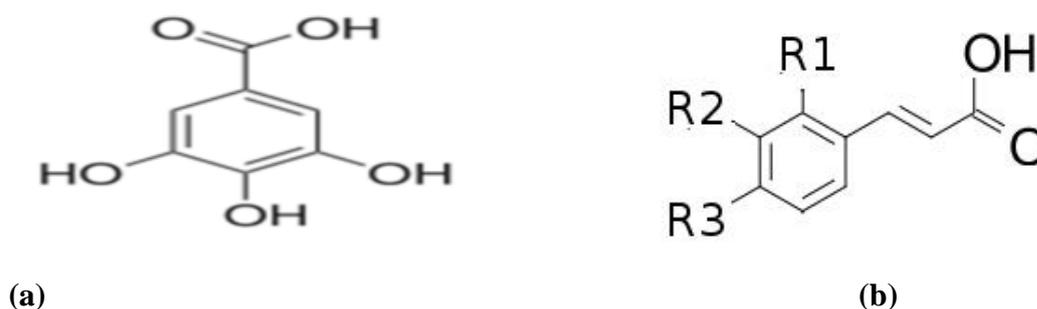


Figure 9 : structures chimiques de quelques dérivés de l'ester hydroxycinnamiques (a) et dérivés de l'acide benzoïque (b) (Hamid, 2013).

10.2.4. Les terpénoïdes

Les terpénoïdes représentent le groupe le plus âgé des petits produits moléculaires synthétisés par les plantes. Le terme de terpénoïdes est attribué à tous les composés possèdent une structure moléculaire à 5 carbones appelé isomère, ces composés sont majoritairement d'origine végétale. Ce sont des constituants habituels des cellules végétales, impliqués ou non dans des fonctions métaboliques essentielles (Hmid, 2013).

11. Utilisation de la grenade

11. 1. Utilisation agroalimentaire

Le fruit de grenade est savouré frais, et également consommé sous forme de jus qui est la base pour certaines limonades. Le jus peut être transformé en gelées par addition de pectine et de sucre.

Dans l'industrie agro-alimentaire, les écorces de grenade ont été utilisées pour l'enrichissement et la formulation de produits alimentaires tels que les barres de céréales, les boissons, les glaces et les yaourts afin d'améliorer leurs propriétés fonctionnelles (El

said et *al.*, 2014). L'addition de l'extrait d'écorce de grenade à la viande de poulet a montré une augmentation de la durée de sa conservation de deux à trois semaines pendant un stockage à froid. Ce phénomène est dû à l'activité antimicrobienne contre les *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Pseudomonas* et à l'inhibition de la rancidité oxydative par la capacité antioxydante très efficace (Gonzalez et *al.*, 2015).

11.2. Utilisation industrielle

11.2.1. Les teintures naturelles

Le grenadier fournit de nombreux principes tinctoriaux, aux couleurs très variées, comme le vert, une large palette de jaunes, des gris, bruns et noire. Les parties utilisées sont essentiellement l'écorce du fruit, les fleurs, les écorces des racines, des tiges et du tronc. Ces substances colorantes sont utilisées de façon traditionnelle, dans plusieurs pays pour la teinture des tapis, et plus précisément l'écorce et les fleurs qui sont utilisées pour teindre le textile (Wald, 2009).

11.2.2. Le tannage et la teinture des cuirs

La tannerie de cuir dépend des tanins retrouvés dans toutes les parties du grenadier, comme exemple l'écorce du tronc contient 10 à 25% de tanin et était autrefois utilisée dans la production de cuir marocain. Les écorces et les fleurs produisent des teintures pour les textiles tels que la laine, la soie et tapis de grande qualité (Oukabli, 2004)

11.2.3. L'encre

L'encre est produit à partir des feuilles en les macérant dans du vinaigre et des fois utilisées l'écorce de la grenade pour remplacer la noix de galle, dans la préparation de l'encre (Wald, 2009).

11.3. Utilisation de la grenade dans les produits cosmétiques

Actuellement, il existe sur le marché plusieurs produits cosmétiques à base des extraits de grenade (crèmes, soins capillaires, huiles corporelles...).

Plusieurs tests démontrent la capacité des polyphénols et particulièrement l'acide ellagique et de ses dérivés, composés présents dans le jus et la peau des grenades, à lutter contre la pollution urbaine (Juliano et Magrini, 2017). L'application d'extrait d'écorce de

grenade après la coloration des cheveux tend à améliorer son maintien lors des lavages successifs. La richesse de l'écorce de grenade en tanins, environ 60% de l'extrait, semble être responsable de cette capacité à préserver les couleurs et ainsi éviter l'utilisation fréquente de teintures sur les cheveux (Wald, 2009). Les extraits méthanoliques de peau de grenade aident à la cicatrisation des plaies cutanées car ils sont riches en catéchine et acide gallique, molécules qui pourraient avoir un intérêt dermatologique (Wald, 2009).

11.4. Utilisation dans la médecine traditionnelle

La grenade a une longue histoire d'utilisation en médecine naturelle et holistique. En effet, elle a été utilisée pendant des milliers d'années pour guérir un large éventail des maladies dans le monde entier (WALD, 2009).

Tous les composants de la plante (fleurs, feuilles, écorces de jeunes pousses et racines, écorces de fruits et le jus de la grenade) étaient utilisés pour leurs effets thérapeutiques. La peau de grenade a été utilisée comme agent antiparasitaire ou pour traiter les troubles gastro-intestinaux tels que la dysenterie, la diarrhée, la stomatite, les ulcères et les saignements pour ses propriétés astringentes (Shaygannia et al., 2016).

Les extraits de la plante étaient utilisés pour traiter les pertes vaginales ainsi que plusieurs autres maladies liées aux femmes. ils été également gargouillis pour soulager l'inflammation du pancréas (Shaygannia et al., 2016).

Tableau 4 : utilisation des différents organes du grenadier en médecine traditionnelle (Benkherbache et Benkherbache, 2021).

Organe utilisé	Fins thérapeutiques	Région / Pays
Fleurs	<ul style="list-style-type: none"> - Anthelminthique. - Soulager les épistaxis, otites et hémorragies. - Toniques et astringentes. – Traiter la diarrhée et la dysenterie, les hémorragies passives, les écoulements muqueux avec atonie, la leucorrhée et la blennorrhée, le gonflement atonique des amygdales et le relâchement de la luvette et des gencives 	Chine et Egypte

Racines	- En décoction pour traiter le ténia, les diarrhées chroniques, les dysenteries chroniques et les pertes blanches ou hémorragiques	Chine
Feuilles et écorce des Rameaux	-Tonique agréable. - La débilité de l'estomac, le manque d'appétit, les nausées, la faiblesse générale, la chlorose, l'anémie, la migraine.	Chine
Écorce de grenade	- Effets vermifuges. - Anthelminthique. -Toniques et astringentes - Traiter la diarrhée et la dysenterie, les hémorragies passives, les écoulements muqueux avec atonie, la leucorrhée et la blennorrhée, le gonflement atonique des amygdales et le relâchement de la luette et de gencive.	Egypte
Jus de grenade	- Réputation d'accroître la fécondité et d'être un antidote à la stérilité. - Rafrâchissant, diurétique, adoucissant.	Afrique du Nord et Inde Chine
Peau de grenade (malicorium)	- Effets astringents pour l'intestin, pour "arrêter le sang" et pour "chasser les parasites", diarrhée et dysenterie chroniques, présence de sang dans les selles, prolapsus rectal, spermatorrhée, hyperménorrhée, pertes blanches, accumulation de parasites, douleurs abdominales.	Chine
Graines de grenade	- Soulager les ulcères atoniques.	Chine

12. Toxicité de grenade

Sur la base de la classification de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) de la toxicité de l'eau, l'extrait d'écorce de grenade a été classé comme sûr (non toxique), car seule une partie de la plante est toxique (les racines et l'écorce de tige) en raison de leur teneur en alcaloïdes (Indra et *al.*, 2018).

D'autre part, tandis que plusieurs fruits ont le pouvoir d'inhiber les activités du CYP3A dans le foie et la paroi intestinale et modifient ainsi la pharmacocinétique de certains médicaments. Les composants de la grenade pouvaient inhiber le métabolisme médicamenteux par le CYP3A (Hidaka et *al.*, 2005). Une autre étude a montré que le jus

de grenade inhibe l'activité du CYP2C9 dans l'intestin grêle humain, puis des interactions peuvent se produire, similaires à celles observées dans le cas de CYP3A . De plus, le jus de grenade a augmenté la biodisponibilité de tolbutamide (substrat de CYP2C9) donc il inhibe le métabolisme médicamenteux médié par le CYP2C9 chez les rats (Hanley et al., 2012).

Des études réalisées avec des extraits aqueux de grenade dans des conditions similaires à celles utilisées par la médecine traditionnelle, n'ont montré aucun effet toxique. Néanmoins, il a été démontré que certaines parties de la plante, comme la racine et l'écorce, sont toxiques. L'activité toxique de certaines préparations galéniques d'extrait de grenade était liée à sa teneur en alcaloïdes. Angel et al. (2008) ont rapporté que les effets toxiques de l'extrait de fruit entier de *Punica granatum* se produisaient à des doses plus élevées que celles efficaces comme antivirales ou celles utilisées dans la médecine traditionnelle cubaine. Ils indiquent aussi que l'extrait de fruit de *Punica granatum* était inoffensif lorsqu'il était administré directement par voie nasale (Angel et al., 2008). Toutefois, l'extrait hydroalcoolique de grenade peut induire des dommages génétiques à différents niveaux d'expression : recombinogène, mutagène et clastogène. Ainsi, l'utilisation de cet extrait comporte un risque génétique et une analyse de la balance bénéfices-risques apparaît cruciale. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure l'extrait de grenade entier ou ses composants peuvent être utilisés sans danger pour la santé humaine (Angel et al., 2008). Une étude récente de toxicité aiguë par voie orale réalisée chez les poulets a montré que l'extrait brut de *Punica granatum* peut être utilisé en toute sécurité jusqu'à la dose de 2000 mg / kg de poids corporel (Ahad et al., 2018).

CHAPITRE 2

1. introduction

Le grenadier est décrit comme remède naturel grâce à leurs différentes propriétés. Toutes les parties du fruit du grenadier semblent avoir des propriétés thérapeutiques et certaines études rapportent que l'écorce, les racines, les feuilles et le tronc ont aussi des effets médicaux bénéfiques. Les recherches actuelles indiquent que les principaux constituants thérapeutiques du grenadier sont les ellagitannins (incluant les punicalagins), l'acide punique, les flavonoïdes, les anthocyanidines, les anthocyanines, les flavonols et les flavones (Jurenka, 2008).

En effet, les propriétés potentiellement thérapeutiques de la grenade sont très vastes, comprenant traitements et prévention contre plusieurs maladies. Voici à présent, de manière détaillé, les principaux résultats d'une révision bibliographique concernant la littérature scientifique, ou sont décrites les diverses activités biologiques de la grenade (Figure 14).

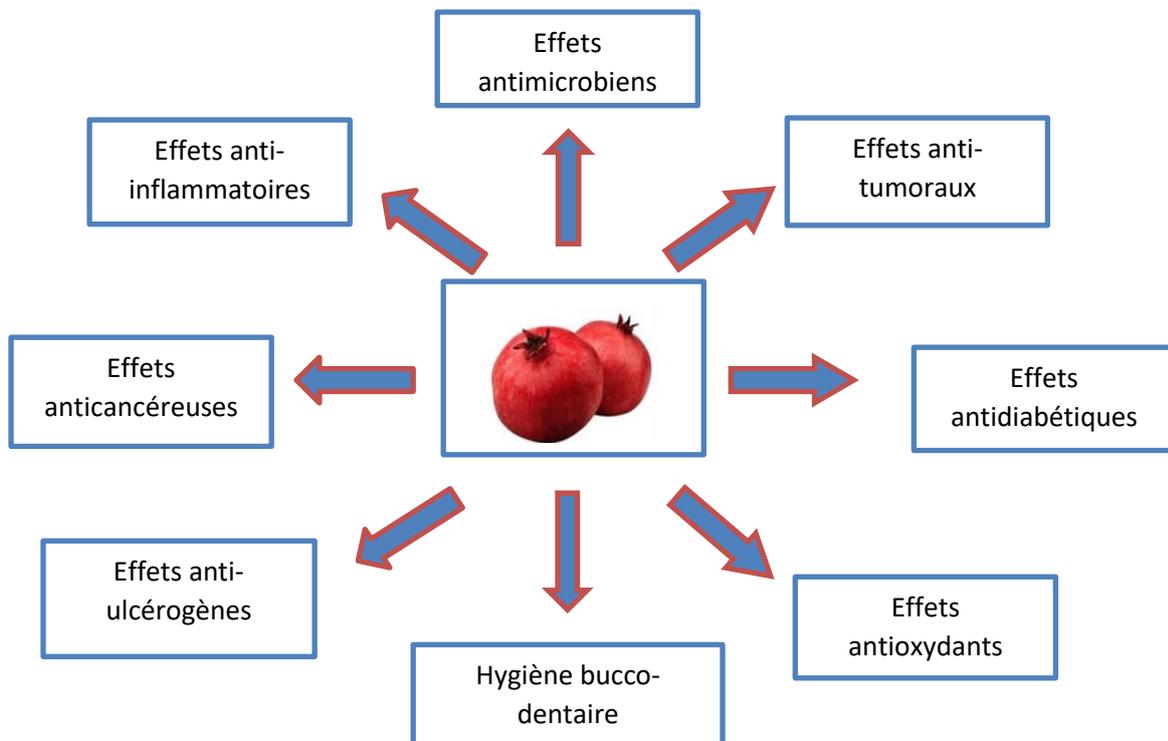


Figure 10 : principaux effets fonctionnels et médicaux de la grenade (Kaci, 2018).

