

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 والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Belbachir Kaoutar

Benkartaba Souad

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Biologie

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Contribution à l'étude de l'effet
anti-ulcère des extraits de dattes
(*Phoenix dactylifera L.*)**

-Etude *in vivo* -

Soutenue publiquement le : 27 juin 2021.

DEVANT LE JURY

Présidente	Dr. Rached Wahiba	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Nouredine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Dr. Douichenne Salima	MCA	U. Mostaganem

2020-2021

Mémoire réalisé au laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api -Phytothérapie »

Remerciement

Le grand merci s'adresse au Bon Dieu tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience pour la réalisation de ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier Dr. **Rached Wahiba**, maître de conférences au département de biologie de l'université de Mostaganem qui nous a honoré en acceptant d'être présidente de ce jury. Veillons accepter madame nos sincères respects.*

*Notre sincère reconnaissance à Dr. **Douichenne Salima**, maître de conférences au département de biologie de l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'examiner ce travail. Veillons accepter madame nos sincères respects.*

*Nous voudrions adresser toute notre reconnaissance à notre encadreur, **Pr Djebli Nouredine**, professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion et nos connaissances.*

*Nous remercions énormément la doctorante **Mme Bendiab Hadjer** de nous avoir chapoté durant notre recherche ; pour son aide précieuse, sa générosité, sa gentillesse et pour tout ce qu'elle nous a prodigué comme conseils, encouragements, orientations, soutiens et de nous avoir fait confiance tout au long de la préparation de ce travail, elle a été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments.*

*Nous exprimons également nos vifs remerciements à **Mme Mdjahed Wahiba** ingénieur au laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem, pour sa générosité et son aide.*

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre étude et qui nous ont aidées lors de la rédaction de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail :

Mes chers parents

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des pierres à mon égard,
de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre
mes objectifs.*

À mes frères et sœurs

*Pour ces soutiens moraux et leur conseils précieux tout au long
de mes études.*

À ma chère binôme Souad

Pour son entente et sa sympathie

À mes amis Ghalia et Ilyas

Pour les bons moments qu'on a passés ensemble

Pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patience infinie

***À notre cher encadreur Pr Djebli Nourdine et la doctorante
Bendiab Hajer***

Vous êtes mon modèle.

Kaoutar.

Dédicace

A mes parents

Merci de me soutenir et m'accompagner dans ce travail et dans toutes les bons et les mauvais moments, je suis à ce stade grâce à vous.

A ma sœur Amel.

Merci d'avoir été toujours là pour moi et de me soutenir et de me courage et ainsi que les appuis moraux.

A mon fiancé Malik

Merci beaucoup pour tout le soutien, la motivation et les efforts que vous m'avez donnés.

A ma chère binôme Kaoutar

Pour sa volonté et son grand cœur et sa patience.

A mes amies Chalia et Aya

Je te remercie d'être toujours avec nous, et pour votre aide et aussi pour l'ambiance au cours cette longue étude .

A mes frères Abdelghani et Salim et aussi mes amies Safia et Wafa.

Souad

Résumé

La présente étude contribue à évaluer *in vivo* le potentiel antiulcéreux des extraits de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété Degle-tNour. Une étude phytochimique a été établie au préalable afin de déterminer les teneurs en composés phénoliques dans les extraits éthanoliques de pulpe (EEP) et de noyaux de dattes (EEN). L'ulcère gastrique aigu a été induit par voie orale de la solution ulcérogène (0.6M HCl/éthanol 80%) après sept jours de prétraitement avec les extraits aqueux de pulpe (EP) et de noyaux (EN) de dattes à 150 et 300mg/kg chacun. Lansoprazole a été choisi comme produit de référence. Les paramètres tels que le pH, volume et acidité du suc gastrique, index d'ulcère, pourcentage de protection, ainsi que des examens macroscopiques et microscopiques de l'estomac ont été déterminés. Les résultats obtenus à partir de l'étude phytochimique ont révélé une intense présence des tanins, coumarines et flavonoïdes dans l'extrait de noyaux de dattes (EN). Les teneurs en phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables se sont avérées également plus élevées dans ce même échantillon. Les résultats des paramètres étudiés ont démontré un index d'ulcère significativement diminué chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1), 300mg/kg (EPD2) et l'extrait de noyaux à 150mg/kg (END1), 300mg/kg (END2) et traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au groupe témoin négatif (T-) atteint d'ulcère. Cependant cette atténuation est plus prononcée chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux (END1 et END2), ceci est approuvé par un pourcentage de protection remarquablement élevé. L'étude histologique portée sur les tissus de l'estomac confirme l'effet antiulcéreux des extraits de dattes. En effet, les groupes traités avec l'extrait de noyaux (END1, END2) ont présenté une structure saine, sans aucune anomalie et très proche de l'état physiologique. Cette étude a permis de démontrer le potentiel gastro-protecteur des extraits aqueux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.), qui pourrait être exploité dans le développement de nouvelles formulations phyto-thérapeutiques contre l'ulcère gastrique.

Mots clés : Fruit dattier, Ulcère gastrique, activité antiulcéreuse, composés phénoliques, *in vivo*.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the anti-ulcer potential of date aqueous extract *in vivo*. The phytochemical analysis was determined the phenolics composition level in the ethanolic extract of pulp (EEP) and seeds date (EEN). Seven days after the pretreatment with the aqueous pulp (EP) and seeds (EN) extract at 150 and 300 mg/kg, the acute gastric ulcer was induced orally with an ulcerogenic solution 0.6 M HCl/80% ethanol. Lansoprazole was selected as a reference product. The PH, volume and acidity of the gastric content, ulcer index and the protection percentage as well as the macroscopic and microscopic examinations of the stomach were determined. The results obtained from the phytochemical analysis revealed an intense presence of tannins, coumarins and flavonoids in the date seeds extract (EN). The contents of the total phenols, flavonoids, condensed and hydrolysable tannins were also found to be higher in this same variety. The results of the parameters studied demonstrated a significantly reduced ulcer index in the groups treated with the aqueous pulp extract at 150mg/kg (EPD1) , 300mg/kg (EPD2) , the seeds extract at 150mg/kg (END1) , 300mg/kg (END2) and lansoprazole 30mg/kg compared to the negative control group (T-). However, this attenuation was more observed in the groups treated with the extract of seeds (END1 and END2), this was approved by remarkably high percentage of protection. The histopathological study carried out on the tissues of the stomach was confirmed the antiulcer effect of date extracts. In fact, the groups treated with the extract of seeds (END1, END2) exhibited a healthy structure, without any anomaly and very similar to the physiological state. This study made it possible to demonstrate the gastro-protective potential of aqueous extracts of dates (*Phoenix dactylifera* L.), which could be exploited in the development of new phyto-therapeutic formulation against gastric ulcer.

Key words: Dates – gastric ulcer – anti ulcer activity – phenolic composition – *in vivo*

الملخص

تساهم الدراسة الحالية في تقييم القدرة على علاج القرحة المعدية بمستخلصات التمر، من الصنف دقلت نور في الجسم الحي. تم إجراء الدراسة الكيميائية على النباتات مسبقا من أجل تحديد مستويات المركبات الفينولية في المستخلصات الكحولية من اللب (EEP) ونواة (EEN) التمر. تم إحداث قرحة معدية حادة عن طريق الفم بالمستخلص القرحي (0.6MHCl/Ethanol80%) بعد سبعة أيام من المعالجة بالمستخلصات المائية لللب (EP) والنوى (EN) التمر بجرعة 150 و 300 ملغ/ كغ، وتم اختيار لونزوبرازول كمنتج مرجعي. تم تحديد العوامل مثل: درجة الحموضة، pH، الحجم و الحموضة لعصير المعدة و مؤشر القرحة، النسبة المئوية للحماية و كذلك الفحص العيني و المجهرى للمعدة. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة الكيميائية النباتية وجودا مكثفا للتانين و الكومارين و الفلافونويد في مستخلص نوى التمر، كما وجد أن محتويات الفينول الكلي و الفلافونويد و التانين المكثف و القابل للتحلل المائي أعلى تركيز في نفس العينة. كما أظهرت نتائج المعلومات المدروسة انخفاضا ملحوظا في مؤشر القرحة عند المجموعات المعالجة بمستخلص المائي لللب (EPD) و خلاصة النوى (END) و المعالجة بلانزوبرازول 30 مع/كغ (STD) مقارنة بالمجموعة الشاهدة السلبية المصابة (T-) بالقرحة، ومع ذلك يكون هذا الانخفاض أكثر وضوحا في المجموعات المعالجة بمستخلص النوى (END1) 150 مع/كغ، (END2) 300 مع/كغ وهذا ما أوضحت نسبة الحماية العالية. تؤكد الدراسة النسيجية التي أجريت على أنسجة المعدة، التأثير المضاد للقرحة لمستخلصات التمر، في الواقع قدمت المجموعات المعالجة بمستخلص النوى بنية سليمة بدون أي شذوذ وقريبة جدا من الحالة الفيزيولوجية. أوضحت هذه الدراسة قدرة مستخلصات التمر المائية على حماية المعدة والتي يمكن استغلالها في تطوير تركيبة العلاج النباتي الجديدة ضد القرحة المعدية.

الكلمات المفتاحية: التمر، قرحة المعدة، نشاط مضاد للقرحة، مركبات فينولية، الجسم الحي.

Listes des figures

Figure 01 : Ulcère gastrique chez l'homme.....	03
Figure 02 : Schéma représentatif d'un ulcère gastrique	03
Figure 03 : Incidence annuelle de l'ulcère gastro-duodéal selon l'âge et le sexe avec des intervalles de confiance à 95% pendant 2015- 2018 dans le monde.....	04
Figure 04 : Pourcentage des enfants de moins de 15 ans touché par l'ulcère gastrique dans le monde.....	05
Figure 05 : Présentation schématique des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'ulcère gastrique et des sites d'action des options pharmacologiques les plus couramment utilisées dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal.....	06
Figure 06 : L'intégrité de la muqueuse gastrique est normalement assurée par un équilibre entre les facteurs d'agression et de défense (A). Toute perturbation de cet équilibre, par une augmentation des forces d'agression et/ou une diminution des capacités de défense, peut entraîner un bris de la muqueuse et des ulcères (B).....	08
Figure 07 : Endoscopie démontrant une lésion ulcéreuse de l'antra.....	09
Figure 08 : Endoscopie démontrant une lésion ulcéreuse du bulbe.....	09
Figure 09 : Coupe tomodensitométrie (Scanographique) d'un estomac ulcéré avec une perforation duodénale	10
Figure 10 :Gastrite antrale avec un fort contingent inflammatoire secondaire.....	11
Figure 11 : india mistaletoe (<i>Helicantes elasticus</i>).....	14
Figure 12 : Delile (<i>Balanites aegyptiaca</i> L).....	14
Figure 13 : Gingembre (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe).....	15
Figure 14 : Curcuma (<i>Curcuma longa</i> L).....	15
Figure 15 : Ginseng (<i>Panax ginseng</i>).....	16
Figure 16 : Schéma de palmier dattier.....	18
Figure 17 : Carte géographique des 10 pays producteur des dattes dans le monde en 2014.....	19
Figure 18 : Carte de l'Algérie indiquant les différentes zones de palmiers dattiers ; ceux en rouge sont infestés de bayoud, ceux en vert non infestés.....	20
Figure 19 : L'anatomie du fruit de la datte au stade Tamar.....	21
Figure 20 : Cinq stades de développement des dattes	21
Figure21 : Pourcentage de production des différent variété des dattes en Algérie (2014-2017).....	23
Figure 22 : A- Carte géographique de wilaya de Biskra (Google map) . B- palmier dattiers (<i>phoenix dactylifera</i> .L).....	28
Figure 23 : A-Pulpes des dattes, B-Poudre de noyau.....	28
Figure 24 : Schéma représentatif de protocole d'extraction de pulpe et de noyaux de datte.....	30
Figure 25 : Répartition des groupes d'expérimentation	35
Figure 26 : Administration intragastrique des solutions	36

Figure 27 : Courbes d'étalonnages	42
Figure 28 : Aspect macroscopique de l'estomac.....	48
Figure 29 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/Eosine H/E. (X10). A : témoin positif (T+), B : témoin négatif (T-).....	50
Figure 30 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). A : témoin positif (T+), B : témoin négatif (T-), C : groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1), D : groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2).	52
Figure 31 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). A : témoin positif (T+), B : témoin négatif (T-), C : groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1), D : groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2).	54
Figure 32 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). A : témoin positif (T+), B : témoin négatif (T-), C : groupe traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD).....	55

Listes des tableaux

Tableau 01 : Position systématique de <i>Phoenix dactylifera.L.</i>	18
Tableau02 : Les dix principaux producteurs de dattes entre 2016 et 2019.....	22
Tableau 03 : Composition biochimique de pulpe des dates	23
Tableau 04 : composition biochimique de noyau des dattes	24
Tableau 05 : Composition minérale de noyaux des dattes	24
Tableau 06 : Composés phénoliques contenus dans les fruits dattiers	25
Tableau 07 : Analyses phytochimiques qualitatives des extraits alcooliques de pulpe et noyaux des dattes	41
Tableau 08 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits alcoolique de pulpe et noyau des dattes.....	43
Tableau 09 : Les observations enregistrées du tests de toxicité aux cours des 14 jours	43
Tableau 10 : L'effet de l'extrait aqueux de pulpe de datte sur le pH , volume gastrique et acidité totale	44
Tableau 11 : L'effet de l'extrait aqueux de noyaux de datte sur le pH , volume gastrique et acidité totale	45
Tableau 12 : L'effet de l'extrait aqueux de pulpe de dattes sur l'ulcère gastrique induit par HCl/éthanol	46
Tableau 13 : L'effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur l'ulcère gastrique induit par HCl/éthanol	47

Liste des abréviations

AINS :	Antiinflammatoire non stéroïdienne
AlCl₃ :	Chlorure d'aluminium
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
C₄H₆O₃ :	Anhydride acétique
CH₃COOHNH₄ :	Acétate d'ammonium
CH₃COONa:	Acétate de sodium
COX-1 :	Cyclooxygénase -1
COX-2 :	Cyclooxygénase -2
CuSO₄ :	Sulfate de cuivre
EEN :	Extrait éthanolique de noyau
EEP :	Extrait éthanolique de pulpe
ED :	Extrait de noyaux
END1 :	Extrait aqueux de noyau dose 1
END2 :	Extrait aqueux de noyau dose 2
EP :	Extrait de pulpe
EPD1 :	Extrait aqueux de pulpe dose 1
EPD2 :	Extrait aqueux de pulpe dose 2
FAO :	Organisation mondiale de nutrition
FeCl₃ :	Chlorure de fer
H.pylori :	Helicobactère pylori
H₂ :	Récepteurs d'histamine
H₂SO₄ :	Acide sulfurique
HCL :	Acide chlorhydrique
HCO₃ :	Bicarbonate
INOS :	Oxyde nitrique synthèse
IPA :	Institut de pasteur d'Alger
IPP :	Inhibiteur de la pompe à protons

IU :	Indice d'ulcère
KIO3 :	Iodate de potassium
NaNO2 :	Nitrite de sodium
NaOH :	Hydroxyde de sodium
ND :	Non déterminé
NH4OH :	Hydroxyde d'ammonium
NO :	Oxyde d'azote
OMS :	Organisation mondiale de santé
P% :	Pourcentage de protection
PGE2 :	Prostaglandine E2
PH :	Potentiel d'hydrogène
STD :	Standard
T- :	Témoin négatif
T+ :	Témoin positif
TNF-α :	Facteur de nécrose tumorale
UG :	Ulcère gastrique
V1 :	Volume de suc gastrique
V2 :	Volume de surnagent de suc gastrique

Table de matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale	01
Première partie : Revue bibliographique	
Chapitre I : Ulcère gastrique	
I.1. Généralité.....	03
I.2. Epidémiologie.....	04
I.3.Facteurs favorisant l'ulcère gastrique.....	05
I.3.1. Ulcère induit par Helicobactère pylori.....	06
I.3.2.Ulcère induit par AINS.....	06
I.3.3.Ulcère induit par alcool.....	07
I.4.Physiopathologie.....	07
I.5.Classification d'ulcère.....	08
I.5.1.Ulcères aigus.....	08
I.5.2.Ulcères chroniques.....	08
I.6.Diagnostique.....	09
I.6.1.Endoscopie digestive haute.....	09
I.6.2.Radiologie.....	10
I.6.3.Histopathologie.....	10
Chapitre II : Traitement	
II.1.Traitement synthétique.....	12
II.1.1. inhibiteur de la pompe à proton IPP.....	12
II.1.2.Bloqueur des récepteur H2.....	12
II.1.3.Antiacides.....	12
II.1.4 Bloqueur d'acide potassique compétitif.....	12
II.1.5 Agent cytoprotecteur.....	12
II.2.Certain effets indésirables des traitement synthétique.....	13
II.3.traitement naturel.....	13
II.3.1.Quelques plantes médicinale possèdent des propriétés antiulcéreuses.....	13
II.3.1.1 India mistaletoe (Helicantes elasticus).....	13
II.3.1.2. Delile (Balanites aegyptiaca L).....	14
II.3.1.3. Zingiber officinale Roscoe.....	15
II.3.1.4 Curcuma (Curcuma longa L).....	15
II.3.1.5. Ginseng (Panax ginseng).....	16
Chapitre III: <i>Phœnix dactylifera L</i>	
III.1.Palmier dattier (phœnix dactylifera L).....	17
III.1.1.Généralités.....	17
III.1.2.Description botanique.....	17
III.1.3.Systématique et taxonomie.....	18
III.1.4.Distribution géographique.....	19
III.2.Fruit dattier.....	20
III.2.1.Stade de développement de fruit dattier	21

III.2.2. Production du fruit dattier.....	22
III.2.3. Composition chimique et minérale des dattes.....	23
III.2.3.1. Composition chimique de pulpe des dattes.....	23
III.2.3.2. Composition chimique de noyau des dattes.....	23
III.2.4. Composition phytochimique du fruit dattier.....	24
III.2.5. Quelques effets thérapeutiques de fruit dattier.....	26
III.2.5.1. Activité antioxydant.....	26
III.2.5.2. Activité anti-œstrogène.....	26
III.2.5.3. Activité anti-inflammatoire.....	27
III.2.5.4. Activité anti microbienne.....	27
III.2.5.5. Activité cardiovasculaire.....	27
III.2.5.6. Activité anti cancéreuse.....	27

Deuxième partie : étude expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétale.....	28
I.1.1. Choix et collecte de fruits dattier	28
I.1.2. Préparation des extraits.....	28
I.2. Analyses phytochimique.....	31
I.2.1. Analyses phytochimiques qualitatives (Screening phytochimique).....	31
I.2.1.1. Tanins.....	31
I.2.1.2. Coumarines.....	31
I.2.1.3. Flavonoïdes	31
I.2.1.4. Anthocyanes.....	31
I.2.1.5. Alcaloïdes.....	31
I.2.1.6. Terpénoïdes.....	32
I.2.1.7. Saponosides.....	32
I.2.1.8. Stérols et triterpènes.....	32
I.2.1.9. Lipides et huiles fixes.....	32
I.2.1.10. Carbohydrates (sucre réducteurs).....	32
I.2.2. Analyses phytochimiques quantitatives.....	33
I.2.2.1. Détermination des teneurs en phénols totaux.....	33
I.2.2.2. Détermination des teneurs en flavonoïdes.....	33
I.2.2.3. Détermination des teneurs en tanins condensés.....	33
I.2.2.4. Détermination des teneurs en tanins hydrolysables.....	34
I.3. Evaluation in vivo de l'activité anti ulcéreuse.....	34
I.3.1. Matériel animal.....	34
I.3.2. Test de toxicité	34
I.3.3. Répartition des lots d'expérimentation.....	35
I.3.4. Administration du prétraitement.....	36
I.3.5. Induction de l'ulcère.....	36
I.3.6. Détermination du PH et volume de suc gastrique.....	37
I.3.7. Détermination de l'acidité totale.....	37
I.3.8. Détermination de l'indice d'ulcère (IU) et pourcentage de protection (%P).....	37
I.3.9. Analyse macroscopique de l'estomac.....	38
I.3.10. Analyse microscopique de l'estomac	38
I.3.10.1. Fixation.....	38

I.3.10.2. Macroscopie.....	38
I.3.10.3. Imprégnation.....	38
I.3.10.4. Inclusion.....	38
I.3.10.5. Microtomie.....	39
I.3.10.6. Coloration.....	39
I.3.10.7. Montage.....	39
I.3.10.8 Lecture microscopique.....	40
I.4. Analyse statistique.....	40

Résultats et Discussion

II.1. Analyses phytochimiques.....	41
II.1.1. Analyses phytochimiques qualitatives	41
II.1.2. Analyses phytochimiques quantitatives	42
II.2. Evaluation in vivo de l'activité anti ulcéreuse.....	43
II.2.1. Test de toxicité.....	43
II.2.2. pH, volume gastrique et acidité totale.....	44
II.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes.....	44
II.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes.....	45
II.2.3. Indice d'ulcère et pourcentage de protection.....	45
II.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes.....	45
II.2.3.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes.....	46
II.2.4. Analyse macroscopique de l'estomac.....	47
II.2.5. Analyse microscopique de l'estomac	49
II.2.5.1. Histologie de l'estomac chez les groupes témoins positif (T+) et négatif (T-)	49
II.2.5.2 Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2)	51
II.2.5.3 Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2).....	53
II.2.5.4.Histologie de l'estomac des groupes prétraités avec lansoprazole.....	55
Discussion.....	56
Conclusion et perspective	61
Références bibliographiques	
Annex	

Introduction générale

Introduction générale

L'ulcère gastrique (UG) est l'une des maladies du système digestif les plus courantes avec une morbidité élevée d'environ 5 à 10% au cours de la vie humaine, représentant un fardeau majeur pour la santé publique au cours du 21^{ème} siècle (**Lanas et L-chan, 2017**). Il est réparti en deux parties principales, notamment les ulcères gastriques et duodénaux (**Ragab et al., 2020**). L'ulcère gastrique survient à l'intérieur de l'estomac en raison d'un déséquilibre entre les facteurs de protection (le mucus gastrique, le bicarbonate, les enzymes antioxydantes), les facteurs nocifs comme les bactéries (*Helicobacter pylori*), l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (**El Hady et al., 2019 ; Memariani et al., 2019 ; Sverdén et al., 2019**).

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)- aussi bien que les antiacides, les agents anti-*Helicobacter pylori*, les antagonistes des récepteurs d'histamine et les anticholinergiques sont les médicaments thérapeutiques les plus largement utilisés dans le traitement des ulcères gastriques en raison du grand soulagement des symptômes et de leur remarquable capacité à supprimer la sécrétion d'acide. (**Strand et al., 2017 ; Khatibi et al., 2021**). Cependant, les utilisations prolongées de ces médicaments synthétiques conduisent à des effets indésirables tels que des vomissements, diarrhée, constipation ainsi que des céphalées, anxiété et dépression (**Yismaw et al., 2020**). Pour ces raisons, les chercheurs se sont orientés vers la médecine alternative, notamment la « Phytothérapie », afin d'éviter ces complications. En effet des études récentes ont prouvé l'efficacité des plantes médicinales dans le traitement d'ulcère gastrique, soit d'une façon préventive ou curative (**Hossen et al., 2021**).

Comme plusieurs plantes médicinales douées d'activités biologiques, le fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est connu non seulement pour ces valeurs nutritives (protéines, glucides, acides gras (acide linoléique, laurique, palmitique et stéarique), mais également pour ces vertus thérapeutiques, à savoir anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien, antitumoral et antimutagène (**Siddiqi et al., 2020 ; Bouhlali et al., 2018**). Ces propriétés biologiques sont attribuées aux dattes grâce à leurs richesses en composés bioactifs, tels que les alcaloïdes, caroténoïdes, acides phénoliques, flavonoïdes et tanins, ainsi que des composés minéraux (potassium, calcium, magnésium et phosphore) (**Qadir et al., 2020**).

Le présent travail, a pour but d'évaluer *in vivo* l'activité antiulcéreuse du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.), en déterminant l'effet gatro-protecteur des extraits brutes de pulpe et de noyaux

de dattes contre l'ulcère gastrique aigue induit par HCl /Ethanol selon le protocole décrit par **Djebli et al., (2020)**.

Afin d'accomplir notre objectif, une première partie de notre travail a été consacrée à une synthèse bibliographique, constituée de trois grands chapitres : généralité sur l'ulcère gastrique, le traitement d'ulcère gastrique et enfin une description du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.). La seconde, quant à elle, s'est basée sur la partie expérimentale, en exploitant différents protocoles, notamment la préparation des extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes, le screening phytochimique, détermination des teneurs en polyphénols et l'évaluation *in vivo* de l'activité antiulcéreuse des extraits étudiés. Enfin, l'ensemble des résultats a été interprété et discuté puis ficelé par une conclusion générale.

Première partie
Revue bibliographique

Chapitre I

Ulcère gastrique

I.1. Généralités

L'ulcère gastrique affecte 4 millions de personnes dans le monde chaque année, l'incidence d'ulcère gastrique a été estimée entre 1,5% et 3% (WHO, 2015).

Les ulcérations affectent toute l'épaisseur de la muqueuse gastrique. L'ulcère gastroduodénal est dû à la perte de l'équilibre normal entre l'action corrosive du suc gastrique et l'effet protecteur du mucus sur les cellules épithéliales gastriques. Il peut être considéré comme une extension des lésions gastriques de la gastrite aiguë (Nyob *et al.*, 2017) (Fig 01, Fig 02).

