



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE de l'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT LMD 3^{ème} Cycle

DOMAINE : Sciences de la Nature et de la Vie

FILIERE : Sciences Biologiques

SPECIALITE : Pharmacologie Expérimentale

THEME

**Contribution à l'étude phytothérapeutique : neuroprotectrice,
anti-inflammatoire, anti-ulcère, antidiabétique et antioxydante
des dattes Algériennes (*Phoenix dactylifera* L.)
-Etude *in vitro* et *in vivo*-**

Présenté par :

Mme CHENINI-BENDIAB Hadjer

Devant le jury :

Président : Pr Chibani Abdelwahab

Univ de Mostaganem

Rapporteur : Pr Djebli Noureddine

Univ de Mostaganem

Examineur : Pr Belyagoubi-Benhamou Nabila

Univ Aboubakr belkaid -Tlemcen-

Examineur : Pr Kharoubi Omar

Univ Ahmed Benbela -Oran 1-

Laboratoire de « Pharmacognosie & Apy-Phytothérapie »

Année universitaire 2021-2022

« Remerciements »

« L'achèvement de ce travail mené sur plusieurs années me procure une grande satisfaction, et représente une véritable consécration d'efforts et de sacrifices, fournis lors de mon cursus »

Avant tout, je remercie ALLAH, de m'avoir permis d'atteindre cet objectif et de m'avoir donné la force et le courage d'y arriver

Je tiens à remercier vivement mon directeur de thèse le « Pr DJEBLI Noureddine », « mon mentor », de m'avoir accordé sa confiance, son aide, et sa disponibilité pour la réalisation de ce travail. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de sa grande compétence, de son professionnalisme, son dynamisme, et de sa bienveillance à mon égard. Je voudrais lui assurer mon estime et ma profonde gratitude.

Je suis très honorée de la présence des membres du jury et je tiens à remercier :

Monsieur le Pr CHIBANI de l'université de Mostaganem de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, et pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Toute en lui adressant mon immense estime et respect.

Madame la Pr BELYAGOUBI-BENHAMOU de l'université de Tlemcen, pour sa participation à ce jury de thèse en qualité d'examinatrice et pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail. En tenant à lui montrer ma sincère gratitude.

Monsieur le Pr KHAROUBI de l'université d'Oran, pour l'intérêt qu'il a manifesté en participant en qualité d'examineur à ce jury, et d'avoir apporté ses connaissances scientifiques au profit de l'expertise de ma thèse. Je lui adresse ma haute considération.

Je remercie Pr KOLAYLI de l'université de Trabzon –Turquie- pour l'accueil qu'elle m'a attribuée au sein de son laboratoire de recherche, et d'avoir partagé avec moi ses connaissances afin de compléter mon travail. Tout en lui exprimant ma sincère gratitude pour sa disponibilité et son soutien tout au long de mon stage. Sans oublier le doctorant KARA YAKUB, qui m'a énormément aidée lors de mes expériences au laboratoire.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Takerli Ibtissem, médecin spécialiste en anatomopathologie, pour l'aide qu'elle m'a apportée dans l'interprétation histopathologique de mes résultats de recherches. Ainsi que de m'avoir ouvert les portes de son laboratoire, dont le plateau technique m'a été d'un grand apport.

Merci également au Dr SEBAAT, médecin spécialiste en hématologie, pour son aide précieuse et sa disponibilité.

Je souhaite remercier tous mes amis et collègues ; enseignants et doctorants du laboratoire « Pharmacognosie et Apy-phytothérapie » pour leur soutien et leur gentillesse. En particulier la doctorante Melle Taleb Rabiaa ElAdouaia, pour sa sympathie et son aide.

Je voudrais également remercier l'ingénieure de laboratoire « Pharmacognosie et Apy-phytothérapie » Mme MEDJAHED Wahiba pour son attention, son amabilité, et qui m'a permis de travailler dans de bonnes conditions grâce à son professionnalisme.

Je ne veux pas oublier de remercier les étudiants en master de la spécialité « Pharmacotoxicologie » promotions 2018-2019-2020-2021 pour leur contribution à la réalisation de mes travaux de recherche en particulier *in vivo*.

Un grand merci également à l'illustre famille de phoeniciculteur « AIDI Mosbah et fils », de la région de Tolga, wilaya de Biskra, pour leur générosité et leur contribution tant que notre fournisseur de dattes (Deglet Nour).

Ces remerciements seraient incomplets s'ils ne mentionnaient pas tous les membres de ma famille qui m'ont aidée, épaulée et réconfortée tout le long de ce travail, en particulier :

Mes très chers parents, mes premiers modèles, mon assurance et mes premiers soutiens

Mon mari et mes enfants, mon équilibre et mon bonheur

Mes sœurs, mon refuge et ma ressource

Mon frère, ma protection

Mes beaux-parents, mes seconds parents

Ma belle-sœur et ses enfants, ma quiétude et mon harmonie

Ma meilleure amie, ma confidente.

Résumé

Le fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.) représente un patrimoine national, par ses qualités gustatives et nutritives, mais pas seulement, grâce à sa richesse en composés phytochimiques actifs, il pourrait être considéré comme un nouveau potentiel thérapeutique. Pour ces raisons, ce produit naturel a fait l'objet de notre étude. En premier lieu une analyse phytochimique des extraits de pulpes et de noyaux de dattes a été réalisée par détermination de la teneur des composés phénoliques tels que les phénols totaux, les flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables par les méthodes colorimétriques. Une analyse chromatographique du profil des acides phénols et des flavonoïdes a été également effectuée par HPLC-UV, ainsi que des sucres à l'aide d'un détecteur d'indice de réfraction (RID) avec HPLC. En second, des évaluations *in vivo* des activités biologiques telles que ; antioxydante, antiinflammatoire, antidiabétique, antiulcéreuse et neuroprotectrice ont été réalisées pour les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes. Les résultats de l'investigation phytochimique ont mis en évidence la richesse des noyaux de dattes en composés phénoliques. L'analyse par HPLC-UV a révélé la présence de 13 et 11 acides phénols et flavonoïdes dans les extraits éthanoliques de pulpe et de noyaux de dattes respectivement avec différentes concentrations. Alors que les teneurs en glucose, fructose et saccharose étaient plus importantes dans l'extrait de pulpes de dattes. Les résultats des évaluations *in vivo* des activités biologiques étudiées par les différents paramètres investigués à savoir ; les pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème pour l'activité antiinflammatoire, la glycémie et l'évolution pondérale pour l'activité antidiabétique, la fonction rénale et hépatique pour l'activité antioxydante, l'indice d'ulcère et le pourcentage d'inhibition gastrique pour l'activité antiulcéreuse et les tests de comportement et de mémoire pour l'activité anti Alzheimer, ont indiqué des effets prophylactiques et /ou curatifs des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes. Ces données ont été soutenues et confirmées par des examens histologiques établis sur les organes cibles de chaque pathologie tels que la patte, le pancréas, le foie, les reins, l'estomac et le cerveau. Cette recherche a permis de démontrer le potentiel thérapeutique de pulpes et de noyaux de dattes Algériennes (*P. dactylifera* L.), qui pourrait être éventuellement exploité dans le développement de nouvelles formulations pharmaceutiques.