2. antimicrobienne

2.1. antibactérienne

2.1.1 *Punica granatum* comme agent antibactérien contre les bactéries pathogènes

Punica granatum renferment des quantités substantielles de polyphénols tels que les tanins, l'acide ellagique et l'acide gallique. Ces composés phytochimiques possèdent plus d'une bioactivité et plus d'une propriété antimicrobienne. Plusieurs expériences ont mis en évidence leurs activité antibactérienne contre les bactéries pathogènes et multi résistantes (Stephano et al., 2020).

A. *Salmonella*

Salmonella est un pathogène Gram négative. C'est la principale cause d'hospitalisation et de décès associées aux maladie d'origine alimentaire (Garcia et al., 2023). Elle provoque une gamme de maladies cliniques qui peuvent être classées en trois groupes : infection intestinale localisée (gastro-entérite), infection systémique d'un hôte sain (typhoïde) et infection systémique d'un hôte immunodéprimé ou sélectivement sensible (salmonellose non typhoïde) (Griffin et Mcsorley, 2011).

Une étude, *in vitro* et *in vivo*, a été effectuée afin d'évaluer le pouvoir antimicrobien de l'extrait éthanolique des écorces de grenade contre 16 souches de *Salmonella* dont 6 souches résistantes aux antibiotiques (Delgado et al., 2020). Les souches utilisées dans l'étude étaient *Salmonella dublin* ATCC 39184, (JOL 409), *S. typhi* ATCC 19943 (JOL 380), *S. choleraesuis* ATCC 7001 (JOL 411), *S. derby* ATCC 6960 (JOL 410), *S. gallinarum* ATCC 9184 (JOL 423) et aussi des isolats local de *S. paratyphi* A (JOL 381), *S. enteritidis* (JOL 386, JOL 407), *S. typhimurium* (JOL 387, JOL 388, JOL 389, JOL 408), et *S. gallinarum* (JOL 419, JOL 420, JOL 421 et JOL 422). Les souches résistantes aux antibiotiques étaient : JOL 389 (vers l'ampicilline, le chloramphénicol, le sulfisoxazole, la streptomycine, le ticarcilline), JOL 411 (vers l'ampicilline et la riméthoprime/sulfaméthoxazole, JOL 419 (vers céphalothine, sulfetsoxazole. triméthoprime/sulfaméthoxazole, JOL 420 (vers la céphalothine, l'acide nalidixique, JOL 421 (vers le sulfisoxazole, l'acide nalidixique, la streptomycine et JOL 423 (vers ampicilline, amoxicilline/acide clavulanique, chloramphénicol, sulfisoxazole et

streptomycine). L'extrait a montré une action antibactérienne très élevée contre tous les souches testées, y' compris les souches résistantes aux antibiotiques. Les tests *in vivo* ont montré que l'inhibition de *S. typhimurium* diminuait remarquablement la mortalité des souris et que chez les souris ayant reçu l'extrait, des lésions histologiques ou des signes cliniques d'infection étaient rarement observés alors que les souris non traitées présentaient des lésions histologiques sévères et des signes cliniques d'infection dans les organes testés. Ces résultats montrent que l'extrait éthanolique peut traiter efficacement la salmonellose (Delgado et al., 2020).

B. *Escherischia coli*

Escherischia coli est une espèce de la famille des entérobactéries (Figure10), qui fait partie de la microflore commensale de l'intestin de l'homme et des animaux. Elle est peu dangereuse sur le plan sanitaire, à moins qu'elle ne se propage dans une autre partie du corps comme l'abdomen, les voies urinaires inférieures ou le cerveau dans le cas des nouveau-nés. Les souches d'*E. coli* pathogène peuvent provoquer des crampes d'estomac, des vomissements, de la fièvre, des nausées, de la diarrhée, qui peuvent même être mortelle dans certains cas (Stephano et al., 2020).

Escherischia coli uropathogène est la principale cause de plus de 80 % des infections non compliquées des voies urinaires (Sivick et al., 2010). Asadishad et al., (2012) ont rapporté que l'exposition de la souche uropathogène *Escherischia coli* CFT 073 à l'extrait d'écorce de grenade entraîne une diminution de l'expression du gène de la flagelline (fliC) et de la production de flagelline, ce qui a empêché la bactérie de se propager dans les voies urinaires supérieures. En testant l'activité inhibitrice de la poudre du fruit de grenade et de la punicalagine, Asadishad et al., (2012) ont constaté que la poudre de grenade présentaient l'activité inhibitrice la plus élevée sur la motilité de nage avec un pourcentage de 70 %. L'activité inhibitrice de l'extrait d'écorce et de la punicalagine était de 50 % et 14 %, respectivement. Ces résultats indiquent une action synergique entre les composés phytochimiques de la grenade de sorte qu'ils ont une activité antimicrobienne significativement plus élevée que la punicalagine, l'un des principaux composés bioactive de la grenade (Stephano et al., 2020).

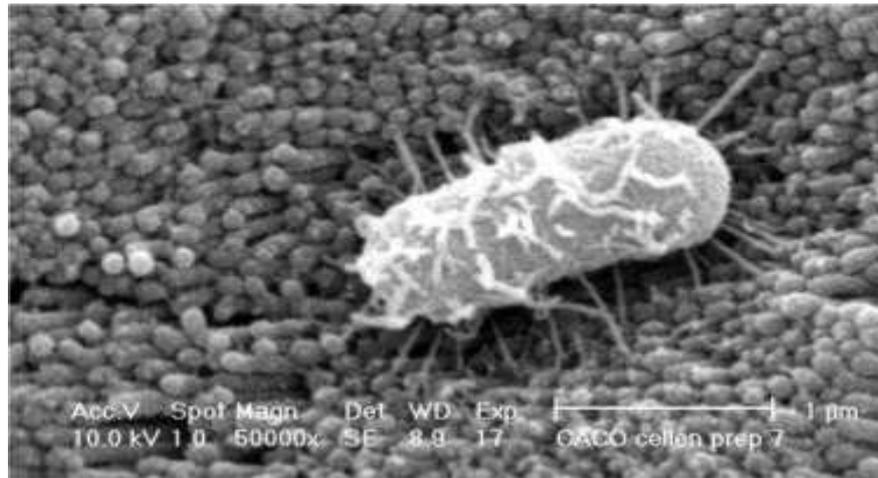


Figure 10 : cellule unique d'*Escherichia coli* adhérant à des cellules CACO-2 de 19 jours, observée au microscope électronique à balayage(SEM) (Alamshani et al., 2023).

C. *Shigella*

Shigella spp. sont des bacilles anaérobies facultatifs à Gram négatif, non sporulés qui, chez l'homme et d'autres primates, provoquent des maladies diarrhéiques en envahissant l'épithélium colique. La propagation de l'infection est généralement limitée à la muqueuse intestinale, où elle entraîne une inflammation du côlon, une ulcération des muqueuses et une perte de la fonction de barrière intestinale. Les *shigelles* sont transmises par la voie féco-orale ou par l'ingestion d'aliments et d'eau contaminés. La *shigellose* peut être mortelle chez les très jeunes et chez les personnes infectées qui sont immunodéprimées ou qui n'ont pas accès à un traitement médical adéquat. bien qu'une augmentation constante du nombre de cas de *shigellose* causés par des souches de *Shigella* résistantes aux antibiotiques soit devenue une préoccupation croissante (Paméla et al., 2019).

Alanis et al. (2005) ont montré que l'extrait éthanolique de grenade est avéré très efficace contre *Shigella spp.* Leur activité antibactérienne est supérieure à celle du chloramphénicol, mais plus faible que celle du triméthoprim. Parmi sept jus de fruits (pomme, orange, ananas, raisin, grenade, citron vert et eau de citron) testés contre plusieurs bactéries entéropathogènes (*Vibrio cholerae*, *Salmonella spp.* et *Shigella spp.*), le jus de grenade montrait l'activité antimicrobienne la plus élevée (Maurya et al., 2013). Le jus de grenade peut fournir un double avantage de réhydratation et de thérapie antibactérienne dans la gastro-entérite infectieuse (Maurya et al., 2013).

D. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis est une bactérie Gram positive, multirésistante, qui colonise principalement la peau humaine. Elle est associée à la pulpite aiguë et chronique, à l'alvéolite sèche, à la péri coronite, à la stomatite angulaire et à la parodontite. Elle est également impliquée dans les infections nosocomiales (Zhou et al., 2015).

La grenade est utilisée en médecine traditionnelle depuis le traitement de la dysenterie, de la diarrhée des helminthiases (Gabriel et al., 2015). Les propriétés antibactériennes du jus de grenade frais ont été évaluées sur 60 souches de *S. epidermidis*, résistantes aux antibiotiques : ampicilline, ceftriaxone, céphalothine, ceftazidime, ciprofloxacine, gentamicine, bromure d'éthidium, néomycine, norfloxacine, sulfisoxazole, polymyxine, ofloxacine, oxacilline, vancomycine, tétracycline et tobramycine. Les résultats ont montré que le jus à 20 % avait sur toutes les souches testées une concentration minimale inhibitrice égale à 100 %. Ce résultat a été attribué à la forte teneur en polyphénols et à leur activité antioxydante (Gabriel et al., 2015).

E. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus appartient à la microflore cutanée d'environ un tiers de la population et ne provoque pas de maladie chez ces individus. Cependant, selon la souche bactérienne et l'état du système immunitaire, la bactérie peut provoquer une inflammation de la peau et des os, infecter les tissus mous et même le sang. *Staphylococcus aureus* est la cause la plus fréquente d'infection des plaies chirurgicales hospitalières (Valentina et al., 2020).

La résistance aux médicaments antimicrobiens chez les bactéries pathogènes est une préoccupation mondiale. *Staphylococcus aureus* est un agent pathogène nosocomiaux provoquent fréquemment une multirésistance (Nozohour et al., 2020). *Staphylococcus aureus* résistante à la méthicilline (SARM) est toute souche de *Staphylococcus aureus* qui a développé une résistance aux bêta-lactamines, y compris les pénicillines et les céphalosporines. Ces souches de SARM ne sont pas nécessairement plus virulentes que les souches de *S.aureus* sensibles aux antibiotiques, mais elles sont plus dangereuses car elles ne répondent pas aux antibiotiques de première ligne. Le SARM peut provoquer des infections potentiellement mortelles chez les personnes dont le système immunitaire

est affaibli, en particulier dans les pays sous-développés où les antibiotiques ne sont pas facilement disponibles.

Dans une étude, l'extrait éthanolique de grenade a inhibé 35 souches de SARM avec une CMI de 0,2-0,4 mg/mL (Bialonska et *al.*, 2009). La microscopie électronique à balayage des bactéries a montré que l'extrait de grenade provoquait des altérations des parois cellulaires bactériennes après 2 heures de traitement (Howell et D'souza, 2013). D'autres chercheurs ont comparées l'activité antibactérienne des extraits méthanoliques et éthanolique du fruit de grenade, contre des souches de *Staphylococcus aureus*, à des antibiotiques commerciaux. Les résultats obtenus avec les deux extraits ont montrés une activité très forte et comparable avec les antibiotiques testés. L'activité de l'extrait méthanoliques était comparable à l'activité de la cloxacilline (Sadeghian et *al.*, 2011). L'activité de l'extrait éthanolique à 95% était similaire à celle de la clindanycine, la chloramphenicol, la vancomycine et la gentamycine (Algurairy et *al.*, 2018).

F. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae (Figure 11) est un agent pathogène à Gram négatif associées à des infections hospitalières telles que la méningite, les infections chirurgicales ou les plaies, les pneumonies et les infections du sang. La bactérie provoque également des ulcérations génitales chroniques et des rhinoscléromes, des abcès hépatiques pyogéniques et des infections intra-abdominales, ainsi que de l'ozène. De plus, elle a été associée à des comorbidités telles que le diabète, les morbidités liées à la transplantation d'organes et le cancer (Alotibi et *al.*, 2022). *K. pneumoniae* peut également coloniser les cellules saines des voies intestinales des individus : peau, nasopharynx et oropharynx. Néanmoins, il a été rapporté que *K. pneumoniae* peuvent causer des infections des voies respiratoires et urinaires (Alotibi et *al.*, 2022).