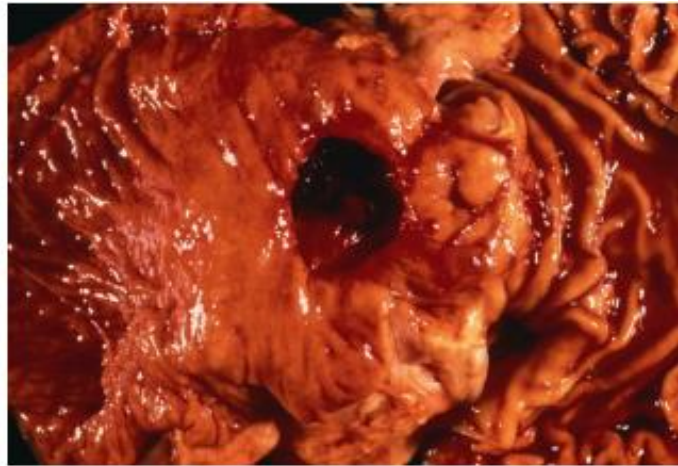


Figure 01 : Ulcère gastrique chez l'homme (Grant et Waugh, 2015).

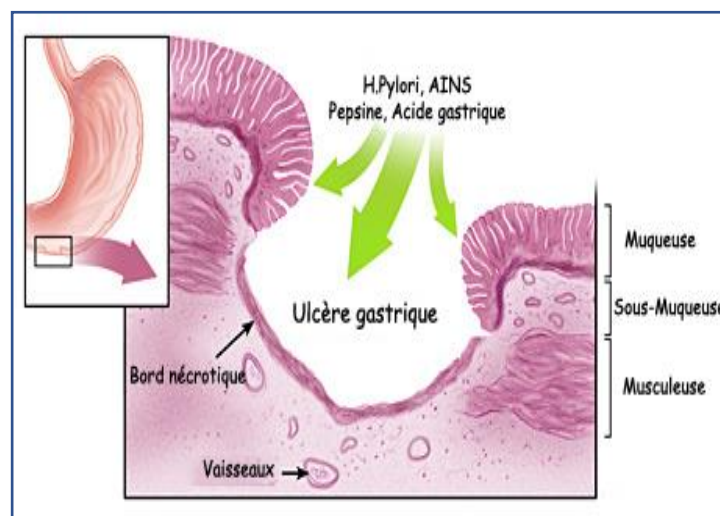


Figure 02 : Schéma représentatif d'un ulcère gastrique (Grant et Waugh, 2015)

I.2. Epidémiologie

Des études menées dans des pays développés ont estimé que les taux d'incidence annuels de l'ulcère gastrique étaient de 0,10% -0,19% pour l'ulcère gastrique diagnostiqué par les médecins et de 0,03% -0,17% sur les bases des données d'hospitalisation. Bien que 10% à 20% des patients atteints de l'ulcère gastrique connaîtront des complications, seuls 2% à 14% des ulcères provoquent une maladie aiguë (Chung et Shelat, 2017).

La catégorie la plus touchée par l'ulcère est le sexe masculin âgé de 80 ans avec une incidence de 400 hommes /100000 de 80 ans dans le monde (Fig 03) (Azhari et al., 2018).

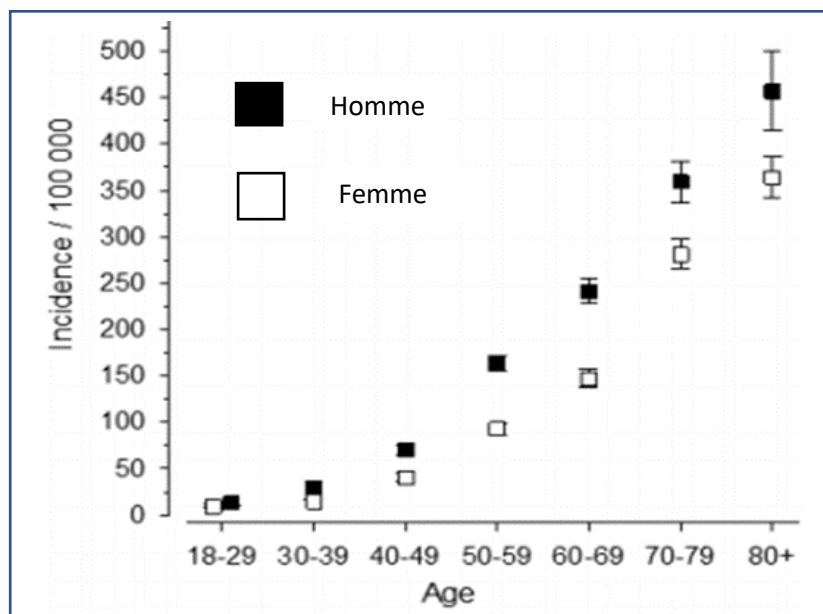


Figure 03 : Incidence annuelle de l'ulcère gastro-duodénal selon l'âge et le sexe avec des intervalles de confiance à 95% pendant 2015- 2018 dans le monde (Azhari et al., 2018).

En Afrique, environ 57% des personnes touchées sont des enfants de moins de 15 ans, tandis qu'en Australie, 10% sont des enfants de moins de 15 ans et en Asie 30% sont des enfants de moins de 15 ans. Aucune différence significative n'existe entre le taux des hommes et des femmes atteints (Fig 04) (WHO, 2015).

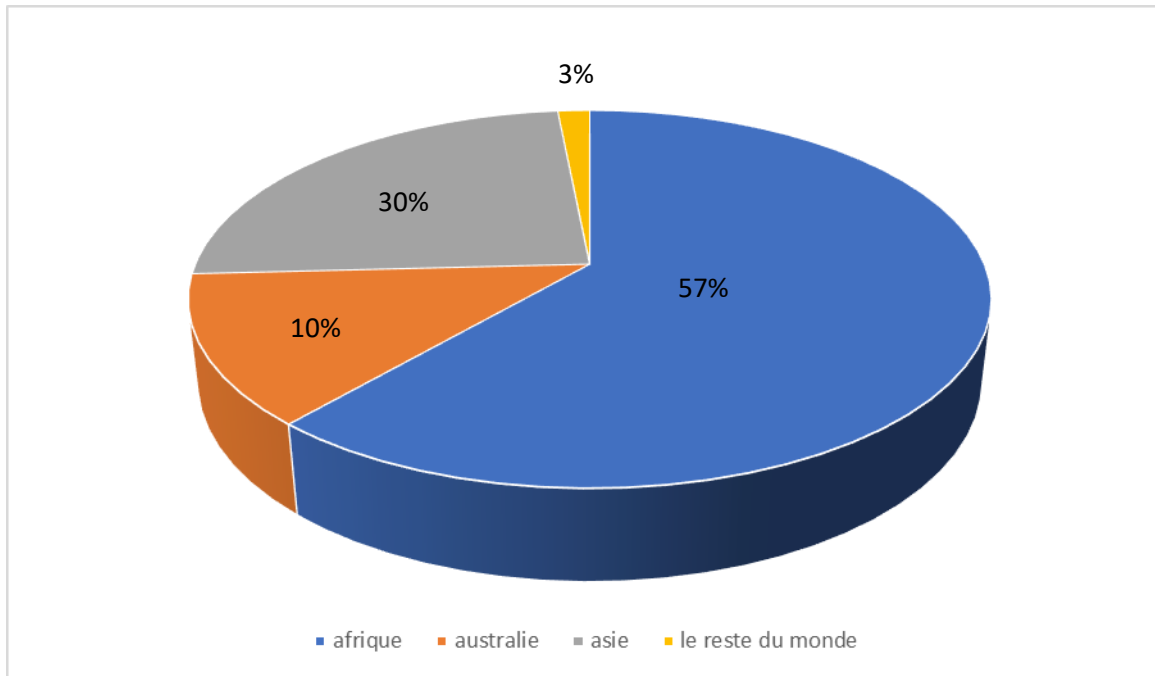


Figure 04 : Pourcentage des enfants de moins de 15 ans touchés par l'ulcère gastrique dans le monde (WHO, 2015).

I.3. Facteurs favorisant l'ulcère gastrique

Nombreuses études ont révélé que l'ulcère gastrique est causé par le déséquilibre critique entre les facteurs invasifs de la muqueuse (comme la consommation à long terme d'anti-inflammatoire non stéroïdien) (Aziz et al., 2019), et les facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique (en particulier taux de prostaglandine et activité des enzymes anti-oxydantes), entraînant une perturbation de la barrière défensive de la muqueuse gastrique conduisant ainsi à ulcère gastrique (Wu et al., 2019).

Les ulcères gastriques sont aussi causés par des lésions de la muqueuse gastro-intestinale par le tabagisme, le stress et en particulier l'infection par la bactérie *helicobacter pylori*. (Wu et al., 2019) (Fig 05).

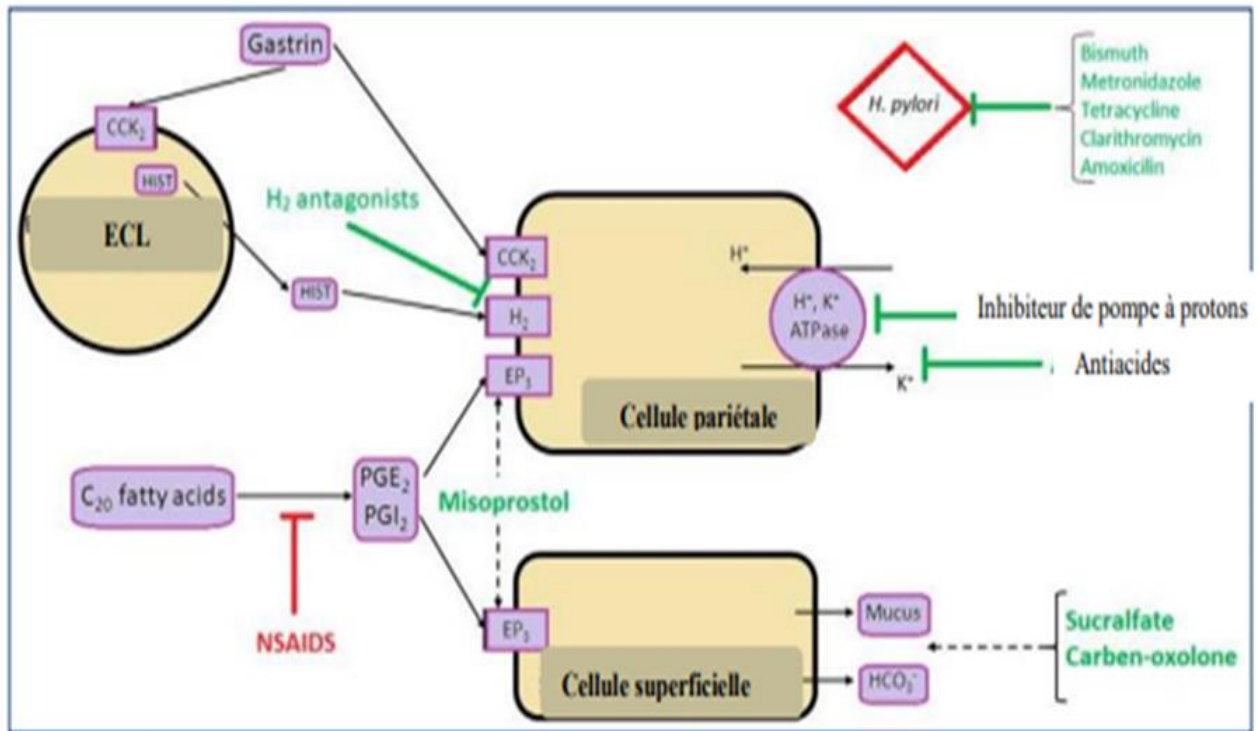


Figure 05 : Présentation schématique des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'ulcère gastrique et des sites d'action des options pharmacologiques les plus couramment utilisées dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal. (Kuna et al., 2019).

I.3.1. Ulcère induit par *Helicobacter pylori*

Les principaux médiateurs de l'infection à *H. pylori* sont les cytokines qui inhibent la sécrétion des cellules pariétales, mais *H. pylori* peut affecter directement la sous-unité α H⁺/K⁺ ATPase, activer les neurones sensoriels du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) liés à la somatostatine, ou inhiber la production de gastrine (Zaki et al., 2013).

I.3.2. Ulcère induit par AINS

Le mécanisme principal des lésions de la muqueuse gastroduodénale associées aux AINS est l'inhibition systémique de la cyclooxygénase-1 (COX-1) exprimée de manière constitutive, responsable de la synthèse des prostaglandines, et associée à une diminution du flux sanguin muqueux, une faible sécrétion de mucus et de bicarbonate, et l'inhibition de la prolifération cellulaire. Les AINS inhibent l'enzyme de manière réversible en fonction de la concentration (Kuna et al., 2019).

Cependant, les différentes propriétés physico-chimiques des AINS entraînent des différences dans leur toxicité (**Bjarnason et al., 2017**). Les AINS perturbent les phospholipides du mucus et conduisent au découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale, déclenchant ainsi des lésions muqueuses. Lorsqu'ils sont exposés au suc gastrique acide (pH=2). Les AINS deviennent ainsi protonés et traversent les membranes lipidiques pour pénétrer dans les cellules épithéliales (pH=7,4), où ils s'ionisent et libèrent H⁺. Sous cette forme, les AINS ne peuvent pas traverser la membrane lipidique et sont piégés dans les cellules épithéliales, ce qui entraîne le découplage de la phosphorylation oxydative, une diminution de la production d'énergie mitochondriale, une augmentation de la perméabilité cellulaire et une réduction de l'intégrité cellulaire. (**Narayanan et al., 2018**).

I.3.3. Ulcère induit par les alcools

L'alcool perturbe la barrière muqueuse et augmente sa perméabilité ; même si l'exposition à court terme est rapidement rétablie, les blessures les plus graves peuvent être entraîné par une exposition prolongée et une consommation fréquente de boissons alcoolisées (**Périco et al., 2020**). Le mécanisme de l'ulcère induit par l'éthanol est complexe et non parfaitement compris, l'éthanol perturbe l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique par exfoliation de la cellule, augmentant ainsi la perméabilité de la muqueuse et dans certains cas provoquant des saignements (**Guzman et al., 2018**).

I.4. Physiopathologie

L'intégrité de la muqueuse gastrique (ou duodénale) repose sur un équilibre entre les facteurs d'agression (HCL, pepsine) et les facteurs de défense (mucus, HCO₃). Une rupture de cet équilibre, créée par une augmentation des forces d'agression ou par une diminution des facteurs défenseurs, compromet l'intégrité de la muqueuse, d'où l'apparition de bris de cette muqueuse sous forme d'ulcères. La guérison de ces ulcères passera donc par le rééquilibre des forces, soit en diminuant l'agression, soit en renforçant la défense muqueuse (**Fig 06**) (**Poitras et al., 2020**).

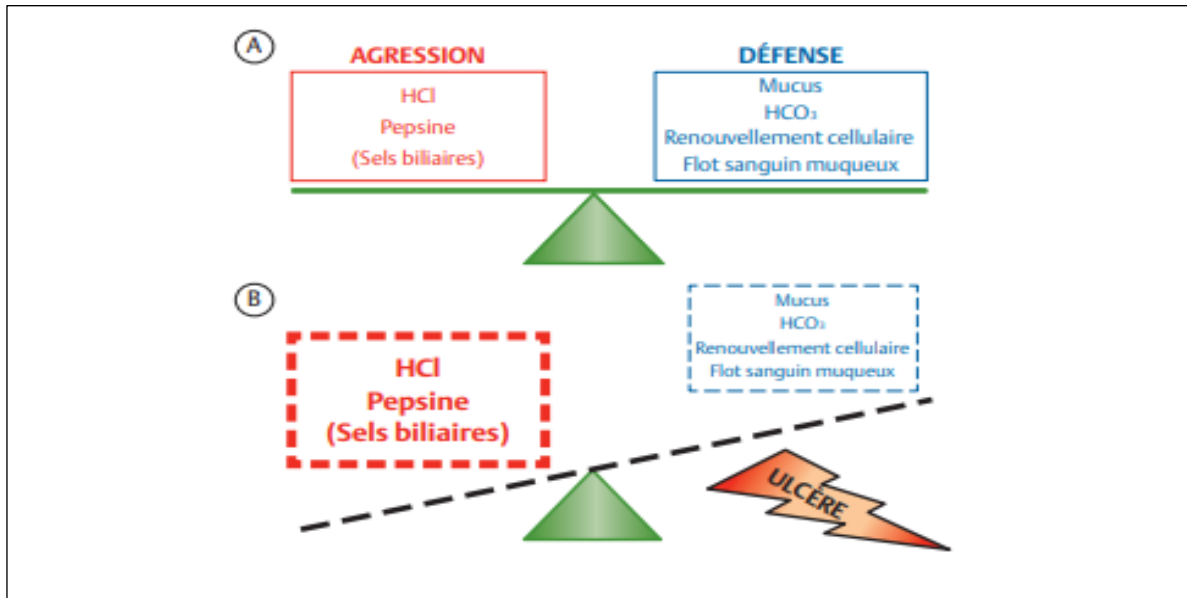


Figure 06 : L'intégrité de la muqueuse gastrique est normalement assurée par un équilibre entre les facteurs d'agression et de défense (A). Toute perturbation de cet équilibre, par une augmentation des forces d'agression et/ou une diminution des capacités de défense, peut entraîner un bris de la muqueuse et des ulcères (B) (Poitras et al., 2020) .

I.5. Classification de l'ulcère gastrique

I.5.1. Ulcères aigus

Peuvent être primitifs ou secondaires :

- Les ulcères aigus primitifs sont des pertes de substances détruisant la muqueuse et la musculaire muqueuse et survenant chez les sujets jeunes sans antécédents digestifs pathologiques. Ils se traduisent d'emblée par une hémorragie abondante.
- Les ulcères aigus secondaires sont de trois types selon la cause :
 - Des ulcérations dues à une anomalie de vascularisation.
 - Des ulcérations médicamenteuses ou iatrogènes.
 - Des ulcérations neurogéniques (ulcère de Cushing)(Wendum, 2019).

I.5.2. Ulcères chroniques

Les ulcères chroniques sont des ulcères ayant évolué pendant plusieurs années par étapes successives de nécrose et de sclérose interstitielles. Une étude morphologique permet d'individualiser trois groupes :

- L'ulcère jeune non compliqué,
- L'ulcère compliqué.
- Vieux invétéré (calleux). (Wendum, 2019).

I.6. Diagnostique

I.6.1. Endoscopie digestive haute

La visualisation d'une lésion ulcéreuse à l'endoscopie constitue la façon la plus précise de porter un diagnostic d'ulcère peptique. L'ulcère duodénal se situe le plus souvent au niveau du bulbe. L'ulcère gastrique pourra se situer au niveau de l'antra tout comme au niveau du corps gastrique (Poitras et *al.*, 2020) (Fig 07, Fig 08) .

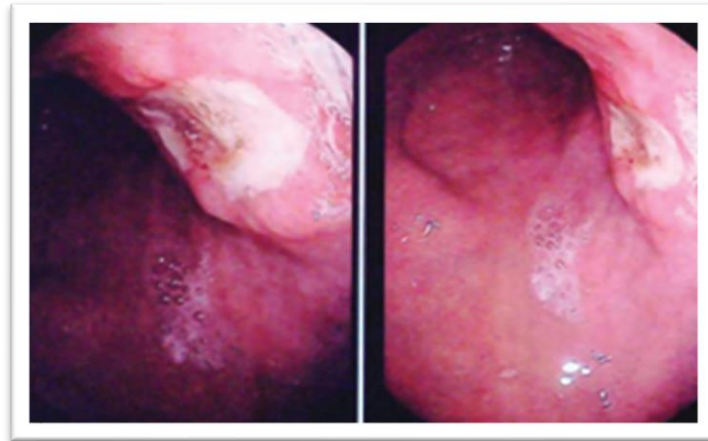


Figure 07 : Endoscopie démontrant une lésion ulcéreuse de l'antra (Poitras et *al.*, 2020).



Figure 08 : Endoscopie démontrant une lésion ulcéreuse du bulbe (Poitras et *al.*, 2020).

I.6.2. Radiologie

Un cratère ulcéreux apparaît comme une niche contenant du liquide baryté et créant une image d'addition aux contours gastriques normaux (**Fig 09**) (**Postras et al., 2020**).

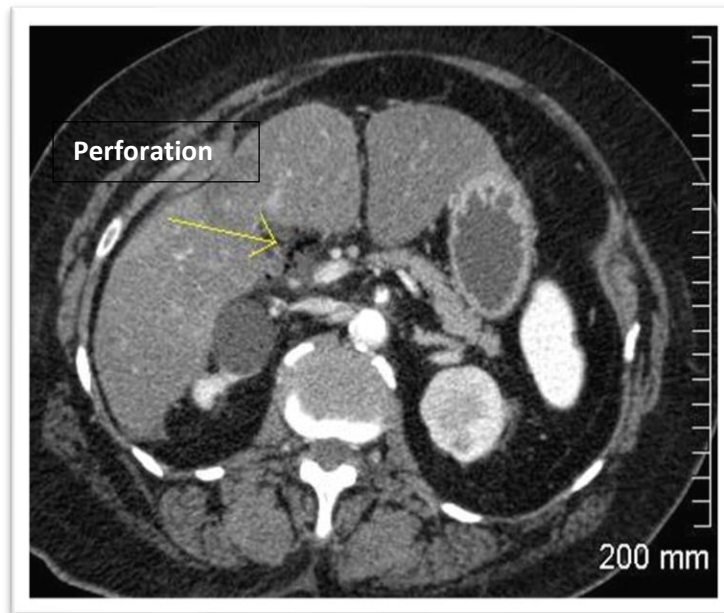


Figure 09 : Coupe tomodensitométrie (Scanographique) d'un estomac ulcéré avec une perforation duodénale (**Postras et al., 2020**).

I.6.3. Histopathologie

L'examen histologique d'un estomac sain n'indique pas de perturbations dans les couches épithéliales gastriques, et donc une structure cylindrique normale organisée avec un épithélium de surface homogène bien joint, des glandes gastriques apparentes intactes, une sous-muqueuse réduite, un pelage musculaire et une séreuse sans altérations anormales.

Par contre on peut noter une perte de l'architecture glandulaire homogène de l'épithélium gastrique avec des dommages importants de la muqueuse gastrique dans les estomacs ulcérés. De plus, il a été observé de multiples érosions (ulcérations) avec une exfoliation des éléments cellulaires détruits dans l'épithélium muqueux, des congestions vasculaires profondes dans la muqueuse gastrique causant des hémorragies inter-villositaires et des nécroses coagulantes, accompagnées d'un œdème important et d'une infiltration leucocytaire de la couche sous-muqueuse (**Fig 10**) (**Postras et al., 2020**).

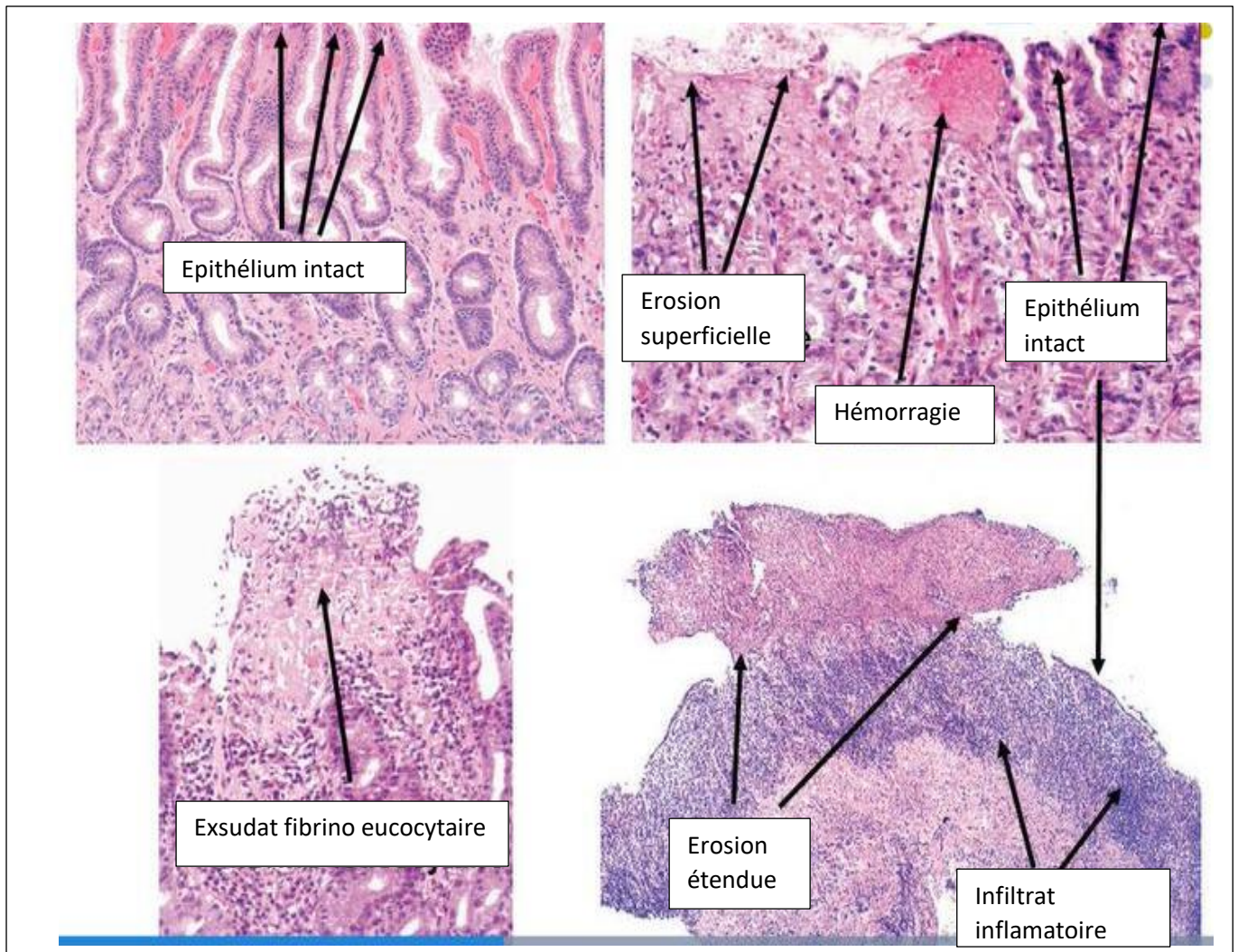


Figure 10 : Gastrite antrale avec un fort contingent inflammatoire secondaire (Poitras et al., 2020)

Chapitre II

Traitement

II.1. Traitement synthétique

Dans le but de traiter les ulcères gastriques, plusieurs médicaments synthétiques tels que les antibiotiques, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H₂, sont utilisés. (Zaghlool *et al.*, 2019).

