

الشعبية الديمقراطية الجزائرية الجمهورية
République Algérienne Démocratique et Populaire
العلمي والبحث والتعليم وزارة
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abdelhamid
Ibn Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



باديس بن الحميد عبد جامعة
مستغانم
الحياة و الطبيعة علوم كلية

DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

FILIERE : SCIENCES ALIMENTAIRES

Spécialité : Nutrition et Pathologies

Présentée par

BENDOUNAN SARA HAKIMA

BENATI WASSILA EL BATOUL

**Effet cicatrisant d'une pommade de la
pharmacopée algérienne sur les hémorroïdes
induites chez la ratte wistar.**

SOUTENU LE 20 / 06 / 2024

Devant le jury

Présidente	M ^{me} Nawal BOUKEZZOULA	MCA	U. Mostaganem
Directrice	M ^{me} Hasnia ZIAR	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	M ^{me} Nacima KOUADRI BOUDJELTHIA	MCB	U. Mostaganem
Co-directrice	M ^{me} Kawtar KEDDAR	Docteur	U. Mostaganem

Année universitaire : 2023 - 2024

DEDICACE

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A ma chère mère *WAHIBA*

Qui a toujours été ma source de réconfort et d'inspiration. Ta bienveillance infinie et ton amour inconditionnel m'ont soutenu dans les moments difficiles et ont enrichi les moments heureux. Ce travail est dédié à toi, en témoignage de mon amour et de ma gratitude éternelle.

A mon chère père *AMAR*

Dont le soutien indéfectible et les conseils avisés ont été une source constante d'inspiration tout au long de ce parcours. Ta sagesse et ton amour inconditionnel m'ont donné la force de poursuivre mes rêves. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu resteras toujours mon modèle et ma plus grande source de motivation.

A mes chères frères *MUSTAPHA* et *NADJIB*

Pour leurs soutiens et leurs présences précieuses tout au long de ce parcours, merci d'être toujours là

A ma chère grand-mère *FATIIMA*

Dont l'amour et la sagesse ont été un phare dans ma vie. Ta gentillesse, ta douceur et tes conseils resteront toujours gravés dans mon cœur. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Tu es une source d'inspiration et de bonheur infinie

A mes chères tantes *MAMAKHTE, SAMIRA, HAFIDA, NAKHLA, AICHA*

Qui ont toujours été des modèles de force, de gentillesse et de générosité, merci pour tout ce que vous avez fait et continué de faire pour notre famille.

A mon oncle et sa femme *ABDALLAH* et *KALTOUM*

Pour leur présence chaleureuse et leur soutien précieux

A mes chers cousins et cousines

Pour les moments inoubliables partagés ensemble
A *NAFISSA, MAROUA, NADA, BOUTAINA*

Merci pour votre soutien et votre amitié précieuse, cette dédicace vous est adressées avec tout
mon amour et ma gratitude.

A nos amis *SOUSOU* et *CHIHÉB*

Pour leur soutien et leur présence précieuse dans cette étape importante de nos vies.

A nos collègues *BACHIR* et *IBRAHIM*

Votre collaboration et votre soutien sont inestimables

À ma précieuse binôme *SARA*

Complice de mes réussites et soutien dans les épreuves. Notre collaboration et notre amitié
ont rendu ce travail possible. Cette dédicace témoigne de notre complicité et de mon
appréciation pour tout ce que nous avons accompli ensemble.

BATOUL

DEDICACE

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A ma chère mère *KHEDIDJA*

Qui a toujours été ma source de réconfort et d'inspiration. Ta bienveillance infinie et ton amour inconditionnel m'ont soutenu dans les moments difficiles et ont enrichi les moments heureux. Ce travail est dédié à toi, en témoignage de mon amour et de ma gratitude éternelle.

A mon chère père *DJILALI*

Dont le soutien indéfectible et les conseils avisés ont été une source constante d'inspiration tout au long de ce parcours. Ta sagesse et ton amour inconditionnel m'ont donné la force de poursuivre mes rêves. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu resteras toujours mon modèle et ma plus grande source de motivation.

A mes chères sœurs *AMINA* et *RANIA*

Pour leurs soutiens et leur présence précieuse tout au long de ce parcours, merci d'être toujours là

A la mémoire de mon oncle *ALI*

Dont la gentillesse, la sagesse et l'amour resteront gravés dans nos cœurs pour toujours. Tes conseils avisés et ton soutien inconditionnel nous manqueront énormément. Repose en paix

A mes chères tantes *FATIHA, NAFISSA, MIMI, SAFIA* et *BAHIA*

Qui ont toujours été des modèles de force, de gentillesse et de générosité, merci pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour notre famille.

A la femme de mon oncle *LINDA*

Pour sa présence chaleureuse et son soutien précieux

A mes chers cousins et cousines *MIDOU, IBRAHIM, SADDAM, KADOUD, ABDLEKADER, AHMED, AHMED, YANIS, MOHAMED, AMINA, FATIHA, AYA ...*

Pour les moments inoubliables partagés ensemble

A ma nièce *NOOR*

Qui chaque jour apporte de nouvelles découvertes et de nouveaux sourires. Que ta vie soit aussi douce et lumineuse que ton rire, et que chaque instant soit rempli de bonheur et de joie.

Tu es notre petit trésor, notre rayon de soleil.

A mes sœurs de cœur *SARA* et *SELMA*

Merci pour vos soutien et amitiés précieuses, cette dédicace vous est adressées avec tout mon amour et ma gratitude.

A nos amis *SOUSOU* et *CHIHÉB*

Pour leur soutien et leur présence précieuse dans cette étape importante de nos vies.

A nos collègues *BACHIR* et *IBRAHIM*

Votre collaboration et votre soutien sont inestimables

À ma précieuse binôme *BATOUL*

Complice de mes réussites et soutien dans les épreuves. Notre collaboration et notre amitié ont rendu ce travail possible. Cette dédicace témoigne de notre complicité et de mon appréciation pour tout ce que nous avons accompli ensemble.

SARA

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à madame BOUKEZZOULA NAWEL qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury d'évaluation de ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur, le Professeur ZIAR HASNIA, responsable du Laboratoire Micro-Organismes Bénéfiques des Aliments Fonctionnels et de la Santé (LMBAFS), pour son implication, sa disponibilité, son soutien et son encouragement constants. Sa guidance éclairée a grandement contribué à la réussite de notre travail.

Nos remerciements vont également au membre de jury : M^{me} KOUADRI BOUDJELTHIA NACIMA d'avoir accepté de consacrer de son temps afin de lire, d'évaluer ce travail et de l'enrichir par ses propositions.

Nous tenons à remercier notre Co-encadreur Dr KEDDAR KAWTER, pour ces conseils et son aide précieuse, et avec qui nous avons eu un plaisir de travailler.

Nos vifs remerciements vont également :

A l'ingénieure de laboratoire (LMBAFS) Dr HAMED DJAHIRA pour son soutien précieux tout au long de notre mémoire. Sa disponibilité et son expertise ont grandement contribué à notre travail

A Dr BENTAIBA KARIMA pour son soutien précieux lors de la pratique in vivo et en cytologie. Sa collaboration a été d'une aide précieuse pour notre travail

A Mr AMRAN AHMED responsable des laboratoires de la Faculté de Médecine, pour avoir accepté de collaborer avec nous. Son accueil au sein du laboratoire de cytologie et la mise à disposition du matériel nécessaire ont grandement contribué à la réalisation et à la réussite de cette recherche scientifique

RESUME

Dans ce travail, nous testons une pommade GFCO de la pharmacopée algérienne à base d'écorces de grenades, du gel déshydraté d'*Aloe ferox*, d'huile d'olives extra-vierge, de cire d'abeille et de graisse de dromadaire. L'objectif était d'évaluer et de prouver son efficacité anti-hémorroïdaire renforcée par une prise orale de la souche *Lactocaseibacillus rhamnosus* SL42, connue pour ses effets probiotiques. *In vitro*, les teneurs en polyphénols et flavonoïdes ainsi que l'activité antioxydante de la pommade ont été quantifiées. De plus, nous avons évalué ses activités cicatrisante et hémostatique. *In vivo*, des rattes Wistar ont été utilisées pour créer un modèle animal d'hémorroïdes par application de COP et d'acide acétique et ont été traitées, par la suite, à la pommade GFCO pendant 14 jours. Le jour du sacrifice, nous avons mesuré divers paramètres évaluant le traitement, notamment les scores inflammatoires, l'histologie du rectum et les changements dans la flore intestinale. Les résultats ont révélé un pouvoir antioxydant significatif ; avec des contenus élevés de polyphénols et de flavonoïdes. Les analyses de la capacité de piégeage du peroxyde d'hydrogène et de l'activité astringente ont confirmé l'efficacité de la pommade dans la réduction de l'inflammation et dans la cicatrisation. Par ailleurs, nos résultats ont montré aussi que la pommade GFCO combinée à la souche probiotique SL42 a efficacement réduit (90%) les hémorroïdes chez les rattes dont le contenu intestinal a reflété une charge de bactéries lactiques élevée. Ces résultats suggèrent que la combinaison de la pommade GFCO au probiotique pourrait offrir un traitement efficace et naturel des hémorroïdes. Ces résultats prometteurs ouvrent la voie à de recherches supplémentaires sur les mécanismes moléculaires impliqués dans cet effet réparateur. Des études cliniques chez l'homme sont fortement nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité de ce traitement ethnomédical.

Mots clefs : Hémorroïdes ; Pommade GFCO ; traitement ethnomédical ; Ratte Wistar ; Probiotique.

SUMMARY

In this work, we test a GFCO ointment from the Algerian pharmacopoeia based on pomegranate bark, *Aloe ferox* dried gel, extra virgin olive oil, bee wax and dromedary fat. The objective was to evaluate and prove its anti-hemorrhoidal effectiveness enhanced by an oral intake of the strain of *Lactocaseibacillus rhamnosus* SL42, known for its probiotic effects. *In vitro*, polyphenols, flavonoids, and the antioxidant activity of the ointment were quantified. In addition, we evaluated its healing and hemostatic activities. *In vivo*, Wistar rats were used to create an animal model of hemorrhoids by applying COP and acetic acid and were subsequently treated with GFCO ointment for 14 days. On the day of sacrifice, we had measured various parameters evaluating treatment, including inflammatory scores, rectal histology, and changes in intestinal flora. The results revealed significant antioxidant power; with high levels of polyphenols and flavonoids. Analysis of hydrogen peroxide trapping capacity and astringent activity confirmed the efficacy of the ointment in reducing inflammation and healing. Furthermore, our results also showed that GFCO ointment combined with the SL42 probiotic strain effectively reduced (90%) hemorrhoids in rats whose intestinal content reflected a high charge of lactic bacteria. These results suggest that the combination of GFCO ointment with probiotic may offer an effective and natural treatment of hemorrhoids. These promising results pave the way for further research into the molecular mechanisms involved in this restorative effect. Clinical trials in humans are highly needed to confirm the effectiveness and safety of this ethnomedical treatment.

Keywords : Hemorrhoids ; GFCO ointment ; ethnomedical treatment ; Rat Wistar ; Probiotic.

ملخص

في هذه الدراسة، قمنا باختبار مرهم GFCO من التراث الصيدلاني الجزائري والذي يعتمد على قشر الرمان، هلام الصبار Ferox المجفف، زيت الزيتون البكر الممتاز، شمع العسل ودهن سنم الإبل. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم وإثبات فعاليته في علاج البواسير. مرفقا بجرعة فموية تحوي Lactocaseibacillus rhamnosus SL42، المعروف بتأثيراته البروبيوتكية. في التجارب المخبرية تم تحديد محتوى المرهم من البوليفينول، الفلافونويد، النشاط المضاد للأكسدة. كما قمنا بتقييم أنشطته العلاجية المضادة للزيف. في النموذج استخدمت جرذان Wistar لإنشاء نموذج حيواني للبواسير عن طريق وضع خليط COP داخليا وحمض الأسيتيك خارجيا ثم عولجت الجرذان بمرهم GFCO+ SL42 لمدة 14 يوماً كاملة. في يوم التضحية، قمنا بتقييم معايير العلاج فيما يخص درجة الالتهاب والأضرار المحدثة على مستوى النسيجي كما تم حساب الفلورا العامة FTAM والخاصة اللبنية LAB. أظهرت النتائج خاصية مضادة للأكسدة جد جيدة، مع وجود مستويات عالية من البوليفينول والفلافونويد. من جهة أخرى أكدت النتائج خاصية كبيرة في تقييد الجذور الحرة الناتجة عن بيروكسيد الهيدروجين كما اظهرت فعالية المرهم في الحد من الالتهاب وتعزيز الشفاء.

كما أظهرت نتائجنا أيضاً أن مرهم GFCO مع سلالة البروبيوتيك SL42 فعال (90%) في الحد من البواسير في الجرذان التي عكست محتوى عالي عند مجموعة البكتيريا اللبنية. تشير هذه النتائج إلى أن الجمع بين مرهم GFCO والبروبيوتيك يمكن أن يوفر علاجاً طبيعياً فعالاً في الحد من البواسير. تمهد هذه النتائج الواعدة الطريق لمزيد من البحث في الآليات الجزئية التي ينطوي عليها هذا التأثير العلاجي. هناك حاجة ماسة إلى إجراء تجارب سريرية على البشر لتأكيد فعاليته وسلامته.

الكلمات المفتاحية: البواسير؛ مرهم GFCO؛ العلاج العرقي الطبي؛ فئران ويسترن؛ بروبيوتيك

Liste des abréviations

SL42 : *Lactobacillus rhamnosus SL42*

UFC : Unité formant colonie

GFCO : Ecorces de grenades, Ferox, Cire d'abeille, huile d'olives, graisse de dromadaire

MRS: de Man, Rogosa, and Sharpe. Milieu utilisée pour la culture des *Lactobacillus*

PPP : Plasma pauvre en plaquettes

PRT : Temps de recalcification plasmatique

MS : Matière sèche

EAG : Equivalant acide gallique

EQ : Equivalant quercétine

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du grade des hémorroïdes et des symptômes souvent associés (Lechleiter et al., 2019).	10
Tableau 2 : Location des segments de l'intestin grêle (Bessaguet et al., 2022).....	19
Tableau 3 : Les différentes parties du gros intestin (Bessaguet et al., 2022).....	21
Tableau 4 : Les pourcentages d'inhibition de l'extrait GFCO et l'acide ascorbique par déduction de la courbe de pourcentage d'inhibition.....	52
Tableau 5 : Effet des échantillons sur la recalcification du plasma pauvre en plaquettes.	55

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence des hémorroïdes dans quelques pays (Lohsiriwat, 2017).....	6
Figure 2 : Configuration anatomique de l'an(us(société française pour la diffusion de la connaissance médicale, 2021)	7
Figure 3 : Disposition du rectum (Corvaisier, 2016).....	8
Figure 4 : Localisation et types des hémorroïdes (Vidal, 2021).....	9
Figure 5 : Les organes du système digestif humain	18
Figure 6 : L'intestin grêle dans le system digestif.....	19
Figure 7 : Anatomie du gros intestin	20
Figure 8 : Fruit et écorces de grenade Sefri.	31
Figure 9 : Aloe ferox.....	31
Figure 10 : L'huile d'olive utilisée.....	32
Figure 11 : Cire d'abeille utilisée.	32
Figure 12 : Graisse de dromadaire utilisée.	32
Figure 13 : L'huile de croton utilisée.....	34
Figure 14 : Les rattes dans cette expérience.	34
Figure 15 : La préparation GFCO.	35
Figure 16 : Préparation de l'extrait alcoolique GFCO.	36
Figure 17 : Dosage des polyphénol totaux.....	37
Figure 18 : Dosage des flavonoïdes totaux.	37
Figure 19 : Protocole exécuté dans le test DPPH.....	38
Figure 20 : Les étapes du test de FRAP.	39
Figure 21 : Préparation du plasma pauvre en plaquettes.	42
Figure 22 : Gavage des rattes avec le probiotique.	44
Figure 23 : Induction des hémorroïdes internes par COP.....	45
Figure 24 : Les différentes étapes de l'analyse microbiologique des fèces.....	46
Figure 25 : Sacrifice et prélèvements d'organes.	47
Figure 26 : Extrait méthanolique à base de principes actifs de GFCO.....	49
Figure 27 : Taux de concentration de polyphénols (mg EAG/g) et concentration de flavonoïdes (mg EQ/g) (a). Courbe d'étalonnage à l'acide gallique (AG) et à la quercétine (Q) (b).	50

Figure 28 : Courbe de pourcentage d'inhibition DPPH de l'acide ascorbique et du pourcentage d'inhibition DPPH du GFCO (a) . Valeur de IC50 µg/ml du GFCO et de l'acide ascorbique (b)	52
Figure 29 : Résultats relatifs au pouvoir réducteur de fer FRAP de l'acide ascorbique et de l'extrait GFCO (a) . Les valeurs EC50 mg/mL de l'extrait GFCO et de l'acide ascorbique (b)	52
Figure 30 : Résultats relatifs au pouvoir piègeur des radicaux toxiques du H2O2 par l'acide ascorbique (AA), la poudre GFCO et l'extrait méthanolique GFCO (a) . Les valeurs IC50 mg/mL de l'acide ascorbique, de la poudre GFCO et de l'extrait GFCO (b)	53
Figure 31 : Résultats de l'activité astringente de la poudre d'écorces de grenades et de Ferox, de l'extrait méthanolique GFCO, le thé vert (témoin positif) et l'eau physiologique (témoin négatif) aux concentrations testées (1, 2.5 et 5%, P/V).	54
Figure 32 : Nombre de bactéries déterminé par la technique de l'ensemencement (log UFC/mL). (A) bactéries lactiques « LAB », (B) flores aérobies mésophiles « FTAM ».	55
Figure 33 : Photos illustrant l'évolution de la cicatrisation des plaies d'hémorroïdes induites. J0 : C'est le jour de l'induction, J1, J3, J7 et J14 : 1, 3, 7 et 14 jours après l'induction, respectivement. G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% et G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42. Les chiffres à droite indiquent les scores de sévérité après 14 ^{ème} jour de traitement...56	56
Figure 34 : Rectums des rattes ayant subis une induction des hémorroïdes par COP- acide acétique.	57
Figure 35 : Sections ano-rectales des rattes ayant subis une induction des hémorroïdes par COP- acide acétique. (a) : les différents groupes étudiés x40 ; (b) : groupe témoin positif x100. G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% ; G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42. La flèche rouge indique l'épaisseur de la mucosa.....	57

TABLE DES MATIERES

DEDICACE

REMERCIEMENTS

RESUME

SUMMARY

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION1

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES HEMORROIDES.

I.1. Définition et fondement3

I.1.1. Présentations des hémorroïdes3

I.1.2. L'histoire des hémorroïdes.....3

I.1.3. Épidémiologie5

I.2. Anatomie et fonctionnement de l'anus et du rectum6

I.2.1. Structure anatomique impliquée6

I.2.1.1. Anus6

I.2.1.1.1. Le canal anal.....6

I.2.1.1.2. La marge anale7

I.2.1.2. Rectum7

I.3. Classification et évolution des hémorroïdes.....8

I.3.1. Typologie des hémorroïdes8

I.3.1.1. Hémorroïdes interne.....8

I.3.1.2. Hémorroïdes externes.....9

I.4. Progression des stades de la formation à la sévérité.....	10
I.5. Facteur de risque et prédisposition	10
I.5.1. Facteur de risque modifiable.....	11
I.5.2. Prédisposition génétique et autre facteur.....	11
I.6. Diagnostique des hémorroïdes	12
I.6.1. Diagnostic différentiel et lésions associées.....	12
I.6.1.1. Examen proctologique	12
I.6.1.2. Diagnostic différentiel.....	12
I.6.1.2.1. Rectorragies.....	12
I.6.1.2.2. Douleur	13
I.6.1.2.3. Prurit, écoulements séro-sanglants	13
I.6.1.2.4. Prolapsus	13
I.6.1.2.5. Lésions associées.....	14
I.6.1.2.5.1. La marisque	14
I.6.1.2.5.2. La fissure anale	14
I.6.1.2.5.3. Le cancer.....	14
I.7. Complications potentielles	15
I.7.1. L'anémie.....	15
I.7.2. La thrombose hémorroïdaire.....	15
I.7.2.1. Thrombose hémorroïdaire externe.....	15
I.7.2.2. Thrombose hémorroïdaire interne.....	16
I.7.2.2.1. Non extériorisée.....	16
I.7.2.2.2. Extériorisée	16
I.8. Approches médicales et pharmacothérapie	16
I.8.1. Médicaments et thérapies pharmacologiques	16
I.8.2. Option de traitement non-chirurgical	17

I.8.3. Chirurgie et procédure interventives	17
---	----

CHAPITRE II : SYSTEME DIGESTIF ET TRAITEMENT DES HEMORROIDES : APPROCHE TRADITIONNELLE.

II.1. Système digestif	18
II.1.1. Intestin grêle	18
II.1.2. Le colon.....	20
II.2. Thérapie a bases de plante médicinale	22
II.2.1. Propriétés Astringentes.....	22
II.2.1.1. <i>Acacia ferruginea</i>	23
II.2.1.2. <i>Euphorbia prostrata</i>	23
II.2.2. Propriétés Anti-Inflammatoires.....	23
II.2.2.1. <i>Balanites aegyptiaca</i>	24
II.2.2.2. <i>Phlomis grandiflora</i>	24
II.2.3. Propriétés Antioxydantes.....	25
II.2.3.1. <i>Allium iranicum</i>	25
II.2.3.2. <i>Myrtus communis</i>	25
II.2.4. Propriétés Anti-Œdème	26
II.2.4.1. <i>Aesculus hippocastanum</i>	26
II.2.4.2. <i>Portulaca oleracea</i>	26
II.2.5. Autres Propriétés.....	27
II.2.5.1. <i>Malva sylvestris</i>	27
II.2.5.2. <i>Polygonum cognatum</i>	27
II.3. Formulation Traditionnelle	28
II.3.1. Afrique.....	28
II.3.2. Maroc et Algérie	28
II.3.3. Pays Méditerranéens	29
II.3.4. Éthiopie	29

II.3.5. Chine	29
II.3.6. Inde.....	30

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES.