Mots clés : *Phoenix dactylifera* L., antioxydant, antiinflammatoire, antidiabétique, anti-ulcère, neuroprotecteur.

Abstract

The date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) represents a national heritage, by its gustatory and nutritional qualities, but not only, owing to its richness in active phytochemical compounds, it could be considered as a new therapeutic potential. For these reasons, this natural product was the object of our study. Firstly, a determination of the phytochemical composition of date pulps and seeds was carried out by determining the content of phenolic compounds such as total phenols, flavonoids, condensed tannins and hydrolysable tannins by colorimetric methods. A chromatographic analysis was also performed of the phenolic acids and flavonoids profile by HPLC-UV, as well as an analysis of sugars using a refractive index detector (RID) with HPLC. Secondly, in vivo evaluations of biological activities such as; antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, antiulcer and neuroprotective were carried out for the aqueous date pulps and seeds extracts. The results of the phytochemical investigation highlighted the richness of date seeds in phenolic compounds. The HPLC-UV analysis revealed the presence of 13 and 11 phenolic acids and flavonoids in the ethanolic date pulps and seeds extracts respectively with different concentrations. While the contents of glucose, fructose and sucrose were more important in the date pulps extract. The results of the in vivo evaluations of the biological activities studied by the different parameters investigated such as; the percentages of increase and inhibition of edema for the anti-inflammatory activity, the glycaemia and the weight evolution for the antidiabetic activity, the renal and hepatic function for the antioxidant activity, the index of ulcer and the percentage of inhibition for the antiulcer activity and the tests of behaviour and memory for the anti-Alzheimer's activity, indicated prophylactic and/or curative effects of the aqueous date pulps and seeds extracts. This was confirmed by histological examinations established on the target organs of each disease like paw tissue, pancreas, liver, kidney, stomach and brain. This research has demonstrated the therapeutic potential of Algerian dates (*P. dactylifera* L.), which could be exploited in the development of new pharmaceutical formulations.

Key words: *Phoenix dactylifera* L., antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, anti-ulcer, neuroprotective.

المخلص

يمثل التمر إرثاً وطنياً، من خلال مذاقه وصفاته الغذائية، ولكن ليس فقط، بفضل ثرائه في المركبات الكيميائية النباتية النشطة، يمكن اعتباره إمكانات علاجية جديدة. لهذه الأسباب، كان هذا المنتج الطبيعي موضوع دراستنا. أولاً، تم تحديد التركيب الكيميائي النباتي للب التمر وأحجاره عن طريق تحديد محتوى المركبات الفينولية مثل الفينولات الكلية والفلافونويدات والعفص المكثف والتانينات القابلة للتحلل بالماء باستخدام طرق القياس اللوني. تم إجراء تحليل كروماتوغرافي أيضاً لملف أحماض الفينول والفلافونويد بـ HPLC-UV وكذلك تحليل السكريات باستعمال كاشف معامل الانكسار (RID) مع HPLC. ثانياً، التقييمات في الجسم الحي للأنشطة البيولوجية مثل؛ مضادات الأكسدة والالتهابات والسكري ومضادات القرحة والوقاية العصبية للمستخلصات المائية للب وحجارة التمر. أظهرت نتائج الدراسة الكيميائية النباتية ثراء نوى التمر في المركبات الفينولية. كشف التحليل الكروماتوغرافي عن وجود 13 و 11 حمض فينول وفلافونويد في المستخلصات الايثانولية من لب وحببات التمر على التوالي بتركيزات مختلفة. بينما كانت مستويات الجلوكوز والفركتوز والسكروز أعلى في مستخلص لب التمر. نتائج التقييمات في الجسم الحي للأنشطة البيولوجية التي تمت دراستها من خلال المعايير المختلفة التي تم فحصها، وهي؛ النسب المئوية لزيادة وتنشيط الودمة للنشاط المضاد للالتهابات، ونسبة السكر في الدم وتغير الوزن للنشاط المضاد لمرض السكر، والوظيفة الكلوية والكبدية للنشاط المضاد للأكسدة، ومؤشر القرحة، ونسبة تنشيط النشاط المضاد للقرحة واختبارات السلوك والذاكرة لمضاد الزهايمر، تم توضيح التأثيرات الوقائية و / أو العلاجية للمستخلصات المائية من لب وحجر التمر. تم تأكيد ذلك من خلال الفحوصات النسيجية التي أجريت على الأعضاء المستهدفة لكل مرض مثل نسيج المخ والبنكرياس والكبد والكلية والمعدة والدماغ. أظهر هذا البحث الإمكانيات العلاجية للتمر الجزائرية، والتي يمكن استغلالها في تطوير تركيبات دوائية جديدة.

