

I. Généralité sur les pesticides

1. Historique

Selon **Calvet (2005)**, la lutte contre les organismes nuisibles aux cultures a certainement été de tous temps une préoccupation de l'agriculteur. Pendant longtemps, l'essentiel des moyens étaient de nature physique : ramassage des larves, des œufs, des insectes adultes, destruction des plantes malades par le feu, désherbage manuel puis mécanique. L'utilisation des produits chimiques est malgré tout assez ancienne comme l'indique l'emploi du soufre et celle de l'arsenic. L'efficacité de ces moyens était souvent limitée et générait parfois un profond sentiment d'impuissance qui explique la place qui était occupée par les superstitions et autre diverses croyances comme le montre la pratique des rogations par exemple.

L'arsenic a été utilisé comme insecticide depuis la fin du XVII^e Siècle ainsi que la nicotine dont les propriétés toxiques ont été découvertes par Jean de la Quintinie (1626-1688) qui en a recommandé l'usage. Cependant, c'est surtout au cours des XIX^e et XX^e Siècles que les propriétés biocides de nombreux produits chimiques ont été mises en évidence et ont donné lieu à de considérables développements des techniques de protection des plantes.

Plusieurs facteurs ont contribué à ce développement : l'apparition de graves épidémies, la nécessité de nourrir une population humaine croissante, les progrès considérables de la chimie organique de synthèse, et les innovations techniques.

2. Définition des pesticides

Le code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides (**FAO, 1986**) a défini les pesticides comme suit :

Les pesticides sont toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisible durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et d'autres parasites exogènes et endogènes.

3. Utilité de l'utilisation des pesticides

D'après **Cooper et Dobson (2007)**, le bénéfice le plus considérable de l'introduction des pesticides est le gain très important sur les rendements dans les exploitations agricoles qui ont fait appel à ces substances. Pour les agriculteurs, l'utilisation de ces produits est un gain de temps et d'argent non négligeable, et aussi économique, par exemple : l'utilisation d'un herbicide permet de désherber en quelque heure d'application, ce que l'homme mettrait plusieurs jours à faire mécaniquement.

4. Classification des pesticides

Selon **Calvet (2005)**, les substances actives sont classées en fonction de :

- La nature de la cible visée.
- La nature chimique de la principale substance active.

4.1. Classification selon la nature de la cible visée

Plusieurs catégories de pesticides selon les organismes vivants visés, dont les principales sont consignées dans le tableau suivant :

Tableau 01 : classification des pesticides selon le cible visée (**Inserm, 2013**).

Pesticide	Utilisation	Exemple
Les insecticides	Utilisés contre les insectes nuisibles	Dichlorodiphényltrichloroéthane., Déltaméthrine.
Les fongicides	Utilisés contre les champignons phytopathogènes ou vecteurs de mycoses animales ou humaines.	Moncozèbe, hexaconazol, Chlorothalonil
Les herbicides	Qui détruisent les plantes adventices des cultures et, de façon plus générale, toute végétation jugée	2-4d, glyphosate

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

	indésirable.	
Les acaricides	Qui détruisent les acariens.	Abamectine, nicotine
Les nématicides	Employés contre les nématodes Phytoparasites.	Bromomethane, chloropicrine
Les Molluscicides	Ou hélicides qui détruisent les Gastéropodes.	Methiocarbe, mercaptodiméthur
Les rodenticides	Qui tuent les rongeurs comme les rats	Warfarine, phosphure de zinc
Les avicides	Destinés à éliminer les oiseaux ravageurs.	Strychnine

I.4.2. Classification selon la famille chimique

Les pesticides peuvent également être classés en fonction de la famille chimique à laquelle appartiennent les substances actives.

A -Les pesticides organiques :

Sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines, les urées substituées et les pyréthrénoïdes.

Les structures chimiques de certaines familles sont présentées dans la Figure 01.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

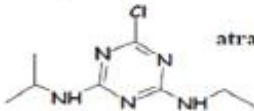
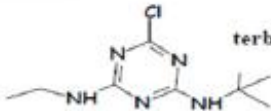
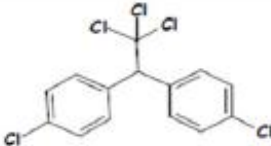
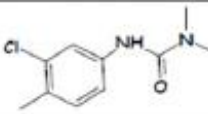
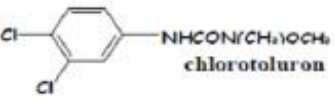
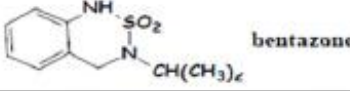
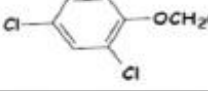
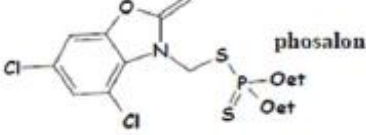
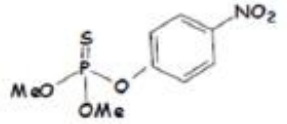
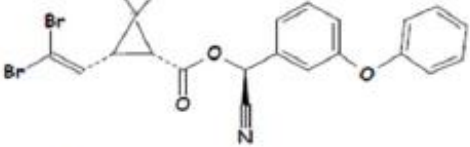
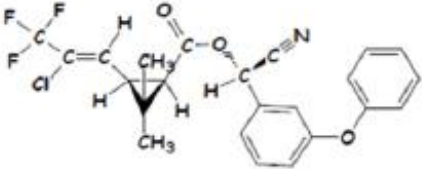
Famille chimique	Exemple de pesticides	
Triazines	 atrazine	 terbutylazine
Organochlorés	 DDT	
Urées substituées	 linuron	 chlorotoluron
Acides et amines	 bentazone	 Acide 2,4-dichloro
Organophosphorés	 phosalon	 Methyl parathion
Pyréthrenoïde	 deltaméthrine  lambda-cyhalothrine	

Figure 01 : Structure chimique caractéristique de certaines familles de pesticides (Douafer, 2010).

B- Les pesticides inorganiques :

Boland *et al.*, (2004), ont mis en évidence que les pesticides inorganiques sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent de graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation dans le sol [Le plomb, l'arsenic et le mercure sont fort toxiques].

C- Les Bio- pesticides :

Ce sont des substances dérivées de plantes et d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, les bactéries, les virus, composés chimiques dérivés de plantes et phéromones d'insectes (**Boland et al., 2004**).

5. Aperçu de l'état des pesticides en Algérie

En Algérie, selon **Bouziati(2007)**, l'usage des insecticides, des fertilisants, des engrais, des détergents, et autres produits phytosanitaires (les pesticides) se répond de plus en plus avec le développement de l'agriculture, mais aussi dans le cadre des actions de lutte contre les vecteurs nuisibles.

Plusieurs types de traitements par les pesticides se font généralement pour parer à l'urgence, mais sans souci aucun des conséquences environnementales directes et des conséquences sanitaires à long terme liées aux infiltrations de ces substances non dégradables dans les sols, les sources et la nappes, puis vers les écosystèmes en atteignant les végétaux, les animaux et nécessairement l'homme.

6. Toxicologie des pesticides

L'utilisation croissante des pesticides depuis un demi-siècle a eu des impacts délétères sur la santé de l'homme et l'environnement.

I.6.1. Conséquences pour les écosystèmes

L'application des pesticides sur les cultures entraîne une dispersion dans les compartiments de l'environnement (Fig. 02). Cette dispersion provoque des transferts et des toxicités indirectes dans les écosystèmes terrestres et aquatiques, et une exposition indirecte pour l'Homme via l'air et l'eau. (**Narbonne, 1998**).

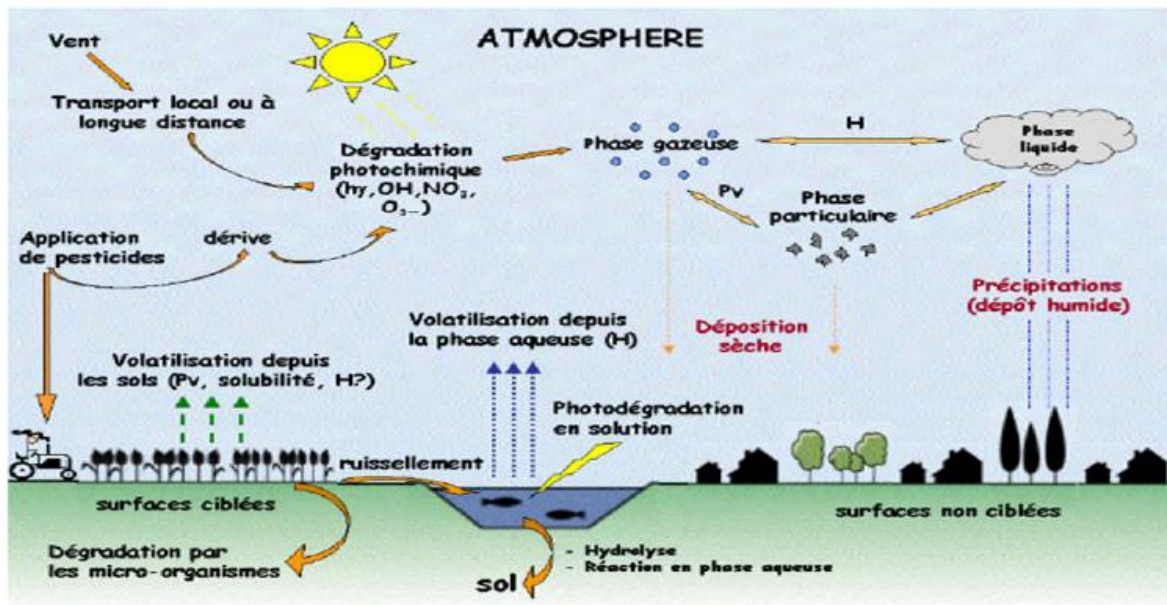


Figure 02 : Devenir des pesticides dans l'environnement (Berrah, 2011)

6.2. Toxicité sur l'Homme

En général, l'Homme absorbe les pesticides et leurs produits dérivés via la nourriture, l'eau, l'air respiré ou par contact avec la peau. Les agriculteurs et les ouvriers qui préparent les mélanges et réalisent les traitements ont plus de risque que le reste de la population d'être atteints par contact de la peau ou par inhalation. Chez les agriculteurs, une espérance de vie plutôt supérieure à la moyenne du fait d'une sous mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancers en général (Viel *et al.*, 1998).