III.1. Matériels	31
III.1.1. Matériel végétale	31
III.1.1.1. L'écorce de grenade.....	31
III.1.1.2. <i>Aloe ferox</i>	31
III.1.1.3. L'huile d'olives	31
III.1.1.4. Cire d'abeille.....	32
III.1.1.5. Graisse de dromadaire	32
III.1.2. Matériel biologique.....	32
III.1.2.1. Milieux de culture	32
III.1.2.1.1. MRS BROTH	32
III.1.2.1.2. MRS Gélose.....	33
III.1.2.1.3. Gélose Nutritif	33
III.1.2.2. Souche utilisée	34
III.1.2.3. COP	34
III.1.2.3. Les rats d'expériences	34
III.2. Méthodes	35
III.2.1. Préparation du mélange GFCO	35
III.2.2. Les analyses <i>in vitro</i>	35
III.2.2.1. Préparation de l'extrait alcoolique	35
III.2.2.2. Calcul du rendement d'extraction	36
III.2.2.3. Dosage des polyphénols totaux.....	36
III.2.2.3.1. Principe.....	36
III.2.2.3.2. Mode opératoire.....	37

III.2.2.4. Dosage des Flavonoïdes	37
III.2.2.4.1. Principe.....	37
III.2.2.4.2. Mode opératoire.....	37
III.2.2.5. Détermination de l'activité antioxydante.....	38
III.2.2.5.1. Test de piégeage du radical libre DPPH	38
III.2.2.5.1.1. Principe	38
III.2.2.5.1.2. Mode opératoire.....	38
III.2.2.5.2. Test du pouvoir réducteur de fer FRAP.....	39
III.2.2.5.2.1. Principe	39
III.2.2.5.2.2. Mode opératoire.....	39
III.2.2.6. Test de piégeage du peroxyde d'hydrogène	40
III.2.2.6.1. Principe.....	40
III.2.2.6.2. Mode opératoire	40
III.2.2.7. Mesure de l'activité astringente	41
III.2.2.7.1. Principe.....	41
III.2.2.7.2. Mode opératoire	41
III.2.2.8. Le test de recalcification du plasma	42
III.2.2.8.1. Principe.....	42
III.2.2.8.2. Mode opératoire	42
III.2.3. Les analyses <i>in vivo</i>	43
III.2.3.1. Constitution des lots de rattes	43
III.2.3.2. Induction des hémorroïdes.....	44
III.2.3.2.1. Des hémorroïdes internes par application du COP	44
III.2.3.2.2. Des hémorroïdes externes par application de l'acide acétique.....	45
III.2.3.3. Traitement des hémorroïdes chez les rattes Wistar	45
III.2.3.4. Analyse microbiologique des fèces	46

III.2.3.5. Sacrifice, histologie et prise de photos	47
III.2.3.6. Calcul du coefficient recto-anal	47
III.2.3.7. Analyse statistique	48
CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.	
IV.1. Rendement de l'extraction	49
IV.2. Teneur en composés phénoliques dans l'extrait GFCO	49
IV.3. Évaluation du pouvoir antioxydant	51
IV.3.1. DPPH.....	51
IV.3.1.1. Évaluation de l'IC ₅₀	51
IV.3.2. FRAP	52
IV.3.2.1. Évaluation de EC ₅₀	52
IV.3.3. H ₂ O ₂	53
IV.3.3.1. Évaluation de l'IC ₅₀	53
IV.4. Activités astringentes.....	54
IV.5. Mesure du temps de recalcification du plasma	54
IV.6. Le dénombrement des bactéries LAB et de la flore totale mésophile dans les fèces ...	55
IV.7. Examinations macroscopique et microscopique des rectums	56
IV.7.1. Aspect macroscopique des hémorroïdes induites	56
IV.7.2. Aspects des rectums frais.....	57
IV.7.3. Histologie des rectums	57
CONCLUSION	59
REFERENCES	61

INTRODUCTION

Les hémorroïdes, une affection courante du canal anorectal, illustrent l'interdépendance entre le système digestif et les pathologies locales. Ces structures vasculaires essentielles, situées dans le canal anal, jouent un rôle crucial dans la continence en aidant à retenir les selles et les gaz. Cependant, elles deviennent problématiques lorsqu'elles s'enflamment ou se dilatent de manière excessive, entraînant des symptômes gênants tels que douleurs, démangeaisons et saignements (**Vidal, 2021**). Souvent sous-estimée par les patients, la maladie hémorroïdaire est parfois considérée à tort comme une condition "physiologique" (**Belon, 2009; Barroyer, 2022**). Pourtant, bien que fréquente et généralement encline à se résorber spontanément en quelques jours, elle peut nécessiter une intervention médicale dans certains cas graves.

Le système digestif joue un rôle crucial dans le maintien de la santé humaine en assurant la transformation et l'absorption des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Ce système complexe, composé de divers organes et structures telles que la cavité buccale, l'estomac, le pancréas, le foie, et les intestins, est essentiel non seulement pour la digestion, mais aussi pour la défense immunitaire et l'homéostasie corporelle.

Les traitements des hémorroïdes ont évolué au fil du temps, intégrant des approches traditionnelles et modernes pour offrir un soulagement efficace. Les troubles du transit intestinal, comme la constipation, peuvent augmenter la pression sur les veines hémorroïdaires, exacerbant les symptômes et compliquant leur gestion (**Vidal, 2021**). En réponse, les traitements des hémorroïdes incluent fréquemment des plantes médicinales reconnues pour leurs propriétés astringentes, anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-œdémateuses (**Dhiman et al., 2023**).

L'approche traditionnelle pour le traitement des hémorroïdes met en lumière l'usage des plantes médicinales, un savoir hérité de systèmes de médecine ancestraux comme l'Ayurveda et la médecine traditionnelle chinoise ou arabe. Ces traitements naturels sont prisés pour leur efficacité, leur accessibilité et leur faible incidence d'effets secondaires comparativement aux traitements allopathiques modernes. Les plantes médicinales utilisées possèdent des propriétés thérapeutiques variées, permettant de resserrer les tissus, réduire les saignements, diminuer la douleur et le gonflement, ainsi que de neutraliser les radicaux libres et réduire le stress oxydatif.

En combinant les connaissances modernes et traditionnelles, il est possible de développer des stratégies de traitement holistiques et efficaces pour cette affection courante. L'utilisation de traitements traditionnels à base de plantes médicinales offre des alternatives naturelles et souvent efficaces pour gérer les symptômes des hémorroïdes et améliorer la qualité de vie des patients. Les recherches scientifiques corroborent l'efficacité de ces traitements, mettant en évidence les mécanismes par lesquels ces plantes peuvent aider à réduire les symptômes des hémorroïdes (**Tarrerias et Guyot, 2001**).

La compréhension des hémorroïdes et de leur traitement nécessite une approche intégrative qui combine l'action sur le système digestif et l'utilisation de traitements traditionnels et locaux à base de plantes médicinales. C'est dans cette optique que nous proposons de tester une pommade de la pharmacopée algérienne basée sur son efficacité déjà observée chez des patients. Nous la testons localement, en combinaison à une prise orale de probiotique, sur des rattes Wistar à hémorroïdes chimio-induites.

**CHAPITRE I : GENERALITE SUR
LES HEMORROIDES.**

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES HEMORROIDES.

I.1. Définition et fondement

I.1.1. Présentations des hémorroïdes

Les hémorroïdes constituent un réseau complexe de vaisseaux sanguins, appelés veines hémorroïdaires, qui font partie intégrante de l'anatomie du canal anal et de l'anus (**Vidal, 2021**) dès le développement embryonnaire de chaque individu. Leur présence précoce souligne leur importance dans la physiologie digestive. En effet, ces structures jouent un rôle essentiel dans la fonction de continence en contribuant à la capacité du corps à retenir efficacement les selles et les gaz (**Vidal, 2021**). Cette fonction, cruciale pour le bien-être et le confort quotidiens, met en évidence l'importance des hémorroïdes dans le maintien de l'équilibre physiologique du système gastro-intestinal.

Souvent sous-estimée, la maladie hémorroïdaire est parfois minimisée par les patients qui la considèrent à tort comme une condition "physiologique" (**Belon, 2009**). Bien que fréquente et généralement encline à se résorber spontanément en quelques jours, elle peut toutefois nécessiter une intervention médicale dans certains cas (**Barroyer, 2022**).

La maladie hémorroïdaire, également désignée sous le terme de pathologie hémorroïdaire, se déclare lorsque les hémorroïdes deviennent symptomatiques ou cliniquement perceptibles. Cette condition se caractérise par deux types distincts : les hémorroïdes internes, localisées dans la partie supérieure du canal anal et sensibles à la pression des gaz et des selles, généralement non douloureuses même en cas de dilatation ; et les hémorroïdes externes, situées sous la peau de l'anus, une région hautement sensible à la douleur (**Vidal, 2021**).

I.1.2. L'histoire des hémorroïdes

Autrefois, le traitement des hémorroïdes se limitait principalement à des approches médicales telles que l'application de pansements locaux, comme le lin enduit inséré dans l'anus, ainsi que l'utilisation de lavements. Les anciens Égyptiens recouraient quant à eux à des remèdes naturels tels que la bière, le miel, le lait, l'huile et l'eau pour soulager cette affection. À cette époque, les interventions chirurgicales n'étaient pas envisagées comme une option de traitement (**Tarrerias et Guyot, 2001**).

À l'époque où la saignée était une pratique médicale courante, Hippocrate considérait le saignement hémorroïdaire comme un moyen de protection contre diverses maladies. Il recommandait de ne pas traiter excessivement cette condition, laissant ainsi une issue bénéfique. Il expliquait la physiopathologie des hémorroïdes comme étant causée par l'accumulation de bile ou de phlegme dans les veines du rectum, entraînant une inflammation et une tuméfaction. Cette situation conduisait à des veines enflammées qui, sous pression sanguine, libéraient du liquide, parfois avec les selles, causant ainsi des symptômes caractéristiques **(Tarrerias et Guyot, 2001)**.

En 1460, certains médecins ont adopté des approches plus créatives pour traiter les hémorroïdes. Par exemple, le Dr Ferrari, un médecin italien, a suggéré à Louis XI, qui souffrait d'hémorroïdes, d'utiliser des sangsues dans son traitement.

En 1575, Ambroise Paré a repris les idées d'Hippocrate en affirmant que si les hémorroïdes saignent modérément, il ne faut pas les arrêter, car elles contribuent à préserver contre la mélancolie, la lèpre, la pleurésie et la péripneumonie, selon les enseignements d'Hippocrate. Cependant, en cas de saignement excessif, il est recommandé de l'arrêter, car cela peut causer une hydropisie due à un refroidissement du foie.

Au 18ème siècle, le traitement des hémorroïdes est devenu plus agressif, avec des méthodes telles que l'incision, l'excision, la suture, la cautérisation et la corrosion de l'anus, sans causer de dommages. Une technique courante consistait à utiliser un fer chauffé à blanc après avoir inséré une canule en cuivre, les cris des patients aidant à faire saillir davantage l'anus pour faciliter l'intervention. La ligature était également pratiquée, où une aiguille traversait l'hémorroïde et était ensuite attachée avec un brin de laine non lavé aussi épais et long que possible.

Sells, au premier siècle après J.-C., a décrit la technique de l'incision hémorroïdaire et a souligné l'importance de limiter la formation de cicatrices au niveau de l'anus.

En 1740, Pierre Donis a été le premier à évoquer un mauvais retour veineux comme étant à l'origine de la pathologie hémorroïdaire. Il expliquait que ce reflux veineux défectueux était causé par les efforts nécessaires pour expulser les excréments. À cette époque, Donis soutenait le traitement médical et déconseillait la chirurgie, bien que celle-ci incluait déjà une résection des paquets hémorroïdaires **(Tarrerias et Guyot, 2001)**.

Au cours du 20^{ème} siècle, des avancées significatives ont été réalisées dans le traitement des hémorroïdes, notamment en matière d'asepsie, d'anesthésie et de techniques médicales et chirurgicales plus modernes. Cependant, certaines procédures plus anciennes, telles que les sphinctérotomies de Dupuytren, développées en 1820, et la dilatation anale décrite par Récamier en 1838, ont été abandonnées de nos jours.

L'intervention de Milligan-Morgan, qui est actuellement la technique chirurgicale la plus couramment utilisée pour le traitement des hémorroïdes, remonte à 1744 avec la description initiale par J.-L. Petit. Cette technique a été ultérieurement améliorée par Parks en 1965. **(Tarrerias et Guyot, 2001).**

I.1.3. Épidémiologie

La maladie hémorroïdaire interne est une condition fréquente en proctologie, avec des taux de prévalence variant de 4,4 % à 86 % selon les études. Aux États-Unis et en Angleterre, la prévalence est respectivement de 1177 et 1123 pour 100000 habitants. En Afrique, les taux de prévalence sont de 58,8 % à Bangui et de 30,5 % à 64 % à Abidjan. Une étude dans la région de Ségou au Mali a révélé que la maladie hémorroïdaire interne représentait 70,9 % des examens ano-rectoscopiques, avec un âge moyen de 50 ans et un sexe ratio de 1,4 en faveur des hommes **(D et al., 2022).**

Les études disponibles montrent une prévalence mondiale variant entre 3% et 30%. Aux États-Unis, les hémorroïdes représentent le quatrième diagnostic gastro-intestinal le plus courant, avec près de 3,3 millions de consultations annuelles. En Autriche, 39% des patients évalués par coloscopie présentent des hémorroïdes, bien que la moitié seulement soient symptomatiques. En France, environ une personne sur cinq a souffert de symptômes hémorroïdaires au moins une fois au cours de l'année passée **(Fathallah et al., 2024)**

La **figure 1** compare les taux de prévalence des hémorroïdes dans différents pays. La France et la Côte d'Ivoire affichent des taux extrêmement élevés de 74,6% et 73% respectivement, ce qui suggère une forte occurrence de ce problème de santé dans ces pays. Le Maroc suit avec un taux de 19,77%, tandis que la Corée enregistre un taux de 14,4%. Les États-Unis ont le taux de prévalence le plus bas parmi les pays étudiés, à 4,4%. Ces variations peuvent être influencées par des facteurs comme le régime alimentaire, le mode de vie, l'accès aux soins de santé et les habitudes culturelles.

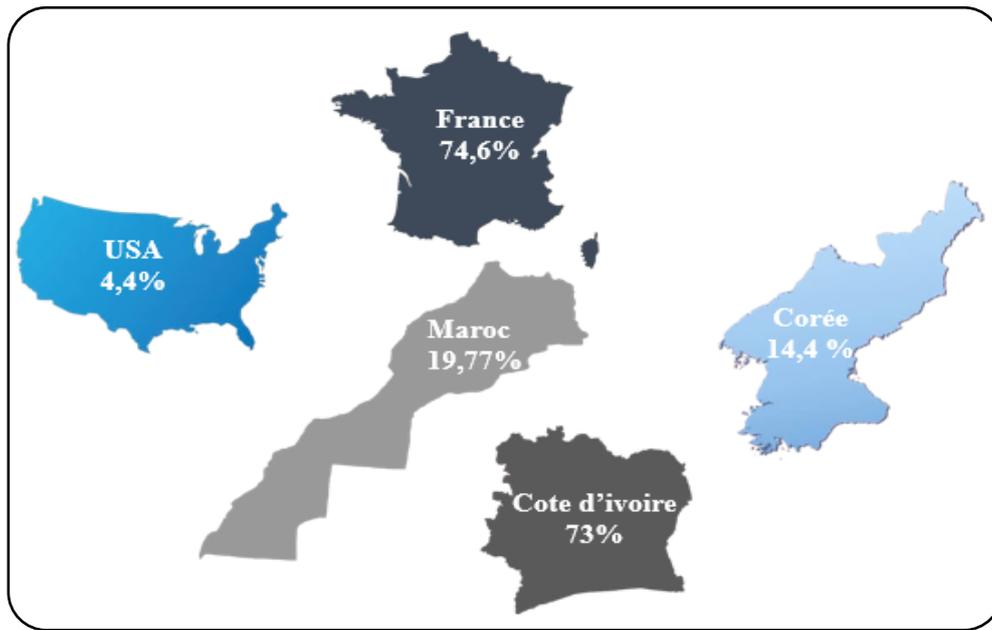


Figure 1 : Prévalence des hémorroïdes dans quelques pays (Lohsiriwat, 2017)

I.2. Anatomie et fonctionnement de l'anus et du rectum

I.2.1. Structure anatomique impliquée

I.2.1.1. Anus

I.2.1.1.1. Le canal anal

La partie située entre l'anus et les organes génitaux est orientée vers le bas et l'arrière, forme un angle ouvert vers l'arrière avec le rectum et se situe dans l'épaisseur du périnée postérieur. Le canal anal constitue la partie inférieure du système de passage des selles, se terminant au niveau du sphincter externe. Anatomiquement, il est entouré en arrière par le muscle élévateur de l'anus, sur les côtés par les muscles élévateurs de l'anus et la fosse ischio-rectale, et en avant par le centre tendineux du périnée. Chez l'homme, il est proche de l'apex de la prostate, de l'urètre membraneux, de la glande bulbo-urétrale et du bulbe du pénis. Chez la femme, il est adjacent à l'anus et à la paroi postérieure du vagin (Fesneau et al., 2010).

I.2.1.1.2. La marge anale

La marge anale (**figure 2**) est la portion cutanée de l'anus qui est directement visible lors de l'examen du périnée. Elle est composée d'une peau fine, souvent pigmentée, caractérisée par des plis radiés spécifiques de cette région. Elle contient également une densité élevée de poils et est riche en glandes sébacées, ainsi qu'en glandes eccrines et apocrines (**Zeitoun et de Parades, 2011**).

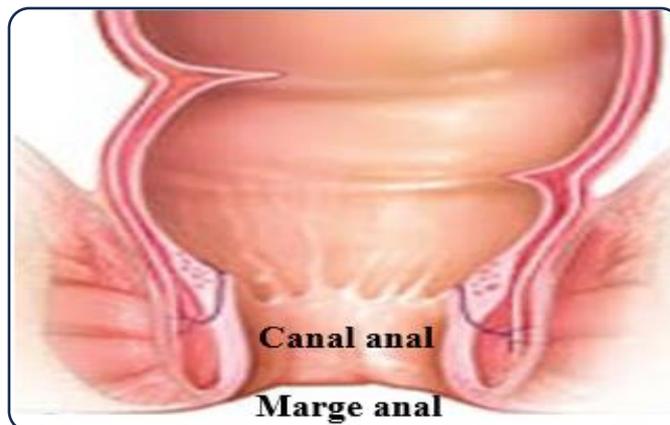


Figure 2 : Configuration anatomique de l'anus(**société française pour la diffusion de la connaissance médicale, 2021**)

Source : <https://sedicome.com/wp-content/uploads/cancer-du-rectum.jpg>.webp

I.2.1.2. Rectum

Le rectum est la dernière section du tube digestif, faisant suite au côlon et s'étendant jusqu'à l'anus. Situé dans le bassin, il se trouve en avant du sacrum et du coccyx, les deux os formant l'extrémité de la colonne vertébrale. Chez les hommes, il est positionné derrière la vessie et la prostate, et chez les femmes, derrière le vagin et l'utérus.

De forme cylindrique, le rectum mesure entre 15 et 18 centimètres de longueur et présente un diamètre qui varie : il est étroit à sa jonction avec le côlon et s'élargit au niveau de l'ampoule rectale (**Institu national du cancer, 2021**)

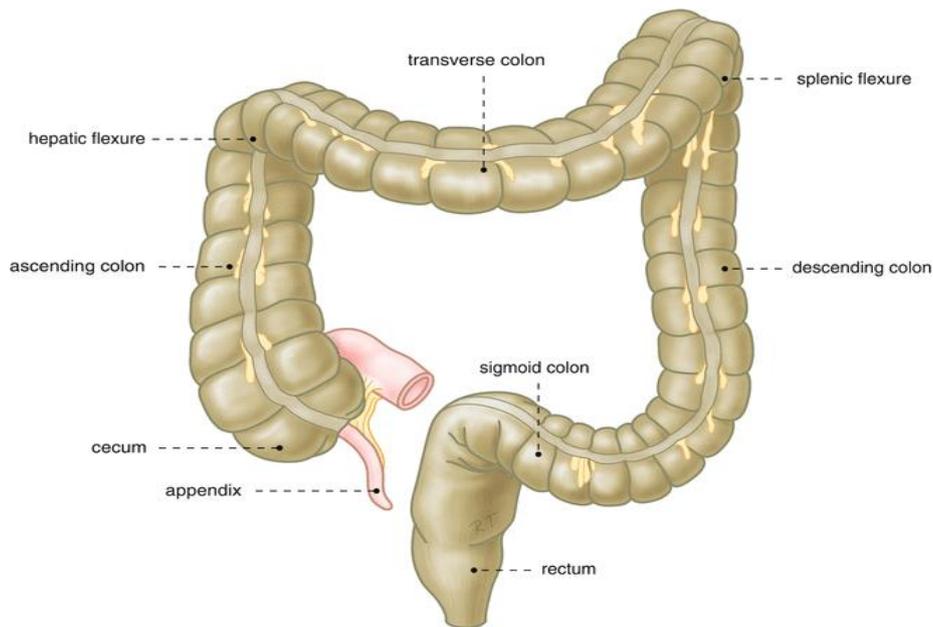


Figure 3 : disposition du rectum (Corvaisier, 2016)

Source : https://www.researchgate.net/figure/Figure-n1-Organisation-anatomique-du-colon-Schema-issu-de-la-societe-nationale_fig1_316953145

I.3. Classification et évolution des hémorroïdes

I.3.1. Typologie des hémorroïdes

L'étude des hémorroïdes révèle une classification principale en deux catégories distinctes : les hémorroïdes internes et externes. Cette classification anatomique, largement utilisée dans le domaine médical, permet une meilleure compréhension des caractéristiques cliniques et des options thérapeutiques pour les patients présentant cette condition (Dodi, 2003)

I.3.1.1. Hémorroïdes interne

Situé dans la partie supérieure du canal anal, au-dessus de la ligne pectinée qui marque la limite entre l'intestin grêle et le gros intestin, le plexus hémorroïdaire interne réside dans la couche sous-muqueuse. Il est revêtu d'une muqueuse glandulaire et est entouré de tissu conjonctif ainsi que de cellules musculaires lisses qui assurent son ancrage au sphincter interne. Par sa présence, il contribue significativement, à hauteur d'environ 15 %, au maintien du tonus de base du canal anal, ce qui lui confère un rôle dans la continence anale (Dodi, 2003; Lechleiter *et al.*, 2019).