الكلمات المفتاحية التمر، مضادات الأكسدة، المضادة للالتهابات، المضادة للسكري، المضادة للقرحة، وافي الأعصاب

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de génération des espèces réactives de l'oxygène	08
Figure 2 : Carte géographique des 10 pays producteurs de dattes dans le monde en 2014....	32
Figure 3 : L'anatomie du fruit dattier	33
Figure 4 : A -Localisation géographique de la wilaya de Biskra -Algérie (région de Tolga) B - Photo du palmier dattier.....	39
Figure 5 : Photo du fruit dattier ; (A) Pulpes de dattes, (B) Noyaux de dattes	40
Figure 6 : Courbes d'étalonnages. A : acide gallique, B : Quercétine, C : Catéchine, D : Acide tannique.	46
Figure 7 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique de pulpes de dattes	48
Figure 8 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes	48
Figure 9 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique du fruit dattier	48
Figure 10 : Capacité de piégeage du radical libre DPPH (Trolox)	64
Figure 11 : Capacité de piégeage du radical libre DPPH. A : extrait de pulpes ; B : extrait de noyaux.....	64
Figure 12 : Courbe d'étalonnage du sulfate ferreux heptahydraté ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$).....	65
Figure 13 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la protéine C-réactive (CRP).	68
Figure 14 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la protéine C-réactive (CRP).	68
Figure 15 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de glutamate- oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP).	69
Figure 16 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de glutamate- oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP).	70
Figure 17 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine.....	70
Figure 18 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine	71
Figure 19 : Aspect macroscopique du foie et des reins. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).	73

Figure 20 : Aspect macroscopique du foie et des reins. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).	74
Figure 21 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD)	76
Figure 22 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).....	77
Figure 23 : Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD)	79
Figure 24 : Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).	80
Figure 25 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD).....	89
Figure 26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD).....	90
Figure 27 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD).....	91
Figure 28 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de	

dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD).....	92
Figure 29 : Photomicrographie représentative du tissu de pattes des souris. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). C : groupe contrôle ; TI : groupe témoin ; STD : groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg ; EPD1, EPD2 et EPD3 : groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 100, 200 et 300mg/kg respectivement.	93
Figure 30 : Photomicrographie représentative du tissu de pattes des souris. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). C : groupe contrôle ; TI : groupe témoin ; STD : groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg ; END1, END2 et END3 : groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 100, 200 et 300mg/kg respectivement.....	94
Figure 31 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la consommation d'eau chez les rats diabétiques induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation.	102
Figure 32 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la consommation d'eau chez les rats diabétiques induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation.	103
Figure 33 : (A) Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie à jeun durant l'expérimentation (8semaines). (B) Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie plasmatique à jeun après 8 semaines d'expérimentation.	104
Figure 34 : (A) Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie à jeun durant l'expérimentation (8semaines). (B) Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie plasmatique après 8 semaines d'expérimentation.	105
Figure 35 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), lipoprotéines de haute densité (HDL) et lipoprotéines de basse densité (LDL) sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ	106
Figure 36 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), lipoprotéines de haute densité (HDL) et lipoprotéines de basse densité (LDL) sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ	107
Figure 37 : Photomicrographie du tissu pancréatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).	110
Figure 38 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).	112

Figure 39 : Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).	114
Figure 40 : Photomicrographie du tissu pancréatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).	116
Figure 41 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD)	118
Figure 42 : Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).	120
Figure 43 : Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (U-EPD1), 300mg/kg (U-EPD2) et du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU).	133
Figure 44 : Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1), 300mg/kg (U-END2) et du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU).....	133
Figure 45 : Aspect macroscopique de la totalité de l'estomac chez le modèle d'ulcère gastrique induit par 0.6MHCl/80% Ethanol.	136
Figure 46 : Photomicrographie de l'estomac coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin de l'ulcère gastrique (TU), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : U-EPD1 (150mg/kg), U-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD).....	138
Figure 47 : Photomicrographie de l'estomac coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin de l'ulcère gastrique (TU), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : U-END1 (150mg/kg), U-END2 (300mg/kg), groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD).....	139
Figure 48 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique.	150

Figure 49 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la consommation de solution. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique	150
Figure 50 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique	151
Figure 51 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la consommation de solution. A : période pré-thérapeutique. B : période thérapeutique.....	151
Figure 52 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique	152
Figure 53 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique	153
Figure 54 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du double compartiment noir/blanc). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique	154
Figure 55 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	154
Figure 56 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt).	155
Figure 57 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique	156
Figure 58 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	156
Figure 59 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du compartiment noir/blanc). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	157
Figure 60 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	158
Figure 61 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt) après la période thérapeutique.	158

Figure 62 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.....	162
Figure 63 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de de référence conditionnée). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	163
Figure 64 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Distinction de position). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	164
Figure 65 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)).....	165
Figure 66 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR))	166
Figure 67 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.....	167
Figure 68 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de de référence conditionnée). (A) : période pré-thérapeutique. (B)	168
Figure 69 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Distinction de position). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique.	169
Figure 70 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)).....	170
Figure 71 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)).	171
Figure 72 : Photomicrographie du cortex cérébrale et l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40).C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg.....	177
Figure 73 : Photomicrographie du cortex cérébrale et l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40).C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg.....	179

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie de <i>Phoenix dactylifera</i> L.....	32
Tableau 2 : Contenu nutritionnel de pulpes de dattes	34
Tableau 3 : Contenu nutritionnel de noyaux de dattes	35
Tableau 4 : Analyses phytochimiques qualitatives des extraits aqueux et éthanolique de pulpes et de noyaux de dattes	45
Tableau 5 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits aqueux et éthanoliques de pulpes de dattes.	46
Tableau 6 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits aqueux et éthanoliques de noyaux de dattes.	47
Tableau 7 : Profil phénolique des extraits éthanoliques de pulpes, noyaux et fruit dattier par RP-HPLC-UV (mg/g MV).....	50
Tableau 8 : Teneurs en sucres dans l'extrait de pulpes de dates par HPLC-RID (%/100g MV)	51
Tableau 9 : Résultats du test de toxicité chez les souris NMRI	57
Tableau 10 : Résultats du test de toxicité chez les rats Wistar	57
Tableau 11 : Concentrations SC50 (mg/ml) provoquant le piégeage de 50% du radical libre DPPH des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes, ainsi que le Trolox.....	65
Tableau 12 : Potentiel antioxydant de la réduction ferrique (FRAP) des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes	66
Tableau 13 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques (Phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables) et l'activité antioxydante (DPPH et FRAP).....	67
Tableau 14 : Corrélation bivariée entre les composants phénoliques (TP : Phénols totaux, TF : Flavonoïdes totaux, TC : Tanins condensés, TH : Tanins hydrolysables) et la CRP, fonction hépatique (TGO, TGP) et rénal (Urée, Créatinine)	72
Tableau 15 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine.....	102
Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine.....	103
Tableau 17 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP), urée et créatinine chez des rats diabétiques induits par le STZ.....	108