La toxicité chez l'Homme se manifeste par deux modalités

6.2.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des pesticides résulte d'une mauvaise utilisation, d'un usage accidentel des pesticides ou d'une intoxication volontaire souvent gravissime. L'exposition se fait essentiellement par voie cutanéomuqueuse et respiratoire, la voie d'exposition orale concernerait davantage la population générale par ingestion accidentelle ou intentionnelle de pesticides. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) il y a chaque année dans le monde un million d'empoisonnements graves par les pesticides, à l'origine d'environ 220 000 décès par an (Cherin *et al.*, 2012).

I.6.2.2. Toxicité chronique

Les effets chroniques des produits phytopharmaceutiques concernent des pathologies variées et les effets surviennent, pour la plupart, plusieurs années après l'exposition. Parmi ces pathologies chroniques il y a :

a. Cancérogénèse

Les types de cancer les plus souvent cités sont le cancer de cerveau, de poumons, du foie, de l'estomac et la leucémie (**Capkin *et al.*, 2006**).

b. Effet sur la reproduction

Les pesticides peuvent affecter la reproduction humaine en exerçant une toxicité directe sur les organes de reproduction ou en interférant avec la fonction hormonale.

Les pesticides sont des agents susceptibles de porter atteinte au processus de fertilité masculine via une toxicité testiculaire. Il a été aussi remarqué que chez les femmes exposées à ces produits, l'augmentation du risque de mortalité intra-utérin et diminution de la croissance fœtal. Sans oublier les malformations congénitales et les anomalies du système nerveux central (**Cuppen *et al.*, 2000**).

c. Perturbation du système endocrinien

Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et qui, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, par exemple l'herbicide Roundup (**Cuppen *et al.*, 2000**).

d. Effet sur le système immunitaire

L'exposition à ces produits augmente les risques d'atteinte par des maladies infectieuses en plus des effets comme la chute de production d'anticorps. D'autre part, plusieurs pesticides communément utilisés pourraient supprimer la réponse normale du système immunitaire humain à l'invasion de virus, des bactéries, de parasite et de tumeurs (**Cuppen *et al.*, 2000**).

e. Effet neurologique

Les effets neurologiques chronique sont plus difficiles à mettre en relation avec l'usage de pesticides, cependant une élévation du risque de la maladie de Parkinson est rapportée, dans de nombreuses études, chez les agriculteurs et plus généralement dans les populations professionnellement exposées à des pesticides. L'exposition répétée à des insecticides anticholinérasiques (organophosphorés) a également été associée à une altération des performances intellectuelles, des troubles de l'humeur et de la personnalité (**Cocco et al., 1999**).

I.6.3. Effets sur la biodiversité

Les insecticides à large spectre comme les carbamates, les organophosphorés et les pyréthrénoïdes peuvent provoquer le déclin de population d'insectes bénéfiques tels que les abeilles, les araignées et les coléoptères. Beaucoup de ces espèces jouent un rôle important dans le réseau alimentaire ou comme ennemis naturels des insectes nuisibles (**Arbach, 2012**).

Les herbicides peuvent provoquer des changements de végétation et d'habitat qui menacent les mammifères (**Berny et al., 1997**).

II. LA LAMBDA-CYHALOTHRINE

1. Propriétés

La lambda-cyhalothrine est un insecticide pyréthrianoïde de synthèse de type II, dont les utilisations en agriculture sont de plus en plus importantes (**Ansari et al., 2012 ; Fetoui et al., 2009 ; Iyyadurai et al., 2014**). Cette substance active est constituée de deux des quatre formes énantiomères de la cyhalothrine. Il s'agit d'une molécule à large spectre contre les insectes ravageurs des cultures (**Fetoui et al., 2009**).

Il a été déterminé, à partir d'études chroniques menées avec la cyhalothrine et la lambda-cyhalothrine, que la pharmacocinétique, le métabolisme et la toxicité de la lambda-cyhalothrine et la cyhalothrine sont similaires (**Anadon et al., 2006**). En effet, ces deux composés ont la même structure chimique, mais ils diffèrent seulement par la composition des stéréo-isomères présents. Ils partagent ainsi les mêmes propriétés physicochimiques et biologiques (**Moser et al., 2016**).

2. Toxicité de la lambda-cyhalothrine

Comme les autres pyréthrianoïdes, la lambda-cyhalothrine est une molécule à potentiel neurotoxique non seulement pour les insectes, mais aussi pour les mammifères (**Anadon et al., 2006; Ansari et al., 2012; Aouey et al., 2017; Fetoui et al., 2009**).

Cependant, cette substance active est plus toxique chez les insectes que chez les humains, étant donné la différence inter-espèces dans la sensibilité des canaux sodiques et des différences de masse et température corporelle (**Bradberry et al., 2005**).

La toxicité de la lambda cyhalothrine chez les animaux a été étudiée abondamment ces dernières années, et montrent des changements au niveau du fonctionnement du cerveau impliquant les systèmes dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques (**Hossain et al., 2005**).

2.1. Neurotoxicité

L'effet neurologique de la lambda-cyhalothrine a été étudié chez des rats mâles Long Evans à partir de tests de l'activité motrice. (**Wolansky et al. 2006**) ont étudié l'effet d'un mélange d'insecticide de type I et II afin de caractériser une relation dose- réponse de l'apparition des effets reliés à l'activité motrice.

La lambda -cyhalothrine, ayant le groupe a-cyano, présente les mêmes effets comportementaux que ceux des pyréthrinoïdes de type II, y compris de la salivation, des tremblements, ainsi que la diminution de l'activité motrice (**Righi et Palermo-Neto, 2003; Weiner et al., 2009; Wolansky et al., 2006**).

2.2. Les effets sur la consommation d'aliments et de l'eau

Il a été observé que l'exposition par ingestion à la lambda-cyhalothrine chez des rats induisait une nette diminution de la consommation alimentaire, de la consommation d'eau et du poids corporel (**Kilian et al., 2007; Prsamthi et al., 2005**).

2.3. Stress oxydant

La lambda cyhalothrine, comme la majorité des pyréthrinoïdes, est une molécule hydrophobe. Cela suggère que son action sur les membranes biologiques pourrait être liée avec des altérations des protéines et des phospholipides (**Michelangeli et al., 1990**). Des études récentes indiquent l'implication du stress oxydatif comme mécanisme de toxicité des pyréthrinoïdes de synthèse de type II dans divers tissus de rats (**Fetoui et al., 2008 ; Sankar et al., 2012**). En effet, la lambda-cyhalothrine semble s'accumuler dans les membranes biologiques et cause des dommages oxydatifs (**Michelangeli et al., 1990**).

3. Toxicocinétique des pyréthrinoïdes et en particulier de la lambdacylhalothrine

Étant donné les effets toxiques des pyréthrinoïdes, dont la lambda-cyhalothrine, il est important de comprendre le devenir de ces contaminants dans l'organisme humain en fonction du temps (**Leng et al., 1997**).

3.1. Absorption

Les principales voies d'absorption des pesticides pyréthrinoïdes sont la voie digestive, pulmonaire et cutanée. Il semble que les pyréthrinoïdes sont rapidement absorbés par inhalation, tel qu'estimé sur la base de l'apparition des métabolites urinaires 30 minutes après l'exposition (**Leng et al., 1997**).

3.2. Distribution

Anadon (2006) a rapporté que la lambda-cyhalothrine est distribué dans les tissus. Des demi-vies d'élimination moyennes de l'ordre de 35 et 18 h dans l'hypothalamus comparativement à 13 et 12 h dans le foie ont été rapportées après une exposition par voie orale et intraveineuse, respectivement.

3.3. Métabolisme

Des études montrent que les pyréthrinoïdes sont rapidement métabolisés et excrétés du corps (**Kaneko, 2010**). Les réactions métaboliques des insecticides pyréthrinoïdes décrites dans les études sont principalement des réactions d'oxydation des fractions alcool et acide, des réactions d'hydrolyse du lien ester et des réactions de conjugaisons (**Kaneko, 2010; Mikata et al., 2011**). Les pyréthrinoïdes se dégradent rapidement en acides carboxyliques et métabolites hydrolysables qui vont être par la suite excrétés dans l'urine (**Kuhn et al., 1999 ; Margariti et al., 2007**).

3.4. Excrétion

La majorité des pyréthrinoïdes ont une demi-vie d'élimination rapide, les études animales disponibles montrant qu'une fois absorbé, ils sont rapidement éliminés par les reins (**Eadsforth et Baldwin, 1983; Eadsforth et al., 1988**)

4. La surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoïdes et en particulier à la lambda-cyhalothrine

La connaissance de la toxicocinétique de composés comme les pesticides a mené à l'utilisation de plus en plus abondante de la surveillance biologique de l'exposition, qui consiste à mesurer les contaminants ou leurs métabolites dans des matrices biologiques

accessibles d'individus (**Ntzani et al., 2013**). La surveillance biologique de l'exposition de la population générale ou des travailleurs est utile pour évaluer les doses absorbées de produits chimiques (**Appenzeller et al., 2016**). Diverses approches sont utilisées pour mesurer les concentrations des métabolites dans des matrices biologiques, telles que le sang (sérum et plasma) et l'urine (**Barr et al., 2005**) ou bien les cheveux (**Appenzeller et Tsatsakis, 2012**).