II.1.1. Inhibiteur de la pompe à proton (IPP)

Sont des médicaments qui inhibent le système enzymatique gastrique H⁺/K⁺ ATPase (pompe à protons). Tels que Oméprazol®, Lansoprazol®, Esomeprazol® et le Pantoprazol® (Scally *et al.*, 2018).

II.1.2. Bloqueurs des récepteurs H₂

Les anti H₂ sont utilisés dans un champ large de prescription des maladies ulcéreuse, ils bloquent l'action de l'histamine sur ces récepteurs situés sur la cellule antrale, ceci va donc inhiber la stimulation dépendante de l'histamine de la H⁺/K⁺ ATPase ou pompe à protons. Parmi ces médicaments : cimétidine®, famotidine®, ranitidine® (Scally *et al.*, 2018).

II.1.3. Antiacides

➤ Hydroxyde d'ammonium

Hydroxyde d'ammonium augmente le PH gastrique à plus de quatre (4) et inhibe l'activité protéolytique de la pepsine.

➤ Hydroxyde de magnésium

Hydroxyde de magnésium provoque une rétention osmotique de liquide (Malferheiner *et al.*, 2017).

II.1.4. Bloqueur d'acide potassique compétitif

Médicament dans la classe des bloqueurs d'acide potassique compétitif est le Vanoprazon®. Il inhibe H⁺/K⁺ ATPase dans les cellules pariétales gastriques au stade final de la voie de sécrétion acide (Malferheiner *et al.*, 2017).

II.1.5. Agent cytoprotecteur

Les agents cytoprotecteurs tels que le Misoprostol® et le sucralfate® stimulent la production de mucus et améliorent la circulation sanguine dans toute la muqueuse de tractus gastro-intestinal (Scally *et al.*, 2018).

II.2. Certains effets indésirables des traitements synthétiques

Il existe certains effets indésirables dans la prise d'antiulcéreux, notant des céphalées des diarrhées, nausées des vomissements et une carence en vitamine B12 (Scally et al., 2018), anxiété, dépression, et quelque, évènement, cardiovasculaire, anormale une constipation, des crambes abdominales et un déséquilibre électrolytique des rhinopharyngiens, inflammation des voies respiratoires, eczéma et maux de dos (Malferheiner et al., 2017).

En effet, les médicaments synthétiques sont confrontés à des problèmes majeurs en raison de leur efficacité limitée contre l'ulcère gastrique et leurs effets secondaires graves (Singh et al., 2018). Pour ces raisons les chercheurs scientifiques se sont orientés vers des alternatives thérapeutiques à base de produits naturels sans effets secondaires, et bien sûr, de manière efficace. Alors la « Phytothérapie » a trouvé sa place dans le traitement de l'ulcère gastrique, et de nombreuses plantes médicinales ont prouvé leur efficacité dans cette catégorie.

II.3. Traitement naturel

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 80% de la population mondiale dépend du système traditionnel de médicaments pour leurs problèmes de santé (OMS, 2016). Les produits à base de plantes servent de composés principaux comme molécules bioactives. Ils sont largement utilisés dans le système traditionnel de médicaments pour le traitement de diverses maladies ainsi que pour d'autres avantages de santé et sont considérés comme beaucoup plus sûrs par rapport aux molécules synthétiques (Sharifi-Rad et al., 2018 ; Sharifi-Rad et al., 2020).

II.3.1. Quelques plantes médicinales possédant des propriétés antiulcéreuses

II.3.1.1. India mistaletoe (*Helicantes elasticus*)

Helicantes Elasticus Appartient à la famille des Loranthaceae. C'est un gui indien moins connu qui pousse couramment sur le manguier (*Mangifera indica*) sous forme d'hémiparasite. (Jincy et Sunil, 2020).

La présence de quatre composés majeurs comme la friédéline, la quercétine, l'acide gallique et l'acide ellagique, assure la propriété antiulcéreuse de cette plante (Antonisamy et al., 2015).

L'acide gallique participe également à la suppression des lésions hémorragiques de la muqueuse gastrique en régulant la production de PGE2 et de NO. Ce principe actif joue un rôle remarquable dans l'augmentation des activités des antioxydants endogènes et expression protéique de Bcl-2, Nrf2 et HO-1, qui inhibaient l'apoptose mitochondriale (Zhou et al., 2020) (Fig 11).



Figure 11 : India mistaletoe (*Helicantes elasticus*) (anonyme, 2020).

II.3.1.2. Delile (*Balanites aegyptiaca* L.)

Balanites aegyptiaca L. Delile (famille : Zygophyllaceae) est un arbre du désert communément appelé «datte du désert». Il est originaire d'Afrique et de certaines parties du Moyen-Orient (Ugwah et al., 2019).

Grâce à ses composés phytochimiques, tels que les tanins, saponines et flavonoïdes, la Delile possède des propriétés antiulcéreuses. Ces substances bioactives forment des complexes avec les protéines. (Ugwah et al., 2019). Ces complexes confèrent une protection à l'estomac en cas d'ulcères gastriques en augmentant la résistance chimique et mécanique aux blessures (De Jesus et al., 2012). Il a été également démontré que les saponines protègent la muqueuse de l'estomac de l'acide en inhibant préférentiellement la prostaglandine F2, connue pour provoquer une vasoconstriction des vaisseaux sanguins dans l'estomac (Ugwah et al., 2019) (Fig 12).



Figure 12 : Delile (*Balanites aegyptiaca* L.) (anonyme, 2020)

II.3.1.3 Zingiber officinale Roscoe

Le gingembre, *Zingiber officinale* Roscoe (famille : Zingiberaceae), est un rhizome diététique naturel qui possède diverses propriétés biologiques (Gupta et al., 2021). La présence de nombreux composants biologiques assure leur activité antiulcéreuse, notamment les gingérols, les gingerdiols, les shogaols, les paradols et les zingérones. Parmi eux, le shogaol qui s'est avéré être un composant actif majeur du gingembre qui existe sous diverses formes telles que le 4-, 6-, 8-, 10- et 12-shogaol). Par la protection contre l'infection à *H.pylori* ainsi qu'une activité de piégeage des radicaux libre le Zingiber peut donc être utilisé pour le traitement de l'ulcère (Roli et al., 2020 (Fig13)).



Figure 13 : Gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) (anonyme ; 2020).

II.3.1.4. Curcuma (*Curcuma longa* L.)

La curcumine (diferuloylméthane) est le principal polyphénol naturel présent dans le rhizome de *Curcuma longa* L. (Famille : Zingiberaceae) (Gupta et al., 2021). La propriété antiulcéreuse de la curcumine a été évaluée dans de nombreuses études précliniques, qui ont démontré ses effets gastro protecteurs dus à une augmentation significative du mucus de la paroi gastrique, à la reconstitution de la teneur en sulfhydryle non protéique Hossen et al., 2018) (Fig14).



Figure 14 : Curcuma (*Curcuma longa* L.) (anonyme , 2020).

II.3.1.5. Ginseng (*Panax ginseng*)

Panax ginseng (Famille : Araliaceae), communément appelée ginseng coréen, est une plante herbacée vivace utilisée pour améliorer les symptômes des maladies/troubles métaboliques, neurodégénératifs et cardiovasculaires (Kim et al., 2018; Zghloul et al., 2019). La présence de glycosides triterpéniques appelés ginsénosides assure l'effet antiulcéreux en réduisant la production de NO et diminuant l'expression de l'ARNm de gènes inflammatoires tels que COX-2, iNOS, TNF- α d'une manière dose-dépendante (Han et al., 2018) (Fig15).



Figure 15 : Ginseng (*Panax ginseng*) (anonyme , 2020)

Chapitre III

Phœnix dactylifera L

III.1. Palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.)

III.1.1. Généralités

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est un membre du genre *Phoenix* appartenant à la famille des *Arecaceae*. Il est largement cultivé pour ses fruits et ses noyaux comestibles (**Qadir et al., 2020**). Il est exploité puis cultivé depuis plusieurs millénaires au Moyen-Orient et dans le nord de l'Afrique (**Zohary et al., 2012**).

C'est Linné, en 1734, qui a donné le nom de *Phoenix dactylifera* et a fait la description morphologique complète de cette espèce. Par ailleurs, plusieurs auteurs (**Munier, 1973 ; Lunde, 1978 ; Djerbi, 1994 ; Ferry, 1994 ; Peyron, 2000 ; Zaid et al., 2002**) ont décrit la signification de *Phoenix dactylifera* ; dans l'étymologie, du mot "*Phœnix*" dérive de nom de Dattier chez les Grecs, qui considéraient comme l'arbre des phéniciens et "*dactylifera*" vient de latin "*dactylus*" dérivant du grec *dactylis*, signifiant doigt, en raison de la forme du fruit.

III.1.2. Description botanique

Le palmier dattier est une plante arborescente à un tronc cylindrique. Ce tronc élancé marqué par les vestiges des palmes reçoit le nom de stipe. L'élongation du stipe s'effectue dans sa partie coronaire par le bourgeon terminal ou phyllophore. Le stipe ne se ramifie pas, mais le développement des gourmands ou des rejets peut donner naissance à des pseudo-ramifications. Son système racinaire est fasciculé, les racines se ramifient peu et n'ont relativement que peu de radicelles (**Fig 16**) (**Munier, 1973**).

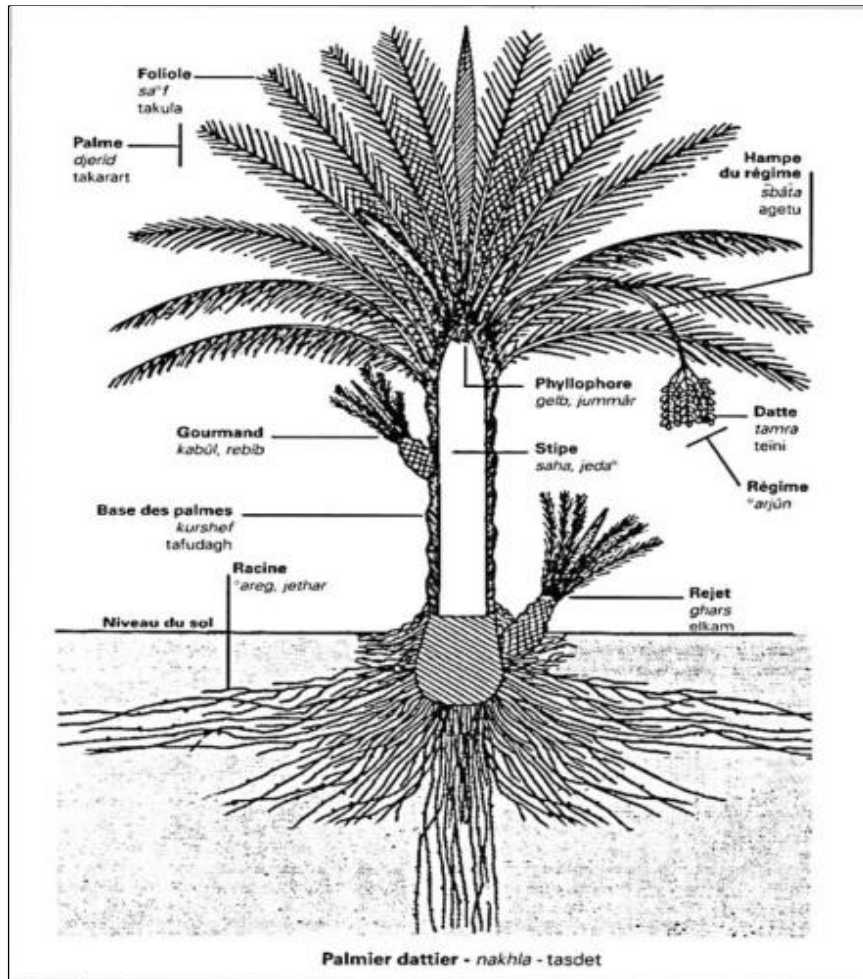


Figure 16 : Schéma de palmier dattier (Munier, 1973).

III.1.3. Systématique et taxonomie

Le genre *Phoenix* appartient à la famille des *Arecaceae* (anciennement, *Palmaceae*) comprend environ 2500 espèces. Le palmier dattier est une espèce appartenant au genre *Phoenix* qui comprend douze (12) espèces botaniques selon (Munier, 1973 ; Moore, 1973). Sa position systématique était donnée dans le tableau 01.

Tableau 01 : position systématique de *Phoenix dactylifera* L. (Munier, 1973)

Embranchement :	Angiospermes
Classe :	Monocotylédones
Famille :	<i>Areacaceae (Palmaceae)</i>
Tribu :	Phoenicea
Genre :	<i>Phoenix</i>
Espèce :	<i>Phoenix dactylifera</i> L.

III.1.4. Distribution géographique

➤ Dans le monde

Différentes régions donnent des dates différentes qui varient en forme, taille et poids. De plus, leurs caractéristiques organoleptiques, physiques et chimiques peuvent varier (**Al-Qarawi et al., 2004 ; Bouguedoura et al., 2015**). Il est de forme oblongue bien que certaines vérités puissent atteindre une forme presque sphérique. L'Égypte, l'Iran, l'Algérie, l'Arabie saoudite, l'Irak, le Pakistan, le Soudan, Oman, les Émirats arabes unis et la Tunisie sont les dix principaux pays producteurs de dattes (**Fig17**) (**FAQ, 2014**).

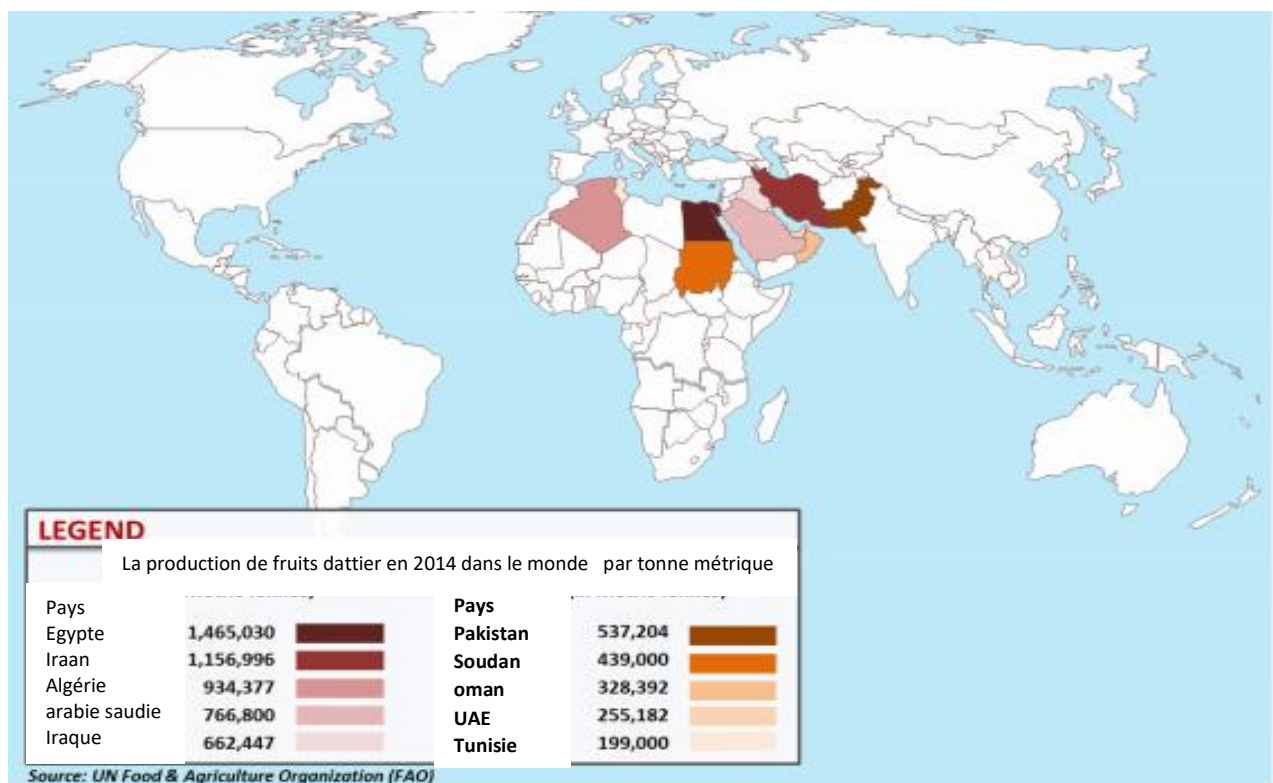


Figure 17 : Carte géographique des 10 pays producteur des dattes dans le monde en 2014 (**FAQ, 2014**).

➤ En Algérie

Le palmier dattier est cultivé dans de nombreuses oasis réparties dans le sud du pays, où le climat est chaud et sec. Compte tenu de la géographie de l'Algérie, il est possible de décrire plusieurs régions de culture du palmier dattier (**Bouguedoura et al., 2015**) :

-Dans les contreforts des montagnes de l'Atlas (Ksour Ouled Naïl, Zibans et Aures), il y a une chaîne d'oasis qui marque la porte du Sahara.

- A l'Est, Zibans (Biskra), Oued Ghir, Oued Souf (El Oued), et le bassin de Ouargla notamment avec le cultivar Deglet Noor à forte valeur commerciale.
- À l'ouest, Saoura (Beni Abbès), le Touat (Adrar), le Gourara (Timimoun) et le Tidikelt (Reggane) où les palmeraies comprennent des cultivars de qualité commerciale relativement faible. C'est dans cette zone que se trouve le seul cultivar vraiment résistant au bayoud, Taqerbucht.
- Au centre. El Golea, le M'zab (Ghardaïa) et Laghouat. Il existe différents types d'oasis en fonction de la nature et du fonctionnement des ressources en eau, du type de sol et de la topographie (**Fig 18**).

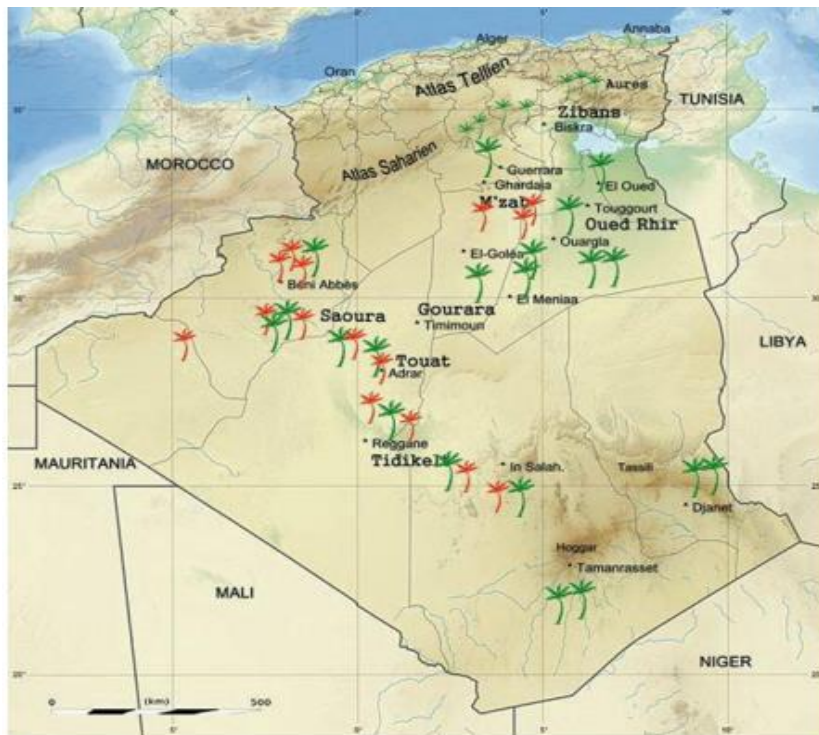


Figure 18 : Carte de l'Algérie indiquant les différentes zones de palmiers dattiers ; ceux en rouge sont infestés de bayoud, ceux en vert non infestés (**Bougedoura Research Laboratory of Arid Areas (LRZA) 2015**).

III.2. Fruit dattier

Le palmier dattier commence à fructifier à un âge moyen de 5 ans avec une production moyenne de 400–600 kg/arbre/an et continue de produire jusqu'à 60 ans. Les fruits du palmier dattier sont

des baies contenant une seule graine entourée de parchemins fibreux comme l'endocarpe, le mésocarpe charnu et la peau du fruit (péricarpe) (Al-Alawi et al., 2017) (Fig19).

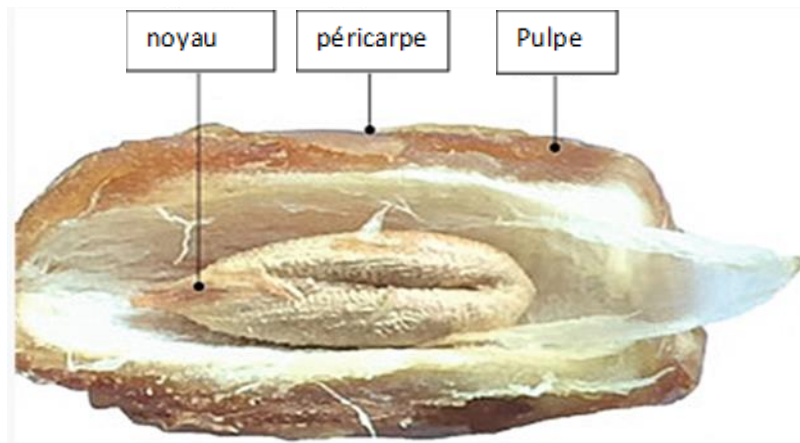


Figure 19 : L'anatomie du fruit de la datté au stade Tamar (Ghnimia et al., 2017)

III.2.1. Stade de développement du fruit dattier

Le développement du fruit est classé en cinq étapes en utilisant des termes arabes : Hababouk, Kimri (également connu sous le nom de Khimri ou Jimri), Khalal (également connu sous le nom de Balah ou Bisir), Rutab et Tamr (ou Tamar) (Al-Alawi et al., 2017) (Fig 20) .

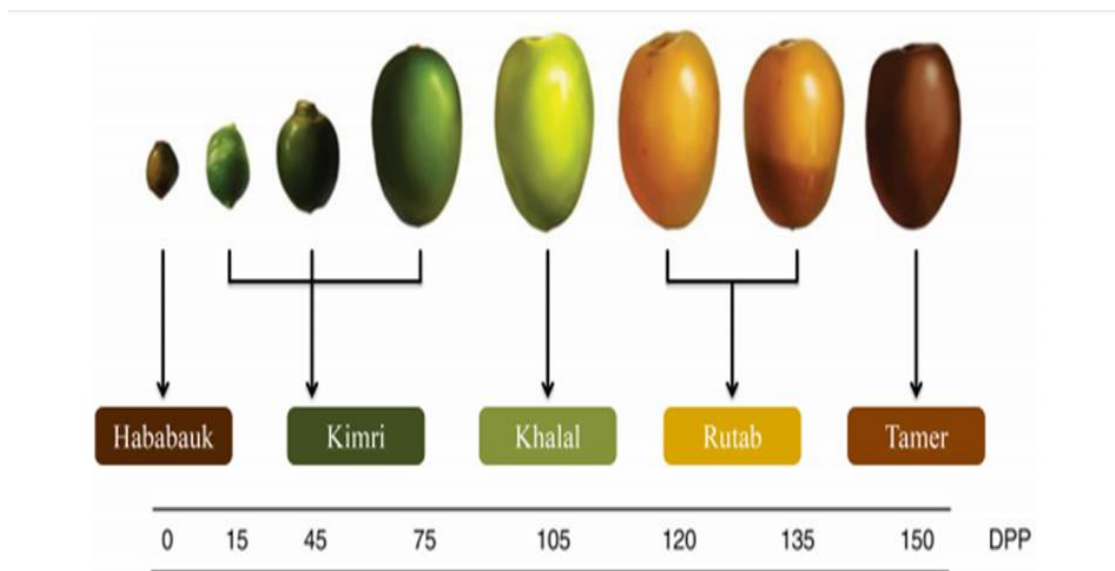


Figure 20 : Les cinq stades de développement des dattes (Al mssallem et al., 2013).

III.2.2. Production du fruit dattier

➤ Dans le monde

La production mondiale de dattes, d'après les statistiques de la FAO, avait atteint en 2013 7627624,40 tonnes. Le plus grand producteur du monde est l'Égypte avec 1501799 tonnes suivis par l'Iran avec 1083720 tonnes, l'Arabie Saoudite 1065032,00 tonnes et l'Algérie avec 848199 tonnes, et d'autres pays qui ont une production considérable l'Irak, Pakistan et le Soudan (Guettouchi, 2017) (Tab 02).

Tableau 02 : Les dix principaux producteurs de dattes entre 2016 et 2019. (FAO, 2021).

Pays	Production en tonnes
Egypte	1501799
Iran	1083720
Arabie Saoudite	1065032
Algérie	848199
Irak	662447
Pakistan	537204
Soudan	430000
Oman	382392
Emirates Arabes	255182
Tunisie	199000

➤ En Algérie

La production entre 2014 et 2017 a été estimée à 492.217 tonnes dont 244.636 tonnes (50 %) de dattes demi- molles (Deglet Nour), 164.453 tonnes (33 %) des dattes sèches (Degla Beida et analogues) et 83.128 tonnes soit 17 % des dattes molles (Ghars et analogues).

Actuellement, la palmeraie algérienne est constituée de plus de 11 millions de palmiers répartis à travers 09 wilayas sahariennes : Biskra, El-Oued, Ouargla, Ghardaïa, Adrar, Béchar, Tamanrasset, Illizi et Tindouf. (Buelguedj, 2017) (Fig 21).