Le jus de grenade, les extraits méthanoliques et aqueux des épiluchures et les constituants isolés de la grenade : l'acide ellagique, la quercétine, l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) et l'acide caféique ont été testés contre des isolats cliniques de *Klebsiella pneumoniae* provenant de différentes sources. Les souches testées étaient résistantes à l'ampicilline, à l'aztréonam, à la ceftazidime, au chloramphénicol, à la ceftriaxone, à la ciprofloxacine, à la céfuroxime, au céfixime, au doxycycline, à la céfoxitine, à l'imipénème, à la gentamicine, à lévofloxacine, à la nitrofurantoïne, à la norfloxacine, au

méropénème, à l'ofloxacine, à la pipéracilline/tazobactam et à la tétracycline. Tous les composés ont montré une activité antibactérienne. La quercétine (MIC 64-256µg/ml), l'acide ellagique (MIC 64-256µg/ml), ECGC (64-256µg/ml) et l'acide caféique (128-512µg/ml) étaient plus efficaces que le jus et les extraits (mélange de composés) qui ont donné des valeurs de CMI plus élevées (Due et al., 2015). Prashanath et ses collaborateurs (2001) ont également rapportés une activité antibactérienne positive vis-à-vis *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que contre plusieurs autres bactéries *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *E. coli* et *S. aureus*.

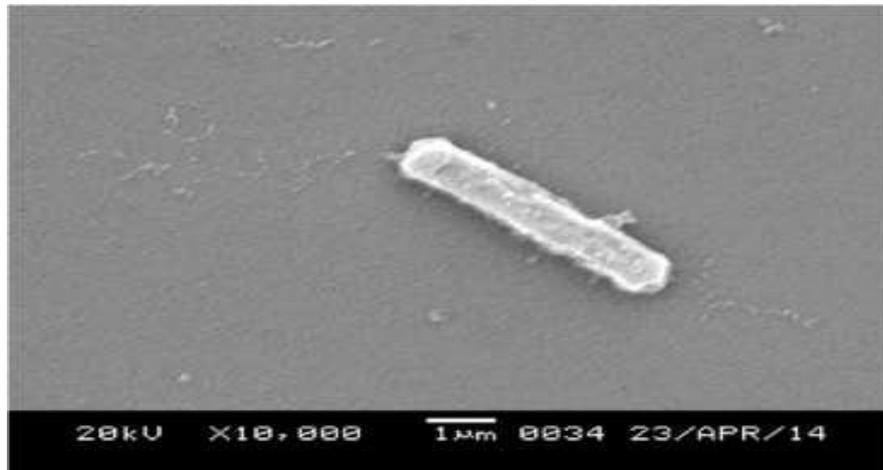


Figure 11 : micrographie électronique à balayage de *Klebsiella pneumoniae* (H Alamshani et al., 2023).

G. *Streptococcus sanguis*

Streptococcus sanguis est un nouveau colonisateur qui facilite la fixation ultérieure des organismes et joue un rôle important dans le développement du biofilm oral. Des études ont montré que *S. sanguinis* est l'une des espèces les plus abondantes dans les premiers biofilms dentaires. Bien que cette bactérie ne soit pas connue pour être directement impliquée dans les maladies bucco-dentaires, elle est fréquemment impliquée dans l'endocardite infectieuse (Haniastuti et al., 2023).

L'extrait hydroalcoolique des graines de grenade (70% d'éthanol) inhibait efficacement la croissance de *S. Sanguis* avec des valeurs de CMI et de CMB de 500 ppm et 2000 ppm, respectivement. Dans une étude *in vivo*, porté sur des souris Swiss Webster, l'extrait éthanolique des graines de grenade a montré une forte activité bactériostatique et bactéricide contre *S. Sanguis* ATCC 10556 (Sethiathi et al., 2017). Les tests de toxicité

effectués dans cette étude ont montré que l'extrait n'avait aucune toxicité à la dose nécessaire à l'activité antibactérienne (Sethiadi et *al.*, 2017)

H. *Cronobacter sakazakii*

Anciennement connue sous le nom *d'Enterobacter sakazakii* de 1980 à 2007, *Cronobacter sakazakii* est une bactérie pathogène opportuniste, gram-négative qui survit et persiste dans des environnements secs et à faible humidité (Monica Henry et *al.*, 2019).

Cronobacter sakazakii est un agent pathogène opportuniste d'origine alimentaire qui provoque des maladies telles que la méningite, l'entérocolite nécrosante et la bactériémie chez les personnes immunodéprimées, les nouveau-nés, les nourrissons et les personnes âgées. *Cronobacter sakazakii* a la capacité de persister dans les aliments extrêmement secs tels que les préparations en poudre pour nourrissons. *Cronobacter sakazakii* peut former des biofilms sur les aliments extrêmement secs, les surfaces de transformation des aliments et les équipements qui entraînent une contamination croisée. *Cronobacter sakazakii* a également montré une multirésistance à certains antibiotiques (Abebe, 2020).

Les extraits des écorces de grenade purifiée s'est avéré contenir des composés polyphénoliques ayant une activité bactériostatique et bactéricide contre *Cronobacter sakazakii*. Ainsi, la grenade est considéré comme une source potentielle de conservateurs naturels pour le contrôle de *Cronobacter sakazakii* dans les aliments (Polat et *al.*, 2019).

I. *Clostridium*

Clostridium est un genre bactérien regroupant des bacilles Gram positifs strictement anaérobies et sporulés, assurant généralement leur mobilité par des flagelles péritriches, trouvés largement dans la poussière, le sol, la végétation et dans la flore normale des appareils digestifs des mammifères. Il inclut des pathogènes humains comme ceux causant le botulisme ou le tétanos (Larry et *al.*, 2021).

Dans une étude de Bialonska et *al.* (2009), les propriétés antibactériennes des punicalagines, de l'acide ellagique, de l'acide gallique et de l'extrait de grenade ont été évaluées contre les pathogènes intestinaux : *Clostridium ramosum*, *Clostridium clostridioforme* et *Clostridium perfringens*. Les punicalagines ont inhibé la croissance de toutes les bactéries testées. L'acide ellagique s'est avéré inhiber complètement la croissance de *C. clostridioforme* et *C. perfringens* et la croissance de *C. ramosum* de 26 %

par rapport au témoin. L'extrait de grenade a inhibé *C. ramosum* et *C. perfringens* tandis que la croissance de *C. clostridioforme* a été réduite de 60 %. L'acide gallique n'a pas diminué de manière significative la croissance de *C. ramosum* et *C. perfringens* (Bialonska et al., 2009).

J. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii est un coccobacille ubiquitaire, Gram négative, non flagellée, couramment isolée de l'environnement. En médecine humaine, ce pathogène opportuniste est responsable d'infections nosocomiales et communautaires. La résistance aux antibiotiques de dernier recours, tels que la colistine, la tigécycline et les carbapénèmes, vaut à cette bactérie une place parmi les agents pathogènes nosocomiaux les plus problématiques, étant classée comme une bactérie pour laquelle la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont indispensables par l'Organisation Mondiale de la santé (Whiteway et al., 2022).

Les extraits acétoniques, méthanoliques, aqueux, et éthanoliques de *Punica granatum* ont montré une activité antimicrobienne importante contre *Acinetobacter baumannii*. Des zones inhibitrices de 29 mm, 28 mm, 28 mm et 26 mm ont été enregistrées, respectivement. Ces résultats ont été attribués à la richesse des extraits en composés phénoliques et en flavonoïdes totaux (Abdul et al., 2020).

2.1.2 Les effets bénéfiques de *Punica granatum* sur les bactéries commensales

La préservation et/ou l'amélioration des bactéries probiotiques dans l'intestin sont importantes pour le maintien de la santé gastro-intestinale (Howell et D'Souza, 2013). La teneur phénolique totale de l'extrait de grenade et du jus de grenade a amélioré la croissance des bactéries intestinales considérées comme bénéfiques (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) suggère que la grenade pourrait potentiellement agir comme prébiotique (Zhaoping Li et al., 2015).

Lactobacillus est le genre principal de la famille des *Lactobacillaceae*, des bacilles, Gram positive, immobiles, asporulés, catalase -, avec un optimum de croissance situé entre 30 et 40 °C (Figure 12). Les *Lactobacillus* sont très exigeant du point de vue nutritionnel (en acide aminée, en acide gras, en vitamine, en nucléotides, en glucides et en

minéraux). Elles renferment plusieurs espèces responsables de la fermentation lactique dans de nombreuses industries (Menad, 2018).

Une étude portant sur l'effet de l'ajout de l'extrait phénolique des écorces de grenade sur les caractéristiques physicochimiques et microbiologiques du lait fermenté ont montré que l'extrait a réduit le pH et a augmenté l'acidité et la viscosité du yaourt. De plus, il a exercé un effet stimulant sur la croissance des bactéries lactiques (*Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*) (Bakhtaoui, 2019).

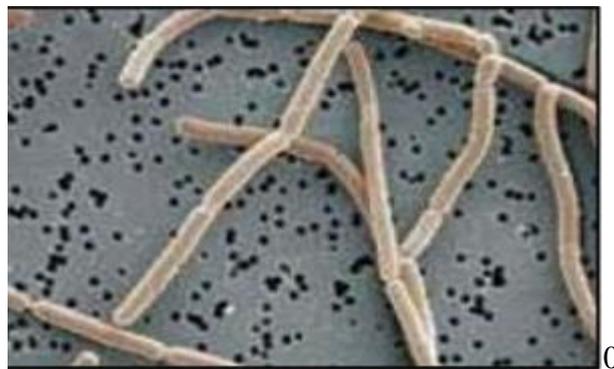


Figure 12 : *Lactobacillus bulgaricus* au microscope électronique (Menad, 2018).

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* (Figure 13) sont des résidents Gram positifs, anaérobies et typiques du côlon humain. En empêchant la colonisation de bactéries dangereuses, la flore intestinale est améliorée, la digestion des protéines est améliorée et le système immunitaire est stimulé. Ainsi, les bifidobactéries ont été largement ajoutées aux produits alimentaires. Bien que ces micro-organismes aient des propriétés probiotiques et offrent des avantages pour la santé des consommateurs, l'industrie alimentaire fait face à un défi technologique pour incorporer et assurer la survie de ces bactéries dans les produits commerciaux. La viabilité des bifidobactéries est affectée par plusieurs facteurs, notamment l'acidité, le pH, la température de stockage et la concentration en oxygène. Ainsi, plusieurs souches de *Bifidobacterium* incluses dans les produits alimentaires fermentés perdent leur viabilité lors du stockage et dans le tube digestif de l'homme. Ainsi, la microencapsulation est une alternative prometteuse pour la protection des probiotiques, car elle confère une viabilité accrue aux souches et augmente l'efficacité de l'activité probiotique. De plus, la stabilisation des probiotiques avec un

support pourrait augmenter la capacité de survie de ces micro-organismes dans les produits (Naklong et *al.*, 2023).

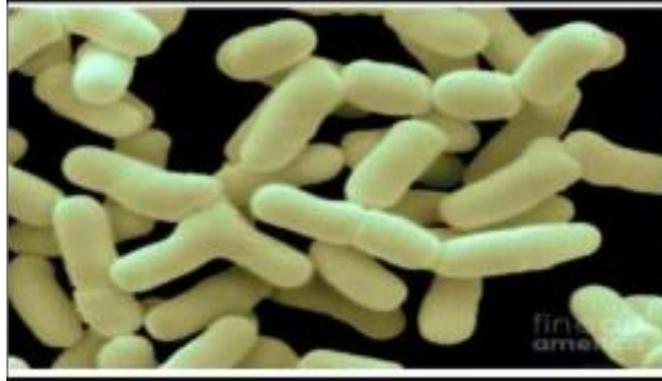


Figure 13 : *Bifidobacterium* sp (Aibeche et , 2020).

Alors que la grenade inhibe la croissance des agents pathogènes, elle favorise la croissance des bactéries bénéfiques. Il a été constaté que les extraits de grenade favorisent la croissance des *Lactobacillus spp.* et *Bifidobacterium spp.* (Howell et D'Souza, 2013). L'extrait de grenade contenant de haute concentration d'acide ellagique, d'acide gallique et des punicalagines ont été incubé avec des bactéries provenant d'échantillons fécaux afin de prouver leur effet sur la croissance des bactéries intestinales. Les résultats ont montré que l'extrait de grenade a remarquablement amélioré la croissance des bactéries totales, *Bifidobacterium spp.* et *Lactobacillus spp.*, sans influencer le groupe *Clostridium coccoïdes–Eubacterium rectale* et le groupe *C. histolyticum*. Les mêmes résultats ont également été mentionnés dans les expériences *in vivo* où des rats ont été nourris avec les extraits de grenade. Les punicalagines protégeaient également les bactéries intestinales, mais ils ont montré un effet moindre sur leur croissance dans la concentration utilisé dans l'expérience (Bialonska et *al.*, 2010).

2.2 Activité antifongique

Le traitement des infections fongiques est un grand défi en raison de la nature eucaryote des cellules fongiques qui présentent des similitudes avec les cellules hôtes. Chaque année, 26 millions de personnes souffrent d'infections fongiques et plus de 1,6 million en meurent chaque année (Global Action Fund for Fungal Infections). Bien que certains médicaments soient cliniquement disponibles pour le traitement des infections

fongiques, ils sont limités et de nouvelles alternatives sont nécessaires (Celiksoy et Heard, 2021).