L'évaluation de l'exposition de la population aux pyréthrinoïdes repose le plus souvent sur l'utilisation des biomarqueurs d'exposition dans le sang et l'urine, puisqu'il s'agit d'une mesure non invasive (**CDC., 2009; Esteban et Castaño, 2009; Haines et Murray, 2012**). Cependant, on ne peut pas prédire les effets sur la santé selon les niveaux de biomarqueurs, en raison de l'information insuffisante sur la relation dose-réponse (**Koureas et al., 2012**).

4.1. Les biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine

Comme mentionné précédemment, la lambda-cyhalothrine est rapidement métabolisée dans l'organisme animal et humain. Pour évaluer les doses absorbées de ce pyréthrinoïde, on réfère donc à la mesure de métabolites. L'urine est la matrice privilégiée puisque ces produits de dégradation sont excrétés en bonne partie via le rein.

Les métabolites urinaires de la lambda-cyhalothrine déjà identifiés et pouvant servir aux fins de suivi biologique de l'exposition sont l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), l'acide cis-3- (2-chloro-3,3, 3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (CFMP) (Figure 03) (**Chester et al., 1992**).

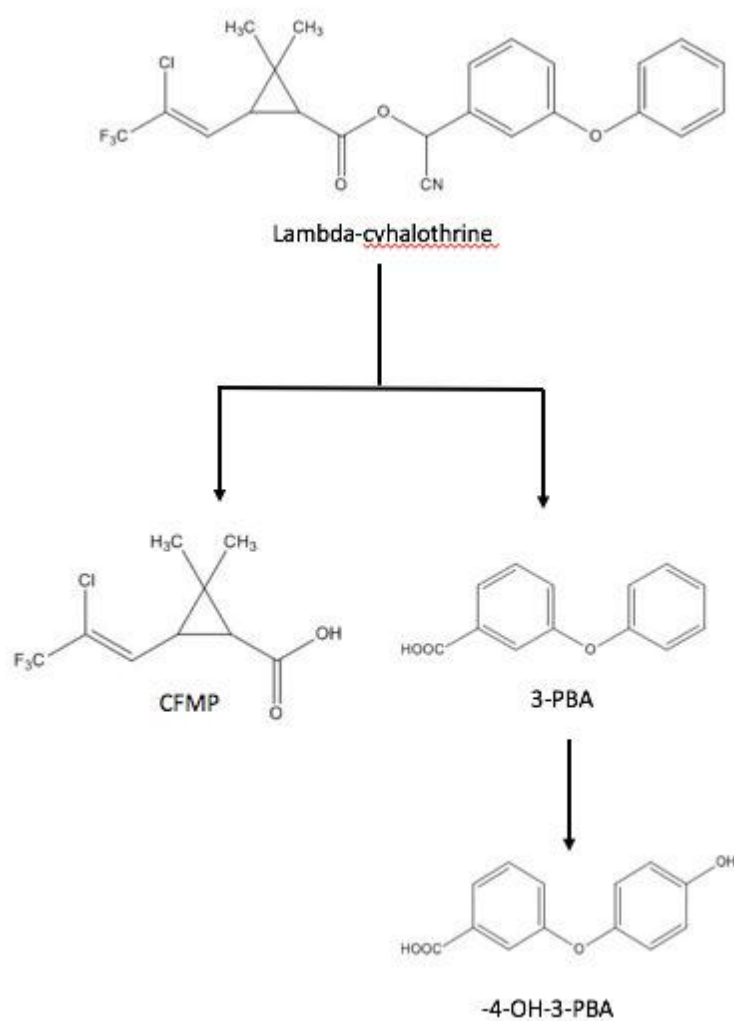


Figure 03 : Structure de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites (Chester *et al.*, 1992).

III. STRESS OXYDATIF

1. Définition

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (**Sergent et al., 2000**).

2. Espèces réactives oxydantes (ERO)

2.1. Définition

Un radical libre (RL) est une entité chimique (atome, molécule ou fragment de molécule) capable d'exister sous forme indépendante, contenant au moins un électron célibataire ou non apparié sur sa couche électronique externe (ou contenant deux électrons de même spin dans une case quantique), ce qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003 ; Finaud et al., 2006**). Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes voir quelque nanosecondes) et il est symbolisé par un point qui indique où l'électron libre se situe (**Goto et al., 2008**).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois procédés :

- Addition d'un électron libre à un non radical ($\text{NR} + e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$) ;
- Perte d'un électron par un non radical ($\text{NR} - e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$) ;
- Scission homolytique d'une liaison covalente ($\text{A:B} \rightarrow \text{A}^\cdot + \text{B}^\cdot$) (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Il existe majoritairement deux grandes familles d'espèces réactives (tableau02) :

Tableau02 : Principales espèces réactives oxydantes (ERO) organiques. (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

ERO	Abréviation
<u>Espèces oxygénées actives</u>	EOA
Radical (ion, anion) superoxyde	$O_2^{\cdot-}$
Radical hydroperoxyde	HO_2^{\cdot}
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	$\cdot OH$
Singulet oxygène	1O_2
Ozone	O_3
<u>Espèces azotées actives</u>	EAA
Oxyde Nitrique ou monoxyde d'azote	$\cdot NO$
Dioxyde d'azote	$\cdot NO_2$
Peroxynitrite	$ONOO^-$

2.2. Formation des espèces réactives oxydantes (ERO)

2.2.1. ERO radicalaires

a - L'anion super-oxyde ($O_2^{\bullet-}$)

C'est l'une des premières ERO à être formées, l'espèce la plus couramment générée par la cellule ; l'anion super-oxyde ($O_2^{\bullet-}$) peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction d'une molécule d' O_2 par un électron et en présence d'un cofacteur NADPH. Les différentes enzymes permettant cette réaction sont : la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, les cyclo-oxygénases ou COX, les lipo-oxygénases, les oxyde nitrique synthases NOS (Nitrique Oxyde Synthases), les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450) et celles de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie (**Cai et Harrison, 2000**).

b - Le radical hydroxyle (HO^{\bullet})

Le radical hydroxyle (HO^{\bullet}) peut être induit par la réduction de l' H_2O_2 selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH^- inoffensif et un radical hydroxyle HO^{\bullet} .



Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l' H_2O_2 donne naissance in vivo via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO^{\bullet} hautement réactif.



Il est certainement l'ERO la plus destructrice pour la cellule et ses composants. Malgré une durée de vie très brève et l'impossibilité pour lui de franchir les membranes, il possède une très grande réactivité liée à un potentiel oxydant très élevé (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

c - L'oxyde nitrique (NO[•])

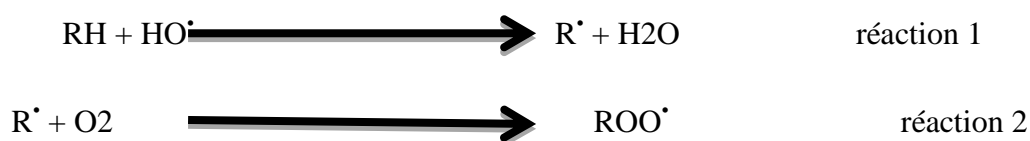
L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) à partir de l'O₂ et l'acide aminé L'arginine.

Il n'est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante et qu'il génère ainsi une autre ERO : le peroxy-nitrite NO₃⁻ (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

d - Les radicaux peroxy (ROO[•])

Ils font plutôt partie de la « deuxième vague » d'ERO, dans la mesure où leur formation fait suite à une réaction d'oxydation d'acides gras polyinsaturés par d'autres ERO formées préalablement.

La partie « R » correspond à un acide gras polyinsaturé. Leur formation comprend 2 étapes principales : la première (réaction 1) correspond à la perte d'un atome d'hydrogène causée notamment par un radical hydroxyle, et la seconde (réaction 2) à la liaison avec une molécule d'oxygène (**McMichael, 2007 ; Powers et Jackson, 2008**) :



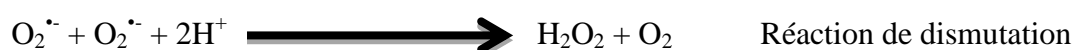
2.2.2. ERO non radicalaires

a - L'oxygène singulet (¹O₂)

L'oxygène singulet (¹O₂) correspond à une forme excitée de l'oxygène O₂, il possède la même structure électronique que l'oxygène mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état « excité » lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

b - Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxydosome, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dismutation (**Ramirez et al., 2008**).



La dismutation de O₂^{•-} spontanée ou catalysée par les super-oxydes dismutases est la source majeure de l'H₂O₂.

L'H₂O₂ n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

c - Le peroxynitrite (NO₃⁻)

Son apparition est extrêmement rapide, et se produit par une réaction entre deux ERO :



A l'instar du radical hydroxyle, NO₃⁻ est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

d - L'acide hypochlorique (HOCl)

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**) :



Un récapitulatif des principales ERO et de leurs formations est présenté dans la figure 04 qui suite.

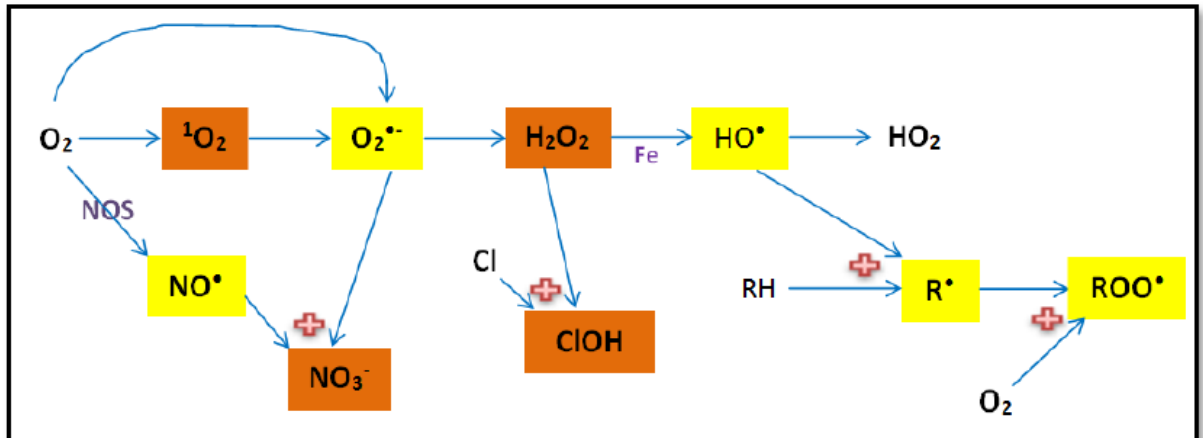


Figure04 : Cascade de production des principales ERO : en orange ERO non radicalaires et en jaune ERO radicalaires (Favier, 1997).