Tableau 18 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP), urée et créatinine chez des rats diabétiques induits par le STZ.....	108
Tableau 19 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques et la glycémie	109
Tableau 20 : Effet de l'extrait aqueux de pulpe de dattes sur le volume gastrique, le pH et l'acidité totale.....	131
Tableau 21 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le volume gastrique, le pH et l'acidité totale.....	131
Tableau 22 : Corrélation entre le pH, volume gastrique et l'acidité totale	132
Tableau 23 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques (Phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables), l'indice d'ulcère et le pourcentage de protection gastrique.....	134
Tableau 24 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 1 ^{ère} phase	159
Tableau 25 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 2 ^{ème} phase	160
Tableau 26 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 3 ^{ème} phase	160
Tableau 27 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 4 ^{ème} phase	161
Tableau 28 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 1er jour d'apprentissage	172
Tableau 29 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 2 ^{ème} jour d'apprentissage	173
Tableau 30 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 3 ^{ème} jour d'apprentissage	174
Tableau 31 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 4 ^{ème} jour d'apprentissage	175
Tableau 32 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 5 ^{ème} jour (test)	176

Abréviations

Abv	Désignation	Abv	Désignation
% INH	Pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte	ERN	Espèces réactives de l'azote
%AUG	Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte	FAO	Organisation pour l'alimentation et l'agriculture
%PG	Pourcentage de protection gastrique	FeCl₃	Chlorure de fer
ACh	Acétylcholine	FeIII-TPTZ	Complexe ferrique-tripyridyltriazine
AChE	Enzyme acétylcholinestérase	FeSO₄.7H₂O	Sulfate ferreux heptahydraté
AChT	Enzyme acétyle cholinetransférase	FID	Fédération internationale du diabète
ADA	Association Américaine de Diabète	FRAP	Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique
ADN	Acide désoxyribonucléique	GPx	Glutathion peroxydase
ADO	Antidiabétiques oraux	<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens	H₂SO₄	Acide sulfurique
ALAT	Alanine-Amino-Transférase	HCl	Acide hypochloreux
AlCl₃	Trichlorure d'aluminium	HClO	Acide chlorhydrique
ARN	Acide ribonucléique	HDL	Lipoprotéines de haute densité
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase	HgCl₂	Chlorure de mercure
BChE	Enzyme butyrylcholinestérase	HO-	Radical hydroxyle
C₄H₆O₃	Anhydride acétique	HPLC	Chromatographie liquide haute performance
CAPE	Ester de l'acide caféique et du 2-phényléthanol)	HPLC-RID	HPLC avec détecteur d'indice de réfraction
CAT	Catalase	IACUCs	Comités institutionnels de protection et d'utilisation des animaux
CCl₄	Tétrachlorure de carbone	IC₅₀ (EC₅₀)	Concentration inhibitrice à 50%
COX-1	Cyclo-oxygénases-1	IFCC	International Federation of Clinical. Chemistry
COX-2	Cyclo-oxygénases-2	IL	Interleukine
CRP	Protéine réactive-C	IP	Intra-péritonéale
CT	Cholestérol total	IU	Indice d'ulcère
DID	Diabète insulino-dépendant		
DM	Dégénérescence maculaire		
DNID	Diabète non insulino-dépendant		
DPPH	2,2-diphényl-1- picrylhydrazil.		
DS	Diabète sucré		
DT1	Diabète de type 1		

Abv	Désignation	Abv	Désignation
ERO	Espèces réactives de l'oxygène	PNN	Polynucléaires neutrophiles
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons	r	Coefficient de corrélation (r de Pearson)
LDL	Lipoprotéines de basse densité	R	Coefficient de corrélation (R de Sperrman)
LOX	Lipoxygénases	RP-HPLC-	Chromatographie liquide haute performance en phase inversée
MA	Maladie d'Alzheimer	UV	Standard de déviation
MF	Matière fraîche	SD	Système nerveux central
MN	Maladies neurodégénératives	SNC	Superoxyde dismutase
MP	Maladie de Parkinson	SOD	Statistical Package for the Social Sciences
MPO	Myéloperoxydase	SPSS	Streptozotocine
MRAC	Maladies rénales aiguës et chroniques	STZ	Triglycérides
MS	Matière sèche	TG	Glutamate-Oxaloacetate-Transaminase
MSR	Mémoire spatiale de référence conditionnée	TGO	Glutamate-Pyruvate-Transaminase
MST	Mémoire spatiale de travail	TGP	Facteur de Nécrose Tumorale
MV	Matière végétale	TNFα	Ulcère gastrique
N₂O₃	Trioxyde de diazote	UG	
NaOH	Hydroxyde de sodium		
NH₄OH	Ammoniaque		
NMRI	Institut médical Naval de recherché		
-NO	Oxyde nitrique		
NO₂	Dioxyde d'azote		
NOX	NADPH oxydase		
O.N.A.B	Office Nationale des Aliments et du bétail.		
O₂•-	Radical superoxyde		
O₃	Ozone		
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques		
OMS	Organisation mondiale de la Santé		
ONOO	Peroxynitrite		
PA	Plaques amyloïdes		
PD	Palmier dattier		

Table de matières

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

1^{ère} Partie : Revue Bibliographique

Chapitre I : Pathologies investiguées

I.1. Stress oxydant

I.1.1. Généralités	06
I.1.2. Espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN)	06
I.1.3. Origines des espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	07
I.1.3.1. Sources endogènes	07
I.1.3.2. Sources exogènes	07
I.1.4. Mécanismes de génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO)	07
I.1.5. Stress oxydant et dommages moléculaires	08
I.1.6. Stress oxydant et pathologies	09
I.1.7. Systèmes de défense antioxydant	09

I.2. Inflammation

I.2.1. Généralités	10
I.2.2. Mécanismes de la réponse inflammatoire.....	10
I.2.3. Marqueurs inflammatoires	11
I.2.4. Cellules de la réponse inflammatoire	11
I.2.5. Réponses inflammatoires et pathologies	12