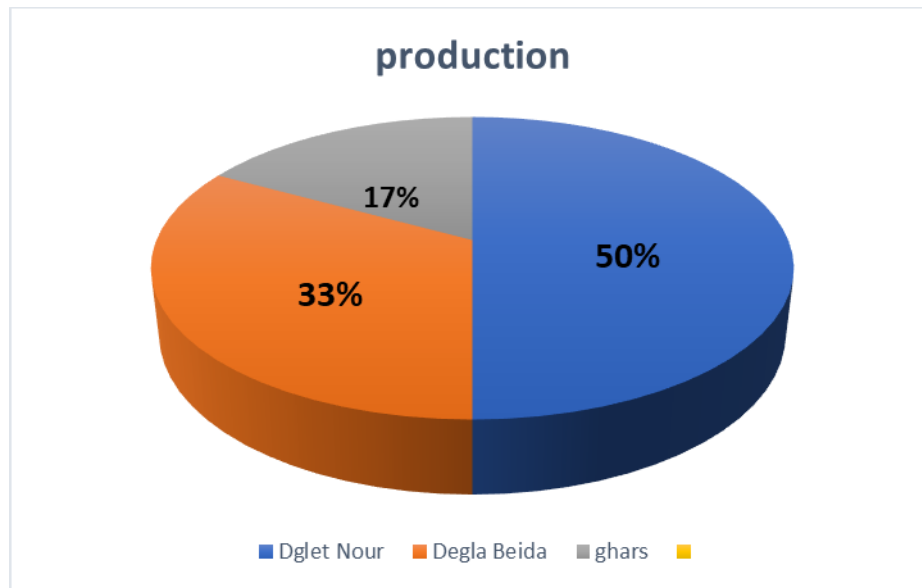


Figure 21 : Le pourcentage de production des différentes variétés de dattes en Algérie (2014-2017) (Buelguedj, 2017).

III.2.3. Composition chimique et minérale des dattes

III.2.3.1. Composition chimique de pulpe des dattes

La composition biochimique des dattes peut varier en fonction du cultivar, des conditions du sol, des pratiques agronomiques et du stade de maturation. La composition des variétés de dattes est donnée dans le tableau 03.

Tableau 03 : Composition biochimique de pulpe des dates (g/100 poids sec) (Borchanie et al., 2010 ; Ali et al., 2015).

Composant	Quantité (%)
Matière sèche	86.42 ± 0.75
Sucre totale	88.02 ± 0.60
Cendre	1.78 ± 0.10
Protéine	1.71 ± 0.08
Matière gras	0.40 ± 0.11

III.2.3.2. Composition chimique de noyau des dattes

Les noyaux de dattes d'après Bouhlali et al., (2017), sont composés de sucre total variant entre 83.1% et 83,43%. La teneur en protéines de la graine de datte est relativement élevée par rapport

à la chair de la datte, elle est comprise entre 5.56% et 6,14% (**Tab 04**). De plus, la même note est observée pour la teneur en matière grasse et les composés minérale (**Tab 05**)

Tableau 04 : Composition chimique de noyau de dattes (% base de matière sèche) (**Al-Juhaimie et al., 2012 ; Bouhlali et al., 2017**).

Composant	Quantité (%)
Protéine	5.56 ± 0.02
Lipide	10.17 ± 0.11
Cendre	1.15 ± 0.02
Humidité	9.4 ± 0.18
Sucre total	83.1 ± 0.33
Fibres diététiques	22.5- 94%

Tableau 05 : Composition minérale de noyaux de dattes (mg /100g de datte) (**Bouhlali et al., 2017**).

Eléments minéraux	Teneur en mg/100g de datte
Sodium	4.1 – 4.8
Potassium	649- 754
Magnésium	50.3-58.8
Phosphore	54.8 – 36.8
Calcium	58.3 -58.8
Fer	1.3 – 2
Soufre	43.8 – 51.8
Cuivre	0.18 – 0.21
Chlore	268 – 290

III.2.4. Composition phytochimique du fruit dattier

Les fruits dattiers (*Phoenix dactylifera* L.) ont une grande teneur en composés phytochimiques tels que les polyphénols (**Al-Farsi et al., 2018, Al-Shwyeh, 2019**). Ils contiennent différents types de polyphénols, tels que les acides phénoliques, les glycosides flavonoïdes, les hydroxycinnamates et les oligomères pro-anthocyanidines (**Hong et al., 2006, Al-Farsi et al., 2018**) .

Le tableau 06 récapitule les composés phénoliques contenus dans le fruit dattier. (Ghnimia et al., 2017).

Tableau 06 : Composés phénoliques contenus dans le fruit dattier (Ghnimia et al., 2017).

Composés phénoliques	Dérivés
Acide benzoïque et dérivés	Acide gallique, acide protocatéchuique, acide p-hydroxybenzoïque, acide vanillique, acide syringique, acide sinapique
Acide cinnamique et dérivés	Acide caféique, acide hydrocaféique, acide férulique, acide p-coumarique, acide syringique, acide dactyliférique, 2 hexoside d'acide caféoylshikimique, acide 3-caféoylshikimique, acide 4-caféoylshikimique, acide 5-caféoylshikimique, acide 5-caféoylshikimique, caffeoysinapoylaffe hexoside, hexoside de caféoylsinapoylafé
Glycosides et esters flavonoïdes	Lutéoline, quercétine et apigénine, sulfate de quercétine rhamnosyl-hexoside, quercétine 3-O-rutinoside (rutine), sulfate d'hexoside de quercétine, acétyl-hexoside de quercétine, isorhamnétine-3-O-rutinoside,
Flavane-3-ols	Catéchine
Proanthocyanidines	Oligomères de procyanidine procyanidine B1 et B2

La quantité des composés phytochimiques des dattes (*Phoenix dactylifera* L.) se diffère d'une étude à l'autre et probablement due à la nature des fruits (variété, site géographique, climat,

stade de maturation et type d'extraction). En effet, selon l'étude d'**Al Faris et al., (2021)** le pourcentage des métabolites secondaire a été estimé à 53.1% pour les flavonoïdes, 18.8% pour les tanins condensés et les tanins totaux, 9.4% flavonols, 6.3% Proanthocyanidine oligomérique et 3.1% pour les caroténoïdes.

Tandis que les résultats apportés par **Al-Shwyeh, (2019)** ont démontré que la quantité des composés phénoliques était de 72%, acide gallique de 55%, les flavonoïdes de 11.9% et les quercétines de 6.7%.

III.2.5. Quelques effets thérapeutiques du fruit dattier

III.2.5.1. Activité antioxydante

Les dattes en général sont riches en caroténoïdes qui sont considérés comme une classe majeure de composés phytochimiques se trouvent dans les fractions lipidiques du fruit de la datte. Ce sont des précurseurs de la vitamine A, qui joue un rôle central dans la vision, et protège la cellule des effets délétères des radicaux libres en agissant comme des antioxydants (**Julia et al., 2015**).

L'huile de noyau de datte contient aussi des caroténoïdes comme la lutéine, la cryptoxanthine, l'échinénone, le β -carotène et le γ -carotène (**AL Juhaimi et al., 2012**). C'est un inhibiteur de cholestérol HDL dans le sang (acide laurique (C12 :0)) et joue un rôle dans la protection contre les maladies cardiovasculaires (**Nehdi et al., 2018**).

III.2.5.2. Activité antiœstrogènes

Les phytostérols sont des autres composés phytochimiques majeurs que l'on trouve dans la fraction liposoluble du fruit de la datte. Ces composés sont exclusivement présents dans les plantes dont la structure chimique est similaire à celle du cholestérol (**Al-Laith, 2009**). Le fruit de palmier au stade dompteur contient plusieurs phytostérols. De plus, les phyto-œstrogènes sont des composés naturels qui peuvent se lier aux récepteurs des œstrogènes et exercer divers effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques (**Al-Turki et al., 2010**).

III.2.5.3. Activité anti -inflammatoire

La présence des flavonoïdes assure la propriété anti -inflammatoire et antioxydante (**Moss et Ramji, 2016**). L'étude sur les compositions de glycosides, de flavonoïdes et de pro-cyanidines des fruits de dattes, de la variété Deglet Noor, a révélé qu'ils contiennent 13 glycosides

flavonoïdes d'api génine, lutéoline, et quercétine et 19 sous formes isomères. (**Hong et al., 2006**).

III.2.5.4. Activité antimicrobienne

Des études réalisées sur les fruits dattiers contre cinq souches bactériennes pathogènes ont démontré que les extraits hydro-éthanoliques des dattes ont une forte activité antibactérienne. (**El Sohaimy et al., 2015**).

III.2.5.5. Activité cardio-protectrice

Des travaux de l'effet cardio-protecteur de l'extrait aqueux lyophilisé des dattes ont rapporté qu'il augmentait la prolifération des cellules cardiomyoblastiques jusqu'à 40%, empêchait la consommation d'antioxydants endogènes et inhibait la peroxydation lipidique (**Al- Yahya et al., 2015**).

III.2.5.6. Activité anticancéreuse

La consommation des dattes peut promouvoir l'état de santé du côlon en augmentant la croissance de bactéries bénéfiques et en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses du côlon (**Eid et al., 2014**).

Deuxième partie

Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétal

I.1.1. Choix et collecte du fruit dattier

Dans cette étude, le matériel végétal choisi était le fruit de palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété « Deglat Nour ». Les dattes ont été collectées au stade de maturation en octobre 2018 dans la région de Tolga Wilaya de Biskra (Fig 22).

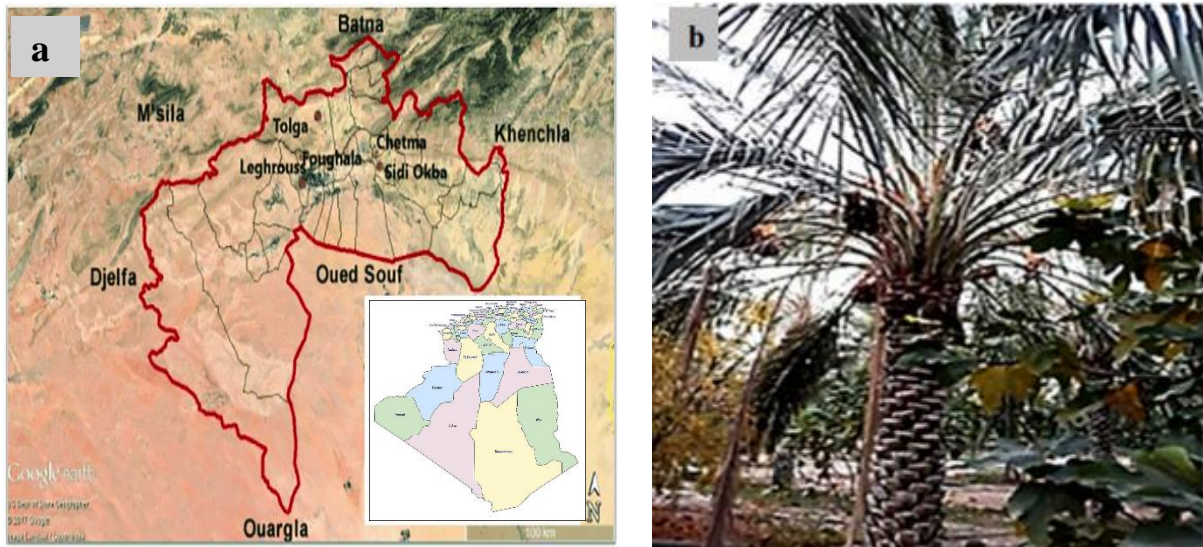


Figure 22 : A –Carte géographique de la wilaya de Biskra
B- Palmiers dattiers (*Phoenix dactylifera*.L.).

I.1.2. Préparation des extraits

Après la séparation manuelle des deux parties (pulpe et noyaux) de la datte, les noyaux ont été séchés à l'étuve à 50°C pendant sept (07) jours, puis broyés pour obtenir une poudre fine et homogène (Dillo, 2005). Les pulpes, quant à elles, ont été coupées et écrasées afin de former une pâte (Fig 23).

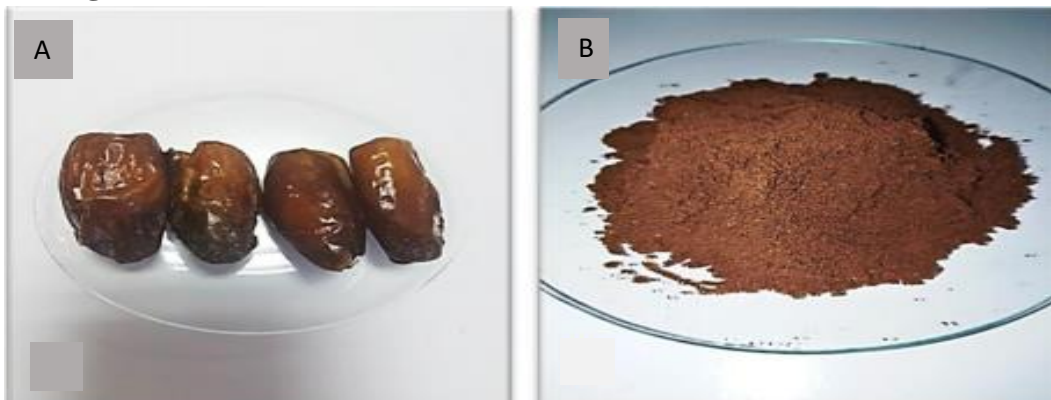


Figure 23 : A-Pulpes des dattes, B-Poudre de noyau.

Deux extractions, éthanolique et aqueuse ont été nécessaires pour les analyses phytochimiques et l'évaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo* respectivement.

L'extraction aqueuse a été réalisée selon la méthode décrite par **Al-Qarawi, (2003)**. Une macération à froid (4°C) pendant 48 heures a été effectuée pour les mélanges de la matière végétale (pulpe ou noyaux) avec l'eau distillée à 5 et 10%. Une séparation solide/liquide a été ensuite réalisée par centrifugation à 1000tr/min durant 10mn (**Al-Farsi et Lee, 2008**). Les surnageants ont été filtrés en utilisant le papier filtre Wattman N°4. Ainsi les filtrats obtenus ont été conservés à – 86 C ° (**Vayalil, 2002**).

Concernant l'extraction éthanolique de pulpes et de noyaux de dattes, elle s'est effectuée selon le même protocole expérimental suscité.

La figure 24 représente un schéma récapitulatif du protocole d'extraction de pulpe et de noyaux de dattes réalisé dans notre étude.

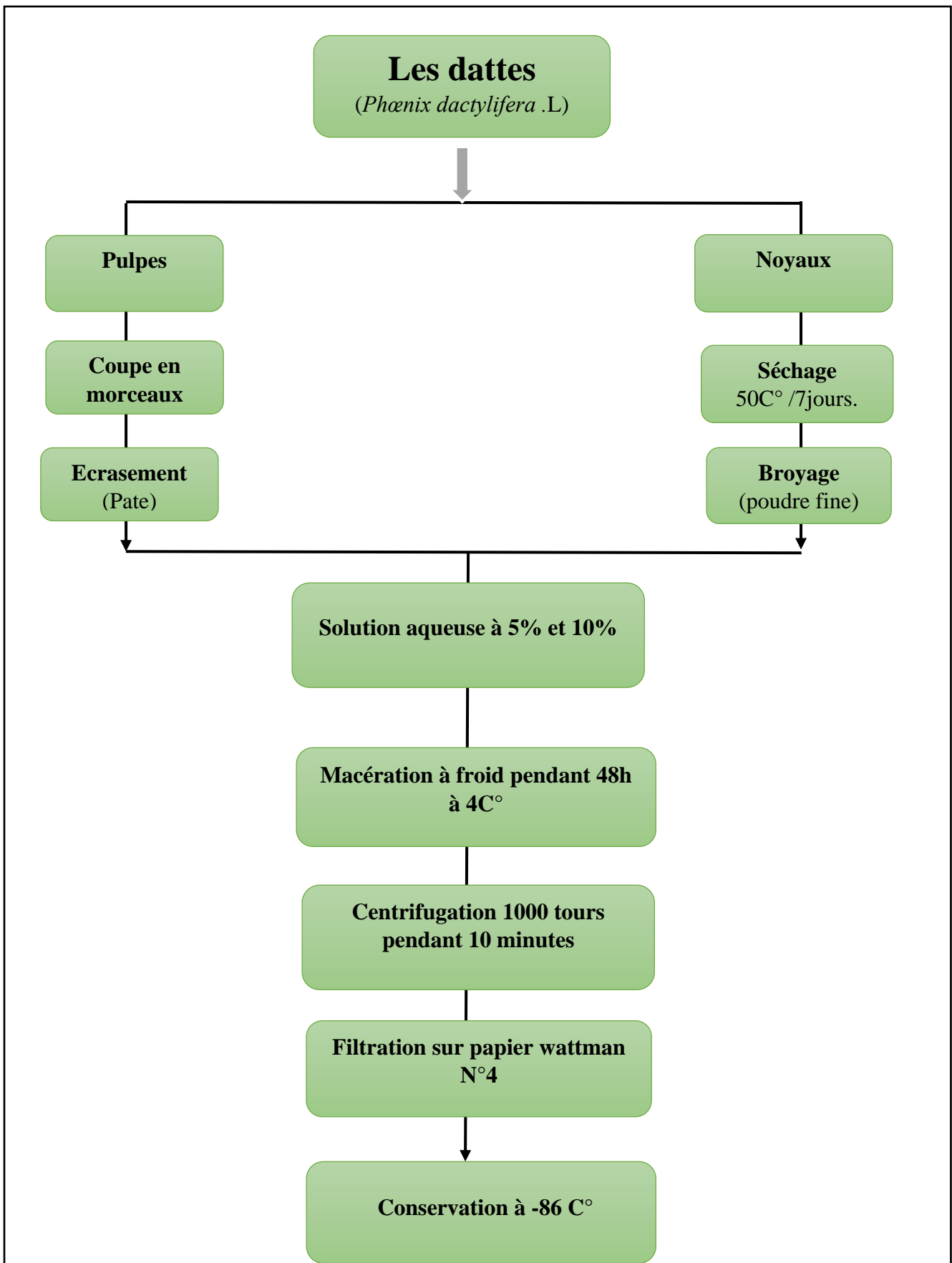


Figure 24 : Schéma représentatif de protocole d'extraction de pulpe et de noyaux de dattes.

I.2. Analyses phytochimiques

I.2.1. Analyses phytochimiques qualitatives (Screening phytochimique)

I.2.1.1. Tanins

- **Test de chlorure de fer** : Ajouter 1 ml de chlorure de fer (FeCl_3) à 3% à 1 ml d'extraits, L'apparition d'une couleur bleue noirâtre montre la présence des tanins gallique, une couleur bleue vert indique la présence des tanins catéchiques (**Diallo, 2005**).
- **Test de Stiasny** : Mélanger 10 ml d'extraits à 5 ml de réactif de Stiasny (10 ml de formol et 5 ml de HCL). Ensuite, un chauffage au bain marie à 90 C° pendant 15 minutes est réalisé. La présence des tanins catéchiques est confirmée par l'apparition d'un précipité rouge. Une coloration bleue noirâtre indique la présence des tanins galliques après la neutralisation du surnageant avec l'hydroxyde de sodium (NaOH) et quelques gouttes de FeCl_3 (**Diallo, 2005**).

I.2.1.2. Coumarines

Dissoudre 2 ml d'extraits dans 3 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 10% ou bien 1 ml d'ammoniaque (NH_4OH) à 10%, la formation d'une couche jaune indique la présence des coumarines (**Bruneton, 1999**).

I.2.1.3. Flavonoïdes

- **Test de chlorure de fer** : Mélanger 1 ml d'extraits et 1 ml de HCL à 2%, puis rajouter quelques gouttes de chlorure de fer (FeCl_3) à 3%. Une couleur verdâtre confirme la présence de flavonoïdes totaux.
- **Test d'acétate de plomb** : Additionner 1 ml d'acétate de plomb (10%) à 1 ml d'extraits, un précipité jaune indique la présence des flavonoïdes totaux. (**Bhandary et al., 2012**).

I.2.1.4. Anthocyanes

Rajouter 1 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) 10% à 1 ml d'extraits, après agitation additionner au mélange 1 ml d'ammoniaque (NH_4OH) à 10%. L'apparition d'une coloration bleue prouve la présence des anthocyanes (**Diallo, 2005**).

I.2.1.5. Alcaloïdes

- **Test de Dragendorff** : Additionner à 1 ml d'extraits 1 ml de HCl, puis quelques gouttes du réactif de Dragendorff. Un précipité orange ou orange rougeâtre indique un test positif pour les alcaloïdes

- **Test de Mayer** : Additionner à 1 ml d'extraits 1ml de HCl, puis quelques gouttes du réactif de Mayer. Un précipite blanchâtre ou jaunâtre indique un test positif pour les alcaloïdes.
- **Test de Wagner** : Additionner à 1 ml d'extraits 1ml de HCl, puis quelques gouttes du réactif de Wagner. Un précipite jaune ou marron indique un test positif pour les alcaloïdes. (Roopalatha et Mala, 2013).

I.2.1.6. Terpénoïdes

Le teste de Salkowski consiste en la mixture de 1 ml d'extraits avec 1 ml de chloroforme et 1 ml d'acide sulfurique (H₂SO₄) concentré. La formation d'une couches brune-rougeâtre à l'interphase prouve la présence des terpénoïdes (Agrawal et al., 2011).

I.2.1.7. Saponosides

Une agitation de 3 ml d'extraits pendant 15 secondes est effectuée. La formation d'une mousse persistante supérieur à 1 cm indique la présence des Saponosides (Dohou et al., 2003).

I.2.1.8. Stérols et triterpènes

Le test de Librmann-Burchard a été effectué à partir d'un volume de 0.5 ml d'anhydride acétique (C₄H₆O₃) additionné à 0.5ml d'extrait. Une agitation est ensuite nécessaire puis un chauffage jusqu'à ébullition. La formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet avec une coloration du surnageant en vert ou violet confirme la présence de stérols et de triterpènes (Roopalatha et Mala, 2013).

I.2.1.9. Lipides et huiles fixes

Mettre dans un tube en verre de 5ml, 1 ml d'extraits et 1 ml de sulfate de cuivre (CuSO₄) à 1%, puis rajouter quelques gouttes d'hydroxyde de sodium. L'apparition d'une couleur bleue clair indique la présence des lipides et des huiles fixe (Roopalatha et Mala, 2013).

I.2.1.10. Carbohydrates (sucre réducteurs)

Le teste de Fehling est réalisé en mélangeant 1 ml d'extraits et 1 ml de chaque réactif de Fehling (solution A et B) suivie d'un chauffage au bain marie durant 15 minutes. La couleur rouge brique formée à partir de la réaction confirme la présence de sucres réducteurs (Roopalatha et Mala, 2013).

I.2.2. Analyses phytochimiques quantitatives

I.2.2.1. Détermination des teneurs en phénols totaux

Le dosage des phénols totaux a été réalisé selon la méthode décrite par **Slinkard et singleton, (1977)**. Le principe de la méthode est fondé sur l'oxydation des composés phénoliques par le réactif « Folin-Ciocalteu », de couleur jaune. Cette oxydation entraîne la formation d'un nouveau complexe molybdène–tungstène de couleur bleue.

Un volume de 20 µl d'extraits a été dilué dans 680 µl d'eau distillée, le tout a été mélangé avec 400 µl du réactif de Folin Ciocalteu (0.5N), la mixture a été mise sous agitation. 400 µl d'une solution de carbonate de sodium à 10% fraîchement préparée ont été ensuite ajoutés au mélange. Suivi de 2 heures d'incubation à une température ambiante. La lecture a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre (secoman , UviLine 9400) à 750 nm. Une gamme étalon à base de l'acide gallique a été également préparée. Les teneurs en phénols totaux des extraits sont alors exprimées en milligramme équivalent acide gallique par gramme de la matière végétale (mg EAG/g MV).

I.2.2.2. Détermination des teneurs en flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été établie selon une méthode colorimétrique décrite par **fukumoto et mazza, (2000)**. Cette méthode est basée sur la formation d'un complexe flavonoïdes-aluminiums, Mixer 250 µl d'extraits à 2150 µl de méthanol, puis rajouter 100 µl de nitrate d'aluminium ($Al(NO_3)_3$) à 10 %. 100 µl d'une solution fraîchement préparée d'acétate d'aluminium à 1 M ont été ensuite additionné. Le tout a été incubé pendant 40 min à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée à 415 nm. Une gamme d'étalonnage à base de Quercétine a été également préparée. Les teneurs en flavonoïdes des extraits sont alors exprimées en milligramme équivalent Quercétine par gramme de la matière végétale sèche ou fraîche (mg EQ/g MV).

I.2.2.3. Détermination des teneurs en tanins condensés

La mesure de la concentration des tanins condensés a été effectuée selon une méthode colorimétrique décrite par **Julkunen- Titto, (1985)**. En présence d'acide chlorhydrique à 37% les tanins condensés se dépolymérisent et, par réaction avec la vanilline 4%, se transforment en anthocyanidols de couleur rouge rosâtre, mesurables par spectrophotométrie à 500 nm. Une prise de 25 µl de chaque extrait est ajoutée à 750 µl de vanilline à 4 % et 375 µl d'acide

chlorhydrique à 37%. Après homogénéisation, le mélange est mis sous incubation à température ambiante pendant 20 minutes. Les teneurs en tanins condensés ont été déterminées en se référant à une gamme d'étalonnage de catéchine, et sont exprimées en mg EC/g MV.