Les artérioles impliquées dans ce processus sont généralement issues de l'artère rectale supérieure, qui se divise en trois branches distinctes. Chaque branche forme un ensemble de vaisseaux sanguins, également connu sous le nom de coussinet de Thompson. Ces trois coussinets, souvent situés à des positions approximatives de 3, 7 et 11 heures, constituent le plexus hémorroïdaire interne. Toutefois, il convient de noter qu'il existe une variabilité significative d'un individu à l'autre en ce qui concerne le nombre et la disposition des paquets hémorroïdaires, témoignant ainsi d'une diversité anatomique interindividuelle (**Amarenco et Senéjoux, 2013; Lechleiter *et al.*, 2019**).

I.3.1.2. Hémorroïdes externes

Les hémorroïdes externes résultent de la dilatation du plexus rectal externe, une structure vasculaire située au niveau de la marge anale, juste sous la peau cutanée. Elles sont ainsi revêtues de peau. L'irrigation sanguine de ces hémorroïdes est assurée par l'artère rectale inférieure, une branche de l'artère honteuse interne.

Quant au drainage veineux, les deux plexus hémorroïdaires, tant interne qu'externe, sont reliés aux veines rectales inférieure, moyenne et supérieure, qui convergent vers les systèmes porte et cave pour le retour veineux.

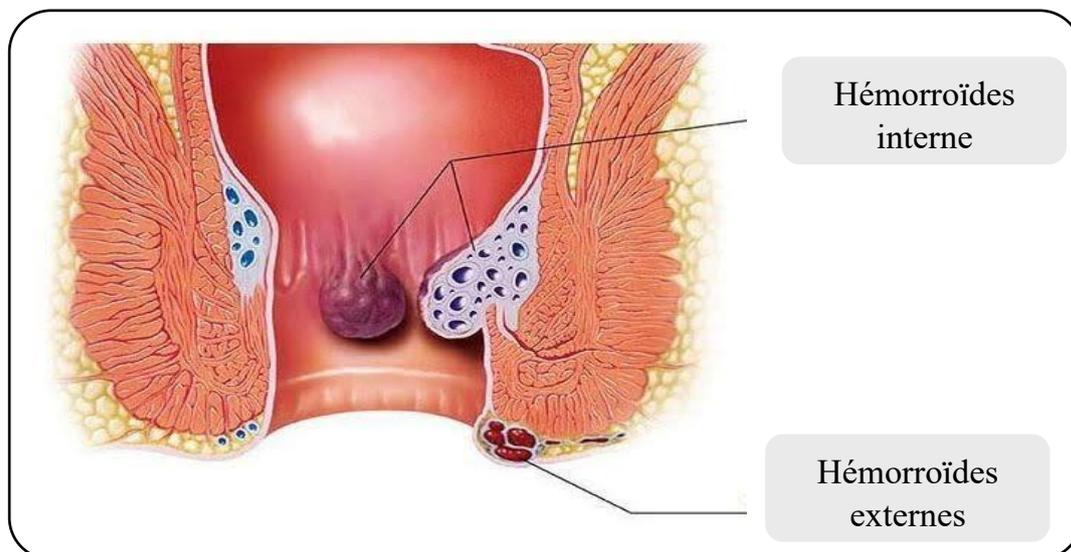


Figure 4 : Localisation et types des hémorroïdes (**Vidal, 2021**)

Source : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides.html>

I.4. Progression des stades de la formation à la sévérité

Les hémorroïdes, une pathologie proctologique commune, peuvent être classifiées en plusieurs grades en fonction de leur sévérité et de leur manifestation clinique.

Cette classification est essentielle pour orienter le traitement médical ou chirurgical approprié. Le tableau suivant présenté par (**Lechleiter et al., 2019**) reflète une synthèse des différents degrés des hémorroïdes, en définissant chaque grade ainsi que les symptômes souvent associés, facilitant ainsi la compréhension et le diagnostic de cette condition.

Tableau 1 : Classification du grade des hémorroïdes et des symptômes souvent associés (**Lechleiter et al., 2019**).

<i>Degré</i>	Définition	Symptômes associés
<i>Hémorroïdes de grade I</i>	Uniquement visibles à l'anuscopie	Saignements, aucune douleur
<i>Hémorroïdes de grade II</i>	Prolapsus lors du passage à la selle, reposition spontanée	Suintements, sécrétions de mucosités, démangeaisons
<i>Hémorroïdes de grade III</i>	Repositionnables avec le doigt	Métaplasies épidermiques, ectasies veineuses, douleur
<i>Hémorroïdes de grade IV</i>	Non repositionnables	Sclérose, souvent associée à des marisques

I.5. Facteur de risque et prédisposition

Les hémorroïdes, souvent associées à une sensation inconfortable, sont un problème fréquent qui affecte de nombreuses personnes à divers stades de leur vie. Malgré le tabou qui les entoure souvent, les hémorroïdes sont une condition médicale assez répandue.

Il est crucial de comprendre les facteurs de risque associés aux hémorroïdes pour prévenir leur apparition et adopter des mesures proactives afin de maintenir une santé rectale optimale (**Vidal, 2021**).

I.5.1. Facteur de risque modifiable

Les troubles du transit, notamment la constipation, sont des facteurs majeurs pouvant entraîner des crises hémorroïdaires. La constipation peut provoquer des efforts de poussée répétés lors de l'évacuation des selles, ce qui peut exercer une pression sur les veines de l'anus et aggraver les hémorroïdes existantes ou en provoquer de nouvelles.

De plus, une alimentation pauvre en fibres et une hydratation insuffisante peuvent contribuer à la constipation, ce qui aggrave encore davantage les hémorroïdes. Les fibres alimentaires et une bonne hydratation sont essentielles pour maintenir des selles souples et faciles à évacuer, réduisant ainsi le risque de crises hémorroïdaires.

Certains aliments peuvent exacerber les symptômes des hémorroïdes et favoriser les crises. Les viandes, les plats épicés, le café, le thé, les colas et divers alcools sont souvent cités comme des déclencheurs potentiels.

Le manque d'activité physique, le maintien prolongé en position assise, ainsi que des efforts physiques intenses ou spécifiques comme le cyclisme ou l'équitation, peuvent aussi contribuer à déclencher des crises hémorroïdaires.

Le surpoids est l'un des éléments qui peuvent accroître la pression dans la région abdominale, entraînant ainsi une dilatation des veines près de l'anus. Cette dilatation des veines peut favoriser l'apparition ou l'aggravation des hémorroïdes (**Vidal, 2021**).

I.5.2. Prédisposition génétique et autre facteur

Il est fréquent que les femmes enceintes développent des hémorroïdes, en particulier vers la fin de la grossesse ou après l'accouchement. La pression exercée par l'utérus en croissance, la constipation fréquente pendant le dernier trimestre de la grossesse ou après l'accouchement, ainsi que les contractions utérines pendant le travail, peuvent entraîner un gonflement des veines et augmenter le risque de crises hémorroïdaires (**Vidal, 2021**).

I.6. Diagnostique des hémorroïdes

I.6.1. Diagnostic différentiel et lésions associées

I.6.1.1. Examen proctologique

La conduite adéquate d'un examen proctologique est essentielle pour le diagnostic des hémorroïdes et l'élimination d'autres pathologies anorectales. Cet examen peut être effectué par un médecin généraliste ou tout autre médecin.

La consultation initiale implique un interrogatoire approfondi pour recueillir des informations telles que la description des symptômes, leur date d'apparition, les antécédents médicaux du patient, et son état de transit intestinal.

L'examen physique suit, habituellement pratiqué dans la position genu-pectorale, où le patient est à genoux, le postérieur levé et les bras étendus vers l'avant, facilitant ainsi l'accès et la visibilité. En cas de contraintes physiques, la position de Sims, qui implique un décubitus latéral gauche avec les genoux repliés, peut être adoptée.

L'examen inclut une inspection minutieuse de la région anale et périnéale, à la fois au repos et lors d'une poussée, en dépliant les plis radiés de l'anus. Un toucher rectal ainsi qu'une anoscopie sont également effectués pour examiner le canal anal.

Selon les indications cliniques, une rectoscopie peut être réalisée pour examiner le rectum.

(Altman et Lagneau, 2000; Fathallah, 2019)

I.6.1.2. Diagnostic différentiel

Comme précédemment mentionné, les symptômes évoqués ne sont pas exclusifs aux hémorroïdes. Souvent, les patients autodiagnostiquent à tort cette condition sans consultation médicale.

I.6.1.2.1. Rectorragies

Les rectorragies peuvent être attribuées à plusieurs causes autres que les hémorroïdes, telles qu'une fissure anale, un syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, un condylome anal ou un cancer colorectal. Le symptôme commun du cancer colorectal est la présence de sang dans les selles. En France, un dépistage systématique est recommandé pour les individus âgés de 50

à 74 ans, utilisant un test immunologique pour détecter l'hémoglobine dans les selles (**ameli, 2024**)

Ce symptôme, ayant diverses origines, nécessite une consultation médicale où des examens supplémentaires tels que la coloscopie peuvent être indiqués pour les rectorragies chroniques ou aiguës abondantes, conformément aux recommandations de l'ANAES, devenu aujourd'hui l'HAS (**HAS, 2006**).

Des recherches soulignent l'importance des consultations et examens en cas de rectorragie : une étude de 11 mois incluant 500 patients avec des saignements digestifs bas a révélé que, bien que 56% des cas soient attribués aux hémorroïdes (280 patients), 46% avaient d'autres causes (**Fathallah et al., 2015**).

Une étude a démontré que 50% des saignements rectaux initialement attribués aux hémorroïdes étaient en réalité d'une autre origine après évaluation endoscopique (**Ohning et al., 2009; Ganz, 2013**).

I.6.1.2.2. Douleur

Une douleur anale peut indiquer, en plus des hémorroïdes, une fissure anale ou un abcès. Une fissure anale est une déchirure longitudinale de la peau du canal anal à la marge anale, causant une douleur intense lors des selles et potentiellement des rectorragies (**Jin et al., 2022; Vitton et al., 2022**). L'abcès, défini comme une infection d'une glande anale, provoque une douleur constante et pulsative, indépendante de la défécation, pouvant être accompagnée de fièvre (**Altman et Lagneau, 2000; Tarrerrias, 2009; de Parades et al., 2010**).

I.6.1.2.3. Prurit, écoulements séro-sanglants

La fistule anorectale chronique est souvent la cause principale d'écoulements purulents, provoquant irritation locale et prurit. Elle constitue une communication anormale entre le canal anal ou le rectum et la surface de la peau de la fesse. Une forme aiguë de cette condition est l'abcès, qui, s'il n'est pas traité chirurgicalement, peut se drainer spontanément, libérant des sécrétions purulentes par un orifice secondaire (**de Parades et al., 2010; Ducuing, 2020**).

I.6.1.2.4. Prolapsus

Il est important de différencier un prolapsus muqueux rectal d'un prolapsus hémorroïdaire. Dans le cas d'un prolapsus rectal, c'est l'intégralité du rectum qui s'invagine sur

lui-même, tandis que dans un prolapsus hémorroïdaire, seuls les paquets hémorroïdaux sont impliqués. La muqueuse apparaît plus pâle avec des plis circulaires dans le prolapsus rectal. Plusieurs degrés de sévérité sont identifiés, le phénomène pouvant être permanent ou survenir uniquement lors de la défécation (**Altman et Lagneau, 2000; Tarrerias, 2009; Siproudhis, 2011**).

I.6.1.2.5. Lésions associées

I.6.1.2.5.1. La marisque

La marisque, une séquelle courante de poussées hémorroïdaires externes, se présente sous la forme d'une excroissance de peau molle autour de la région périanale. Sa taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres. Généralement indolore et asymptomatique, la présence de marisques volumineuses ou multiples peut compliquer l'hygiène locale (**Didlot et al., 2018; Dalibon, 2019**). Cette difficulté d'hygiène peut entraîner des lésions ou une irritation due à des frottements excessifs ou des salissures persistantes, pouvant causer du prurit et une gêne esthétique. Bien que généralement bénignes, les marisques peuvent être excisées sous anesthésie locale si nécessaire. Elles peuvent également être associées à une maladie hémorroïdaire active en cours d'évolution (**SNFCP, 2017; Didlot et al., 2018**).

I.6.1.2.5.2. La fissure anale

Cette pathologie est la deuxième plus courante après les hémorroïdes dans le domaine proctologique. La confusion entre les hémorroïdes et les fissures anales est fréquente chez les patients, et ces deux conditions peuvent coexister. Des études indiquent que jusqu'à 20% des patients souffrant d'hémorroïdes présentent également des fissures anales (**Schubert et al., 2009; Ganz, 2013**).

I.6.1.2.5.3. Le cancer

La relation entre les hémorroïdes et un risque accru de cancer colorectal est un sujet de débat. Plusieurs études ont exploré cette question avec des résultats variés. Une étude de 1989 a montré que les patients ayant des antécédents de poussées hémorroïdaires récidivantes (plus de 12 épisodes) présentaient un risque relatif de 2,6 de développer un cancer anorectal par rapport à ceux sans antécédents, suggérant un lien potentiel dû à l'inflammation chronique et à la régénération épithéliale répétée (**Holly et al., 1989**).

Une étude de 2003 a trouvé une proportion plus élevée de patients souffrant d'hémorroïdes chroniques dans le groupe des patients atteints de carcinome anal que dans le groupe témoin, suggérant que les hémorroïdes pathologiques pourraient agir comme une dermatose inflammatoire chronique pouvant évoluer en carcinome (**Tseng *et al.*, 2003**). Toutefois, une étude récente de 2021 en Taïwan a montré que le taux d'incidence du cancer colorectal était 2,39 fois plus élevé chez les patients avec des hémorroïdes diagnostiquées entre 2000 et 2010 par rapport à une cohorte de comparaison (**Wu *et al.*, 2021**). Malgré ces données, d'autres publications contredisent ces résultats et nient un surrisque associé aux hémorroïdes (**Schubert *et al.*, 2009; Popowich et Orkin, 2013**).

I.7. Complications potentielles

Bien que la maladie hémorroïdaire soit généralement bénigne, elle peut entraîner certaines complications peu fréquentes.

I.7.1. L'anémie

L'anémie ferriprive est une complication rare mais possible, résultant d'une rectorragie chronique d'origine hémorroïdaire. Les études sur ce lien sont peu nombreuses. L'une d'elles, une étude rétrospective menée par **Kluiber et Wolff (1994)** sur 14 ans, a observé une incidence de cas d'anémie due à des hémorragies hémorroïdaires de 0,5 cas pour 100 000 habitants par an. Les patients concernés, après une hémorroïdectomie, ont retrouvé des niveaux normaux d'hémoglobine en 2 à 6 mois. Une autre étude plus récente par Ibrahim *et al.* a suivi 5 patients avec hématochézie sévère nécessitant une transfusion, attribuant finalement la cause des saignements à des hémorroïdes internes.

I.7.2. La thrombose hémorroïdaire

Elle touche 15% des patients hémorroïdaires et peut affecter le plexus hémorroïdaire interne et externe (**Tarrerias, 2009**).

I.7.2.1. Thrombose hémorroïdaire externe

Cette condition survient brutalement et résulte de la formation d'un caillot sanguin dans une veine du plexus externe. Elle se manifeste par une masse périanale dure, douloureuse et bleutée. L'étendue de la thrombose peut varier selon le nombre de veines affectées, et une

réaction inflammatoire, marquée par l'apparition d'un œdème, peut y être associée (**Altman et Lagneau, 2000; Halverson, 2007**). Si elle n'est pas traitée ou seulement traitée de manière symptomatique, la douleur diminue, la thrombose se résorbe seule et disparaît en une à deux semaines. Une autre issue possible est la nécrose, entraînant des rectorragies et l'expulsion du thrombus. Dans tous les cas, il peut subsister une excroissance de peau molle, appelée marisque (**Tarrerias, 2009; Zhifei et Migaly, 2016**). Un traitement par excision de la thrombose, sous anesthésie locale, permet une récupération plus rapide, réduit la fréquence des récurrences et prolonge la période de rémission entre les crises (**Greenspon et al., 2004**).

I.7.2.2. Thrombose hémorroïdaire interne

Elle se divise en deux catégories : extériorisée ou non extériorisée.

I.7.2.2.1. Non extériorisée

Elle est associée à une douleur aiguë intra-canalair et se caractérise par une tuméfaction bleutée, visible à l'anuscopie et palpable au toucher rectal (**Tarrerias, 2009**).

I.7.2.2.2. Extériorisée

Elle correspond à une thrombose qui s'est prolabée et est étranglée par le sphincter anal, ce qui intensifie l'œdème et la douleur. Généralement, la situation s'améliore spontanément l'œdème diminue rapidement, réduisant la taille de la tuméfaction et soulageant la douleur, et finit par disparaître lentement, laissant derrière elle une marisque. Une nécrose due à l'ischémie peut également se produire et conduire à l'évacuation spontanée des caillots (**Tarrerias, 2009**).

Les caillots formés lors des thromboses hémorroïdaires ne migrent pas, éliminant ainsi le risque d'embolie pulmonaire (**Goldfarb, 2021**).

I.8. Approches médicales et pharmacothérapie

I.8.1. Médicaments et thérapies pharmacologiques

Le traitement des hémorroïdes doit prendre en compte les troubles du transit associés, en utilisant des mesures diététiques, des laxatifs ou des ralentisseurs de transit. Ceci constitue le seul traitement médical préventif validé scientifiquement. Les douleurs sont gérées par des

antalgiques au grade I et II et des anti-inflammatoires, bien que l'utilisation de phlébotoniques en phase aiguë soit débattue (**Juguet, 2021**).

Pour l'hygiène locale, il est conseillé d'utiliser des topiques, tels que les suppositoires pour les manifestations internes et les crèmes ou pommades pour les externes

I.8.2. Option de traitement non-chirurgical

Les traitements instrumentaux s'adressent aux manifestations de prolapsus hémorroïdaire avec saignement ou procidence de grade II ou III. Ils visent à créer une sclérose au sommet des paquets hémorroïdaires internes pour fixer la muqueuse et moduler l'apport sanguin. Les techniques validées incluent la ligature élastique, la photo-coagulation infrarouge et la sclérose au chlorhydrate double de quinine et d'urée (**Juguet, 2021**).

I.8.3. Chirurgie et procédure interventives

Les traitements chirurgicaux sont envisagés en cas d'échec des traitements médicaux ou instrumentaux, ou d'emblée pour certaines situations. Ils incluent des techniques d'hémorroïdectomie qui enlèvent le réseau hémorroïdaire externe et interne, et des techniques de pexie qui réparent ou remontent le tissu hémorroïdaire interne.

L'hémorroïdopexie par agrafage et la mucopexie Doppler sont parmi les techniques les mieux évaluées. D'autres techniques, comme la radiofréquence ou le Laser, sont en cours d'évaluation (**Juguet, 2021**).

L'hémorroïdectomie de Milligan-Morgan est une technique chirurgicale couramment utilisée pour le traitement des hémorroïdes sévères, la figure ci-dessous décrit les étapes clés de cette intervention, depuis le positionnement initial des pinces jusqu'à la finition post-opératoire (**Juguet, 2021**).

**CHAPITRE II : SYSTEME
DIGESTIF ET TRAITEMENT DES
HEMORROIDES : APPROCHE
TRADITIONELLE.**

.CHAPITRE II : SYSTEME DIGESTIF ET TRAITEMENT DES HEMORROIDES : APPROCHE TRADITIONELLE.

II.1. Système digestif

Le système digestif désigne l'ensemble des organes impliqués dans le processus de digestion. Il englobe le tube digestif ainsi que les glandes digestives (**Kohler, 2011**).

Le système digestif comprend plusieurs organes et structures essentiels pour la digestion et l'absorption des nutriments. Il englobe la cavité buccale, le pharynx, l'estomac, le pancréas, le foie, la vésicule biliaire, le petit intestin (composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon), le gros intestin (colon, appendice et rectum), ainsi que l'anus. De plus, il inclut des glandes telles que les glandes salivaires, responsables de la production de salive, le pancréas, qui sécrète les sucs digestifs, et le foie, qui produit la bile (**figure 5**).