I.3. Diabète

I.3.1. Généralités	13
I.3.2. Classification et physiopathologie	14
I.3.2.1. Diabète de type1 (DT1)	14
I.3.2.2. Diabète de type2 (DT2).....	15

I.4. Ulcère gastroduodéal

I.4.1. Généralités	16
I.4.2. Physiopathologie	17

I.5. Alzheimer

I.5.1. Généralités	18
I.5.2. Hypothèses de la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer	19

Chapitre II : Traitement

II.1. Traitements synthétiques usuels et leurs effets secondaires

II.1.1. Antioxydants	21
II.1.2. Antiinflammatoires	21
II.1.3. Antidiabétiques	22
II.1.4. Antiulcéreux	23
II.1.5. Anti-Alzheimer	24

II.2. Traitements naturels

II.2.1. Composés antioxydants	24
II.2.1.1. Vitamine C (acide ascorbique).....	24
II.2.1.2. Vitamine E (α -tocophérol)	25
II.2.1.3. Caroténoïdes (vitamine A).....	25
II.2.1.4. Minéraux	25
II.2.1.5. Polyphénols	25
II.2.2. Quelques plantes médicinales pourvues d'activités thérapeutiques	26
II.2.2.1. Activité antioxydante	27
II.2.2.2. Activité antiinflammatoire.....	27
II.2.2.3. Activité antidiabétique.....	28
II.2.2.4. Activité antiulcéreuse	29
II.2.2.5. Activité Neuroprotectrice (AntiAlzheimer)	30

Chapitre III : Phoenix dactylifera L. & Fruit dattier

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

III.1.1. Généralités	31
III.1.2. Classification	32
III.1.3. Distribution géographique	32

III.2. Fruit dattier

III.2.1. Généralités	33
III.2.2. Importance nutritionnelle de pulpes et noyaux de dattes	34
III.2.3. Substances phytochimiques dans les pulpes et noyaux de dattes	35
III.2.3.1. Flavonoïdes	36
III.2.3.2. Acides phénoliques	36
III.2.3.3. Caroténoïdes	37
III.2.3.4. Phytostérols et phytoestrogènes	37

III.2.4. Effets thérapeutiques de pulpes et de noyaux de dattes	37
III.2.4.1. Effet antioxydant	37
III.2.4.2. Effet antifongique	38
III.2.4.3. Effet anti-cancérigène et antimutagène	38

2^{ème} Partie : Etude expérimentale

Axe I : Composition Phytochimique

I.1. Introduction	39
I.2. Matériels et méthodes	
I.2.1. Matériel végétal	39
I.2.2. Préparation des extraits bruts	40
I.2.3. Analyses phytochimiques	41
I.2.3.1. Analyses phytochimiques qualitatives	41
I.2.3.2. Analyses quantitatives	42
I.2.3.2.1. Détermination de la teneur en phénols totaux	42
I.2.3.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux	42
I.2.3.2.3. Détermination de la teneur en tannins condensés.....	43
I.2.3.2.4. Détermination de la teneur des tannins hydrolysables	43
I.2.3.3. Profil phénolique (RP-HPLC-UV).....	43
I.2.3.4. Profil des sucres (HPLC-RID)	44
I.3. Résultats	
I.3.1. Analyses phytochimiques	44
I.3.1.1. Analyses phytochimiques qualitatives	44
I.3.1.2. Analyses phytochimiques quantitatives	45
I.3.1.3. Profil phénolique	47
I.3.1.4. Profil des sucres	51
I.4. Discussion	51

Axe II : Activités biologiques

Chapitre I : Matériel animal & tests de toxicité

I.1. Matériel animal	56
I.2. Tests de toxicité	56
I.2.1. Test de toxicité chez les souris	56
I.2.2. Test de toxicité chez les rats	57

I.3 Résultats des tests de toxicité	57
I.4. Discussion	58

Chapitre II : Activité Antioxydante

II.1. Matériels et méthodes

II.1.1. Détermination de l'activité antioxydante <i>in vitro</i>	59
II.1.1.1. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil).....	59
II.1.1.2. Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique (FRAP)	59
II.1.2. Détermination de l'activité antioxydante <i>in vivo</i>	60
II.1.2.1. Répartition des lots d'expérimentation	60
II.1.2.2. Thérapeutique	60
II.1.2.3. Induction du stress oxydatif.....	60
II.1.2.4. Paramètres étudiés	60
II.1.2.4.1. Dosage de la protéine C-réactive (CRP).....	60
II.1.2.4.2. Fonction hépatique	61
II.1.2.4.3. Fonction rénale	61
II.1.2.4.4. Aspect macroscopique du foie et des reins	61
II.1.2.4.5. Etude histologique	61
II.1.2.5. Analyse statistique	63

II.2. Résultats

II.2.1. Activité antioxydante <i>in vitro</i>	64
II.2.1.1. Piégeage du radical libre DPPH	64
II.2.1.2. Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique (FRAP)	65
II.2.1.3. Corrélation bivariée entre les teneurs en composés phénoliques et l'activité antioxydante	66
II.2.2. Activité antioxydante <i>in vivo</i>	
II.2.2.1. La protéine C-réactive (CRP)	67
II.2.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	67
II.2.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	68
II.2.2.2. Fonction hépatique	69
II.2.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	69
II.2.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	69
II.2.2.3. Fonction rénale.....	70
II.2.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	70

II.2.2.3.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	71
II.2.2.4. Corrélation bivariée entre les composants phénoliques et la CRP, fonction hépatique et rénale	71
II.2.2.5. Aspect macroscopique du foie et des reins	72
II.2.2.5.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	72
II.2.2.5.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	74
II.2.2.6. Examen histologique	75
II.2.2.6.1. Examen histologique du tissu hépatique	75
II.2.2.6.2. Examen histologique du tissu rénal	78
II.3. Discussion	81

Chapitre III : Activité Antiinflammatoire

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1. Répartition des lots d'expérimentation et traitement	87
III.1.2. Induction de l'inflammation	87
III.1.3. Paramètres étudiés	87
III.1.3.1. Mesure de l'œdème de la patte	87
III.1.3.2. Etude histologique	88
III.1.4. Analyse statistique	88

III.2. Résultats

III.2.1. Augmentation (%AUG) et Inhibition (%INH) de l'œdème de la patte	89
III.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	89
III.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	90
III.2.2. Etude histologique	92
III.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	92
III.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	94

