

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Baroudi Fatma Zohra Nesrine

Djolti Amina

Souidi Amira Kheira

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Aspect morphologique et évaluation de
l'activité anti-inflammatoire de dattes
(*Phoenix dactylifera*) ; variété « Deglet Nour »
-Etude *in vivo*-**

Soutenue publiquement le 09/07/2019

DEVANT LE JURY

Président(e)	Mme Douichene Salima	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Noureddine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Mme Rached Wahiba	MCB	U. Mostaganem

Thème réalisé au laboratoire de recherche LPAP

Remerciements

Comme le veut la tradition, la page des remerciements, est une tâche difficile qu'aucune expression, ni aucun geste, ne peut combler nos sentiments envers les gens, à qui Ce mémoire n'aurait vu le jour sans la confiance, la patience et la générosité. On commence par adresser nos plus chaleureux remerciements à ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui nous ont aidés d'une manière ou d'une autre à réaliser ce travail.

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude vont particulièrement à notre encadreur le Professeur DJEBLI NOUREDDINE, qui a dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, une patience, des précieux conseils, une grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous remercions chaleureusement Madame BENDIAB HADJER, pour nous avoir fait l'honneur d'être notre Co-encadreur. Mille mercis Madame pour votre soutien, vos précieux conseils, vos encouragements, votre rigueur, votre enseignement et votre confiance inébranlable.

Nous tenons à remercier profondément Madame DOUICHENE S pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance.

Aussi, nous tenons à remercier profondément Madame RACHED W. d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous remercions également l'ingénieur de laboratoire Pharmacognosie & Api-phytothérapie à l'université de Mostaganem Madame MJAHER Wahiba pour nous avoir accueillis dans son laboratoire, pour sa disponibilité, ses nombreux conseils, son aide précieuse et surtout pour ses qualités humaines et scientifiques....

Ainsi qu'à tous ceux et celles qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail :

Le laboratoire de Pharmacognosie & Api-phytothérapie, de l'université de Mostaganem sous la direction du professeur DJEBLI Nouredine.

Dédicaces

Nous commençons par remercier «ALLAH» tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et l'amour du savoir pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

*A mes CHERS parents **ABDELKADER et ZINEB** je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prière, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours, puisse dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A mon cher frère : **MOHAMED SALAH***

*A mes chers sœur : **KHOULOUDE ET SOUMIA***

Merci de m'avoir accueilli parmi vous puisse ce travail témoigné de ma profonde affection et de ma sincère estime

A ma grand-mère qu'Allah vous protégé et qu'il vous accorde santé et longévité

*A mes très chers amies **HADJER, KHIERA, IMEN, BOUCHRA, NOUR ELHOUDA, SABRINE, FATIMA, AMINA ET MNAWRA.***

*A mes binômes **Amira et Amina***

A toute la promotion de Master II pharmacotoxicologie 2018/2019

Que toute personne ayant participé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail, trouve ici l'expression de mes très vifs remerciements.

FATIMA ZOHRRA NESRINE

Dédicaces

Je dédie ce mémoire a :

Mes très chers parents :

A Mon Cher Père Djolti Mohamed

Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'a poussé à travailler et à réussir, Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon respect.

A Ma Chère mère Boukhatem Khouira :

Ma très chère mère j'aimerai toujours te remercier pour tous ce que tu as fait jusqu'à notre jours j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite, c'est grâce à toi que je dois toute ma réussite. J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond .

A Mon Mari Geubabi Ahmed:

Cher mari Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour j'aimerai bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour.

A Ma Très Chère Petite Aridj Houria :

Je t'aime mon bébé et je te souhaite tous le bonheur du monde

A ma chère petite sœur Bouchra et mon frère Kader

A ma belle mère Merci de vous aider Que dieu vous procure longue vie et bonne santé.

À mes belles sœurs Ahlem et Faiza

A mon trinômes Amira et Nesrine merci pour vos aide

A tout la famille Djolti et boukhatem

Amina

Dédicace

A ma mère Dani Houaria

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A l'âme de mon père Souidi Touati

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour. que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

A ma très chère sœur Ibtissèm

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour moi. J'implore dieu le tout puissant de vous accorder bonne santé toi ainsi que ton fils Adam et Ta fille Amira et longue vie pour vs.

A mon cher frère Ilyès

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.

A mon professeur Djebli Noureddine

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce sujet. Votre modestie et votre simplicité font de vous en plus de vos qualités professionnelles, une référence de bon sens de compétence.

A tous mes amis

Hafsa, Imèn, Nesrine, Sabrina, Fatima, Amina.....

Amira

Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abrégées

Introduction générale1

Revue bibliographique

Chapitre I : l'inflammation et les maladies inflammatoires

I.1. Définition	3
I.2. Etiologie et physiopathologie de l'inflammation	3
I.2.1. La réaction inflammatoire.....	3
I.3. Forme de l'inflammation	4
I.3.1. L'inflammation aiguë.....	4
I.3.2. Inflammation chronique	7
I.4. Cellules inflammatoires	8
I.5. Médiateur de l'inflammation.....	10
I.6. Variétés morphologique des inflammations aiguës et chroniques.....	11
I.6.1. Inflammation congestive et œdémateuse	11
I.6.2. Inflammation hémorragique.....	11
I.6.3. Inflammation fibrineuse.....	11
I.6.4. Inflammation thromboses.....	12
I.6.5. Inflammation purulente ou suppurée.....	12
I.6.6. Inflammation gangréneuse.....	12
I.7. Quelques maladies d'origine inflammatoire	12
I.7.1. Inflammation de la peau.....	12
I.7.2. Inflammation du colon et de l'intestin grêle	13
I.7.3. Inflammation du foie.....	13

Chapitre II : Les Anti-inflammatoires

II.1. Thérapeutiques de l'inflammation.....	14
II.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens	14
II.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	15
II.2. Anti-inflammatoires naturels	16
II.2.1. Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires.....	17

Chapitre III : Les dattes.

III.1. Le Palmier Dattier.	21
III.1. 1. Généralités sur les palmiers dattier	21
III.1.2. Classification du palmier dattier	22
III.1.3. Production de dattes et répartition géographique du palmier dattier	22
III.2. La datte	26
III.2.1. Description de la datte.....	26
III.2.2. Formation et maturation de la datte.....	26
III.2.3. Classification des dattes	27
III.2.4. Rapport noyau /datte entière.....	28
III.2.5. Composition biochimiques de la pulpe de datte.....	29
III.2.5.1. Composition biochimique de la partie comestible (datte).....	29
III.2.5.2. Composition biochimique de la partie non comestible (noyau).....	30
III.2.6. Les composés phytochimiques	31
III.2.7. Intérêt nutritionnel et thérapeutique de la datte.....	31

Etude expérimentale

Matériels & méthodes

I. Etude phytochimique des extraits de dattes entière (pulpe et noyau).....	34
I.1. Matériel végétal.....	34
I.2. analyses morphologiques de la dattes entière	34
I.3. La préparation des extraits des dattes entière.....	35
I.3.1. Extraction aqueux	36
I.3.2. Extraction cétonique	36
I.4 . Etude phytochimiques	38

I.4.1. Analyses qualitatives (screening phytochimique).....	38
I.4.1.1. Test des flavonoïdes	38
I.4.1.2. Test des alcaloïdes.....	38
I.4.1.3. Test des tanins.....	38
I.4.1.4. Test des saponosides.....	39
I.4.1.5. Test du terpène (test de Salkowski).....	39
I.4.1.6. Test des anthocyanes	39
I.4.1.7. Test des coummarines.....	39
I.4.1.8. Test de stérols (liebermann Burchard).....	39
I.4.1.9. Test de carbohydrates (sucre réducteurs).....	40
I.4.2. Détermination des teneurs en composés phénoliques (analyse quantitatives).....	40
I.4.2.1. Dosage des phénols totaux.....	40
I.4.2.2. Dosage des flavonoïdes	40
II. Etude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait des dattes.....	41
II.1. Matériel animale	41
II.2. Test de toxicité.....	42
II.3. Etude de l'activité anti-inflammatoire	43
II.3.1. Prétraitement par les extraits	43
II.3.2. Induction de l'inflammation	44
II.3.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	45
II.4. Etude histologique	46
II.4.1. Décalcification.....	46
II.4.2. Macroscopie.....	46
II.4.3. Circulation	46
II.4.4. Inclusion et enrobage.....	47
II.4.5. Microtomie	47
II.4.6. Coloration	48
II.4.7. Montage des lames	49
II.4.8. Lecture microscopique	50
II.5. Analyses statistiques.....	50

Résultats et discussion

Résultats

III. Etude phytochimique de la datte	51
III. 1. Aspect morphologique étudiée	51
III. .2. Analyses phytochimiques (Analyse qualitatives).....	52
III.3.1. Teneur en phénols totaux.....	53
III.3.2.Teneur en flavonoïdes.....	53
IV. Activité anti-inflammatoire des extraits de datte étudiés.....	54
IV.1. Test de toxicité.....	54
IV.2. Le pourcentage de l'augmentation du volume de la patte« %AUG ».....	54
IV.3. Le pourcentage d'inhibitions du volume de la patte (% INH).....	58
V. Etude histologique	61
V.1 Histologie du tissu cutané de la patte	61
V.1.1.Analyse microscopique de tissu cutané sain (témoin négatif)	61
V.2 Histologie de tissu cutané œdémateux (Témoin positif)... ..	63
V. 3 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac	65
V.4 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de la pulpe de datte	67
Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait cétonique de la pulpe de datte.....	69
Discussion	74
Conclusion & perspectives.....	81

Référence bibliographiques

Annexes

Résumé

La médecine traditionnelle offre des remèdes alternatifs tels que les plantes médicinales et les produits naturels tels que le fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.). Les dattes contiennent des composés bioactifs qui lui confèrent des vertus biologiques intéressantes. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à réaliser une analyse phytochimique de certains métabolites secondaires et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de deux extraits de fruit du palmier dattier, la variété Deglet-Nour d'origine Algérienne.

Dans ce présent travail, Deux extraits ont été préparés à partir de fruit dattier ; aqueux et hydrocétonique. Un criblage phytochimique de ces extraits a permis de mettre en évidence plusieurs métabolites secondaires, qui probablement confèrent au fruit de dattes ses propriétés thérapeutiques élucidées par des travaux ultérieurs. Cette analyse a été complétée par une détermination quantitative des polyphénols totaux et des flavonoïdes totaux.

Les deux extraits de dattes étudiés sont évalués pour leurs effets anti-inflammatoires *in vivo* suivant le modèle de l'œdème induit par la carragénine 1% au niveau de la partie sub-plantaire de la patte des souris NMRI. Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de datte à 200 mg/kg montrent une diminution significative de l'œdème à la quatrième heure (66,43%) et cinquième heure (90,60%) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac qui enregistre des %INH de 35,07% et 56,17% respectivement. Concernant l'extrait cétonique, les trois doses administrées (100, 200 et 300 mg/kg) entraînent des inhibitions de l'œdème à la troisième, quatrième et cinquième heure après l'induction de l'inflammation à des pourcentages très rapprochés et significatives par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac.

Une étude histologique réalisée sur le tissu cutané de la patte des souris confirme l'effet anti-inflammatoire des deux extraits aqueux et cétonique de fruit de dattes. Présentant ainsi chez les souris traitées avec les deux extraits étudiés une inflammation discrète avec infiltrat leucocytaire disséminé au niveau du derme et des capillaires sanguins de tailles proche de la normale par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac et les non traitées (témoins positifs). Ces derniers ont révélé à l'histologie une inflammation très prononcée au niveau du site lésionnel, ce qui prouve l'efficacité inflammatoire de la carragénine.

Cette recherche nous permet finalement d'affirmer l'effet anti-inflammatoire des deux extraits aqueux et cétonique de la datte (Deglet-Nour) d'origine Algérienne, selon les conditions de notre expérimentation.

Mots clés : *Phoenix dactylifera* L, activité anti-inflammatoire, *in vivo*, polyphénols, carragénine.

Abstract

Traditional medicine offers alternative remedies such as medicinal plants and natural products such as the fruit of the date palm *Phoenix dactylifera* L. The dates contain bioactive compounds that give it interesting biological virtues. It is in this context that we were interested in performing a phytochemical analysis of some secondary metabolites and in vivo anti-inflammatory activity of two extracts of date palm fruit. the variety Deglet-Nour Algerian origin.

In this work, two extracts were prepared from date fruit; aqueous and ketonic. Phytochemical screening of these extracts revealed several secondary metabolites, which probably give the date fruit its therapeutic properties elucidated by later work. This analysis was completed by a quantitative determination of total polyphenols and total flavonoids.

The two studied date extracts are evaluated for their anti-inflammatory effects in vivo following the 1% carrageenan-induced edema model at the subplantar portion of the paw of NMRI mice. The results of the percent inhibition of edema in mice treated with ketonic date extract at 200 mg / kg showed a significant decrease in edema at the fourth hour (63,43%) and fifth (90,60%) compared to mice treated with Diclofenac (35,07% et 56,17%) respectively. Regarding the ketone extract, the three doses administered (100, 200 and 300 mg / kg) lead to inhibitions of edema at the third, fourth and fifth hours after the induction of inflammation at very close and significant percentages. compared to mice treated with Diclofenac.

A histopathological study carried on the cutaneous tissue of the paw of the mice confirms the anti-inflammatory effect of the two aqueous extracts and ketonic dates fruit. Thus presenting in mice treated with the two extracts studied a discrete inflammation with disseminated leucocyte infiltrate in the dermis and blood capillaries of sizes close to normal compared to smiles treated with Diclofenac and untreated (positive controls). The latter revealed to the histology a very pronounced inflammation at the site of the lesion, which proves the inflammatory efficacy of carrageenan.

Hence, this research finally allows us to affirm the anti-inflammatory effect of the two aqueous and ketonic extracts of the date (Deglet-Nour) of Algerian origin, according to the conditions of our experimentation.

Key words: *Phoenix dactylifera* L, anti-inflammatory activity, in vivo, polyphenols, carrageenan.

ملخص

إن الطب البديل قد استقطب اهتماما كبيرا بعد النتائج العلاجية الناجحة التي يمنحها للإنسان المريض بعد التداوي بالأعشاب

المواد الطبيعية، وخاصة التمر الذي يحتوي على مركبات حيوية فعالة والتي تميزه بخصائص بيولوجية مهمة

في هذا السياق ، كنا مهتمين بإجراء تحاليل بيوكيماوية نباتية لبعض النواتج الأيضية الثانوية وتقييم نشاط مضاد الالتهاب في الجسم الحي لمستخلصين من ثمار نخيل التمر. "دقلة نور" احد اجود انواع التمور بالجزائر .

في هذا العمل ، تم إعداد مستخلصين من ثمار نخيل التمر ؛ مائي و كيتوني .كشفت الفحص الكيميائي النباتي لهذين المستخلصين عن العديد من مركبات الايض الثانوية ، والتي لها دور في وجود خصائص علاجية للتمر التي نوضحها في أعمال لاحقة .نتبع ذلك الاخير بالقيام بتحليل كمي من اجل معرفة كمية لمجموع الفينول والفلافونويد .

مستخلصي التمر التي تم دراستهما تم تقييمهما لآثارهما المضادة للالتهابات في الجسم الحي وفق نموذج الالتهاب الذي يسببه الكاراجينين I % في الجزء الأحمصي الفرعي من أطراف الفئران من فصيلة "ن م ري"

النتائج النسبية لتوقيف الالتهاب لدى الفئران التي عولجت عن طريق مستخلص التمر المائي 200مغ/كغ أظهرت انخفاض كبير للالتهاب في الساعة الرابعة (66.43%) والساعة الخامسة (90.60%) من التجربة مقارنة مع الفئران المعالجة بالدواء " بديكلوفيناك" (35.07%) و(56.17%)

فيما يتعلق بمستخلص الكيتون ، تؤدي الجرعات الثلاث المعطاة (100 و 200 و 300 ملغم / كغ) إلى تثبيط الالتهاب في الساعات الثالثة والرابعة والخامسة بعد تحريض الالتهاب بنسب قريبة وكبيرة للغاية. مقارنة مع الفئران المتعامل معها بديكلوفيناك .

أكدت دراسة نسيجية أجريت على النسيج الجلدي لأطراف الفئران التأثير الفعال لمستخلصي التمر المائي و الكيتوني ضد الالتهاب

كما عرضت أيضا عن طريق الفئران التي عولجت بالمستخلصين التهاب خفيف مع تسلل كريات الدم البيضاء المنتشر في الأدمة والشعيرات الدموية ذات الأحجام شبه الطبيعية مقارنة بالفئران المعالجة بالديكلوفيناك وغير المعالجة (ضوابط إيجابية) . هذه الأخيرة كشفت التهاب واضح جدا في موقع الآفة ، مما يثبت فعالية التهابات الكاراجينان .

يسمح لنا هذا البحث أخيرًا بالتأكيد على التأثير الفعال لمضاد الالتهابات في المستخلصين المائي والكيتوني للتمر "دقلة نور" من أصل جزائري .

الكلمات المفتاحية: ثمار نخيل التمر، نشاط مضاد الالتهابات ، في الجسم الحي ، بوليفينول ، كاراجينان ، الفئران .

Liste des figures

Figure 01 : La réaction inflammatoire	4
Figure 02 : Inflammation aiguë	5
Figure 03 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens	16
Figure 04 : <i>Curcuma longa</i>	17
Figure 05 : <i>Zingiber officinale</i>	18
Figure 06 : <i>Baccharis trimera</i>	18
Figure 07 : <i>Arnica montana</i>	19
Figure 08 : <i>Harpagophytum procumbens</i>	19
Figure 09 : <i>Urtica dioïca</i> L.	20
Figure 10 : Les différents organes de palmier dattier.....	21
Figure 11 : Carte de répartition du genre <i>Phoenix Dactylifera</i> L.....	23
Figure 12 : Schéma de la datte et son noyau	26
Figure 13 : Activités biologiques et pharmacologiques des dattes	33
Figure14 : a -Carte géographique de l'Algérie (Biskra) (Michelin, 2019). b - Le Palmier dattier de notre cultivar.....	34
Figure 15 : dattes étudiées.....	35
Figure16 : pulpe et la poudre de noyau de datte.....	35
Figure17 : Organigramme récapitulatif des procédures d'extraction.....	37
Figure 18 : Souris femelles de souche « NMRI ».	41
Figure 19 : Répartition des lots.	44

Figure 20 : Administration intra-gastrique (A).Injection sub-plantaire de la patte des souris par la carragénine (B)	44
Figure 21 : Mesure du volume de la patte avec le pied de coulisse avant (a) et après (b) l'induction de l'inflammation	45
Figure 22 : La circulation	47
Figure 23 : Inclusion et enrobage	47
Figure24 : Réalisation d'un ruban au microtome	48
Figure 25 : Déparaffinage et réhydratation	48
Figure26 : Coloration	49
Figure27 : Montage des lames.....	50
Figure 28 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec le Diclofénac et les souris traités avec l'extrait aqueux de dattes à 100, 200 et 300 mg/kg comparativement aux souris témoin	55
Figure 29 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec le Diclofénac et les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique à 100, 200,300 mg /kg comparativement aux souris témoins.....	56
Figure 30 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec l'extrait aqueux à 100, 200,300 mg/kg comparativement au lot de souris standard.....	57
Figure 31 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (AUG%) chez les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique à 100, 200,300 mg/kg comparativement au lot souris standards.....	58
Figure 32 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traités par l'extrait aqueux à 100, 200,300 mg/kg comparativement au lot de souris standards	59

Figure 33 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique à 200,300 mg/kg) comparé au lot de souris standards.....	60
Figure 34 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traitées avec l'extrait aqueux comparativement aux souris traitées avec l'extrait cétonique à 100, 200 et 300 mg/kg.....	61
Figure 35 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin négatif (Coloration hématoxyline + éosine. X40).....	63
Figure 36 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin positif (Coloration hématoxyline + éosine. X40).....	65
Figure 37 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec le Diclofénac à 50mg/kg.....	67
Figure 38 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec l'extrait aqueux (a) :100 mg /kg, (b) :200 mg /kg, (c) : 300 mg/kg.....	69
Figure 39 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique (Coloration hématoxyline + éosine. X40).....	71
Figure 40 : Aspect microscopique du tissu hépatique.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes cellules inflammatoire intervenant au cours de la réponse inflammatoire	09
Tableau 2 : Origine cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire.....	10
Tableau 3: Principaux glucocorticoides (GC).....	14
Tableau 4 : Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdien	15
Tableau 5 : Taxonomie du Palmier dattier	22
Tableau 6 : Les dix principaux producteurs du dattes de 2007 à 2010.....	23
Tableau 7 : Production de dattes en Algérie, en quintaux.....	25
Tableau 8 : Stades d'évolution de la datte.....	27
Tableau 9 : Classification des dattes selon leurconsistance.....	27
Tableau 10 : Rapport en poids : Noyau /datte entière de quelques variétés de dattes.....	29
Tableau 11 : Composition biochimique du noyau de dattes	30
Tableau 12 : Profil morphologique de Phoenix Dactylifera L	51
Tableau 13 : Résultats du screening phytochimiques	52
Tableau 14 : Résultats de teneur des dattes en phénols totaux	53
Tableau 15 : Résultats de teneur des dattes en flavonoïdes	53
Tableau 16 : Résultats de test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux et cétonique de fruit dattier.....	54

Liste des abréviations

% AUG : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte

% INH : Pourcentage d'inhibition de l'œdème

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens

CM : Centimètre

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

COX : Cyclooxygénases

FD : Fruit dattier

FAO : Food and Agriculture Organisation of the United Nations

G : Gramme

GC : Glucocorticoïdes

LT : Lymphocytes

P.C : Poids corporel

PG : Prostaglandines

PN : Polynucléaire neutrophiles

TNF: Facteur de nécrose tumorale

µm : Micro mètre

Introduction

générale

Introduction générale

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme dans des pathologies auto-immunes (**Calder et al., 2009**).

Le traitement de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces molécules, bien qu'étant efficaces, présentent le plus souvent des effets indésirables, qui peuvent gêner leur utilisation à long terme (**Jick, 1994 ; Henzen, 2003 ; Risser et al., 2009**), alors que l'utilisation de composés naturels s'avère utile et sans effets secondaires (**Barnes, 1998**).

Les contrepoisons naturels et surtout les plantes médicinales furent la principale, source de remède. Un grand nombre de plante médicinales et aromatiques et des plantes épicées cultivées ou spontanées possèdent des propriétés biologiques très intéressantes qui trouvent application dans divers domaines, dont la médecine, pharmacie, cosmétologie et l'agriculture. Cependant, l'évaluation des effets biologiques de ces plantes a démontré que certains ont des utilisations thérapeutiques présentant actuellement une tache très intéressante (**Hennebelle et al., 2007**).

Arbre antique et mythique, le palmier dattier (*Phoenix Dactylifera* L.), avec son fruit « la datte » recèlent des ressources dont l'importance n'est plus à démontrer. Symbole de l'agriculture oasienne, il est créateur de centre de vie et la source de valeurs inestimables: valeurs économiques, morales et écologiques (**Munier, 1973 ; Toutain et al., 1996**).

La datte a été depuis des temps immémoriaux un élément très important dans la phytothérapie, cependant divers travaux ont été menés pour déterminer les activités biologique de la datte. Maintes vertus thérapeutiques ont été attribuées aux composés phénoliques, ces derniers inhibent la peroxydation des lipides, l'agrégation plaquettaire et possèdent un effet antibactérien, antioxydant, antiviral, anti-cancérigène, anti-inflammatoire, antiallergique et vasodilatateur (**Packer, 2001 ; Hurst, 2008**).

C'est dans ce contexte s'inscrit l'objectif de notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo*. Il comporte dans un premier temps une synthèse bibliographique sur l'inflammation, les anti-inflammatoires et le fruit du palmier dattier « *Phoenix Dactylifera* L ». En deuxième temps, une partie expérimentale est réalisée selon trois étapes, la première consiste en la préparation de deux extraits aqueux et cétonique à partir de la datte entière (fruit) suivi d'une seconde, effectuant quelques analyses phytochimiques qualitatives et quantitatives.

La troisième étape repose sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des deux extraits suscitée en suivant le modèle de la mesure de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine (**Winter et al., 1963**). Cette évaluation d'activité biologique est déterminée par un pourcentage d'augmentation (%AUG) et d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte des souris, suivi d'une étape histologique sur le tissu cutané de la patte des animaux d'expérimentation. Enfin notre recherche est finalisée par une discussion et une conclusion générale.

Première partie

Revue bibliographique

Chapitre I

Inflammation

I.1.Définition

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression par une infection pathogène, ou par un traumatisme (**Rankin, 2004**). Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Regnault, 1992 ; Blake et al., 2000**).

I.2.Etiologie et physiopathologie de l'inflammation

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par des :

- Infection contamination par des micro-organismes (bactérie, virus, parasites, champignons)
agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations
- Agents chimiques : caustiques, toxines, venin.
- Corps étrangers : exogènes ou endogènes.
- Défaut de vascularisation: réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie.
- Agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, autoimmunité...)
(**Lacavé-Lapalun, 2013**).

L'agent pathogène peut être endogène ou exogène. Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation et une réaction inflammatoire n'est pas synonyme d'infection. En effet, un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte d'où l'importance des facteurs liés à l'hôte (en particulier l'état des défenses immunitaires), donc plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire (**Rousselet et al., 2005**).

I.2.1. La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est l'un des mécanismes de la branche dite innée du système immunitaire, la première ligne de défense contre les microbes qui envahissent l'organisme. Des cellules de la famille des globules blancs, des macrophages, ou des cellules apparentées migrent vers le site d'invasion, où elles sécrètent des protéines déclenchant le gonflement des tissus et une production de chaleur qui immobilisent et affaiblissent les microbes ; ces

sécrétions recrutent aussi davantage de cellules immunitaires dans la zone touchée (**Wajahat Z, 2018**).

Cette réponse est essentielle pour l'être humain afin de combattre les différentes infections, (**Fig.1**). Pour favoriser la cicatrisation et le rétablissement de la fonction normale du tissu endommagé. Elle est caractérisée par 4 signes : une rougeur, un gonflement avec chaleur et douleur (**Russo-Marie et al., 1998**).