2.3. Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes

De façon physiologique, les ERO existent dans les cellules et dans les tissus à des concentrations faibles mais mesurables (Halliwell et Gutteridge, 1989 ; Sies, 1991). Elles protègent, régulent la cellule et permettent de maintenir une certaine homéostasie de l'état redox de l'organisme (Dikalov et al., 2007).

3. Mécanisme d'action des espèces réactives oxydantes

Les ERO réagissent avec les premières molécules qu'elles rencontrent. Elles ont comme cible les lipides, les protéines, les glucides et les acides nucléiques (Beckman et Ames, 1998).

3.1. Les cibles lipidiques

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les cibles privilégiées des ERO radicalaires en raison de leurs hydrogènes bis-allylique facilement oxydable. Plus l'acide gras est insaturé plus il est susceptible d'être peroxydé, c'est-à-dire dégradé par un processus oxydant non enzymatique.

3.2. Les cibles non lipidiques

a - Oxydation des protéines

A cause de leur abondance dans l'organisme, les protéines sont une cible importante des ERO. Les modifications oxydatives des protéines provoquent l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (formation de protéines carbonylées « PC ») (**Levine, 2002**). Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les métaux de transition (**Bloomer et al., 2004**). Elles peuvent être classées en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le 4-HNE (**Levine, 2002**).

b - Oxydation des glucides

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycanes du cartilage. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et regroupe en fait 2 mécanismes possibles (figure05) (**Halliwell et Gutteridge, 2007**) :

- Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation » ou PFG (AGEs en anglais pour « advanced glycation end-products ») ;
- Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine : on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO[•] ou NO₃⁻ pour former des PFG.

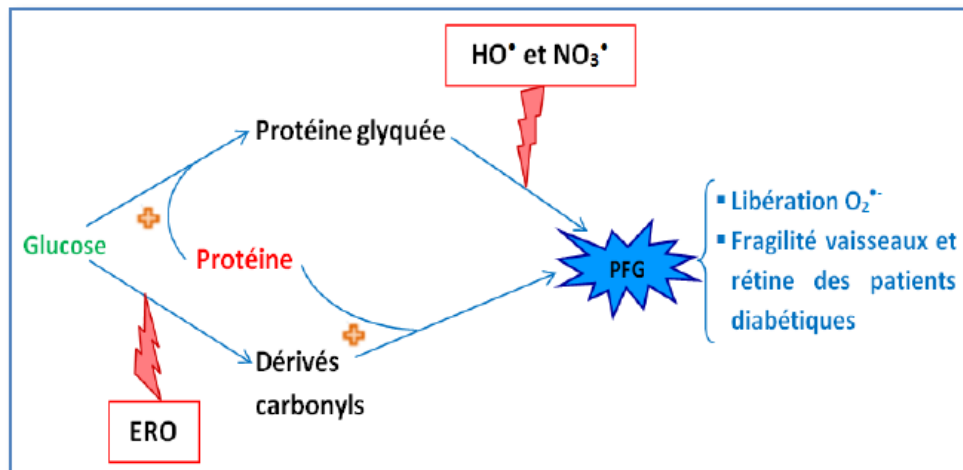


Figure 05 : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies principales : glycosylation non enzymatique des protéines en haut, et oxydation au sens strict du glucose en bas. **PFG** : produits finaux de glycosylation (**Halliwell et Gutteridge, 2007**).

Ces PFG sont d'une importance capitale, car en présence de métaux de transition ils favorisent la libération d' $O_2^{\bullet-}$, et fragilisent les parois vasculaires et la rétine chez les patients diabétiques (**Grandjean, 2005**).

c - Altérations des acides nucléiques

Les ADN nucléaires et mitochondriaux constituent une cible cellulaire importante. Les bases qui composent l'ADN sont sensibles à l'oxydation. Ces attaques sont essentiellement causées par le HO^{\bullet} (**Cadet et al., 2002**).

Elles sont de différents types (**Grandjean, 2005**) :

- Modification de base azotée, en particulier la guanine qui peut être transformée en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG) ou encore la thymine en thymine glycol. Cela entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN.
- Destruction de la liaison entre la base et le désoxyribose, à l'origine d'un site dépourvu de base ou « abasique », qui s'avère être non fonctionnel.
- Destruction du désoxyribose, responsable d'une cassure de brin, létale pour la cellule.

- Formation de pontages avec des protéines, ou avec des dérivés d'oxydation lipidique (des aldéhydes mutagènes tel que le MDA, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine).

4. Les antioxydants

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'ERO. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat. Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (**Delattre et al., 2005**).

On distingue classiquement 2 catégories d'antioxydants : les antioxydants enzymatiques ; comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques et les antioxydants non enzymatiques pour lesquels nous différencierons ceux qui sont liposolubles et donc répartis dans les membranes biologiques de ceux qui sont hydrosolubles et donc plutôt répartis dans le cytosol, le milieu extracellulaire et le plasma.

Les stratégies de défense vis-à-vis du stress oxydant sont variées (**figure 06**).

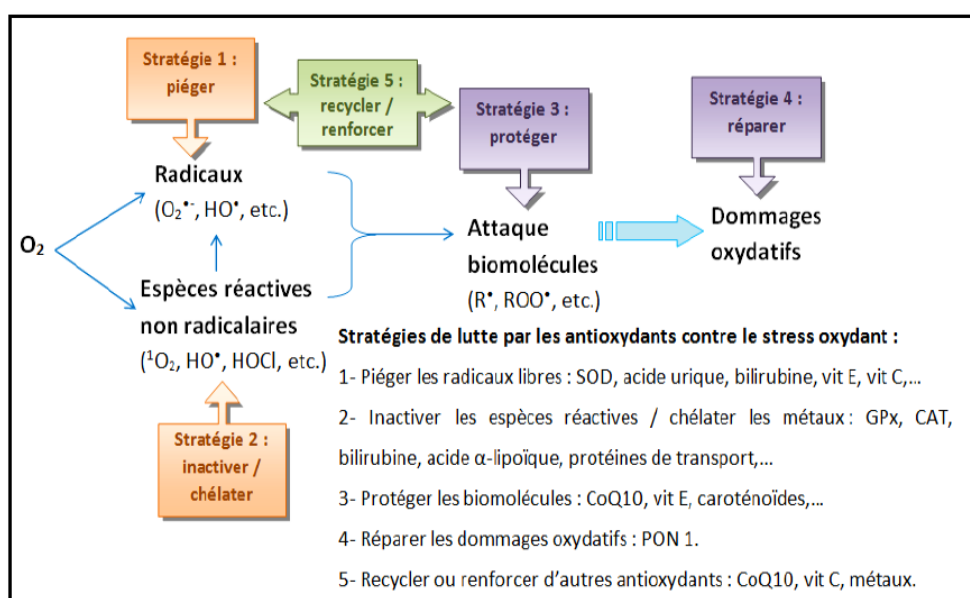


Figure 06 : Stratégies de lutte des antioxydants contre les causes et les conséquences du stress oxydant (**Grandjean, 2005**).

4.1. Antioxydants enzymatiques

Plusieurs enzymes sont impliquées dans la défense antioxydante. Les trois enzymes antioxydantes majeures sont les superoxydes dismutases (SOD), les glutathions peroxydases (GPX) et la catalase (CAT).

4.1.1. Les super-oxydes dismutases (SOD)

Les super-oxydes dismutases (SOD) sont des métallo enzymes ubiquitaires qui catalysent la dismutation des ions super-oxydes en peroxydes d'hydrogènes et oxygènes moléculaires (**Comhair et Erzurum, 2002**) selon la réaction suivante :

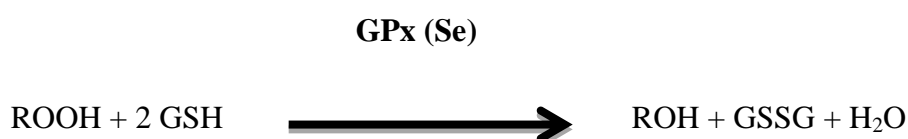
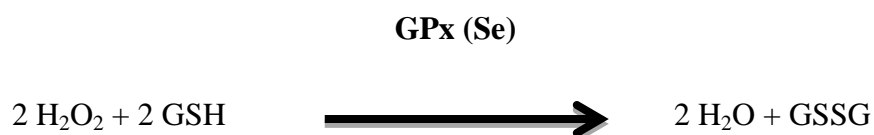


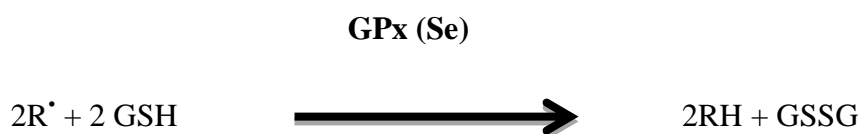
Ces enzymes accélèrent la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du super-oxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène (**Zelko et al., 2002**).