Les espèces de *Candida* font partie du microbiote normal du tractus gastro-intestinal humain, des muqueuses buccales et vaginales. Cependant, ils peuvent provoquer des infections superficielles ou qui peuvent entraîner de graves problèmes d'infection, en particulier chez les patients immunodéprimés (Celiksoy et Heard, 2021). La punicalagine de grenade a montré une activité antifongique plus forte que le fluconazole, antifongique utilisé conventionnellement dans le traitement des candidoses. De plus, lorsque les levures étaient traitées avec des concentrations sous-inhibitrices de punicalagine, elle provoquait des changements significatifs dans la morphologie de *Candida* ainsi que des changements dans les schémas de bourgeonnement et les pseudohyphes (Endo et *al.*, 2010). Dans une autre étude, l'extrait de grenade a montré un excellent effet inhibiteur sur *Candida tropicalis*, tandis que le fluconazole et le voriconazole sont des azoles couramment utilisés pour le traitement des infections fongiques et se sont révélés inefficaces contre cette espèce (Celiksoy et Heard, 2021).

Le potentiel de l'extrait de grenade a été également étudié contre des champignons en biofilm. Les microorganismes dans les biofilms ont des caractéristiques sensiblement différentes de celles de leurs homologues planctoniques vivant en liberté. En particulier, les microbes des biofilms sont cachés et donc protégés des agents antifongiques et des extraits de plantes (Celiksoy et Heard, 2021). L'expérience a révélé que l'un des principaux composants de l'extrait de grenade, l'acide ellagique, exercent une réduction de la formation de biofilm et éradiquent le biofilm préformé de *C. albicans* (Bakkiyaraj et *al.*, 2013). Des microparticules séchées par pulvérisation contenant l'extrait de grenade ont montré une activité antifongique dans des essais *in vitro*, dans des conditions planctoniques et de biofilm. L'effet inhibiteur de l'extrait de grenade sur la croissance de *Candida albicans* a été pareillement démontré *in vivo* (Endo et *al.*, 2012).

Par ailleurs, Les extraits de grenade ont montré une activité inhibitrice contre les dermatophytes, qui sont des champignons qui utilisent la kératine comme source de nutrition et peuvent provoquer une infection dans les parties des tissus kératinisés telles que les ongles, la peau et les follicules pileux. L'extrait d'écorce de grenade et la punicalagine ont exercé une puissante activité antifongique contre *Trichophyton rubrum* (125 µg/mL), *Trichophyton mentagrophytes* (125 µg/mL), *Microsporium gypseum* (250

µg/mL) et *Microsporum canis* (250 µg/mL). La punicalagine à une concentration de 62,5 µg/mL a également inhibé la germination des spores de *Trichophyton rubrum* (Foss et al., 2014). La punicalagine à 62,5 µg/mL et la nystatine à 0,78 µg/mL ont montré une inhibition similaire de la croissance des hyphes de *Trichophyton rubrum* (Foss et al., 2014).

D'autre part, l'extrait de grenade a montré des effets inhibiteurs contre les pathogènes fongiques responsables de la pourriture des fruits et légumes. La punicalagine a été proposée comme composé principal dans les extraits fournissant l'activité antifongique observée et elle s'est avérée efficace dans l'inhibition de la croissance mycélienne contre les champignons filamenteux phytopathogènes tels que *Fusarium vertillucoides*, *Mucor indicus*, *Penicillium citrinum*, *Rhizopusoryzae*, et *Trichoderma rezei* (Glazer et al., 2012). Le taux de croissance des agents pathogènes présentait une corrélation négative avec la teneur totale en punicalagine. Il a été suggéré que la punicalagine pure peut être utilisée comme agent de contrôle dans les maladies de stockage pour prévenir l'utilisation excessive de fongicides synthétiques (Viuda-Martos et al., 2010).

En raison de leurs activités antifongiques et antibactériennes importantes, les extraits de grenade ont été préconisés d'être utilisés comme conservateurs naturels (Salahvarzi et al., 2011).

2.3 Activité antivirale

Le virus de la grippe est l'un des agents pathogènes respiratoires humains les plus courants avec une morbidité et une mortalité élevées et constitue donc un problème de santé. Bien que la vaccination soit un moyen approprié de prévenir la grippe, cette méthode doit être mise à jour pour être efficace sur les nouveaux sous-types en raison des changements continus dans la surface de la grippe. En raison des options limitées pour le contrôle et le traitement des maladies, trouver des alternatives naturelle sûres telles que l'utilisation d'extraits de plantes à base d'écorce de grenade est impérative (Hikal et al., 2022).

Selon les études élaborées l'activité antivirale de l'extrait de grenade provient de ses tanins et ses polyphénols hydrolysables, en particulier la punicalagine et l'acide gallique. Cependant, dans une étude, quatre flavonoïdes (l'acide ellagique, l'acide

caféique, la lutéoline et la punicalagine) extraite des écorces de grenade ont été testés contre le virus de la grippe, et seule la punicalagine a montré des effets inhibiteurs (Caruso et *al.*, 2020). Les propriétés antivirales des extraits polyphénoliques de grenade sont dues à l'inhibition de réplication de l'ARN du virus de la grippe (Caruso et *al.*, 2020).

L'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladie hépatique en phase terminale, avec environ 170 millions de personnes infectées de manière chronique par le VHC. Les ellagitannins de grenade, la punicalagine et l'acide ellagique bloquent et inhibent la protéase NS3/4A, une polyprotéine virale responsable du traitement et de la réplication du VHC. De plus, la punicalagine et la punicaline ont significativement réduit la réplication du VHC dans les systèmes de culture cellulaire *in vitro* (Hikal et *al.*, 2022).

L'adénovirus (ADV) a également montré une sensibilité aux extraits bruts de grenade. L'extrait d'écorce de grenade et l'acide gallique se sont révélés avoir l'activité antivirale la plus élevée contre l'ADV, en inhibant la réplication de l'ADV au stade de post-adsorption (Hikal et *al.*, 2022).

Le virus de l'herpès simplex (HSV) est issu de la famille des *Herpesviridae* et infecte une grande partie de la population humaine. Le HSV-1 est généralement le responsable des boutons de fièvre et de l'encéphalite, tandis que le HSV-2 est le principal agent causal des infections anogénitales et peut également infecter les nouveau-nés à travers la mère. L'extrait d'écorce de grenade et ses principaux composés (ellagitanin, punicalagine) ont montré une activité virucide contre le HSV-1. Alors que la punicalagine a une plus grande activité virucide qu'une masse équivalente d'extrait d'écorce de grenade, ce dernier a montré une meilleure activité antivirale que la punicalagine. D'autre part, l'extrait d'écorce de grenade a eu une activité comparable à l'acyclovir contre le HSV-1 et le HSV-2, en plus d'une activité antivirale contre le HSV-1 résistant à l'acyclovir. L'extrait d'écorce de grenade est donc un nouveau traitement alternatif prometteur pour le HSV-1 puisque l'acyclovir est actuellement le traitement de référence dans les infections à HSV (Celiksoy et Heard, 2021).

L'efficacité de l'extrait d'écorce de grenade a été également évaluée contre le nouveau virus SARS-CoV-2, agent responsable de la COVID-19. Les polyphénols contenus dans l'extrait éthanolique des pelures de grenade inhibaient l'interaction entre la protéine Spike et ACE2, et réduisaient l'activité de la protéase virale 3CL *in vitro*. Ainsi,

l'extrait de grenade pourrait être exploité comme adjuvant pour prévenir l'entrée du virus dans les cellules humaines. Ces résultats ont ouvert de nouvelles opportunités prometteuses pour le développement de thérapies innovantes dans la lutte contre le SRAS-CoV-2 (Tito et *al.*, 2020).

En l'absence d'un vaccin contre le SIDA, des microbicides topiques capables d'arrêter la propagation du virus pourraient être très utiles. Le jus de grenade contient des inhibiteurs d'entrée du VIH-1, qui peuvent être isolés par adsorption sur de l'amidon de maïs. La recherche sur le complexe montre qu'il bloque la liaison du virus à certaines substances réceptrices cellulaires. L'extrait de grenade peut être utilisé pour produire des microbicides efficaces et peu coûteux. En effet, il semble que le complexe jus de grenade/amidon de maïs, se fixe sur la protéine gp120 du virus, empêchant ainsi l'adhésion aux lymphocytes et aux corécepteurs et donc la pénétration à l'intérieur de la cellule hôte (Neurath et *al.*, 2004).

3 Activité antioxydante

Les grenades sont parmi les fruits les plus riches en composés phénoliques, la composition des différentes parties du grenadier a montré l'existence de plusieurs types de polyphénols ayant des propriétés antioxydantes très importantes à savoir les tannins que l'on trouve en concentration très élevée dans les tiges et l'écorce du grenadier (Seeram et *al.*, 2006).

L'activité anti-oxydante *in vitro* de la grenade et de ses produits dérivés a été évaluée par plusieurs auteurs, qui ont déterminé que la haute capacité anti-oxydante de la grenade et de ses produits dérivés est due à la présence des punicalagines dans sa composition (Jacob et *al.*, 2018). Dans le jus de grenade les principaux polyphénols antioxydants sont les ellagitannins et les anthocyanines. Les ellagitannins comptent pour 92 % de l'activité antioxydante du jus de grenade et ils sont concentrés dans les écorces, les membranes et les moelles du fruit (Seeram et *al.*, 2004). Basu et *al.* (2009) ont démontré, *in vitro*, que le jus de grenade et les extraits de graines du grenadier ont 2 à 3 fois la capacité antioxydante du thé vert, en piégeant les radicaux libres et en diminuant le stress oxydatif des macrophages et la peroxydation lipidique chez les animaux.

La capacité antioxydante de l'écorce de grenade était positivement corrélée avec leur contenu en polyphénol. Les polyphénols les plus abondants dans les écorces de la grenade

sont les ellagitanins, qui sont des esters de l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP), Punicalagine (PG) est le principal ellagitanin de la peau de grenade, et son contenu peut atteindre 65,75% du total des polyphénols écorce de grenade. Punicalagine (PG), Punicallin (PL) et acide ellagique (AE) existent naturellement dans la peau de grenade, ils auraient une gamme d'activités biologiques. AE, PL et PG présentent tous de fortes activités antioxydantes *in vitro*, mais leurs capacités antioxydantes relatives variaient de différents types de radicaux libres. AE est plus efficace que PL et PG dans la protection contre les dommages oxydatifs *in vivo*, en particulier pour les lésions intestinales (Sun Yu-qing et *al.*, 2017).

D'autres études ont démontré que l'extrait de la peau de grenade diminue la peroxydation lipidique dans les tissus hépatiques, cardiaques, et rénaux (Parmar et *al.*, 2007).

4 Activité antidiabétique

L'extrait éthanolique des feuilles de *Punica granatum* a montré une activité antidiabétique remarquable et il s'avère également très efficace dans la gestion des complications associées au diabète. Une autre recherche a été menée pour étudier l'activité antidiabétique, hypolipémiant et antioxydant et les résultats de l'étude ont conclu que la peau des grenades a montré une propriété antidiabétique et hypoglycémique (Rahmani et *al.*, 2017).

L'administration de la poudre brute des écorces de grenade a diminué la concentration de glucose, triglycérides, cholestérol LDL tout en augmentant le taux de cholestérol HDL et de la teneur en hémoglobine dans le sang de rats traité dans le groupe normal et dans le groupe diabétique (Rahmani et *al.*, 2017).

La consommation de jus de grenade par les patients diabétiques entraîne une diminution de l'absorption de LDL (lipoprotéine de basse densité) oxydé par les macrophages et une réduction du stress oxydatif sérique (Figure 15). Un niveau d'oxydation inhabituellement élevé peut endommager les biomolécules vitales et augmenter ainsi le risque de maladie (Rosenblat et *al.*, 2006).

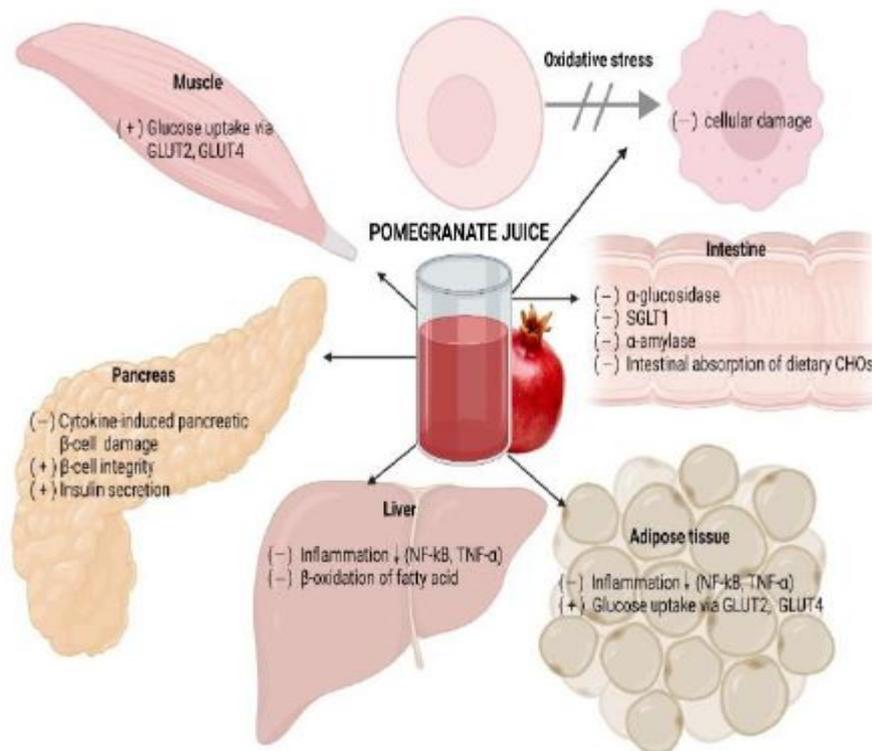


Figure 15 : mécanismes potentiels du jus de grenade ou de ses extraits pour améliorer l’homéostasie du glucose (Olvera-Sandoval *et al.*, 2022). **TNF- α** : facteur de nécrose tumorale α , **NF- κ B** : facteur nucléaire- kappa B, **Glut 4** : transporteur de glucose, **Glut 2** : transporteur de glucose.