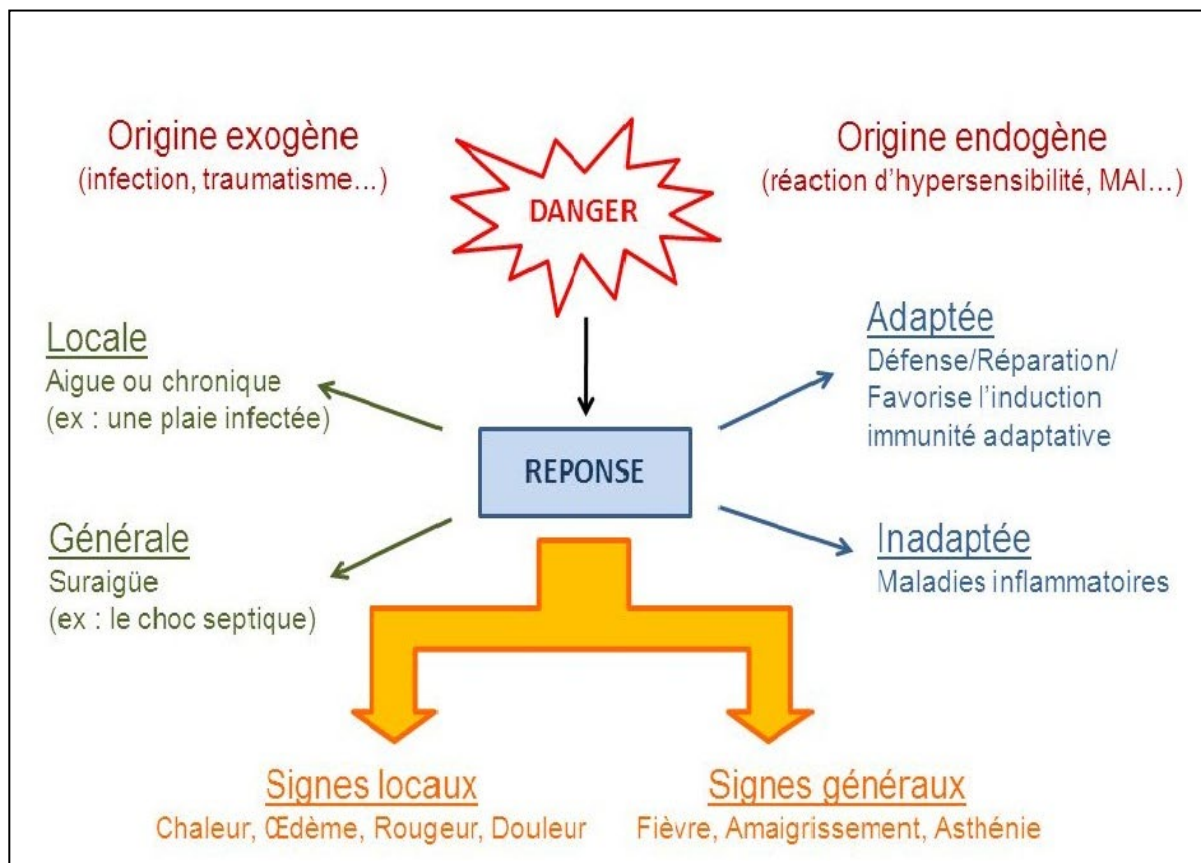


Figure 1 : La réaction inflammatoire (**Laviolette, 2015**).

I.3. Formes de l'inflammation

I.3.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses (**Fig.2**), par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire (**Serhan et al., 2007**). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Les étapes de la réponse inflammatoire

aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (**Botting et Botting, 2000**).

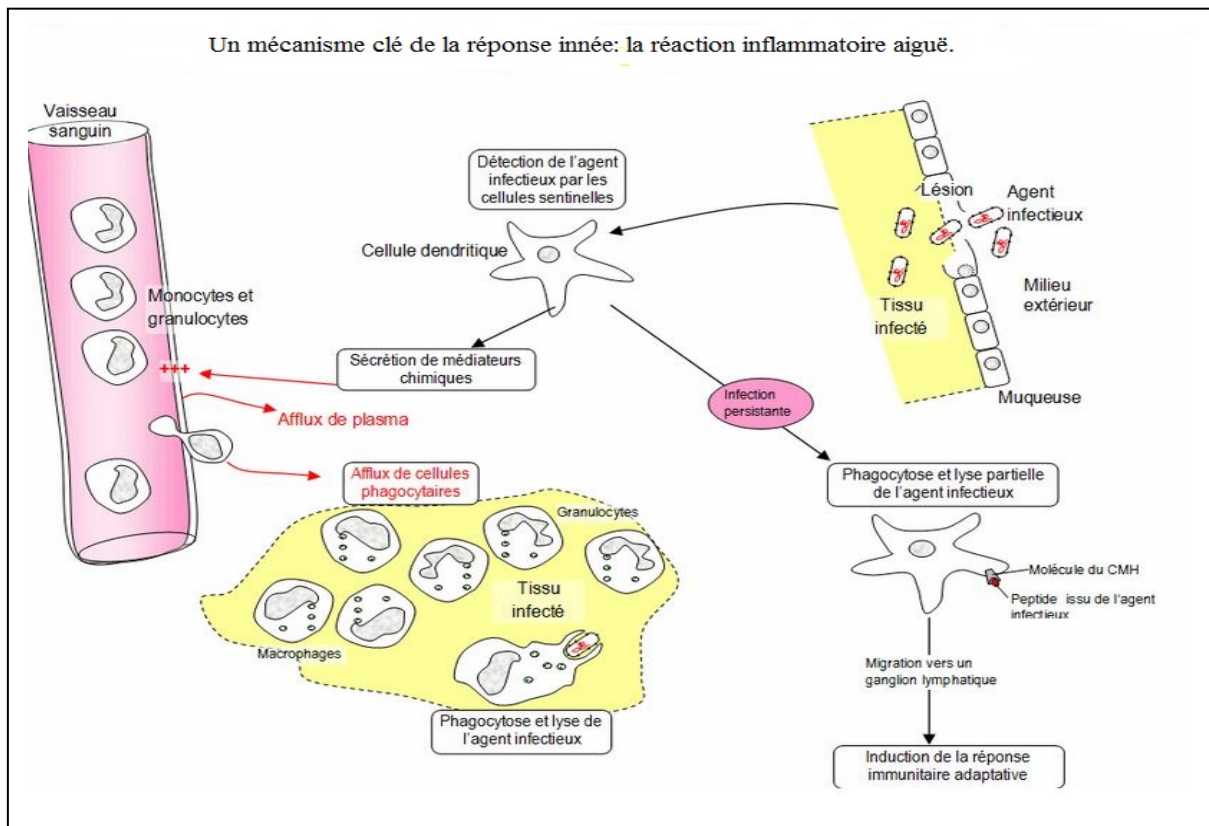


Figure 2 : Inflammation aiguë (Prin et al., 2009).

L'inflammation aiguë se déroule en trois phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution. Des modifications vasculaires caractérisées par la tétrade classique ; douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Ces modifications vasculaires permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire (**Rankin, 2004**).

a) Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

➤ Congestion active

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques. **(Duyckaerts et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005 ; Sontage, 1977).**

➤ Œdème inflammatoire

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, comme l'histamine. **(Duyckaerts et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005).**

➤ Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires. **(Toussaints et al., 2003 ; Rousselet et al., 2005).**

b) Réaction cellulaire

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation Inflammatoire **(Rousselet et al., 2005).**

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire (leucotrièneB₄, interleukine-8, C5a...), se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation du cytosquelette et à la mobilisation du leucocyte.
- du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents) Localement des cellules vont se multiplier (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré macrophages) et des cellules vont se transformer (**Rousselet et al., 2005**).

c) Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (exemple : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève, peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire (**Rousselet et al., 2005**).

I.3.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation qui persiste dans le temps (plusieurs semaines, mois ou années) (**Guedj et al., 2018**). Ce terme regroupe un ensemble d'aspects morphologiques différents résultants de stimuli et de mécanismes variés.

Les principales caractéristiques de l'inflammation chronique sont :

- La persistance de la lésion tissulaire
- La présence d'un infiltrat inflammatoire chronique (lymphocytes, plasmocytes, monocytes-macrophages, polynucléaires éosinophiles, basophiles, mastocytes)
- L'existence d'une fibrose
- Distinction de plusieurs types d'inflammation chronique :

❖ Inflammation chronique non spécifique

- Succède à un épisode d'inflammation aiguë.
- Coexistence : Tissu lésé, Inflammation aiguë, Bourgeon charnu, Fibrose cicatricielle.
- Représente un équilibre dynamique entre destruction et réparation.
- Son évolution est sous la dépendance de facteurs locaux et systémique (**Guedj et al., 2018**).

❖ Inflammation chronique spécifique

- Quand les caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter ou d'affirmer quel est l'agent causal déclencheur ou d'orienter vers un groupe d'étiologies.
- Quand il est possible de mettre en évidence dans les tissus l'agent causal.
- Elle peut être de morphologie granulomateuse ou non granulomateuse. Elle repose en partie sur l'activation des macrophages (**Guedj et al., 2018**).

I.4. Cellules inflammatoires

Les cellules de l'inflammation comprennent : les lymphocytes, les cellules phagocytaires (polynucléaires principalement neutrophiles et monocytes), les mastocytes et les polynucléaires basophiles, ainsi que les éosinophiles et les fibroblastes.

Les fonctions de différentes cellules inflammatoires impliquées dans la réponse inflammatoire sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Différents cellules inflammatoires intervenant au cours de la réponse inflammatoire (Botting et Botting, 2000 ; Rankin, 2004).

Type cellulaire	Fonction dans l'inflammation
Neutrophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimio-attracteurs dans le site de l'agression.
Mastocytes	Cellules phagocytaires, résidentes dans les tissus de connexions et dans les muqueuses. Libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement anaphylactiques).
Basophiles	Morphologiquement similaires aux mastocytes. Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaires. Interviennent dans les réactions allergiques.
Eosinophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
Plaquettes	Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation.
Monocytes	Se différencient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons, où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires.
Fibroblastes	Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires et principales du tissu conjonctif ; elles interviennent dans la production de la matrice extracellulaire qui offre une résistance mécanique aux cellules. Ils produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase.
Lymphocytes	Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation : les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Ils interviennent dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines

I.5.Médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (**Rankin, 2004**). Le tableau 2 résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs de l'inflammation.

Tableau 2 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (**Rankin, 2004 ; Male, 2005**).

Médiateurs	Origines	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteurs d'activation plaquettaire (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales	Vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule l'agrégation des plaquettes, induit la production des ROS et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Prostaglandine	Essentiellement par les leucocytes	Vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Cytokines	Macrophages et les lymphocytes	Elles agissent sur des récepteurs membranaires, elles peuvent être pro-inflammatoires (IL-1 ² , IL-6, ou le TNF±) ou encore anti-inflammatoires (IL-10). Intervient dans la réparation tissulaire.

I.6.Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

I.6.1.Inflammation congestive et œdémateuse

Dominée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant. Au microscope, les petits vaisseaux très dilatés sont remplis de sang et la matrice extracellulaire paraît distendue et pâle. Exemples :

- Coup de soleil avec formation de vésicules par accumulation de l'œdème sous l'épiderme.
- Réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique).
- Œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale.

La gravité est fonction de l'organe touché ; l'évolution est habituellement résolutive sans séquelle (**Rousselet et al., 2005**).

I.6.2.Inflammation hémorragique

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales. Il s'agit souvent de lésions graves mettent en jeu le pronostic vital. Exemples. Infections virales (pneumonies, encéphalite...) ; purpura d'une septicémie à méningocoque (**Rousselet et al., 2005**).

I.6.3.Inflammation fibrineuse

Caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. Macroscopie : dépôts de filaments blanchâtres très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »).Exemples :

- Dépôts de fibrine dans les alvéoles pulmonaires, formant les membranes hyalines tapissant l'intérieur des parois alvéolaires dans diverses pneumonies aiguës.
- Dépôts de fibrine à la surface d'une séreuse (péritonite ou péricardite ou pleurésie fibrineuse, ou séro-fibrineuse quand le liquide d'œdème est aussi abondant (**Rousselet et al., 2005**).

I.6.4. Inflammation thrombosante

Des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères sont possibles dans tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde. Exemples :

- Vascularité systémique ; atteinte vasculaire des rejets aigus de greffe rénale.
- Endocardites infectieuses : les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friables et septiques (appelés végétations) (**Rousselet et al., 2005**).

I.6.5. Inflammation purulente ou suppurée

L'inflammation suppurée est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés). Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire. Elle est le plus souvent due à des bactéries dites pyogènes (Staphylocoque, streptocoque, pneumocoque...) ; elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes (**Rousselet et al., 2005**).

I.6.6. Inflammation gangréneuse

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués (**Rousselet et al., 2005**).

I.7. Quelques pathologies d'origine inflammatoire

I.7.1. Inflammation de la peau

Une dermatite est une inflammation des couches supérieures de la peau caractérisée par des démangeaisons (prurit), des cloques, une rougeur, un gonflement et souvent un suintement, des croûtes et une desquamation. Elle peut être une brève réaction à une substance, qui ne dure que quelques heures ou seulement un jour ou deux.

La dermatite chronique peut être l'expression d'une dermatite de contact, d'une dyshidrose bulleuse ou d'autres dermatites mal diagnostiquées ou traitées, ou encore elle peut faire partie de plusieurs troubles cutanés chroniques d'origine inconnue. Dans tous les cas, le frottement et le grattage continus peuvent finir par entraîner un épaissement de la peau (lichénification) (**Mercedes E. Gonzalez, MD, 2018**).

I.7.2. Inflammation du côlon et de l'intestin grêle

- Une pancolite est généralement la conséquence d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Il en existe différentes formes, dont les causes exactes restent inconnues (**Danese et Fiocchi 2011**). Il semblerait néanmoins que les MICI soient liés à une hyperactivité du système immunitaire digestif. On en distingue deux types principaux : (**Berrebi, 2009**).
- **la maladie de Crohn**, qui se manifeste par une inflammation pouvant toucher l'ensemble du système digestif.
- **la rectocolite hémorragique**, ou colite ulcéreuse, qui affecte spécifiquement le côlon et le rectum.

I.7.3. Inflammation du foie

L'inflammation endommage les cellules du foie et entrave finalement les fonctions de cet organe. Le symptôme le plus évident est la jaunisse (ictère), qui se produit par l'accumulation d'un pigment biliaire, la bilirubine, dans le sang. La jaunisse n'est cependant pas obligatoire, la plupart du temps l'hépatite ne présente d'ailleurs aucun symptôme. Elle est finalement détectée surtout sur la base du taux plus élevé d'enzymes du foie, appelées transaminases. Il existe cinq types de virus de l'hépatite (désignés par les lettres A, B, C, D et E) (**Hopp et Baltensweiler, 2018**).

Chapitre II

Les anti-inflammatoires

II.1. Thérapeutiques de l'inflammation

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonistes les processus inflammatoires. Ils sont répartis en deux grands groupes :

II.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol (**tab.3**). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, l'intestin et les maladies auto-immune (**Payne et Adcock, 2001**).

L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Divers troubles peuvent être observé. Ces troubles peuvent être aiguës tel que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie avec insomnie allant jusqu'à une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux. Des troubles chroniques peuvent aussi se manifesté tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (**Henzen, 2003**).

Tableau 3: Principaux glucocorticoïdes(GC) (**Henzen, 2003**).

Glucocorticoïde	Nom commercial
Cortisol(Hydrocortisone)	Hydrocortone®.Solu-Cortef®
Cortisone	Cortison CIBA®
Prednisone	Prednison Streuli®
Prednisolone	Spiricor®t.Ultracorten®
Methylprednisolone	Urbason®.Solu-Medrol®
Triamcinolone	Kenacort®.ledercort®
Bétaméthasone	Celestane®.Diprostene®
Dexaméthasone	Fortecortin®.Decadron®

II.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (**Dr Monassier, 2005**). Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique (**tab.4**) mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (**Bidaut-Russel, 2001**).

Tableau 4: Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. (**Wallace et Staats, 2004**).

Classe Structurale	Nom Scientifique	Nom Commercial
Salicylates	Acétyle Salicylique Diflusal	Aspirine® Dlobid®
Dérivés d'acide propénoïque	Ibuprofene Fenoprofene calcium Flurbiprofen Ketoprofen	Ibuprofene® Nalfon® Ansaid® Nalfon®
Dérivés d'acide acétique	Diclofenac	Voltarene®
Indoles	Indométacine Tolmetin Sulindac	Indocine® Tolectine® Clinoril®

Cependant, leur utilisation thérapeutique à long cours est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale. Ces effets indésirables sont généralement liés à l'inhibition des isoenzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) par les AINS classiques. La COX-1 est constitutive et joue un rôle physiologique en maintenant l'intégrité des tissus, tandis que la COX-2 est inductible, sa synthèse est stimulée par le TNF± et l'interleukine1.

L'apparition des AINS sélectifs du COX-2 appelé coxibs vient réduire les effets secondaires (**Fig. 3**) gastro-intestinaux, mais ils induisent un risque cardiovasculaire (**Ouédraogo et al., 2012**).

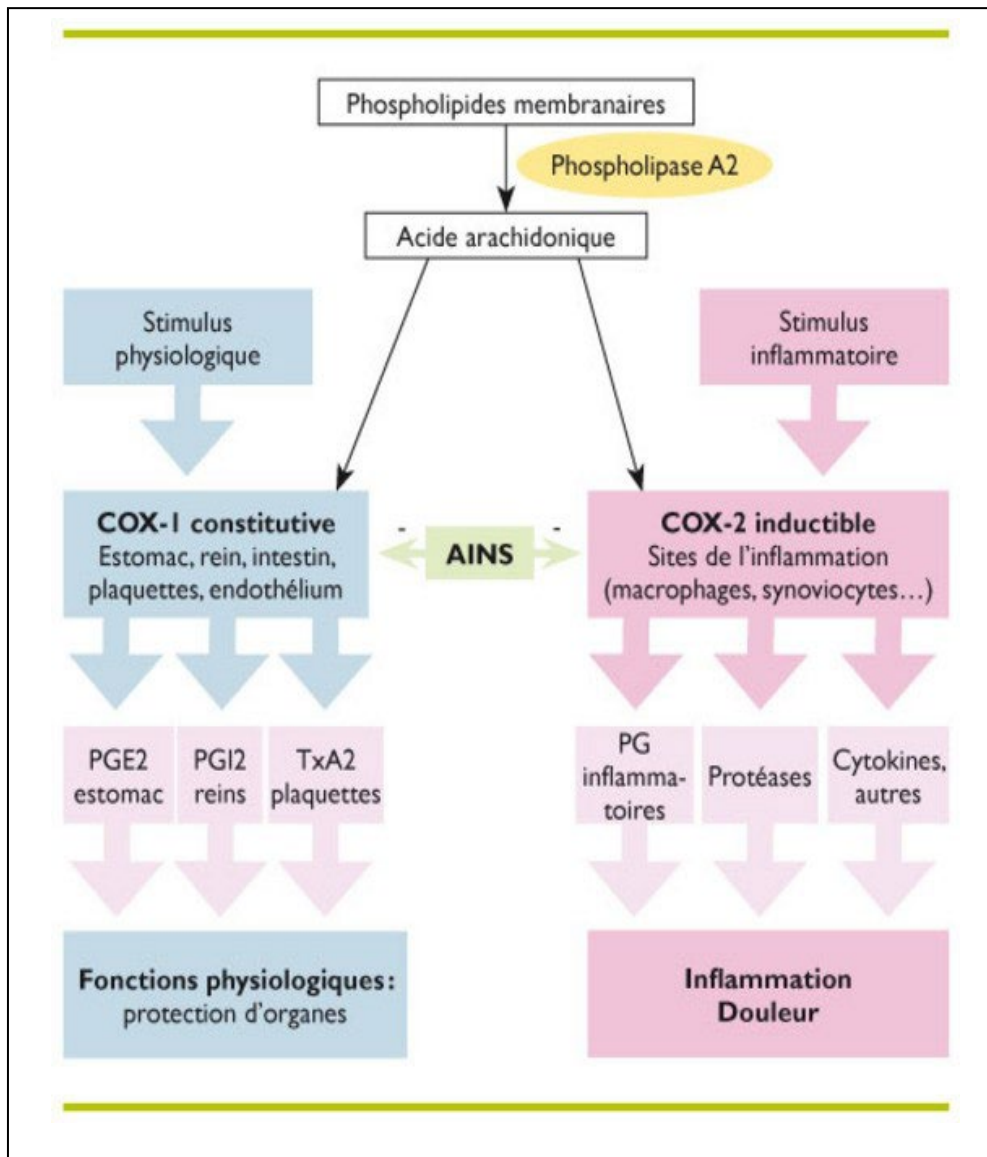


Figure 3: Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Hilda et al., 2010).

II.2. Anti-inflammatoires naturels

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phuton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement".

C'est une thérapeutique qui utilise les plantes ou formes galéniques dérivées de plantes excluant les principes d'extraction puis isolés des plantes. Ainsi de nombreuses formes galéniques peuvent être utilisées comme tisanes (infusées, décoctées, macérées), extraits, teintures, ou des huiles essentielles (Catier et Roux, 2007).

Sont considérés comme plantes médicinales toutes plantes contenant une ou plusieurs substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (Sofowora, 2010).

Toutes les données concernant les plantes médicinales sont regroupées dans un ouvrage officiel national ou international que l'on appelle « pharmacopée », y est décrit le mode de préparation, la composition, l'action des médicaments (Marie-Josèphe, 2011).

Le règne végétal constitue une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme principe actif ou pouvant servir comme molécule guide pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

II.2.1. Certaines plantes dotées de propriétés anti-inflammatoires

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs présumés responsables de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée. Dans ce contexte, plusieurs exemples de plantes peuvent être cités :

a) **Curcuma longa** (curcuma) contient un pigment jaune appelé curcumine un polyphénol qui inhibe la production de la prostaglandine E2 et l'expression de la cyclooxygénase 2 (Madden *et al.*, 2009). La curcumine inhibe aussi l'expression des gènes de L'IL-6 et de L'IL-8 et diminue de manière dose dépendante la production de monoxyde d'azote (NO) et l'expression de l'enzyme NO Synthase (NOS) inductible (Jurenka, 2009). Le curcumine inhibe également le facteur nucléaire kappa-B (Aggarwal et Sung, 2008) (Fig.4).



Figure 4 : Curcuma longa (pelletier ,1985).

b) *Zingiber officinale* (gingembre) contient un grand nombre de constituants; gingerol, betacarotene capsaicin, acide caféique et curcumine dont l'activité anti-inflammatoire est synthèse des prostaglandines et des leucotrienes, comme ils inhibent la production du TNF- \pm en agissant sur l'expression des gènes (Setty et Sigal, 2005) (Fig.5).



Figure 5: *Zingiber officinale* (Chauhan, 2018).

c) *Baccharis trimera* (Guayapi Tropical), une plante médicinale utilisée pour le traitement du rhumatisme Elle contient un diterpénoïde qui montre une inhibition importante de la phospholipase A2 (Januário et al., 2004) (Fig.6).



Figure 6: *Baccharis trimera* (Abad, et al. 1999).

d) *Arnica montana* (Arnica) est également très utilisée pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures Son effet anti-inflammatoire revient à ces sesquiterpènes lactones tel que le helenaline et le dihydrohelenaline qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, impliqué dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires (Wiert, 2006) (Fig.7).



Figure 7: *Arnica montana* (Kiehs-Glos et al., 2005).

e) *Harpagophytum procumbens* est une plante issue de la médecine traditionnelle africaine. Son activité anti-inflammatoire a été largement investiguée in vivo et in vitro. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le carragénine (Catelan et al., 2006). Elle inhibe la synthèse des eicosanoïdes, comme elle inhibe la production du TNF- \pm par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myelopéroxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 (Setty et Sigal, 2005) (Fig.8).



Figure 8: *Harpagophytum procumbens* (Pascale, 2016).

f) Urtica dioïca L est une plante herbacées vivace vigoureuse et à longue durée de vie par un rhizome jaune rampant, nitrophile, couverte de poils crochus irritants elle peut atteindre 1,50 mètre de haut (Beloued, 2001) (Fig.9).



Figure 9: *Urtica dioïca L* (Fontaine, 2010).

Chapitre III

La datte

III.1. Le palmier dattier

III.1.1. Généralités sur le palmier dattier

Le nom scientifique du palmier dattier est *Phoenix dactylifera* L. qui provient du mot *Phoenix* qui signifie dattier chez les phéniciens, et *dactylifera*, du terme grec *dactulos* signifiant doigt, allusion faite à la forme du fruit (Djerbi, 1994).

Phoenix dactylifera L est une espèce dioïque, monocotylédone, appartenant à la famille des Palmaceae, et à la sous-famille des Coryphineae. La famille des Palmaceae compte environ 235 genres et 4000 espèces (Munier, 1973). Le palmier est une composante essentielle de l'écosystème oasien, grâce à sa remarquable adaptation aux conditions climatiques, la haute valeur nutritive de ses fruits, les multiples utilisations de ses produits (Bousdira *et al.*, 2003 ; Bakkaye, 2006) et sa morphologie favorisant d'autres cultures sous-jacentes. (El Homaizi, 2002).

Le palmier dattier est cultivé comme arbre fruitier dans les régions chaudes arides et semi arides. Cet arbre peut s'adapter à de nombreuses conditions grâce à sa grande variabilité (Amellal, 2008). Le dattier est une espèce thermophile ; il exige un climat chaud, sec et ensoleillé. C'est un arbre qui s'adapte à tous les sols. Il est sensible à l'humidité pendant la période de pollinisation et au cours de la maturation (Munier, 1973) (Fig.10).

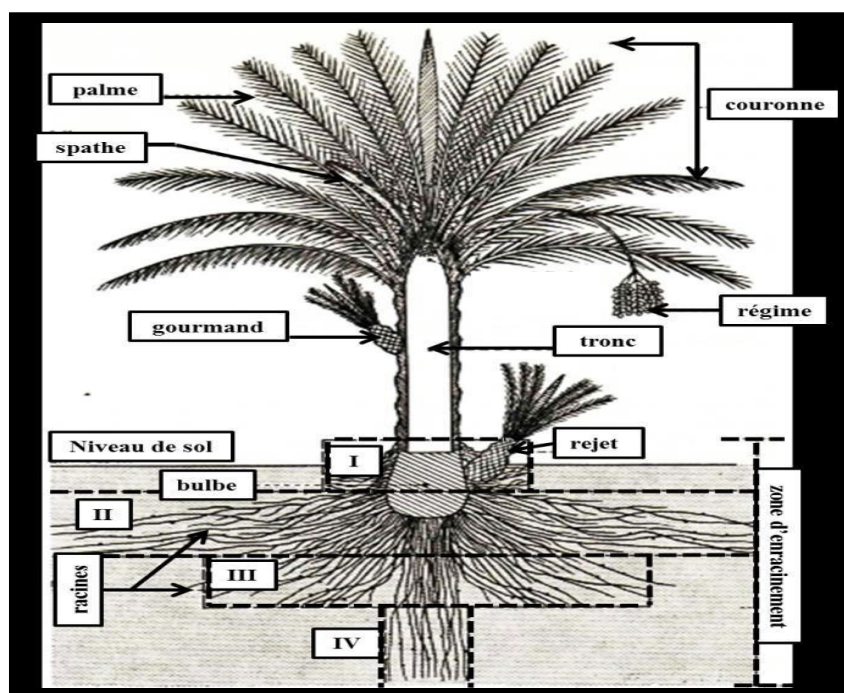


Figure 10: Les différents organes de palmier dattier (Munier, 1973).

III.1.2. Classification du palmier dattier

La classification du palmier dattier dans le règne végétal d'après Feldman (1976) est exprimée dans le tableau ci-dessous (**Tab.5**).

Tableau 5 : Taxonomie du palmier dattier (**Feldman, 1976**).