I.2.2.4. Détermination des teneurs en tanins hydrolysables

La quantification des tanins hydrolysables a été réalisée selon la méthode colorimétrique décrite par **Willis et Allen (1998)** modifiée par **Hmid (2013)**. Elle est basée sur la réaction de l'iodate de potassium KIO_3 (2.5%) avec les esters galloyl qui sont des gallotanins, qui produit un intermédiaire rouge puis un composé jaune à la fin. Un volume de 1000 μ l d'extrait a été mélangé avec 5000 μ l d'une solution aqueuse de KIO_3 , puis mixé à l'aide d'un vortex pendant 10 secondes. L'absorbance a été mesurée à 550 nm après un temps d'incubation de 4 minutes à l'abri de la lumière. La teneur en tanins hydrolysable est alors exprimée en milligramme équivalent d'acide tannique de la gamme d'étalonnage. Les résultats sont exprimés en mg EAT/g MV.

I.3. Evaluation *in vivo* de l'activité anti ulcéreuse

I.3.1. Matériel animal

Pour les besoins de notre étude, un effectif de 35 rats Wistar femelles d'un poids corporel de 200 ± 10 g a été procuré de l'Institut de Pasteur d'Alger (IPA). Les animaux ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche de pharmacognosie et Api-Phytothérapie de l'université de Mostaganem. Un aliment standard à base de céréale et un accès libre à l'eau ont été mis à leur disposition, et un cycle nyctéméral (12h lumière/ 12h obscurité) a été également respecté.

I.3.2. Test de toxicité

Afin d'entamer l'étude de l'évaluation de l'effet thérapeutique de l'activité antiulcéreuse des extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes, il a été indispensable d'effectuer un test de toxicité, dans le but de déterminer leurs effets indésirables, et d'établir la dose létale. Le test de toxicité a été établi suivant le protocole de l'organisation de la coopération économique et de développement (OCDE, Essai N° 425 ; 2008).

Les animaux d'expérimentation ont été répartis en six groupes, correspondants aux deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à trois doses chacun (150, 300mg/kg et une dose limite de 1000mg/kg). Les rats ont été maintenus sous observation à 30minutes après

l'administration intragastrique des extraits, puis 24 heures, 48 heures jusqu'à 14 jours. Toutes modifications comportementales, troubles moteurs, réactions excessives ou létalité ont été enregistrés.

I.3.3. Répartition des lots d'expérimentation

Un effectif de trente-cinq rats Wistar a été répartie en sept groupes dont 5 rats chacun. Cité ci-dessous (**Fig 25**) :

- **Groupe T+** : considéré comme le témoin positif, ayant reçu le véhicule des extraits (eau distillé)
- **Groupe T-** : considéré comme le témoin négatif, ayant reçu la solution ulcérogène
- **Groupe EPD1** : ayant reçu l'extrait aqueux de pulpe de datte à 150mg/kg
- **Groupe EPD2** : ayant reçu l'extrait aqueux de pulpe de datte à 300mg/kg
- **Groupe END1** : ayant reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg
- **Groupe END2** : ayant reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300 mg/kg
- **Groupe STD** : ayant reçu le standard Lansoprazol[®] à 30mg/kg.

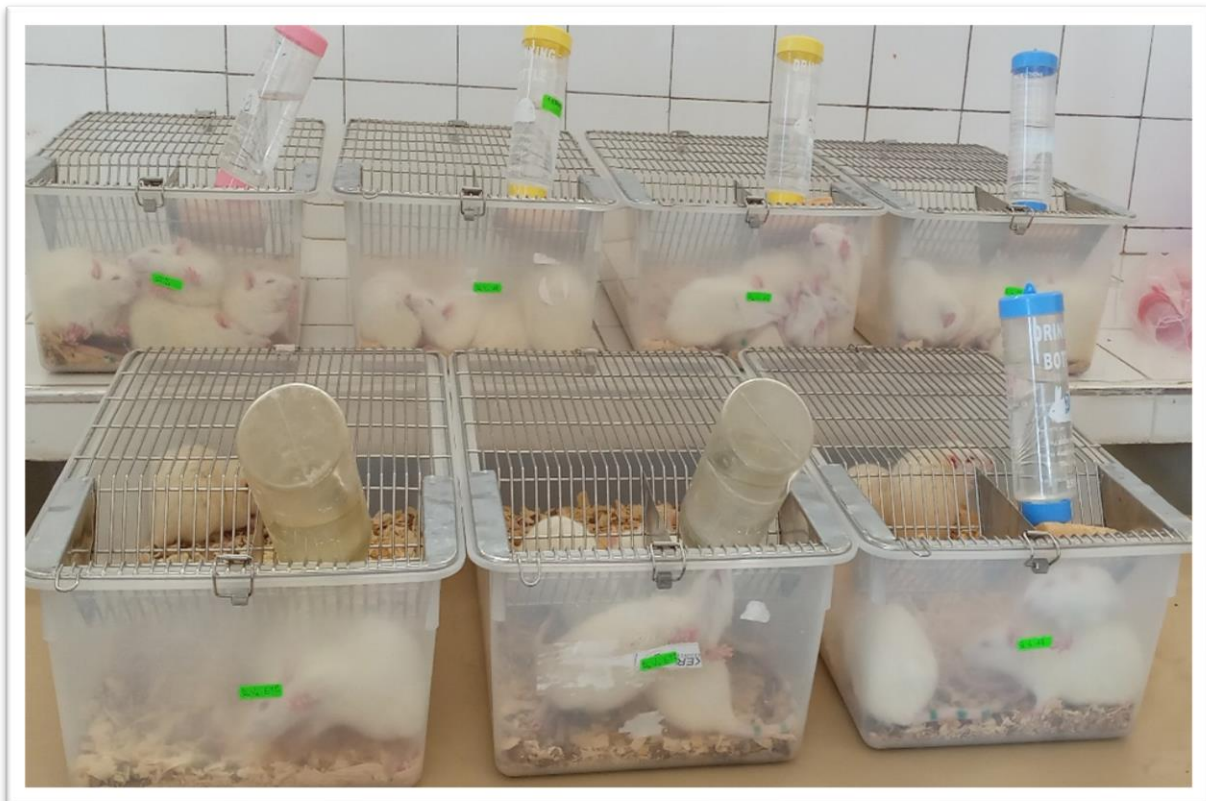


Figure 25 : Répartition des groupes d'expérimentation.

I.3.4. Administration du prétraitement

Afin d'évaluer l'activité antiulcéreuse des extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes, l'administration intragastrique des solutions a été effectuée pendant 7 jours suivant le protocole modifié, établi par (Nawale *et al.*, 2019). Le médicament synthétique choisi comme produit de référence dans notre étude est Lansoprazole[®] à 30mg/kg. (de-Faria *et al.*, 2012) (Fig 26).

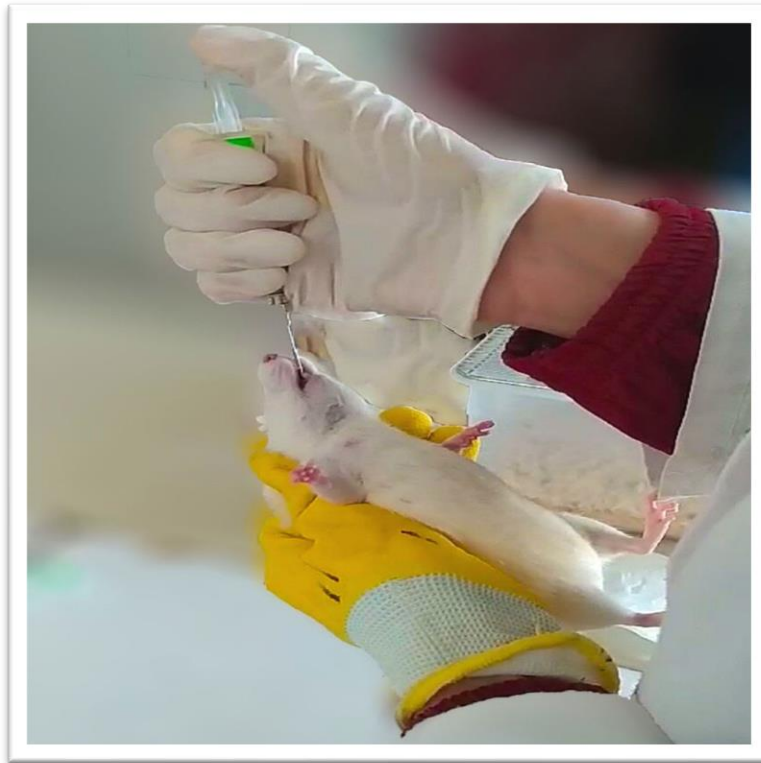


Figure 26 : Administration intragastrique des solutions.

I.3.5. Induction de l'ulcère

Au septième jour de prétraitement, une heure après la dernière prise des extraits, la solution ulcérogène (0.6M HCl/éthanol 80%) a été administrée à tous les groupes d'expérimentation mis préalablement à jeun avec un accès libre à l'eau (12 heures) à l'exception du groupe T+ (témoin positif), qui a reçu l'eau distillée (Djebli *et al.*, 2020). Tous les animaux ont été sacrifiés une heure après l'administration de HCl/éthanol et leur suc gastrique a été prélevé, suivi par une exérèse totale de leurs estomacs pour l'examen histologique (Nawale *et al.*, 2019).

I.3.6. Détermination du PH et volume du suc gastrique

La mesure du volume du suc gastrique a été calculée juste après son prélèvement de l'estomac. Le surnageant a été ensuite récupéré après une centrifugation à 1000Trs/5 min . Le pH du suc gastrique et de son surnageant ont été déterminés en utilisant un pH mètre (**WTW PH 330**).

I.3.7. Détermination de l'acidité totale

Un volume de suc gastrique a été diluée dans le même volume d'eau distillée, deux gouttes d'indicateur de phénolphtaléine (1%) y ont été ajoutées et titrées avec NaOH 0.01N, jusqu'à ce qu'une couleur rose permanente soit observée (**Nawale et al., 2019**). Le volume de NaOH 0.01N consommé a été noté. L'acidité totale est exprimée en mEq/l/100g par la formule suivante :

$$\text{Acidité totale} = \frac{\text{Volume de NaOH} \times N \times 100 \text{ mEq/l/100g}}{\text{Volume du suc gastrique prélevé} \times 0.1}$$

I.3.8. Détermination de l'indice d'ulcère (IU) et pourcentage de protection (%P)

Afin de déterminer l'indice d'ulcère les zones de lésions hémorragiques gastriques ont été mesurées et calculées suivant la méthode décrite par **Suarez et al. (2019)**, en utilisant le logiciel d'analyse images en Java (Image J). L'indice d'ulcère (IU) a été déterminé selon la formule suivante :

$$\text{IU} = \frac{\text{Surface totale des lésions ulcéreuses}}{\text{Surface totale de l'estomac}} \times 100$$

Le pourcentage de protection (%P) a été déterminé en accord avec le protocole de **Fahmi et al., 2018**), suivant la formule ci-dessous :

$$\% P = \frac{(\text{IUc} \% - \text{IUt})}{\text{IUc} \%} \times 100$$

A noté que : **IUc** indice d'ulcère du groupe ulcéré (control négatif)

IUt indice d'ulcère du groupe traité.

I.3.9 Analyse macroscopique de l'estomac

Les estomacs prélevés ont été lavés à l'eau physiologique, puis observés à l'œil nu suivi d'une prise de photographies.

I.3.10 Analyse microscopique de l'estomac

L'étude histologique a été effectuée selon le manuel d'anatomo-cytopathologie décrit par **Marck, (2010)** au niveau du laboratoire de recherche « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'Université de Mostaganem. Les étapes ont été réalisées comme suite :

I.3.10.1. Fixation

Les organes prélevés ont été fixés au formaldéhyde (10%) pour une meilleure conservation

I.3.10.2. Macroscopie

Une fragmentation longitudinale a été réalisée sur les tissus prélevés après une observation à l'œil nu. Suivi de l'emplacement des fragments dans des cassettes d'inclusion.

I.3.10.3. Imprégnation

- Post-fixation au formol à 10 %
- Déshydrations
 - 1^{er} bain d'éthanol 96% pendant 1heure
 - 2^{ème} bain d'éthanol 96% pendant 1 heure
 - 3^{ème} bain d'acétone pendant 2 heures
- Substitution
 - 4^{ème} bain de toluène pendant 2heure
- Imprégnation
 - 5^{ème} bain de paraffine à 70 C° pendant 1 heure

I.3.10.4. Inclusion

Les fragments ont été mis sur des moules en acier, puis enrober avec de la paraffine liquide à 70°C. Les blocs sont ainsi préparés et conservé au congélateur à -20°C.

I.3.10.5. Microtomie

Le microtome permet de réaliser des coupes fines de 4µm d'épaisseur. Elles sont ensuite étalées sur des lames sous une source de chaleur afin d'éviter les plis.

I.3.10.6. Coloration

➤ Déparaffinage

Cette étape permet d'éliminer la paraffine du tissu pour la pénétration des colorants.

- Un bain de toluène durant 10 min.

➤ Réhydratation

- Un bain d'éthanol à 70% pendant 5mn

- Un bain d'éthanol à 80% pendant 5mn

- Un bain d'éthanol à 96% pendant 5mn.

- Rinçage à l'eau pendant 10mn.

➤ Coloration proprement dite

- Un bain d'hématoxyline de Harris durant 2-10mn

- Un bain d'eau acidifié

- Un bain d'eau basique

- Un bain d'éthanol à 96%

- Un bain d'éosine durant 3-7mn

- deux bains d'acétone successifs

➤ Substitution

-un bain de toluène pendant 1mn

-un bain de toluène jusqu'au montage

I.3.10.7. Montage

C'est la disposition des lamelles sur les lames à l'aide d'une résine synthétique (EUKITT), dans l'intérêt de conserver les tissus

I.3.10.8 Lecture microscopique

La lecture a été réalisée par un microscope optique (OPTIKA microscope ITALY), suivie d'une prise de photographies avec différents grossissements.

I.4. Analyse statistique

Les résultats obtenus dans cette étude ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Ensuite, ils ont été analysés par le test de t *Student* en utilisant le logiciel XLstat.

Les résultats ont signifié par l'échelle de prévalent * $P < 0.05$ (Significatif) ; ** $P < 0.01$ (Très Significatif) ; *** $P < 0.001$ (Hautement Significatif).

Résultats

II.1. Analyses phytochimiques

II.1.1. Analyses phytochimiques qualitatives

L'analyse de la composition phytochimique a révélé la présence des tanins et des coumarines dans l'extrait alcoolique de noyaux de dattes, alors que leur absence a été remarquée dans l'extrait alcoolique de pulpe.

Les flavonoïdes quant à eux ont été présents dans les deux extraits étudiés. Tandis que les terpénoïdes ont été présent seulement dans l'extrait alcoolique de pulpe.

L'absence des anthocyanes, saponosides et stérols a été remarquablement noté pour les deux extraits alcooliques (**Tab 07**).

Tableau 07 : Analyses phytochimiques qualitatives des extraits alcooliques de pulpe et noyaux des dattes.

Composés phytochimiques	Tests phytochimiques	Extrait éthanolique de pulpe (EEP)	Extrait éthanolique de noyau (EEN)
Tanins	Test de chlorure de fer	–	+++
	Test de stiasny	–	++
Coumarines		–	+
Flavonoïdes	Test de chlorure de fer (FeCl ₃)	+	+++
	Acétate de plomb	–	+++
Alcaloïdes	Test de Dragendroff	–	–
	Test de Mayer	–	–
	Test de Wagner	–	+
Terpénoïdes	test de Salkowski	++	–
Anthocyanes		–	–
Saponosides		–	–
Stérols	Test de libermann-bouchard	–	–
Lipides et huiles fixes		+++	+
Carbohydrates	Test de Fehling	+++	–

Les résultats sont exprimés comme suite : Elevé (+++), Modéré (++), bas(+), Absent(-).

II.1.2. Analyses phytochimiques quantitatives

Les courbes d'étalonnage ont été effectuées par des standards (acide gallique, quercétine, catéchine et acide tannique) à différentes concentrations pour la détermination des teneurs de chaque composé phénolique (polyphénols, flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables) respectivement. Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents (acide gallique /ou quercétine /ou catéchine / ou acide tannique) par gramme de matière végétale (fraîche ou sèche) (**Fig 27**).

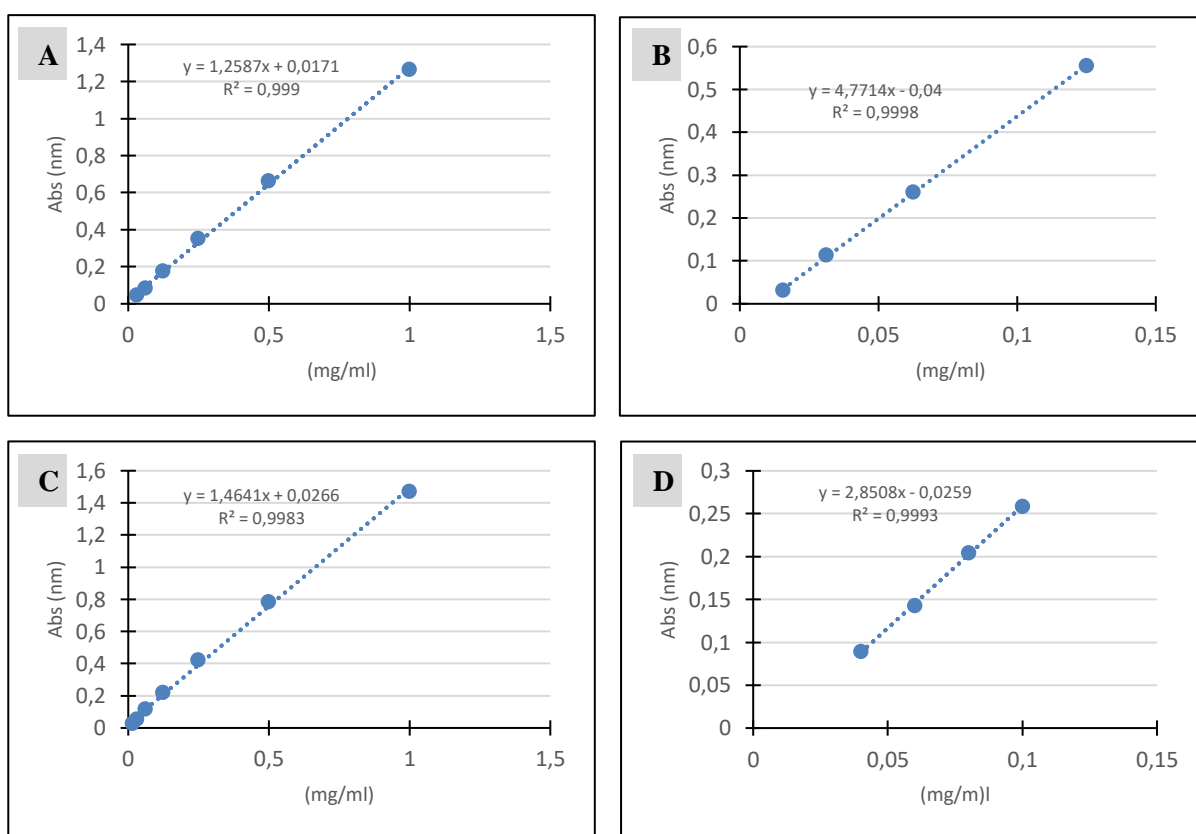


Figure 27 : Courbes d'étalonnages. **A** : acide gallique, **B** : Quercétine, **C** : Catéchine, **D** : Acide tannique.

Les résultats obtenus ont enregistré un taux élevé en phénols totaux et flavonoïdes dans l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (EEN) (53.679 ± 1.04 mgEAG/g MS, $1,653 \pm 0,042$ mg/EQ/g MS respectivement), alors que l'extrait éthanolique de pulpe de dattes (EEP) a indiqué un taux de 0.576 ± 0.06 mgEAG/g MF et $0,0563 \pm 0,00$ mg/EQ/g MF respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, l'extrait éthanolique de noyaux (EEN) a présenté des valeurs élevées en tanins condensés (9.279 ± 1.375 mg EC/g) et tanins hydrolysables (3.89 ± 0.33 mg EAT/g). Tandis que l'extrait éthanolique de pulpe (EEP) a enregistré un taux de $0.14 \pm$

0,021 mg EAT/g pour les tanins hydrolysables, alors que les tanins condensés n'ont pas été déterminés (**Tab 08**).

Tableau 08 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits alcooliques de pulpe et noyaux des dattes.

	Phénols totaux (mg EAG/g)	Flavonoïdes (mg EQ/g)	Tanins condensés (mg EC/g)	Tanins hydrolysables (mg EAT/g)
Extrait éthanolique de pulpe (EEP)	0,576 ± 0,06	0,0563 ± 0,00	ND	0,14 ± 0,021
Extrait éthanolique de noyaux (EEN)	53,679 ± 1,04	1,653 ± 0,042	9,279 ± 1,375	3,89 ± 0,33

II.2. Evaluation *in vivo* de l'activité anti ulcéreuse

II.2.1. Test de toxicité

Aucun signe de toxicité n'a été remarqué après l'administration des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150 et 300 mg/kg de poids corporel par gavage intragastrique au cours des 30 minutes, 24 et 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation (**Tab 09**).

Tableau 09 : Les observations enregistrées du test de toxicité au cours des 14 jours

Extraits	Doses	Augmentation de l'activité	Trouble de comportement	Dénutrition	Coma	Mort
Groupe1 Extrait aqueux de pulpe	150mg/Kg	-	-	-	-	-
	300mg/kg	-	-	-	-	-
	1000mg/kg	-	-	-	-	-
Groupe2 Extrait aqueux de noyaux	150mg/kg	-	-	-	-	-
	300mg/kg	-	-	-	-	-
	1000mg/Kg	-	-	-	-	-

(-) rien à signaler

II.2.2. pH, volume gastrique et acidité totale

II.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Les valeurs du pH du suc gastrique obtenues chez tous les groupes d'expérimentation étaient pratiquement identiques à celles enregistrées dans le surnageant. Toutefois Le pH du groupe témoin négatif (T-) était acide ($2,24 \pm 0,39$) comparativement au groupe témoin positif (T+) ($2,68 \pm 0,33$). Cependant, le pH enregistré chez le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe à 300mg/kg (EPD2) ($2,57 \pm 0,92$) était le plus proche du pH obtenu chez le groupe témoin positif (T+).

Le volume prélevé de suc gastrique a indiqué chez les groupes témoin négatif (T-) et les groupes traités avec l'extrait de pulpe (EPD1 et EPD2) des valeurs significativement élevées ($P < 0,01$) par rapport au témoin positif (T+). Cependant, ces valeurs restent plus modérées chez les groupes traités (EPD1 et EPD2) comparativement au témoin négatif (T-). Les résultats du volume des surnageants semblent être proportionnels au volume du suc gastrique.

Concernant l'acidité totale, les groupes témoin négatif (T-) et traité avec l'extrait de pulpe (EPD1 et EPD2) ont affiché une acidité significativement élevée en comparaison avec le groupe témoin positif (T+), sauf le groupe traité avec Lansoprazol à 30mg/kg (STD). Néanmoins, cette augmentation reste plus modérée chez le groupe traité avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) (Tab 10).

Tableau 10 : L'effet de l'extrait aqueux de pulpe de dattes sur le pH, volume gastrique et acidité totale

	pH suc gastrique	pH surnageant de suc gastrique	Volume suc gastrique (V1)	Volume surnageant de suc gastrique (V2)	Rapport V2/V1	Acidité totale
Témoin positif (T+)	$2,68 \pm 0,33$	$2,79 \pm 0,30$	$0,5 \pm 0,33$	$0,37 \pm 0,36$	0,75	$35 \pm 10,60$
Témoin négatif (T-)	$2,24 \pm 0,39$	$2,37 \pm 0,78$	$1,92 \pm 0,71^{**}$	$1,2 \pm 0,70^*$	0,62	$73,7 \pm 15,99^{**}$
EPD1 (150mg/kg)	$2,14 \pm 0,69$	$2,11 \pm 0,87$	$1,42 \pm 0,36^{**}$	$1,13 \pm 0,32^*$	0,79	$79,08 \pm 9,4^{***}$
EPD2 (300mg/kg)	$2,57 \pm 0,92$	$2,62 \pm 0,85$	$1,75 \pm 0,64^{**}$	$1,25 \pm 0,57^*$	0,71	$60,78 \pm 23,3^*$
STD	$2,23 \pm 0,75$	$2,10 \pm 1,10$	$1,54 \pm 1,05$	$1,06 \pm 1,08$	0,67	$58,62 \pm 26,7$

(*) par rapport au groupe témoin positif (T+) : * $P < 0,05$ (Significatif) ; ** $P < 0,01$ (Très Significatif) ; *** $P < 0,001$ (Hautement Significatif).

II.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les pH du suc gastrique et de son surnageant chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (END1 et END2) ont enregistré des valeurs relativement proches du groupe témoin positif (T+). Toutefois le groupe traité avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (END2) a présenté la valeur la plus élevée du pH.

Le volume prélevé du suc gastrique chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 150 et 300mg/kg (END1 et END2) était significativement élevé ($P < 0.05$) comparativement au groupe témoin positif (T+), alors que cette élévation semble plus modérée par rapport au groupe témoin négatif (T-).

A propos de l'acidité totale, les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 150 et 300mg/kg (END1 et END2) ont affiché des valeurs significativement élevées ($P < 0.05$) comparativement au groupe témoin positif (T+), mais plus réduite par rapport au groupe témoin négatif (T-) (**Tab 11**).

Tableau 11 : L'effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le pH, volume gastrique et acidité totale

	pH suc gastrique	pH surnageant de suc gastrique	Volume suc gastrique (V1)	Volume surnageant de suc gastrique (V2)	Rapport V2/V1	Acidité totale
Témoin positif (T+)	2,68 ± 0,33	2,79 ± 0,30	0,5 ± 0,33	0,37 ± 0,36	0,75	35 ± 10,60
Témoin négatif (T-)	2,24 ± 0,39	2,37 ± 0,78	1,92 ± 0,71**	1,2 ± 0,70	0,62	73,7 ± 15,99**
END1 (150mg/kg)	2,6 ± 0,75	2,57 ± 0,38	1,28 ± 0,18**	1,13 ± 0,32	0,66	57,97 ± 9,49**
END2 (300mg/kg)	3,19 ± 1,06	3,17 ± 1,03	1,04 ± 0,46*	1,25 ± 0,57	0,61	57,27 ± 16,3*
STD	2,23 ± 0,75	2,10 ± 1,10	1,54 ± 1,05	1,06 ± 1,08	0,67	58,62 ± 26,7

(*) par rapport au groupe témoin positif (T+) : * $P < 0.05$ (Significatif) ; ** $P < 0.01$ (Très Significatif) ; *** $P < 0.001$ (Hautement Significatif).