5 Activité anti-inflammatoire

Le poids des preuves scientifiques convaincantes concernant les bienfaits thérapeutiques de la grenade et de ses fractions a construits une base scientifique consensus que l’extrait méthanoliques d’écorce de grenade a la capacité d’inhiber l’inflammation et les allergies. Les composant anti-inflammatoires des écorces de grenade (punicalagine, punicaline, strictinine A et granatine B) ont considérablement réduit le rendement de l’oxyde nitrique et la PGE2 (prostaglandine-2) inhibant les pro-protéines inflammatoires. Il est clair que les cellules inflammatoires dont les neutrophiles, les macrophages, les monocytes détruisent les tissus voisins, un événement considéré comme important dans la pathogénicité de nombreuses maladies tels que l’emphysème, le syndrome de détresse respiratoire aigüe, l’athérosclérose cirrrose, la lésion de reperfusion, malignité et polyarthrite rhumatoïde arthrite (Figure 16) (Ismail *et al.*, 2012).

Une étude récente sur des neutrophiles humains isolés a indiqué que l'extrait aqueux des écorces de grenade inhibe directement l'activité de la myéloperoxydase des neutrophiles et la production enzymatique d'acide hypochlorique à partir de peroxyde d'hydrogène à une concentration de 50 mg /ml (Ismail et al. ,2012).

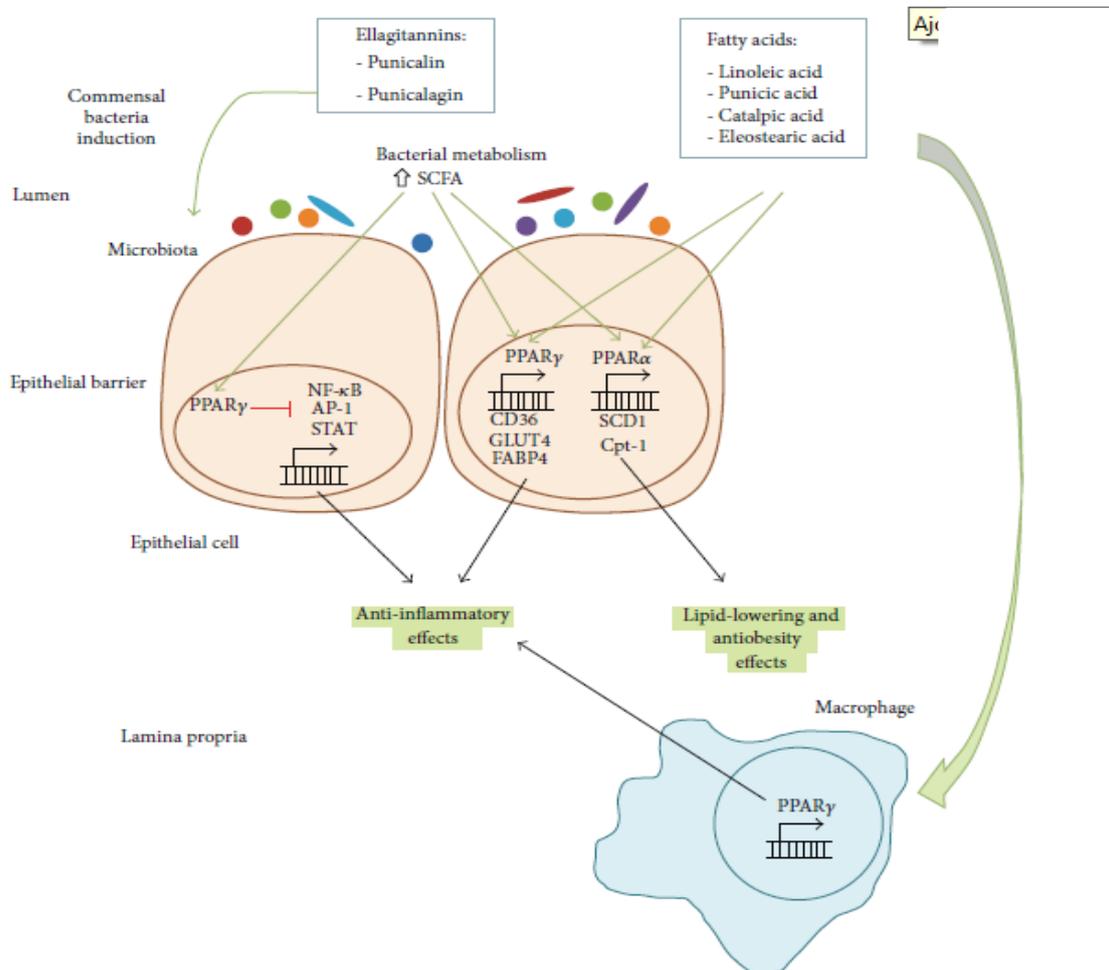


Figure 16 : effets anti-inflammatoires des constituants de la grenade (Viladomiu et al., 2013).

PPAR α : α récepteur activé par les proliférateur de peroxydase, **PPAR γ :** γ récepteur activé par les proliférateur de peroxydase, **SCD1 :** stéroyl COA désaturase , **glut 4 :** transporteur de glucose, **Cpt-1 :** carnitine palmitoyltransférase , **FABP4 :** fatty acid binding protein4, **TNF- α :** facteur de nécrose tumorale α , **NF- κ B :** facteur nucléaire- kappa B, **AP-1:** protéine d'activation 1

6 Activité anticancéreuse

Les composés à action anticancéreuse connus trouvés en quantités substantielles dans les pelures, le jus et l'huile de graines de grenade sont les tanins, l'acide ellagique,

l'acide phénolique, l'acide caféique, la flavone, la lutéoline, l'acide gras tri-énoïque conjugué et l'acide punique (Lansky et al., 2005).

Ainsi, les fractions riches en polyphénols de grenade ont une activité antiproliférative, anti-invasive, anti-eicosanoïde, antiangiogène et pro-apoptotique sur des cellules cancéreuses de sein et de prostate (Figure 17). Une étude réalisée sur des promyélocytes humains de leucémie (HL-60) montre que des extraits riches en flavonoïdes, obtenus l'un à partir de jus de grenade fermenté et l'autre à partir de péricarpe de grenade, sont fortement promoteurs de différenciation, alors que l'extrait de jus de grenade frais a un effet plutôt faible. Les extraits de grenade ont aussi une action inhibitrice de la prolifération des cellules cancéreuses. Tandis que, les extraits de jus fermenté et l'écorce de grenade étaient plus efficaces (Kawaii et Lansky, 2004). Dans une étude ultérieure, le jus de grenade présentait une forte activité antiproliférative sur des lignes cellulaires de cancer du côlon (inhibition de 30 à 100 %) (Seeram et al., 2005).

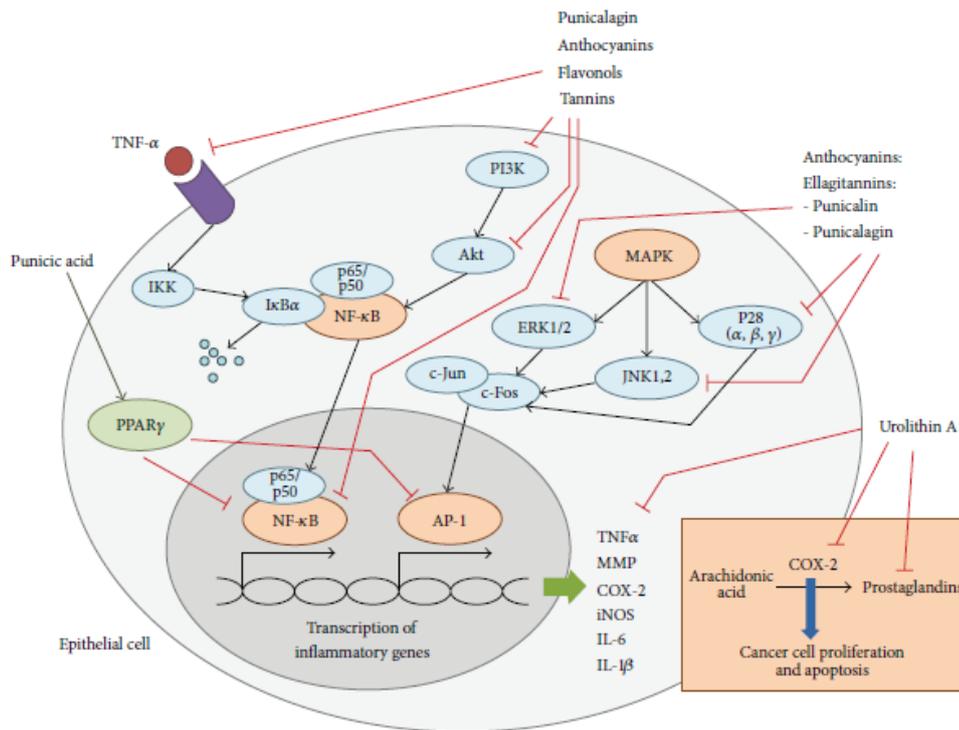


Figure 17 : effets anticancéreux des constituants de la grenade (Viladomiu et al., 2013). **PPAR γ** : γ récepteur activé par les proliférateur de peroxyssomes, **TNF- α** : facteur de nécrose tumorale α , **NF- κ B** : facteur nucléaire- kappa B, **AP-1**: protéine d'activation 1, **MMP** : métalloprotéine matricielle, **COX-2** : cyclooxygénase 2, **IL-6** : interleukine 6, **IL-1 β** : interleukine 1 β , **PI3K** : phosphatidylinositides 3- kinases, **JNK 1,2** : kinase c-jun-N –terminale 1,2.

7 Activité anti-ulcérogène

Un ulcère gastro-duodéal, également connu sous le nom de PUD o ulcère gastro-duodéal, est l'ulcère le plus courant de la zone du tractus gastro-intestinal. Les ulcères peptiques se produisent dans le monde entier et le cancer gastrique est la deuxième cause de décès par maladie maligne. Elle est définie comme des érosions muqueuses égales ou supérieures à 0,5 cm. Presque tous les ulcères sont associés à *Helicobacter pylori*, une bactérie en forme de spirale qui vit dans l'environnement acide de l'estomac. Ils sont causés par de nombreux facteurs tels que la drogue, le stress ou l'alcool, en raison d'un déséquilibre entre la sécrétion offensive de pepsine acide et les facteurs muqueux défensifs comme la sécrétion de mucine et l'excrétion cellulaire (Ghazaleh et *al.*, 2013).

Un certain nombre de médicaments comprenant des analogues de prostaglandines, des antagonistes des récepteurs de l'histamine, des inhibiteurs de la pompe à protons et des agents cytoprotecteurs sont disponibles pour le traitement de l'ulcère peptique. Par ailleurs, divers effets secondaires de ces produits tels que l'hépatotoxicité et l'anaphylaxie ne sont pas encore totalement pris en charge, de sorte que la plante médicinale en tant que traitement alternatif a toujours fait l'objet de nombreuses études (Ghazaleh et *al.*, 2013). Dans une étude réalisée par Lai et ses collaborateurs (2009), les tanins de grenade testés à différentes concentrations (500, 150, 50 mg/ kg) inhibent de manière significative la formation des ulcères gastriques. Son effet antiulcéreux est lié à l'augmentation de la sécrétion du mucus adhérent et du mucus libre de la paroi de l'estomac, ce qui peut inhiber la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène, diminuer la consommation de la glutathion peroxydase (GSH-PX) et la superoxyde dismutase (SOD) de la muqueuse gastrique et maintenir la teneur en monoxyde d'azote (NO) à un niveau normal (Lai et *al.*, 2009).

8 Activité cicatrisante

Les effets des extraits méthanoliques de la peau de grenade sur la cicatrisation de plaies cutanées, chez des rats de la variété Wistar, a été comparée à un produit antibactérien topique commercial. Une préparation à base d'extrait d'écorce de grenade (44 % de composés phénoliques) à 5 % permet une bonne cicatrisation, nettement visible par examen histopathologique des blessures des rats utilisés. Au bout de dix jours, les rats traités au gel à l'extrait de peau de grenade sont guéris, alors que 16 à 18 jours sont

nécessaires à la cicatrisation des rats témoins (Murphy et *al.*, 2004). Les analyses par HPLC (High performane liquid chromatography) montrent que les composants majoritaires de l'extrait sont la catéchine et l'acide gallique, molécules qui pourraient donc avoir un intérêt dermatologique (Murphy et *al.*, 2004).