III.3. Discussion	95
--------------------------------	----

Chapitre IV : Activité Antidiabétique

IV.1. Matériels et méthode

IV.1.1. Répartition des lots d'expérimentation	99
IV.1.2. Induction du diabète	99
IV.1.3. Thérapeutique	99
IV.1.4. Paramètres étudiés	100
IV.1.4.1. Evolution pondérale et consommation d'eau	100

IV.1.4.2. La glycémie	100
IV.1.4.3. Bilan lipidique	100
IV.1.4.4. Fonction hépatique	100
IV.1.4.5. Fonction rénale	100
IV.1.4.6. Examen histologique	101
IV.1.5. Analyse statistique	101
IV.2. Résultats	
IV.2.1. Evolution pondérale et consommation d'eau	101
IV.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	101
IV.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	102
IV.2.2. La glycémie	104
IV.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	104
IV.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	105
IV.2.3. Bilan lipidique	105
IV.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	105
IV.2.3.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	106
IV.2.4. Fonction hépatique et fonction rénale	107
IV.2.4.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	107
IV.2.4.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	108
IV.2.5. Corrélation bivariée entre les composants phénoliques et la glycémie	109
IV.2.6. Examen histologique	109
IV.2.6.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes.....	109
IV.2.6.1.1. Tissu pancréatique	109
IV.2.6.1.2. Tissu hépatique	111
IV.2.6.1.3. Tissu rénal	113
IV.2.6.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	115
IV.2.6.2.1. Tissu pancréatique	115
IV.2.6.2.2. Tissu hépatique	117
IV.2.6.2.3. Tissu rénal	119
IV.3. Discussion	121

Chapitre V : Activité Antiulcéreuse

V.1. Matériels et méthode

V.1.1. Répartition des lots d'expérimentation	128
---	-----

V.1.2. Thérapeutique	128
V.1.3. Induction d'ulcère gastrique	128
V.1.4. Paramètres étudiés	129
V.1.4.1. Volume et pH du suc gastrique.....	129
V.1.4.2. Acidité totale	129
V.1.4.3. Indice d'ulcère (IU) et pourcentage de protection gastrique (%PG)	129
V.1.4.4. Analyse macroscopique de l'estomac	130
V.1.4.5. Histologie de l'estomac	130
V.1.5. Analyse statistique	130
V.2. Résultats	
V.2.1. pH, volume gastrique et acidité totale	130
V.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	130
V.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	131
V.2.1.3. Corrélation entre le pH, volume gastrique et l'acidité totale	132
V.2.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique	132
V.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	132
V.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	133
V.2.3. Corrélation bivariée entre les composés phénoliques, l'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique	134
V.2.4. Analyse macroscopique de l'estomac	134
V.2.5. Histologie de l'estomac.....	137
V.3. Discussion	140

Chapitre VI : Activité Anti-Alzheimer

VI.1. Matériels et méthodes

VI.1.1. Répartition des lots d'expérimentation	145
VI.1.2. Induction de l'Alzheimer	145
VI.1.3. Thérapeutique	145
VI.1.4. Paramètres étudiés	146
VI.1.4.1. Evolution pondérale et consommation de solutions	146
VI.1.4.2. Tests de comportement neurologique	146
VI.1.4.2.1. Test de l'activité locomotrice	146
VI.1.4.2.2. Test de curiosité (test de trous)	146
VI.1.4.2.3. Epreuve d'anxiété	146

VI.1.4.2.3.1. Test de double compartiment noir/blanc	146
VI.1.4.2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée	147
VI.1.4.2.4. Test de Persolt (test de la nage forcée)	147
VI.1.4.3. Tests de mémoire.....	147
VI.1.4.3.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras	147
VI.1.4.3.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	147
VI.1.4.3.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	148
VI.1.4.3.1.3. Distinction de position	148
VI.1.4.3.2. Piscine de Morris	148
VI.1.4.4. Histologie du cerveau	149
VI.1.5. Analyse statistique	149
VI.2. Résultats	
VI.2.1. Evolution pondérale et consommation de solutions	149
VI.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	149
VI.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	151
VI.2.2. Tests de comportement neurologique	152
VI.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	152
VI.2.2.1.1. Activité locomotrice.....	152
VI.2.2.1.2. Test de curiosité (test de trous)	152
VI.2.2.1.3. Epreuve d'anxiété	153
VI.2.2.1.3.1. Test de double compartiment noir/blanc	153
VI.2.2.1.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée	154
VI.2.2.1.4. Test de Persolt (test de la nage forcée)	155
VI.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	155
VI.2.2.2.1. Activité locomotrice.....	155
VI.2.2.2.2. Test de curiosité (test de trous)	156
VI.2.2.2.3. Epreuve d'anxiété	157
VI.2.2.2.3.1. Test de double compartiment noir/blanc	157
VI.2.2.2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée	157
VI.2.2.2.4. Test de Persolt (test de la nage forcée)	158
VI.2.3. Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique.....	159
VI.2.4. Tests de mémoire.....	161
VI.2.4.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes	161
VI.2.4.1.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras	161

VI.2.4.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	161
VI.2.4.1.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	162
VI.2.4.1.1.3. Distinction de position	164
VI.2.4.1.2. Piscine de Morris	165
VI.2.4.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	165
VI.2.4.1.2.2. Mémoire spatiale de de référence conditionnée (MSR).....	165
VI.2.4.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	166
VI.2.4.2.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras	166
VI.2.4.2.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	166
VI.2.4.2.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	167
VI.2.4.2.1.3. Distinction de position	168
VI.2.4.2.2. Piscine de Morris	170
VI.2.4.2.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	170
VI.2.4.2.2.2. Mémoire spatiale de de référence conditionnée (MSR).....	170
VI.2.5. Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique.....	171
VI.2.6. Histologie du cerveau	176
VI.2.6.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes.....	176
VI.2.6.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes	178
VI.3. Discussion	180
Conclusion générale	187
Références bibliographiques	190