II.2.3. Indice d'ulcère et pourcentage de protection

II.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Une diminution significative de l'indice d'ulcère a été observée chez les groupes prétraités avec les extraits aqueux de pulpe à 150 mg/kg (EPD1) ($P < 0.01$) et 300mg/kg (EPD2) ($P < 0.001$) par rapport au groupe témoin négatif (T-).

De même, le groupe prétraité par lansoprazole (STD) a marqué un indice d'ulcère significativement réduit ($P < 0.01$) en comparaison de témoin négatif (T-).

Le pourcentage de protection est disproportionnel avec l'index d'ulcère. Le tableau 12 récapitule les résultats de l'index d'ulcère et du pourcentage de protection chez tous les groupes d'expérimentation.

Tableau 12 : L'effet de l'extrait aqueux de pulpe de dattes sur l'ulcère gastrique induit par HCl/éthanol.

	Surface des lésions ulcéreuses (mm ²)	Surface totale de l'estomac (mm ²)	Index d'ulcère (%)	Pourcentage de protection (%)
Témoin positif (T+)	-	701,43± 55,15	-	-
Témoin négatif (T-)	490,20± 80,87	841,69± 81,90	58,13± 7,11	-
EPD1 (150mg/kg)	236,85± 87,00	700,57± 54,10	34,73± 15,17 ^{##}	40,26 ± 23,33
EPD2 (300mg/kg)	208,73± 68,64	896,52± 80,82	23,88± 10,11 ^{###}	58,91 ± 15,55
STD	223,67± 176,45	984,72± 127,32	21,97± 15,66 ^{##}	62,23± 24,10

(#) Par rapport au groupe témoin négatif (T-) : # $P < 0.05$ (Significatif) ; ## $P < 0.01$ (Très Significatif) ; ### $P < 0.01$ (Hautement significatif).

II.2.3.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg (END1 et END2 respectivement) ont affiché une réduction hautement significative du pourcentage de l'index d'ulcère ($P < 0.001$) comparativement au groupe témoin négatif (T-).

Cette diminution se reflète sur le pourcentage de protection élevé enregistré pour ces deux groupes (END1, END2).

Le tableau 13 récapitule les résultats de l'index d'ulcère et du pourcentage de protection chez tous les groupes d'expérimentation.

Tableau 13 : L'effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur l'ulcère gastrique induit par HCl/éthanol.

	Surface des lésions ulcéreuses (mm ²)	Surface totale de l'estomac (mm ²)	Index d'ulcère (%)	Pourcentage de protection (%)
Témoin positif (T+)	-	701,43± 55,15	-	-
Témoin négatif (T-)	490,20± 80,87	841,69± 81,90	58,13± 7,11	-
END1 (150mg/kg)	172,71± 92,45	810,91± 76,67	20,75± 9,74 ^{###}	64,29± 14,99
END2 (300mg/kg)	126,75± 79,64	826,36± 63,61	14,93± 8,79 ^{###}	74,31±13,54
STD	223,67± 176,45	984,72± 127,32	21,97± 15,66 ^{##}	62,23± 24,10

(#) Par rapport au groupe témoin négatif (T-) : #P<0.05(Significatif) ; ##P<0.01 (Très Significatif) ; ###P<0.01 (Hautement significatif).

II.2.4. Analyse macroscopique de l'estomac

L'observation macroscopique du groupe témoin positif (T+) a démontré un aspect d'estomac sain sans aucune anomalie (**Fig 28A**). Cependant le groupe témoin négatif (T-) a présenté de graves lésions et nécroses hémorragiques visible étendue de la muqueuse gastrique (**Fig 28B**).

Le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) a illustré des macules hémorragiques réduites par rapport au groupe témoin négatif (T-) (**Fig 28C**). Tandis que le groupe traité avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) a présenté de légères lésions moins accentuées que celles retrouvés chez le groupe traité avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) (**Fig 28D**).

Les groupes prétraités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg (END1 et END2 respectivement) ont présenté un aspect structural presque semblable à celui retrouvé chez le groupe témoin positif (T+), avec une absence remarquable des nécroses hémorragiques (**Fig 28 E, 28F**).

Le groupe traité avec lansoprazole 30mg/kg (STD) a représenté des lésions hémorragiques réduites par rapport au groupe témoin négatif (T-) sans pour autant un rétablissement total comparé au groupe témoin positif (T+) (**Fig 28G**).

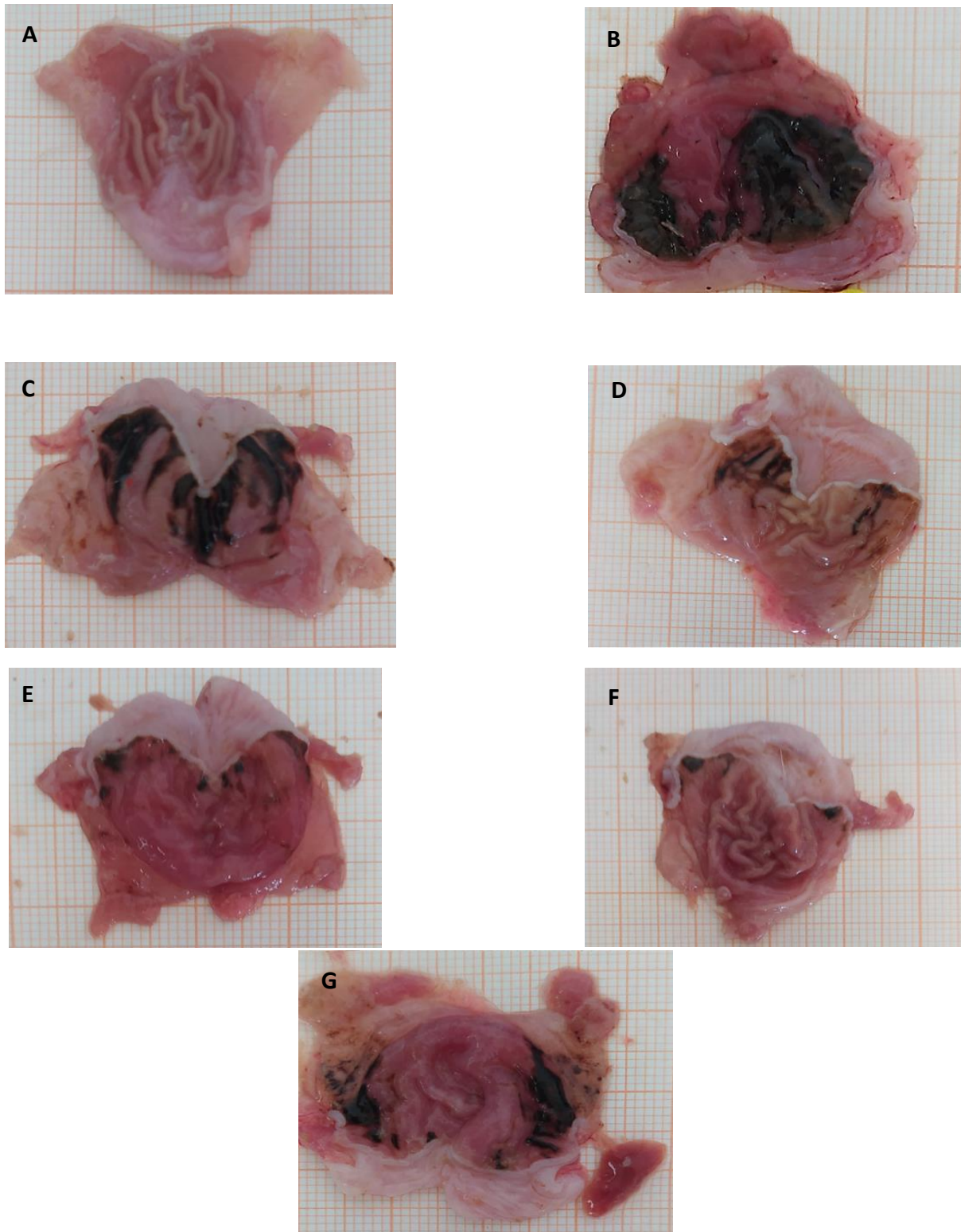


Figure 28 : Aspect macroscopique de l'estomac. **A** : Témoin positif (T+), **B** : témoin négatif (T-), **C, D** : groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpe de datte à 150 mg /kg et 300 mg /kg respectivement, **E, F** : groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de datte à 150 mg /kg et 300 mg /kg respectivement, **G** : groupe traité avec lansoprazol à 30 mg/kg.

II.2.5. Analyse microscopique de l'estomac

II.2.5.1. Histologie de l'estomac chez les groupes témoins positif (T+) et négatif (T-)

L'examen microscopique de l'estomac chez le groupe témoin positif (T+) non atteint d'ulcère, a permis d'observer une structure cylindrique normale organisée, une muqueuse bien jointe et homogène, une sous-muqueuse réduite, une musculature et une séreuse sans altérations anormales (**Fig 29A**).

Cependant, une perte architecturale de la muqueuse avec des dommages importants ont été remarquablement notées chez le groupe témoin négatif (T-) atteint d'ulcère et non traité, avec une érosion importante de l'épithélium de la muqueuse. Une dilatation des capillaires engorgés d'hématies, accompagné d'infiltration leucocytaire a été également observée au niveau de la sous- muqueuse, ainsi qu'une formation des vacuoles œdémateuses et un exsudat diffus dans la musculature (**Fig 29B**).

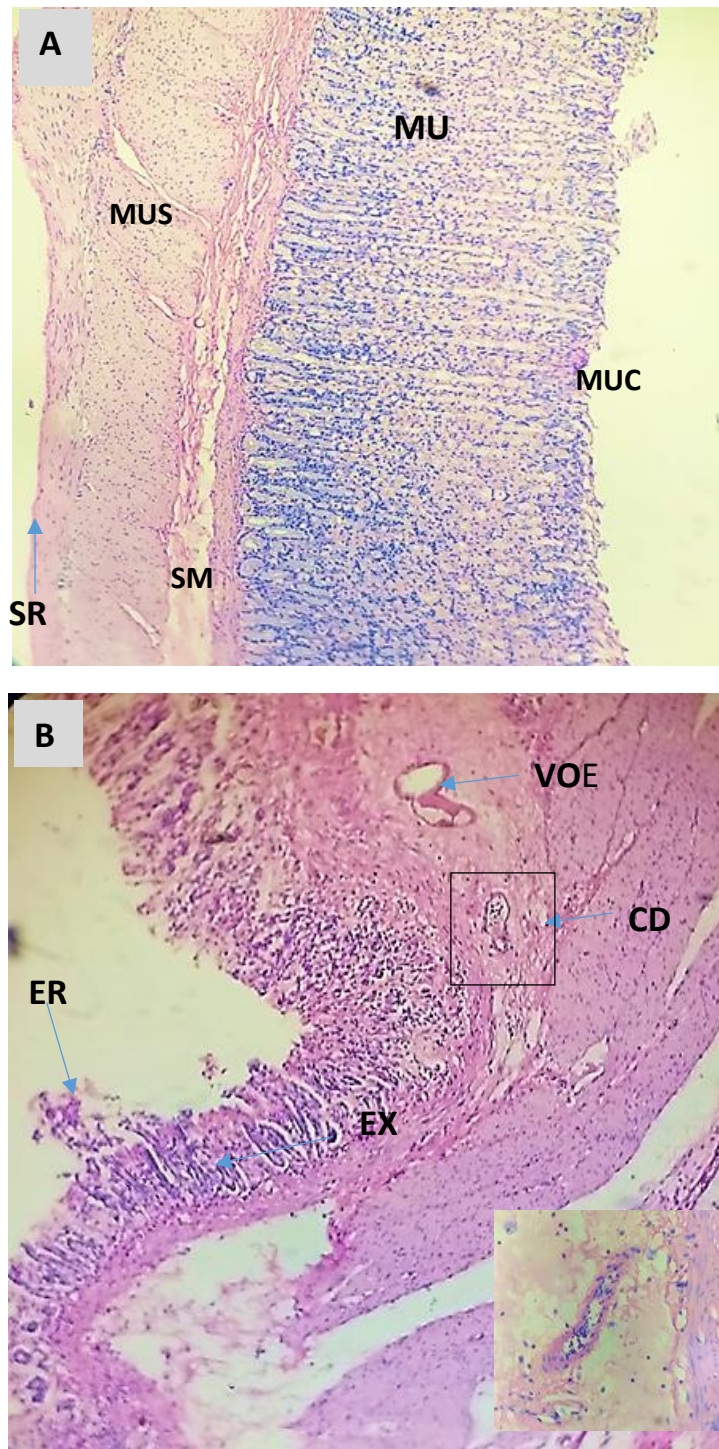


Figure 29 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac. Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). **A** : témoin positif (T+), **B** : témoin négatif (T-). MUC : mucus, MU : muqueuse, SM : sous muqueuse, MUS : musculuse, SR : séreuse, ER : érosion, EX : exsudat, CD : capillaire dilaté engorgé d'hématies et accompagné d'infiltrat leucocytaire (PNN). VOE : vacuole œdémateuse.

II.2.5.2. Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2)

L'observation microscopique de l'estomac chez le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) a montré de légères lésions hémorragiques au niveau de la muqueuse et une formation de quelques vacuoles œdémateuses avec un infiltrat leucocytaire réduit au niveau de la sous muqueuse. Ces constatations restent plus modérées comparativement au groupe témoin négatif (T-) (**Fig 30C**).

Par ailleurs, le groupe traité avec l'extrait de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2) a démontré à l'histologie de l'estomac, une architecture cellulaire homogène de l'épithélium, une séreuse bien jointe avec une absence des érosions et des lésions hémorragiques au niveau de la muqueuse. Ces observations sont relativement proches à l'état physiologique de l'estomac (**Fig 30D**).

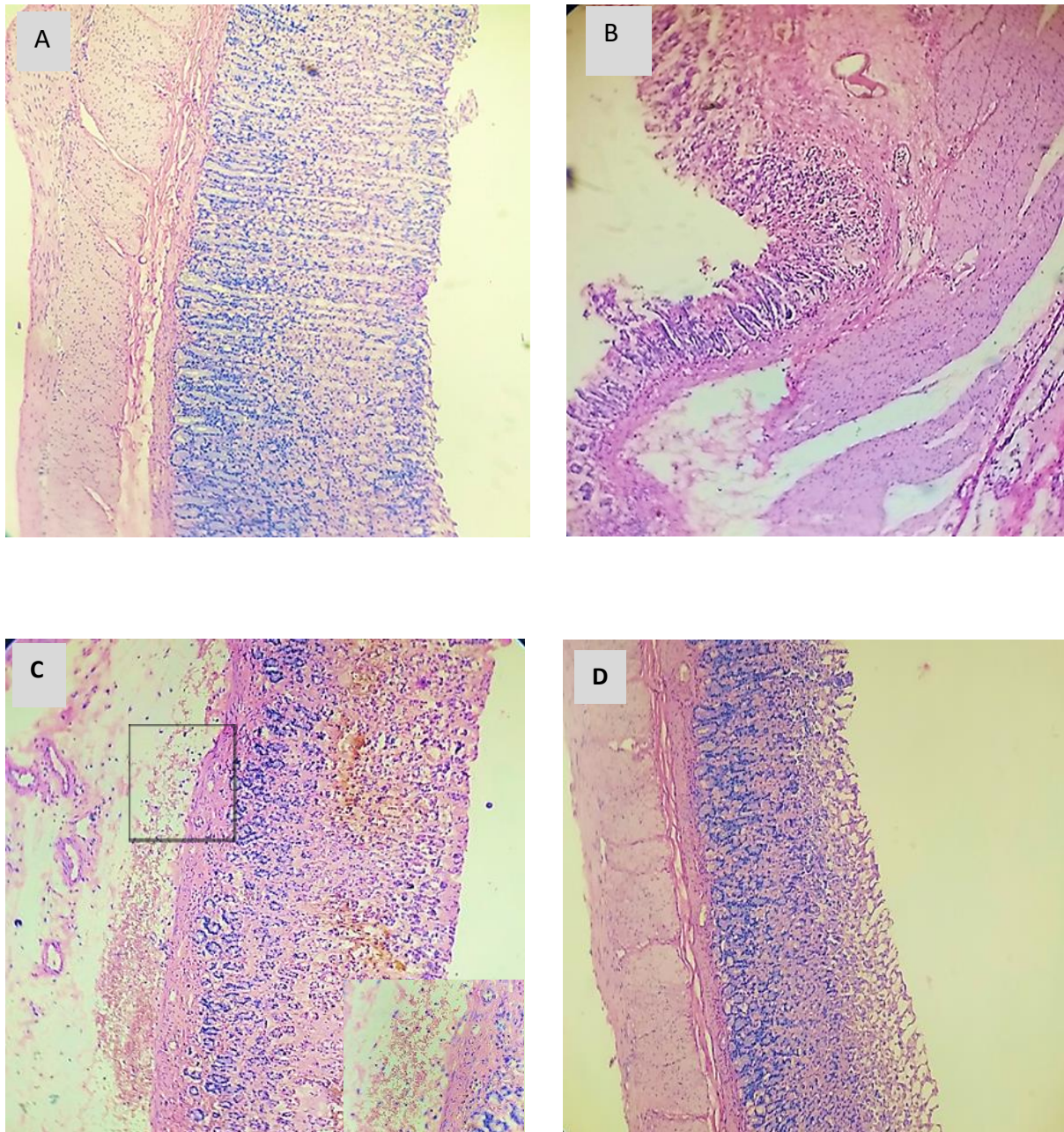


Figure 30 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). **A** : témoin positif (T+), **B** : témoin négatif (T-), **C** : groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1), **D** : groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2).

II.2.5.3. Histologie de l'estomac chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2)

L'examen microscopique de l'estomac chez le groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) a présenté un épithélium de surface contenue et bien joint, avec un léger épaissement de la sous-muqueuse sans infiltrat leucocytaire visible (**Fig 31C**).

Le groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2) a révélé à l'histologie de l'estomac une structure architecturale presque semblable à celle retrouvée chez le groupe témoin positif (T+), avec une disparition des zones lésionnelles et inflammatoires (**Fig 31D**).

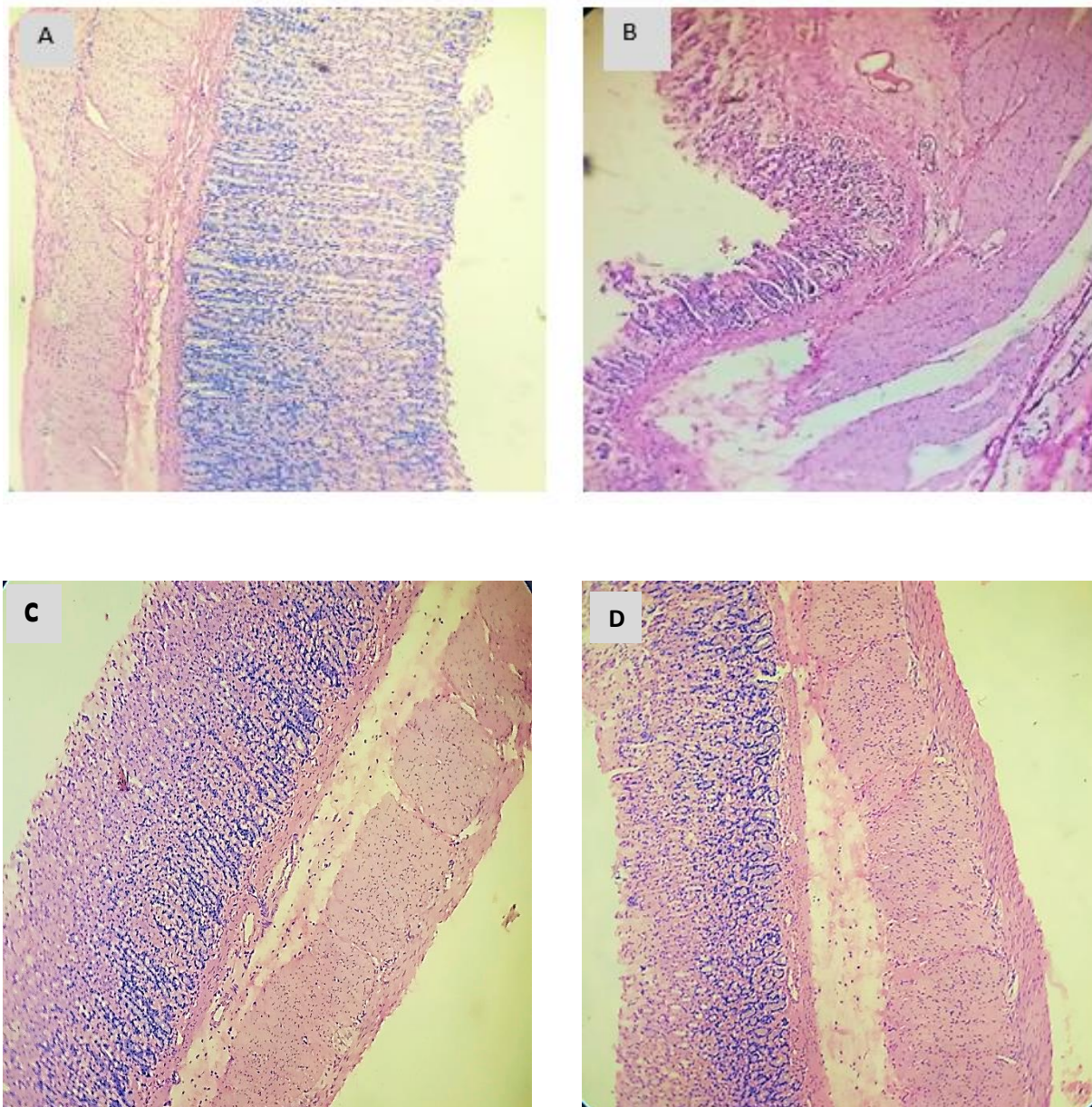


Figure 31 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). **A** : témoin positif (T+), **B** : témoin négatif (T-), **C** : groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1), **D** : groupe traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2).

II.2.5.4. Histologie de l'estomac chez le groupe traité avec lansoprazole

L'histologie de l'estomac chez le groupe traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD) a présenté une perturbation modérée de la surface de muqueuse avec congestions vasculaire causantes des hémorragies et des enduits nécrotiques au niveau de la muqueuse (**Fig 32C**).

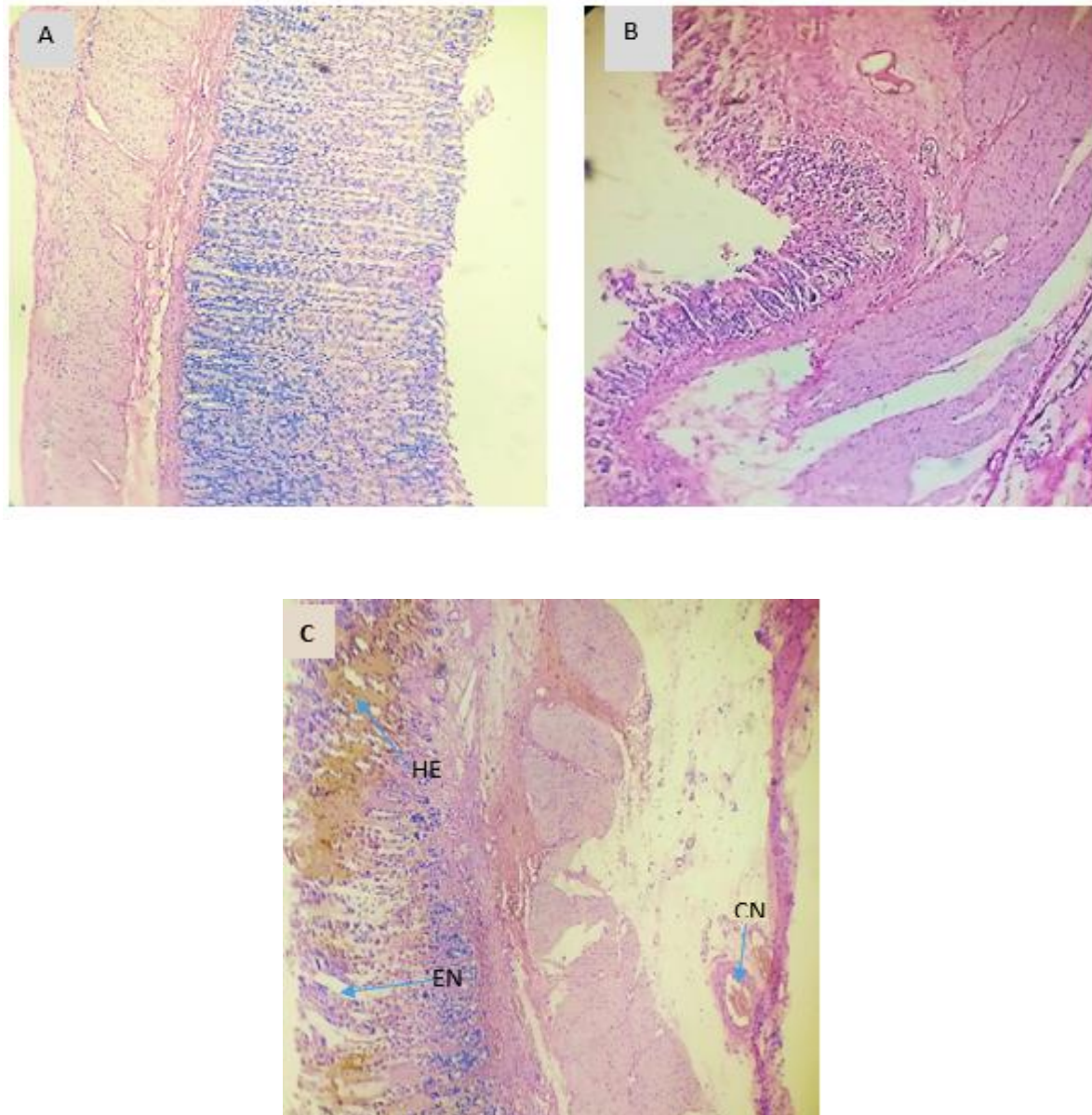


Figure 32 : Aspect microscopique d'une coupe d'estomac Coloration Hematoxyline/eosine H/E. (X10). **A** : témoin positif (T+), **B** : témoin négatif (T-), **C** : groupe traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD). HE : Hémorragie ; CN : Congestion. EN : Enduit Nécrotique.