Groupe	Spadiciflores
Ordre	Palmales
Famille	Palmacées
Sous-famille	Coryphoïdées
Tribu	Phoenicées
Genre	Phoenix
Espèce	<i>dactylifera</i> L

III.1.3. Production de dattes et répartition géographique du palmier dattier

➤ Dans le monde

Le palmier dattier fait l'objet d'une plantation intensive en Afrique méditerranéenne et au Moyen-Orient. L'Espagne est l'unique pays européen producteur de dattes principalement dans la célèbre palmeraie d'Elche (**Toutain, 1996**).

Aux Etats-Unis d'Amérique, le palmier dattier fût introduit au XVIII ème siècle. Sa culture n'a débutée réellement que vers les années 1900 avec l'importation des variétés irakiennes (**Bouguedoura, 1991 ; Matallah, 2004**).

Le palmier dattier est également cultivé à plus faible échelle au Mexique, en Argentine et en Australie (**Matallah, 2004**).

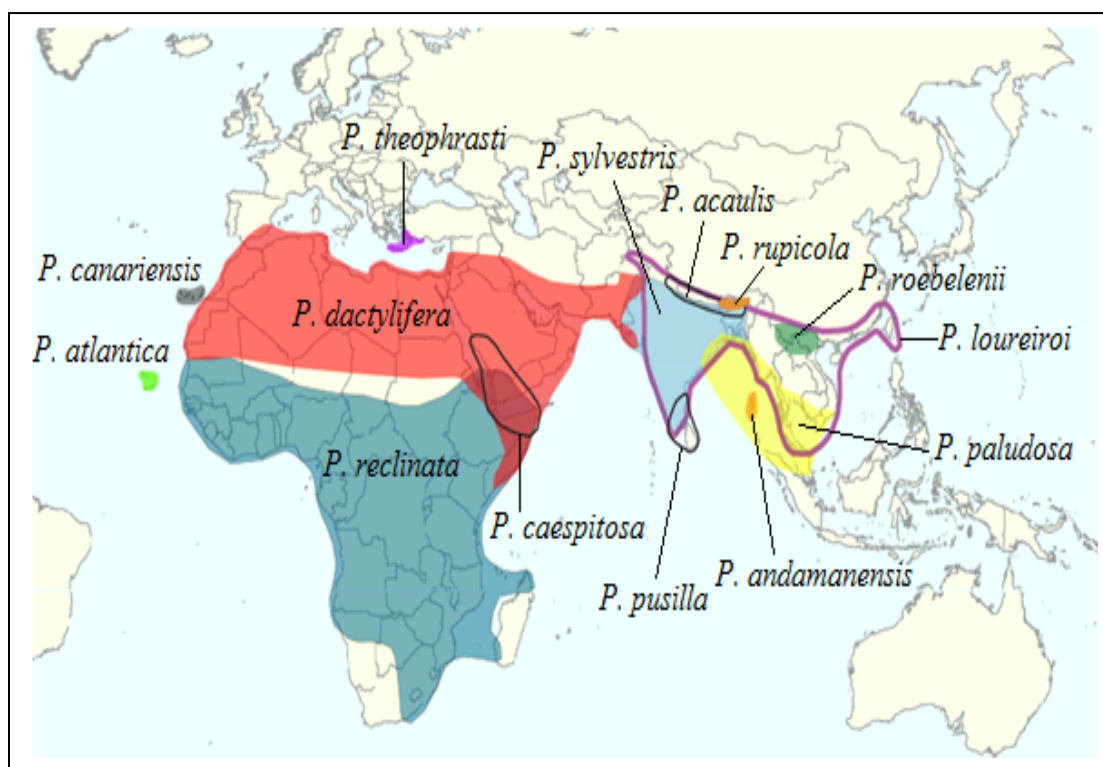


Figure 11 : Carte de répartition du genre *Phoenix* (Munier, 1973).

La production de dattes globale du monde a doublé depuis les années 1980. La production mondiale de dattes est estimée à 7.62 millions de tonnes en 2010 (FAO, 2010). Les dix pays producteurs estimés au cours de la période allant de 2007 à 2010 par la FAO sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6: Les principaux producteurs de dattes de 2007 à 2010 (FAO, 2010).

Production de dattes en tonne (t)				
Années / Pays	2007	2008	2009	2010
Egypte	1.313.700.00	1.326.130.00	1.270.480.00	1.352.950.00
Iran	1.307.880.00	1.023.130.00	1.023.130.00	1.023.130.00
Arabie Saoudite	982.546.00	986.409.00	991.660.00	1.078.300.00
E.A.U	757.600.00	757.600.00	759.000.00	775.000.00
Algérie	526.921.00	600.696.00	600.696.00	710.000.00
Irak	430.861.00	476.318.00	507,002.00	566.829.00
Soudan	336.000.00	339.300.00	422,000.00	431.000.00
Libye	150.000.00	150.000.00	160.101.00	161.000.00
Tunisie	124.000.00	145.000.00	162,000.00	145.000.00
Chine	130.000.00	135.000.00	140.000.00	147.600.00

➤ **En Algérie**

Le verger phoenicicole national est caractérisé par une diversité génétique importante (plus 1000 cultivars) (**Hanachi et Khitri, 1998**). La variété Deglet-Nour et les autres variétés dites communes (Ghars, Degla Beida, Mech Degla) sont les plus connues. Il existe une distribution variétale dans les palmeraies du Sud-Est algérien qui regroupe les régions des Ziban (wilaya de Biskra), Oued-Souf (wilaya d'El-Oued) et Ouargla. Il ressort de ce dernier que le verger phoenicicole recèle une production appréciable de dattes. Les cultivars les plus abondants dans ces régions sont Deglet Nour, Ghars et Degla-Beida. La wilaya de Biskra se distingue par une production importante en dattes Deglet Nour (1.729.650 Q x/an.). La wilaya d'Ouargla est connue pour sa production importante en dattes de la variété molle Ghars (435.946 Qx/an.). Chaque groupe de cultivars est en fait adapté à une ou plusieurs régions, selon les conditions climatiques (**Minagri, 2012**) (**Tab.7**).

Tableau 7 : Production de dattes en Algérie, en quintaux (Minagri, 2012)

Wilayas	Deglet Nour (dattes demi-moles)	Ghars et analogues (dattes molles)	Degla Beida et analogues (dattes sèches)
Adrar	0	0	865083
Laghouat	1108	4859	2800
Batna	4616	3772	4891
Biskra	1 729 650	398 436	789 098
Bechar	0	0	239 240
Tamanrasset	0	0	108 590
Tebessa	7 400	10 600	0
Djelfa	1 100	280	110
Ouargla	634 346	435 946	61 009
El-Bayed	46	6 760	0
Ilizi	685	9 230	5 669
Tindouf	0	6 075	0
El-Oued	1 334 793	392 150	295 927
Khenchela	22 500	29 600	6 800
Naama	0	8 800	0
Ghardaia	195 000	78 000	197 000
Total	3 931 244	1 384 508	2 577 818

III.2. La datte

III.2.1. Description de la datte

La datte, fruit du palmier dattier, est une baie, généralement de forme allongée, ou arrondie. Elle est composée d'un noyau ayant une consistance dure, entouré de chair. La partie comestible de la datte, dite chair ou pulpe, est constituée de :

- Un péricarpe ou enveloppe cellulosique fine dénommée peau.
- Un mésocarpe généralement charnu, de consistance variable selon sa teneur en sucre et est de couleur soutenue.
- Un endocarpe de teinte plus claire et de texture fibreuse, parfois réduit à une membrane parcheminée entourant le noyau (**Espiard, 2002**).

Les dimensions de la datte sont très variables, de 2 à 8 cm de longueur et d'un poids de 2 à 8 grammes selon les variétés (**Fig.12**). Leur couleur va du blanc jaunâtre au noir en passant par les couleurs ambres, rouges, brunes plus ou moins foncées (**Djerbi, 1994**).

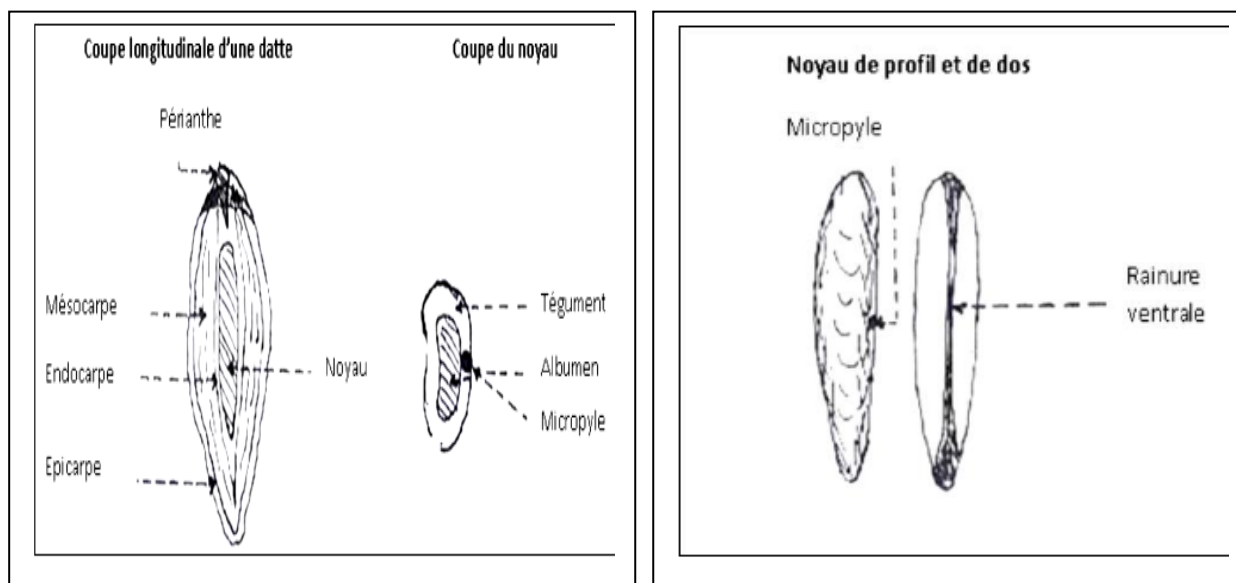


Figure 12: Schéma de la datte et son noyau (**Belguedj, 2001**)

III.2.2. Formation et maturation de la datte

La datte passe par différents stades d'évolution (**Benchabane, 1996**). Le tableau 8 présente les stades d'évolution de la datte et les appellations utilisées en Afrique du Nord et en Irak.

Tableau 8: Stades d'évolution de la datte (Djerbi, 1994).

Pays	Stades de développement de la datte				
	I	II	III	IV	V
Irak	Hababouk	Kimiri	Khlal	Routab	Tamr
Algérie	Loulou	Khlal	Besr	Martouba	Tamr
Libye	-	Gamag	Bser	Routab	Tamr
Mauritanie	Zeï	Tefejena	Engueï	Blah	Tamr

III.2.3. Classification et variétés des dattes

La consistance représente le premier critère de classification des dattes (Tab.9).

Tableau 9 : Classification des dattes selon leur consistance (Espirad, 2002).

Consistance	Caractéristiques	Variétés et pays
Molle	- Humidité supérieure e 30%. - riches en sucres invertis (glucose et fructose)	Ghars (Algérie), Ahmer (Mauritanie), Kashram et Miskhrani (Egypte et Arabie Saoudite)
Demi-molle	- 20 % < H% < à 30% - 50% saccharose et 50% glucose + fructose	Deglet Nour (Algérie), Mahjoul (Mauritanie), Sifri et Zahidi (Arabie Saoudite)
Sèche	H% < 20% - riches en saccharose	Degla Beida et Mech Degla (Tunisie et Algérie) et Amsrie (Mauritanie)

La diversité variétale du palmier dattier est très grande, offrant des dattes de formes différentes et de caractéristiques souvent à l'origine de leur appellation. Cette diversité est très peu exploitée en Algérie. Certains cultivars possèdent une valeur marchande intéressante. Elles sont appelées « variétés commerciales » et sont représentées par la Deglet-Nour (Algérie), le Mehjoul (Mauritanie) et le Zahidi (Arabie Saoudite) (Hanachi et Khitri, 1998).

Les variétés de dattes selon leur ampleur en Algérie sont classées comme suite :

➤ Deglet Nour

Variété commerciale par excellence. C'est une datte demi-molle, considérée comme étant la meilleure variété de datte du fait de son aspect, son onctuosité et sa saveur. A maturité la datte est d'une couleur brune ambrée avec un épicarpe lisse légèrement plissé et brillant, le mésocarpe présente une texture fine légèrement fibreuse (**Boudrar et al., 1997 ; Kendri, 1999**).

➤ Dattes communes

La structure variétale de la palmeraie algérienne laisse apparaître que les variétés communes de faible valeur marchande sont particulièrement concentrées dans les zones Sud-Ouest du pays (**Messar, 1996**). Cette catégorie de dattes comprend les cultivars de dattes sèches et ceux des dattes molles. La production des dattes communes est estimée à 53%. Les plus répandues dans la région Sud Est du pays sont la variété Ghars, la variété Degla Beida et la variété Mech Degla (**Belguedj, 2002**).

➤ Dattes secondaires

Ce sont des cultivars qui sont rares ou en instance de disparition. Il en existe plus de 150. Les plus répandues sont : Hamra, Timnaceur, Tegaza, Tezerzait et Takerboucht. Cette dernière présente un intérêt particulier dû à sa résistance au Bayoud (**Boughnou, 1980**).

III.2.4. Rapport noyau / datte entière

La proportion du noyau par rapport à la datte entière constitue une caractéristique qui dépend non seulement de la variété, mais aussi des facteurs chimiques et des conditions de culture, par exemple Deglet-Nour d'Algérie « de bonne qualité marchande » pèse environ 10 g et comporte en poids : 10 % noyau, 90% pulpe (**Djerbi, 1994**). Ce rapport constitue une caractéristique d'appréciation de la qualité commerciale (**Dowson et Aten, 1963**). Il dépend aussi des facteurs écologiques (**Munier, 1973**). Un faible «rapport noyau/datte» constitue un des critères de qualité des dattes, le tableau 10 exprime le rapport de quelque variété.

Tableau 10: Rapport en poids : noyau/datte entière de quelques variétés de dattes (**Munier, 1973**).

Dattes	Rapport noyau/datte entière
Dattes Deglet Nour d'Algérie	8 à 12 %
Dattes Ghars d'Algérie	11 à 12 %
Dattes de Mauritanie	8 à 32 %
Dattes de Californie (U.S.A)	9 à 35 %

Les variétés algériennes présentent les rapports noyau/dattes les plus intéressants. Elles sont donc de meilleure qualité.

III.2.5. Composition biochimique de la datte

III.2.5.1. Composition biochimique de la partie comestible "Pulpe"

La pulpe de la datte est composée de sucres, d'eau, d'éléments minéraux et de produits divers tels que les protéines, lipides, pectines, tanins, vitamines, produits aromatique (**AL-Shahib et Marshall, 2003 et Ahmed et Ramaswamy, 2006**).

a) Eau

La teneur en eau détermine la consistance de la datte : molle (30%d'eau), demi-molle (20-30% d'eau) et sèche (inférieur à 20% d'eau). Elle varié au cours des stades de développement de la datte et en fonction des variétés (**Najah et al., 1999**).

b) Sucres

Les sucres sont principalement : le saccharose et les sucres en C6, principalement (glucose et fructose). Certaines dattes sont totalement dépourvues de saccharose (datte molle). D'autres en contiennent une proportion élevée, comme la Deglet Nour (datte demi-molle) (**Munier, 1973**).

c) Cellulose

La proportion de cellulose varie, selon les variétés. Elle diminue chez les variétés de haute qualité ; comme Deglet Nour et peut augmenter et atteindre dans certains cas 10%, chez certaines variétés communes particulièrement fibreuses (**Djerbi, 1994**).

d) Eléments minéraux

La pulpe de la datte est riche en éléments minéraux : sodium, potassium, calcium, magnésium, cuivre...etc. Elle constitue de ce fait un aliment des plus intéressants (**Munier, 1973**).

e) Lipides

La teneur de la pulpe de datte en lipides est très faible, elle varie de 0,3% à 1,9% du poids frais. La plus grande partie de ces lipides forme une couche sur l'épiderme de datte (**Ibrahim et Khalifa, 1998**).

f) Produits aromatiques

D'une façon générale, les dattes sont peu aromatiques et leur arôme, plus ou moins prononcé semble dû à des esters ou à des groupes d'esters. La Deglet Nour doit son arôme légèrement musqué à la coumarine (**Munier, 1973**).

g) Substances vitaminiques

La pulpe de datte contient des vitamines, en quantité variable avec le type de datte et leur provenance. En général, elle contient des caroténoïdes et des vitamines du groupe B en quantité appréciable, mais peu de vitamine C (**Munier, 1973**).

III.2.5.2. Composition biochimique de la partie non comestible "Noyau "

Le noyau présente 7 à 30 % du poids de la datte. Il est composé d'un albumen blanc, dur et corné, protégé par une enveloppe cellulosique (**Espiard, 2002**). Il renferme également plusieurs acides gras avec une proportion plus importante d'acides oléique et laurique (**Devshony et al., 1992**). Le tableau 11 représente quelques constituants biochimiques de noyau de datte.

Tableau 11 : Composition biochimique du noyau de dattes (**Dowson et Aten, 1963**).

Constituants	Pourcentage %
Eau	6.46
Lipides	8.49
Protéines	5.22
Glucides	78.71
Cendre	1.12

III.2.6. Les composés phytochimiques des dattes

La datte fraîche est réputée contenir de nombreuses classes de composés bioactifs tels que les caroténoïdes, les polyphénols particulièrement les acides phénoliques, les isoflavones, les lignanes, les flavonoïdes, les tanins, et les stérols (Maier et Metzler, 1963; Maier et Metzler, 1965; Kikuchi et Miki, 1978; Regnault-Roger et *al.*, 1987; Duke, 2001; Al-Farsi et Lee, 2008; Duke et Beckstrom-Sternberg, 2007).

a. Les polyphénols

La datte fraîche est une bonne source en polyphénols, elle contient 3g/100g (Duke, 2001). L'analyse qualitative des composés phénoliques de la datte a révélé la présence des acides cinnamiques, p- coumarique, férulique, sinapique et des flavonoïdes, y compris procyanidines (Al-Farsi et *al.*, 2005 ; Hong et *al.*, 2006).

b. Flavonoïdes

Différents types de flavonoïdes ont été identifiés dans la pulpe fraîche de la datte : flavanes, flavones, flavanones, flavonols et glycosides (lutéoline, lutéoline de méthyle, la quercétine, et quercétine de méthyle) (Mansouri et *al.*, 2005 ; Vyawahare et *al.*, 2009).

c. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments naturels rencontrés dans les dattes à des teneurs importante allant de 913 pour les dattes fraîches à 973 μ g /100 g pour les dattes sèches (Al-Farsi et Lee, 2008).

III.2.7. Intérêt nutritionnel et thérapeutique de la datte

Les dattes sont considérées comme un aliment glucidique, riches en sucres, elles en contiennent de 40 à 88 % selon les variétés, avec une valeur énergétique de 213-314 Kcal /100 g de pulpe de dattes (Al-Farsi et Lee, 2008).

Les dattes sont riches en éléments minéraux notamment le potassium, le calcium, le magnésium et le phosphore. Le taux élevé du potassium et la faible teneur en sodium dans la datte, font d'elle un fruit souhaitable pour les personnes souffrant d'hypertension (Frag, 2016).

Les fibres se trouvent dans la datte avec une teneur de 3,57-10,9 % (**Baliga et al., 2011**), d'où leur importance pour la santé du tractus digestif. Elles réduisent le risque de cancer colorectal.

Les dattes renferment des vitamines hydrosolubles (groupe B) en quantités appréciables, qui sont essentiels pour le métabolisme des glucides, lipides et protéines.

Les dattes contiennent des composés phénoliques, des caroténoïdes et des phytostérols qui possèdent des vertus biologiques intéressantes. Des études récentes montrent que la datte possède un pouvoir : antioxydant (**Mansouri et al., 2005 ; Chaira et al., 2009**), antimutagène (**Vayalil, 2002**), anti inflammatoire (**Baliga et al., 2011**), gastroprotecteur (**Al Qarawi et al., 2005**) et anticancéreux (**Ishurda et John, 2005**).

Le fruit dattier (FD), incluant pulpe et noyau, est riche en antioxydants dont les polyphénols avec des concentrations pouvant atteindre plus de 6 mg/g de pulpe pour certaines variétés (**Wu et al., 2004**) et selon les conditions de culture. Ces substances sont dotées d'un effet protecteur contre les radicaux libres souvent incriminés dans le stress oxydatif et le phénomène de vieillissement.

Après consommation et métabolisation, ces composés phénoliques manifestent des impacts bénéfiques en termes d'effets anti-hyperlipidémique, hépatoprotecteur et neuroprotecteur (**Wan Ismail, Mohd Radzi, 2013**). **Saafi (2011)** a déjà démontré, l'aptitude des extraits du FD à restaurer les dommages induits par le diméthoate (insecticide très répandu) sur le foie en s'appuyant sur quelques marqueurs comme l'inhibition de la peroxydation hépatique (**Fig.13**).

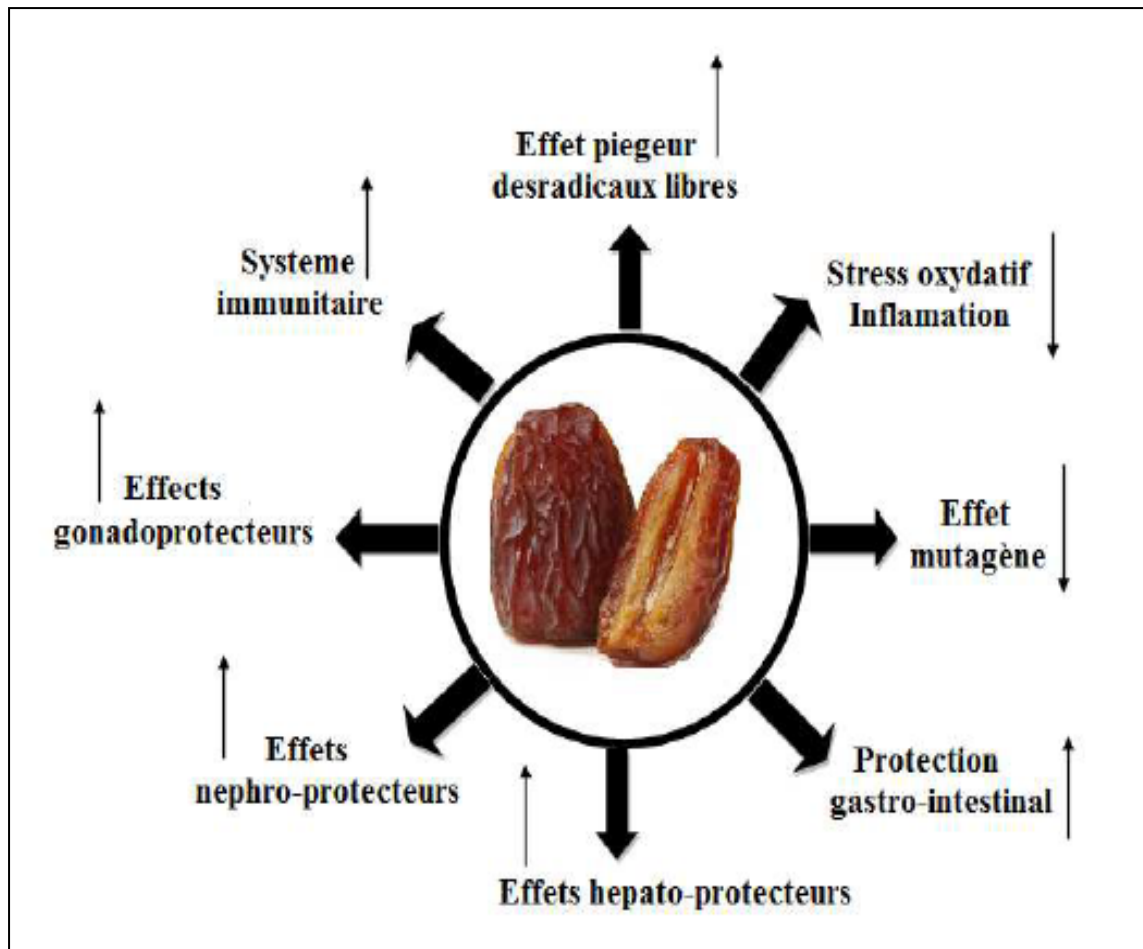


Figure 13 : Activités biologiques et pharmacologiques des dattes (Baliga *et al.*, 2010).

Deuxième partie

Etude expérimentale

Matériels & méthodes

I. Etude phytochimique des extraits de dattes entières (pulpe & noyau)

La préparation des extraits et les analyses phytochimiques sont réalisées au niveau du laboratoire de Pharmacognosie & Api-phytothérapie (LPAP), université « Abdelhamid Ibn Badis », Mostaganem. Algérie.

I.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans notre étude est le fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L) de la variété « Deglet-Nour ». Les dattes sont prélevées au stade de maturation complète (stade tamr). Le choix de cette variété est justifié par sa qualité gustative, sa large consommation à travers le territoire Algérien ainsi que ses vertus thérapeutiques traditionnelles. Ce cultivar a été récolté au niveau de la région de Tolga, wilaya du Biskra, en décembre 2018 (**Fig.14**).

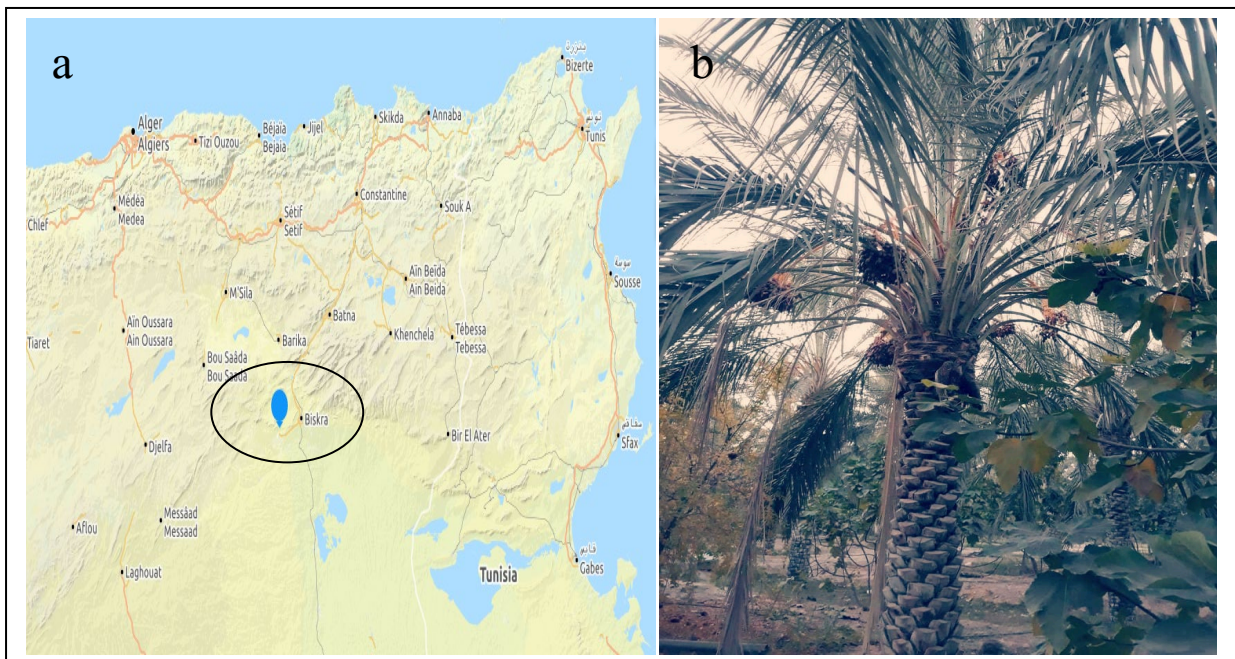


Figure 14 :a-Carte géographique de l'Algérie (Biskra) (Michelin, 2019). b- Le Palmier dattier de notre cultivar.