4.1.2. Les glutathions peroxydases (GPx)

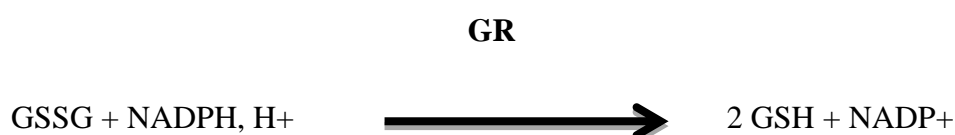
Les glutathions peroxydases présentes dans la plupart des tissus de mammifères, sont des enzymes formées de quatre sous unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélélocystéine. Elles catalysent la réduction par le glutathion réduit (GSH) du peroxyde d'hydrogène en eau et de divers hydro peroxydes lipidiques produits (ROOH) en alcools et des espèces radicalaires en espèces non radicalaires.

Les réactions mises en jeu sont les suivantes (**Reichel, 2010**) :





L'action des GPX dépend de la biodisponibilité en GSH, glutathion réductase (GR) et NADPH. La GR catalyse la réduction du glutathion oxydé GSSG (obtenue dans chacune des réactions précédentes) en glutathion réduit GSH à l'aide du cofacteur NADPH, provient de l'oxydation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate par la glutathion-6-phosphate déshydrogénase, de la voie des pentoses phosphates (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**) :

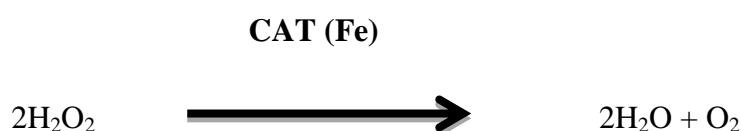


On distingue 5 iso enzymes de la GPx contenant du sélénium chez les eucaryotes : la GPx1 ou c-GPx cytoplasmique et mitochondriale, la GPx2 ou gi-GPx gastro-intestinale, la GPx3 ou p-GPx plasmatique, la GPx4 membranaire ou hydro peroxyde phospholipide glutathion peroxydase (HP-GPx) et la GPx5 ou sn-GPx épидидymaire (**Comhair et Erzurum, 2002**). La plus abondante est la GPx1 qui est exprimée dans la plupart des cellules.

4.1.3. La catalase (CAT)

La catalase est une protéine hémique, formée de quatre chaînes polypeptidiques, comportant chacune une groupe hème, qui constituent les sites actifs de la CAT (**Delattre et al., 2005**). Elle catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**). Pour catalyser la réaction, l'atome de fer du groupement hème réalise une coupure hétérolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène, ce qui crée une molécule d'eau et un coupement Fe(IV)=O très oxydant ; ce dernier peut ensuite oxyder une autre molécule de H₂O₂ pour donner du dioxygène. Cette réaction est illustrée par les deux demi-équations suivantes (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**) :

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



La catalase est essentiellement présente dans les érythrocytes et dans les peroxysomes de nombreux tissus et cellules (**Reichel, 2010**).

4.2. Antioxydants non enzymatiques

4.2.1. Antioxydants non enzymatiques liposolubles

Etant liposolubles, ils se répartissent au sein des membranes cellulaires et des lipoprotéines plasmatiques circulantes. On trouve dans cette catégorie : la vitamine E, les caroténoïdes et l'ubiquinol.

a) La vitamine E

La vitamine E est un terme générique pour tous les tocophérols et les tocotriénols, des quels existent 8 dérivatifs et dont l'alfa-tocophérol (α -Toch) est la forme la plus active de la classe des tocophérols. Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' α -tocophérol est capable de piéger les radicaux $\text{O}_2^{\cdot-}$ et HO^{\cdot} , et de stabiliser le $^1\text{O}_2$. Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux ROO^{\cdot} pour former un radical tocophéryle, elle joue donc un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant.

Par la suite la vitamine E oxydée pourra être reconvertie principalement par la vitamine C, mais également par d'autres composés comme le GSH, la vitamine A et l'ubiquinol (**Delattre et al., 2005**).

4.2.2. Antioxydants non enzymatiques hydrosolubles

Ces antioxydants sont répartis dans le cytosol, le plasma et le milieu extracellulaire. On retrouve : la vitamine C, le glutathion, l'acide urique, la bilirubine et l'acide alphalipoïque.

a) Le glutathion (GSH)

Le glutathion, sous sa forme réduite, est un tri peptide formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine : γ -L-glutamyl-cystéinyl-glycine. C'est le thiol intracellulaire ubiquiste le plus abondant. Sous l'action de la GPX, il désintoxique les ERO (H₂O₂, peroxydites, peroxydes lipidiques,...) en formant du GSSG (glutathion oxydé) composé de deux molécules de GSH (**Douris et al., 2009**). Il est détoxifiant au niveau hépatique et peut se lier aux métaux toxiques (mercure, arsenic, plomb,...). Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (**Powers et Jackson, 2008**).

La régénération du GSH à partir du GSSG se fait principalement grâce à l'intervention de la glutathion réductase, et elle consomme une molécule de NADPH. Le NADPH provient de la voie des pentoses phosphates pour la majorité des tissus (**Lawler et Demaree, 2001**).

Sous sa forme GSH, GSSG et de son ratio GSH/GSSG, le glutathion est utilisé comme marqueur du système antioxydant et du stress oxydant, analysé par spectrophotométrie (**Moffarts et al., 2007**).

4.2.3. Oligoéléments

Les oligoéléments servent de cofacteurs aux enzymes antioxydants, ont aussi des propriétés anti-oxydantes. Des métaux tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn) et dans certains micro-organismes le nickel (Ni) et le fer (Fe), jouent un rôle important en tant que catalyseur de la SOD. De la même façon le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont les éléments catalyseurs de la GPX et la catalase, respectivement (**De moffarts et al., 2005**).

4.2.4. Polyphénols

Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve

dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés anti-oxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, super-oxydes et pyroxyles. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (**Delattre et al., 2005**).

5. Implication du stress oxydant dans les pathologies

Une production importante d'ERO joue un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies (Le stress oxydant est impliqué comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution) (figure 07) (**Favier, 2003**). Ils sont impliqués dans les maladies neurodégénératives (Maladies d'Alzheimer et de Parkinson,...), les cancers, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaire (l'infarctus, l'hypertension et la formation des lésions vasculaires de l'athérosclérose), le diabète, les processus inflammatoires et encore le vieillissement accéléré (**Madamanchi et al., 2005**).

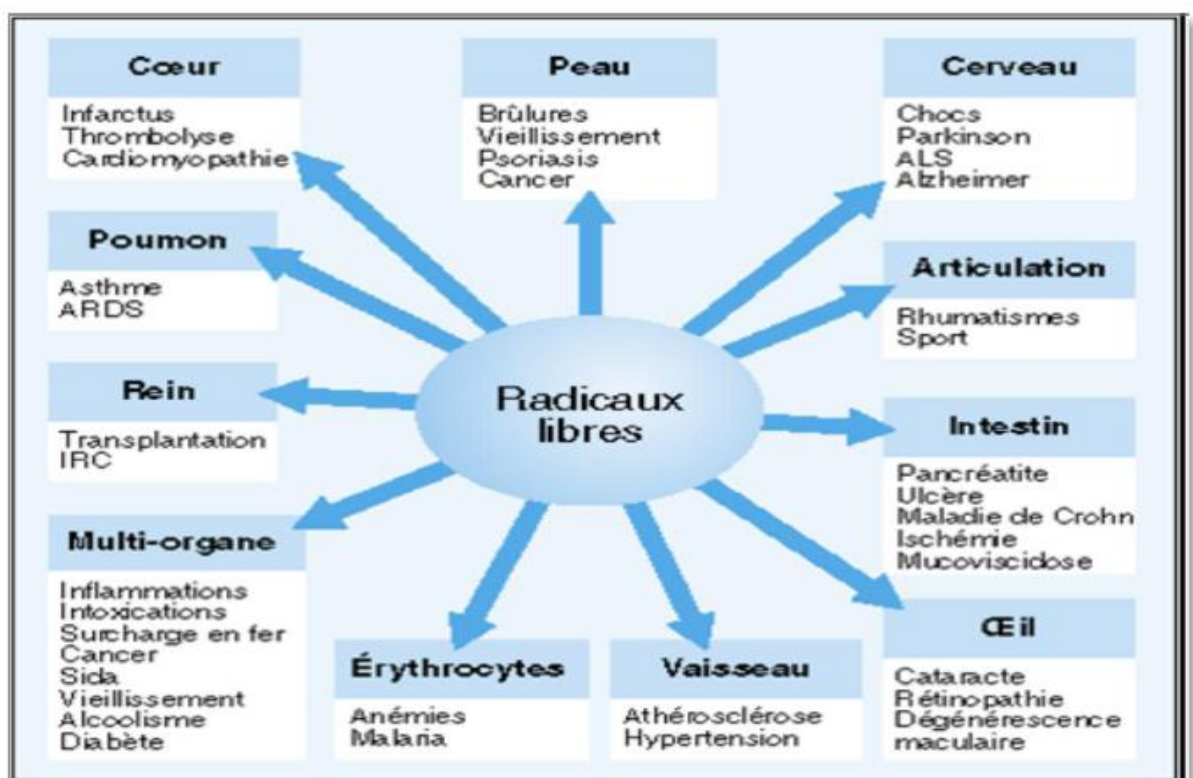


Figure 07 : Exemples d'affections rencontrées chez l'homme causées par les ERO, classées par organe cible (**Favier, 1997**).

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses anti-oxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux.

L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydant visera donc essentiellement à prévenir ces maladies, de même, une consommation régulière en antioxydant pourrait avoir un effet bénéfique, mais essentiellement préventif (**Favier, 2003**).