Discussion

Actuellement, les plantes médicinales sont considérées comme un principal réservoir de médicaments potentiellement nouveaux (**Kuna et al., 2019**).

Dans le but de valoriser un des produits naturels nutritif et médicinaux, traditionnellement utilisés en Algérie, le fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.) a été étudié pour la première fois dans notre expérimentation afin d'évaluer son pouvoir antiulcéreux. Sachant qu'une étude phytochimique a été également réalisée au préalable.

Les résultats de l'étude qualitative ont révélé la présence des flavonoïdes dans les deux extraits éthanoliques de pulpe et de noyaux de dattes. Cependant les tanins et coumarines n'ont été détectés que dans l'extrait de noyaux. Ces résultats concordent avec ceux apportés par **Farag et al. (2016)** et **Cagno et al., (2017)** qui ont travaillé sur des extraits éthanoliques de dattes de la variété **Ajwa**. Alors que les saponosides et les stérols étaient absents dans nos deux extraits étudiés. Ces observations ne sont pas similaires à celles retrouvées par **Akunna et al., (2012)**, qui ont prouvé leur présence dans l'étude qu'ils ont menée sur les extraits aqueux de dattes de *Phoenix dactylifera* de variété Pakistanaise.

L'étude quantitative des extraits éthanoliques de noyaux de dattes (EEN) a permis de déterminer un taux élevé en phénols totaux et flavonoïdes, alors que l'extrait éthanolique de pulpe de dattes (EEP) a indiqué un taux moins important. Cependant, les valeurs retrouvées dans notre étude restent potentiellement supérieures à celles apportées par **Alahyane et al., (2019)**, qui ont enregistré une teneur totale en composés phénoliques variant de 101,06 à 478,37 mg GAE/100 g DW et une teneur totale en flavonoïdes variant de 1,79 à 216,12 mg QE/100g de l'extrait aqueux de dattes de la variété Ajwa. Des concentrations très faibles en phénols totaux ont été également retrouvées par **Al-zoreky et Al -taher, (2015)** (2.49 à 8.36 mg/EAG/100g) dans l'extrait aqueux du fruit frais de Deglet noir d'origine Tunisie.

L'extrait éthanolique de noyaux de dattes (EEN) a présenté des teneurs élevées en tanins condensés ($9,279 \pm 1,375$ mg EC/g) et tanins hydrolysables ($3,89 \pm 0,33$ mg EAT/g) que celles rapportées par **Al farsi et al., (2021)**, qui ont enregistré des concentrations variant entre 5,29 et 9,15 mg CE/100g.

L'étude *in vivo* a été réalisée afin d'évaluer l'effet antiulcéreux des deux extraits de dattes de la variété Degle Nour originaire de Biskra. Algérie

Au préalable, un test de toxicité a été établi pour les deux extraits à 150, 300mg/kg et une dose limite de 1000mg/kg. Les résultats obtenus de ce test après 14 jours d'observation continue ont affirmé que nos extraits sont dépourvus de tous effets toxiques.

Le modèle expérimental établi dans notre étude afin d'évaluer l'activité antiulcéreuse est l'induction de l'ulcère gastrique aigu par la solution ulcérogène (HCl/éthanol) selon le protocole décrit par **Djebli et al., 2020**. Ce modèle d'ulcère reste encore l'une des méthodes les plus utilisées dans l'investigation de l'activité antiulcéreuse *in vivo* des composés actifs issus d'extraits végétaux.

L'éthanol est un agent nécrosant qui réduit les mécanismes défensifs gastriques, à partir de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Brito et al., 2018**) et qui appauvrit les taux de prostaglandine en inhibant la sécrétion de bicarbonates et de mucus et en stimulant la sécrétion d'acide (**Mekonnen et al., 2020**). L'administration orale d'éthanol et HCl provoque également des lésions hémorragiques linéaires, un œdème sous-muqueux étendu, une friabilité muqueuse, une infiltration de cellules inflammatoires et une nécrose de cellules épithéliales dans l'estomac (**Fahmi et al., 2019**).

Notre expérimentation a été également basée sur la comparaison de l'activité antiulcéreuse de nos extraits naturels avec un produit de référence « Lansoprazole » (**Khémiri et Bitri, 2019**). Ce médicament synthétique a un mécanisme d'action comme inhibiteur de pompe à protons (IPP), tout d'abord, il bloque l'action de la H⁺/K⁺-ATPase, pompe à protons, ensuite il effectue la sécrétion finale d'ions H⁺ du milieu intra-canaux vers la lumière gastrique par l'échange d'ions K⁺. L'effet anti-sécrétoire se manifeste donc quel que soit le stimulus de la sécrétion acide. Les IPP sont des promédicaments, d'une base faible qui sont transformés par la suite lorsque le pH est proche de 2 en composés actifs dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Après l'activation des stimulus, les inhibiteurs de pompe à proton se fixent de manière irréversible, sur l'une des sous-unités de la H⁺/K⁺-ATPase (**Nawale et al., 2019**).

Différents paramètres ont été étudiés dans notre expérimentation afin de mesurer l'acidité du suc gastrique (pH, acidité totale) et les lésions étendues de l'ulcère gastrique (index d'ulcère et pourcentage de protection).

Le pH du suc gastrique indiqué chez le groupe témoin négatif (T-) était acide, et inférieur au témoin positif normal (T+), ce qui est justifié par l'action de la solution ulcérogène HCl/éthanol suscitée.

Cependant le pH acide du suc gastrique chez le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300 mg/kg (EPD2) était presque similaire au témoin positif (T+). Cette valeur obtenue ($2,57 \pm 0,92$) était inférieure à celle trouvée par **Abba Musa et al., (2017)** ($5,70 \pm 0,83$), qui ont étudié la dose 500 mg/Kg de la même variété d'origine Nigeria. Ce résultat a démontré que l'extrait aqueux de pulpe (EPD2) a engendré une légère protection de la muqueuse gastrique en empêchant la sécrétion d'acide gastrique ou en neutralisant l'acide gastrique sécrété par les glandes gastriques (**Rocha et al., 2016**).

Le pH du suc gastrique mesuré chez les groupes traités avec les extraits aqueux de noyaux à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2) a révélé des valeurs très proches à celles retrouvées chez le groupe témoin positif (T+), et plus élevée que le groupe témoin négatif (T-) et le groupe traité avec le Lansoprazole à 30mg/kg. Ces résultats sont relatifs au volume du suc gastrique et disproportionnel à l'acidité totale. D'après ces constatations, l'extrait aqueux de noyaux de datte aux deux doses étudiées a permis une meilleure protection de l'estomac en diminuant l'acidité. Ce qui confirme les résultats trouvés par **Abba Musa et al., (2017)** avec la même variété Nigeria mais à une dose différente.

Du point de vue macroscopique de l'estomac, les effets ulcéreux de HCl/éthanol ont engendré chez le groupe témoin négatif (T-) des lésions très importantes caractérisées par des nécroses et des hémorragies étendues sur la muqueuse gastrique, ce qui s'est traduit par un index d'ulcère très élevé. Alors que les groupes traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg et lansoprazole à 30mg/kg ont manifesté des surfaces ulcérées réduites et des lésions moins graves comparées au témoin négatif (T-). En effet l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg a entraîné une réduction d'index d'ulcère hautement significative ($P < 0,001$) comparativement au témoin (T-) et un pourcentage de protection très élevé. Le pourcentage de diminution des lésions obtenues dans notre étude avec l'extrait aqueux de noyaux était supérieur à celui apporté par **Abba Musa et al., (2017)**, qui ont trouvé un pourcentage de diminution de 57,14% avec l'extrait aqueux de dattes à 500mg/kg de *Phoenix dactylifera* L cultivé à Nigeria.

Le mécanisme préventif pourrait être probablement dû à la présence de composés phénoliques dans l'extrait de dattes qui sont considérés comme des antioxydants pour éliminer les radicaux libres dérivés de l'oxygène et les enzymes protéolytiques qui sont impliquées dans la parthénogenèse des ulcères gastriques induits par HCl/éthanol (**Rocha et al., 2016**).

Il est bien établi que l'acide gastrique joue un rôle dans l'induction de l'ulcère gastrique (**AL-Wajeih et al., 2017**). De ce fait, les effets bénéfiques de la neutralisation de l'acide gastrique (antiacides) ont été bien établis, pour accélérer la guérison macroscopique de l'épithélium sur un lit d'ulcère (**Aihara et al., 2016**). C'est pourquoi la préservation de la couche mucus, par les métabolites secondaires de nature alcaline tels alcaloïdes et les saponosides (**A. Fahmi et al., 2019**), puisse contribuer à la conséquence gastro protectrice de nos extraits bruts. Ceci est en accord avec **Abba Musa et al., (2017)** qui ont suggéré que les substances neutralisantes d'acide gastrique ont la capacité d'accélérer le processus antiulcéreux

Les lésions microscopiques de l'estomac observées chez le groupe témoin négatif (T-) atteint d'ulcère par HCl/éthanol, ont été caractérisées par une destruction sévère de la muqueuse gastrique, la perturbation de l'endothélium vasculaire (congestions, hémorragie locale, nécroses), l'œdème, l'infiltration leucocytaire dans la couche sous-muqueuse, et l'exfoliation cellulaire. Ces résultats étaient en accord avec plusieurs travaux (**Khémiri et Bitri, 2019 ; Saremi et al., 2020**).

L'histologie des estomacs des groupes traités avec les extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes a démontré en général un épithélium gastrique remarquablement protégé par rapport au contrôle négatif (T-). Plusieurs études ont apporté des résultats en accord avec nos observations notamment l'étude établie par **Abba Musa et al., (2017)** qui ont travaillé sur le même modèle d'ulcère avec un traitement par l'extrait aqueux de fruits complets des dattes de la même variété.

Toutefois, l'examen histologique chez le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1) a montré de légères lésions hémorragiques et une formation de quelques vacuoles œdémateuses avec un infiltrat leucocytaire réduit. Ces constatations sont probablement dû à la concentration réduite des flavonoïdes (**Jayachitra et al., 2018 ; Engida Yismaw et al., 2020**) et/ou aux polyphénols connus pour leur effet cytoprotecteur (**Mekonnen et al., 2020**).

La couche superficielle homogène et continue dans l'épithélium de surface des estomacs chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), pourrait éventuellement être due à la préservation du mucus gastrique. Cela est probablement lié à la présence des tanins catéchiques et hydrolysables qui, en se liant aux protéines muqueuses, rendant la couche la plus externe de la muqueuse moins perméable à une irritation chimique (**Mekonnen et al., 2020 ; Yismaw et al., 2020**), et/ou aux glucosides qui agissent

comme un mucilage tapissant la paroi interne de l'estomac et empêchent les effets néfastes de l'éthanol et des radicaux libres sur la barrière mucus (**Mekonnen et al., 2020**).

En plus, les polyphénols jouent un rôle très important dans la cicatrisation de l'ulcère gastrique par d'autres mécanismes tels que l'amélioration de la ré-épithélialisation, la néovascularisation et l'angiogenèse et la stimulation de la production du monoxyde d'azote par la eNOS (**Farzaei et al., 2015**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales sont une source renouvelable et efficace de molécules biologiquement actives. D'où l'orientation vers la phytothérapie comme motif de choix pour la recherche de nouvelles substances douées d'activité antiulcéreuse.

En premier lieu, les résultats du screening phytochimique ont révélé la présence intense des tanins, coumarines et flavonoïdes dans l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (EEN), alors que l'extrait de pulpe (EEP) a manifesté la présence des flavonoïdes et les terpénoïdes. La détermination des teneurs en phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables a été constatée plus augmenter dans l'extrait de noyaux de dattes (EEN).

En second lieu, l'évaluation *in vivo* de l'activité antiulcéreuse des extraits aqueux de pulpe (EP) et de noyaux (EN) de dattes à 150 et 300mg/kg chacun, a été déterminée à partir de plusieurs paramètres.

D'une part, les valeurs du pH retrouvées chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150 (END1) et 300mg/kg (END2) étaient supérieures à celles affichées par le groupe témoin négatif (T-), ce qui signifie moins acide. Alors que ces mêmes valeurs semblaient proches de celles retrouvées chez le groupe témoin positif (T+).

Quant au volume du suc gastrique et l'acidité total chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (END1, END2) ont enregistré des valeurs inférieures à celles retrouvées chez le groupe témoin négatif (T-) atteint d'ulcère, et pratiquement proche du témoin positif (T+).

L'index d'ulcère, quant à lui, a révélé un pourcentage significativement diminué chez tous les groupes traités comparativement au témoin négatif (T-). En effet, un pourcentage élevé de protection a été remarquablement constaté chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150 (END1) et 300mg/kg (END2).

En plus, les résultats obtenus à partir de l'observation macroscopique ont confirmé une meilleure protection induite par l'extrait aqueux de noyaux de dattes. Effectivement, cette amélioration a été largement constaté chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (END1, END2), qui ont manifesté une atténuation considérable de la surface des lésions ulcéreuses comparativement au groupe témoin négatif (T-), et même par rapport au groupe traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD).

D'autre part, l'examen histologie a confirmé les résultats constatés par l'analyse macroscopique. En effet un aspect architectural structuré et un épithélium de surface contenu et bien joint, avec disparition des zones lésionnelles hémorragiques et inflammatoires ont été largement constatés chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (END1, END2).

Cependant, quelques persistances de lésions hémorragiques modérées, et infiltrat leucocytaire réduit au niveau de la sous muqueuse ont été retrouvés chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), 300mg/kg (EPD2), ainsi que le groupe traité avec lansoprazole à 30mg/kg (STD) comparativement au témoin négatif (T-).

L'ensemble des résultats suscités, pourrait probablement être liés par une corrélation entre la composition phytochimique des extraits étudiés et leur activité antiulcéreuse. Ce rapport cause-effet pourrait être expliqué par l'action d'un ou de plusieurs substances bioactives qui agissent sur différents niveaux du mécanisme antiulcéreux, les plus probables sont ; antioxydant, anti-inflammatoire, anti-sécrétoire, antiacide et cytoprotecteur.

Considéré comme une étude préliminaire, notre travail pourrait être plus approfondi en exploitant de nouveaux horizons qui n'ont pas encore été déterminés, à savoir :

- Détermination des composants phytochimiques tels que les polyphénols par HPLC (chromatographie en phase liquide haute performance) ou UHPLC (Chromatographie liquide à ultra haute performance).
- Evaluation de l'activité antioxydante des extraits étudiés ou des plasmas obtenus par notre étude, en utilisant les tests ; DPPH (2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle), FRAP (capacité antioxydante de réduction ferrique), ABTS (acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)).
- Compléter l'étude *in vivo* par l'estimation de l'activité de la pepsine contenue dans le suc gastrique.
- Prolonger la période thérapeutique et explorer un traitement curatif.
- Optimiser l'examen histologique par l'immunohistochimie (IHC) afin de détecter des cellules spécifiques.
- Réalisation de fraction de nos extraits bruts ou isolation de substances phytochimiques dans le but de cibler les molécules bioactives, et de déterminer leur mécanisme d'action dans l'activité antiulcéreuse par des techniques de biologie moléculaire.

En conclusion, les résultats de notre étude pourraient éventuellement suggérer l'utilisation des extraits de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) comme agent antiulcéreux. De ce fait, il serait

possible de considérer ce produit naturel autant qu'un candidat prometteur de traitement, ou bien pourrait être complémentaire avec d'autres médicaments antiulcéreux.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

(A)

- ❖ **Abba Musa,M., Nathan,I.D.,Samaila Chiroma,M.,et Wusa,M.(2017)**;Protective role of Phoenix dactylifera fruit against ethanol-induced gastric ulcer in Wistar rats ; Annals of Research Hospitals, vol 1, issue (46).
- ❖ **Aftab,A.,Umair Arshad,M.,Farhan,S., Rabia Shabir,A., Shahzad,A., et Shahid, Ch.,(2016)**; Nutritional Probing and HPLC Profiling of Roasted Date Pit Powder. Pakistan Journal of Nutrition, Vol 15 Issue(3),Pages229-237.
- ❖ **Agrawal,R.P., Jain,S., Shah, S.,Chopra.A, et Agarwal ,V.(2011)** ; Effect of camel milk on glycemic control and insulin requirement in patients with type 1 diabetes: 2-years randomized controlled trial ; European Journal of Clinical Nutrition, vol 65, pages:1048–1052 .
- ❖ **Akunna,G., Saalu,CH.,Ogunmodede,O.S., Ogunlade,B.,et Bello,A.J.(2012)**; Aqueous Extract of Date Fruit (*Phoenix Dactylifera*) Protects Testis against Atrazine-induced Toxicity in Rat ; World J Life Sci. and Medical Research2 vol 2, issue (100).
- ❖ **Alahyane,A., Harrak, H., Ayour , J.,Elateri ,I.,Ait-Oubahou, A.,et Benichou,M.(2019)** ; Bioactive compounds and antioxidant activity of seventeen Moroccan date varieties and clones (*Phoenix dactylifera L.*) ,South African Journal of Botany vol 121 , pages 402–409.
- ❖ **Al-Alawi,R.A.,Jawhara, H., Al-Mashiqri, S.,Jawaher, S., Al-Nadabi, M.,Badria,I.,Al-Shihi et Baqi.Y.(2017)**;Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera L.*): Natural Products and Therapeutic Options frontiers in plants science . Sultan Qaboos University, Muscat, Oman, vol 8
- ❖ **AlFaris,N.A.,AlTamimi,J.Z.,AlMousa,L.A.,AlGhamidi,F.A.,Alzaheb,R.A.,etAlbaridi,N. (2021)**;Antioxidant Content Determination in Ripe Date Fruits (*Phoenix dactylifera L.*): a Scoping Review Food Anal. Methods , 10.1007/s12161-020-01923-Z.
- ❖ **Al-Farsi,K.,Al-Habsi,N.A., etAl-Khusaibi,M.(2018)**;The potential antioxidant properties of date products, A concise update Can. J. Clin. Nutr.,vol 6 , pages 84-104.
- ❖ **Al-Farsi,k.,Al-Habsi,N.A.,et Al-Khusaibi,M.(2018)**;The potential antioxidant properties of date products: A concise update Can. J. Clin. Nutr, 6 , pages. 84-104
- ❖ **Al-Farsi,M.A., et Chang,Y.L.(2008)** ; Nutritional and Functional Properties of Dates, A Review , Critical Reviews in Food Science and Nutrition Vol 48,Issue (10).
- ❖ **Al-Laith, A. A. (2009)**; Degradation kinetics of the antioxidant activity in date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit as affected by maturity stages. Arab Gulf J. Sci. Res., 27, pages 16–25.
- ❖ **Al-Mssallem, I. S., Hu, S., Zhang, X., Lin, Q., Liu, W., Tan, J., et al.(2013)**; Genome sequence of the date palm *Phoenix dactylifera L.* Nat. Commun. Vol 4 ,issue (2274).
- ❖ **Al-Qarawi, A. A., Mousa, H. M., Ali, B. H., Abdel-Rahman, H., and El-Mougy, S. A. (2004)**;Protective effect of extracts from dates (*Phoenix dactylifera L.*) on carbon tetrachloride–induced hepatotoxicity in rats. Inter. J. Appl. Res. Vet. Med. Vol 2,pages: 176–180

- ❖ **Al-Qarawi,A.A.,Al-Mougy,H.,et Mousa,M.(2003)** ; Gastrointestinal transit in mice treated with various extracts of date (*Phoenix dactylifera L.*) ; Food and Chemical Toxicology Vol 41,Issue (1), January 2003, Pages :37-39.
- ❖ **Al-Shwyeh ,H.A.(2019)**;Date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit as potential antioxidant and antimicrobial agents J. Pharmacy Bioallied Sci., vol 11, issue (1), pages:1-11.
- ❖ **Al-Shwyeh,H.A.,(2019)**;Date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit as potential antioxidant and antimicrobial agents J. Pharmacy Bioallied Sci., vol 11 issue(1) pages 1-11.
- ❖ **Al-Turki, S., Shahba, M. A., et Stushnoff, C. J. (2010)**;Diversity of antioxidant properties and phenolic content of date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruits as affected by cultivar and location. J. Food Agri. Environ. 8,pages. 253–260.
- ❖ **Al-Wajeih,S.N., Halabi, MF., Hajrezaie, M., et al.,(2017)**; The Gastroprotective Effect of Vitex pubescens Leaf Extract against Ethanol-Provoked Gastric Mucosal Damage in SpragueDawley Rats [published correction appears in PLoS One. 2017 May 31,vol 12 ,issue (5) ,pages :e0179072]. PLoS One. 2016, vol11 ,issue (9),pages:e0157431.
- ❖ **Al-Yahya, M., Raish, M., AlSaid, M. S., Ahmad, A., Mothana, R. A., Al-Sohaibani, M., et al. (2015)**;"Ajwa" dates (*Phoenix dactylifera L.*) extract ameliorates isoproterenol-induced cardiomyopathy through downregulation of oxidative, inflammatory and apoptotic molecules in rodent model. Phytomedicine vol 23,pages : 1240–1248.
- ❖ **Al-zoreky,N.S.,et Al-Taher,A.Y.,(2015)** ; Antibacterial activity of spathe from *Phoenix dactylifera L.* against some food-borne pathogens ; Industrial Crops and Products ; Vol 65, Pages :241-246.
- ❖ **Amiour,S.,Alloui-Lombarkia,O.,Bouhdjila,F.,Ayachi,A., et Hambaba,L.,** éthanol induced gastric ulcer via downregulation of IL-6 TNF α , NF-KB and COX-2 levels ,and upregulation of TFF-2 levels . biomedicine and pharmacologie.Pkistan. vol 126 , issue (110075), Page: 554-560.
- ❖ **Antonisamy, P., Duraipandiyan, V., Aravinthan, A., Al-Dhabi, N.A., Ignacimuthu, S., Choi, K.C., Kim, J.H. (2015)**; Protective effects of friedelin isolated from *Azima tetracantha Lam.* against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. European Journal of Pharmacology vol 750,pages: 167–175.
- ❖ **Azhari, H.,Underwood,F., King,J., Coward,S., Shah,S., Ng,S., Ho,G.,Chan,C.,et Tang, W.G.(2018)**;Kaplan THE GLOBAL INCIDENCE OF PEPTIC ULCER DISEASE AND ITS COMPLICATIONS AT THE TURN OF THE 21ST CENTURY: A SYSTEMATIC REVIEW. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, Vol 1,Issue (2) Pages: 61–62.
- ❖ **Aziz,R.S., siddiqua,A.,Shahzad,M.,shabbir,A.R., etNaseem,N.(2019)**; Étude de l'implication des composés phénoliques des extraits de trois variétés de datte dans son activité antibactérienne. Pharmacognosie. Phytothérapie vol 12, pages :135-142.

(B)

- ❖ **Bjarnason,I.,Scarpigarto,C.,Tokheichi,K.,Ramsford,K.D.(2017)**;Determinante of the short term gastric damage caused by NSAID in man aliment pharmacoltherapy ,vol 10. pages:26-95.

- ❖ **Borchani, C., Besbes, S., Blecker, C., Masmoudi, M., Baati, R., et Attia, H. (2010) ;** Chemical properties of 11 date cultivars and their corresponding fiber extracts. African Journal of Biotechnology, vol 9,issue(26),pages : 4096–4105.
- ❖ **Bouguedoura ,N.D.,Bennaceur,M.A., Babahani,S.D., et Benziouche,SH.D.,Al-Khayri,J.M., et al., (eds).(2015);** Date Palm Genetic Resources and Utilization , Vol 1 Africa and the Americas, Chapter 04 : Date Palm Status and Perspective in Algeria
- ❖ **Bouhlali, E. D. T., Alem, C., Ennassir, J., Benlyas, M., Mbark, A. N., et Zegzouti, Y. F. (2017) ;**Phytochemical compositions and antioxidant capacity of three date (Phoenix dactylifera L.) seeds varieties grown in the South East Morocco. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, vol16,pages : 350–35.
- ❖ **Bouhlali, E.D.T., El Hilaly,J.,Ennassir,J., Benlyas,M., Alem,C.,Amarouch, M.Y.,et Filali-Zegzouti.Y.(2018);** Anti-inflammatory properties and phenolic profile of six Moroccan date fruit (*Phoenix dactylifera L.*) varieties J. King Saud Uni. Sci.,vol 30 , pages : 519-526.
- ❖ **Brito,S.A., Almeida ,C.L.F., Santana, T.I., Silva Oliveira,A.R.,Nascimento ,F. J.C.B., Souza ,I.T., et Costa ,S, N, J.,(2018);** Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of Spondias mombin L. Oxidative medicine and cellular longevity.
- ❖ **Bruneton,J.(1999);** Pharmacognosy. Phytochemistry. Medicinal plants (second ed.), Lavoisier Publishing, Paris.
- ❖ **Buelguedj,M.(2017) ;**Evaluation du sous-secteur des dattes en Algérie., INRAA El-Harrach.