I.2. Analyses morphologiques de la datte entière

Dix dattes sont choisie aléatoirement de notre lot initiale afin d'effectuer une analyse morphologique qui consiste en l'étude de : L'aspect de l'épicarpe et sa couleur, la forme appréciée visuellement, la consistance au toucher et les dimensions de la datte entière (longueur et largeur) ainsi que le poids (**Fig.15**).



Figure 15 : Dattes étudiées.

I.3. Préparation des extraits de dattes entières

Deux types d'extraction par décoction ont été réalisés : extraction aqueuse et extraction hydro-cétonique.

Les deux préparations s'opèrent en commençant par trier, laver toutes les dattes afin d'éliminer les dattes immatures, écrasées et d'obtenir un produit de bonne qualité hygiénique (**Fig.16**). Les noyaux sont ensuite séparés des pulpes afin d'être lavés, séchés à l'étuve pendant 7 jours à 60°C, puis broyés pour obtenir une poudre fine (**Diab, 2012**).



Figure 16: La pulpe et la poudre de noyau de datte.

I.3.1. Extraction aqueuse

Une mesure de datte entière (pulpe et la poudre de noyau) est ajoutée à 2 mesures d'eau distillée [1 :2 ratio (w/v)] dans un flacon et placer sur une plaque chauffante à 85°C sous agitation continue pendant 1h30. L'extrait obtenu est centrifugé pendant 20min à 4000 tours, puis le surnageant récupéré est filtré à l'aide d'un filtre entonnoir en verre (Por 1). Le filtrat obtenu est évaporé à sec par évaporation rotatif à 50°C. L'extrait obtenue est ensuite stocké au réfrigérateur pour les analyses ultérieures selon Cheriti (2011) avec quelque modification.

I.3.2. L'extraction hydro-cétonique

L'extraction se fait sous agitation continue pendant 1h par l'addition d'une mesure de datte entière (pulpe et poudre de noyau) à 10 volumes d'acétone 50% [1 :10 ratio (w/v)]. L'extrait obtenu est centrifugé à 1000 tours pendant 10min. Le surnageant récupéré est concentré sous vide en éliminant le solvant par évaporateur rotatif à 50°C. L'extrait est ensuite stocké au réfrigérateur pour les différentes analyses ultérieures (Al-Farsi et Lee, 2008).

Une représentation schématique (**Fig.17**) permet de visualiser le travail, en séparant deux extraits aqueux et hydro-cétonique.

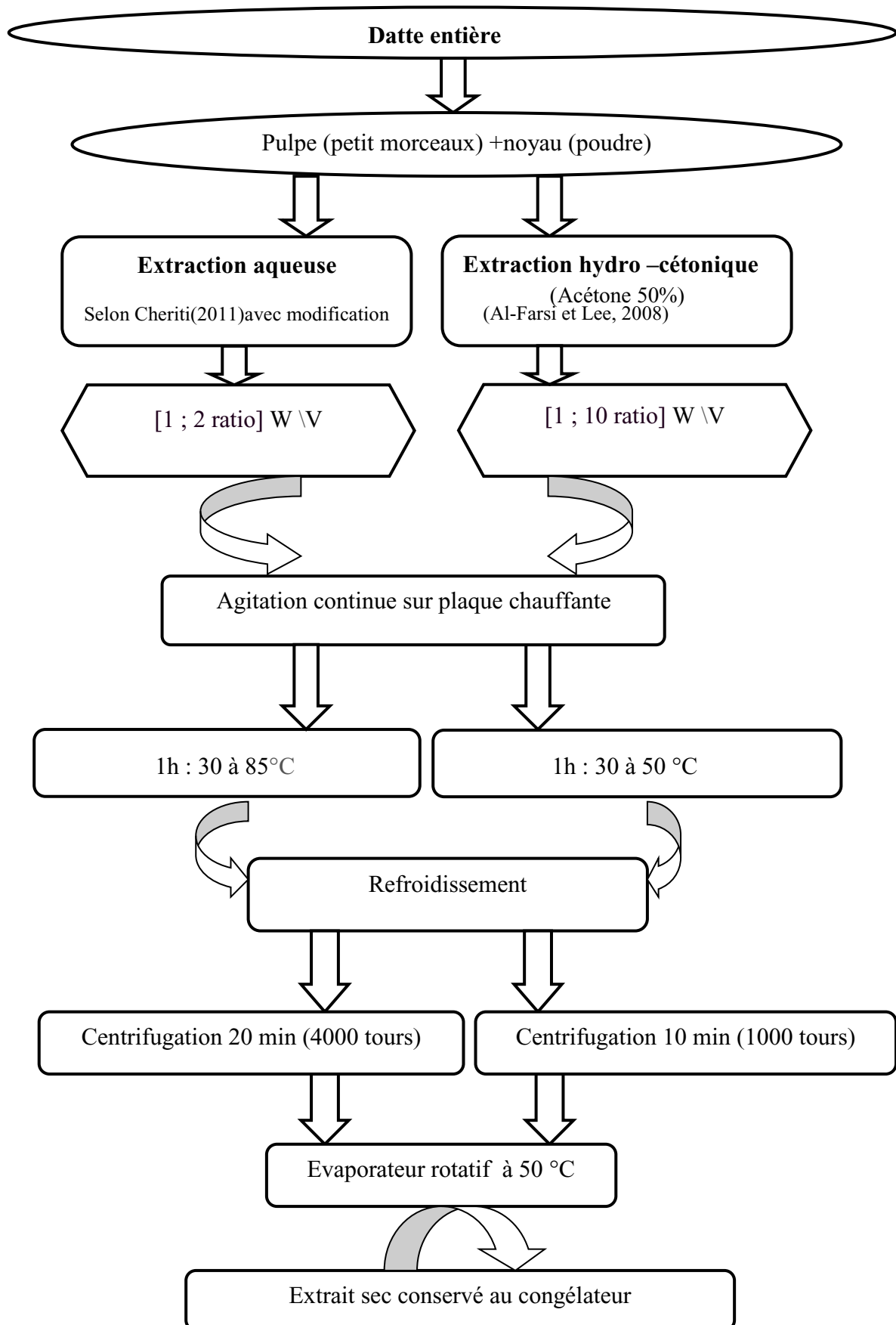


Figure 17 : Organigramme récapitulatif des procédures d'extraction.

I.4. Etude phytochimique des extraits de dattes entières

I.4.1. Analyses qualitatives (screening phytochimique)

Ces tests phytochimiques consistent en la détection des différentes familles de composants phytochimiques existants dans les extraits aqueux et cétonique de dattes entières. Ces réactions sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques à chaque famille de composés (**Hagerman et al., 2000**).

I.4.1.1. Test des flavonoïdes

Dans un tube à essai, introduire 1 ml d'extrait à tester en ajoutant 1 ml d'acide chlorhydrique à 2% avec quelques gouttes de FeCl_3 . L'apparition d'une coloration verdâtre révèle la présence des flavonoïdes (**Bhandary et al., 2012**).

I.4.1.2. Test des alcaloïdes

Les tests sont réalisés par des réactions de précipitation avec les réactifs de Mayer et Wagner et Dragendorff. Mettre 1 ml de chaque extrait dans trois tubes à essai différents. Un volume de 1 ml d'acide chlorhydrique à 1% est rajouté. Le mélange est ensuite traité avec des réactifs spécifiques différents :

- Quelques gouttes de réactif de Valser-Mayer. L'obtention d'un précipité blanc-jaunâtre indique la présence des alcaloïdes (**Majob et al., 2003**).
- Quelques gouttes de réactif de Dragendorff. La formation d'un précipité orangé à rouge-vermillon confirme la présence des alcaloïdes (**Banderath, 1971**).
- Quelques gouttes de réactif de Wagner. La mise en évidence des alcaloïdes est marquée par un précipité de couleur noirâtre (**Rwandaises, 1977**).

I.4.1.3. Test des tanins

A 1 ml d'extrait à analyser, ajouter 1 ml d'une solution aqueuse de FeCl_3 à 3 %. La présence des tanins est indiquée par une coloration bleu-noirâtre (tanins galliques) ou bleu-vert (tanins catéchiques) (**Diallo, 2005**).

- **Tanins catéchiques** : mettre 10 ml d'extrait avec 5 ml du réactif Stiasny (10 ml de formol + 5 ml HCl) + chauffage au bain marie 90°C durant 15 minutes. La présence de précipité rouge indique que les tanins catéchiques sont présents (**Diallo, 2005**).

➤ **Tanins galliques** : D'après le test précédent des tanins catéchiques, le surnageant est récupéré et neutralisé avec NaOH. Ajouter ensuite quelques gouttes de FeCl₃. La présence de teinte bleu noirâtre indique la présence des tanins galliques (**Diallo, 2005**).

I.4.1.4. Test des saponosides

Dans un tube à essai, introduire 5ml d'extrait à tester et agité pendant 15 secondes puis laissé au repos pendant 15min. Une hauteur de plus de 1cm de mousse persistante indique la présence des saponines (**Dohou et al., 2003**).

I.4.1.5. Test des terpènes (Test de Salkowski)

Cinq millilitres d'extrait sont ajoutées à 1ml de chloroforme et 1ml d'acide sulfurique concentré (H₂SO₄). La formation d'une couche brun-rougeâtre à l'interphase indique la présence des terpénoïdes (**Agarwal et al., 2011 in Hajoori et al., 2014**).

I.4.1.6. Test des anthocyanes

Dans un tube à essai, introduire H₂SO₄ à 10% avec l'extrait puis agiter. Rajouter ensuite au mélange 1ml de NH₄OH à 10%. L'apparition d'une couleur bleu peut affirmer la présence des anthocyanes (**Diallo, 2005**).

I.4.1.7. Test des coumarines

Introduire 2ml d'extrait dans un tube, ajouter 3ml de NaOH à 10%. L'apparition d'une couche jaune révèle la présence des coumarines (**Bruneton, 1999**).

I.4.1.8. Test de stérols (Liebermann Burchard)

Dans un tube à essai, introduire 1 ml d'extrait avec 1 ml d'anhydride acétique C₄H₆O₃ puis faire une agitation. Ensuite échauffer le tube jusqu'à ébullition. La formation d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact des deux liquides avec une couche surnageante colorée en vert ou violet indique la présence de stéroïdes (**Roopalatha et Nair, 2013**).

I.4.1.9. Test de carbohydrates (sucres réducteurs)

Mélanger 1 ml de liqueur de Fehling (Solution A et B) avec 1 ml d'extrait qui est dans un tube à essai et placer les 10 minutes dans un bain marie bouillant. En présence d'un sucre réducteur, il se forme un précipité rouge brique (**Roopalatha et Nair, 2013**).

I.4.2. Analyses quantitatives (Détermination des teneurs en composés phénoliques)

I.4.2.1. Dosages des phénols totaux

La teneur en phénols totaux des extraits a été déterminée par la méthode de **Singleton et Ross (1965)** utilisant le réactif de Folin–Ciocalteu.

Un volume de 1 ml pour chaque extrait à analyser est introduit dans 3 tubes à essais pour 3 répétitions, le mélange de 5 ml de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois et 4 ml de carbonate de sodium Na_2CO_3 à 7.5 % est additionné dans chaque tube. Les tubes sont agités et incubés durant 1 h. L'absorbance est mesurée à 765 nm en utilisant le spectrophotomètre.

Une courbe d'étalonnage à différente concentration d'acide gallique a été préparée. Les teneurs en phénols totaux dans les extraits sont exprimées en milligramme (mg) équivalent d'acide gallique par gramme (g) du poids de l'extrait sec (mg EAG/ g).

I.4.2.2. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode colorimétrique adaptée par **Zhishen et al (1999)**.

Un volume de 2 ml d'extrait a été mélangé à un volume égal d' AlCl_3 (2%). Après incubation de 30mn à l'abri de la lumière, l'absorbance a été mesurée à 430nm l'aide du spectrophotomètre.

La courbe d'étalonnage est tracée avec la quercétine comme substance de référence afin de calculer la concentration des flavonoïdes. Les résultats du dosage sont exprimés en milligramme équivalent de quercétine (EQ) par gramme d'extrait sec (mg EQ/g).

II. Etude de l'activité anti-inflammatoire des extraits de dattes

II.1. Matériel animale

Des souris femelles de souche « NMRI » et de poids corporel compris entre 24-26g, provenant de l'institut pasteur d'Alger, ont été expérimentées au cours de notre étude. Ces animaux sont élevés au niveau de l'animalerie de l'université de Mostaganem (**Fig.18**).

Une période d'adaptation a été nécessaire avant d'entamer l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire des extraits étudiés. En effet des conditions favorables sont mises en place afin de respecter le rythme nycthémérale des souris (12h lumière/12h obscurité). La température ambiante est comprise entre $25\pm 2^{\circ}\text{C}$. Les souris reçoivent durant toute la période d'expérimentation un régime alimentaire standard « ONAB » dont la composition est définie dans l'annexe 3, et disposent d'eau du robinet *ad libitum*.

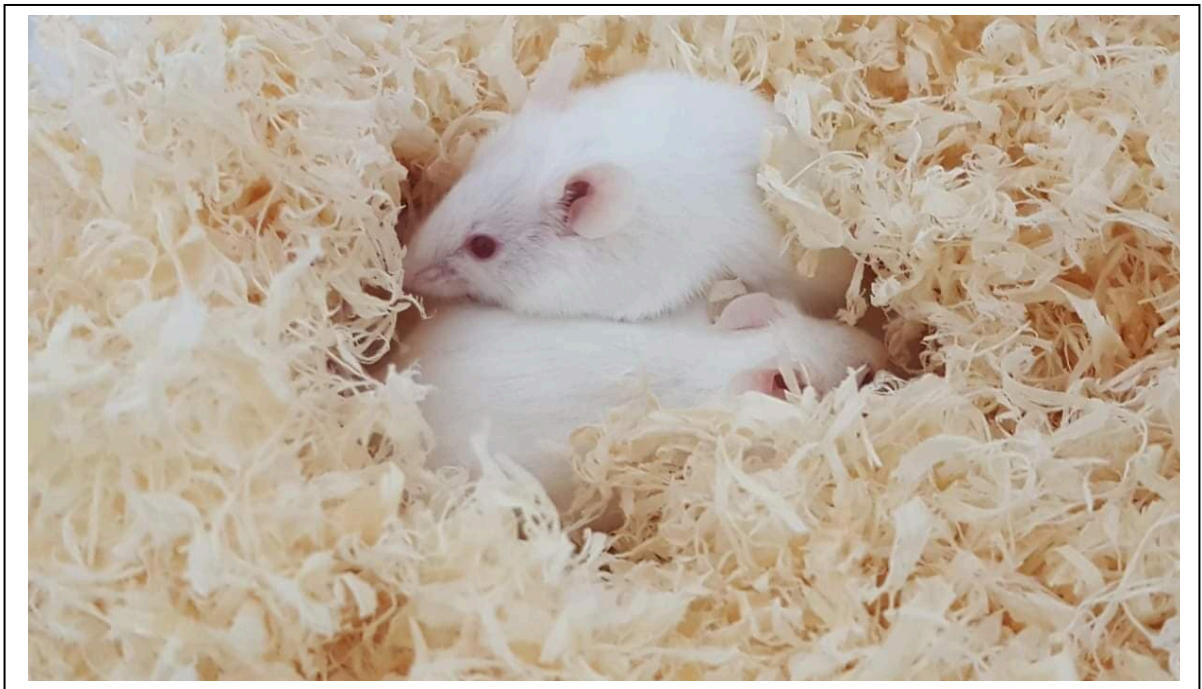


Figure 18 : Souris femelles de souche « NMRI ».

II.2. Test de toxicité

Afin d'éviter tout éventuel risque de toxicité lors des tests biologiques, il est nécessaire de réaliser des essais de toxicité.

L'étude de toxicité des extraits est établie selon la méthode d'écrite par organisation de la coopération économique et développement (OCDE, 2008) essai n°425. Ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux et observer toute manifestation de toxicité, augmentation de l'activité locomotrice, Œdème ou mort (**Paschapur et al., 2009**). Ces symptômes sont observés régulièrement à partir de 30 min, 24h, 48h jusqu'à 14 jours (**OCDE,2008**).

Les souris sont répartis en deux groupes, correspondant chacun aux deux extraits étudiés (aqueux et cétonique). Selon le protocole, les souris sont privées de nourriture et d'eau 12 heures avant le test de toxicité. L'administration des extraits est réalisée par voie intragastrique. Trois doses sont testées pour chaque groupe ; 300, 1000, jusqu'à une dose limite de 2000mg/kg.

➤ **Groupe 1 : constitué de trois lots de souris traités avec l'extrait aqueux de dattes**

Lot 1: Reçoit 300 mg/kg de poids corporel.

Lot 2: Reçoit 1000 mg/kg de poids corporel.

Lot 3: Reçoit 2000 mg/kg de poids corporel.

➤ **Groupe 2 : constitué de trois lots de souris traités avec l'extrait hydro-cétonique de dattes**

Lot 1': Reçoit 300 mg/kg de poids corporel.

Lot 2' : Reçoit 1000 mg/kg de poids corporel.

Lot 3' : Reçoit 2000 mg/kg de poids corporel.

II.3. Etude de l'activité anti-inflammatoire

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire des extraits du fruit du palmier dattier, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine a été sélectionné (Winter *et al.*, 1963).

II.3.1. Prétraitement par les extraits

L'évaluation de l'effet anti inflammatoire des extraits de dattes est réalisée sur un effectif de 40 souris pesant 25 ± 2 g réparties en 4 groupes. Ces souris sont privées de nourriture et d'eau 12 heures avant la période d'expérimentation.

L'administration du traitement par gavage intra-gastrique est effectuée une heure avant l'induction de l'inflammation. Le groupe témoin positif et le groupe standard sont communs pour l'évaluation de l'activité anti inflammatoire des deux extraits aqueux et cétonique. Cependant ces deux dernier comportent trois lots chacun correspondants aux trois doses choisies. La répartition des groupes est établie comme suite (**Fig.19**) :

1- Groupe Témoins positif

➤ **Lot T⁺** (n=5 souris): reçoit la solution du NaCl (0.9%)

2- Groupe Standard

3- **Lot STD** (n=5 souris) : reçoit du Diclofénac (voltarène®) à 50mg/kg .

2-Groupe traité avec l'extrait aqueux de datte (E₁)

➤ **Lot E₁D₁** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 100 mg/Kg de poids corporel (D1).

➤ **Lot E₁D₂** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 200 mg/Kg de poids corporel (D2).

➤ **Lot E₁D₃** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 300 mg/Kg de poids corporel (D3).

4-Groupe traité avec l'extrait hydro-cétonique de datte (E₂)

➤ **Lot E₂D₁** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 100 mg/Kg de poids corporel (D1).

➤ **Lot E₂D₂** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 200 mg/Kg de poids corporel (D2).

➤ **Lot E₂D₃** (n=5 souris) : Reçoit une dose de 300 mg/Kg de poids corporel (D3).



Figure 19 : Répartition des lots.

II.3.2. Induction de l'inflammation

Un œdème au niveau des pattes des souris est induit après injection sub-plantaire (intra articulaire) d'une solution de carragénine à 1% au niveau de la patte arrière droite de souris, une heure après l'administration des extraits par voie intra-gastrique (Fig.20). L'inflammation causée sera atténuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (Winter et al., 1962).

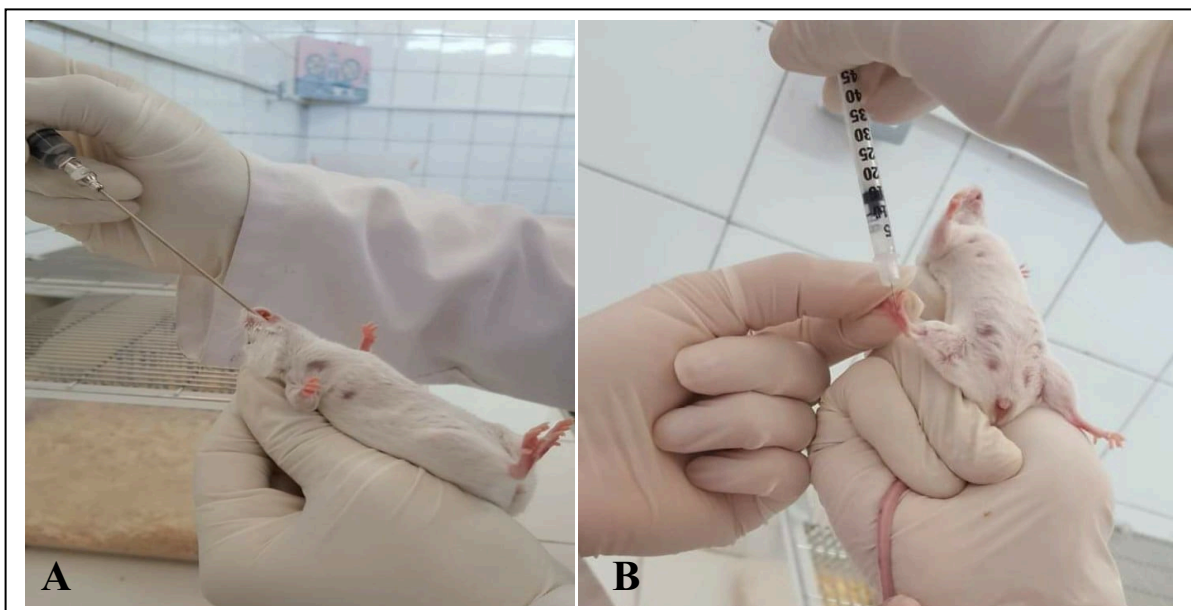


Figure 20 : Administration intra-gastrique (A). Injection sub-plantaire de la patte des souris par la carragénine (B).

II.3.3. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

➤ Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte est mesuré à l'aide d'un pied de coulisse digital avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure pendant six heures (1h, 2h, 3h, 4h, 5h et 6 h) (**Fig.21**).

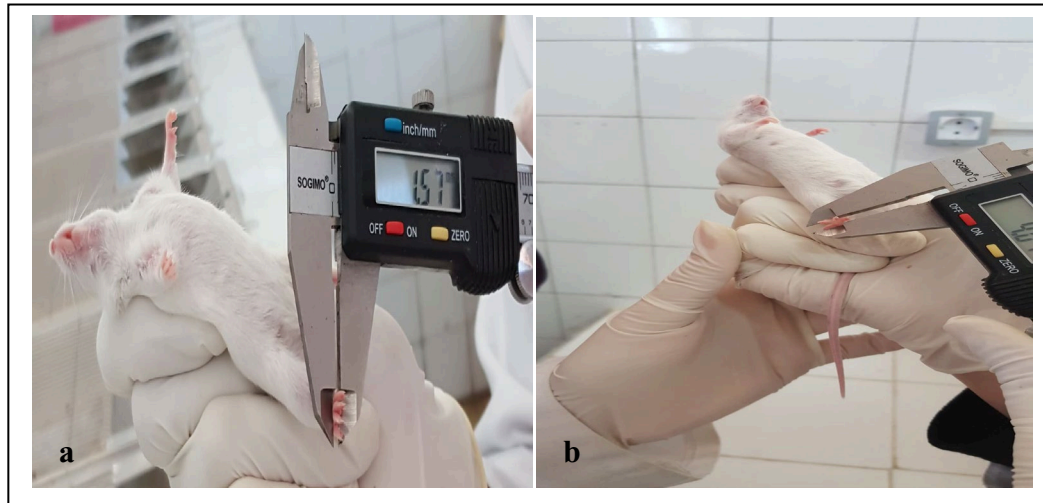


Figure 21 : Mesure du volume de la patte avec le pied de coulisse avant (a) et après (b) l'induction de l'inflammation.

➤ Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)

Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème est calculé pour chaque souris. Il est déterminé par la formule suivante (Ndiaye *et al.*, 2006) :

$$\%AUG = (Dn - D0) \times 100 / D0$$

Dn : diamètre de la patte la 1^{ère} heure après l'injection de la carragénine.

D0 : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

➤ Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH)

Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème est calculé pour chaque souris traitées par rapport au lot témoin. Il est obtenu par la formule suivante (Ndiaye *et al.* 2006):

$$\%INH = (\%AUG \text{ témoin} - \%AUG \text{ traité}) \times 100 / \%AUG \text{ témoin.}$$

II.4. Etude histologique

L'analyse anatomopathologique a été réalisée au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem.

Après les 6 heures qui ont suivie l'induction de l'inflammation, les souris sont anesthésiées avec le chloroforme, la patte et le foie sont prélevés, et fixés dans le formol à 10%.

Le protocole de l'étude histologique suivie est établi par le manuel de techniques d'anatomocytologie de **Marck (2010)**.

II.4.1. Décalcification

Lorsque les pièces ont été fixées il est nécessaire de les décalcifier car elles renferment de l'os et des matières calcaires. Elle a un but de durcir le tissu osseux à l'aide d'agents chimiques afin de rendre possible la chélation de calcium. Les pattes sont immergées dans une solution décalcifiante acide nitrique à 10%.

II.4.2. Macroscopie

Les pattes sont coupées longitudinalement et mises dans des cassettes d'inclusion.

II.4.3. Circulation

a) Déshydratation

- Un bac d'éthanol 96% durant 1 heure.
- Un bac d'éthanol 96% durant 1 heure.
- Un bac d'acétone durant 2 heures.

b) Substitution

- Un bac de toluène/xylène durant 2 heures.

c) Imprégnation

- Un bac de paraffine à 70°C durant 1 heure
- (Fig.22).**

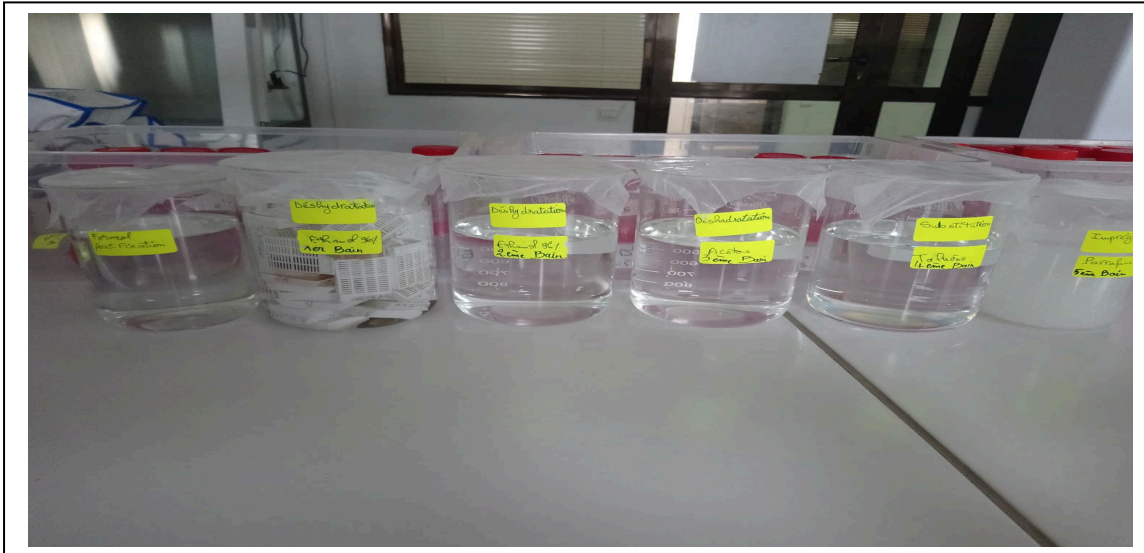


Figure 22 : La circulation.