9 Effet sur les maladies cardiovasculaires

L'athérosclérose est l'une des principales causes de décès, en particulier dans les pays développés où un pourcentage plus élevé d'athéroscléroses sont observées. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) s'accumulent dans les couches internes des vaisseaux sanguins, puis subissent une oxydation, un processus qui génère des espèces nuisibles. L'inhibition de l'oxydation des LDL est considérée comme une bonne stratégie pour prévenir l'accumulation des cellules spumeuses et éventuellement le dépôt du cholestérol dans les artères. En raison de son excellente activité antioxydante, les écorces de grenade ont le potentiel d'inhiber l'oxydation des LDL et donc de retarder la progression de l'athérosclérose avec une réduction significative de niveaux de cellules spumeuses artérielles. Les polyphénols de grenade y compris la punicalagine, l'acide gallique et, dans une moindre mesure, l'acide ellagique, augmentent l'expression et la sécrétion de la paraoxonase de manière dose-dépendante, réduisant ainsi le risque de développement de l'athérosclérose (Ismail et *al.*, 2012). Outre les propriétés biochimiques associées à ses extraits, la poudre d'écorce de grenade a également été évaluée comme source de fibres alimentaires pour le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose. Une supplémentation alimentaire avec de la poudre d'écorce à une concentration de 5, 10 et 15g/100g pendant quatre semaines a significativement réduit le taux de cholestérol total sérique, les triglycérides, le LDL et la peroxydation lipidique chez des rats hyper-cholestérolémiques (Ismail et *al.*, 2012).

Les effets préventifs des maladies cardiovasculaires des ellagitannins de grenade (10–100 mM) étaient prouvés *in vitro*. Cependant des effets cardioprotecteurs relativement moindres ont été observés *in vivo*. Ces résultats suggèrent que les effets cardio protecteurs sont associés à une plus faible biodisponibilité de la fraction antioxydante dans le fruit (Larrosa et *al.*, 2010).

10 Effets sur la santé bucco-dentaire

La consommation de la grenade, fraîche, sous forme d'aliment dérivé ou sous forme d'extrait, est non seulement agréable, dû à sa saveur délicieuse, mais c'est aussi un remède excellent pour une santé bucco-dentaire adéquate (Àngel et *al.*, 2010). Avoir une santé dentaire optimale est non seulement important pour maintenir l'apparence et la fonction de nos dents, mais aussi pour nous protéger des maladies cardiovasculaires. Actuellement, la science reconnaît que les maladies parodontales et inflammatoires chroniques sont fortement associées à l'exacerbation des maladies cardiovasculaires (Àngel et *al.*, 2010).

Un bain de bouche à base d'extrait de grenade est efficace pour réduire la population microbienne de la plaque dentaire. Cette propriété est principalement attribuée à l'influence prononcée des composés polyphénoliques et flavonoïdes sur le développement de la gingivite (Àngel et *al.*, 2010).

CONCLUSION

Les plantes médicinales jouent un rôle majeur dans la vie humaine. Elles sont les principales sources d'alimentation d'une part et d'autre part, ces plantes sont largement utilisées dans le traitement et la prévention des maladies, surtout dans les pays en voie de développement.

De nos jours, les chercheurs sont très intéressés de plantes médicinales qui ont des activités biologiques très importantes et trouvent des applications dans plusieurs domaines comme : agriculture, pharmacie et médecine. La grenade (*Punica granatum L*) est parmi les plantes médicinales les plus anciennes et les plus célèbres. Ce fruit améliore la santé et ses effets physiologiques bénéfiques peuvent également avoir des applications préventives dans une variété de pathologies. Les divers avantages de la grenade ont été attribués à sa large gamme de composés phytochimiques, qui sont principalement des polyphénols, y compris principalement l'acide gallique, l'acide ellagique, la punicalagine, les flavonoïdes, les tanins et d'autres polyphénols. Ces composants font ce fruit une source importante en substances actives qui peuvent avoir des applications dans le domaine alimentaire, cosmétique, pharmaceutique ...etc.

La grenade est considérée comme un agent antibactérien alternatif, potentiel et préférable contre les agents pathogènes ou antibiorésistants tels que *Salmonella*, *Shigella*, *SARM*, *Klebsiella*. En outre, elle protège et améliore le microbiote intestinal (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*). Elle est également très efficace contre les champignons et les virus, notamment le nouveau virus (SARS COV 2) causant la COVID 19.

Contrairement aux antibiotiques qui perturbe le microbiote intestinal bénéfique et important pour le maintien de la santé, l'utilisation des écorces de grenade et de leurs extraits est considérée sûr et sans effets secondaires dans les doses habituellement consommées. En outre, les études ont prouvés que leur efficacité antimicrobienne est comparable et même meilleurs que celle des médicaments commerciaux.

Enfin, nous appelons à faire la lumière sur cette précieuse espèce végétale, qui a toujours été courante dans la médecine ancienne, et à mener d'avantage d'études analytiques pour découvrir d'avantage de substances actives pouvant être des solutions à de nombreuses maladies et problèmes de santé.

Nous pensons montrer à travers ce travail que les plantes médicinales constituent un réservoir très intéressant pour la recherche dans le future.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Abebe, G. M. (2020). Cronobacter sakazakii in infant food contamination and its survival strategies in hostile conditions. *Int J Pediatr Res*, 6, e067.

Alanis, A. D., Calzada, F., Cervantes, J. A., Torres, J., & Ceballos, G. M. (2005). Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 153-157.

Alamshani, W. H., Al-Sarraj, F., & A Algamdi, M. (2023). The inhibitory effect of Punica granatum on Escherichia coli and Klebsiella pneumonia Extended spectrum β -lactamase strains. *Novel Research in Microbiology Journal*, 7(1), 1836- 1856.

Almi, A., Korichi, R., Bradai, L., & Bissati, S. (2020). *Première étude de la biologie d'un nouveau déprédateur Deudorix livia (Lepidoptera, Lycaenidae) sur grenadier en Algérie*. 151, 97-104.

Alotibi, I., Al-Sarraj, F., Mattar, E., Bouback, T., Bamagoos, A., Albiheyri, R., & Aljaddawi, A. (2022). The Cytotoxicity Effect Study of Fosfomycin and Mecillinam Antibiotic on Multi-Drug Resistant Klebsiella pneumoniae from Infected Urothelial Tissue. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 219-229.

Amira, B. Z. R. B. (2021). *Punica granatum L. un arbre historique, évolutions thérapeutique récentes et activités biologiques* [PhD Thesis]. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.

Anissa, H., & Mohamed, B. (2021). *INFLUENCE DE LA NATURE DU SOL SUR LA QUALITÉ PHYTOCHIMIQUE DU FRUIT DU GRENADIER (PUNICA GRANATUM L.)*.

Asadishad, B., Hidalgo, G., & Tufenkji, N. (2012). Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic Escherichia coli strain CFT073. *FEMS microbiology letters*, 334(2), 87-94.

Aufrere, J., Theodoridou, K., & Baumont, R. (2012). Valeur alimentaire pour les ruminants des légumineuses contenant des tannins condensés en milieux tempérés. *INRAE Productions Animales*, 25(1), 29-44.

Bakkiyaraj, D., Nandhini, J. R., Malathy, B., & Pandian, S. K. (2013). The anti-biofilm potential of pomegranate (*Punica granatum L.*) extract against human bacterial and fungal pathogens. *Biofouling*, 29(8), 929-937.

Basu, A., & Penugonda, K. (2009). Pomegranate juice: A heart-healthy fruit juice. *Nutrition reviews*, 67(1), 49-56.

Benaissa, O. (2011). *Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres Chrysanthemum et Rhantherium. Activité Biologique* [PhD Thesis]. Thèse Doctorat, université Mentouri Constantine. 63p. In french.

BenYahkem, M.L., & Hadjadj, S. (2018). Contribution à l'étude de l'activité antioxydante des extraits phénoliques des trois espèces: *Punicagranatum L.*(Grenadier); *Zeamays L.*(Maïs) et *Lawsoniainermis L.*(Henné)., Thesis de doctorat.

Betanzos-Cabrera, G., Montes-Rubio, P. Y., Fabela-Illescas, H. E., Belefant-Miller, H., & Cancino-Diaz, J. C. (2015). Antibacterial activity of fresh pomegranate juice against clinical strains of *Staphylococcus epidermidis*. *Food & nutrition research*, 59(1), 27620.

Bialonska, D., Kasimsetty, S. G., Schrader, K. K., & Ferreira, D. (2009). The Effect of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Byproducts and Ellagitannins on the Growth of Human Gut Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8344-8349.

Bialonska, D., Kasimsetty, S. G., Schrader, K. K., & Ferreira, D. (2009b). The effect of pomegranate (*Punica granatum L.*) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(18), 8344-8349.

Bialonska, D., Ramnani, P., Kasimsetty, S. G., Muntha, K. R., Gibson, G. R., & Ferreira, D. (2010). The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *International journal of food microbiology*, 140(2-3), 175-182.

Calin, S. A., & Carboneli, B. A. (2005). La grenade cultivées en Espagne punicalogine anti-oxydante du jus de grenade et de l'extrait de grenade dans les l'aliment fonctionnelle du fruit.livre.Natural antioxydant granatum et université Miguel Hernandez EDS. Murcia Espagne, 77p.

Celiksoy, V., Heard, C. M., Celiksoy, V., & Heard, C. M. (2021). Antimicrobial Potential of Pomegranate Extracts. In *Pomegranate*. IntechOpen.

Chidambara Murthy, K. N., Reddy, V. K., Veigas, J. M., & Murthy, U. D. (2004). Study on wound healing activity of Punica granatum peel. *Journal of Medicinal Food*, 7(2), 256-259.

Coronado-Reyes, J. A., Cortes-penagos, C. de J., & Gonzalez-hernandez, J. C. (2021). Chemical composition and great applications to the fruit of the pomegranate (Punica granatum) : A review. *Food Science and Technology*, 42.

Dey, D., Ray, R., & Hazra, B. (2015). Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis and β -lactamase producing Klebsiella pneumoniae. *Pharmaceutical Biology*, 53(10), 1474-1480.

Elie, F. (2022). *Les phénols et les polyphénols*.

El-Said, M. M., Haggag, H. F., El-Din, H. M. F., Gad, A. S., & Farahat, A. M. (2014). Antioxidant activities and physical properties of stirred yoghurt fortified with pomegranate peel extracts. *Annals of Agricultural Sciences*, 59(2), 207-212.

Endo, E. H., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C. V., & Filho, B. P. D. (2012). Activity of Spray-dried Microparticles Containing Pomegranate Peel Extract against Candida albicans. *Molecules*, 17(9),

Evreinoff, V. A. (1949). Le grenadier (Punica granatum L.). *Fruits*, 4(5), Article 5.

Evreinoff, V. A. (1957). Contribution à l'étude du Grenadier. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 4(3), 124-138.

Foss, S. R., Nakamura, C. V., Ueda-Nakamura, T., Cortez, D. A., Endo, E. H., & Dias Filho, B. P. (2014). Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(1), 32.

García, P., Moscoso, M., Fuentes-Valverde, V., Rodicio, M. R., Herrera-León, S., & Bou, G. (2023). A highly-safe live auxotrophic vaccine protecting against disease caused by

non-typhoidal Salmonella Typhimurium in mice. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 56(2), 324-336.

García-Viguera, C., & Pérez-Vicente, A. (2004). *La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías.*

Ghania, C., Amira, B., & Romeissa, T. (2015). ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE QUELQUES VARIETES DE BLE TENDRE (TRITICUM AESTIVUM) ET D'ORGE (HORDEUM VULGARE) ET LEURS ACTIVITES BIOLOGIQUES. *European Scientific Journal*, 1111, 1857-7881.

Ghazaleh, M., Mohammad, S., Gholamreza, H., Mahnaz, K., & Mannan, H. (2013). Anti-Ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (*Punica granatum*) Methanol Extract. *Food and Nutrition Sciences*, 2013.

Glazer, I., Masaphy, S., Marciano, P., Bar-Ilan, I., Holland, D., Kerem, Z., & Amir, R. (2012). Partial identification of antifungal compounds from *Punica granatum* peel extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(19), 4841-4848.

Griffin, A. J., & McSorley, S. J. (2011). Development of protective immunity to Salmonella, a mucosal pathogen with a systemic agenda. *Mucosal immunology*, 4(4), 371-382.

Haniastuti, T., Puspasari, T. A., Hakim, E. R., & Tandelilin, R. T. (2023). Potential Effect of Giant Freshwater Prawn Shell Nano Chitosan in Inhibiting the Development of Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis Biofilm In Vitro. *International Journal of Dentistry*, 2023.

Hanley, M. J., Masse, G., Harmatz, J. S., Court, M. H., & Greenblatt, D. J. (2012). Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: Divergence from in vitro results. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(5), 651-657.

Henry, M., & Fouladkhah, A. (2019). Outbreak History, Biofilm Formation, and Preventive Measures for Control of Cronobacter sakazakii in Infant Formula and Infant Care Settings. *Microorganisms*, 7(3), 77.