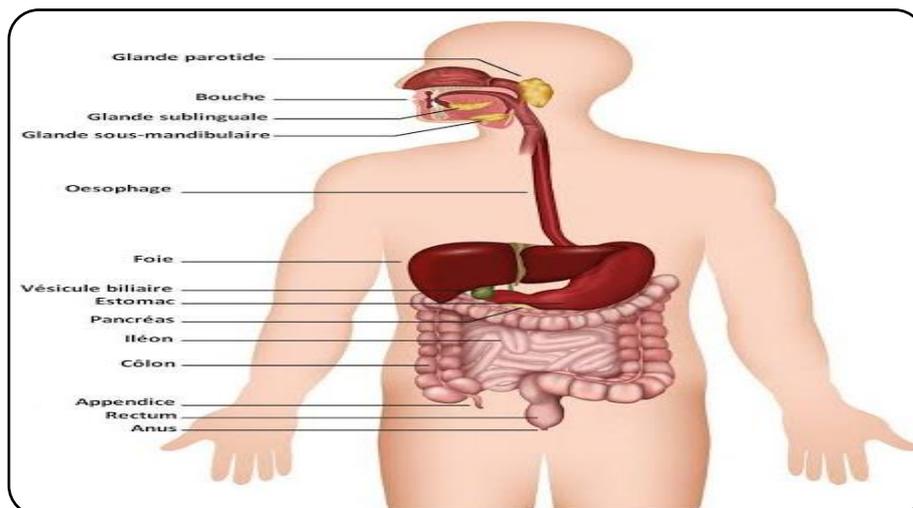


Figure 5: Les organes du système digestif humain

Source : <https://sante.journaldesfemmes.fr>

II.1.1. Intestin grêle

Un organe du système digestif, positionné entre l'estomac et le gros intestin (colon), mesure entre 5 et 7 mètres de longueur et présente un diamètre d'environ 3 cm. Son agencement enroulé et replié sur lui-même lui confère une occupation significative de la cavité abdominale (**figure 6**), comme indiqué par **Bessaguet et al. (2022)**.

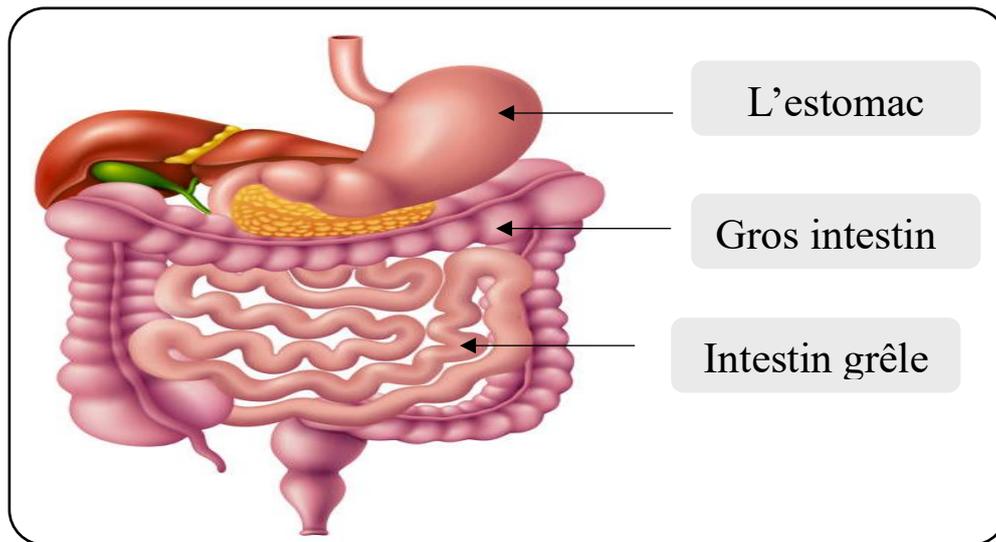


Figure 6 : L'intestin grêle dans le system digestif

Source : <https://www.maxicours.com/se/cours/la-regulation-de-la-glycemie/>

L'intestin grêle, un organe du système digestif, est constitué de trois segments : le duodénum, le jéjunum, et l'iléon. La localisation de ces segments est détaillée dans le **Tableau 2**

Tableau 2 : Location des segments de l'intestin grêle (Bessaguet et al., 2022)

Le duodénum	Cet organe est positionné entre le pylore de l'estomac et l'angle duodénojéjunal. De forme en C et situé en profondeur, il reçoit les canaux excréteurs provenant du pancréas et de la voie biliaire au niveau de ce segment.	La partie fixe de l'intestin grêle.
Le jéjunum	Il commence au niveau de l'angle duodéno-jéjunal et se prolonge jusqu'à l'iléon. Ce segment forme, avec l'iléon, la portion principale de l'intestin grêle.	La partie mobile de l'intestin grêle.
L'iléon	Situé après le jéjunum, ce segment s'étend jusqu'à la valve iléo-caecale, où il se connecte au début du gros intestin.	

II.1.2. Le colon

Le côlon, également connu sous le nom de "gros intestin", est la partie du système digestif située entre l'intestin grêle et le rectum. Il forme, en association avec le cæcum, la portion du gros intestin (**Bessaguet *et al.*, 2022**).

Chez l'adulte, il mesure en moyenne 1,5 mètre de longueur pour un diamètre de 8 cm. Il se divise en quatre segments successifs : le colon droit ou colon ascendant, le colon transverse, le colon gauche ou colon descendant, puis le colon sigmoïde (**figure 7**) les différentes parties du gros intestin sont détaillées dans le **tableau 3**.

Le colon joue un rôle crucial dans la finalisation de la transformation des déchets provenant des intestins en matières fécales, qui sont ultérieurement évacuées par le rectum situé à son extrémité (**Kohler, 2011**).

Le colon peut être le siège de plusieurs pathologies, certaines dites fonctionnelles comme :

- Le syndrome du côlon irritable ;
- Des maladies inflammatoires chroniques ;
- Des maladies inflammatoires aiguës ;
- Les hémorroïdes ;
- La présence de polypes ;
- Un cancer du côlon.

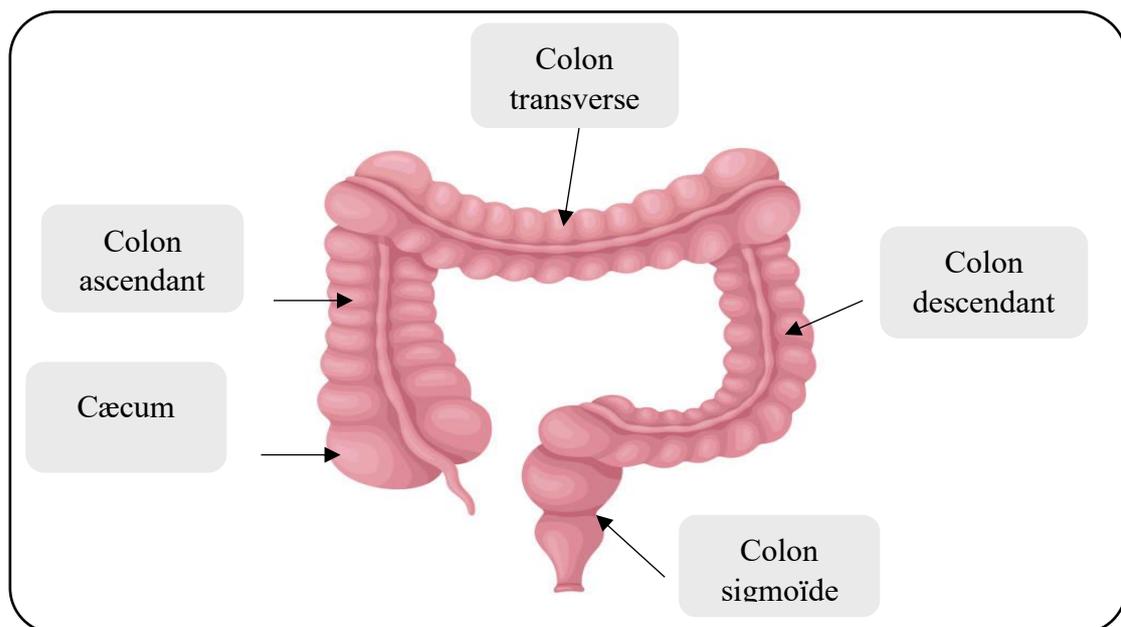


Figure 7 : Anatomie du gros intestin

Source : https://www.icl-lorraine.fr/definition_lexique/colon/

Tableau 3 : Les différentes parties du gros intestin (**Bessaguet *et al.*, 2022**)

Colon sigmoïde	Aussi appelé colon pelvien le colon sigmoïde est la partie du colon située entre la fosse iliaque gauche de l'abdomen et le petit bassin.
Colon transverse	Le colon transverse traverse la cavité abdominale de droite à gauche, reliant le colon ascendant au colon descendant.
Colon ascendant	Le colon ascendant est la portion initiale du colon, s'étendant du cæcum à l'angle colique droit. C'est le segment le plus large du colon.
Colon droit	Aussi connu sous le nom de colon ascendant, il se trouve du côté droit du corps.
Colon gauche	Également désigné sous le nom de colon descendant, il parcourt le côté gauche du corps.
Colon spastique	La colopathie fonctionnelle, également connue sous le nom de syndrome du colon irritable, se caractérise par un dysfonctionnement du système digestif, se manifestant par des épisodes alternants de constipation et de diarrhée. Le stress est largement reconnu comme un facteur prépondérant dans ce trouble.

L'intestin constitue la plus vaste surface de contact et d'échange chez l'être humain. Il revêt une importance capitale pour le bon fonctionnement de l'organisme, assurant une étape essentielle à l'ensemble du métabolisme en permettant le passage des éléments nutritifs provenant de l'extérieur. De plus, il remplit un rôle fondamental dans la défense de l'organisme en empêchant le passage de substances indésirables (**Kohler, 2011**).

L'écosystème intestinal se compose d'un trio interagissant en permanence, jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie et le maintien de la santé de l'hôte :

1. La muqueuse intestinale (barrière intestinale)
2. Le microbiote
3. Le système immunitaire intestinal

Les traitements naturels des hémorroïdes bénéficient d'une compréhension approfondie de leur physiopathologie, en particulier leur relation avec le système digestif. Les hémorroïdes, des structures vasculaires du canal anal, peuvent devenir problématiques lorsqu'elles sont enflammées. L'utilisation de plantes médicinales connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires. L'activité physique régulière, les bains de siège chauds et l'adoption de bonnes habitudes de toilette sont également recommandés pour soulager les symptômes et prévenir la récurrence. Une approche intégrative combinant alimentation, plantes médicinales, et modifications du mode de vie peut offrir un soulagement significatif (**Lohsirawat, 2012**)

II.2. Thérapie a bases de plante médicinale

Les hémorroïdes sont une affection courante du canal anorectal caractérisée par l'altération de la vascularisation incluant les vaisseaux sanguins, les tissus de soutien, les muscles et les fibres élastiques. L'utilisation de plantes médicinales pour le traitement des hémorroïdes repose sur leurs propriétés astringentes, antioxydantes, anti-inflammatoires, et anti-œdème, ainsi que d'autres propriétés thérapeutiques (**Bhoyar et al., 2020**).

Les systèmes de médecine traditionnelle, tels que l'Ayurveda et la Médecine Traditionnelle Chinoise, ont depuis longtemps recours aux plantes médicinales pour traiter diverses maladies, y compris les hémorroïdes (**Dhiman et al., 2023**).

Les remèdes à base de plantes sont prisés pour leur accessibilité, leur coût réduit et leur moindre incidence d'effets secondaires par rapport aux traitements allopathiques modernes. Des recherches scientifiques récentes ont permis de corroborer l'efficacité des traitements à base de plantes médicinales, en mettant en évidence les mécanismes par lesquels ces plantes peuvent aider à réduire les symptômes des hémorroïdes. Ces études ont également identifié plusieurs constituants bioactifs présents dans ces plantes, qui pourraient être responsables de leurs effets bénéfiques (**Rahimi, 2013**).

II.2.1. Propriétés Astringentes

Les plantes astringentes jouent un rôle crucial dans le traitement des hémorroïdes en resserrant les tissus et en réduisant les saignements.

II.2.1.1. Acacia ferruginea

L'Acacia ferruginea, est utilisé pour ses propriétés astringentes, grâce à des tanins comme la catéchine et l'épigallocatechine. Ces tanins réduisent la fragilité vasculaire et améliorent le tonus vasculaire en précipitant les protéines des tissus muqueux et des vaisseaux sanguins, entraînant ainsi un resserrement des tissus et une diminution des saignements, une complication courante des hémorroïdes. Des études montrent que les préparations à base d'*Acacia ferruginea* peuvent atténuer les symptômes des hémorroïdes, notamment la douleur et les saignements (**Sakthivel et Guruvayoorappan, 2013**).

II.2.1.2. Euphorbia prostrata

Euphorbia prostrata, une autre plante contenant des tanins, possède des propriétés hémostatiques et astringentes. Elle est souvent employée pour réduire les saignements et améliorer la tonicité veineuse. Les tanins d'*Euphorbia prostrata* agissent de manière similaire à ceux de *l'Acacia ferruginea*, resserrant les tissus et renforçant les parois des vaisseaux sanguins, ce qui aide à contrôler les saignements et à réduire l'inflammation. Des études cliniques montrent que les préparations à base d'*Euphorbia prostrata* améliorent significativement les symptômes des hémorroïdes, avec une réduction de la douleur, des saignements et de l'inconfort général (**Rizk et al., 1978**).

Les tanins présents dans *Acacia ferruginea* et *Euphorbia prostrata* sont des composés bioactifs essentiels offrant des avantages thérapeutiques pour le traitement des hémorroïdes. Leurs propriétés astringentes permettent de resserrer les tissus et de réduire les saignements, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Les preuves cliniques soutiennent l'utilisation de ces plantes dans des traitements à base de plantes, offrant une alternative efficace et naturelle aux thérapies conventionnelles (**Bhoyar et al., 2020**).

II.2.2. Propriétés Anti-Inflammatoires

L'inflammation est un symptôme clé des hémorroïdes, contribuant à la douleur, au gonflement et à l'inconfort. Les plantes médicinales possédant des propriétés anti-inflammatoires peuvent jouer un rôle crucial dans la gestion et le traitement des hémorroïdes (**Dhiman et al., 2023**).

II.2.2.1. Balanites aegyptiaca

Balanites aegyptiaca, également connu sous le nom de dattier du désert, contient des flavonoïdes et des saponines qui sont reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces composés sont essentiels pour réduire l'inflammation et l'œdème associés aux hémorroïdes. Les flavonoïdes et les saponines présents dans *Balanites aegyptiaca* diminuent les niveaux de médiateurs inflammatoires tels que le PGE2 (prostaglandine E2) (Mosavat *et al.*, 2015). En réduisant ces médiateurs, ces composés aident à diminuer l'inflammation et le gonflement des tissus affectés. La réduction de l'inflammation contribue à soulager la douleur et à améliorer le confort des patients souffrant d'hémorroïdes.

L'utilisation de préparations à base de *Balanites aegyptiaca* a montré des résultats prometteurs dans la gestion des symptômes des hémorroïdes. Les patients traités avec ces préparations rapportent une diminution significative de la douleur et de l'inflammation, ce qui indique l'efficacité de cette plante dans le traitement des hémorroïdes (Adão *et al.*, 2011).

II.2.2.2. Phlomis grandiflora

Phlomis grandiflora est une plante riche en composés phénoliques et en glycosides flavonoïdes. Ces composés possèdent des propriétés anti-inflammatoires et sont particulièrement efficaces dans la réduction des symptômes hémorroïdaires (Koca *et al.*, 2017). Les composés phénoliques et les glycosides flavonoïdes de *Phlomis grandiflora* réduisent la perméabilité capillaire et l'inflammation (Takeda *et al.*, 2001; Senol Deniz *et al.*, 2018). En stabilisant les parois des vaisseaux sanguins et en diminuant la fuite des fluides dans les tissus, ces composés aident à réduire le gonflement et l'inflammation. Cela se traduit par une diminution de la douleur et de l'inconfort pour les patients atteints d'hémorroïdes. Les études cliniques sur *Phlomis grandiflora* ont montré que cette plante est efficace pour réduire les symptômes des hémorroïdes. Les patients utilisant des extraits de cette plante rapportent une amélioration significative de leur état, avec une réduction de l'inflammation, de la douleur et du gonflement (Amor *et al.*, 2009).

Les propriétés anti-inflammatoires de *Balanites aegyptiaca* et *Phlomis grandiflora* sont particulièrement bénéfiques pour la gestion des hémorroïdes. En réduisant les médiateurs inflammatoires et en stabilisant les vaisseaux sanguins (Amor *et al.*, 2009; Morales *et al.*, 2015), ces plantes aident à diminuer la douleur, l'inflammation et le gonflement, améliorant ainsi le confort des patients et favorisant la guérison des tissus affectés (Hall et Walker, 1991).

II.2.3. Propriétés Antioxydantes

Les antioxydants jouent un rôle important dans la réduction du stress oxydatif associé aux inflammations des hémorroïdes.

II.2.3.1. Allium iranicum

Allium iranicum, connu sous le nom de poireau persan, contient des flavonoïdes et des phénols avec une activité antioxydante significative (**Mosavat et al., 2015**). Ces composants aident à neutraliser les radicaux libres, qui sont des molécules instables pouvant causer des dommages cellulaires. Les flavonoïdes et les phénols présents dans *Allium iranicum* exercent leur action antioxydante en donnant des électrons pour neutraliser les radicaux libres, réduisant ainsi le stress oxydatif et protégeant les cellules contre les dommages (**Morales et al., 2015**). Les saponines stéroïdiennes, telles que les saponines de type spirostane, montrent également des effets anti-inflammatoires et antiulcéreux, contribuant ainsi à la réduction des inflammations associées aux hémorroïdes. Des études montrent que l'utilisation de préparations à base d'*Allium iranicum* peut améliorer les symptômes des hémorroïdes en réduisant l'inflammation et les douleurs grâce à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (**Gorji et Khaleghi Ghadiri, 2002**).

II.2.3.2. Myrtus communis

Myrtus communis contient de l'huile essentielle avec des composés tels que le 1,8-cinéole, qui possèdent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Le 1,8-cinéole, principal composant de l'huile essentielle de myrte, réduit les cytokines inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6. Ces propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires aident à diminuer le stress oxydatif et l'inflammation des hémorroïdes (**Santos et al., 2004**). En inhibant les médiateurs inflammatoires et en réduisant la migration des neutrophiles vers les zones d'inflammation, le myrte contribue à la réduction des symptômes inflammatoires. L'application topique de l'huile essentielle de *Myrtus communis* a montré une réduction significative de la douleur, de l'inflammation et des saignements chez les patients atteints d'hémorroïdes. Les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du myrte sont donc bénéfiques pour le traitement des hémorroïdes (**Mahdizadeh et al., 2015**).

En résumé *Allium iranicum* et *Myrtus communis* jouent un rôle crucial dans la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation associés aux hémorroïdes grâce à leurs propriétés antioxydantes. Les flavonoïdes et les phénols dans *Allium iranicum* et le 1,8-cinéole dans *Myrtus communis* sont particulièrement efficaces pour neutraliser les radicaux libres et réduire les cytokines inflammatoires, améliorant ainsi les symptômes des hémorroïdes (**Mahdizadeh et al., 2015**).

II.2.4. Propriétés Anti-Œdème

La réduction de l'œdème est essentielle pour soulager les symptômes des hémorroïdes, car elle contribue à diminuer le gonflement et l'inconfort associés. Les plantes médicinales possédant des propriétés anti-œdémateuses peuvent être particulièrement bénéfiques (**Dhiman et al., 2023**).

II.2.4.1. Aesculus hippocastanum

Est bien connu pour ses propriétés anti-œdémateuses grâce à ses saponines triterpéniques, principalement l'escine. Ces composés inhibent les enzymes responsables de la dégradation des protéoglycanes et de la matrice extracellulaire, renforçant ainsi les parois des vaisseaux sanguins et réduisant la perméabilité capillaire. Cette action diminue l'extravasation des fluides dans les tissus environnants, réduisant ainsi l'œdème. Des études cliniques ont confirmé son efficacité significative dans la réduction du gonflement et de l'inconfort chez les patients souffrant d'hémorroïdes (**Chen et al., 1992**).

II.2.4.2. Portulaca oleracea

Également connue sous le nom de pourpier, est une plante riche en flavonoïdes, reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses. Les flavonoïdes présents dans cette plante agissent en réduisant les niveaux de prostaglandines et de leucotriènes, des médiateurs clés de l'inflammation et de l'œdème. En diminuant ces médiateurs, ils contribuent à réduire l'inflammation et à prévenir l'accumulation excessive de fluides dans les tissus, réduisant ainsi l'œdème. Des études ont montré que les préparations à base de *Portulaca oleracea* offrent des effets bénéfiques sur la réduction de l'inflammation et de l'œdème chez les patients atteints d'hémorroïdes, améliorant ainsi leur confort général (**Nuryanti et al., 2023**).

L'utilisation combinée d'*Aesculus hippocastanum* et de *Portulaca oleracea* offre une approche synergique efficace pour réduire l'œdème associé aux hémorroïdes. Les saponines triterpéniques dans *Aesculus hippocastanum* et les flavonoïdes dans *Portulaca oleracea* travaillent ensemble pour inhiber les médiateurs inflammatoires, renforcer les parois des vaisseaux sanguins, et ainsi réduire le gonflement, améliorant ainsi le confort des patients (Bhoyar *et al.*, 2020).

II.2.5. Autres Propriétés

Certaines plantes possèdent des propriétés multiples bénéfiques pour le traitement des hémorroïdes. Ces propriétés peuvent inclure des effets anti-inflammatoires, anti-œdémateux, et favorisant la cicatrisation (Bhoyar *et al.*, 2020).