II.4.4. Inclusion et enrobage

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule en acier, baignant ainsi le fragment d'organe analysé. Après refroidissement, on se trouve alors en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse (**Fig.23**).



Figure 23 : Inclusion et enrobage.

II.4.5. Microtomie

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome qui permet de réaliser des tranches de section de 2 à 5 μm disposées en série régulières sous forme de rubans (**Fig.24**).

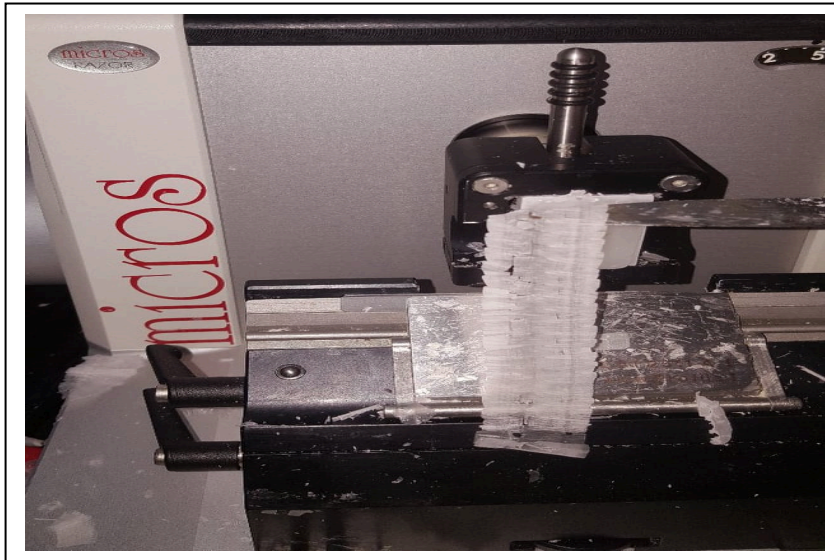


Figure 24 : Réalisation d'un ruban au microtome.

II.4.6. Coloration

a) Déparaffinage

- Un bac de toluène/xylène pendant 10 minutes.

b) Réhydratation

- Un bac d'éthanol à 70°C durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol à 80°C durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol à 96°C durant 5minutes.
- Rinçage à l'eau durant 10minutes.

(Fig.25).



Figure 25 : Déparaffinage et réhydratation.

c) Coloration par hématoxyline de Harris/éosine

- Un bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'eau acidifié (quelques gouttes d'acide chlorhydrique), juste pour un trempage.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'eau mélangé au carbonate de lithium, juste pour un trempage 2 à 3 fois.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'éthanol 96% durant 2 mn.
- Un bac d'éosine durant 5 mn.
- Un bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- Un bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- Un bac de toluène/xylène, juste pour un trempage.

(Fig.26).

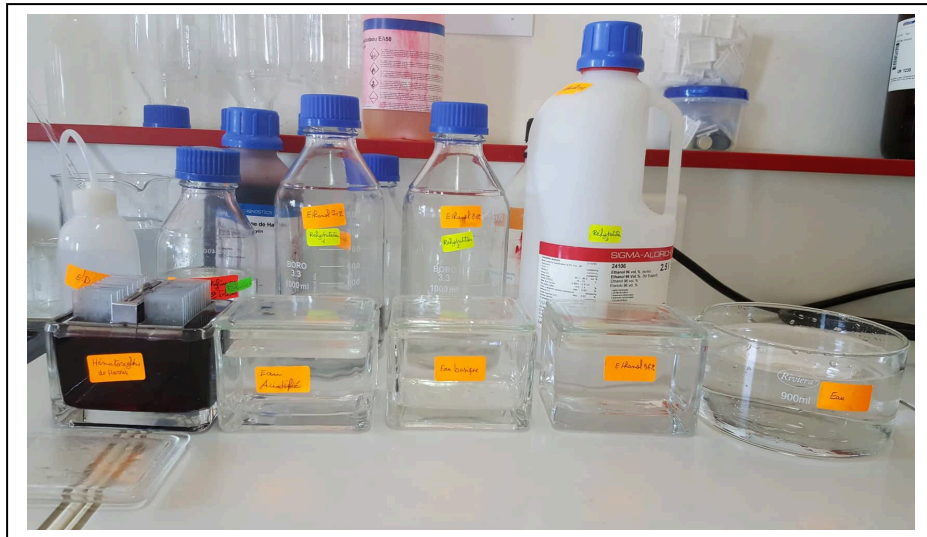


Figure 26: Coloration.

II.4.7. Montage des lames

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique «EUKITT» dont l'intérêt est de les conserver. Ainsi les lames sont prêtes à être observées au microscope après avoir été séchées (Fig.27).

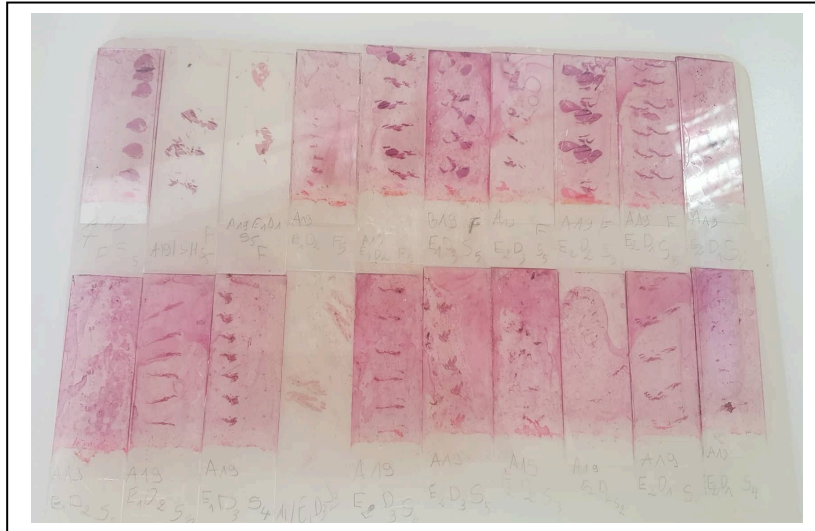


Figure 27 : Montage des lames.

II.4.8. Lecture microscopique

La lecture microscopique est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographié.

II.5. Analyse statistique

Les résultats obtenus du pourcentage d'augmentation et d'inhibition de l'œdème de la patte des souris (%AUG, %INH) ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Ensuite ils ont été analysés par le test de t de *Student*.

Résultats & discussion

III .Etude phytochimique de la datte

III .1. Aspect morphologique étudiée

Le tableau suivant représente le profil morphologique des dattes étudiées (**Tab.12**).

Tableau 12 : Profil morphologique de Phoenix *Dactylifera* L.

Caractéristiques		Datte entière
Paramètres morphologiques	Forme	Ovoïde
	couleur	Marron, marron miel
	surface	Lisse
	Consistance	Demi-molle
Dimensions	Longueur (mm)	45.28±1.34
	Largeur (mm)	20.21±1.26
Poids	Poids de la datte (g)	13.90±1.22
	Poids de la pulpe (g)	12.61±1.15
	Rapport Pulpe/Datte entière	0.90±0.01

III .2. Screening phytochimique (Analyses qualitatives)

Les résultats de la mise en évidence de quelques métabolites secondaires sont représentés dans le tableau ci-dessous (**Tab.13**).

Tableau 13 : Résultats du screening phytochimique.

Composé phénoliques	Tests	Extraits	
		Aqueux	Cétonique
Flavonoïde	Le chlorure de fer	±	+
	Le chlorure d'aluminium	±	+
Tanins		+	+
Catéchique	Stiasny	+	+
gallique	Stiasny	-	-
Coumarine		+	++
Anthocyane		-	-
Saponine	Indice de mousses	+	-
Terpénoïdes	Salkowski	±	++
Alcaloïdes	Dragendorff	-	-
	Mayer	-	-
	Wagner	-	-
Sucre réducteur	Fehling	++	++
Stérols	Liberman Burchard	+	-

+++ : Fortement positif ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; ± : limite du positif - : négatif

III.3. Résultats des analyses quantitatives

III.3.1. Teneur en phénols totaux

Les résultats de dosage des phénols totaux sont exprimés en milligrammes équivalents acide gallique à l'aide d'une courbe étalonnage mentionné dans l'annexe 1 (**Tab.14**).

Tableau 14 : Résultats de teneur des dattes en phénols totaux.

Les extraits	Aqueux	Cétonique
Teneur en phénols totaux (mg EAG/g MS)	3.88 ± 0.05	18.27 ± 1.02

III.3.2. Teneur en flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes est exprimée en milligramme équivalent de quercétine par gramme de matière sèche (mg EQ /g MS). Le taux des flavonoïdes a été obtenu à partir de la courbe d'étalonnage linéaire (Annexe 2).

Les résultats des teneurs en flavonoïdes des deux extraits étudiés (aqueux et cétonique) sont résumés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Résultats de teneur des dattes en flavonoïdes.

Les extraits	Aqueux	Cétonique
Teneur en flavonoïdes (mg EQ/g MS)	0.096 ± 0.001	0.137 ± 0.004

IV. Activité anti-inflammatoire des extraits de datte étudiés

IV.1. Test de toxicité

L'administration de l'extrait aqueux et cétonique de datte aux souris aux doses 300, 1000 et 2000 mg/kg de poids corporel par gavage intra-gastrique n'a induit aucun signe de toxicité aux cours des 24, 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation (comportement des animaux, mort, convulsion, coma) (**Tab.16**).

Tableau 16 : Résultats de test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux et cétonique de fruit dattier aux cours des 14 jours.

Extraits	Lots	Augmentation de l'activité	Convulsion	Coma	Mort
Extrait aqueux	Lot 1 :300 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
	Lot 2 :1000 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
	Lot 3 :2000 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
Extrait cétonique	Lot 1' :300 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
	Lot 2' :1000 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative
	Lot 3' :2000 mg/kg	Négative	Négative	Négative	Négative

IV.2. Pourcentage d'augmentation du volume de la patte « %AUG »

L'induction de l'inflammation par la carragénine entraîne une augmentation significative du pourcentage de l'augmentation du volume des pattes des souris témoins à partir de la première heure de l'expérimentation. Cette augmentation diminue progressivement jusqu'à la sixième heure.

L'administration de l'anti-inflammatoire Diclofénac à 50 mg/kg induit une diminution très significative ($p < 0.01$) chez les souris dès la première heure jusqu'à la 6^{ème} heure qui suivent

l'induction de l'inflammation, par rapport aux souris témoins.

Les souris traitées avec l'extrait aqueux de datte à 100 et 200 mg/kg présentent une diminution du %AUG très significative ($p < 0,01$) et significative ($p < 0,05$) respectivement dès la première heure. A la 2^{ème} et la 3^{ème} heure on remarque des réductions significatives du %AUG qui s'expriment différemment pour les 3 doses étudiées (100, 200, 300 mg/kg) par rapport aux souris témoins.

Alors qu'à la 4^{ème} heure jusqu'à 6^{ème} heure de l'expérimentation l'extrait aqueux induit une diminution hautement significative ($p < 0,001$) pour les trois doses 100, 200, 300 mg/kg comparées au groupe témoins (**Fig.28**).

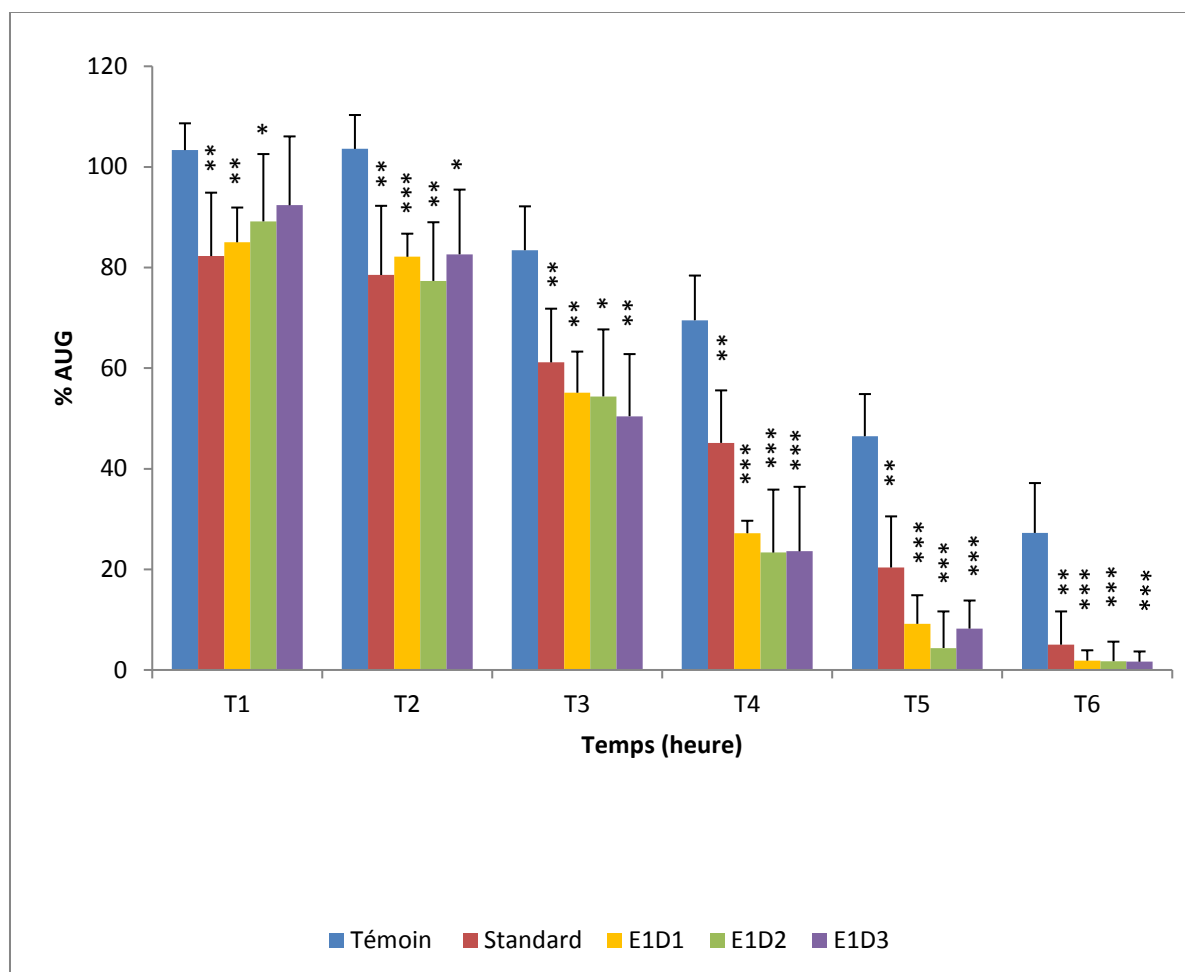


Figure 28 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec le Diclofénac et les souris traitées avec l'extrait aqueux de dattes à 100, 200 et 300 mg/kg comparativement aux souris témoins. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif

Concernant l'extrait cétonique, les résultats du pourcentage de l'augmentation du volume de la patte des souris induit une diminution significative pour les trois doses étudiées dès la première heure comparées au groupe témoin. A partir de la 2^{ème} heure jusqu'au dénouement de l'expérimentation les valeurs de % AUG des souris traitées montrent une réduction hautement significative ($p < 0,001$) par rapport aux souris témoins (**Fig.29**).

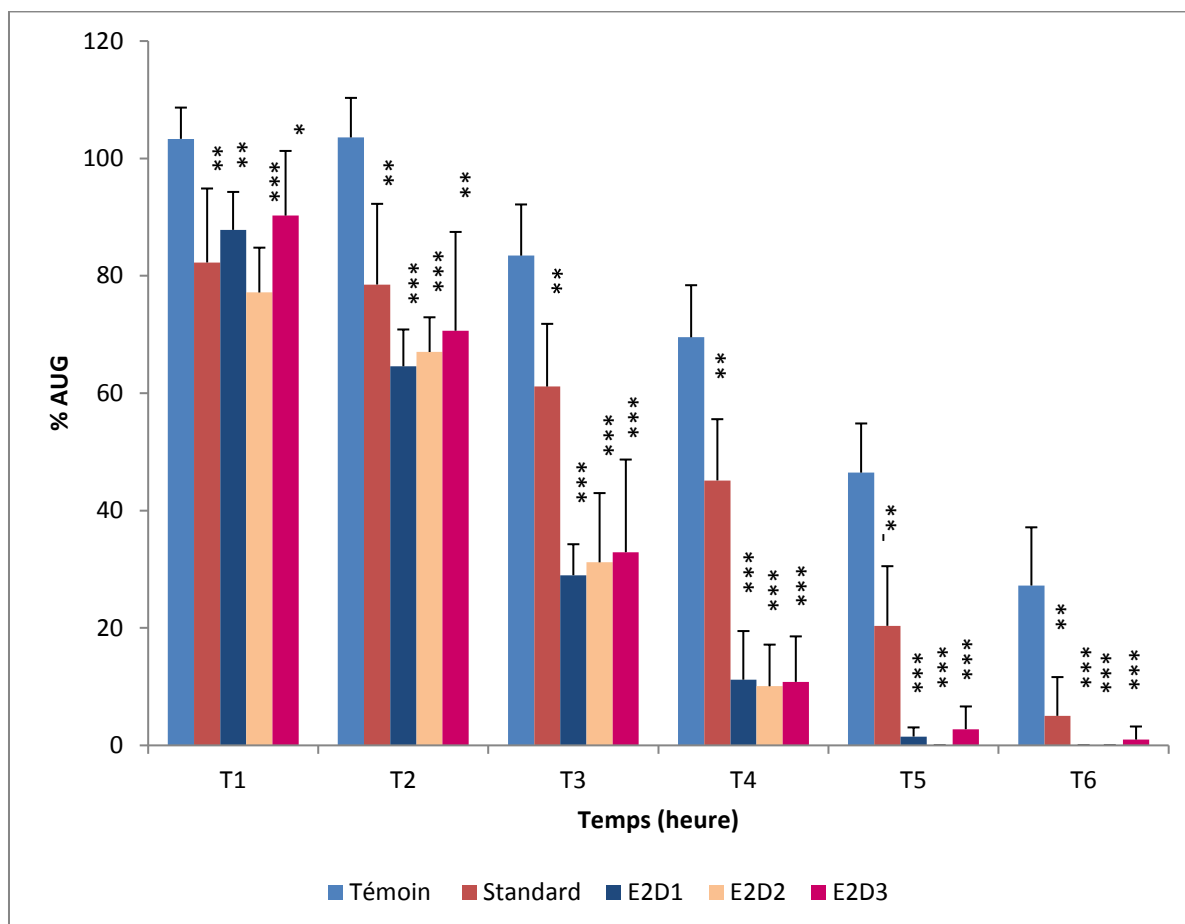


Figure 29 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec le Diclofénac et les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique à 100, 200,300 mg /kg comparativement aux souris témoins. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif.

Les résultats du pourcentage de l'augmentation de volume de la patte obtenus chez les souris traitées avec les doses choisies (100, 200 et 300 mg /kg) de l'extrait aqueux de datte démontrent une légère diminution à partir de la 3^{ème} heure. Cette régression marque une différence très significative du %AUG à la 4^{ème} heure ($p < 0,01$) pour la dose 100mg/kg et significative à la 4^{ème} et 5^{ème} heure pour la dose 200mg/kg comparativement au groupe standard (**Fig. 30**).

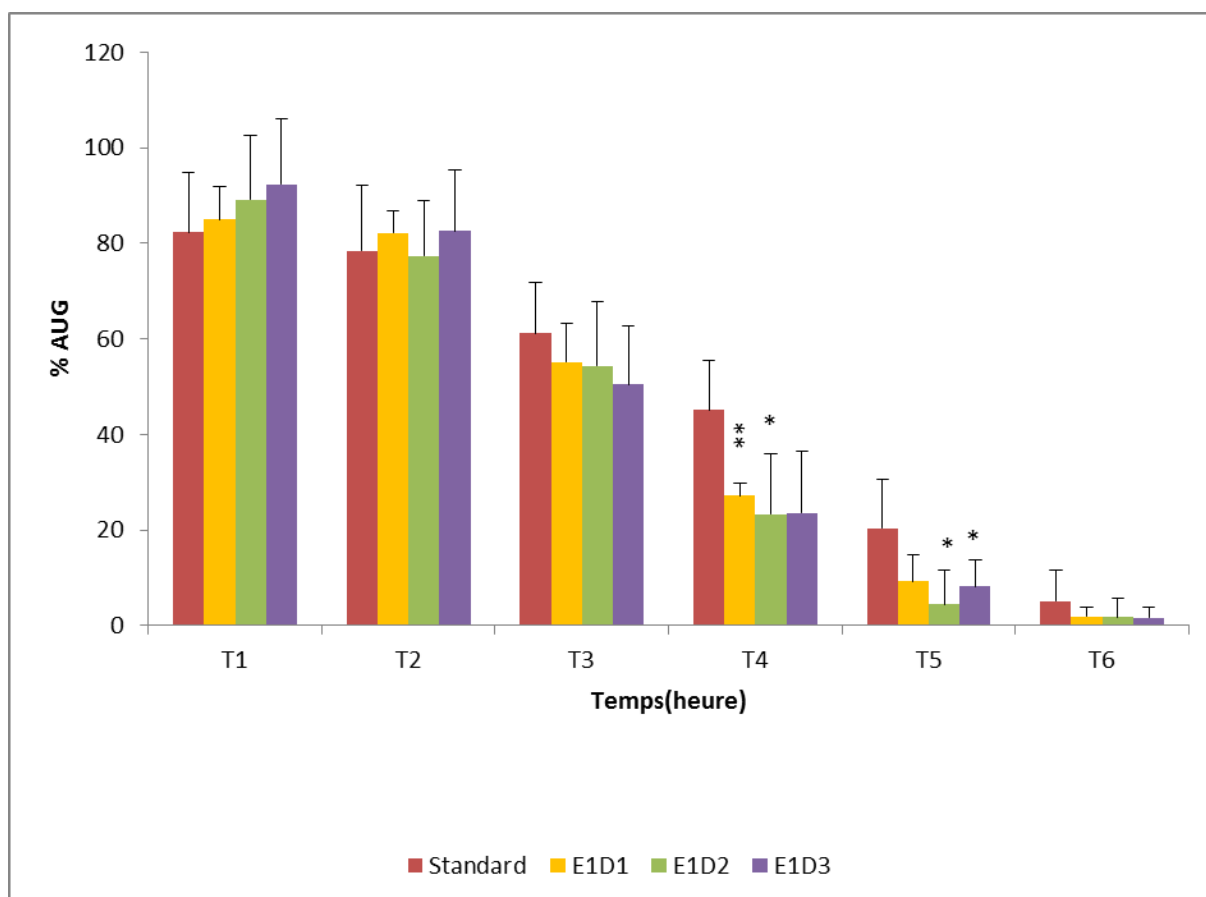


Figure 30 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris traitées avec l'extrait aqueux à 100, 200,300 mg/kg comparativement au lot de souris standard. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif.

L'administration par gavage intra-gastrique de l'extrait cétonique de dattes à 100,200 et 300 mg/kg induit une légère diminution du volume de la patte des souris traitées à partir de la 2^{ème} heure par rapport au lot de souris standard.

Cette manifestation se traduit à la 3^{ème} heure par une différence hautement significative ($p < 0,001$), très significative ($p < 0,01$) et significative ($p < 0,05$) pour les doses 100 ,200et 300 mg/kg respectivement. Cependant ces différences de %AUG deviennent à la 4^{ème}heure hautement significative ($p < 0,001$) pour les trois doses étudiées comparativement aux souris standards. À la 5^{ème} heure ces résultats deviennent très significatifs ($p < 0,01$) (Fig. 31).

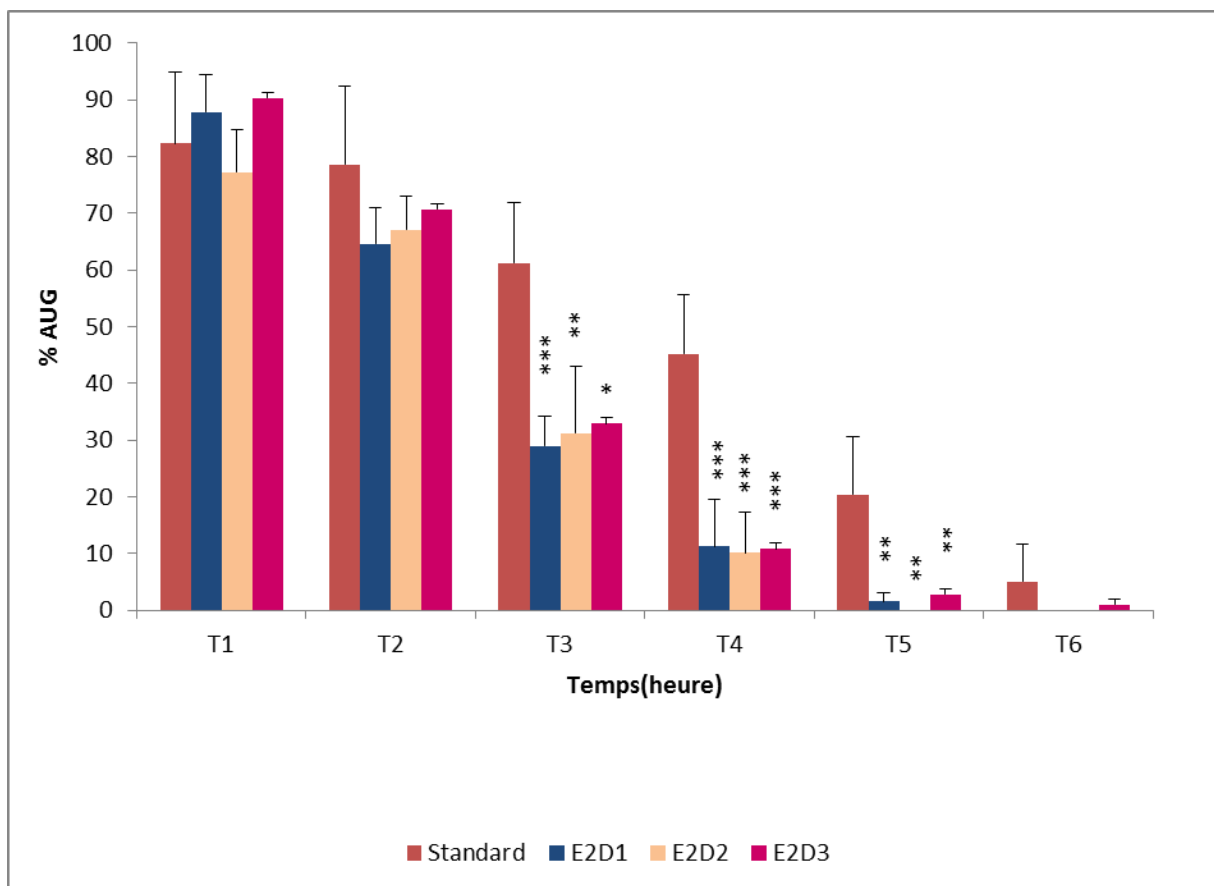


Figure 31 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (AUG%) chez les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique à 100, 200,300 mg/kg comparativement au lot souris standards. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif

IV.3. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH)

Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de volume de la patte apportent des données complémentaires à ceux obtenues précédemment (%AUG). En effet, les valeurs du %INH chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de datte à 100, 200 et 300 mg/kg révèlent des résultats similaires au %AUG de ces mêmes doses par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac 50 mg/kg. A savoir une différence très significative à la 4^{ème} heure ($p < 0,01$) pour la dose 100mg/kg et significative à la 4^{ème} et 5^{ème} heure pour la dose 200 mg/kg comparativement au groupe standard (**Fig. 32**).