Introduction générale

Introduction générale

De nombreuses pathologies aux répercussions très lourdes sur la vie et la santé humaine sont considérées comme les maux du siècle, telles que les maladies neurodégénératives, le diabète et l'ulcère gastroduodéal. Aujourd'hui, de plus en plus de facteurs environnementaux liés à l'activité humaine et au mode de vie moderne sont responsables de la génération du stress oxydatif. Ce facteur agressif a une grande capacité à endommager presque tous les composants cellulaires (lipides, protéines, ADN), ce qui explique son implication dans l'induction et/ou l'amplification de plusieurs pathologies (**Roussel et Ferry, 2002**), telles que ; le cancer (**Kinnula et Crapo, 2004**), les maladies cardiovasculaires (**Singh et Jialal, 2006**), les troubles neuraux (**Sas et al., 2007**), la maladie d'Alzheimer (**Smith et al., 2000**), le diabète (**Al-Mamary et al., 2014**), les maladies du foie (**Arteel, 2003**), l'ulcère gastrique (**Ramakrishna et al., 1997**), l'insuffisance rénale (**Gado et Aldahmash, 2013**) et le vieillissement (**Hyun et al., 2006**). Le processus inflammatoire est pratiquement impliqué dans la physiopathologie de la plupart des maladies suscitées (**Tungmunnithum et al., 2018**). En effet, différentes pathologies fournissent de multiples exemples de réactions inflammatoires dont le tableau est très variable en fonction de leur étiologie, du terrain sur lequel elles surviennent, et de leurs modalités évolutives.

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre l'action de l'oxygène réactif et la capacité du système biologique à détoxifier rapidement les intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages qui en résultent. Les causes du stress oxydatif sont soit l'augmentation de la production de radicaux libres ou soit une diminution de l'activité des défenses antioxydantes ou les deux (**Valko et al., 2007 ; Chidi et al., 2020**). Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont nécessaires au métabolisme normal et agissent comme des facteurs de signalisation spécifiques dans des conditions physiologiques (**Finkel et al., 2000 ; Cao et al., 2020**). Cependant, un excès de radicaux libres est capable de réagir avec les lipides membranaires, les acides nucléiques, les protéines, les enzymes et d'autres petites molécules, ce qui entraîne des dommages cellulaires et une susceptibilité accrue à l'inactivation des enzymes (**Li et al., 2014**). Ces altérations peuvent être prévenues ou entravées par l'inhibition de l'initiation ou de la progression de la réaction en chaîne oxydative (**Gerber et al., 2002**). Les antioxydants synthétiques et naturels ont été décrits pour gérer ces effets en interrompant l'action de leurs ions métalliques catalytiques (**Robak et al., 1995**). Les antioxydants synthétiques sont efficaces mais ont été associés à divers effets secondaires (**Sasaki et al., 2002**).

L'inflammation est un processus normal dans l'organisme humain et animal, elle agit pour éliminer les infections et favoriser la cicatrisation des plaies (**Liu et al., 2019**). C'est un mécanisme complexe, constitué d'une cascade d'événements séquentiels dans le tissu pour éliminer la cause initiale du dommage cellulaire (**Dos Reis Nunes et al., 2020**). La persistance du processus inflammatoire augmente la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (radicaux hydroxyles, radicaux peroxydes et radicaux superoxydes), entraînant ainsi un état de stress oxydatif (**Tungmunnithum et al., 2018**). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments synthétiques les plus utilisés, pour le traitement de l'inflammation, en inhibant la voie métabolique de l'acide arachidonique de la cyclooxygénase (COX) qui produit des prostaglandines (**Blackler et al., 2014**). Cependant, l'utilisation des AINS est associée à de nombreux effets secondaires, tels que leurs effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal, les reins et le système cardiovasculaire (**Virshette et al., 2019**).

Le diabète sucré est un problème de santé majeur qui a atteint des proportions alarmantes ; c'est une véritable menace sanitaire, qui ne dépend pas du statut socio-économique et ne connaît pas de frontières. En effet, le diabète est l'une des dix principales causes de décès dans le monde (Atlas de la fédération internationale du diabète, 2019). En 2019, la fédération internationale du diabète a estimé à 463 millions le nombre de personnes vivant avec le diabète et ce nombre devrait atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045 (**Saeedi et al., 2019**). Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie à jeun, une hyperglycémie postprandiale et une hyperlipidémie, provoquant des défauts de métabolismes des glucides, des lipides et des protéines (**Taskinien, 2002 ; Ceriollo, 2005 ; ADA, 2014**). Ce dysfonctionnement se produit lorsque l'organisme ne produit pas assez d'insuline (DM insulino-dépendant ; DID) ou qu'il ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (DM non insulino-dépendant ; DNID) (**West, 2000**). De nos jours, plusieurs médicaments de synthèse sont utilisés pour le traitement du diabète, notamment l'insulinothérapie ou les hypoglycémifiants oraux de synthèse. Cependant, l'utilisation de ces médicaments n'est pas anodine, il y a donc un risque de causer des effets secondaires tels que les troubles hépatiques et rénaux, l'anorexie mentale, l'atrophie cérébrale, les douleurs abdominales, ce qui limite leurs applications (**Piedrola et al., 2001 ; Khaliq et al., 2016**).

L'ulcère de l'estomac est le trouble gastro-intestinal le plus courant (**Laloo et al., 2013**). Il est considéré comme une maladie chronique qui survient lorsqu'il y a une perforation de la muqueuse de l'estomac. Un équilibre physiologique existe entre les facteurs agressifs et la défense de la muqueuse. Lorsque cet équilibre est compromis en faveur des facteurs agressifs,

une lésion de la muqueuse gastrique se produit (Wasman et al., 2010 ; Chen et al., 2015) Certains des facteurs agressifs sont *Helicobacter pylori*, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'éthanol, le stress, la production de radicaux libres (ERO) et les facteurs génétiques, (Vonkeman et al., 2007, Onasanwo et al., 2010). Le traitement des ulcères gastriques est un défi médical, c'est pourquoi un grand nombre de médicaments modernes, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, les analogues de la prostaglandine, les antagonistes des récepteurs de l'histamine et les agents cytoprotecteurs ont été élaborés. Cependant ces traitements synthétiques sont coûteux et ont une incidence de récurrence, d'interaction médicamenteuse et plusieurs effets secondaires comme la gynécomastie, la galactorrhée et les infections gastro-intestinales (Dashputre et Naikwade 2011 ; Priyanka, 2015 ; Yismaw et al., 2020).