IV. *Punica Granatum*

1. Généralité

Le grenadier (*Punica granatum* L.), un gros buisson ou arbuste assez épineux, au feuillage caduc et de bel aspect, appartient à la famille des *Punicaceae*, division *Magnoliophyta*, classe *Magnoliopsida* (Sarkhosh et al,2006). Il est depuis longtemps cultivé à but ornemental et pour ses fruits comestibles. Ses fruits contiennent de nombreuses graines, chacun enrobe dans une pulpe gélatineuse rouge cramoisi, le tout enveloppe dans une peau (écorce) coriace dont la couleur peut aller du jaune au rouge foncé. Les fruits sont consommés en frais et sont aussi utilisés pour produire un sirop dont le principal ingrédient années, les propriétés écorce très prisées, en médecine, particulièrement comme vermifuge. Actuellement, la grenade est cultivée dans la plupart des régions à climat chaud, car il a besoin de fortes chaleurs pendant toute la période de fructification ((Melgarejo,1993).

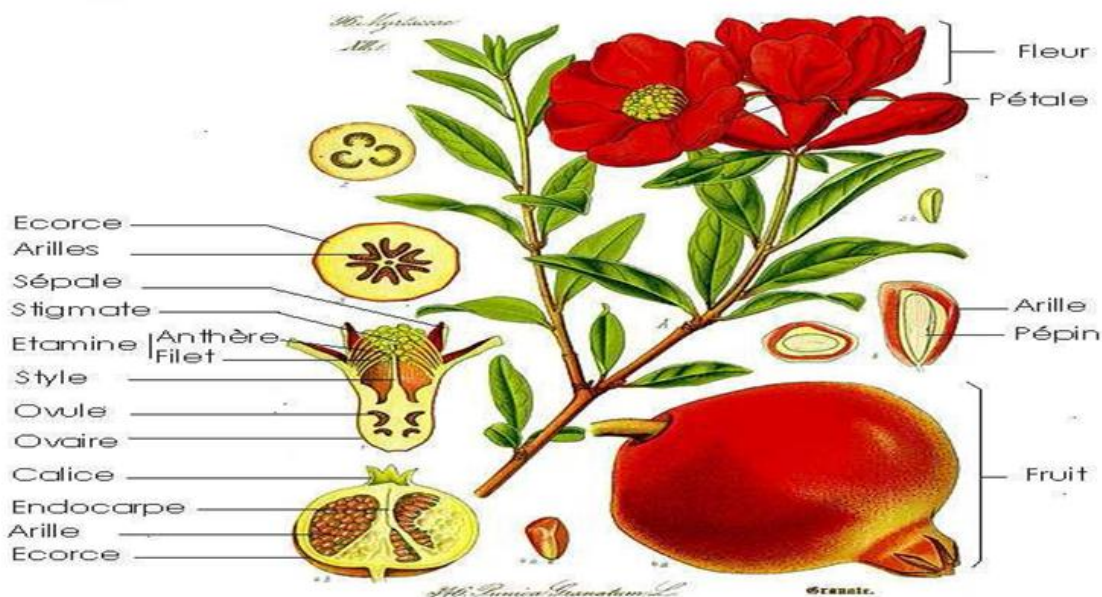


Figure 08: Fleurs et fruits du Grenadier (*Punica granatum*) (Melgarejo,1993).

2. Historique

La grenade est le fruit du grenadier (*Punica granatum*). Ce petit arbre buissonnant est originaire de bassin méditerranéen, d'Asie Occidentale et du Moyen-Orient, où il est cultivé depuis 5000 à 6000 ans. Son nom est dérivé du latin « *granatum* » qui signifie « fruit à grain » (QA international collectif, 1996). La grenade est souvent mentionnée dans la mythologie

grecque, ainsi que dans la Bible et le Coran, preuve que ce fruit est connu et consommé depuis des millénaires.

Le grenadier s'est ainsi rapidement répandu vers l'Est (Asie) et vers l'Ouest (bassin méditerranéen), grâce aux pépins du fruit. Cet arbre fruitier est aujourd'hui cultivé un peu partout dans le monde, sous les climats chauds et secs (**Calin Sanchez et al., 2005**).

3. Classification Botanique

Le grenadier, *Punica granatum*, a été décrit par Linné et introduit dans sa classification en 1753. Telle est cette classification (**Mohamed Amine Ben Abdennebi, 2012**) :

a)- Classification de Linné

En 1753, le grenadier a été classé par Carl Von Linné (1707-1778) comme suit :

Tableau 03 : Classification de Linné du grenadier (**Mohamed Amine Ben Abdennebi, 2012**)

Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophyta
Sous embranchement	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Myrtales
Famille	Punicaceae
Genre	<i>Punica</i>
Espèce	<i>granatum</i>

4. composition chimique des différents organes de grenadier

La grenade suscite depuis longtemps l'intérêt des chercheurs qui ont pu identifier grâce aux différentes techniques comme la chromatographie couplée à la spectroscopie de masse ou encore la résonance magnétique, la composition des différents constituants de ce fruit. (Rana T.S., et al 2010).

Tableau05 : Les constituants de la grenade (Rana T.S., et al 2010).

Caractère	Valeur
Poids moyen	284 g
Volume moyen	313 cm ³
Ecorce externe	38 % de poids de fruit.
Cloisonnement interne	10 % de poids de fruit.
Graines	52 % de poids de fruit.

4.1. L'écorce externe de fruit

L'écorce de la grenade est riche en ellagitannins tels que la Punicalline, la Punicalagine, la Corilagine, la Granatine A ainsi que la Granatine B. Elle renferme également des acides hydroxy benzoïques comme d'acide gallique et de l'acide ellagique et aussi des anthocyanidines, responsables de la couleur des grenades. On note aussi la présence d'un alcaloïde : la Pelletierine. (Teixeira da Silva J.A., et al., 2013)

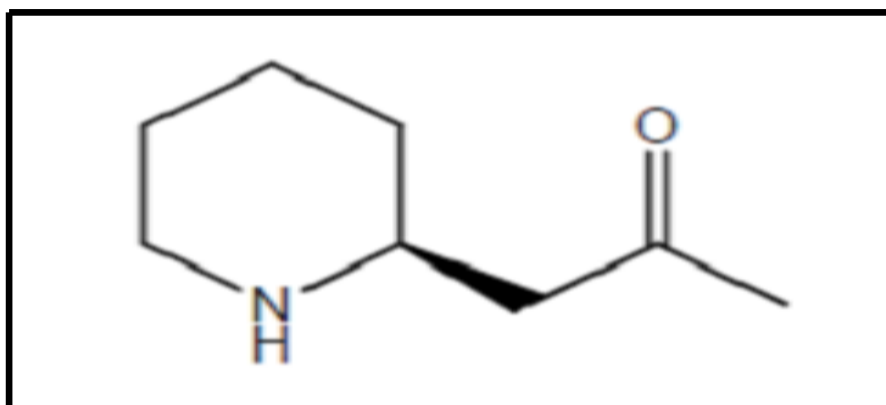


Figure09: Structure chimique de la Pelletierine (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

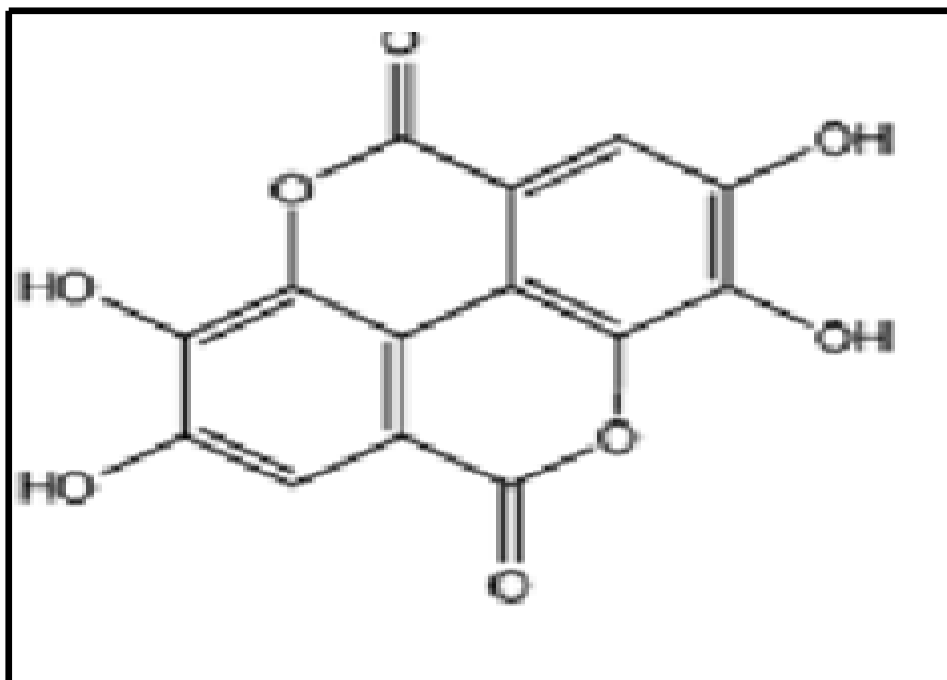


Figure 10: Acide ellagique (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