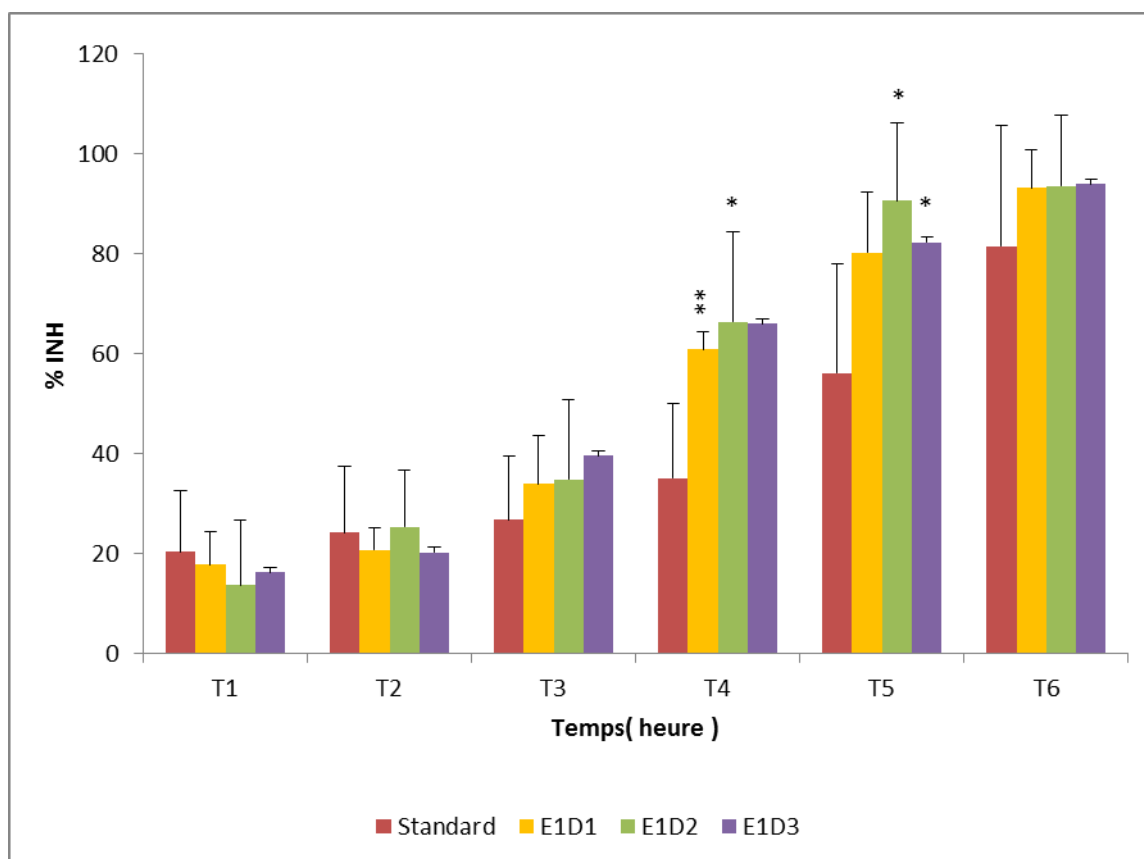


Figure 32 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traités par l'extrait aqueux à 100, 200, 300 mg/kg comparativement au lot de souris standards. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif.

En ce qui concerne l'extrait cétonique, le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec les doses étudiées (100, 200 et 300 mg/kg) affiche également des valeurs semblables à celles obtenues par le pourcentage d'augmentation % AUG. Effectivement les temps qui marquent des différences très significatives et hautement significatives de la diminution de l'œdème chez les souris traitées avec les doses choisies par rapport aux souris standards sont : T3, T4 et T5 (**Fig.33**).

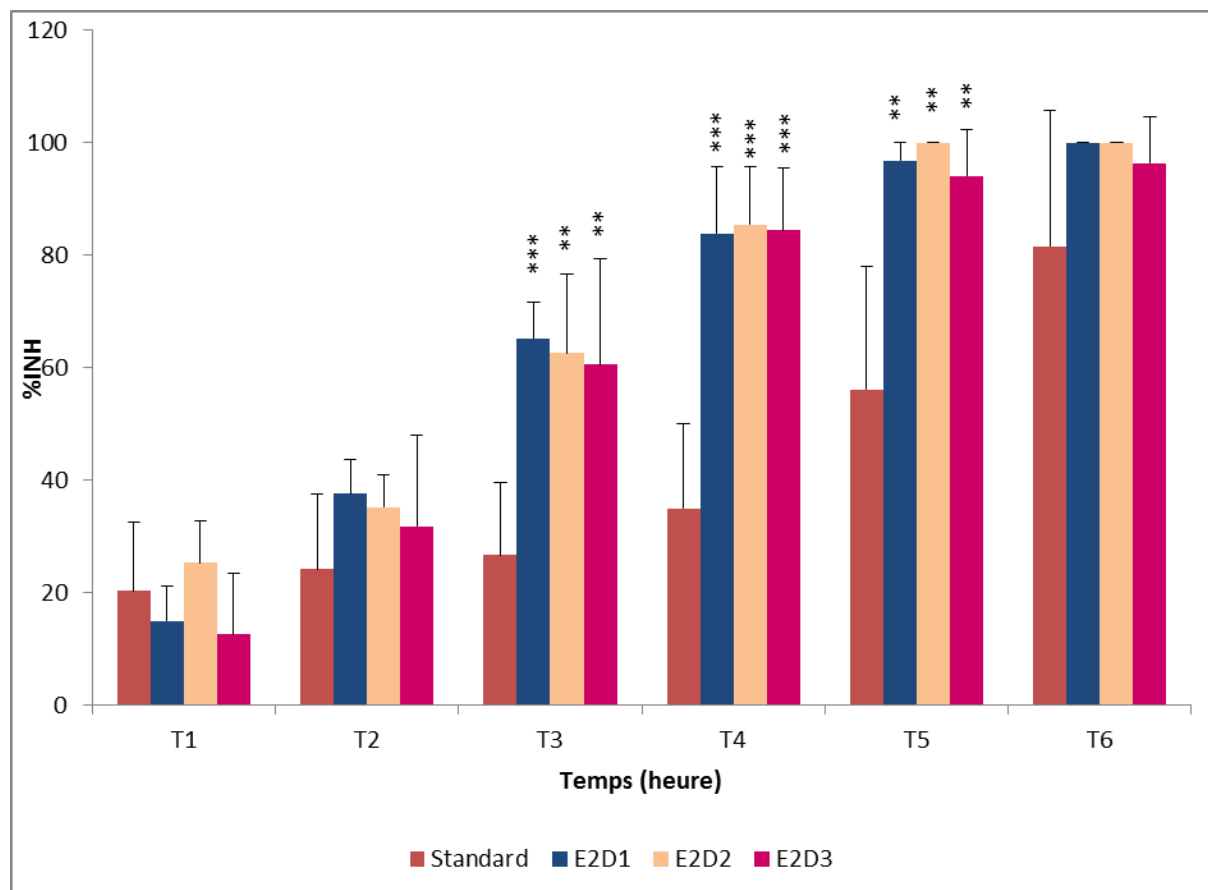


Figure 33 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traitées avec l'extrait hydro-cétonique à 200,300 mg/kg) comparé au lot de souris standards. p<0,05*significatif, p<0,01** très significatif, p<0,001*** hautement significatif.

Une approche comparative est établie entre les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec les deux extraits étudiés de la datte. On constate une augmentation remarquable du %INH chez les souris traitées avec l'extrait cétonique à 100 mg/kg par rapport à l'extrait aqueux à partir de la 2^{ème} heure d'expérimentation. Ceci est apprécié par une différence hautement significative ($p < 0.0001$) à la 2^{ème} et 3^{ème} heure, très significative ($p < 0.001$) à la 4^{ème} heure et significative ($p < 0.05$) à la 5^{ème} heure qui ont suivies l'induction de l'inflammation. Concernant la dose 200 mg/kg, elle induit une régression de l'œdème plus accentuée chez les souris traitées avec l'extrait cétonique que l'extrait aqueux au cours des six heures. Cette différence est appréciée par une inhibition très significative ($p < 0.01$) à la 3^{ème} heure de l'expérimentation (**Fig.34**).

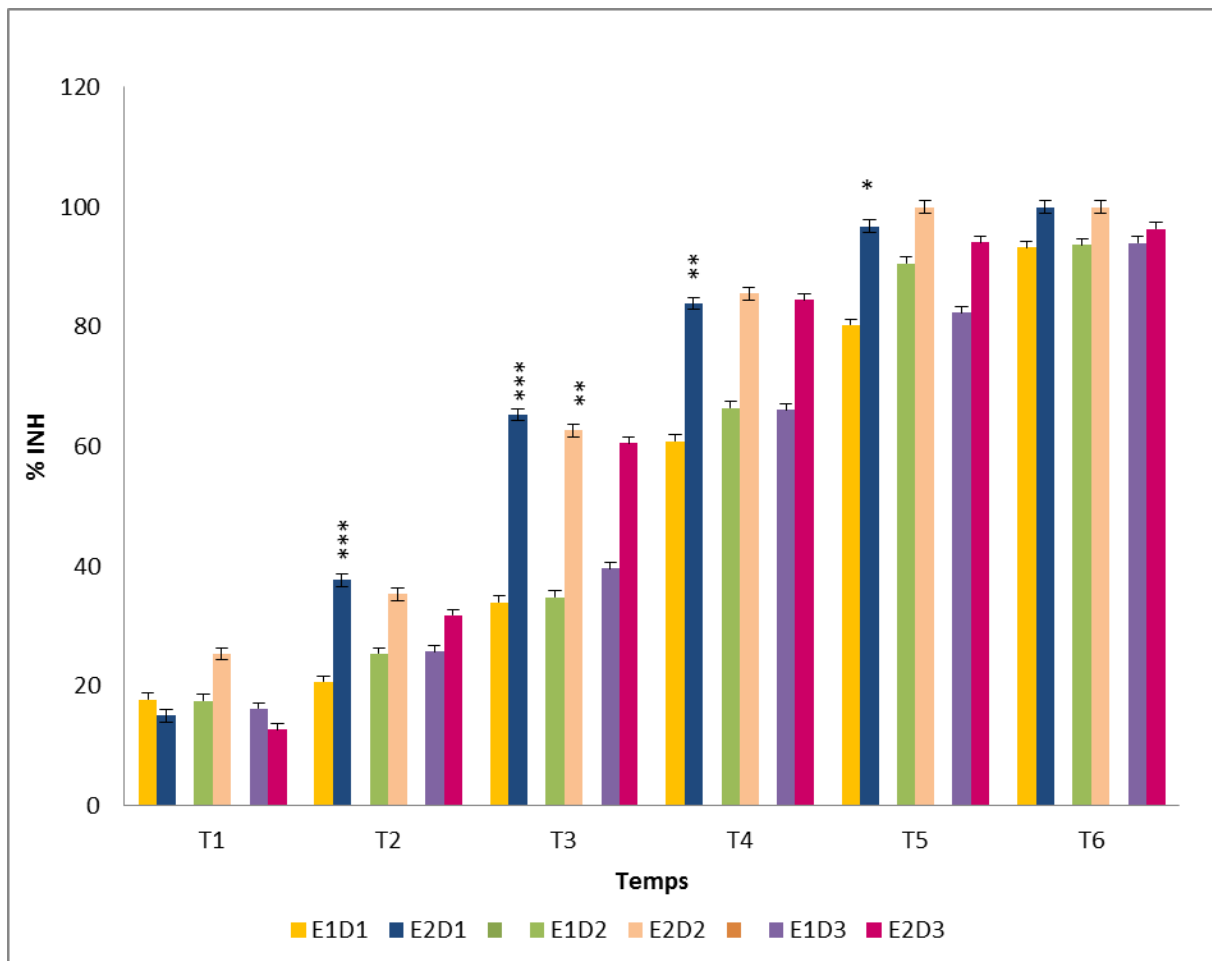


Figure 34 : Pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte chez les souris traitées avec l'extrait aqueux comparativement aux souris traitées avec l'extrait cétonique à 100, 200 et 300 mg/kg. $p < 0,05$ *significatif, $p < 0,01$ ** très significatif, $p < 0,001$ *** hautement significatif.

V. Etude histologique

V.1.Histologie du tissu cutané de la patte

V.1.1.Analyse microscopique du tissu cutané sain (Témoin négatif)

Le tissu cutané de la patte des souris non engagées dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire (témoins négatifs) est considéré dans notre étude comme la référence anatomopathologique standard, afin de différencier l'état physiologique de l'état pathologique (Fig.35).

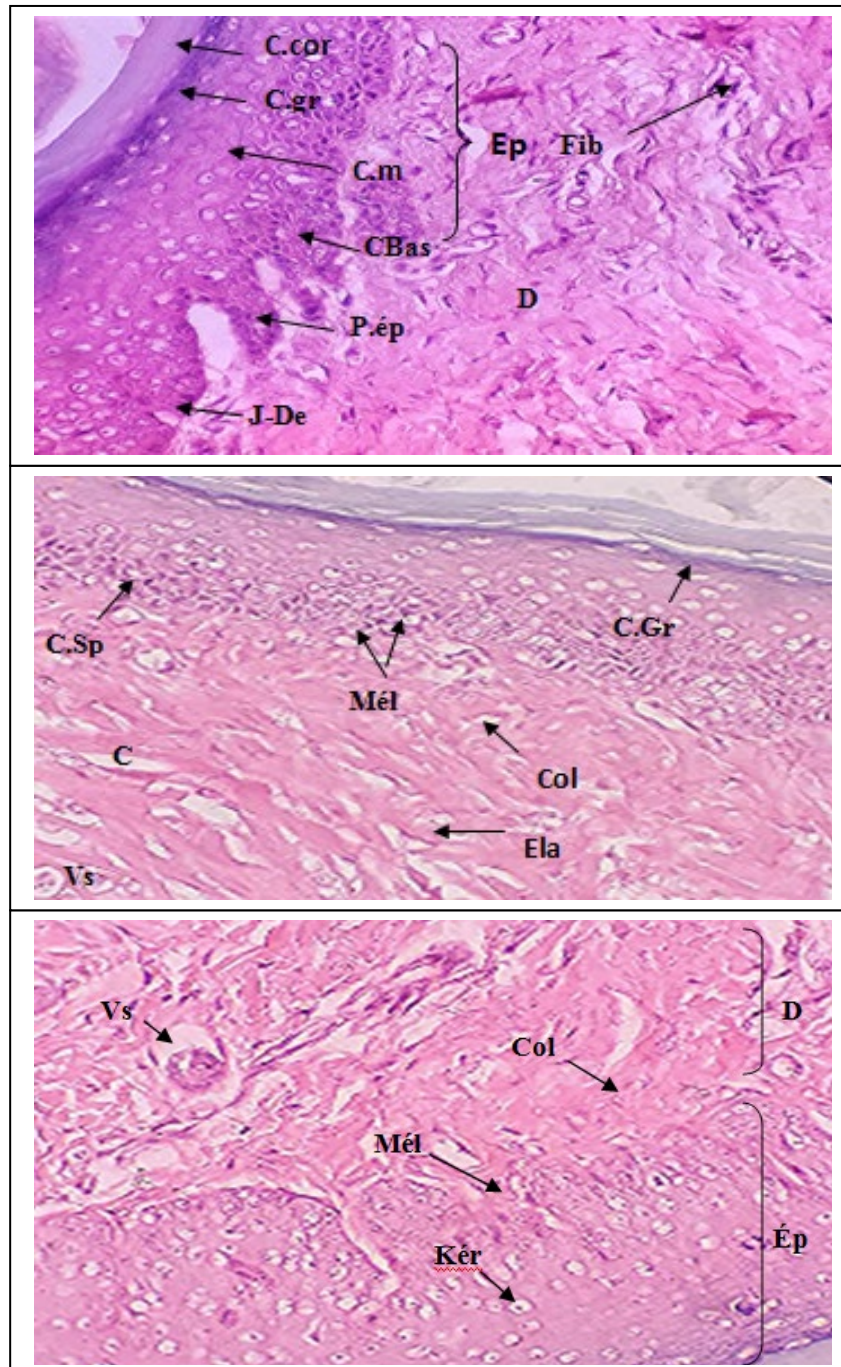


Figure 35 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin négatif (Coloration hématoxyline + éosine. X40). **Ep:** Epiderme. **Der:** Derme. **C.cor :** Couche cornée. **C.gr :** Couche granuleuse. **C.mu :** Corps muqueux. **C.bas :** Couche basale. **JDE :** Jonction (Dermo-Epidermique). **G.S :** Glonde sébacée. **Vs :** Vaisseaux. **C :** Capillaire. **Coll :** collagène. **El :** Elastine. **Kér :** Kératinocyte. **Mél :** Mélanocyte. **Fib:** Fibroblaste.

IV.1.2. Analyse microscopique du tissu cutané œdémateux (Témoin positif)

L'administration de la carragénine a entraîné chez les souris témoins positifs une inflammation aigue. Les manifestations de cette pathologie révèlent à l'histologie un exsudat inflammatoire accompagné d'une diapédèse leucocytaire, avec une dilatation des capillaires au niveau du foyer lésionnel (**Fig.36**).

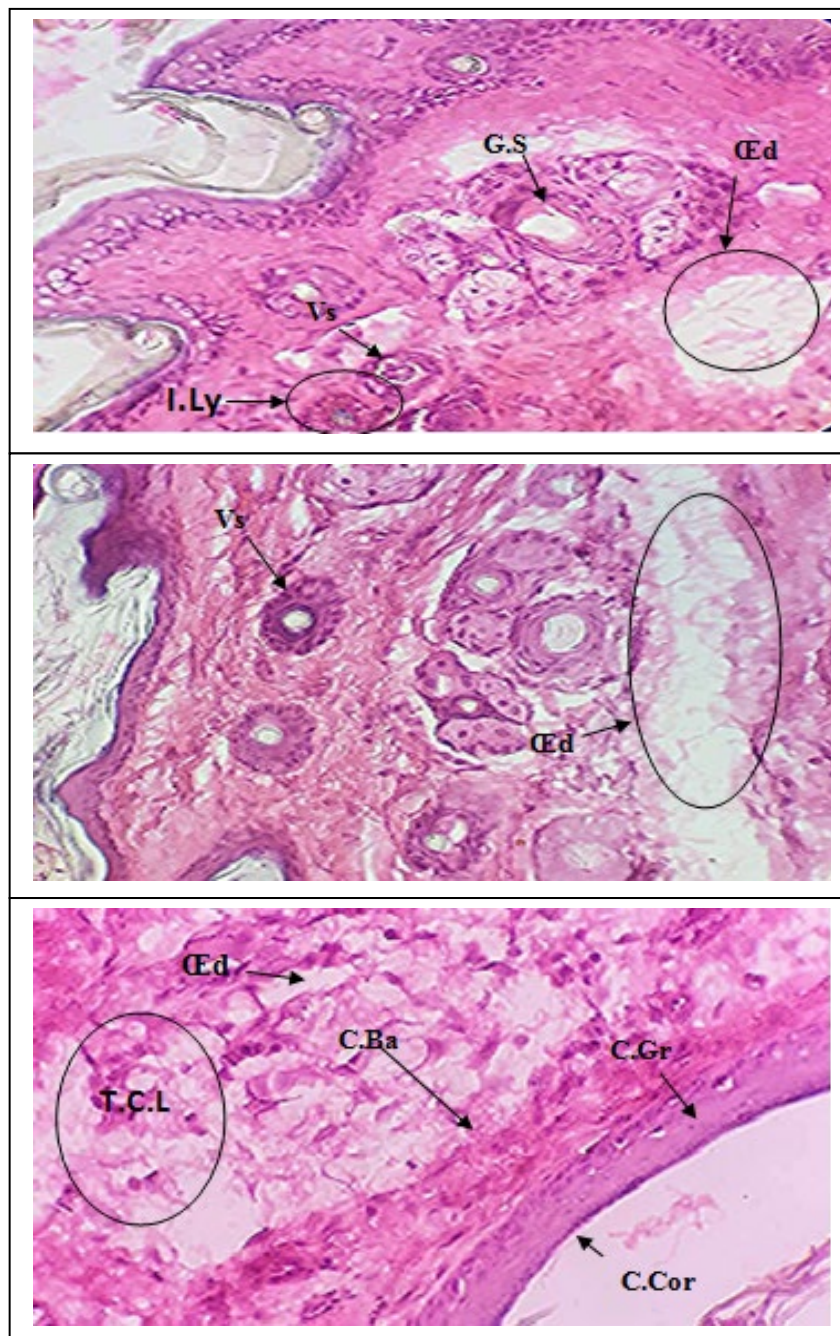


Figure 36 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin positif (Coloration hématoxyline + éosine. X40). **Ød** : œdème du derme moyen et profond. **Cs** : capillaire sanguin avec congestion gorgée d'hématies. **G.C**: glande sébacée. **V.Ød**: vésicule œdémateuse. **C.d**: capillaire dilaté avec infiltrat leucocytaire. **Ød-D** : œdème dispersé au niveau de derme profond.

V.1.3. Analyse microscopique du tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac

D'après l'examen microscopique, une réponse positive au traitement anti-inflammatoire est constatée. En effet, le tissu cutané des pattes chez les souris traitées avec les Diclofénac démontre une atténuation remarquable de l'œdème avec persistance au niveau de quelques foyers inflammatoires avec présence de vaisseaux et capillaires de taille normale. De légers infiltrats leucocytaires restent néanmoins accumulés au niveau des microcirculations (**Fig.37**).

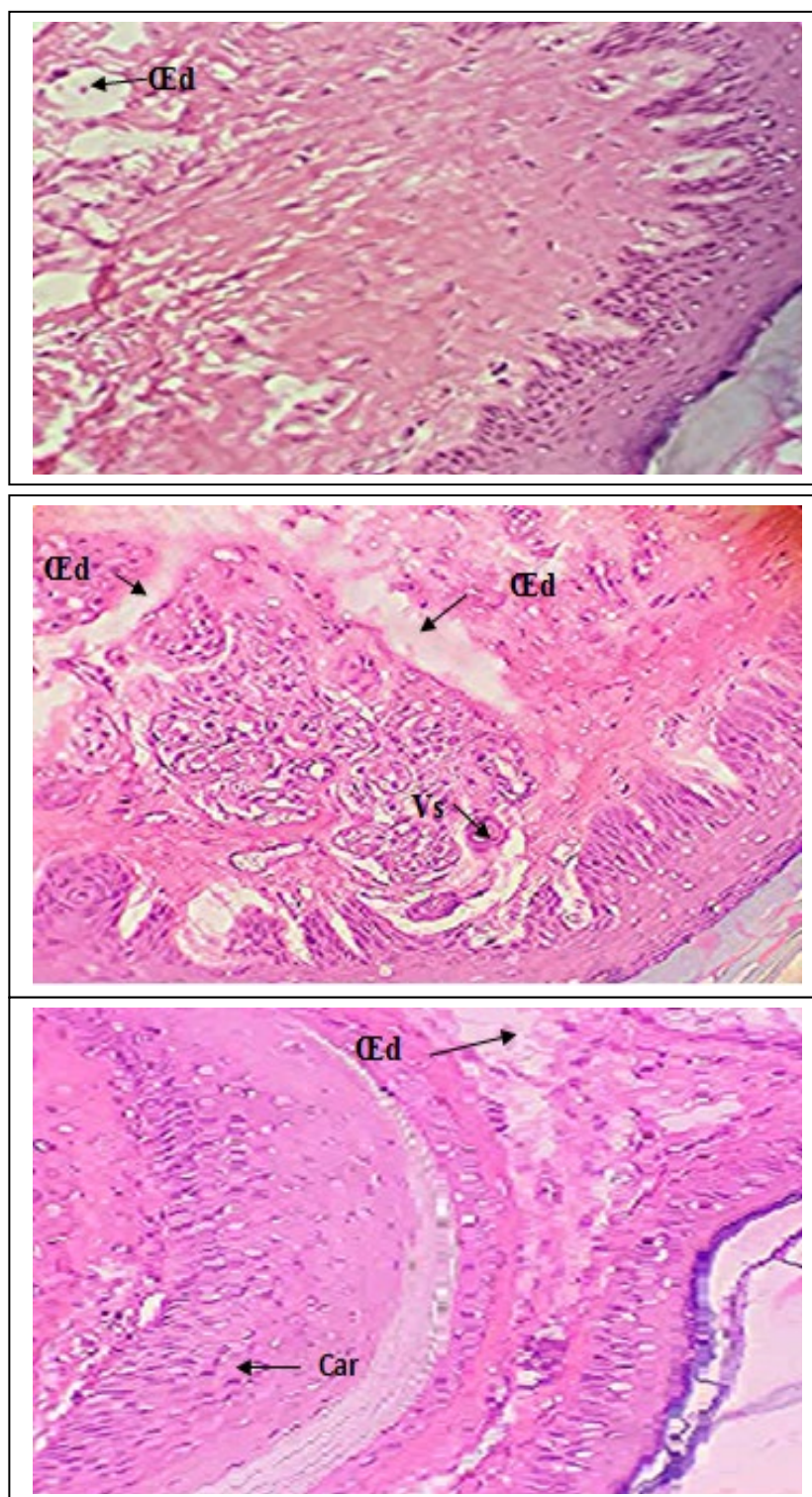


Figure 37 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec le Diclofenac à 50 mg/kg (Coloration hématoxyline + éosine. X40).

V.1.4. Analyse microscopique du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de dattes

L'histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de dattes à 100mg/kg révèle une régression remarquable de l'œdème, disparition presque totale des leucocytes au niveau des sites enflammés ainsi qu'une taille quasiment normale des vaisseaux sanguins et capillaires. Tandis que le tissu de la patte des souris traitées à 200 et 300mg/kg qui montre une réduction de l'inflammation d'une manière plus partielle (**Fig.38**).