II.2.5.1. *Malva sylvestris*

Malva sylvestris, également connue sous le nom de mauve sauvage, présente des feuilles et des fleurs riches en mucilages et en flavonoïdes. Ces composants ont des effets apaisants et anti-inflammatoires. Les mucilages agissent en formant une couche protectrice sur les muqueuses irritées, réduisant ainsi l'inflammation et apaisant les tissus endommagés. Les flavonoïdes, quant à eux, possèdent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, contribuant à réduire l'œdème et à favoriser la cicatrisation des tissus (Gasparetto *et al.*, 2012; Sekeroglu *et al.*, 2019).

II.2.5.2. *Polygonum cognatum*

Polygonum cognatum est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (Sparg *et al.*, 2004). Il contient des composés tels que les berbamines et les saponines, qui jouent un rôle crucial dans la réduction de l'inflammation et le renforcement des tissus. Ces composés aident à réduire les médiateurs inflammatoires, diminuant ainsi l'inflammation des tissus hémorroïdaires, et renforcent les parois des vaisseaux sanguins et des tissus, aidant à prévenir les saignements et à améliorer la résilience des tissus affectés (Yildirim *et al.*, 2017).

L'utilisation combinée de *Malva sylvestris* et de *Polygonum cognatum* offre une approche holistique efficace pour le traitement des hémorroïdes. Les mucilages et flavonoïdes de *Malva sylvestris* (Gasparetto *et al.*, 2012), ainsi que les berbamines et saponines de *Polygonum*

CHAPITRE II : SYSTEME DIGESTIF ET TRAITEMENT DES HEMORROIDES : APPROCHE TRADITIONNELLE.

cognatum, agissent en synergie pour réduire l'inflammation, l'œdème et favoriser la cicatrisation, offrant ainsi un soulagement significatif des symptômes et favorisant la guérison des tissus endommagés (**Yildirim et al., 2017**).

II.3. Formulation Traditionnelle

Les formulations traditionnelles pour le traitement des hémorroïdes varient selon les régions et les cultures. En Afrique, au Maroc, en Algérie, dans les pays méditerranéens, en Éthiopie, en Chine et en Inde, différentes plantes sont utilisées selon des méthodes de préparation ancestrales (**Dhiman et al., 2023**).

II.3.1. Afrique

La formulation traditionnelle utilisée par les guérisseurs de la région de Tabora en Tanzanie pour traiter les hémorroïdes inclut plusieurs plantes médicinales. Parmi celles-ci, *Aloe vera* (68%) est la plus utilisée, suivie par *Allium sativum* (66%), le *Psidium guajava* (66%), le *Combretum zeyheri* et le *Cissus quadrangularis* (61% chacun), *Hymenocardia acida* (59%) et le *Terminalia sericea* (56%). Les plantes sont principalement récoltées dans les zones sauvages et utilisées sous forme de décoctions ou d'applications topiques. Les parties de plantes les plus couramment utilisées sont les racines, l'écorce et les feuilles. Les préparations sont faites à partir de plantes fraîches et administrées par voie topique ou orale, souvent en massant la zone affectée ou en utilisant des bains de siège (**Kacholi et Mvungi Amir, 2022**).

II.3.2. Maroc et Algérie

La formulation traditionnelle marocaine pour traiter les hémorroïdes comprend plusieurs plantes médicinales. On utilise les feuilles d'arganier (*Argania spinosa*), la poudre de racine de fragon petit-houx (*Ruscus aculeatus*), et une décoction de feuilles de vigne rouge (*Vitis vinifera*). À cela s'ajoutent des feuilles de menthe poivrée (*Mentha piperita*) et l'huile d'olive (*Olea europaea*) pour application externe. Ces ingrédients sont souvent préparés sous forme de décoction ou de cataplasme et appliqués localement pour soulager les symptômes (**Bellakhder et al., 1991**).

II.3.3. Pays Méditerranéens

La formulation traditionnelle utilisée dans les pays méditerranéens pour traiter les hémorroïdes inclut principalement l'utilisation du tubercule *d'Arum maculatum*. Ce tubercule est séché, réduit en poudre et mélangé avec du lait, puis chauffé jusqu'à ébullition pour éliminer les composés toxiques. Les patients boivent un verre de ce mélange (250 ml par jour) pendant quatre jours, répété une fois la semaine suivante. Cette préparation s'est avérée améliorer significativement la qualité de vie des patients souffrant d'hémorroïdes, selon une étude randomisée contrôlée réalisée en Grèce (**Zisis et al., 2019**).

II.3.4. Éthiopie

Dans la formulation des traitements des hémorroïdes en Éthiopie, plusieurs plantes médicinales sont utilisées de manière traditionnelle. Parmi celles-ci, on trouve le *Pterolobium stellatum* dont la racine en poudre est mélangée avec de la sève de *Ficus vasta* et appliquée en crème par voie anale. Le *Ranunculus multifidus* utilise sa racine concoctée et mélangée avec du beurre pour une application topique. Le *Rumex nepalensis* a ses feuilles broyées et appliquées directement sur l'anus, tandis que le *Rumex nervosus* utilise de la poudre de racine appliquée topiquement. Le *Salvia nilotica* est utilisé avec ses feuilles laiteuses chauffées et appliquées sur la partie affectée. Les graines sèches du *Sida ternate* sont broyées et appliquées topiquement, et le *Solanum incanum* utilise la poudre de ses feuilles sèches mélangée avec du miel, appliquée comme une pâte topique, ainsi que le jus de fruit mélangé avec du miel pour une application sur la zone affectée (**Getachew et al., 2022**).

II.3.5. Chine

La formulation traditionnelle chinoise pour le traitement des hémorroïdes comprend les *Diyu Huaijiao Pills*, administrées à raison d'une grande pilule de miel ou 5 g d'eau, deux fois par jour, pour traiter la fistule anale, la constipation et les hémorroïdes. Une autre formulation, l'onguent *Gangtai Ruangas*, est appliquée par voie anale, une fois ou deux fois par jour avant le coucher ou après la défécation, pour traiter les hémorroïdes internes, externes, mixtes, ainsi que le gonflement et la douleur accompagnés de sang dans les selles (**Dhiman et al., 2023**).

II.3.6. Inde

La formulation traditionnelle indienne pour le traitement des hémorroïdes utilise principalement l'écorce d'*Acacia ferruginea*. L'extrait hydroalcoolique de cette écorce est préparé en utilisant un appareil de Soxhlet et est ensuite concentré avec un évaporateur rotatif. L'extrait contient des flavonoïdes, des tannins, des saponines, des phénols et des alcaloïdes. Cette préparation est administrée par voie orale et comparée à un traitement standard avec des granules de Pilex. L'étude montre que l'extrait réduit significativement les niveaux de cytokines inflammatoires et améliore l'état des tissus recto-anaux, démontrant une efficacité comparable au traitement standard (Faujdar et al., 2019a)

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES.

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES.

La phase expérimentale a été menée entièrement au sein du Laboratoire des Micro-organismes Bénéfiques, des Aliments Fonctionnels et de la Santé (LMBAFS), situé sur le site II de l'université de Mostaganem (ex. INES de chimie).

III.1. Matériels

III.1.1. Matériel végétale

III.1.1.1. L'écorce de grenade

La grenade, scientifiquement connue sous le nom de (*Punica granatum* L.), est un fruit originaire du grenadier. Pour la réalisation de cette étude, ce fruit de la variété Sefri a été acheté au niveau de la région de Mostaganem « Ain Tedeles » en mois de janvier 2024 et ses écorces ont été séchées à l'ombre (**figure 8**). Cette variété se caractérise par ses gros fruits jaunes, ses graines demi-tendres d'un rouge vif, ainsi que sa pulpe juteuse et sucrée.

Figure 8 : Fruit et écorces de grenade Sefri.

III.1.1.2. *Aloe ferox*

Aussi connu sous le nom d'aloès du Cap ou aloès amer, est une plante originaire d'Afrique du sud. Dans le cadre de cette étude, le ferox (**figure 9**) a été acquis auprès d'un herboriste (Sétif, Ain oulmene).

Figure 9 : Aloe ferox.

III.1.1.3. L'huile d'olives

Olea europaea est l'huile extraite exclusivement des olives. Cette huile est considérée comme une variété extra-vierge, ce qui signifie qu'elle a été uniquement obtenue par des méthodes mécaniques traditionnelle, sans utilisation de produits chimiques, de machines électriques et avec un contrôle strict des conditions thermiques pour préserver sa qualité. Dans

le cadre de cette étude, cette huile (**figure 10**) est originaire de la région de Chitouen à Tlemcen et elle nous a été fournie par l'huilerie d'Ouzidane.

Figure 10 : L'huile d'olives utilisée.

III.1.1.4. Cire d'abeille

La cire d'abeille, ou *Cera alba* dans la terminologie scientifique, est un produit naturellement fabriqué par les abeilles à miel.

Cette cire (**figure 11**) a été récoltée manuellement des ruches d'une ferme de la région de Tigheniff (Mascara).

Figure 11 : Cire d'abeille utilisée.

III.1.1.5. Graisse de dromadaire

La graisse de dromadaire (**figure 12**) a été obtenue en mois de janvier de la région de Biskra, renommée pour son élevage de dromadaires et la qualité de sa graisse. Celle-ci est réputée pour ses vertus hydratantes et protectrices.

Figure 12 : Graisse de dromadaire utilisée.

III.1.2. Matériel biologique

III.1.2.1. Milieux de culture

III.1.2.1.1. MRS BROTH : le bouillon MRS de MAN, ROGOSA, SHARPE selon de **Man et al. (1960)** est un milieu nutritif destiné à l'enrichissement, la culture et l'isolement de toutes les espèces de *Lactobacillus* à un pH = 6.5.

Composition type (g/L)

Peptone de caséine	10
Extrait de viande	8
Extrait de levure	4
Glucose	20
Hydrogène Phosphate dipotassique (K ₂ HPO ₄)	2
Tween 80	1
Hydrogénocitrate di-ammonium	2
Acétate de sodium	5
Sulfate de magnésium (MgSO ₄)	0.2
Sulfate de manganèse (MnSO ₄)	0.04

Les échantillons ont été répartis dans des tubes à essai avec un volume de 5mL avant d'être soumis à l'autoclavage pendant une durée de 15 minutes/121°C/1 BAR.

III.1.2.1.2. MRS Gélose : Le milieu MRS mentionné précédemment a été enrichi avec 20 g/L d'agar-agar, puis distribué dans des flacons individuels et stérilisé par autoclavage à 121°C pendant 15 minutes. Il a été utilisé dans le cadre du dénombrement des bactéries.

III.1.2.1.3. Gélose Nutritif : Milieux universels pour la culture et la numération des germes peu exigeants dans les eaux, les boissons et les produits biologiques.

Composition type (g/L)

Peptone	10
Extrait de viande	3
Extrait de levure	3
Acétate de sodium	5
Agar	18

III.1.2.2. Souche utilisée

Lactocaseibacillus rhamnosus SL42 est une souche bactérienne qui a été isolée du lait maternel d'une jeune mère en bonne santé en 2018 par l'équipe Probiotsanté (LMBAFS) (Keddar *et al.*, 2023).

III.1.2.3. COP

La préparation du COP implique la combinaison rigoureuse de quatre produits chimiques (Nishiki *et al.*, 1988) Ces composés comprennent de l'eau déminéralisée, du xylène, de l'éther d'éthyle et de l'huile de croton à 6% (dans un ratio de 1: 4: 5: 10). Cette dernière a été spécifiquement importée de France (figure 13) (Faujdar *et al.*, 2019).

Figure 13 : L'huile de croton utilisée.

III.1.2.3. Les rats d'expériences

Pour cette expérience, des rattes de type Wistar (figure 14) Ont été utilisées, âgées de 4 mois et pesant en moyenne 181 ± 31 g (Institut Pasteur, Alger). La salle d'hébergement a été maintenue à une température constante (24 ± 2 °C) avec un cycle lumière/obscurité adéquat (12h :12h). Toutes les procédures ont été approuvées par le comité d'éthique sur les expérimentations animales de LMBAFS (université de Mostaganem). Les rattes ont été logés par paires dans des cages en polycarbonate avec un accès *ad libitum* à de l'eau stérilisée et ont été nourris avec une diète standard (SARL Aliment souris et rat : La Ration, Bouzaréah, Alger). Avant le début de l'essai, les rattes ont été préalablement acclimatées pendant une période de 15 jours.

Figure 14 : Les rattes dans cette expérience.

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparation du mélange GFCO

L'écorce de grenade a été préalablement nettoyée, découpée en petits fragments, puis séchée à température ambiante et à l'abri de la lumière. Par la suite, ces fragments ont été finement broyés à l'aide d'un broyeur mécanique (Moulinex, France) et passés au travers d'un tamis pour obtenir une poudre homogène.

De manière similaire, le Ferox a été également broyé minutieusement et tamisé pour obtenir une poudre fine et uniforme. Quant à la graisse, elle a été préalablement débarrassée de tout résidu, puis coupée en petits morceaux. Ensuite, elle a été fondue dans une casserole et filtrée pour éliminer les impuretés. Le mélange obtenu (**figure 15**) a ensuite été transféré dans un bocal en verre à fermeture hermétique et conservé à l'abri de la lumière pour assurer sa stabilité.

Figure 15 : La préparation GFCO.

Nous commençons par mélanger les ingrédients secs, à savoir la poudre d'écorces de grenade et la poudre de ferox. Ensuite, l'huile d'olive est ajoutée progressivement tout en remuant pour bien intégrer les poudres. Puis la cire d'abeille est fondue à feu doux ou au bain-marie afin de l'incorporer au mélange (respectivement ajoutés à raison de 4 :3 :1 :1 ; v/v dans le mélange). Pour conférer au mélange l'aspect de crème, nous ajoutons la graisse de dromadaire en mélangeant jusqu'à obtenir une texture homogène. La préparation a été conservée à l'abri de la lumière pour préserver ses propriétés.

III.2.2. Les analyses *in vitro*

III.2.2.1. Préparation de l'extrait alcoolique

Commencer (**figure 16**) par dissoudre avec soin 10 g de GFCO dans 200 ml de méthanol à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à ce que la crème se dissolve complètement, filtrer méticuleusement le mélange pour éliminer toute particule solide en utilisant un papier filtre.

Ajouter avec précision 200 ml d'éther de pétrole au filtrat résultant, transférer délicatement le mélange dans une ampoule à décanter en veillant à éviter tout déversement ou contamination, laisser reposer le mélange toute une nuit afin de permettre une séparation optimale des phases, assurant ainsi la formation distincte du solvant et de l'éther de pétrole.

Après la phase de décantation, récupérer avec précaution la partie dépourvue de gras en veillant à éviter toute interférence avec la phase lipidique.

Procéder à une concentration minutieuse de la phase récupérée en utilisant un rotavap (évaporateur rotatif) jusqu'à ce qu'un extrait purifié soit obtenu, en veillant à maintenir des conditions de température et de pression adéquates.

Après avoir obtenu l'extrait purifié, il est essentiel de le transférer dans un tube en verre propre. Ensuite, placer le tube dans un congélateur à une température de -20°C pour garantir sa stabilité et sa conservation.

Figure 16 : Préparation de l'extrait alcoolique GFCO.

III.2.2.2. Calcul du rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est défini comme étant le rapport entre la masse d'extrait obtenu après l'extraction et la masse de la matière végétale utilisée avant l'extraction (**Falleh et al., 2008**).

$$R\% = \frac{M_{Ext}}{M_{Ech}} \times 100$$

R : rendement en %

M_{Ext} : masse de l'extrait obtenu après évaporation du solvant d'extraction en mg.

M_{Ech} : masse de l'échantillon brut en mg.

III.2.2.3. Dosage des polyphénols totaux

III.2.2.3.1. Principe

La teneur en polyphénols totaux a été évaluée conformément au protocole décrit par **Li et al. (2006)**. Cette méthode repose sur la détermination de la concentration des groupements hydroxyles présents dans l'extrait, en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu. Ce réactif, de couleur jaune, est composé d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Lors de l'oxydation des phénols, ce réactif est réduit en un mélange d'oxydes métalliques bleus de tungstène et de molybdène. L'intensité de la couleur bleue ainsi

produite, mesurable à 760 nm, est proportionnelle au taux de composés phénoliques présents dans le mélange.

III.2.2.3.2. Mode opératoire

Les étapes de dosage de Polyphénols totaux sont présentées dans la **Figure 17**.

En bref, 1mL de réactif de Folin-Ciocalteu dilué dix fois dans le méthanol a été ajouté à 200 µL d'échantillon GFCO. La réaction a été neutralisée avec 1mL d'une solution de carbonate de sodium (7.5%). L'absorbance a été mesurée à 765 nm après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'abri de la lumière contre un blanc réactif. La concentration des polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage établie avec l'acide gallique (µg/mL). La teneur en polyphénols totaux a été exprimée en milligrammes équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait.

Figure 17 : Dosage des polyphénols totaux.

III.2.2.4. Dosage des Flavonoïdes

III.2.2.4.1. Principe

La méthode du trichlorure d'aluminium, telle que décrite par **Bahorun *et al.* (1996)** a été employée pour quantifier les flavonoïdes. Lors de cette réaction, l'oxydation des flavonoïdes par le trichlorure d'aluminium conduit à la formation d'un complexe coloré rose, dont l'absorbance est mesurée à 430 nm.

III.2.2.4.2. Mode opératoire

La **figure 18** illustre les étapes du protocole exécuté :

400 µL d'extrait de GFCO dilués dans 400µL de méthanol, a été ajouté à des volumes égaux de solution de trichlorure d'aluminium (AlCl₃) à 2% (préparé dans le méthanol). Le mélange a été incubé 10 min dans l'obscurité à température ambiante et l'absorbance a été lue à 430 nm. La concentration en flavonoïdes est déduite à partir de la gamme d'étalonnage établie avec la quercétine (µg/mL). La teneur en flavonoïdes totaux a été exprimée en milligrammes équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait).

Figure 18 : Dosage des flavonoïdes totaux.

III.2.2.5. Détermination de l'activité antioxydante

Deux tests différents ont été réalisés : le premier test est basé sur la mesure de la capacité des composés de l'extrait à piéger le radical libre DPPH (2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle) pour le transformer en composant plus stable, alors que le deuxième test permet de mesurer le pouvoir réducteur des ions ferriques (FRAP).

III.2.2.5.1. Test de piégeage du radicaux libre DPPH

III.2.2.5.1.1. Principe

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est considéré comme un radical libre relativement stable à température ordinaire et soluble dans le méthanol. Ce composé chimique possède un électron non apparié sur un atome d'azote, ce qui lui confère sa couleur violette en raison de la délocalisation électronique. Cette particularité empêche la dimérisation du radical. Le DPPH réagit avec les groupements hydroxylés des molécules antioxydantes, en acceptant un atome d'hydrogène. Cette réaction entraîne une diminution de la coloration violette du DPPH, qui est mesurable à 517 nm par spectrophotométrie, selon la méthode décrite par **Brand-Williams *et al.* (1995)**.

III.2.2.5.1.2. Mode opératoire

Le protocole de préparation du test DPPH est représenté dans **la figure 19** :

Figure 19 : Protocole exécuté dans le test DPPH.

Un volume de 1mL de l'extrait est dissout dans 500 μ L de solution méthanolique de DPPH (0.16mmol/mL), fraîchement préparée. En ce qui concerne le contrôle négatif, ce dernier est préparé en parallèle en mélangeant 0.1mL du méthanol avec 1mL d'une solution méthnolique de DPPH à la même concentration utilisée. Le mélange obtenu est ensuite agité, puis gardé à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 30min. Ensuite, la lecture se fait à l'aide d'un spectrophotomètre à la densité optique de 517nm.

Le pourcentage d'activité de piégeage des radicaux DPPH a été calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$I\% = \frac{AC - AE}{AC} \times 100$$

AC : Absorbance du témoin.

AE : Absorbance de l'extrait.

L'activité antiradicalaire a été exprimée en quantité d'antioxydant nécessaire pour piéger 50% de la concentration inhibitrice de DPPH (IC50).

III.2.2.5.2. Test du pouvoir réducteur de fer FRAP

III.2.2.5.2.1. Principe

L'évaluation du pouvoir réducteur de fer repose sur la présence d'un agent réducteur dans l'échantillon testé, capable de fournir des électrons pour réduire les ions ferriques (Fe^{3+}) en ions ferreux (Fe^{2+}) dans un milieu réactionnel. Cette réaction se traduit par un changement de couleur du jaune au bleu, qui est mesurable à 700 nm. Le complexe $FeCl_3/K_3Fe(CN)_6$ est utilisé pour déterminer la concentration des composés phénoliques impliqués dans la réduction du fer, selon la méthode décrite par (Berker *et al.*, 2007).

III.2.2.5.2.2. Mode opératoire

Le protocole suivi est illustré dans la **figure 20** :

Figure 20 : Les étapes du test de FRAP.

Le protocole a été suivie avec de légères modifications : 250 μ L d'extrait GFCO ou de standard à différentes concentrations, dilué dans le méthanol, a été mélangé avec 625 μ L de solution tampon phosphate 0,2 M à pH 6,6 et 625 μ L de ferricyanure de potassium à 1 % ($K_3Fe(CN)_6$). Le mélange a été incubé au bain-Marie à 50°C pendant 20 min. La réaction a été arrêtée avec 625 μ L d'acide trichloracétique à 10 %. Après centrifugation à 2500 tr/min pendant 5 min,

625 μ L du surnageant ont été ajoutés à 625 μ L d'eau distillée et 125 μ L de chlorure de fer à 0.1% (FeCl₃). Enfin, le mélange a été incubé pendant 10min à température ambiante pendant 10min. L'absorbance a été mesurée à 700 nm contre un blanc réactif. L'acide ascorbique a été utilisé comme molécule de référence. Le pouvoir réducteur a été exprimé en concentration efficace médiane (EC₅₀) (Gheffour *et al.*, 2015).