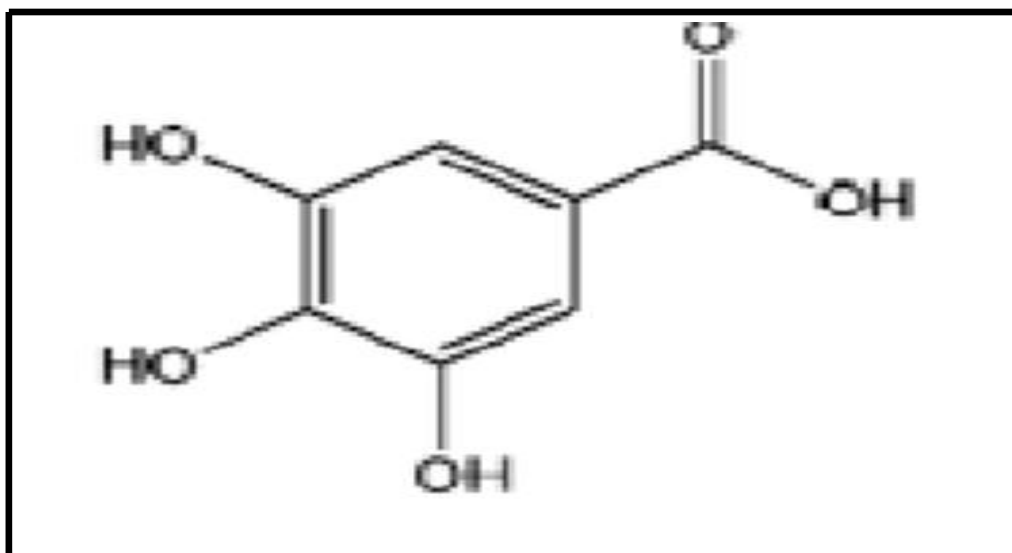
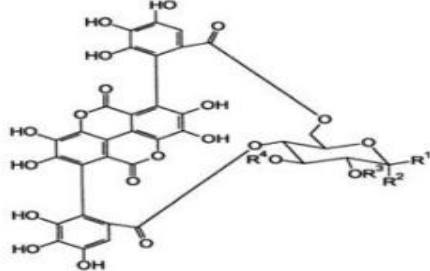
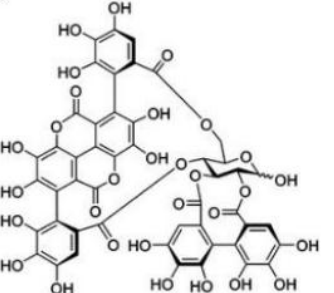
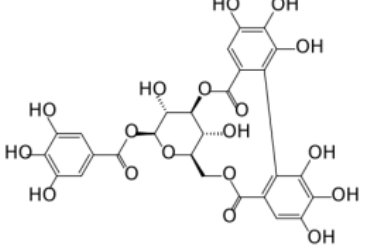
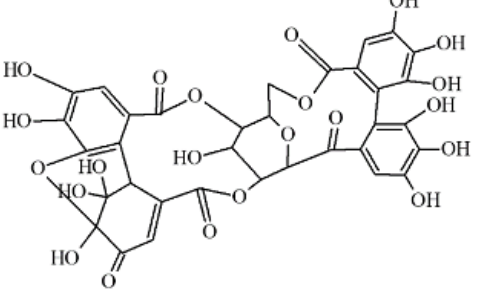


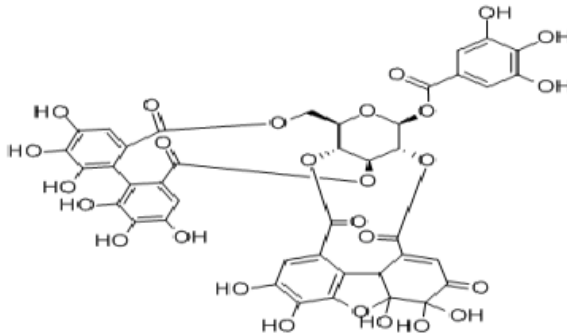
Figure 11: L'acide gallique (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 07 : Les structures chimiques des ellagitannins (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

Molécules	Structures chimiques
La punicalline	 <p>The chemical structure of Punicalline is a complex polyphenolic molecule. It features a central pyrogallol B-ring core. This core is substituted with two gallic acid units at the 2 and 4 positions and two ellagic acid units at the 3 and 5 positions. The ellagic acid units are further substituted with a glucose moiety at the 8-position. The glucose moiety is shown in its cyclic form with substituents R¹, R², and R³ attached to the oxygen atoms.</p>
La punicalagin	 <p>The chemical structure of Punicalagin is a complex polyphenolic molecule. It features a central pyrogallol B-ring core. This core is substituted with two gallic acid units at the 2 and 4 positions and two ellagic acid units at the 3 and 5 positions. The ellagic acid units are further substituted with a glucose moiety at the 8-position. The glucose moiety is shown in its cyclic form with substituents R¹, R², and R³ attached to the oxygen atoms.</p>
La corilagine	 <p>The chemical structure of Corilagin is a complex polyphenolic molecule. It features a central pyrogallol B-ring core. This core is substituted with two gallic acid units at the 2 and 4 positions and two ellagic acid units at the 3 and 5 positions. The ellagic acid units are further substituted with a glucose moiety at the 8-position. The glucose moiety is shown in its cyclic form with substituents R¹, R², and R³ attached to the oxygen atoms.</p>
La granatine A	 <p>The chemical structure of Granatinin A is a complex polyphenolic molecule. It features a central pyrogallol B-ring core. This core is substituted with two gallic acid units at the 2 and 4 positions and two ellagic acid units at the 3 and 5 positions. The ellagic acid units are further substituted with a glucose moiety at the 8-position. The glucose moiety is shown in its cyclic form with substituents R¹, R², and R³ attached to the oxygen atoms.</p>

La granatine B



4.2 Le jus de grenade :

Le jus de grenade est composé de 85, 4% d'eau, 10, 6% Sucres totaux, 1, 4% de pectine, 0, 2 à 1, 0% de polyphénol. Les anthocyanines et les flavonoïdes, fournissent au jus de grenade sa couleur brillante et sont aussi de puissants antioxydants. Parmi les anthocyanines on peut citer la delpinidine, le cyanidine, la pelargonidine. Des sucres simples tel que le glucose, le fructose ou des disaccharides tq le saccharose sont présents dans le jus ainsi que des acides organique comme l'acide citrique, l'acide malique ou encore l'acide ascorbique. On retrouve aussi de l'acide gallique, l'acide ellagique et de l'acide quinique dans le jus, ainsi que des acides aminés tel que Proline, Valine. (Guo C.,et al., 2008)

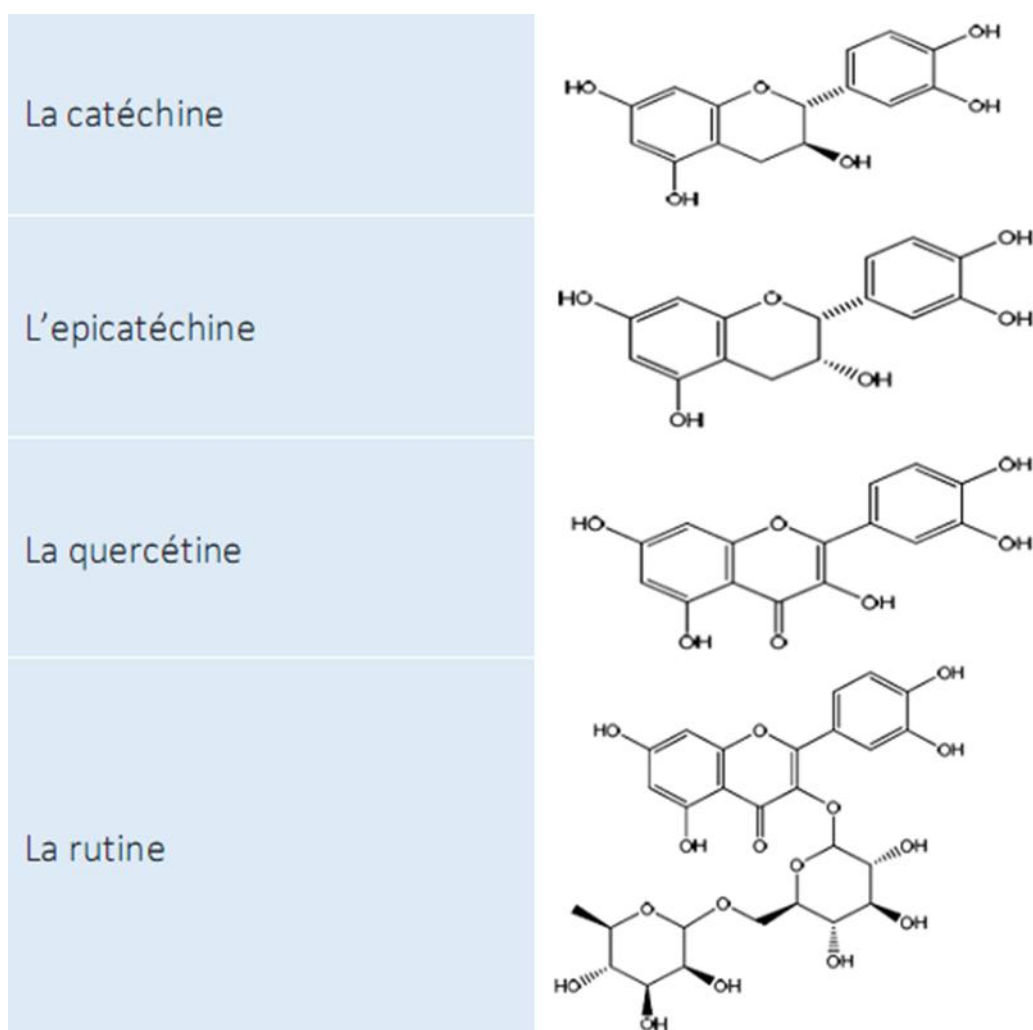


Figure 12 : structures chimiques des flavonoïdes. (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