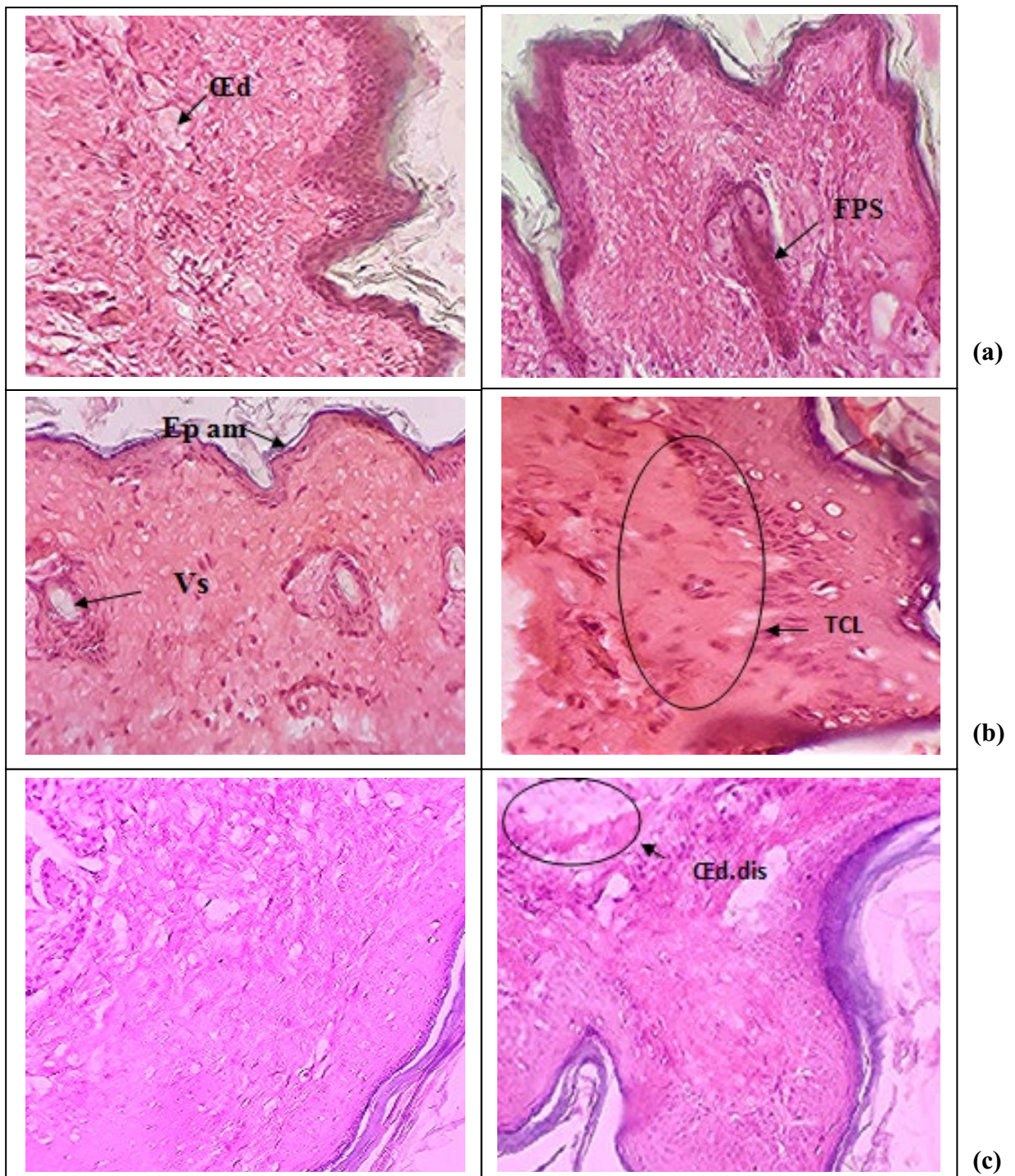


Figure 38 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traitées avec l'extrait aqueux (Coloration hématoxyline + éosine. X40) **(a)** : 100 mg /kg, **(b)** : 200 mg /kg, **(c)** : 300 mg/kg. **P.ép** : Papille épidermique. **Cm** : Corps muqueux. **G.sp** : Couche spineuse. **I.I.L** : Infiltrat inflammatoire. **œd** : œdème.

V.1.5. Analyse microscopique du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait cétonique de dattes

L'histopathologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait hydro-cétonique à 200mg/kg évoque un aspect proche de l'état physiologique. Tandis que le tissu cutané des souris traitées à 100mg/kg démontre un tissu conjonctif sain avec une légère persistance de quelques foyers œdémateux. Alors que l'observation microscopique de la patte des souris traitées avec la dose de 300mg/kg révèle une atténuation de l'exsudat dermique et une présence discrète de quelques congestions avec infiltrat leucocytaires au niveau du derme **(Fig.39)**.

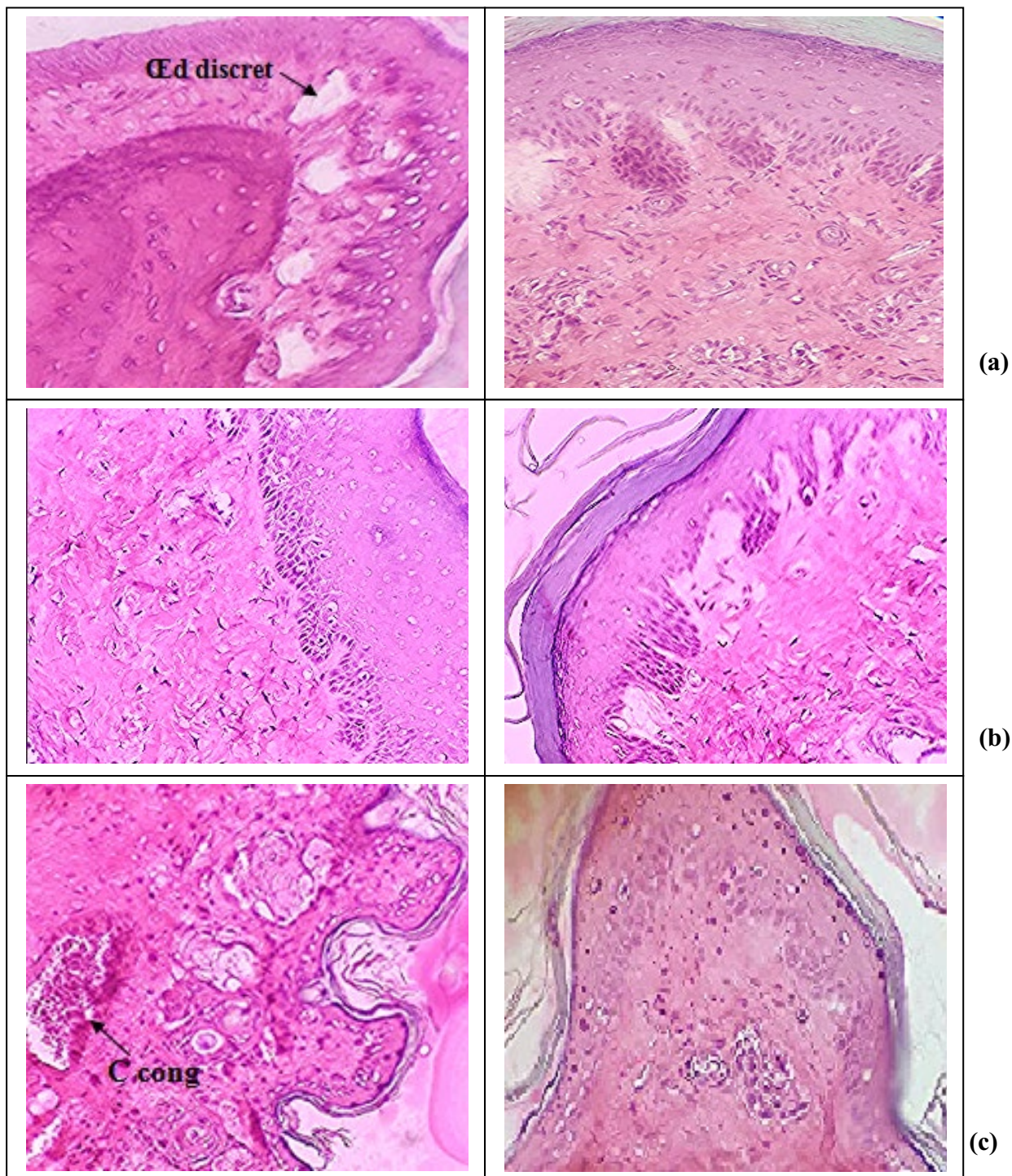


Figure 39 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec l'extrait hydro-cétonique (Coloration hématoxyline + éosine. X40).**(a)** :100 mg /kg, **(b)** :200 mg /kg,**(c)** : 300 mg//kg.

V.2.Histologie du tissu hépatique

L'analyse histopathologique du parenchyme hépatique montre un aspect similaire chez tous les lots d'expérimentation. En effet, nous observons des hépatocytes normaux avec absence de dépôt de sels biliaires ou de lipides et sans destruction architecturale. De plus aucun infiltrat leucocytaire évoquant un signe d'inflammation portale ou péri portale (hépatite) n'a été constaté (**Fig.40**).

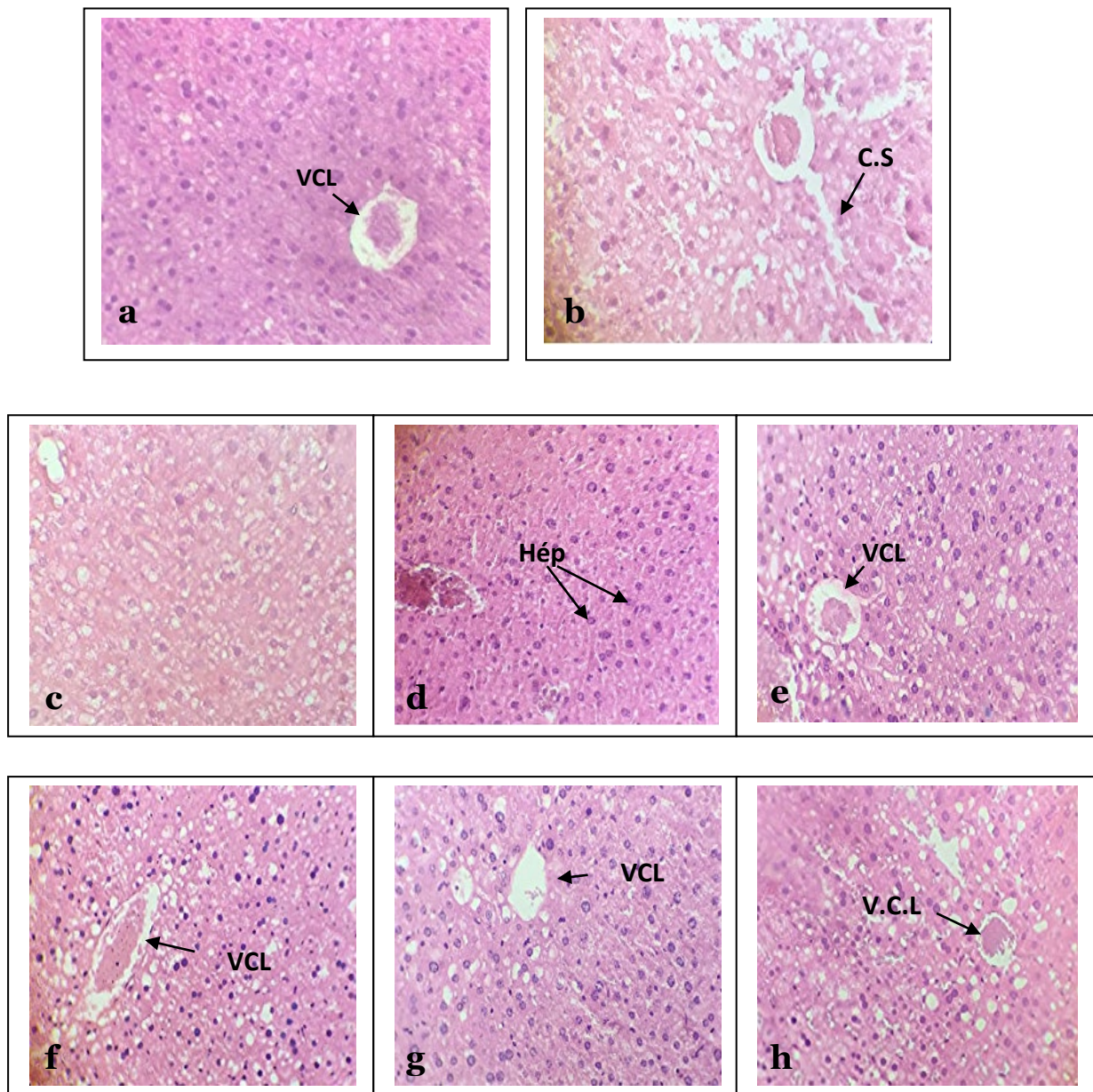


Figure 40 : Aspect microscopique du tissu hépatique chez les souris témoins positifs (a), souris traitées avec le Diclofénaïc à 50mg/kg (b), souris traitées avec l'extrait aqueux de dattes à 100mg/kg (c), 200mg/kg (d) et 300mg/kg (e). Les souris traitées avec l'extrait hydrocétonique de dattes à 100mg/kg (f), 200mg/kg (g) et 300mg/kg (h). (Coloration Hématoxyline / éosine. X40). VCL : Veine Centro-Lobulaire. H : Hépatocytes. AH : Artère Hépatique. CS : Capillaires Sinusoïdes.

Discussion

Le traitement anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien, ce sont des médicaments largement utilisés, mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (**Das et al., 2010**).

Les chercheurs en phytothérapie développent de plus en plus l'utilisation des plantes médicinales afin de minimiser les effets secondaires en mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale.

La partie de la plante médicinale qui a fait l'objet de cette étude est le fruit du palmier dattier. La datte est largement utilisée dans plusieurs traitements dont les douleurs abdominales, l'infection de la gorge, l'eczéma, l'herpès, le rhumatisme, ulcère de l'estomac et l'inflammation (**Bozorgi et al., 2013**).

Le premier volet que nous avons réalisé dans notre étude, est l'analyse de quelques paramètres morphologiques. Les résultats de l'aspect externe des dattes nous permettent d'apprécier leur couleur de marron à marron miel. Cette couleur est considérée comme un critère de valorisation d'après **Sedra et al (1996)**. Ceci confirme la couleur originale de Deglet-Nour selon **Munier (1973)**. La consistance demi-molle est également observée, ce résultat est semblable à celui de **C.R.S.T.R.A (2002)**. La forme du fruit appréciée visuellement est Ovoïde, Cette forme est relativement conforme à celle retrouvée par **Hannachi et al (1998)** et **Debabache (2010)**. Les mesures dimensionnelles de la datte ont révélés une largeur de $20, 20 \pm 1,25$ mm et une longueur de $45,28 \pm 1,34$ mm. Ces dimensions s'approchent de celles trouvées par **Ben abbes (2011)** et **Khettache (2003)** qui ont travaillé sur la variété de Deglet-Nour. Concernant les résultats du poids de la datte, les valeurs retrouvées sont $13,90 \pm 1,22$ g pour la datte entière et $12,61 \pm 1,15$ g pour la pulpe. Ces chiffres sont similaires à ceux constatés par **Debabache (2010)**. Selon **Munier (1973)**, la datte « Deglet Nour » de bonne qualité marchande à un poids moyen de 10g. Ce critère de qualité correspond à notre datte choisie.

La mise en évidence de quelques métabolites secondaires révèle une certaine diversité phytochimique contenue dans nos extraits de datte étudiée. En effet, le screening phytochimique de l'extrait hydro-cétonique du fruit du Palmier dattier révèle la présence des flavonoïdes, tanins catéchiques, terpénoïdes, coumarines et des sucres réducteurs. D'autre part, l'extrait aqueux dévoile une présence plus faible en flavonoïdes et les terpénoïdes et plus

intense en saponines que l'extrait cité précédemment. Cependant les travaux établis par **Gourchala (2015)** et **Bettayeb (2015)** rapportent la présence des alcaloïdes. Ces derniers n'ont pas été retrouvés dans nos extraits.

Les résultats de la détermination des teneurs en composés phénoliques révèlent un taux supérieur de polyphénols de $18,27 \pm 1,02$ mg EAG/g MS et de flavonoïdes de $0,137 \pm 0,004$ mg EAG/g MS dans l'extrait hydro cétonique par rapport à l'extrait aqueux qui possède une teneur en polyphénols de $3,88 \pm 0,05$ mg EAG/g MS et en flavonoïdes de $0,096 \pm 0,001$ mg EAG/g MS. En revanche les teneurs en polyphénols trouvées par **Mansouri et al(2005)** sont inférieures comparativement à nos résultats. Cependant **Dhaouadi et al (2011)** confirme que l'extrait de robb de la variété Tunisienne de Deglet-Nour est riche en polyphénols. Toutefois, les résultats du dosage des composés phénoliques n'indiquent pas les valeurs exactes des teneurs en polyphénols, puisque malgré sa grande sensibilité, la méthode Folin-Ciocalteu peut présenter des problèmes d'interférence, en effet le réactif Folin-Ciocalteu peut réagir avec les acides aminés (tyrosine, tryptophane), les sucres réducteurs comme le glucose et le fructose (**Boizot et Charpentier, 2006**).

Le test réalisée sur la toxicité des deux extraits aqueux et hydro-cétonique de la datte n'a révélé aucun effet toxique après une observation au cours des 24, 48 heures jusqu'à 14 jours suivant l'administration intra-gastrique aux souris de trois différentes concentrations (300,1000 et 2000 mg/kg de poids corporel). Ce qui indique que nos extraits étudiées ne possèdent aucun effet toxique.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire est réalisée par le test de la carragénine (**Winter et al.1962**). L'injection de la carragénine provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire. (**Devulder et al., 2002 ; Rousselet et al., 2005**). Cet agent phlogogène induit au niveau de la patte de souris un œdème considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés(**Morris, 2003**). Cette technique a été sélectionnée en raison de sa simplicité d'exécution, de sa rapidité d'induction des symptômes caractéristiques de l'inflammation (développement de l'œdème dans l'heure qui suit l'injection, avec un effet maximal au bout de 6 heures) et également en raison de sa reproductibilité. L'évolution du volume de l'œdème suite à l'injection de la carragénine évolue de manière temps dépendante et se divise en deux phases : Une première phase de 0 à 1h et une deuxième phase de 1 à 6h. En effet l'injection de la carragénine induit une

augmentation de synthèse de l'ARN_m de la cyclooxygénase 2 (COX-2) d'où une élévation de la concentration de cette enzyme avec un pic à 1h. Cette élévation est accompagnée par une augmentation de la synthèse des prostaglandines (PGs), essentiellement la prostaglandine E2 (PGE2) (maximum à 2h) impliquée dans les processus de la douleur et de l'inflammation (**Posadas *et al.*, 2004 ; Nantel *et al.*, 1999**).

L'évaluation de l'activité anti inflammatoire des extraits aqueux et cétonique de la datte révèle une augmentation importante du volume de la patte une heure après l'injection de la carragénine chez tous les lots d'expérimentation. Ce qui prouve que la carragénine a induit une réaction inflammatoire engendrant un œdème chez les pattes de souris. Toutefois cette augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin a été plus importante que les groupes traités tout le long de l'expérimentation.

Par ailleurs, l'administration du Diclofénac « Voltarène[®] » à la dose de 50 mg/kg par gavage réduit de façon significative l'augmentation du volume de la patte des souris traitées par rapport aux souris témoins. Afin de comprendre cette constatation, il est nécessaire d'expliquer le mécanisme d'action de ce traitement standard choisie dans notre étude. En effet le Diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, Ce médicament possède des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Cette dernière est liée à son inhibition de la synthèse de prostaglandines et de thromboxane, en inhibant l'action des deux isoformes de l'enzyme membranaire cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), provoquant ainsi l'altération de la fonction des plaquettes, en inhibant leur agrégation (**Ahmad *et al.*, 2013**).

De plus, les résultats obtenus par **Ahmad et son équipe (2013)** ont montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment le diclofénac, à des doses importantes, modifient la réponse inflammatoire en inhibant l'activation des neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires, bloquant ainsi la production d'enzyme telle que collagénase et élastase.

D'une part, le traitement par l'extrait aqueux et hydro-cétonique de la datte induit une diminution avec une différence significative importante du pourcentage d'augmentation du volume de la patte des souris traitées à 100, 200 et 300 mg/kg dès la première heure jusqu'à la sixième heure de l'expérimentation comparativement aux souris témoins.

D'une autre part, le %AUG chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de datte affiche une différence significative à la quatrième heure avec la dose 100 mg/kg ($27.36 \% \pm 2.46$) et avec la dose 200 mg/kg ($23.33 \% \pm 12.51$) par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac à 50 mg/kg ($45.14 \% \pm 10.43$). Cette diminution enregistre également une signification à la cinquième heure pour les doses 200 mg/kg ($4.36 \% \pm 7.27$) et 300 mg/kg ($8.22 \% \pm 7.58$) comparativement au standard ($20.36 \% \pm 10.16$). Ces diminutions significatives du pourcentage d'augmentation correspondent à ceux exprimés par le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des mêmes lots de souris.

Toutefois une différence très significative du pourcentage d'augmentation et d'inhibition du volume de la patte est marquée à la troisième, quatrième et cinquième heure chez les souris traitées avec l'extrait hydro-cétonique du fruit dattier à 100, 200 et 300 mg/kg comparativement aux souris standards.

Ces résultats obtenus affirment que les deux extraits aqueux et cétoniques atténuent l'inflammation provoquée par l'injection de la carragénine d'une manière significative durant les six heures de l'expérimentation. Cependant l'effet inhibiteur de l'inflammation de nos deux extraits de dattes reste relativement supérieur à celui du Diclofénac dans notre recherche *in vivo*. Cet effet anti-inflammatoire serait attribué probablement à la présence des composés phénoliques tels que les tanins catéchiques, les flavonoïdes, les coumarines ; identifiés précédemment lors de l'étude phytochimique.

Effectivement, de nombreuses études semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires en modulant le fonctionnement du système immunitaire par inhibition de l'activité des enzymes qui peuvent être responsables des inflammations, ils peuvent aussi moduler l'adhésion des monocytes durant l'inflammation en inhibant l'expression des médiateurs inflammatoires (**Gallego et al., 2007**) principalement l'histamine (**Kim et al., 2004**).

Par ailleurs, Une approche comparative a été établie entre les résultats du %INH du groupe de souris traitées avec l'extrait aqueux et celui traité avec l'extrait cétonique. Les conclusions mènent à déduire que l'inhibition de l'œdème de la patte est plus importante avec le traitement par l'extrait cétonique que l'extrait aqueux. Ces constatations confirment les propriétés anti-inflammatoires attribuées aux composés phénoliques qui apparaissent d'après l'étude phytochimique réalisée dans étude plus élevés dans l'extrait cétonique.

Des études récentes menées par **Al Qarawi et al., 2005** ; **Rahmani et al., 2014** rapportent que le fruit dattier est doté de propriété anti-inflammatoire. Ce qui est en concordance avec les résultats obtenus dans notre recherche.

Dans ce même contexte, de nombreux travaux suggèrent que la propriété anti-inflammatoire de dattes est établie par le processus d'inhibition des enzymes COX-1 et COX2 (**Zhang et al., 2013**). Une autre découverte importante concernant l'extrait méthanolique de la partie comestible des dattes jouant un rôle essentiel dans la réduction du gonflement des pieds et du fibrinogène plasmatique (**Mohamed DA et Al-Okbi, 2004**).

Plusieurs hypothèses sur le mécanisme d'action de l'effet anti-inflammatoire du fruit dattier sont suggérées, à savoir : des substances bioactives contenues dans les extraits de dattes qui stimulent les glandes surrénales à produire d'avantages de cortisone qui exerce un effet anti-inflammatoire ; ou des molécules qui inhibent l'activité de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase, enzymes catalysant la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines respectivement à partir de l'acide arachidonique et les autres pro-inflammatoires tels que la sérotonine et l'histamine (**Zhang et al., 2013**).

Dans la présente étude, la patte des souris qui représente le site inflammatoire ainsi que le foie ont été prélevés à la fin des six heures suivant l'induction de la carragénine. Ces organes ont fait l'objet d'une étude histopathologique.

Les résultats de l'analyse microscopiques révèlent chez les souris témoins positifs un tissu conjonctif lâche correspondant à l'œdème accompagné d'une hyperleucocytose et les capillaires dilatés sont gorgés de globules rouges. Ces manifestations sont évocatrices de l'inflammation aiguë. Ceci confirme l'effet inflammatoire de la carragénine.

L'histologie des pattes des souris traitées avec le Diclofénac à 50mg/kg montre une diminution de l'étendue de l'inflammation avec une persistance modérée de l'exsudat au niveau de quelques foyers lésionnels comparativement aux souris témoins. Ce résultat certifie que les souris traitées ont répondu positivement au traitement anti-inflammatoire « Voltarène® ».

D'après les résultats du %AUG et %INH rapportés ci-dessus, l'administration par gavage des deux extraits aqueux et cétonique de dattes engendre une diminution considérable du volume de la patte des souris traitées. En effet l'histologie confirme ces constatations en montrant une

régression importante des œdèmes avec une disparition quasi-totale des infiltrats leucocytaires par rapport aux souris témoins. En revanche l'extrait aqueux à 100 mg/kg et cétonique à 200mg/kg révèle chez les pattes des souris traitées un aspect microscopique le plus proche des souris témoins négatifs considérées comme l'état physiologique.

Concernant le foie, l'aspect histopathologique du tissu hépatique est normal chez tous les lots de souris. En effet, les hépatocytes sont normaux sans dépôt de sels biliaires ou de lipides, sans destruction architecturale et sans aucune inflammation portale ni péri portale. Ce qui évoque une absence d'hépatite.

De ce fait, en combinant les résultats d'analyses phytochimiques de quelques métabolites secondaires dans nos extraits choisies, de mesures de l'œdème (%AUG, %INH) de la patte en comparant entre les lots de souris (T, STD, E1D1, E1D2, E1D3, E2D1, E2D2, E2D3) et l'étude histopathologique. Il serait dans la possibilité d'affirmer que les extraits aqueux et hydro-cétonique de la datte sont des produits naturels possédant une activité anti-inflammatoire selon notre étude expérimentale *in vivo*.

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales restent toujours une source fiable des molécules bioactives, ayant montré leurs efficacités dans le traitement de diverses pathologies, tout en prévenant l'apparition des effets secondaires observés.

En plus de sa valeur énergétique et de sa saveur sucrée et aromatisée, le fruit dattier présente aussi une activité biologique intéressante qui s'exprime en termes d'activité antidiabétique, anti-ulcéreuse, anti-inflammatoire et d'autres propriétés médicinales sous-jacentes.