- Abebe, G. M. (2020). Cronobacter sakazakii in infant food contamination and its survival strategies in hostile conditions. *Int J Pediatr Res*, 6, e067.
- Alanis, A. D., Calzada, F., Cervantes, J. A., Torres, J., & Ceballos, G. M. (2005). Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 153-157.
- Alamshani, W. H., Al-Sarraj, F., & A Algamdi, M. (2023). The inhibitory effect of Punica granatum on Escherichia coli and Klebsiella pneumonia Extended spectrum β -lactamase strains. *Novel Research in Microbiology Journal*, 7(1), 1836-1856.
- Almi, A., Korichi, R., Bradai, L., & Bissati, S. (2020). *Première étude de la biologie d'un nouveau déprédateur Deudorix livia (Lepidoptera, Lycaenidae) sur grenadier en Algérie*. 151, 97-104.
- Alotibi, I., Al-Sarraj, F., Mattar, E., Bouback, T., Bamagoos, A., Albiheyri, R., & Aljaddawi, A. (2022). The Cytotoxicity Effect Study of Fosfomycin and Mecillinam Antibiotic on Multi-Drug Resistant Klebsiella pneumoniae from Infected Urothelial Tissue. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 219-229.
- Amira, B. Z. R. B. (2021). *Punica granatum L. un arbre historique, évolutions thérapeutique récentes et activités biologiques* [PhD Thesis]. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- Anissa, H., & Mohamed, B. (2021). *INFLUENCE DE LA NATURE DU SOL SUR LA QUALITÉ PHYTOCHIMIQUE DU FRUIT DU GRENADIER (PUNICA GRANATUM L.)*.
- Asadishad, B., Hidalgo, G., & Tufenkji, N. (2012). Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic Escherichia coli strain CFT073. *FEMS microbiology letters*, 334(2), 87-94.
- Aufrere, J., Theodoridou, K., & Baumont, R. (2012). Valeur alimentaire pour les ruminants des légumineuses contenant des tannins condensés en milieux tempérés. *INRAE Productions Animales*, 25(1), 29-44.

- Bakkiyaraj, D., Nandhini, J. R., Malathy, B., & Pandian, S. K. (2013). The anti-biofilm potential of pomegranate (*Punica granatum L.*) extract against human bacterial and fungal pathogens. *Biofouling*, 29(8), 929-937.
- Basu, A., & Penugonda, K. (2009). Pomegranate juice: A heart-healthy fruit juice. *Nutrition reviews*, 67(1), 49-56.
- Benaissa, O. (2011). *Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres Chrysanthemum et Rhantherium. Activité Biologique* [PhD Thesis]. Thèse Doctorat, université Mentouri Constantine. 63p. In french.
- BenYahkem, M.L., & Hadjadj, S. (2018). Contribution à l'étude de l'activité antioxydante des extraits phénoliques des trois espèces: *Punicagranatum L.*(Grenadier); *Zeamays L.*(Maïs) et *Lawsoniainermis L.*(Henné)., Thesis de doctorat.
- Betanzos-Cabrera, G., Montes-Rubio, P. Y., Fabela-Illescas, H. E., Belefant-Miller, H., & Cancino-Diaz, J. C. (2015). Antibacterial activity of fresh pomegranate juice against clinical strains of *Staphylococcus epidermidis*. *Food & nutrition research*, 59(1), 27620.
- Bialonska, D., Kasimsetty, S. G., Schrader, K. K., & Ferreira, D. (2009). The Effect of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Byproducts and Ellagitannins on the Growth of Human Gut Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8344-8349.
- Bialonska, D., Kasimsetty, S. G., Schrader, K. K., & Ferreira, D. (2009b). The effect of pomegranate (*Punica granatum L.*) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(18), 8344-8349.
- Bialonska, D., Ramnani, P., Kasimsetty, S. G., Muntha, K. R., Gibson, G. R., & Ferreira, D. (2010). The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *International journal of food microbiology*, 140(2-3), 175-182.
- Calin, S. A., & Carboneli, B. A. (2005). La grenade cultivées en Espagne punicalogine anti-oxydante du jus de grenade et de l'extrait de grenade dans les l'aliment fonctionnelle du fruit.livre.Natural antioxydant granatum et université Miguel Hernandez EDS. Murcia Espagne, 77p.

Celiksoy, V., Heard, C. M., Celiksoy, V., & Heard, C. M. (2021). Antimicrobial Potential of Pomegranate Extracts. In *Pomegranate*. IntechOpen.

Chidambara Murthy, K. N., Reddy, V. K., Veigas, J. M., & Murthy, U. D. (2004). Study on wound healing activity of Punica granatum peel. *Journal of Medicinal Food*, 7(2), 256-259.

Coronado-Reyes, J. A., Cortes-penagos, C. de J., & Gonzalez-hernandez, J. C. (2021). Chemical composition and great applications to the fruit of the pomegranate (Punica granatum) : A review. *Food Science and Technology*, 42.

Dey, D., Ray, R., & Hazra, B. (2015). Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis and β -lactamase producing Klebsiella pneumoniae. *Pharmaceutical Biology*, 53(10), 1474-1480.

Elie, F. (2022). *Les phénols et les polyphénols*.

El-Said, M. M., Haggag, H. F., El-Din, H. M. F., Gad, A. S., & Farahat, A. M. (2014). Antioxidant activities and physical properties of stirred yoghurt fortified with pomegranate peel extracts. *Annals of Agricultural Sciences*, 59(2), 207-212.

Endo, E. H., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C. V., & Filho, B. P. D. (2012). Activity of Spray-dried Microparticles Containing Pomegranate Peel Extract against Candida albicans. *Molecules*, 17(9),

Evreinoff, V. A. (1949). Le grenadier (Punica granatum L.). *Fruits*, 4(5), Article 5.

Evreinoff, V. A. (1957). Contribution à l'étude du Grenadier. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 4(3), 124-138.

Foss, S. R., Nakamura, C. V., Ueda-Nakamura, T., Cortez, D. A., Endo, E. H., & Dias Filho, B. P. (2014). Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(1), 32.

García, P., Moscoso, M., Fuentes-Valverde, V., Rodicio, M. R., Herrera-León, S., & Bou, G. (2023). A highly-safe live auxotrophic vaccine protecting against disease caused by

non-typhoidal Salmonella Typhimurium in mice. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 56(2), 324-336.

García-Viguera, C., & Pérez-Vicente, A. (2004). *La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías.*

Ghania, C., Amira, B., & Romeissa, T. (2015). ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE QUELQUES VARIETES DE BLE TENDRE (TRITICUM AESTIVUM) ET D'ORGE (HORDEUM VULGARE) ET LEURS ACTIVITES BIOLOGIQUES. *European Scientific Journal*, 1111, 1857-7881.

Ghazaleh, M., Mohammad, S., Gholamreza, H., Mahnaz, K., & Mannan, H. (2013). Anti-Ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (*Punica granatum*) Methanol Extract. *Food and Nutrition Sciences*, 2013.

Glazer, I., Masaphy, S., Marciano, P., Bar-Ilan, I., Holland, D., Kerem, Z., & Amir, R. (2012). Partial identification of antifungal compounds from *Punica granatum* peel extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(19), 4841-4848.

Griffin, A. J., & McSorley, S. J. (2011). Development of protective immunity to Salmonella, a mucosal pathogen with a systemic agenda. *Mucosal immunology*, 4(4), 371-382.

Haniastuti, T., Puspasari, T. A., Hakim, E. R., & Tandelilin, R. T. (2023). Potential Effect of Giant Freshwater Prawn Shell Nano Chitosan in Inhibiting the Development of Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis Biofilm In Vitro. *International Journal of Dentistry*, 2023.

Hanley, M. J., Masse, G., Harmatz, J. S., Court, M. H., & Greenblatt, D. J. (2012). Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: Divergence from in vitro results. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(5), 651-657.

Henry, M., & Fouladkhah, A. (2019). Outbreak History, Biofilm Formation, and Preventive Measures for Control of Cronobacter sakazakii in Infant Formula and Infant Care Settings. *Microorganisms*, 7(3), 77.

Hidaka, M., Okumura, M., Fujita, K. I., Ogikubo, T., Yamasaki, K., Iwakiri, T., Setoguchi, N., & Arimori, K. (2005). Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 33(5), 644-648.

Hikal, W. M., Said-Al Ahl, H. A. H., Tkachenko, K. G., Mahmoud, A. A., Bratovic, A., Hodžić, S., & Atanassova, M. (2022). An overview of pomegranate peel: A waste treasure for antiviral activity. *Trop. J. Nat. Prod. Res*, 6, 15-19.

Hmid, I. (2013). *CONTRIBUTION A LA VALORISATION ALIMENTAIRE DE LA GRENADE MAROCAINE (Punica Granatum L.): CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE, BIOCHIMIQUE ET STABILITE DE LEUR JUS FRAIS* [Phdthesis, Université d'Angers].

Holland, D., Hatib, K., & Bar-Ya'akov, I. (2009). Pomegranate: Botany, horticulture, breeding. *Horticultural reviews*, 35, 127-191.

Howell, A. B., & D'Souza, D. H. (2013). The Pomegranate: Effects on Bacteria and Viruses That Influence Human Health. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, e606212.

Ismail, T., Sestili, P., & Akhtar, S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *Journal of ethnopharmacology*, 143(2), 397-405.

Jacob, J., Lakshmanapermalsamy, P., Illuri, R., Bhosle, D., Sangli, G. K., & Mundkinajeddu, D. (2018). In vitro evaluation of antioxidant potential of isolated compounds and various extracts of peel of Punica granatum L. *Pharmacognosy research*, 10(1), 44.

Jdaidi, N., Selmi, H., Aloui, F., Jedidi, S., & Chaabane, A. (2023). Évaluation des facteurs de menace et de vulnérabilité potentielles des plantes médicinales et aromatiques au nord-ouest tunisien. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 11(1), 14-21.

Juliano, C., & Magrini, G. A. (2017). Cosmetic Ingredients as Emerging Pollutants of Environmental and Health Concern. A Mini-Review. *Cosmetics*, 4(2), Article 2.

Juneja, V. K., Cadavez, V., Gonzales-Barron, U., Mukhopadhyay, S., & Friedman, M. (2016). Effect of pomegranate powder on the heat inactivation of *Escherichia coli* O104 : H4 in ground chicken. *Food Control*, 70, 26-34.

Jurenka, J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): A review. *Alternative medicine review*, 13(2).

Kumari, A., Dora, J., & Kumar, A. (2012). Pomegranate (*Punica granatum*)—Overview. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1, 1218-1222.

Lairini, S., Bouslamti, R., Zerrouq, F., & Farah, A. (2014). Valorisation de l'extrait aqueux de l'écorce de fruit de *Punica granatum* par l'étude de ses activités antimicrobienne et antioxydante (Enhancement of the aqueous extract of the bark of *Punica granatum* fruit through the study of its antimicrobial and antioxidant activities). *Journal of Materials and Environmental Science*, 5, 2314-2318.

Lansky, E. P., Harrison, G., Froom, P., & Jiang, W. G. (2005). Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across MatrigelTM. *Investigational new drugs*, 23, 121-122.

Lansky, E. P., & Newman, R. A. (2007). *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of ethnopharmacology*, 109(2), 177-206.

Létard, J. C., Canard, J. M., Costil, V., Dalbiès, P., Grunberg, B., Lapuelle, J., & Commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG. (2015). Phytothérapie – Principes généraux. *Hegel*, 1(1), 29-35.

Li, Z., Summanen, P. H., Komoriya, T., Henning, S. M., Lee, R.-P., Carlson, E., Heber, D., & Finegold, S. M. (2015). Pomegranate ellagitannins stimulate growth of gut bacteria in vitro : Implications for prebiotic and metabolic effects. *Anaerobe*, 34, 164-168.

Mamadou, R. S., Moussa, I., Sessou, P., Yehouenou, B., Agbangnan, P. D., Illagouma, A. T., Abdoulaye, A., Sohounhloué, D. C., & Ikhiri, K. (2014). Etude phytochimique,

activités antiradicalaire, antibactérienne et antifongique d'extraits de *Sebastiania chamaelea* (L.) Müll. Arg. *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, 37, 10-17.

Maronikolaki, I., Siatras, N., & Lougovois, V. (2020). Pomegranate as an Antibacterial Agent against Pathogens and at the same Time Advantageous to Beneficial Bacteria : A Review. *International Journal of Advanced Research in Microbiology and Immunology*, 2(2), 1-13.

Miloud, R. (2019). contribution à la valorisation d'une plante médicinale de grenadier (*Punica granatum* L) de la region biskra. mémoire de mastere. universite mohamed khider de biskra.

Milogo-Rasolodimby, J., Guinko, S., & Nacro, M. (2011). Propriétés thérapeutiques des plantes à tanins du Burkina Faso. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*, 15.

Moatti, R. (1990). La phytothérapie. *Revue des Deux Mondes*, 80-89. Naklong, K., Therdtatha, P., Sumonsiri, N., Leksawasdi, N., Techapun, C., Rachtanapun, P., Taesuwan, S., Nunta, R., & Khemacheewakul, J. (2023). Microencapsulation of *Bifidobacterium breve* to Enhance Microbial Cell Viability in Green Soybean Yogurt. *Fermentation*, 9(3), Article 3.

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*, 4, 1-12.

Nozohour, Y., Golmohammadi, R., Mirnejad, R., & Fartashvand, M. (2018). Antibacterial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed and peel alcoholic extracts on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from health centers. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 5(1), 32-36.