III.2.2.6. Test de piégeage du peroxyde d'hydrogène

III.2.2.6.1. Principe

Le peroxyde d'hydrogène, un dérivé non radicalaire de l'oxygène, est considéré comme toxique pour les cellules en raison de sa capacité à favoriser la formation de radicaux hydroxyles. Parmi les méthodes couramment utilisées pour évaluer la capacité de piégeage du peroxyde d'hydrogène, l'une repose sur la mesure de l'absorption de cette molécule dans le spectre UV. Lorsque des composés piègeurs réduisent la concentration de H₂O₂, l'absorbance à 230 nm diminue également. Cependant, il est fréquent que les échantillons présentent aussi une absorption à cette longueur d'onde, ce qui nécessite l'application d'une mesure à blanc pour obtenir des résultats précis (Heathcock, 1990).

III.2.2.6.2. Mode opératoire

L'essai de dégradation du peroxyde d'hydrogène a été réalisé selon la méthode de **Ruch *et al.* (1989)**. Une solution de peroxyde d'hydrogène à 2 mM a été préparée dans un tampon phosphate à 50 mM (pH 7.4). Des solutions contenant de l'extrait de GFCO, de la poudre d'écorce de grenade, de ferox ou de l'acide ascorbique comme témoin positif (concentrations allant de 25 à 200 μ g/mL), ont été préparées dans de l'eau distillée.

Des aliquotes de 0.1 mL de ces solutions ont été transférés dans des fioles, et leur volume a été complété jusqu'à 0.4 mL avec le tampon phosphate. Ensuite, 0.6 mL de la solution de peroxyde d'hydrogène a été ajouté à chaque fiole. Les échantillons ont été soumis à une agitation au vortex et l'absorption a été mesurée à 230 nm après 10 minutes d'incubation, en utilisant comme référence une solution témoin composée uniquement du tampon phosphate.

La capacité des extraits à neutraliser le peroxyde d'hydrogène a été quantifiée selon l'équation suivante :

$$\% \text{ H}_2\text{O}_2 \text{ neutralisé} = \frac{AC-AS}{AC} \times 100$$

AC : absorbance du témoin

AS : absorbance de l'échantillon

III.2.2.7. Mesure de l'activité astringente

III.2.2.7.1. Principe

Le principe du test d'astringence par précipitation du lait repose sur la capacité des substances astringentes à provoquer la coagulation des protéines du lait, en particulier la caséine. Lorsque les substances astringentes entrent en contact avec les protéines laitières, elles induisent une agrégation et une précipitation de ces protéines, formant ainsi un granule (**Ilboudo et al., 2012**). Ce test reflète l'activité vaso-constructive du produit et donc, comme facteur essentiel dans l'induction de l'hémostase.

III.2.2.7.2. Mode opératoire

Les propriétés astringentes ont été évaluées en utilisant différents échantillons : les poudres d'écorces de grenade et de ferox, le mélange GFCO, l'extrait de thé vert comme témoin positif et de l'eau physiologique comme témoin négatif. Les échantillons ont été préparés à des concentrations de 5 %, 2.5 % et 1 % par dilution dans l'eau distillée.

Pour chaque test, 1000µL de l'échantillon dilué ont été placés dans un tube à essai, auxquels 100µL de lait ont été ajoutés. Les mélanges ont été ensuite homogénéisés et laissés en repos en position verticale pendant 3 minutes. La séparation des phases a été facilitée par une centrifugation des tubes à 3000 tours par minute pendant 1 minute (**Klotoe, 2012**).

III.2.2.8. Le test de recalcification du plasma

III.2.2.8.1. Principe

Le temps de recalcification plasmatique (PRT) a été mesuré pour déterminer l'effet induit par l'échantillon dans le temps de coagulation du plasma pauvres en plaquettes (PPP) après l'activation de la prothrombine (facteur II) en ajoutant le Ca^{2+} (Elahi *et al.*, 2014). Le temps nécessaire à la formation d'un caillot dans le plasma après l'ajout de CaCl_2 est mesuré. Ce temps est représentatif de la fonction globale du produit testé dans l'arrêt du saignement (Mimuro *et al.*, 2008).

III.2.2.8.2. Mode opératoire

1. Préparation du plasma pauvre en plaquette

Doit être réalisée moins de 2 heures après le prélèvement (**figure 21**) :

Centrifuger le ou les tubes citratés 15 min 2 000 à 2 500 g dans une centrifugeuse thermostatée de 15 à 24°C, décanter rapidement le plasma, en laissant environ un demi cm de plasma au-dessus de la couche cellulaire des globules blancs et plaquettes.

S'il y a plusieurs tubes citratés, transvaser les plasmas dans un tube à hémolyse ou un tube Falcon.

Centrifuger ce tube 15 min 2000 à 2 500g dans une centrifugeuse thermostatée de 15 à 24°C, aliquoter en fractions de 0.5 à 1mL sans prendre le fond du tube (débris cellulaires).

Congeler rapidement à -70°C si possible ou rapidement à -20° C (Jeanpierre, 2017).

Figure 21 : Préparation du plasma pauvre en plaquettes.

2. Le protocole

Dans le cadre de l'expérimentation, les échantillons sélectionnés sont les poudres d'écorces de grenade et de ferox, l'extrait GFCO, le Dicynone (250mg/2mL, solution injectable, médicament hémostatique systémique, Sanofi, France) comme témoin positif et le NaCl comme témoin négatif.

Le PPP et une solution de chlorure de calcium (CaCl_2) à 0,025 M ont été incubé a 37°C pendant 30 minutes. Suite à l'incubation, chaque tube a été rajouté de 250µL PPP et 250µL de chaque échantillon. Ensuite, 250µL d'une solution de chlorure de calcium (CaCl_2) à 0.025 M

ont été ajoutés à chaque échantillon et le temps de coagulation a été déterminé par le biais d'un chronomètre (Elahi *et al.*, 2014).

III.2.3. Les analyses *in vivo*

III.2.3.1. Constitution des lots de rattes

Les rattes ont été aléatoirement réparties en quatre groupes distincts. Chaque ratte a été identifiée individuellement à l'aide de couleurs uniques (bleu / noir), facilitant ainsi leur traçabilité tout au long de l'expérimentation.

Le groupe 1 : a été désigné comme groupe témoin négatif, n'ayant pas été soumis à aucune induction ni traitement expérimental, gavé quotidiennement à l'eau physiologique (0.1 mL).

Le groupe 2 : a été désigné comme groupe témoin positif, a subi une induction des hémorroïdes (COP et à l'acide acétique) sans recevoir de traitement, gavé quotidiennement à l'eau physiologique (0.1 mL).

Le groupe 3 : a subi une induction des hémorroïdes (COP et à l'acide acétique) et était traité avec une crème pharmaceutique (TITANORÉÏNE à la lidocaïne 2%), gavé quotidiennement à l'eau physiologique (0.1 mL).

Le groupe 4 : considéré comme le groupe expérimental, a été exposé à l'induction (COP et à l'acide acétique) des hémorroïdes et a reçu un traitement combiné : topique systémique avec GFCO (par insertion anorectale de 0.5g/deux fois par jour, espacés de 6 heures et par application locale 0.5g/ cm²/deux fois par jour) et gavage oro-gastrique quotidien avec (10⁸ UFC/0.1 mL) la souche probiotique *Lactocaseibacillus rhamnosus* SL42.

- Réactivation de la souche

Pour la réactivation de la souche, une inoculation de 100µL de la souche a été réalisée dans 10 mL de bouillon MRS dans des conditions de stérilité rigoureuses. Les tubes contenant la souche ont été placés dans une boîte spécialement conçue dotée d'un sachet anaérocult, assurant ainsi un environnement anaérobie. Par la suite, cette boîte a été transférée dans un incubateur maintenu à une température de 37°C pendant une durée de 18 à 24 heures. Toutes les étapes ont été minutieusement réalisées dans un environnement stérile, avec une désinfection de la paillasse à l'eau de Javel, une stérilisation soigneuse du matériel, et un travail effectué à proximité d'un bec Bunsen pour maintenir des conditions aseptiques.

- **Préparation de la souche pour gavage**

Pour effectuer la préparation du probiotique, les étapes suivantes ont été minutieusement suivies dans un environnement stérile. Tout d'abord, les tubes contenant la souche ont été récupérés de l'incubateur et traités selon un protocole rigoureux. Ils ont ensuite été soumis à une série de manipulations comprenant l'utilisation d'un agitateur pour garantir une dispersion homogène, suivi d'une centrifugation à une vitesse spécifique afin de séparer le bouillon MRS du culot contenant la souche. Par la suite, le bouillon MRS a été soigneusement éliminé à l'aide d'une micropipette, puis traité avec une solution appropriée pour sa neutralisation. Un rinçage méticuleux à l'eau physiologique stérile a été effectué sur le culot bactérien pour éliminer toute trace résiduelle de MRS. En parallèle, la concentration de la souche a été ajustée avec précision (10^8 UFC/0.1 mL).

- **Méthode de gavage**

Afin de garantir le bien-être des rats lors des expériences en laboratoire, des techniques spécifiques de manipulation (**figure 22**) et de gavage ont été mises en œuvre.

Le gavage était réalisé à l'aide d'une seringue équipée d'une canule, un tube fin et souple. Cette canule est délicatement insérée dans l'œsophage du rat jusqu'à l'estomac. Les lots sont gavés 7 jours avant l'induction et pendant toute l'expérimentation qui a duré 14 jours.

Figure 22 : Gavage des rattes avec le probiotique.

III.2.3.2. Induction des hémorroïdes

III.2.3.2.1. Des hémorroïdes internes par application du COP

Un coton-tige est imbibé de 100 μ L de COP et est inséré délicatement dans l'anus de la ratte et maintenu en place pendant deux minutes. Cette procédure (**figure 23**) provoque une irritation et une inflammation des muqueuses rectales, simulant les conditions des hémorroïdes internes humaines.

III.2.3.2.2. Des hémorroïdes externes par application de l'acide acétique

Les mêmes rats, ayant déjà subi l'induction des hémorroïdes internes, sont préparés pour la deuxième étape. Cette continuité permet de créer un modèle combiné des hémorroïdes internes et externes, reflétant mieux les conditions cliniques humaines.

Un coton-tige est imbibé d'acide acétique à 99 % et a été appliqué sur la partie externe et adjacente (zone de 2 cm²) à l'anus du rat pendant 40 secondes. Cette application provoque une inflammation immédiate et une irritation des tissus cutanés externes. Après un bref intervalle, le coton-tige est réimbibé d'acide acétique est de nouveau appliqué sur la même zone pendant 40 secondes supplémentaires. Cette double application en un total de 80 secondes intensifie l'inflammation et la congestion vasculaire, recréant ainsi les symptômes des hémorroïdes externes.

A la suite des deux étapes, les rattes sont surveillées. Des signes de développement des hémorroïdes interne et externes, tels que gonflement, rougeur et saignement, ont été enregistrés. Les rattes peuvent également montrer des signes de douleur ou de gêne, indiquant l'efficacité de l'induction.

Figure 23 : Induction des hémorroïdes internes par COP.

III.2.3.3. Traitement des hémorroïdes chez les rattes Wistar

Dans le cadre de cette étude, deux groupes de rattes Wistar ont été traités pour évaluer l'efficacité de différentes formulations sur les hémorroïdes induites expérimentalement. Les méthodes de traitement sont détaillées comme suit :

Le groupe 3 a reçu un traitement avec la crème pharmaceutique TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% connu dans le traitement des hémorroïdes grâce à ces propriété anesthésique et cicatrisante. Elle contient des carraghénates et des extraits d'algues qui facilitent le passage des selles et le besoin d'évacuation. Ils aident également à retenir, au niveau de la zone anale, les autres composants protecteurs contenus dans la crème. Elle est la seule crème anti-hémorroïdaire contenant de la lidocaïne qui soulage la douleur en 15 minutes environ. Elle permet de protéger et de lubrifier la muqueuse située au niveau de l'anus et protège cette muqueuse des agressions.

La crème TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% a été appliquée deux fois par jour, avec un intervalle de six heures entre chaque application à l'aide d'une seringue spécialement fabriquée pour appliquer la crème, permettant une application précise et contrôlée du produit

sur les zones affectées. Le traitement a été administré à la fois en interne et en externe pour cibler les hémorroïdes chez les rattes

Au quotidien, le mélange GFCO a été appliqué deux fois, avec un écart de six heures entre chaque application. L'administration minutieuse du mélange a été assurée à l'aide d'une seringue, garantissant une précision d'application. Le traitement a été administré à la fois en interne et en externe pour cibler efficacement les zones spécifiques.

Tous les lots des rattes traités ont suivi un traitement de 14 jours sans interruption.

III.2.3.4. Analyse microbiologique des fèces

Pour mener à bien notre étude, nous avons effectué une analyse microbiologique. La **figure 26** ci-dessous détaille les différentes étapes de ce processus :

L'analyse des matières fécales est essentielle pour étudier la composition microbienne de l'intestin. Cette étude se concentre sur l'isolement et la caractérisation des bactéries présentes dans les matières fécales de rattes avant l'induction de la maladie et après la fin de l'expérimentation. L'analyse a été faite comme suit :

Figure 24 : Les différentes étapes de l'analyse microbiologique des fèces.

1. Prélèvement des échantillons : Les échantillons de matières fécales ont été collectés directement de l'anus des rattes dans des conditions stériles et en évitant le maximum l'air ambiant.
2. Deux bouillons différents ont été utilisés : le MRS et l'eau peptonée (solution d'enrichissement)
3. Après une période de 24h
4. Les tubes ont été agités à l'aide d'un vortex afin d'obtenir une solution homogène.
5. La préparation des solutions de dilution s'est déroulée en deux étapes distinctes :
Les dilutions ont été préparées en série d'échantillons à des concentrations de 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} .
6. Les boîtes de pétrie stériles ont été réparties en quatre sections pour déposer les dilutions allant de 10^{-10} à 10^{-7}
7. La gélose nutritive et l'MRS agar ont été fondus et coulés dans les boîtes de Pétri.
8. 10 μ L ont été prélevés de chaque tube Eppendorf

9. Ensemencement sur milieux de culture :

- MRS-agar et de la gélose nutritive.

10. Incubation : les boîtes ont été ensuite incubées à une température de 37°C pendant 48 à 72h.

11. Observation et comptage : les boîtes ont été examinées après incubation pour observer et compter les colonies.

III.2.3.5. Sacrifice, histologie et prise de photos

Après 14 jours de traitement, les animaux ont été sacrifiés le matin du 15^{ème} jour après un jeûne de 12 heures, le chloroforme a été utilisé comme un agent anesthésiant.

Les organes de l'appareil digestif (intestins, côlon, rectum), le foie, les reins et la vessie ont ensuite été prélevés, pesés, rincés avec l'eau physiologique puis fixés dans le formol à 10% pour l'étude histologique (**figure 25**). Cette dernière a été réalisée par coloration HE (l'Hématoxyline-Eosine) par un laboratoire étatique (laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Makour Hamou, wilaya d'Ain Defla). Les organes prélevés ont été soumis aux différentes étapes successives selon la méthode de **Hould (1984)**.

Les lames histologiques ainsi préparées ont été observées au laboratoire de la faculté de médecine Kharouba (univ. Mostaganem) à l'aide d'un microscope optique équipé d'une caméra couleur numérique (Optika Vision Lite 2.1, Italie). Les images capturées présentaient une résolution de 600 pixels, assurant une haute qualité visuelle pour la description détaillée des coupes.

III.2.3.6. Calcul du coefficient recto-anal

Le poids corporel des ratte a été enregistré chaque deux jours et pendant toute la période d'expérimentation. Après le sacrifice, le poids du rectum a été noté et le coefficient recto-anal a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Calcul du coefficient recto-anal} = \text{poids du tissu recto-anal (mg)} / \text{poids de l'animal (g)}$$

Figure 25 : Sacrifice et prélèvements d'organes.

III.2.3.7. Analyse statistique

La moyenne \pm l'écart-type a été utilisée pour présenter les données de chaque expérience en vue de la mise en œuvre de l'analyse statistique (SPSS statistics 26, USA). La signification statistique a été déterminée par le test t Student, Les différences à $P < 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.

IV.1. Rendement de l'extraction

Le résultat relatif au rendement obtenu de l'extraction des ingrédients actifs du GFCO est illustré dans la **figure 26**. Le méthanol pur a été utilisé comme solvant.

Le rendement calculé était égal à 41 % par rapport à 10 g de la masse initiale de GFCO.

Dans les travaux de **Benguiar (2020)** et de **Bentabet *et al.* (2023)**, les rendements d'extraction de principes actifs à partir d'écorces de grenades ont révélé des taux similaires à celui du GFCO (41 et 40 %, respectivement).

D'une manière générale, le rendement moyen d'extraction est considéré comme un indicateur des effets des conditions d'extraction, comme : les conditions de séchage, la méthode d'extraction utilisée, la nature du solvant, la durée d'extraction et les métabolites secondaires présents (**Do *et al.*, 2014**). De plus, la variation dans le rendement peut être attribuée à la partie de la plante étudiée et à l'origine géographique spécifique de cette espèce (**Mansouri *et al.*, 2011; Bouslamti *et al.* (2022)**).

Figure 26 : Extrait méthanolique à base de principes actifs de GFCO.

IV.2. Teneur en composés phénoliques dans l'extrait GFCO

L'analyse quantitative des polyphénols et des flavonoïdes dans l'extrait méthanolique de GFCO est illustrée dans la **figure (a27)**. Les teneurs ont été calculées à partir des équations de régression linéaire de chaque courbe d'étalonnage exprimée en mg équivalent : d'acide gallique par g de la matière sèche (mg EAG/g MS) pour les polyphénols et en mg équivalent de quercétine par g de la matière sèche (mg EQ/g MS) pour les flavonoïdes (**figure b27**).

Nos résultats montrent que la concentration de polyphénols totaux était de l'ordre de 183.04 mgEAG/10g MS, tandis que celle des flavonoïdes était de 61.8 mgEQ/10g MS.

Dans le travail de **Benguier (2020)**, la teneur en composés phénoliques totaux de l'extrait méthanolique était deux fois plus élevée comparée à notre résultat (de l'ordre de 379.61 mgEAG/10g). Celle des flavonoïdes était moins prononcée de l'ordre de 50.95 mg EQ/10g MS.

(Sabraoui et al., 2020) ont rapporté des taux de polyphénols totaux de l'écorce de grenade variaient entre 204,59 et 224,39 mg de EAG/g de poids sec, cette valeur est l'égerment supérieure a notre résultat

D'autre auteurs ont démontré des valeurs très élevées calculées sur des extraits méthanoliques d'écorces de grenades seules: entre 2569.44 et 2861.11 mg EAG/10g poids sec pour les polyphénol, et entre 1441.6 et 2150.4 mg EQ/10 g poids sec pour les flavonoïdes (**Okumuş et Bakkalbaşı, 2021**). Dans un autre travaille sur les écorces de grenade **Mall et Patel (2023)** ont calculé des teneurs en flavonoïdes se rapprochant (2.28 à 63.2 mg de EAG/g) de notre résultat.

Nos résultats trouvés reflètent la richesse en polyphénols et flavonoïdes d'autre ingrédients actifs tel que la poudre Ferox, l'huile d'olive extra-vierge et de cire d'abeille.

Pour ce qui est de la poudre de gel de Ferox, **Zapata et al. (2013)** ont trouvé une quantité en polyphénols variant de 0.8 à 1.4 mg/ 10g. Le contenu en Flavonoïdes de cette même poudre était estimé à 8.57 mgEQ/g (**Wintola et Afolayan, 2011**)

D'après l'étude de **Metlef (2021)**, l'huile d'olive contient environ 0.074 mg EAG/g de polyphénols et seulement 0.003 mg EQ /g de flavonoïdes.

La concentration en composé phénoliques dans la cire d'abeille semble être inférieure à 1mg/g comme ça a été rapporté par **Sawicki et al. (2022)**.

Les différences rapportées dans la littérature entre les quantités de polyphénols et de flavonoïdes peuvent être reliées à des facteurs tels que : la partie de la plante étudiée, le stade de maturité, la région de culture, la richesse du sol, les pratiques de culture utilisées, le stockage, ainsi que les différences relative à la procédure d'extraction (**Okumuş et Bakkalbaşı, 2021**).

Figure 27 : Taux de concentration de polyphénols (mg EAG/g) et concentration de flavonoïdes (mg EQ/g) **(a)**. Courbe d'étalonnage à l'acide gallique (AG) et à la quercétine **(Q) (b)**.

IV.3. Évaluation du pouvoir antioxydant

L'activité antioxydante de l'extrait **GFCO** était évaluée par deux tests qui sont : le test de réduction du radical libre DPPH et la méthode de réduction du fer FRAP. Les activités antioxydantes ont été exprimées en IC_{50} pour DPPH et EC_{50} pour FRAP. Il convient de noter que plus la valeur de l' IC_{50} est faible plus l'activité antioxydante du produit est élevée.

IV.3.1. DPPH

Dans cette étude, nous avons comparé les propriétés antioxydantes de l'extrait GFCO à celle de l'acide ascorbique pur (**figure a28**). Les résultats des IC_{50} sont représentés dans **la figure b28**.

D'après le **Tableau 4**, le pourcentage d'inhibition de l'extrait varie de 16.5 à 51.2%. Ce pourcentage d'inhibition élevé (51.2%) était enregistré avec la concentration 500 μ g /mL et semble très appréciable. Dans l'étude de **Mercimek Takci et al. (2020)** qui ont étudié les propriétés du mélange de 13 plantes, utilisé comme médicament anti-hémorroïdaire, les valeurs de pourcentage d'inhibition variaient de 2.87 à 86.67 % et dont la valeur maximale était calculée pour la concentration de 100 mg/mL.