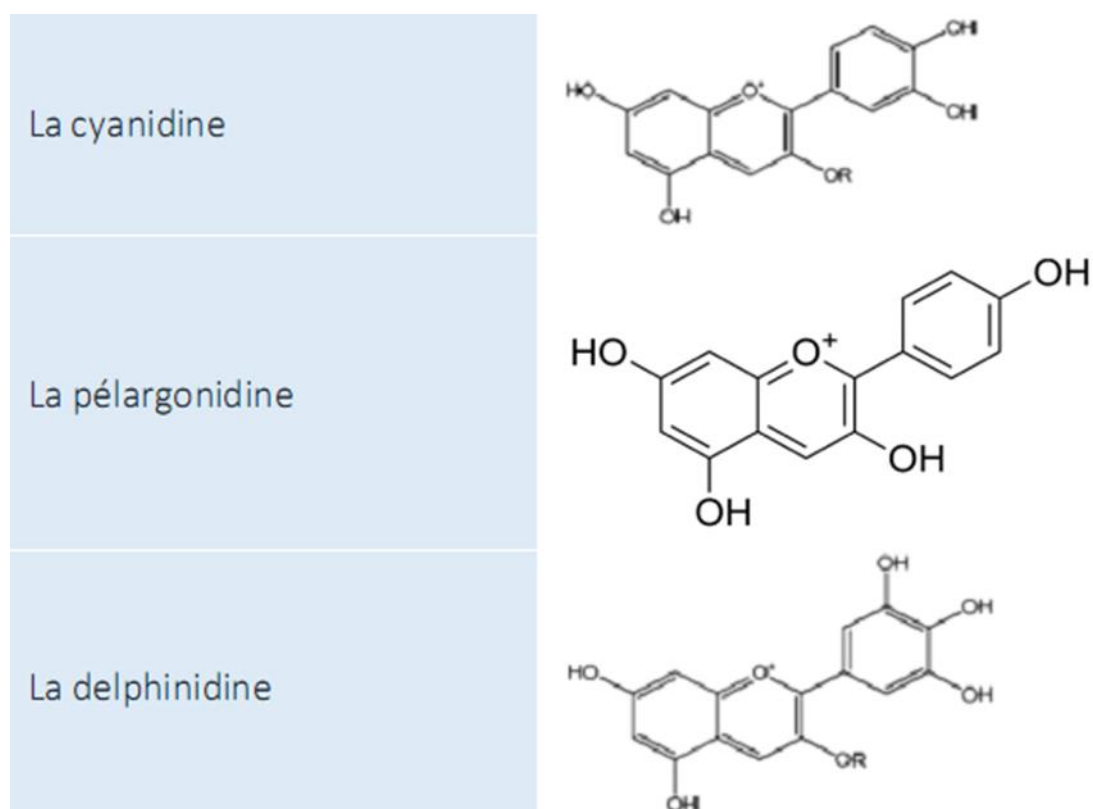


Figure 13: structure chimique des anthocyanines (Prakash C et Prakash I. ; 2011)

5. Utilisation du grenadier

5.1. Utilisation des Huiles

a-composition : L'huile de Pépins de Grenade est particulièrement riche en Acide alpha punicique (oméga-5) env. 60%, un puissant antioxydant.

b-Autres composants : Vitamines (E et F), acides gras : Acide oléique env. 12%, Acide linoléique (oméga-6) env. 14%, Acide oléique, Acide palmitique env. 4%, Acide stéarique env 3%. L'huile végétale de Graines de Grenade est une huile précieuse qui convient particulièrement aux peaux sèches, fragiles et matures.

5.2 -Utilisation médicinal

Plusieurs études révélées qu'une consommation élevée de fruits diminuait le risque de maladies cardiovasculaires, de certains cancers et d'autres maladies chroniques. La présence d'antioxydants dans les fruits jouer un rôle dans ces effets protecteurs.

Le grenadier aurait aussi des vertus médicinales contre l'asthme, la dysenterie, pour réduire les inflammations de l'estomac irrité par une production excessive de suc gastrique, l'herpès, ulcères gastriques, les gingivites, les maux de gorges, saignement de nez, contre les douleurs musculaires, brûlure du soleil, ralentir le vieillissement et antirides. **(Courchet L, 1897).**

6. Effets thérapeutiques de *Punica granatum*

6.1. Maladie cardiovasculaire

L'athérosclérose est la cause majeure de mortalité dans le monde occidental. Sa pathogénicité est due à plusieurs interactions complexes entre les cellules des parois artérielles, les cellules sanguines et les lipoprotéines du plasma. Elle est le résultat de multiples facteurs de risques interactifs, y compris l'hypertension, l'activation des plaquettes sanguines, augmentation des concentrations de cholestérol LDL, et des modifications oxydatives des LDL. La consommation de grenade affecte ces facteurs et agit sur la maladie **(Fuhrman et Aviram, 2006).**

6.1.1. Effet hypotenseur

La grenade est très connue pour l'abaissement de la tension artérielle (Ranade et al 2009). Certains antioxydants comme la vitamine C, vitamine E, β -carotène et le coenzyme Q Possèdent des propriétés hypotenseur. Comme le jus de grenade possède de très forte propriétés anti oxydantes, une étude a examiné l'effet de la consommation quotidienne de 5 Ml de jus de grenade chez des patients souffrant d'hypertension. Au bout de deux semaines, la pression systolique avait baissé de 5 % et l'activité sérique de l'angiotensin-convertin Enzyme (ACE) était réduite de 36 %. Une réduction de l'activité sérique de l'ACE semble atténuer l'athérosclérose **(Seraam et al., 2006).**

6.1.2. Effet sur les plaquettes sanguines

Des études récentes ont permis de mieux comprendre leurs fonctions. L'activation plaquettaire est attribuable à des Espèces Réactives Oxygénées (ERO) ainsi les antioxydants diminuent l'agrégation plaquettaire. Il est prouvé que le jus de grenade diminue l'agrégation plaquettaire in vivo et in vitro (**Fuhrman et Aviram, 2006**).

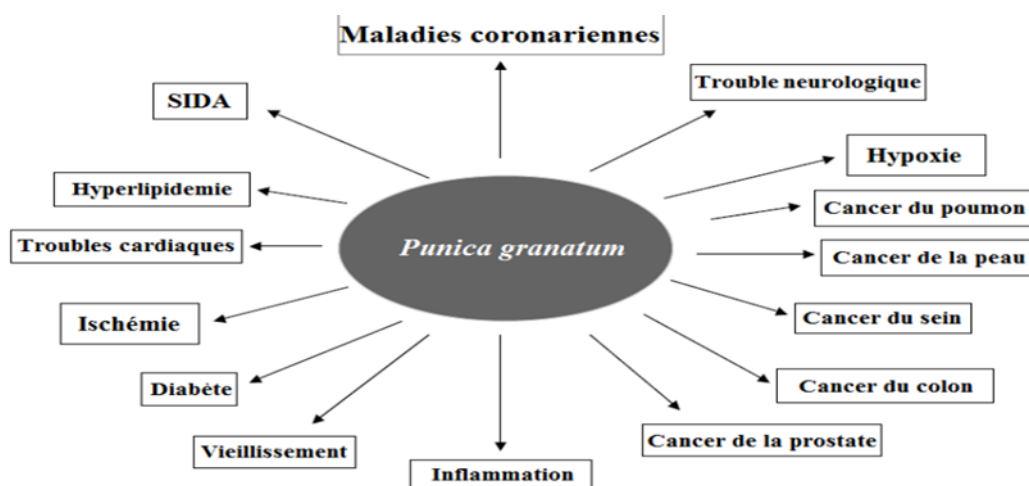


Figure 14 : Maladies traitées par Punica granatum (Seeram et al., 2006).

6.1.3. Effet sur les lipides sanguins et leur peroxydation

Il est considéré que les acides gras insaturés jouent un rôle de prévention naturelle des maladies cardiovasculaires et la réduction du cholestérol total, LDL et HDL (Fadavi et al., 2006). Le plasma humain, obtenu chez des patients en bonne santé après 2 semaines de consommation du concentré de jus de grenade, a démontré une baisse de la peroxydation lipidique des LDL, par rapport au plasma obtenu avant la consommation du jus (**Fuhrman et Aviram, 2006**).

6.2. Effet anticancéreux

L'objectif des recherches sur le cancer est le développement de nouveaux agents chimio-préventifs inhibiteurs du développement des tumeurs et sans toxicité systémique.

6.3. Effet protecteur neurologique

L'Alzheimer est la cause la plus courante de démence. Elle touche plus de 10% des adultes de plus de 65 ans. Des études suggèrent que l'alimentation affecte le développement de cette maladie.

Une étude menée sur des souris transgéniques, alimentées par du jus de grenade, a démontré des effets bénéfiques sur les comportements et les signes neurologiques liés à la maladie d'Alzheimer. La consommation de jus de grenade pendant la gestation de la souris permet de protéger le cerveau du fœtus des lésions potentielles causées par un manque d'oxygène à la naissance (**Hartman et al., 2006**).

7. Toxicité de la grenade

La partie comestible de la grenade n'est pas toxique, par contre l'écorce riche en tannins peut être nuisible pour l'organisme. Beaucoup d'études ont prouvé que lorsque le contenu en tannins de la ration alimentaire dépassant 0,25% est cancérigène (**Morton, 1987**).

8. Intérêt nutritionnel

La grenade est un fruit de valeur nutritionnelle élevée, elle est très proche de la figue fraîche et de la mangue par sa valeur énergétique et sa teneur en glucides. Elle est très juteuse et très sucrée, mais la présence d'acide citrique la rend également acidulée.

La grenade est aussi une source non négligeable de vitamine C. Cette vitamine Antioxydante et antifatigue, contribue à la santé des os, des cartilages, des dents et des gencives. De plus, elle protège contre les infections, favorise l'absorption du fer contenu dans les végétaux et accélère la cicatrisation.

Ce fruit fournit aussi de nombreuses vitamines du groupe B, et plus particulièrement de la vitamine B6, également connue sous le nom de pyridoxine. Cette dernière fait partie des coenzymes qui participent au métabolisme des protéines et des acides gras, ainsi qu'à la fabrication de neurotransmetteurs. De plus, elle collabore à la fabrication de globules rouges.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Elle est aussi nécessaire à la transformation du glycogène en glucose et contribue au bon fonctionnement du système immunitaire. Enfin, cette vitamine joue un rôle dans la formation des cellules nerveuses.

La grenade renferme également de nombreux oligo-éléments et minéraux, tels que le potassium, phosphore, calcium, magnésium, fer, zinc et cuivre. (**Benmeziane et al., 2012**)