Olvera-Sandoval, C., Fabela-Illescas, H. E., Fernández-Martínez, E., Ortiz-Rodríguez, M. A., Cariño-Cortés, R., Ariza-Ortega, J. A., Hernández-González, J. C., Olivo, D., Valadez-Vega, C., & Belefant-Miller, H. (2022). Potential mechanisms of the improvement of glucose homeostasis in type 2 diabetes by pomegranate juice. *Antioxidants*, 11(3), 553.

Parmar, H. S., & Kar, A. (2008). Medicinal values of fruit peels from *Citrus sinensis*, *Punica granatum*, and *Musa paradisiaca* with respect to alterations in tissue lipid peroxidation and serum concentration of glucose, insulin, and thyroid hormones. *Journal of Medicinal Food*, 11(2), 376-381.

Parseh, H., Hassanpour, S., Emam-djome, Z., & Lavasani, A. S. (2012). *Antimicrobial properties of Pomegranate (Punica granatum L)*.

Polat Yemis, G., Bach, S., & Delaquis, P. (2019). Antibacterial activity of polyphenol-rich pomegranate peel extract against *Cronobacter sakazakii*. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 985-993.

Qiu, S., Wang, Y., Xu, X., Li, P., Hao, R., Yang, C., Liu, N., Li, Z., Wang, Z., Wang, J., Wu, Z., Su, W., Yang, G., Jin, H., Wang, L., Sun, Y., Yuan, Z., Huang, L., & Song, H. (2013). Multidrug-resistant atypical variants of *Shigella flexneri* in China. *Emerging Infectious Diseases*, 19(7), 1147-1150.

Rahmani, A. H., Alsahli, M. A., & Almatroodi, S. A. (2017). Active constituents of pomegranates (*Punica granatum*) as potential candidates in the management of health through modulation of biological activities. *Pharmacognosy Journal*, 9(5).

Rira, M. (2019). *Les tanins hydrolysables et condensés : Une piste pour la réduction de la production du méthane entérique par les ruminants en milieu tropical* Thesis. Université Clermont Auvergne

Roy, A., Khan, A., Ahmad, I., Alghamdi, S., Rajab, B. S., Babalghith, A. O., Alshahrani, M. Y., Islam, S., & Islam, M. (2022). Flavonoids a bioactive compound from medicinal plants and its therapeutic applications. *BioMed Research International*, 2022.

Sadeghian, A., Ghorbani, A., Mohamadi-Nejad, A., & Rakhshandeh, H. (2011a). Antimicrobial activity of aqueous and methanolic extracts of pomegranate fruit skin. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1(2), 67-73.

Sadeghian, A., Ghorbani, A., Mohamadi-Nejad, A., & Rakhshandeh, H. (2011b). Antimicrobial activity of aqueous and methanolic extracts of pomegranate fruit skin. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1, 67-73.

Salahvarzi, Y., Tehranifar, A., & Jahanbakhsh, V. (2011). Relation of antioxidant and antifungal activity of different parts of pomegranate (*Punica granatum* L.) extracts with its phenolic content. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 27(1).

Sánchez-Lamar, A., Fonseca, G., Fuentes, J. L., Cozzi, R., Cundari, E., Fiore, M., Ricordy, R., Perticone, P., Degrassi, F., & De Salvia, R. (2008). Assessment of the genotoxic risk of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 416-422.

Schnupf, P., & Sansonetti, P. J. (2019). Shigella Pathogenesis: New Insights through Advanced Methodologies. *Microbiology Spectrum*, 7(2).

Seeram, N. P., Henning, S. M., Zhang, Y., Suchard, M., Li, Z., & Heber, D. (2006). Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *The Journal of nutrition*, 136(10), 2481-2485.

Serquén, L. M., Mantilla, M. C. M., & Osoreo, S. A. I. (2020). Susceptibilidad de "candida albicans" a extracto etanólico de cáscara de "punica granatum". *Medicina naturista*, 14(1), 59-64.

Setiadhi, R., Sufiawati, I., Zakiawati, D., Nurâ, N., Hidayat, W., & Firman, D. R. (2017). Evaluation of antibacterial activity and acute toxicity of pomegranate (*punica granatum* l.) seed ethanolic extracts in swiss webster mice. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 2(2), 119-123.

Shaygannia, E., Bahmani, M., Zamanzad, B., & Rafieian-Kopaei, M. (2016). A review study on *Punica granatum* L. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21(3), 221-227.

Sivick, K. E., Schaller, M. A., Smith, S. N., & Mobley, H. L. (2010). The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *The journal of immunology*, 184(4), 2065-2075.

Spilmont, M. (2013). *Intérêt de la grenade dans la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose: Rôle des fractions lipidiques et polyphénoliques, approches*

physiologiques, cellulaires et moléculaires [PhD Thesis]. Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I.

Sun, W., & Shahrajabian, M. H. (2023). Therapeutic Potential of Phenolic Compounds in Medicinal Plants—Natural Health Products for Human Health. *Molecules*, 28(4), Article 4.

SUN, Y., Xin, T. A. O., MEN, X., XU, Z., & Tian, W. (2017). In vitro and in vivo antioxidant activities of three major polyphenolic compounds in pomegranate peel: Ellagic acid, punicalin, and punicalagin. *Journal of integrative agriculture*, 16(8), 1808-1818.

Ullah, N., Ali, J., Khan, F. A., Khurram, M., & Hussain, A. (2012). *Proximate Composition, Minerals Content, Antibacterial and antifungal Activity Evaluation of Pomegranate (Punica granatum L.) Peels Powder.*

Vandi, D., Nga, E. N., Betti, J. L., Loe, G. M. E., Ottou, P. B. M., Priso, R. J., Foze, T. N., Boumsong, P. C. N., Dibong, S. D., & Mpondo, E. M. (2016). Contribution des populations des villes de Yaoundé et Douala à la connaissance des plantes à tanins et à anthocyanes. *Journal of Animal & Plant Sciences*, 30(3), 4797-4814.

Viladomiu, M., Hontecillaas, R., Lu, P., & Bassaganya-Riera, J. (2013). Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

Whiteway, C., Breine, A., Philippe, C., & Van der Henst, C. (2022). *Acinetobacter baumannii*. *Trends in microbiology*, 30(2), 199-200.

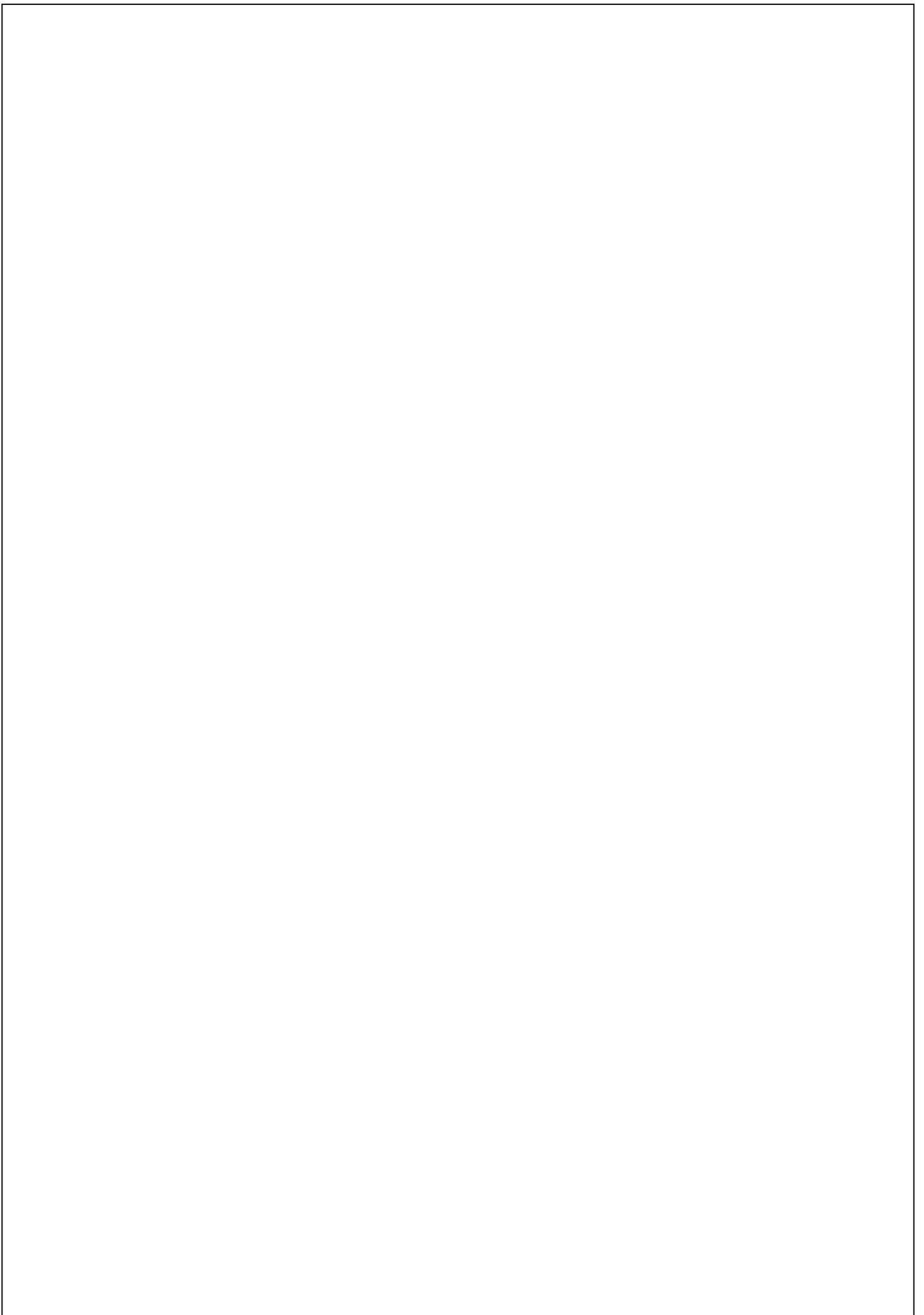
Wibowo, I., Permadi, K., Hartati, R., & Damayanti, S. (2018). Ethanolic extract of pomegranate (*Punica granatum L*) peel: Acute toxicity tests on zebrafish (*Danio rerio*) embryos and its toxicity prediction by in silico. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8,(6), 082-086.

Yakhlef, G., Laroui, S., Hambaba, L., Aberkane, M.-C., & Ayachi, A. (2011). Évaluation de l'activité antimicrobienne de *Thymus vulgaris* et de *Laurus nobilis*, plantes utilisées en médecine traditionnelle. *Phytothérapie*, 9(4), 209-218.

Yang, G., Xu, Q., & Chen, S. (2022). Neutrophil function in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection. *The Lancet Microbe*, 3(4),

Zeggwagh, A. A., Lahlou, Y., & Bousliman, Y. (2013). Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytotherapie utilisee par un herboriste à Fes, Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 14, 125. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.125.1746>

Zhou, X., & Yuqing, L.(2015).Atlas of oral microbiology, chapter 3.1.5.1. Zhejiang university press published by Elsevier Inc.



Année universitaire : 2022-2023

Présenté par :

-DIB Nada

-HAROUCHE Taima

-LADRAA Lamia

Activité antibactérienne et les propriétés biologiques du grenadier(*Punica granatum L.*)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Ecologie Microbienne

Résumé :

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, parmi eux le grenadier, qui est considéré comme une plante miracle en raison de leurs teneurs relativement importantes en composés bioactifs. La grenade est un remède vieux et célèbre utilisé depuis longtemps dans la médecine traditionnelle, mais qui n'a pas reçu l'attention qu'il mérite. Dans ce cadre, nous avons mené une étude bibliographique sur le fruit de *Punica granatum L.*, à travers laquelle nous avons collecté les informations essentielles liées à leur aspect botanique, leurs composants chimiques, leurs multiples usages, ainsi que leurs activités biologiques. Les recherches ont montré que les pelures de grenade et ses extraits sont efficaces contre divers agents pathogènes ou antibioresistants tel que : *Salmonella*, *Escherichia coli*, *SARM*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus sanguis*, *Cronobacter sakazakii*, *Shigella*, *Clostridium*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, *SARS-Cov-2*, donnant dans de nombreux cas des résultats comparables voire mieux que les antibiotiques commerciaux. D'autre part, la grenade protège et améliore la croissance des bactéries commensales coexistant dans l'intestin (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*), et qui sont importantes pour le maintien et le bon fonctionnement du tractus gastro-intestinal. Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes, le grenadier présente également des effets bénéfiques pour les flatulences, les digestions difficiles, les diarrhées et le ballonnement. En outre, la grenade est séduisante par ses propriétés antioxydantes, cicatrisantes, antidiabétiques et anticancéreuses. Par ailleurs, selon les études scientifiques récentes menées sur les extraits de grenade, il apparaît que la consommation régulière de jus de grenade pourrait prévenir certains facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et la santé bucco-dentaire.

Mots-clefs : *Punica granatum L.*, plante médicinale, polyphénole, activité antimicrobienne, propriétés thérapeutiques

Présidente du jury : Mme HAMPLA Chourouk

(MCB – UFM Constantine 1)

Encadreur : Mme LIFA Maroua

(MAB – UFM Constantine 1)

Examineur 2 : Mme BOUCHERIT Zeineb

(MAA – UFM Constantine 1)