IV.3.1.1. Évaluation de l' IC_{50}

L'extrait GFCO a enregistré une valeur IC_{50} de l'ordre de 0.46mg/mL à la différence de l'acide ascorbique qui marque une valeur plus faible (0.24mg/mL). Cette valeur IC_{50} de GFCO pourrait être expliquée par son contenu en écorces de grenades, de Ferox et de cire d'abeille.

L'activité antioxydante d'écorces de grenades seules était estimée à 0.50mg/mL dans le travail de **Abdel Motaal et Shaker (2011)**. En revanche, des valeurs plus élevées IC_{50} (0.84 mg/mL) ont été rapportés pour des variétés de grenades tunisiennes (**Ami et al., 2017**).

La valeur IC_{50} de l'extrait méthanolique de feuilles de Ferox était de l'ordre de 0.086mg/mL dans le travail de **Wintola et Afolayan (2011)**. Alors dans une autre étude, l'activité anti-radicalaire DPPH de Ferox a montré une valeur d' IC_{50} de 0.52mg/mL (**Haroon et al., 2018**)

Tableau 4 : Les pourcentages d'inhibition de l'extrait GFCO et l'acide ascorbique par déduction de la courbe de pourcentage d'inhibition.

Figure 28 : courbe de pourcentage d'inhibition DPPH de l'acide ascorbique et du pourcentage d'inhibition DPPH du GFCO **(a)**. Valeur de IC₅₀ µg/ml du GFCO et de l'acide ascorbique **(b)**.

IV.3.2. FRAP

IV.3.2.1. Évaluation de EC₅₀

L'extrait GFCO a exhibé une valeur de EC₅₀ de l'ordre de 0.045mg/mL à la différence de l'acide ascorbique qui reflétait une valeur avoisinante, de l'ordre de 0.035mg/mL **(la figure b29)**. Les résultats relatifs au pouvoir réducteur de fer FRAP de l'acide ascorbique et de l'extrait GFCO est représenté dans la **figure (a29)**.

Dans le travail de **Benguiar (2020)**, le pouvoir réducteur des extrait méthanolique issus des écorces de grenades EC₅₀ était estimé à 0.08mg/mL. Sur le même type végétale, **Belkacem et al. (2014)** ont trouvé une EC₅₀ de l'ordre de 1.09mg/mL, calculé à partir d'extrait hydro-méthanolique

Figure 29 : Résultats relatifs au pouvoir réducteur de fer FRAP de l'acide ascorbique et de l'extrait GFCO **(a)**. Les valeurs EC₅₀ mg/mL de l'extrait GFCO et de l'acide ascorbique **(b)**.

IV.3.3. H₂O₂

La figure (a30) montre les courbes de pourcentage de piégeage de H₂O₂ pour la poudre d'écorces de grenades et de Ferox, l'extrait GFCO et l'acide ascorbique. Les résultats indiquent que pour un pourcentage d'inhibition à 50µg/mL, la poudre a enregistré une valeur de 52.9%, l'extrait GFCO une valeur de 70.1% et une valeur de l'ordre de 80% pour l'acide ascorbique.

L'étude effectuée par **Borah et Saikia (2020)** mettant en évidence l'activité anti-hémorroïdaire d'une préparation traditionnelle indienne a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 53.12%. Cette valeur est identique à celle de la poudre étudiée dans notre travail, mais reste inférieure à celle de l'extrait méthanolique de GFCO.

IV.3.3.1. Évaluation de l'IC₅₀

Les résultats montrent que tous les échantillons testés étaient capables de piéger les radicaux libres et toxiques du H₂O₂. L'extrait GFCO dépasse légèrement la poudre testée dont les valeurs étaient estimées 0.047 et 0.031 mg/mL, respectivement. Ces valeurs restent cependant, inférieures à l'acide ascorbique pur qui a enregistré une IC₅₀ de 0.005 mg/mL (**la figure b30**).

Borah et Saikia (2020) a démontré que IC₅₀ des extraits méthanoliques présentent une bonne activité antioxydante avec une valeur de 0.2 mg/mL. Ce résultat reste largement inférieur comparé à nos résultats.

Figure 30 : Résultats relatifs au pouvoir piégeur des radicaux toxiques du H₂O₂ par l'acide ascorbique (AA), la poudre GFCO et l'extrait méthanolique GFCO (**a**). Les valeurs IC₅₀ mg/mL de l'acide ascorbique, de la poudre GFCO et de l'extrait GFCO (**b**).

IV.4. Activités astringentes

L'évaluation des propriétés astringentes des différentes substances testées incluant la poudre d'écorces de grenades et de Ferox, de l'extrait méthanolique GFCO, le thé vert (témoin positif) et l'eau physiologique (témoin négatif) est résumée dans **la figure (31)**

Le thé vert et la poudre ont montré une coagulation complète à toutes les concentrations testées (1, 2.5 et 5%, P/V) en formant des précipités denses et bien limités. Tandis que l'extrait GFCO a révélé une coagulation médiocre à la concentration de 1%.

Nos résultats s'accordent avec ceux de l'étude de **Kusumawati *et al.* (2022)** dont les résultats ont reflété une coagulation identique avec la préparation anti-hémorroïdaire GPLE à 5%.

Figure 31 : Résultats de l'activité astringente de la poudre d'écorces de grenades et de Ferox, de l'extrait méthanolique GFCO, le thé vert (témoin positif) et l'eau physiologique (témoin négatif) aux concentrations testées (1, 2.5 et 5%, P/V).

IV.5. Mesure du temps de recalcification du plasma

Dans le cadre de l'étude, les échantillons utilisés pour ce test de recalcification comprennent : la poudre GFCO (composée seulement d'écorces de grenades et de poudre de Ferox), le Dicynone (témoin positif) et une solution saline NaCl (témoin négatif).

Le temps de recalcification pour chaque échantillon est résumé dans le **tableau 5**

Les résultats montrent que la poudre a eu un effet significatif sur le temps de recalcification, le réduisant à 1.95 min. En revanche, le Dicynone a montré une réduction du temps de recalcification, mais à un degré moins avec un temps de 2.3 min. Ceci reflète une probable action antihémorragique de la poudre testée dans le cadre de ce travail permettant de la tester *in vivo*.

La comparaison des temps de recalcification du plasma par la poudre et par le Dicynone a permis de calculer une réduction significative du temps de recalcification de l'ordre de 15.21%. Une étude similaire proposant un traitement contre les hémorroïdes, nommé GPLE, a calculé un résultat de l'ordre de 0.46 min par rapport à celle du médicament acide tranexamique de l'ordre de 2.12±0.19 min avec un pourcentage de différence de 78.3% (**Kusumawati *et al.*, 2022**).

Tableau 5 : Effet des échantillons sur la recalcification du plasma pauvre en plaquettes.

IV.6. Le dénombrement des bactéries LAB et de la flore totale mésophile dans les fèces

Les résultats relatifs aux charges bactériennes LAB et totale sont illustrés dans **la figure 32A et B.**

Les valeurs traduisent une nette évolution dans la charge des bactéries lactiques (**figure 32A**) dans le groupe G4 qui a reçu par gavage la souche probiotique *L. rhamnosus* SL42. Ceci pourrait consolider une très bonne adhésion de cette souche sur la muqueuse intestinale. En effet, (**Keddar et al., 2023**) a rapporté une très bonne capacité d'adhésion et de survie de cette souche chez la ratte wistar.

Cette charge bactérienne reste inchangée dans le groupe témoin G1 comparée à la charge initialement quantifiée avant l'induction.

Le groupe avec les hémorroïdes induites et non traité G2 enregistre le taux le plus bas. De même, le groupe traité à la crème TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% à la lidocaïne 2% G3 semble être agressif à la survie des bactéries lactiques et enregistre aussi un taux bas. Il convient de remarquer que l'induction altère le microbiote intestinal originel des rattes.

Les résultats de la FTAM confirment ceux des bactéries lactiques (**figure 32B**) où probablement les FTAM du groupe G4 est étroitement liée à leur charge en LAB élevée.

Toutefois, le groupe témoin positif G2 semble justifier sa charge de FTAM élevée par la présence d'autres bactéries pathogènes associées à l'inflammation.

Figure 32 : Nombre de bactéries déterminé par la technique de l'ensemencement (log UFC/mL). **(A)** bactéries lactiques « LAB », **(B)** flores aérobies mésophiles « FTAM ». * $P \leq 0.05$. G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% et G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42.

IV.7. Examinations macroscopique et microscopique des rectums

IV.7.1. Aspect macroscopique des hémorroïdes induites

Le modèle pathologique d'hémorroïdes a été créé avec succès chez la ratte Wistar par applications interne d'huile de croton et externe d'acide acétique dans la région ano-rectale. L'apparition des symptômes d'hémorroïdes ont été enregistrés par prise de photo (**figure 33**) chaque 1, 3, 7 et 14 jours post-induction (J0 : le jour de l'induction). De même, l'évolution de la cicatrisation des zones affectées était suivie.

Comme le montre **la figure 33**, au jour 3, il n'y a pas eu de différence significative dans la fermeture de la plaie entre les groupes, ceci pourrait être expliqué par la couverture et l'adhésion de la pommade sur la blessure. Avec l'allongement du temps de traitement au 7^{ème} jour, la zone de la blessure dans les deux groupes G3 et G4 a diminué. Cependant, après sept jours de traitement le taux de contraction de la pommade GFCO (fermeture de la plaie) était significativement plus rapide que celui du groupe G3. Au jour 14, le taux moyen de cicatrisation de la blessure dans le groupe traité à la pommade GFCO était de 90 %, alors que celui du groupe G3 traité à la *TITANORÉÏNE* a la *lidocaïne* 2% était de < 80%. Ce taux de guérison plus rapide est attribué aux propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes de la souche SL42 et des ingrédients actifs de la pommade. Cette action déclenche la prolifération des fibroblastes, facilite la déposition ordonnée du collagène dans la plaie, stimule l'augmentation des niveaux de synthèse naturelle de l'acide hyaluronique sur le site de la blessure (**Paul et Sharma, 2004**).

Il est important de noter qu'aucun érythème ou œdème n'a été observé sur la zone affectée pendant la cicatrisation, ce qui indique en outre que la pommade GFCO a de bons effets antibactériens et une biocompatibilité avec la muqueuse.

Figure 33 : Photos illustrant l'évolution de la cicatrisation des plaies d'hémorroïdes induites. J0 : C'est le jour de l'induction, J1, J3, J7 et J14 : 1, 3, 7 et 14 jours après l'induction, respectivement. G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la *TITANORÉÏNE* a la *lidocaïne* 2% et G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42. Les chiffres à droite indiquent les scores de sévérité après 14^{ème} jour de traitement

IV.7.2. Aspects des rectums frais

L'aspect macroscopique des rectums frais et incisés est illustré dans la **figure 34**. Le groupe témoin positif non traité (G2) a présenté une inflammation sévère et rougeur de la zone ano-rectale enflée. Cette zone était légèrement moins prononcée à la fin de l'étude (14^{ème} jour) dans le groupe traité à la crème pharmaceutique. Par ailleurs et au même temps fixé, les groupes G1 et G4 qui correspondent respectivement : aux rattes témoins non sujettes à l'induction et celles traité topiquement à la pommade GFCO et oralement par la souche probiotique SL42, présentaient tous les deux une muqueuse normale (des coefficients ano-rectaux normaux et égaux).

Figure 34 : Rectums des rattes ayant subis une induction des hémorroïdes par COP- acide acétique.

*G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% ; G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42. Les chiffres indiquent les coefficients ano-rectaux rapportés au poids corporel. (*P≤0.05, **P≤0.01).*

IV.7.3. Histologie des rectums

L'épaisseur de la *mucosa* et celle de la couche circulaire interne de *muscularis externa* ont été examinées à partir des photos (**figure 35**) pour décrire l'effet des différents traitements.

Figure 35 : Sections ano-rectales des rattes ayant subis une induction des hémorroïdes par COP- acide acétique. (a) : les différents groupes étudiés x40 ; (b) : groupe témoin positif x100. *G1 : groupe témoin négatif ; G2 : groupe témoin positif ; G3 : groupe traité à la TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2% ; G4 : groupé traité à la pommade GFCO et gavé par SL42. La flèche rouge indique l'épaisseur de la mucosa.*

L'induction à l'huile de croton et à l'acide acétique a apparemment induit une inflammation et une hypertrophie des cellules de calciformes, de la *mucosa* et de la couche circulaire interne de *muscularis externa* dans le groupe témoin positif G2 comparé au groupe normal G1.

Le traitement à la pommade GFCO (G4) comparé à la crème *TITANORÉÏNE a la lidocaïne 2%* (G3) a significativement conservé les structures de la *mucosa* et de la couche circulaire interne de *muscularis externa* où leurs épaisseurs étaient normales.

D'autres symptômes ont été observés dans la *mucosa* et *muscularis externa* comme la présence de zones d'hémorragie et l'infiltration de cellules inflammatoires (**Figure 34 et 35**), ce qui reflète la gravité de l'inflammation dans les muqueuses de la région anorectale. Les traitements à la pommade GFCO G4 ou à la crème pharmaceutique G3 ont montré une réduction significative de la zone hémorragique et du nombre de cellules inflammatoires par rapport au groupe témoin positif (G2). En outre, la thérapie combinée à la pommade GFCO et au probiotique SL42 a également réduit considérablement le nombre de cellules nécrotiques par rapport au témoin positif (G2).

L'huile de croton a une forte propriété irritante dans la peau et les muqueuses et est généralement utilisé pour induire des hémorroïdes chez les rongeurs. Dans cette étude, nous avons utilisé un modèle d'hémorroïde de rat Wistar induit par l'huile de croton et renforcé par de l'acide acétique pur pour examiner l'action d'une pommade de la médecine algérienne ancienne *in vivo*.

Nos résultats consolident fortement l'utilisation ethnomédicale de la pommade GFCO dans le traitement topique des hémorroïdes.

La libération de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines, les leucotriènes, le TNF- α , l'oxyde nitrique et la bradykinine après une induction à l'huile de croton a été rapporté dans la littérature. Ces facteurs régulent l'activation des fibroblastes, des cellules endothéliales, des monocytes, des lymphocytes et des neutrophiles, ce qui entraîne une inflammation sévère et des hémorroïdes (**Azeemuddin et al., 2014; Faujdar et al., 2019**).

Toutefois, certains flavonoïdes ont été rapportés avoir posséder des activités anti-inflammatoires (**Hosek et Smejkal, 2015**).

GFCO contient divers composés, y compris les flavonoïdes et les polyphénols, qui peuvent directement ou par synergie réguler l'expression et la fonction de ces médiateurs inflammatoires, mais des recherches supplémentaires sur les constituants chimiques sont nécessaires pour révéler les mécanismes détaillés de cette pommade traditionnelle

CONCLUSION

Les hémorroïdes sont une affection courante du canal anorectal, caractérisée par l'inflammation et la dilatation des veines hémorroïdaires. Cette condition peut causer des symptômes gênants tels que douleurs, démangeaisons et saignements

Cette recherche s'est concentrée sur l'évaluation des traitements traditionnels des hémorroïdes à travers l'utilisation de plantes médicinales et des modèles animaux. Le traitement des hémorroïdes par des méthodes traditionnelles repose sur l'utilisation de plantes médicinales connues pour leurs propriétés astringentes, anti-inflammatoires et cicatrisantes. Cette étude a utilisé une pommade de la pharmacopée algérienne combinée à une prise orale de probiotiques SL42 sur des rattes Wistar présentant des hémorroïdes induites chimiquement, afin d'évaluer son efficacité thérapeutique et renforcer son action antiinflammatoire.

Les résultats obtenus ont confirmé la réussite du modèle animal, le traitement a montré une réduction significative de l'inflammation et des symptômes hémorroïdaires chez les rattes traitées par rapport aux groupes témoins. L'utilisation de la pommade à base de plantes médicinales et des probiotiques a non seulement favorisé la cicatrisation des tissus mais a également amélioré le confort général des animaux, validant ainsi l'efficacité de l'approche traditionnelle dans le traitement des hémorroïdes.

Les analyses histologiques ont révélé une réduction de l'œdème, de l'inflammation, et une régénération accélérée des tissus. Les coupes histologiques ont montré que la pommade GFCO préservait les structures de la mucoosa et de la muscularis externa, réduisait les zones hémorragiques et l'infiltration de cellules inflammatoires, et diminuait le nombre de cellules nécrotiques.

Les résultats les plus importants incluent le test de recalcification du plasma, qui a démontré une réduction du temps indiquant une meilleure efficacité dans l'arrêt du saignement. De plus, les tests d'activité antioxydante ont révélé que l'extrait GFCO avait une activité antioxydante appréciable, l'activité réductrice du fer a également montré des résultats prometteurs, indiquant une bonne capacité à piéger les radicaux libres.

Les analyses microbiologiques ont montré que le traitement avec la pommade GFCO et les probiotiques a significativement amélioré le microbiote intestinal des rattes, augmentant le

nombre de bactéries bénéfiques et réduisant les pathogènes, ce qui pourrait contribuer à la réduction de l'inflammation et à la promotion de la cicatrisation.

En termes de perspectives, cette étude ouvre la voie à des recherches plus approfondies sur l'application des traitements traditionnels des hémorroïdes chez l'humain. Une exploration plus large des combinaisons de plantes médicinales et des probiotiques pourrait mener à des traitements encore plus efficaces et naturels, réduisant ainsi la dépendance aux traitements allopathiques. De plus, des études cliniques sur des patients humains seraient nécessaires pour confirmer les résultats prometteurs obtenus sur les modèles animaux. La compréhension approfondie des mécanismes biochimiques et moléculaires des constituants de la pommade GFCO pourrait également contribuer à l'élaboration de nouvelles formulations thérapeutiques optimisées.

REFERENCES

1. Abdel Motaal, A., Shaker, cherif, 2011. Anticancer and Antioxidant Activities of Standardized Whole Fruit, Pulp, and Peel Extracts of Egyptian Pomegranate. *Open Conf. Proc. J.* 5, 41–45. <https://doi.org/10.2174/2210289201102010041>
2. Adão, C.R., da Silva, B.P., Parente, J.P., 2011. A new steroidal saponin with antiinflammatory and antiulcerogenic properties from the bulbs of *Allium ampeloprasum* var. *porrum*. *Fitoterapia* 82, 1175–1180. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.08.003>
3. Altman, C., Lagneau, M., 2000. Hemorroïdes, Mst Et Autres Maladies Anales. Comment Les Soigner - Marion Lagneau, Claude Altman.
4. Amarenco, G., Senéjoux, A., 2013. Pathologies des toilettes. Springer Paris.
5. ameli, 2024. Dépistage organisé du cancer colorectal [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/eure/assure/sante/themes/cancer-colorectal/cancer-colorectal-depistage> (accessed 5.3.24).
6. Ami, Z., Zaouay, F., Lazreg-Aref, H., Soltana, H., Amira, M., Mars, M., Hammami, M., 2017. Phytochemical content, Fatty acids composition and antioxidant potential of different pomegranate parts: Comparison between edible and non edible varieties grown in Tunisia. *Int. J. Biol. Macromol.* 104. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.022>
7. Assi et al., 2012, n.d.
8. Azeemuddin, M., Viwanatha, G., rafiq, M., thippeswamy, A., Baig, M., kavya, k, Patki, P., Shyam, R., 2014. An improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006493/> (accessed 6.8.24).
9. Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luyckx, M., Vasseur, J., Cazin, M., Cazin, J.C., Pinkas, M., 1996. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittelforschung.* 46, 1086–1089.
10. Barroyer, P., 2022. Prise en charge de la maladie hémorroïdaire. *Actual. Pharm.* 61, 27–28. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.07.024>

11. Belkacem, N., Djaziri, R., Lahfa, F., El-Haci, I.A., Boucherit, Z., 2014. Phytochemical screening and in vitro antioxidant activity of various *Punica granatum* L. Peel extracts from Algeria: A comparative study. *Phytothérapie* 12, 372–379. <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0850-x>
12. Bellakhder, J., Claisse, R., Fleurentin, J., Younos, C., 1991. Répertoire des médicaments à base de plantes standards de la pharmacopée marocaine - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1809818/> (accessed 5.31.24).
13. Belon, J.-P., 2009. Les hémorroïdes. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70893-0.00022-4>
14. Benguiar, R., 2020. Effet préventif de l'écorce de grenade (*Punica granatum* L.) vis à vis du trouble oxydatif et du microbiote intestinal associés aux lésions précancéreuses chimio-induites chez le rat Wistar. (Thesis). Université de Mostaganem.
15. Berker, K.I., Güçlü, K., Tor, İ., Apak, R., 2007. Évaluation comparative des tests de capacité antioxydante basés sur le pouvoir réducteur du Fe (III) en présence de réactifs phénanthroline, *batho* -phénanthroline, tripyridyltriazine (FRAP) et ferricyanure. *Talanta* 72, 1157–1165. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.01.019>
16. Bessaguet, F., de Bandt, J.-P., Desmoulière, A., 2022. L'intestin grêle et le gros intestin [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/1500089/l-intestin-grêle-et-le-gros-intestin> (accessed 5.5.24).
17. Bhojar, P.S., Deshpande, S.A., Amle, P.N., Gomkale, K.M., Agrawal, R.N., Sunchuwar, U.P., 2020. Hemorrhoids: A Review on Herbal Treatments and Models for Pharmacological Evaluation.
18. Borah, P., Saikia, M., 2020. STANDARDIZATION AND QUALITY ASSESSMENT OF TRADITIONAL POLYHERBAL FORMULATION FOR THE TREATMENT OF HEMORRHOIDS (PILES). *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 11, 2181. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(5\).2181-92](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).2181-92)
19. Bouslamti, M., El Barnossi, A., Kara, M., Alotaibi, B.S., Al Kamaly, O., Assouguem, A., Lyoussi, B., Benjelloun, A.S., 2022. Total Polyphenols Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Leaves of *Solanum elaeagnifolium* Cav. from Morocco. *Molecules* 27, 4322. <https://doi.org/10.3390/molecules27134322>

20. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C., 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Sci. Technol.* 28, 25–30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)
21. Chen, L., Chen, R., Wei, K., 1992. [Constituents of tannins from *Euphorbia prostrata* Ait]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J. Chin. Mater. Medica* 17, 225–226, 255–256.
22. Corvaisier, M., 2016. Figure n°1 Organisation anatomique du côlon. Schéma issu de la société... | Download Scientific Diagram [WWW Document]. URL https://www.researchgate.net/figure/Figure-n1-Organisation-anatomique-du-colon-Schema-issu-de-la-societe-nationale_fig1_316953145 (accessed 5.26.24).
23. D, S., A, S., A, D., O, M., M, D., D, K., A, K., Mt, D., 2022. Epidemiology and clinical presentation of internal hemorrhoid disease in digestive endoscopy centers of e Segou. *Health Sci. Dis.* 23. <https://doi.org/10.5281/hsd.v23i7.3760>
24. Dalibon, 2019. Embolisation des hémorroïdes: un traitement naturel. *Douleurs Trait. Thérapeutique.* URL <https://centre-radiologie-interventionnelle.fr/embolisation-des-hemorroides/> (accessed 5.4.24).
25. de Parades, Zeitoun, Atienza, 2010. La fistule anale cryptoglandulaire [WWW Document]. *EM-Consulte.* URL <https://www.em-consulte.com/article/268928/la-fistule-anale-cryptoglandulaire> (accessed 5.4.24).
26. Denis, J., allaert, Nuris, E., 2002. Enquête 4 P : Prévalence de la Pathologie Proctologique en Pratique de gastro-entérologie | [WWW Document]. URL <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-de-lhepato-gastroenterologue/5-septembreoctobre-2002-copy/enquete-4-p-prevalence-de-la-pathologie-proctologique-en-pratique-de-gastro-enterologie> (accessed 5.6.24).
27. Dhiman, S., Nadda, R.K., Bhardwaj, P., 2023. Medicinal herbs from Western Himalayas for hemorrhoids treatment: A review correlating traditional knowledge with modern therapeutics. *Pharmacol. Res. - Mod. Chin. Med.* 9, 100334. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100334>
28. Didlot et al., 2018, n.d.
29. Dodi, G., 2003. Pathologies hémorroïdaires. *Acta Endosc. - ACTA ENDOSC* 33, 389–405. <https://doi.org/10.1007/BF03015754>

30. Ducuing, 2020. Fistules et abcès-proctologie | Joseph Ducuing-Toulouse [WWW Document]. URL <https://chirurgie-proctologie-toulouse.fr/fistules-et-abcès/> (accessed 5.4.24).
31. Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Abdelly, C., 2008. Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *C. R. Biol.* 331, 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2008.02.008>
32. Fathallah, N., 2019. Examen proctologique classique : toucher ano-rectal, anoscopie et rectoscopie - Hôpital Paris Saint Joseph [WWW Document]. URL <https://www.hpsj.fr/specialites/proctologie/lexamen-classique/> (accessed 5.3.24).
33. Fathallah, N., alam, amine, Rention, A.L., Greca, G., 2024. Hemorrhoidal disease: Epidemiological study and analysis of predictive factors for surgical management - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38580520/> (accessed 5.26.24).
34. Fathallah, N., Blanchard, Cellier, Marty, de Parades, 2015. Quelles sont les principales causes des saignements digestifs bas en consultation proctologique spécialisée ? [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/es/article/980664/resume/quelles-sont-les-principales-causes-des-saignement> (accessed 5.4.24).
35. Faujdar, S., Sati, B., Sharma, S., Pathak, A.K., Paliwal, S.K., 2019a. Évaluation phytochimique et activité anti-hémorroïdaire de l'écorce de *Acacia ferruginea* CC. *J. Tradit. Complement. Med.* 9, 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.02.003>
36. Faujdar, S., Sati, B., Sharma, S., Pathak, A.K., Paliwal, S.K., 2019b. Phytochemical evaluation and anti-hemorrhoidal activity of bark of *Acacia ferruginea* DC. *J. Tradit. Complement. Med.* 9, 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.02.003>
37. Fesneau, M., Champeaux-Orange, É., Hennequin, C., 2010. Cancer du canal anal. *Cancer/Radiothérapie, Atlas de radio-anatomie et aide à la délinéation - Numéro spécial SIRIADE 14*, S120–S126. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(10\)70015-9](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(10)70015-9)
38. Ganz, R.A., 2013. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 11, 593–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.020>
39. Gasparetto, J.C., Martins, C.A.F., Hayashi, S.S., Otuky, M.F., Pontarolo, R., 2012. Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: a millennial herbal medicine. *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 172–189. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01383.x>

40. Getachew, M., Belayneh, A., Kebede, B., Alimaw, Y., Biyazin, Y., Abebaw, A., Abebe, D., 2022. Medicinal plants used for management of hemorrhoids in Ethiopia: A systematic review. *Heliyon* 8, e10211. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10211>
41. Gheffour, K., Boucherit, K., Boucherit-Otmani, Z., 2015. Étude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante des extraits d'*Echinops spinosus*. *Phytothérapie* 13, 288–294. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0917-8>
42. Godeberge, P., 2007. *Traité de proctologie, Traités*. Flammarion, Paris.
43. Goldfarb, 2021, n.d.
44. Gorji, A., Khaleghi Ghadiri, M., 2002. History of headache in medieval Persian medicine. *Lancet Neurol.* 1, 510–515. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00226-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00226-0)
45. Greenspon, J., Williams, S.B., Young, H.A., Orkin, B.A., 2004. Thrombosed external hemorrhoids: outcome after conservative or surgical management. *Dis. Colon Rectum* 47, 1493–1498. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0607-y>
46. Hall, J.B., Walker, D.H., 1991. *Balanites Aegyptiaca: A Monograph*. University of Wales, Bangor, School of Agricultural and Forest Sciences.
47. Halverson, A., 2007. Hemorrhoids. *Clin. Colon Rectal Surg.* 20, 77–85. <https://doi.org/10.1055/s-2007-977485>
48. Haroon, shaah, Shahid, S., Hussain, S. amar, Raza, H., 2018. (PDF) Étude comparative de l'activité antioxydante de la fleur d'*Aloe vera* et de l'extrait de feuille d'*Aloe ferox* [WWW Document]. URL https://www.researchgate.net/publication/325931570_Comparative_Study_of_Antioxidant_Activity_of_Flower_of_Aloe_vera_and_Leaf_Extract_of_Aloe_ferox (accessed 5.12.24).
49. HAS, 2006. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population [WWW Document]. Haute Aut. Santé. URL https://www.has-sante.fr/jcms/c_272348/fr/endoscopie-digestive-basse-indications-en-dehors-du-depistage-en-population (accessed 5.4.24).
50. Heathcock, 1990. Masthead. *J. Org. Chem.* 55. <https://doi.org/10.1021/jo00293a700>

51. Holly, E.A., Whittemore, A.S., Aston, D.A., Ahn, D.K., Nickoloff, B.J., Kristiansen, J.J., 1989. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J. Natl. Cancer Inst.* 81, 1726–1731. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.22.1726>
52. Hosek, J., Smejkal, K., 2015. Flavonoïdes comme agents anti-inflammatoires | SpringerLink [WWW Document]. URL https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-0348-0620-6_19-1 (accessed 6.8.24).
53. Hould, R., 1984. Techniques d’histopathologie et de cytopathologie | WorldCat.org [WWW Document]. URL <https://search.worldcat.org/fr/title/techniques-dhistopathologie-et-de-cytopathologie/oclc/299387511> (accessed 5.21.24).
54. Institut national du cancer, 2021. Le rectum - Cancer du rectum [WWW Document]. URL <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Le-rectum> (accessed 5.24.24).
55. Jeanpierre, E., 2017. Preparation et acheminement des echantillons de plasma congele (PPP) pour les analyses d’hémostase [WWW Document]. URL https://biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/34_PRA-FI-HEM-010_V3.pdf (accessed 6.17.24).
56. Jin, J.Z., Bhat, S., Park, B., Hardy, M.-O., Unasa, H., Mauiliu-Wallis, M., Hill, A.G., 2022. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery* 172, 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.11.030>
57. Johanson, J.F., Sonnenberg, A., 1990. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 98, 380–386. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90828-o](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90828-o)
58. Juguet, 2021, n.d.
59. Kacholi, D.S., Mvungi Amir, H., 2022. Herbal remedies used by traditional healers to treat haemorrhoids in Tabora region, Tanzania. *Pharm. Biol.* 60, 2182–2188. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2136204>
60. Keddar, K., Ziar, H., Belmadani, N., Monnoye, M., Gérard, P., Riazi, A., 2023. Probiotic Bacteria from Human Milk Can Alleviate Oral Bovine Casein Sensitization in Juvenile Wistar Rats. *Microorganisms* 11, 1030. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041030>
61. Khadija, halal, 2008. Catalogue en ligne . [WWW Document]. URL http://bib-fmp.um5.ac.ma/opac_fmp/index.php?lvl=author_see&id=16429 (accessed 5.6.24).

62. Klotoe, 2012. Hemostatic potential of the sap of *Musa sapientum* L. (Musaceae). *J. Appl. Pharm. Sci.* <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2707>
63. Kluiber, R.M., Wolff, B.G., 1994. Evaluation of anemia caused by hemorrhoidal bleeding. *Dis. Colon Rectum* 37, 1006–1007. <https://doi.org/10.1007/BF02049313>
64. Koca, U., Donmez, C., OZ, M., 2017. (PDF) Plants used in anatolian traditional medicine for the treatment of hemorrhoid [WWW Document]. URL https://www.researchgate.net/publication/317214814_Plants_used_in_anatolian_traditional_medicine_for_the_treatment_of_hemorrhoid (accessed 5.31.24).
65. Kohler, C., 2011. L'appareil digestif.
66. Kusumawati, I., Rullyansyah, S., Rohmania, null, Rizka, A.F., Hestianah, E.P., Matsunami, K., 2022. Histomorphometric study of ethanolic extract of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. leaves on croton oil-induced hemorrhoid mice: A Javanese traditional anti-hemorrhoid herb. *J. Ethnopharmacol.* 284, 114765. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114765>
67. Lechleiter, A., Studer, P., Brgger, L., 2019. Hémorroïdes – où en sommes-nous aujourd'hui? *Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum.* <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08359>
68. Lee, Kim, Kang, Shin, Yun-Mi, 2014. Factors Associated with Hemorrhoids in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey - PMC [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192796/> (accessed 5.6.24).
69. Li, B.B., Smith, B., Hossain, Md.M., 2006. Extraction of phenolics from citrus peels: I. Solvent extraction method. *Sep. Purif. Technol., Separation and Purification in the Food Industry* 48, 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2005.07.005>
70. Limem-Ben Amor, I., Boubaker, J., Ben Sgaier, M., Skandrani, I., Bhourri, W., Neffati, A., Kilani, S., Bouhlel, I., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L., 2009. Phytochemistry and biological activities of *Phlomis* species. *J. Ethnopharmacol.* 125, 183–202. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.022>
71. Lohsiriwat, V., 2017. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management - PMC [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342598/> (accessed 5.6.24).
72. Lohsiriwat, V., 2012. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J. Gastroenterol.* 18, 2009. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>

73. Mahdizadeh, S., Khaleghi Ghadiri, M., Gorji, A., 2015. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J. Phytomedicine* 5, 182–202.
74. Mansouri, N., Satrani, B., Ghanmi, M., El Ghadraoui, L., Aafi, A., 2011. Étude chimique et biologique des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* ssp. *lycia* et *Juniperus phoenicea* ssp. *turbinata* du Maroc. *BASE*.
75. Matlef, sarra, 2021. caractérisation et étude des activités antioxydantes et antibactériennes de l'huile d'olive algérienne.
76. Mercimek Takci, H.A., Sümengen Özdenefe, M., Buyukkaya Kayis, F., CEVIK, N., 2020. In vitro phytochemical and antibacterial activity of traditional hemorrhoid herbal medicine. *Banats J. Biotechnol.* XI, 5–10. [https://doi.org/10.7904/2068-4738-XI\(22\)-5](https://doi.org/10.7904/2068-4738-XI(22)-5)
77. Mimuro, J., Niimura, M., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ono, T., Ohmori, T., Madoiwa, S., Okada, K., Matsuo, O., Sakata, Y., 2008. Unbalanced expression of ADAMTS13 and von Willebrand factor in mouse endotoxemia. *Thromb. Res.* 122, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.09.011>
78. Morales, P., Ruiz, V., Mata, M., Càmarà, M., 2015. (PDF) Optimization and Application of FL-HPLC for Folates Analysis in 20 Species of Mediterranean Wild Vegetables [WWW Document]. URL https://www.researchgate.net/publication/262535673_Optimization_and_Application_of_FL-HPLC_for_Folates_Analysis_in_20_Species_of_Mediterranean_Wild_Vegetables (accessed 5.30.24).
79. Mosavat, S., Ghahramani, L., Sobhani, Z., Haghghi, I., Chaijan, M., Heydari, M., 2015. The effect of leek (*Allium iranicum* (Wendelbo)) leaves extract cream on hemorrhoid patients: A double blind randomized controlled clinical trial [WWW Document]. URL <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-6e26632e-602d-3b58-b9d7-94c522961dfb> (accessed 5.30.24).
80. Mosavat, S.H., Ghahramani, L., Sobhani, Z., Haghghi, E.R., Heydari, M., 2015. Topical *Allium ampeloprasum* Subsp *Iranicum* (Leek) Extract Cream in Patients With Symptomatic Hemorrhoids: A Pilot Randomized and Controlled Clinical Trial. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 20, 132–136. <https://doi.org/10.1177/2156587214567954>
81. Nishiki, K., Nishiraga, K., Kudoh, K., Iwa, K., 1988. [Modèle d'hémorroïdes induit par l'huile de croton chez le rat : comparaison de l'activité anti-inflammatoire du valérate de diflucortolone

- avec d'autres glucocorticoïdes] - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3243508/> (accessed 5.26.24).
82. Nuryanti, S., Suhaenah, A., Syamsu, R.F., Andriani, R., 2023. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN CHAMPIGNONS ENDOFIT HERBA KROKOT (*Portulaca oleracea L.*) | Nuryanti | As-Syifaa Journal Farmasi [WWW Document]. URL <https://jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa/article/view/966> (accessed 5.30.24).
83. Ohning, G.V., Machicado, G.A., Jensen, D.M., 2009. Definitive therapy for internal hemorrhoids--new opportunities and options. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 9, 16–26.
84. Okumuş, E., Bakkalbaşı, E., 2021. Determination of the bioaccessibility and antidiabetic properties of pomegranate peels. *J. Food Meas. Charact.* 15, 3357–3366. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-00921-x>
85. Paul, W., Sharma, C.P., 2004. Chitosan and Alginate Wound Dressings: A Short Review. *Trends Biomater. Artif. Organs* 18.
86. Popowich, D., Orkin, B., 2013. Approaching the consult for “hemorrhoids.” *Semin. Colon Rectal Surg.* 24, 72–75. <https://doi.org/10.1053/j.scrs.2013.02.003>
87. Rahimi, R., 2013. Evidence-based Review of Medicinal Plants Used for the Treatment of Hemorrhoids [WWW Document]. URL <https://scialert.net/fulltext/?doi=ijp.2013.1.11> (accessed 5.31.24).
88. Rizk, A.M., Hammouda, F.M., El-nase, M.M., EL-missiry, M.M., 1978. Constituants des Euphorbiacées égyptiennes. Partie 6 : investigation phytochimique d'*Euphorbia geniculata* Jacq. et *E. prostrata* Ait - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/724788/> (accessed 5.30.24).
89. Sabraoui, T., Khider, T., Nasser, B., Eddoha, R., Moujahid, A., Benbachir, M., Essamadi, A., 2020. Determination of Punicalagins Content, Metal Chelating, and Antioxidant Properties of Edible Pomegranate (*Punica granatum L*) Peels and Seeds Grown in Morocco. *Int. J. Food Sci.* 2020, e8885889. <https://doi.org/10.1155/2020/8885889>
90. Sakthivel, K.M., Guruvayoorappan, C., 2013. *Acacia ferruginea* inhibits tumor progression by regulating inflammatory mediators-(TNF- α , iNOS, COX-2, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-2, GM-CSF) and pro-angiogenic growth factor- VEGF. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 14, 3909–3919. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.6.3909>

91. Santos, F.A., Silva, R.M., Campos, A.R., De Araújo, R.P., Lima Júnior, R.C.P., Rao, V.S.N., 2004. 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 42, 579–584. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.11.001>
92. Sawicki, T., Starowicz, M., Kłębukowska, L., Hanus, P., 2022. The Profile of Polyphenolic Compounds, Contents of Total Phenolics and Flavonoids, and Antioxidant and Antimicrobial Properties of Bee Products. *Mol. Basel Switz.* 27, 1301. <https://doi.org/10.3390/molecules27041301>
93. Schubert, M.C., Sridhar, S., Schade, R.R., Wexner, S.D., 2009. What every gastroenterologist needs to know about common anorectal disorders. *World J. Gastroenterol. WJG* 15, 3201–3209. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3201>
94. Sekeroglu, N., Gezici, S., Koca, U., 2019. (PDF) Livre d'actes MESMAP-5 17052019 [WWW Document]. URL https://www.researchgate.net/publication/333478151_MESMAP-5_Proceeding_Book_17052019 (accessed 5.30.24).
95. Senol Deniz, F., Günbatan, T., Öztürk, N., Gurbuz, I., Orhan, I., 2018. Phenolic acid profile and in vitro neurobiological effect of *phlomis grandiflora* H.S. Thompson var. *Grandiflora*. *J. Chem. Soc. Pak.* 40, 129–137.
96. Siproudhis, L., 2011. Prolapsus rectal en questions. *Côlon Rectum* 5, 4–7. <https://doi.org/10.1007/s11725-011-0276-7>
97. SNFCP, 2017. Marisque » SNFCP [WWW Document]. SNFCP. URL <https://www.snfcop.org/informations-maladies/hemorroides/marisque/> (accessed 5.4.24).
98. société française pour la diffusion de la connaissance médicale, 2021. Cancer du rectum - Encyclopédie médicale. URL <https://sedicome.com/cancer-du-rectum/> (accessed 5.26.24).
99. Sparg, S.G., Light, M.E., van Staden, J., 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *J. Ethnopharmacol.* 94, 219–243. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.05.016>
100. Takeda, Y., Isai, N., Masuda, T., Honda, G., Takaishi, Y., Ito, M., 2001. Phlomisflavosides A and B, New Flavonol Bisglycosides from *Phlomis spinidens* [WWW Document]. URL https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/49/8/49_8_1039/_article/-char/ja (accessed 5.31.24).

101. Talbi, H., Boumaza, A., 2015. Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella sativa* L. (Evaluation of antioxidant activity and physico-chemical composition of methanolic and aqueous extracts of *Nigella sativa* L.).
102. Tarrerias, A.-L., 2009. PATHOLOGIE HEMORROIDAIRE [WWW Document]. Libr. Sauramps Méd. URL <https://www.livres-medicaux.com/gastro-entero-hepato-endocrino/3561-pathologie-hemorroidaire-collection-snfcp.html> (accessed 5.3.24).
103. Tarrerias, A.-L., Guyot, P., 2001. Pathologie Hémorroïdaire. Springer Science & Business Media.
104. Tseng, H.-F., Morgenstern, H., Mack, T.M., Peters, R.K., 2003. Risk factors for anal cancer: results of a population-based case--control study. *Cancer Causes Control CCC* 14, 837–846. <https://doi.org/10.1023/b:caco.00000003837.10664.7f>
105. Vidal, 2021. Hémorroïdes - symptômes, causes, traitements et prévention [WWW Document]. VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides.html> (accessed 5.6.24).
106. Vitton, V., Bouchard, D., Guingand, M., Higuero, T., 2022. Treatment of anal fissures: Results from a national survey on French practice. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 46, 101821. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101821>
107. Wintola, O.A., Afolayan, A.J., 2011. Phytochemical constituents and antioxidant activities of the whole leaf extract of *Aloe ferox* Mill. *Pharmacogn. Mag.* 7, 325–333. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.90414>
108. Wu, E.-B., Sung, F.-C., Lin, C.-L., Wu, K.-L., Chen, K.-B., 2021. Colorectal Cancer Risk in Patients with Hemorrhoids: A 10-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 18, 8655. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168655>
109. Yildirim, B., Kordali, Ş., Yıldırım, S., 2017. PROTECTIVE EFFECT OF POLYGONUM COGNATUM MEISSN EXPERIMENTAL HEMORRHOIDS IN RATS.
110. Zapata, P.J., Navarro, D., Guillén, F., Castillo, S., Martínez-Romero, D., Valero, D., Serrano, M., 2013. Caractérisation de gels de différents *Aloe* spp. comme traitement antifongique : Cultures potentielles pour des applications industrielles. *Ind. Crops Prod.* 42, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.06.002>

111. Zeitoun, J.-D., de Parades, V., 2011. Pathologie hémorroïdaire : de la physiopathologie à la clinique. Presse Médicale, Pathologie hémorroïdaire 40, 920–926. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.06.017>
112. Zhifei, Migaly, 2016. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26929748/> (accessed 5.4.24).
113. Zisis, S., Giannakou, K., Lavranos, G., Lamnisis, D., 2019. Alternative herbal medicine for hemorrhoids, effect of Arum maculatum on the quality of life of patients: A randomized controlled trial. J. Appl. Pharm. Sci. 9, 40–40. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.S105>