(C)

- ❖ **Cagno,R.D.,Filannino,P.,Cavoski,I.,Lanera,A.,Mamdouh,B.M.,et Gobbetti,M.(2017);** Bioprocessing technology to exploit organic palm date (Phoenix dactylifera L. cultivar Siwi) fruit as a functional dietary supplement. J Funct Foods vol 31, pages:9–19.
- ❖ **Chung,k.T.,et shelate vishalkuma ,G.(2017);**perforated peptic ulcer .world journal of gastriamintestinal surgery vol 9 issue (1).

(D)

- ❖ **DeJesus,N.Z.T.,Falcão,H.D.S.,Gomes,I.F.,Leite,T.J.D.A., Lima,J.R.D.M.,et Barbosa-Filho,J.M.,Tavares,J.F.,Silva,M.S.D.P.,Fathayde-Filho,L.M., Batista ,T.(2012) ;** peptic ulcers and related mechanisms Int. J. Mol. Vol 13 issue (3) ,pages :3203-3228.
- ❖ **Diallo,A.,(2005);** Thèse de doctorat : etude de la phytochimie et des activites biologiques de Syzygium guineense willd.(myrtaceae) ; universite de bamako ; mali.
- ❖ **Djebli,N.,Mustafa,M.R.,Keskin,M.,et Kolayli,S.(2020);** Anti Ulcerogenic and Cytoprotective Effects of Saharian (Sidr) Honey from Algeria. Comb Chem High Throughput Screen. Nov 16.
- ❖ **Dohou,N.,Yamni,K.,Tahrouch,S.,Idrissihassani,L.M.,Badoc,A.,etGmira,N.(2003);** screening phytochimique d'une endémique ibéro-marocaine,thymelaea lythroides ; Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, vol 142, pages :61-78.

(E)

- ❖ **Eid, N., Enani, S., Walton, G., Corona, G., Costabile, A., Gibson, G., et al. (2014);** The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J.N Nutr*, vol 3 pages :e46.
- ❖ **El Hady, W.E.A., Mohamed, O.A.E., EL-Sabbagh, S.H.M.(2019);**In vitro–in vivo evaluation of chitosan-PLGA nanoparticles for potentiated gastric retention and anti-ulcer activity of diosmin *Int. J. Nanomed.* vol14 ,pages :2019 7191.
- ❖ **El Sohaimy, S., Abdelwahab, A., Brennan, C.,et Aboul-enein, A. (2015);** Phenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of Egyptian date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruits. *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 9,pages. 141–147.
- ❖ **Engevik, A.C., Kaji, I., Goldenring, J.R.(2020);** The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev.*vol 100,issue(2),pages :573-602.

(F)

- ❖ **Fahmi, A.A., Abdur-Rahman, M., Aboul Naser, A.F., Hamed, M.A., Abd-Alla, H.I.,et Nasr, M.I.(2018) ;***Pulicaria crispa* mitigates gastric ulcer induced by ethanol in rats: role of treatment and auto healing. *Biomarkers.* vol 24,issue (3), pages :286-294.
- ❖ **Fahmi, A.A., Abdur-Rahman, M., Aboul Naser ,A.F., et al.(2019);** Chemical composition and protective role of *Pulicaria undulata* (L.) C.A. Mey. subsp. undulata against gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Heliyon.* Vol 5,issue(3),pages:e01359.
- ❖ **FAO.(2021);** Food and Agricultural Organization of the united Nation , FAO year book production ,FAO statistic Series NoII 7,FAO,Rome.
- ❖ **FAO.Statistical Databases(2014):**www.FAO.org accessed 20.01.2014.
- ❖ **Farag, M.A., Handoussa, H., Fekry, M.I., Wessjohann, L.A. (2016);** Metabolite profiling in 18 Saudi date palm fruit cultivars and their antioxidant potential via UPLC-qTOF-MS and multivariate data analyses. *Food Funct* vol 7,pages:1077–1086.
- ❖ **Farzaei,M.H., Abdollahi ,M., Rahimi, R.(2015);** Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J Gastroenterol.* Vol 21 ,issue (21) ,pages:6499-6517.
- ❖ **Fukumoto,L.R.,et Mazza,G.(2000);**assessing antioxydant and prooxidant activities of phenolic compound.*Journal of Agriculture and Food chemistry .*vol 48, issue (8), pages :3597-3604.

(G)

- ❖ **Ghnimi,S., Umer,S., Karim, A., Kamal-Eldin, A.(2017);** Date fruit (*Phoenix dactylifera L.*): an underutilized food seeking industrial valorization. *NFS J.*vol 6 pages :1–10.
- ❖ **Grant, et Waugh,(2015) ;** anatomie et physiologie normale et pathologie 12 éme édition . elsevier masson . SAS. Royaum -Uni .
- ❖ **Gupta,M.,Kapoor,B., et Gupta,R.(2021) ;** Plants and phytochemicals for treatment of peptic ulcer: An overview ; *South African Journal of Botany* vol 138 ,issue(105114) .

- ❖ **Guzman-Gomez, O., García-Rodríguez, R., Quevedo-Corona, L., Perez-Past en-Borja,R.,Rivero-Ramírez,N.,Ríos-Castro,E.,Chamorro-Cevallos,G.(2018)** ;Amelioration of ethanol-induced gastric ulcers in rats pretreated with phycobiliproteins of *Arthrospira (Spirulina) Maxima*. *Nutrients* vol 10 issue (6),pages : 763.

(H)

- ❖ **Han, S.Y., Kim,J., Kim,E., Kim,S.H., Seo,D.B., Kim,J.H., Shin,S.S.,et Cho,J.Y.(2018)** ; AKT-targeted anti-inflammatory activity of *Panax ginseng* calyx ethanolic extract *J. Ginseng Res.*,vol 42, pages: 496-503.
- ❖ **Hong, Y. J.,Tomas-Barberan, F.A., Kader,A.A., et Mitchell, A E. (2006)**; The flavonoid glycosides and procyanidin composition of deglet noor dates (*Phoenix dactylifera*). *J. Agric. Food Chem.*vol 54,pages : 2405–2411.
- ❖ **Hossen,M.d.A., Ali Reza, A.S.M., Abu Ahmed, A.M., Kamrul Islam,M.d.I.,Jahan ,I., Rahni,H., Khan,M.F.,Rifat Alam Maruf,M.,Areeful Haque,M.d., et Atiar,M.d.R. (2021)**;Pretreatment of *Blumea lacera* leaves ameliorate acute ulcer and oxidative stress in ethanol-induced Long-Evan rat: A combined experimental and chemico-biological interaction ; *Biomedicine & Pharmacotherapy* ,Vol 135, March,Issue (111211).
- ❖ **Hamid,I.(2013)**;Contribution à la valorisation alimentaire de la grenade marocaine (*punica granatum L.*),Caractérisation phytochimique ,biochimique et stabilité de leur jus frais ,Doctoraldissertation université d'Angers,France.

(J)

- ❖ **Jayachitra, C., Jamuna, S., Ali, M.A., Paulsamy S., et Al-Hemaid, F.M.,(2018)** ; Evaluation of traditional medicinal plant, *Cissus setosa* Roxb.(Vitaceae) for antiulcer property. *Saudi journal of biological sciences*. Vol 25 ,issue(2), pages :293-297.
- ❖ **Jincy,J., et Sunil,C.H.(2020)**; Exploring antiulcer and anti-inflammatory activities of methanolic leaves extract of an Indian mistletoe *Helicantes elasticus (Desv.) Danser* *South African Journal of Botany* Vol 133, September , Pages: 10-16 .
- ❖ **Julia, V., Macia, L.,et Dombrowicz, D.(2015)**;The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat. Rev. Immunol.*vol 15,pages : 308–322.
- ❖ **Julkumen-Titto,R.(1985)**;phenolic constituents in the leaves of mortherm willos :Methods for the analysis of certain phenolic ,*Journal of Agriculture and Food chemistry*, vol 33 ,pages:213-217.

(K)

- ❖ **Khalil,H.E., Alqahtani,N.K., Darrag, H.M., Ibrahim, H.I.M., Emeka,P.M., Badger-Emeka,L.I., Matsunami,K., Shehata, T.M.,et Elsewedy,H.S.(2021)**;Date palm extract (*Phoenix dactylifera L.*) Pegylated nanoemulsion: Development, optimization and cytotoxicity evaluation *Plants*, vol 10 , pages: 735.
- ❖ **Khatibi,A., Zahedi,P.,Ghourchian,H.,et Sadeghi Lari,A.(2021)**;Development of microfluidic-based cellulose acetate phthalate nanoparticles containing omeprazole for

antiulcer activity: In vitro and in vivo evaluations European Polymer Journal Vol 147, 15 March, Issue (110294).

- ❖ **Khémiri, I., et Bitri, L.(2019)**; Effectiveness of *Opuntia ficus indica* L. inermis Seed Oil in the Protection and the Healing of Experimentally Induced Gastric Mucosa Ulcer. *Oxid Med Cell Longev*. Pages:1568720.
- ❖ **Kim,K.H., Lee, D., Lee,H.L., Kim, C.E.,Jung,K., et Kang,K.S.,(2018)**. Beneficial effects of *Panax ginseng* for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: past findings and future directions *J. Ginseng Res.*, 42, pp. 239-247
- ❖ **Kumar,S.B., Kumari ,N.S., Vadisha S.B., 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, December 2012, pages :2249-7110.
- ❖ **Kumar,S.B., Kumari ,N.S., Vadisha ,S.B., 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, December 2012, pages : 2249-7110.
- ❖ **Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev ,A., Smolic, M.(2019)**; Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal TreatmentOptions. *J Clin Med*. Vol 8 issue (2) pages :179.

(L)

- ❖ **Lanas,A., et Chan.L.(2017)**;Peptic ulcer disease; *The Lancet* , Vol 390, Issue (10094), 5–11 August , pages: 613-624. Spain.

(M)

- ❖ **Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain ,C.A., Gisbert, J.P., Kuipers, E.J., Axon ,AT.,Bazzoli,F.,Gasbarrini,A., Atherton ,J., Graham, DY., et al.(2017)** ;Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*.vol 66 pages :6–30.
- ❖ **Mekonnen, A.N., Asrade Atnafie ,S., Wahab Atta ,M.A.(2020)**; Evaluation of Antiulcer Activity of 80% Methanol Extract and Solvent Fractions of the Root of *Croton macrostachyus* Hocsh: Ex Del. (Euphorbiaceae) in Rodents. *Evid Based Complement Alternat Med*.pages:2809270.
- ❖ **Memariani,Z.,Sharifzadeh,M.,Bozorgi,M.,Hajimahmoodi,M.,Farzaei,M.H.,Gholami,M.,Siavoshi,F., et Saniee,P.(2019)**; Protective effect of essential oil of *Pistacia atlantica* Desf. On peptic ulcer: role of α -pinene., *Journal of Traditional Chinese Medicine* vol 37 issue (1) , pages :57-63
- ❖ **Moss, J. W. E., et Ramji, D. P. (2016)** ; Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol*. Vol 13,pages : 513–532.
- ❖ **Munier,(1973)**;le problème de l'origine du palmier-dattier et l'atlantide ; *Fruits* - vol . 29, n°3, 1974 ; page :235-240 .

(N)

- ❖ **Narayman,M.,Reddy,K.M.,Marsicano,E.(2018)**;Pepticulcerdiseaseand *helicobactere pylori* infection *Mo-Med* pages: 115- 219-224.

- ❖ **Nawale ,S., Priyanka,N., Sujit Das,M., Ganga, R.(2019)** ;Data of in vivo screening of antiulcer activity for methanolic extract of Vernonia elaeagnifolia; Data in brief ; College of Pharmacy, Bachupally, Hyderabad, India. Vol 23 issue (103753).
- ❖ **Nehdi, I. A., Sbihi, H. M., Tan, C. P., Rashid, U., et Al-Resayes, S. I. (2018);** Chemical composition of date palm (*Phoenix dactylifera L.*) seed oil from six Saudi Arabian cultivars. Journal of Food Science, vol 83 issue (3),pages : 624–630.
- ❖ **Nyob,N., souza, E.DE., Almeida,S.(2017);** pharmacological mechanisms underlying the anti ulcer activity of methanol extract and canthin -6-one of simabaferugina . A.st . in animal model , journal of ethnopharmacology n 934 , pages :630-636.

(O)

- ❖ **OCDE,essai N°425 ;(2008) Organisation de la coopération économique et de developpment.**
- ❖ **OMS ,(2016).Organisation mondiale de santé 2016.**

(P)

- ❖ **Périco, L.L., Emílio-Silva ,M.T., Ohara ,R., et al.(2020)** ; Systematic Analysis of Monoterpenes: Advances and Challenges in the Treatment of Peptic Ulcer Diseases. Biomolecules.vol10 ,issue (2)pages :265.

- ❖ **poitras,P.,bouin,M., biloden,M.(2020);** l'appareil digestif des sciences fondamentale à la clinique . les presses de l'université de montariel 3 éme éd. Revue argumenté . Canada, vol 436 ,pages :49-83.

(Q)

- ❖ **Qadir,A.,Shakeel,F., Athar,A., etFaiyazuddin,M.(2020);** Phytotherapeutic potential pharmaceutical impact of Phoenix dactylifera (date palm): current research and future prospects , Journal of Food Science and Technology . vol 57, pages : 1191–1204.

(R)

- ❖ **Ragab, T.I.M., El Awdan, S.A., El-Bassyouni, G.T., Salama, B.M., Helmy, W.A.,Esawy,M.A.(2020);** Role of levan extracted from bacterial honey isolates in curing peptic ulcer: In vivo Int. J. Biol. Macromol., vol 142 , pages : 564-573 .
- ❖ **Rocha ,N.F., Oliveira, G.V., Araújo, F.Y., et al.(2016);(-)- α -Bisabolol-induced** gastroprotection is associated with reduction in lipid peroxidation, superoxide dismutase activity and neutrophil migration. Eur J Pharm vol 44,pages :455-61.
- ❖ **Roli,O.I., Adetunji, C.O., Mishra, R.R.,Adetunji,J.B.,Mishra,P.,Fatoki,T.H. (2020).**Rediscovering medicinal activity and food significance of shogaol (4, 6, 8, 10, and 12): Comprehensive review P. Mishra, R.R. Mishra, C.O. Adetunji (Eds.), Innovations in Food Technology, Springer, Singapore , pages:125-145.
- ❖ **Roopalatha,U.C.,Mala,V.(2013);** THE PHYTOCHEMICAL SCREENING OF THE PERICARP OF FRUITS OF TERMINALIA CHEBULA Retz. ; Citeseer .

(S)

- ❖ **Saremi, K., Rad, SK., Khalilzadeh ,M., Hussaini, J., Majid ,NA.,(2020)** ; In vivo acute toxicity and antigastric evaluation of a novel dichloro Schiff base: Bax and

- HSP70 alteration. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).vol 52 issue (1)pages:26-37.
- ❖ **Sharifi-Rad, M., Fokou, P.V.T., Sharopov, F., et al.(2020)** ;Antiulcer Agents: From Plant Extracts to Phytochemicals in Healing Promotion. Molecules vol 23 issue (7) pages :1751.
 - ❖ **Siddiqi,S.A., Rahman,S., Khan,M.M.,Rafiq,S.,Inayat,A.,Khurram,M.S., Seerangurayar,T., Jamil,F.(2020)**; Potential of dates (*Phoenix dactylifera L.*) as natural antioxidant source and functional food for healthy diet Sci. Total Environ., 748 , pages : 141-234.
 - ❖ **Singh, V., Guizani, N., Essa, M., Hakkim, F., et Rahman, M. (2018)**; Comparative analysis of total phenolics, flavonoid content and antioxidant profile of different date varieties (*Phoenix dactylifera L.*) from Sultanate of Oman. Int. Food Res. J. p 19, pages: 1063–1070.
 - ❖ **Strand,D.S., Kim,D., Peura,D.A.(2017)** ;25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review Gut Liver, vol 11 ,issue (1) , pages: 27-37.
 - ❖ **Suarez,A., Dekanski,D.,Slavica,R.,Nevena,V., Radonjic,N.,Petronijevic,D., GiampieriI,F.,Astolfi,P., Ana M., Gonza´lez-Parama´S., Celestino SantosBuelga, Sara.T., Jose´L., Quiles, B.M.,et Maurizio,B.,(2011)** ; Strawberry Polyphenols Attenuate Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats by Activation of Antioxidant Enzymes and Attenuation of MDA Increase ; PLoS ONE ; October Vol 6 Issue (10) pages :e2587.
 - ❖ **Sumaira ,K.H., Nauman K.H., Rao,S.K.H., Haroon,A.,Asif ,A.(2017)** ; A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit; Trends in Food Science & Technology, vol 63 pages:60-69.
 - ❖ **Sverdén,E., Agréus,L., Dunn,J.M., Lagergren,J.(2019)**; Peptic ulcer disease BMJ-Brit. Med. J.,vol 367 , pages: 5495.
 - ❖ **Slinkard ,K.,et Singleton ,V.L.(1977)**; Total phenol analysis: Automation and comparison,with manual methods,AmJ Emol vitic vol 28,pages:49-55.

(T)

- ❖ **Tembe ,F.E., Pougoue, K.J., Ngoupayo, J., Njunkio, B.N., Nguidjoe, E.M,Tabi, YO., Mbong ,G., Ngameni, B., Nubia, K.,et Fokunang, C.N .(2018)**;Evaluation of the Toxicity of Secondary Metabolites in Aqueous Extracts of *Ficus thonningii* Blume in Wistar rats. American J. Ethnomed, vol 5 ,issue(2)pages : 13-21.

(U)

- ❖ **Ugwah,M.,Chinenye,J.,Ugwah,O.,Emmanuel,U.,Etukc,U.,Shaibu,B.,Adamu,A ., Aliero .A.(2019)** ; Evaluation of the antiulcer activity of the aqueous stem bark extract of *Balanites aegyptiaca L* Delile in Wistar rats ; Journal of Ethnopharmacology ; Department of Botany, Faculty of Biological Sciences, Usmanu Danfodiyo University, P.M.B, 2346, Sokoto, Nigeri ; vol 239 ,issue (111931).

(V)

- ❖ **Vayalil ,P.K.(2002)**; Antioxidant and Antimutagenic Properties of Aqueous Extract of Date Fruit (*Phoenix dactylifera L.* Arecaceae); J. Agric. Food Chem. 50, vol 3,pages : 610–617 .

(W)

- ❖ **Wendun,D.(2019)**;Anatomie de cytologie pathologique ,Relcle of diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement collage français des pathologistes , 3^{ème} Edition .Elsevier Masson SAS France 79.447
- ❖ **WHO,(2015)**; World health organization 2015 <https://www.who.int/fr>.
- ❖ **Wu,X.,Hung,Q.,Xun,N.,Lai,J.,Luo,D.,Zhang,Q.,Su,Z.,Go,C.,etLui,y.(2019)**;An tioxidative and Antiinflammatory effect of water of acrostichum aureum lim Against ethanol induced ulcer in rats Biomed pharmacol ther vol 110 pages 554-550.
- ❖ **Willis,R.B.,Allen,P.R.(1998)**;In improved method for measuring hydrolusable tannins using potassium iodate ,the anlyst,vol 123,pages:435-439.

(Y)

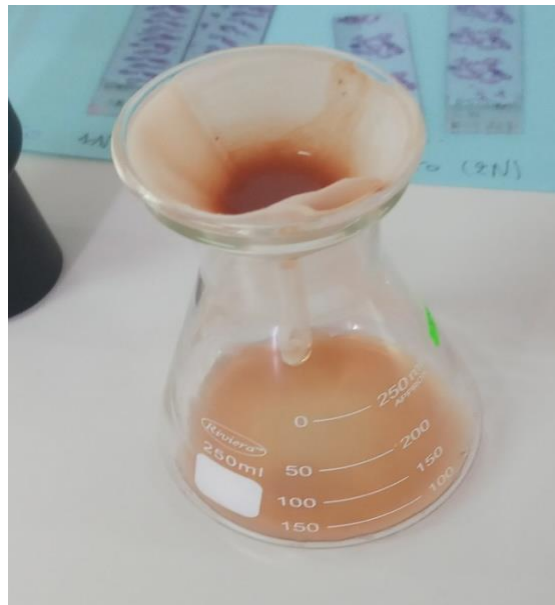
- ❖ **Yismaw, Y.E., Abdelwuhab,M., Ambikar,D.B., Yismaw,A.E., Derebe, D., et Melkam, W.(2020)** ;Phytochemical and Antiulcer Activity Screening of Seed Extract of phoenix dactylifera Lin Pyloric Ligated Rats. Clin Pharmacol. Vol 12,pages :67-73.

(Z)

- ❖ **Zaghloul, S.S., Abo-Seif, A.A., Rabeh, M.A., Abdelmohsen ,U.R.,et Messiha, B.A.S.(2019)** ; GastroProtective and Anti-Oxidant Potential of Althaea officinalis and Solanum nigrum on Pyloric Ligation/Indomethacin-Induced Ulceration in Rats. Antioxidants (Basel).vol 8, issue (11) ,pages :512.
- ❖ **Zaki,M.,Coundon,P.T.,Mcuena,R.W.,Itarriagto,L.,Chun,S.,etSchuberet,M.L.(2013)**;H.pylori actuely inhibits gastric secretion by activating C.G.RP.sensory neurons couplid to stimulation and inhibition of histamine secretion and physiol gastrointestinale liver physiol ,vol 304, pages: G715-G722.
- ❖ **Zhow,D.,Yang,Q.,Chung,T.Y.,You,L.M.,Run,D.,Hua,L.,et Siwang,W.(2020)**;gastro-protective effect of galiic a for aganist ethanol induced gastric ulcer in rats in volvement of the Na-gz(Ho-1 Signaling and anti peptic roli biomedecine and pharmacotherapy .Aci.Foci Medical university Xiam 710032 China ,vol :126 issue (110075).
- ❖ **Zohary,D.D., Hopf,M., et Weis ,E.(2012)** ;Domestication of plants in the Old World : the origin and spread of domesticated plants in Southwest Asia, Europe, and the Mediterranean Basin . 4th edition. Oxford new York . pages: 58-196 chapter 2

Annexes

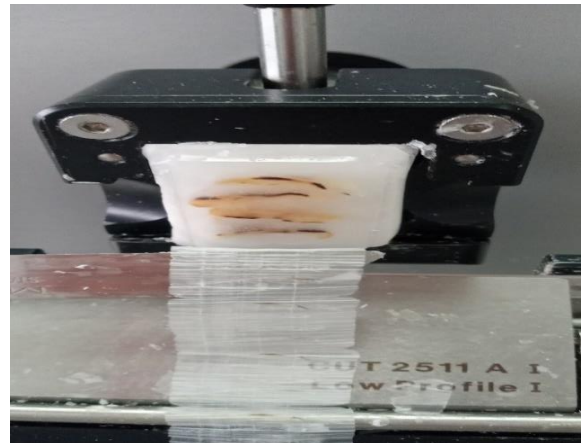
Annexe01 : Extraction de pulpe et noyau des dattes .(Filtration).



Annexe02 : Etude histologique .



Etape 01 : Imprégnation .



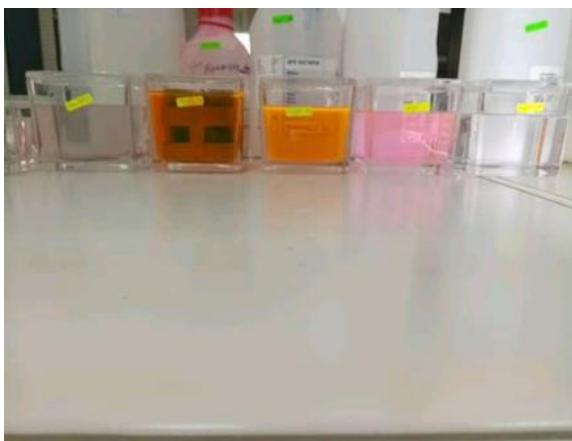
Etape 02 : Microtomie.



Etape03 :Réhydratation.



Etape04 : coloration



Etape04 :Coloration.



Etape05 :Montage.

Annexe 03 : Titrage d'acidité totale .



Annexe04 : La mise en évidence des extraits éthanolique de pulpe et de noyaux.

La mise en évidence de l'extrait éthanolique de pulpe.



La mise en évidence de l'extrait éthanolique de noyaux.



Annexe05 :PH de suc gastrique.

T+/T-	0.094		
T+/P150	0.155	T-/P150	0.786
T+/P300	0.839	T-/P300	0.479
T+/N150	0.814	T-/N150	0.380
T+/N300	0.344	T-/N300	0.100
T+/STD	0.258	T-/STD	0.980

Annexe06 : PH de surnageant de suc gastrique.

T+/T-	0.298		
T+/P150	0.143	T-/P150	0.641
T+/P300	0.681	T-/P300	0.647
T+/N150	0.335	T-/N150	0.631
T+/N300	0.451	T-/N300	0.204
T+/STD	0.219	T-/STD	0.674

Annexe 07 :Volume de suc gastrique.

T+/T-	0.004		
T+/P150	0.003	T-/P150	0.205
T+/P300	0.005	T-/P300	0.702
T+/N150	0.002	T-/N150	0.088
T+/N300	0.065	T-/N300	0.049
T+/STD	0.068	T-/STD	0.523

Annexe 08 : Volume de surnageant de suc gastrique .

T+/T-	0.049		
T+/P150	0.025	T-/P150	0.885
T+/P300	0.020	T-/P300	0.905
T+/N150	0.076	T-/N150	0.339
T+/N300	0.322	T-/N300	0.168
T+/STD	0.234	T-/STD	0.791

Annexe 09 : Acidité totale .

T+/T-	0.002		
T+/P150	0.0005	T-/P150	0.538
T+/P300	0.055	T-/P300	0.336
T+/N150	0.007	T-/N150	0.095
T+/N300	0.033	T-/N300	0.145
T+/STD	0.103	T-/STD	0.309

Annexe 10 : Index d'ulcère.

T-/P150	0.014
T-/P300	0.000
T-/N150	0.000
T-/N300	<0.0001
T-/STD	0.002