Les résultats de quelques caractéristiques morphologiques examinées dans notre étude indiquent une qualité très valorisante du fruit du Palmier Dattier *Phoenix dactylifera* L de notre choix.

Les résultats phytochimiques des deux extraits étudiés démontrent également une richesse diversifiée en métabolites secondaires notamment les flavonoïdes, les tannins catéchiques, les alcaloïdes et les saponines, sans doute garantissant les propriétés thérapeutiques de dattes (Deglet Nour). Cependant, l'extrait cétonique de dattes renferme une teneur en phénols totaux et flavonoïde plus élevée que l'extrait aqueux.

L'obtention des résultats à partir du test de toxicité réalisé en amont de l'étude de l'activité biologique révèle que les deux extraits aqueux et cétonique de dattes ne possèdent aucun effet toxique.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* réalisée sur un modèle de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine a démontré que nos extraits étudiés sont capables de renforcer l'inhibition de l'œdème de la patte des souris chez les quelles ils ont été administrés. Il serait également possible d'énoncer que les deux échantillons étudiés présentent une action anti-inflammatoire plus efficace que le Diclofénac.

Effectivement, Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de datte à 200 mg/kg montrent une diminution significative de l'œdème à la quatrième heure (66,43%) et cinquième heure (90,60%) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac qui enregistre des %INH de 35,07% et 56,17% respectivement. Concernant l'extrait cétonique, les trois doses administrées (100, 200 et 300 mg/kg) entraînent des inhibitions de l'œdème à la troisième, quatrième et cinquième heure après l'induction de l'inflammation à des pourcentages très rapprochées et significatives par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac.

De plus les résultats obtenus à partir de l'étude histopathologique confirment ceux obtenus par les mesures de l'œdème de la patte des souris (%AUG, %INH).

L'aspect microscopique du tissu de la patte des souris traitées par le Diclofénac présente une inflammation modérée par rapport aux souris non traitées (témoins positif). Toutefois, cette inflammation semble persistante et un peu plus accentuée comparativement aux souris traitées avec la dose de 100mg/kg de l'extrait aqueux et la dose de 200mg/kg de l'extrait cétonique.

La présente étude nous permet de conclure que les extraits de datte aqueux et cétonique sources de diverses substances bioactives, présentent une activité anti-inflammatoire prouvée dans un cadre expérimentale *in vivo*. De ce fait, les résultats de notre travail méritent d'être affinés et pour cela il serait intéressant :

- Identifier les principes actifs responsables de ces activités par des techniques analytiques performantes telles que la HPLC.
- Etablir d'autres voies d'administration du traitement
- Tester des doses inférieures à celles étudiées dans notre recherche (<100mg/kg)
- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire des autres genres de dattes Algériennes.
- Déterminer des paramètres biologiques tels que : FNS, dosage de la CRP ou électrophorèse des protéinésériques.
- Il serait également important de confirmer cette étude par des analyses *in vitro*.

Références bibliographique

- **Agarwal A.**, Singhvi I.J., Bele D., Sharma K, Gupta SK., 2011. Evaluation of steroids in face creams of different marketed brands. *International Journal Pharmacy & Technology*, vol 3, no 2, p. 2480-2486.
- **Aggarwal B** et Shishodia S (2008). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol.* 71, 1397 -1421.
- **Ahmad I.**, Qureshi, T. A., Sadique, U., Khan, S. A., Ahmed, S., Rehman, Z. U.,... & Mushtaq, M. (2013). Hematological effects of diclofenac sodium in goat. *The J of Animal and Plant Sci*, 23, 103-107.
- **AHMED J.** and Ramaswamy H. S. (2006). Physico-chemical properties of commercial date pastes (*Phoenix dactylifera*). *J. Food. Engineering.*, 76, 348-352.
- **Al Qarawi A. A.**, Abdel-Rahman, H., Ali, B. H., Mousa, H. M. and El-Mougy, S. A., 2005. The ameliorative effect of dates (*Phoenix dactylifera* L.) on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 98, 313-317.
- **Al-Farsi M. A.** and Lee C.Y. (2008). Nutritional and functional properties of dates: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 48:877-87.
- **AL-Shahib W.** MARSHALL R. J. (2003). The fruit of the date palm: it's possible use as the best food for the future. *Int. J. Food. Sci. Nutr.*, 54(4), 247-259.
- **Amellal Chibane, H.**, 2008. Aptitudes technologiques de quelques variétés de dattes : Formulation d'un yaourt naturellement sucré et aromatisé. Thèse de Doctorat, université de Boumerdès, Algérie. 186p.
- antioxidant activity of the Algerian ripened date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry*, 89, 410-420.
- **Bakkaye S.**, (2006). Lexique phoenicicole en arabe et en mozabite. CWANA, HCA et RAB98/G31. P14-16, 24-25, 31
- **Baliga, M.S.**, Baliga, B.R.V., Kandathil, S.M., Bhat, H.P. and Vayalil, P.K., 2011. A review of the chemistry and pharmacology of the date fruits (*Phoenix dactylifera* L.). *Food Research International*, 44, 1812-1822.
- **Banderath K.**, (1971). Chromatographie sur couches minces, Paris, *Edition Gauthier-Villars*, 337-339.
- **Beaufrère, A., Guedj, N.**, Maggiori, L., Patroni, A., Bedossa, P., & Panis, Y. (2018). Reply to Wang and Kan. *Colorectal Disease*, 20(4), 341–342. doi:10.1111/codi.14023
- **Belguedj M.** (2001). Caractéristiques des cultivars de dattes dans les palmeraies du Sud-Est Algérien, N° 11, INRAA. El-Harrach, Alger. 289 p.

- **Belguedj M.** (2002).Caractéristiques des cultivars de dattiers dans les palmeraies du Sud-Est Algérien. Revue : Les Ressources Génétiques du Palmier Dattier., 245 – 251.
- **Ben abbes, F,** Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d'extraits de dattes « *Phoenix dactylifera L.* »,2015, 87-92.
- **Benchabane, A.,** (1996).Rapport de synthèse de l'atelier "Technologie etqualité de la datte". In Options méditerranéennes, série A, N° 28. Séminairesméditerranéens. Ed. IAM,Zaragoza, Spain, 205-210.
- **BerbenG ,Ninane V, Mukandayambaje R,** (2009) Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir: le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir. BiotechnolAgron Soc Environ 13:459–66
- **Bhandary S.K.,** Kumari S.N., Bhat V.S., Sharmila K.P., Bekal, M.P. 2012. Preliminary Phytochemical Screening of various extracts of Punica granatum peel, whole fruit and seeds. Nitte University Journal of Health Science NUJHS, vol 2, no 4, p. 34-38.
- **Bidaut-Russell M** (2001). Adverse gastrointestinaleseffects of nsaiDs: consequences and costs. Best Practice &ResearchClinical Gastroenterology.15, 739-753.
- **Blake DR,** Bodamyali T, Stevens CR and Winyard PG (2000). Inflammation. In Free radicals and inflammation. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 11 – 17.
- **Boizot N .et Charpentier J P.** (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. methodes et outils pour l'observation et l'évaluation des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques, N° spécial : 79-83.
- **Botting RM** and Botting JH (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. Clin Drug Investig. 19, 1 -7.
- **Boudrar C.,** Bouzid L.et Nait larbi H. (1997). Etude des fractions minérale et glucidique de la datte *Deglet-Nourau* cours de la maturation. Mémoire d'Ingénieur, INA. El-Harrach.Alger 60 p.
- **Boughnou N.** (1980). Essai de production de vinaigre à partir de déchets de dattes. Thèse Magister. INA Alger.

- **Bougedoura N.**, 1991. Connaissance de la morphogenèse du palmier dattier. Etude in situ et in vitro du développement morphogénétique des appareils végétatifs et reproducteurs. Thèse de Doctorat. U.S.T.H.B. Alger, 201 p.
- **Bousdira K.**, Tirichine A. et Ben Khalifa A., 2003. Le palmier dattier et les savoir-faire locaux : une centaine d'usages multiples. Journées d'étude sur l'importance de la biomasse dans le développement durable des régions sahariennes. Adrar, 26 Janvier 2003.
- **Bozorgi, M.**, Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M. H., ShamsArdekani, M. R., & Rahimi, R. (2013). Five Pistacia species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *The Scientific World Journal*, 2013.
- **Brown KM**, Arthur JR (2001) Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Ntr* 4:593–9
- **Bruneton J** (1993 ; 1999) : Pharmacognosie : Phytochimie & Plantes médicinales. 2I ; 3I éd. Editions techniques et documentation & éditions médicales internationales, Lavoisier, Paris, France.
- **Catelan S C**, Belentani R M, Marques L C, Silva E R, Silva M A, Caparroz-Assef S M, Cuman R K N , Bersani-Amado C A (2006). The role of adrenal corticosteroids in the anti-inflammatory effect of the whole extract of *Harpagophytum procumbens* in rats *Phytomedicine*, 13, 446-451.
- **Catier O** et Roux D (2007). Botanique, pharmacognosie, phytothérapie. 3ème édition. WoltersKluner. p.85, 112.
- **Chaira, N.**, Mrabet, A. and Ferchichi, A., 2009. Evaluation of antioxidant activity, phenolics, sugar and mineral contents in date palm fruits. *Journal of food biochemistry*, 33, 390-403.
- **Danese S, Fiocchi C.** Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-25.
- **Das K.**, Tiwari R.K.S. and Shrivastava D.K. (2010). Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2); 104-111.
- **Debabache K.**, 2010 : Contribution à l'étude de la diversité génétique de trois accessions du palmier dattier (*Phoenix dactylifera L.*) moyennant une caractérisation morphologique de la région de Tolga. Mém, Ing Dép . agro, Univ. Biskra. 94p.

- **Devshony, S., E. Eteshola et A. Shani., 1992.** Characteristics and some potential applications of date palm (*Phoenix dactylifera L*) seeds and seed oil. Journal of the American oilchemists' society (JAOCS), 69:595-597.
- **Dhaouadi K., Raboudi F., Estevan C., Barajoun E., Vilanova E., Hamdaoui M. and Fatouch S.(2011)** Cell Viability Effects and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Tunisian Date Syrup (Rub El Tamer) Polyphenolic Extracts. *J. Agric. Food Chem.* **59**:402-406.
- **Diallo, A., 2005.** Study of phytochemistry and biological activities of *Syzygium guineense* Willd. Master's Thesis, University of Lausanne, Switzerland.
- **Djerbi, M., 1994.** Précis de phoeniciculture. FAO, 192 p.
- **Dowson W. H. et ATEN A. (1963).** Fonctionnaire technique (petites industries agricoles) Sous-Division du génie Rural. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, édition FAO, Rome.
- **Dr Ute Hopp, PD Dr Jürg Baltensweiler.** <https://www.css.ch/fr.2018> .
- **Duyckarts Ch, Ouret P, Hauw J. (2002).** Chapitre 13 : l'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2. Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 60-98.
- **Espiard, E., 2002.** Introduction à la transformation industrielle des fruits. Ed. Tech et Doc- Lavoisier, 360 p.
- **Ettayeb, L. (2015)** Dossier gluten, le grand malentendu, Sciences et Vie VIII 2015 [intranet.pdf](#).
- **Farag, K.M., 2016.** Date Palm: A Wealth of Healthy Food. In: Encyclopedia of Food and Health. Volume 2. Ed. Academic Press, Elsevier, 356-360.
- **Feldman, M. 1976.** Taxonomie classification and names of wild, cultivated and modern cultivated wheats. Evolution of plants. Longman, London, 120-128.
- **Food and Agriculture Organisation of the United Nations FAO (2010)**
- **Hagerman AE, Muller-Harvey I, Makkar HPS (2000):** Quantification of tannins in tree foliage. FAO/IAEA Division of Nuclear Techniques in Food and Agriculture. Vienna, 26p.
- **Hajoori M., Naik M., Naik K., Desai S., 2014** Evaluation of antimicrobial activity of Punica granatum peel extracts using different solvent systems. International Journal of Pharmacological Screening Methods 4(1):26-31.

- **Hanachi S.** et Khitri D. (1998). Inventaire variétal de la palmeraie Algérienne : Actes du symposium sur la datte, Biskra : 44-190 , 225 p.
- **Henk J.**, Zwir E. et Rik L. (2003). Caroténoïdes et flavonoïdes contre le stress oxydatif. *Arome. Ingrédients. Additifs.*, 44, 42 – 45.
- **Henzen C** (2003). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442-446.
- **Ibrahim A.M.**, Khalifa M.N., 1998. Palmier dattier : sa culture, son soin et sa production dans le pays arabe. 2^{ème} édition El-Maaref, Alexandria, 756 p.
- **Ishurda, O.** and John, F. K., 2005. The anti-cancer activity of polysaccharide prepared from Libyan dates (*Phoenix dactylifera* L.). *Carbohydrate Polymers*, **59**, 531–535.
- **Januário A H**, Santos S L, Marcussi S, Mazzi M V, Pietro R, Sato D N, Ellena J, Sampaio S V, França S C, Soares A M (2004). Neo-clerodane diterpenoid, a new metalloprotease snake venom inhibitor from *Baccharis trimera* (Asteraceae): antiproteolytic and anti-hemorrhagic properties. *Chemico-Biological Interactions*, 150, 243-251.
- **Kendri S.** (1999). Caractéristiques biochimiques de la biomasse "*Saccharomyces cerevisiae*" produite à partir des dattes "Variété Ghars". Mémoire d'Ingénierie. Département d'agronomie. Batna. 51 p.
- **Khettache H.**, 2003 : Contribution à l'étude de quelques paramètres morphologiques du pied et du fruit de quelques cultivars de palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) dans la région d'Outaya (Wilaya de Biskra). Mém. Ing. Dép. Agr. Univ. Batna. 86p.
- **Lacavé-Lapalun J.V.** (2013) : Réponse immunitaire induite par l'irradiation colorectale : manipulation thérapeutique des toll like receptors. Thèse de Doctorat en immunologie (Physiologie Physiopathologie), Université Pierre et Marie-Curie, Paris, France, 246p.
- **Majob F.**, Kamalinejab M., Ghaderi N., Vahidipour H.R., (2003). Phytochemical screening of some species of Iranian plants. *Iranian J Pharma Res.*; 77-82.
- Male, D. (2005). Immunologie: aide-memoire illustré. De Boeck. 3^{ème} Ed. ISBN DBU2-8041-4715-0, ISBN MOSBY 0-7234-3336-4.

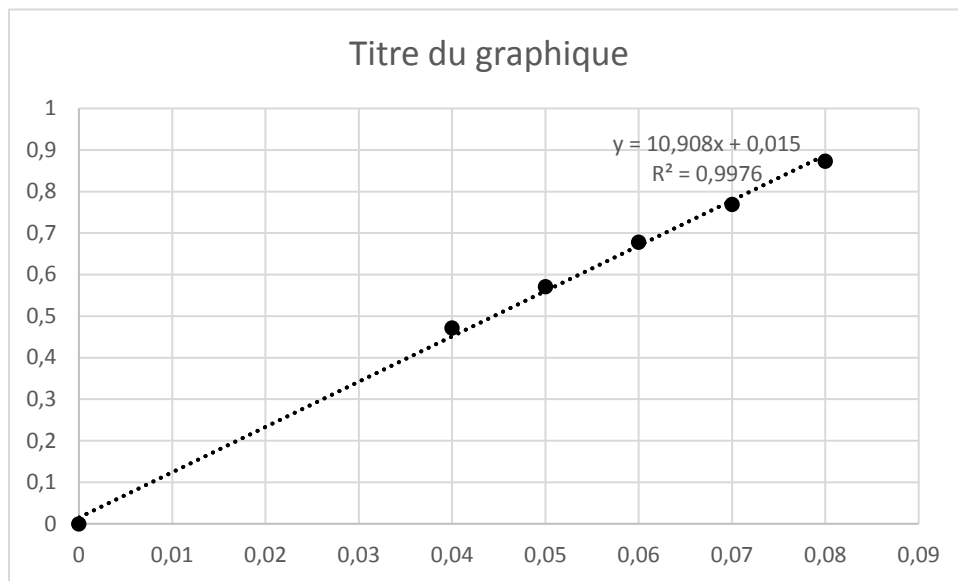
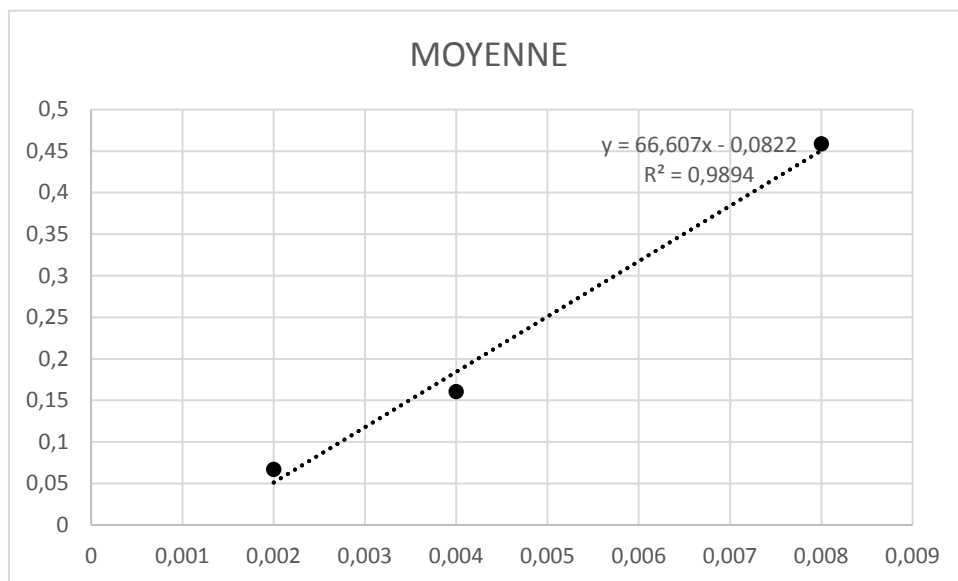
- **Mansouri A.**, Guendez E., Kokkalou E. and Kefalas P. (2005). Phenolic profile and antioxidant activity of Algerian ripe date palm (*Phoenix dactylifera*). *Food.Chem.***89**:411-420.
- **Marie-Josèphe D J** (2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion: à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine, Université Bordeaux 2 - Victor Segalen, p 33.
- **Matallah M.A.A.**, 2004. Contribution à l'étude de la conservation des dates variété DegletNour : Isotherme d'adsorption et de désorption. Mémoire d'Ingénieur agronome, INA. El- Harrach, 79 p.
- **Meacham S**, Karakas S, Wallace A, et al (2010) Boron in human health: evidence for dietary recommendations and public policies. *Open Miner Process J* 3:36–53
- **Mercedes E.** Gonzalez, MD, Clinical Assistant Professor of Dermatology, University of Miami Miller School of Medicine;; Clinical Assistant Professor of Dermatology, Florida International University Herbert Wertheim College of Medicine; Medical Director, Pediatric Dermatology of Miami ,2018.
- **MESSAR E. M.** (1996). Le secteur phoenicicole algérien : Situation et perspectives à l'horizon 2010. Option Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens : n° 28.
- **Migdal C**, Serres M (2011) Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci* 27:405–12
- **Minagri**, 2012. Ministère de l'agriculture et de la pêche. Données statistiques.
- **Mohamed DA**, Al-Okbi SY (2004). In vivo evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity of different extracts of date fruits in adjuvant arthritis. *Pol J Food Nutr Sci.*;13/54:397–402.
- **Morris C.J** (2003). Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods Mol. Biomol.*, **225**, 115-121.
- **Munier P**, 1973. Le palmier dattier, Maisson neuve et Larose, Paris. 25-28-31-32-40-48-141-142-221-367p.
- **N. Dohou**, Y. Yamni, S. Tahrouch, L.M. Idrissi Hassani, A. Badoc, N. Gmira Screening phytochimique d'une endémique ibéro-Marocaine, *Thymelaea lythroides* Bull. Soc. Pharm. Bordeaux., 142 (2003), pp. 61-78.

- **Najeh D.**, Taher T.; Kacem B., 1999. Tunisian Deglet Noor dates ripening, processing and storage. *Options Méditerranéennes*, n 42, pp : 179- 184.
- **Nantel F**, Denis D, Gordon R, Northey A, Cirino M, Metters K.M et Chan C.C(1999). Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *Br. J. Pharmacol.*, **128**, 853-859.
- **Ouédraogo N**, Lompo M, Sawadogo R W, Tibiri A, Hay A E, Koudou J, Dijoux M G, Guissou I P (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpuserinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie* DOI : 10.1007/s10298-012-0682-1
- **Payne D N R**, Adcock I M (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2, 145–150.
- **Posadas I**, Bucci M, Roviezzo F, Rossi A, Parente L, Sautebin L, Cirino G(2004). Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *British journal of pharmacology*, **142**, 331-338.
- **Prin L**, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P. (2009).
- **Rahmani A.H**, Aly SM, Ali H, et al (2014) Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumour activity (review). *Int J Clin Exp Med* 7:483–91
- **Rankin J.A.** (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15: 3-17.
- **Regnault JP (1992)**. Réactions immunitaires. In *Agression et défense du corps humain*. Vigot, (Paris), pp: 202 -225.
- **Rousselet MC**, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP. (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. Paris Maloine; 320-331.
- **Russo-Marie F.**, Peltier A., Polla B.,(1998). *L'inflammation*. Editions John Libbey Eurotext,
- **Rwandais**, (1977), *Médecine traditionnelle et pharmacopée rwandaise*, Butare, UNR, 19 pages.
- **Saafi E.B** (2011) Protective effect of date palm fruit extracts (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Exp Toxicol Pathol* 63:433–41.

- **Serhan C.N.**; Brain S.D.; Buckley C.D.; Gilroy D.W.; Haslett C.; O'Neill L.A.; Perretti M.; Rossi A.G. et Wallace J.L. (2007): Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *The FASEB journal*. 21(2):325-332.
- **Setty A R**, Sigal L H (2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34, 773-784.
- **Sofowora A** (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Eds, Karthala, pp : 22
- **Sontage S**, (1977). L'inflammation et Les Mécanismes de Réparation Tissulaire. The Five Cardinal Signs of Inflammation, 2016-2017 .1-60.
- **Tiwari A.K** (2001) Imbalance in antioxidant defence and human diseases: multiple approach of natural antioxidant therapy. *CurrSci* 81:1179–87.
- **Toussaints F J**, Jacob P M, Lagrost L, Chapman J. (2003). L'athérosclérose physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques, Masson, Paris :20.
- **Toutain G.**(1996). Rapport de synthèse de l'atelier "Techniques culturelles du palmier dattier". In :Options méditerranéennes, série, N° 28. Le palmier dattier dans l'agriculture d'oasis des pays méditerranéens. Ed. IAM, Zaragoza, Spain. pp 201-205.
- **Vayalil P.K** (2002) Antioxidant and antimutagenic properties of aqueous extract of date fruit (*Phoenix dactylifera* L. *Arecaceae*). *J Agric Food Chem* 50:610–7.
- **W. Berrebi**, Diagnostics et thérapeutique de poche: Guide pratique du symptôme à la prescription, Armando Editore, 20 nov. 2009 - 1826 pages.
- **Wajahat Z Megal**, 2018, Les inflammasomes, clé de l'inflammation, Pour la science, 2019, <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/les-inflammasomes-cle-de-linflammation-cellulaire-13430.php>.
- **Wallace M**, Staats P S (2004). Pain medicine and management: just the facts. McGraw-Hill (New York), p: 48.
- **Wan Ismail WI**, MohdRadzi MNF (2013) Evaluation on the benefits of date palm (*Phoenix dactylifera*) to the brain. *Alternat Integrat Med* 2:1–3.
- **Wiert C** (2006). Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific. Eds, Humana Press (Totowa), p: 1-20.
- **Winter C.A**, Risley E.A et G.W. Nuss(1962). Carragenin-induced oedema in hindpaw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc.Soc. exp. Biol. Med.*, **111**, 544-547.

- **Winter CA**, Risley EA, Nuss GW (1962). Carrageenan-induced oedema in the hind paw of rat as an assay for anti-inflammatory activity. *Proc Soc. Exp. Biol. Ther.* 111: 544-547.
- **Winter E.A**, Risley, EA, Nuss GV. (1963) Anti inflammatory and antipyretic activities of indomethacin. *J. Pharm. Exp. Ther.* 141:369-376.
- **Wu X**, Beecher GR, Holden JM, et al (2004) Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 52:4026–37.
- **Zhang C.R**, Aldosari SA, Vidyasagar PS, Nair KM, Nair MG (2013). Antioxidant and anti-inflammatory assays confirm bioactive compounds in Ajwa Date fruit. *J Agric Food Chem.*;61:5834–5840.

Annexes

Annexe 1 : La courbe d'étalonnage de phénols totaux**Annexe 2 : La courbe d'étalonnage des Flavonoïdes**

Annexe 03 : Composition de l'aliment (EPE Groupe Avicole de l'Ouest) : Céréales, tourteaux de soja, calcaire, phosphate, sel, acides aminés, oligo-éléments, polyvitamines antioxydant, anticoccidien, facteur de croissance (antibiotiques).

Annexe 04: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris non traitées (témoins positifs) , les traitées par le Diclofénac (50mg/kg) , l'extrait aqueux et l'extrait cétonique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C

Moyenne	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Témoin	103,33±5,32	103,57±6,73	83,44±8,72	69,52±8,87	46,47±8,37	27,24±9,91
Standard	82,27±12,60	78,51±13,75	61,14±10,67	45,14±10,43	20,36±10,16	5,03±6,60
E1D1	85,01±6,90	82,14±4,58	55,11±8,17	27,19±2,46	9,16±5,68	1,85±2,05
E1D2	89,17±13,38	77,33±11,66	54,37±13,31	23,331±12,51	4,36±7,27	1,73±2,04
E1D3	92,38±13,67	82,62±12,86	50,43±12,35	23,59±12,81	8,22±5,58	1,63±2,04
E2D1	87,83±6,46	64,58±6,27	28,98±5,28	11,19±8,28	1,50±1,56	0
E2D2	77,16±7,63	67,01±5,91	31,18±11,79	10,08±7,08	0	0
E2D3	90,26±11,01	70,64±16,83	32,92±15,77	10,82±7,74	2,76±3,87	0,99±2,22

Annexe 05: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) de souris traitées avec le Diclofénac (50mg/kg) , l'extrait aqueux et l'extrait cétonique par les dose 100, 200 et 300mg/kg

Moyenne	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Standard	20,38±12,19	24,19±13,27	26,72±12,79	35,07±15,00	56,17±21,87	81,53±24,24
E1D1	17,73±6,68	20,69±4,42	33,95±979	60,89±3,55	80,26±12,23	93,18±7,54
E1D2	13,70±12,94	25,33±11,26	34,82±15,96	66,43±18,00	90,60±15,64	93,61±14,27
E1D3	16,18±5,03	20,22±12,41	39,55±14,80	66,06±18,42	82,30±12,01	93,99±7,49
E2D1	15,00±6,25	37,64±6,05	65,26±6,33	83,90±11,91	96,77±3,36	100
E2D2	25,33±7,39	35,29±5,71	62,62±14,13	85,49±10,18	100	100
E2D3	12,68±10,70	31,79±16,25	60,54±18,90	84,43±11,14	94,05±8,32	96,35±8,15