Parmi toutes les causes de démence, la maladie d'Alzheimer occupe la première place et constitue la plus grande partie - environ deux tiers - de tous les diagnostics différentiels (World Health Organisation-Alzheimer's Disease International, 2012 ; Alzheimer's Disease International, 2015). C'est la forme la plus courante de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (Trevisan et al., 2019). Le rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer a estimé, en 2018, environs 50 millions de personnes dans le monde atteintes de démence. En 2050, ce nombre devrait atteindre environ 152 millions de personnes (Alzheimer's Disease International, 2018). La maladie d'Alzheimer est un désordre neurodégénératif irréversible qui se caractérise cliniquement par un déclin progressif des fonctions cognitives telles que la perte de mémoire et la capacité d'apprentissage, et physio-pathologiquement par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF), les agrégats de peptides β -amyloïdes (A β) et la protéine tau. (Xing et al., 2018 ; Chukwunwike Uzuegbunam et al., 2020). Les stratégies thérapeutiques et préventives possibles ont toujours été dirigées vers l'inhibition du stress oxydatif et de l'inflammation, en raison de leur rôle central dans la pathogenèse de la dégénérescence neuronale (Feng et al., 2018).

La recherche scientifique a opté pour une nouvelle approche thérapeutique destinée au développement de nouvelles sources naturelles. Ce traitement s'appuie sur la diversité des végétaux riches en authentiques substances bioactives, qui leurs confèrent des vertus thérapeutiques inédites et très prometteuses non pourvoyeuses d'effets secondaires et toxiques.


De plus, de nombreuses études épidémiologiques ont montré de manière constante qu'une consommation élevée de fruits et de légumes est associée à un risque réduit de plusieurs maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, troubles de métabolismes, l'inflammation, ainsi que le vieillissement. Ce phénomène est attribué au fait que ces aliments peuvent fournir un mélange optimal de substances phytochimiques (Guo et al., 2003 ; Al-Farsi et Lee., 2011 ; Djaoudene et al., 2019).

Au fil des années, il est devenu de plus en plus évident que la nature recèle de nombreuses plantes médicinales qui contiennent des substances phytochimiques douées d'activités pharmacologiques puissantes, y compris des propriétés antitoxiques prometteuses (Ekor, 2014 ; El-Far et al., 2019) . L'Organisation mondiale de la santé estime que jusqu'à 80 % de la population humaine dépendent encore des médecines traditionnelles (Yadva et al., 2014 ; El-Far et al., 2019).

Fondé sur cette orientation scientifique, notre recherche a eu pour objectif d'investiguer les propriétés thérapeutiques d'un produit naturel connu essentiellement pour ses caractères nutritifs « le fruit dattier ».

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est l'un des produits agricoles les plus importants du Sahara Algérien. Les fruits de dattes sont considérés comme une source alimentaire hautement énergétique (Hamad et al., 2015). Ils sont composés de pulpe et de noyau qui constitue 10% à 15% du poids du fruit dattier (Al Farsi et Lee., 2008). Les propriétés thérapeutiques des deux parties de dattes sont attribuées à leurs différents composés phytochimiques (Nematallah et al., 2018). En effet, dans la littérature, ces produits naturels sont riches en flavonoïdes, caroténoïdes, acides phénoliques, anthocyanes, tanins et alcaloïdes (El Far et al., 2019; Qadir et al., 2019, Saryono, 2019). Plusieurs recherches antérieures ont rapporté que les dattes possèdent des activités hépatoprotectrices (Salem et al., 2018), antidiabétiques (Abiola et al., 2018), neuroprotectrices (Pujari et al., 2014), anticancéreuses (Al-Zubaidy et al., 2016) et antibactériennes (Taleb et al., 2016).

Notre travail a été organisé en deux parties, la première a parcourue brièvement la revue bibliographique de trois chapitres distincts ; généralités et physiopathologie du stress oxydatif, l'inflammation, le diabète, l'ulcère gastroduodéal et l'Alzheimer, ensuite une vue générale sur les différents traitements synthétiques et naturelles à base de plantes médicinales contre les pathologies investiguées, et enfin une description globale du fruit dattier ainsi que ses intérêts thérapeutiques élucidés par différents travaux antérieurs.



La seconde partie a été établie selon deux axes expérimentaux, le premier a été attribué à des analyses phytochimiques qualitatives et la détermination des teneurs de quelques composés phénoliques (polyphénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables) des extraits de pulpes et de noyaux dattes de la variété Deglet Nour. Des analyses chromatographique du profil phénolique par HPLC-UV ainsi que les sucres par détecteur de réfraction HPLC-RID ont été également analysées. Le second axe a été consacré à cinq chapitres correspondant à l'évaluation *in vivo* des activités biologiques ; antioxydante, anti-inflammatoire, antidiabétique, antiulcéreuse et anti-Alzheimer des extraits de pulpes et de noyaux de dattes. Cette deuxième partie a été soutenue par des analyses statistiques et des examens histologiques, puis enrichie par des discussions instructives. Enfin, une conclusion générale et des perspectives ont été établies pour ficeler cette présente recherche.

Première partie
Revue Bibliographique

Chapitre I

Pathologies investiguées

I.1. Stress oxydant

I.1.1. Généralités

Le stress oxydant est un déséquilibre entre la manifestation de l'oxygène réactif et la capacité du système biologique à éliminer rapidement les intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages qui en résultent. En outre, le stress oxydatif est causé soit par une augmentation de la production de radicaux libres ou soit par une diminution de l'activité des défenses antioxydantes ou les deux (**Valko et al., 2007 ; Chidi et al., 2020**).

Les radicaux libres font partie des métabolites normaux pour de nombreux organismes, et un système complexe de sources d'antioxydants endogènes et exogènes dans l'organisme est utilisé pour atténuer les dommages potentiels des radicaux libres (**Liu et al., 2014**). Ce sont des espèces chimiques, atomes ou molécules contenant un ou plusieurs électrons non appariés (**Li et al., 2003**). Ces électrophiles vont chercher à arracher un électron à une molécule voisine afin d'apparier leur électron célibataire. Cet état est donc seulement transitoire, de l'ordre de la microseconde (**Gambini et Granier, 2013**).

Les espèces radicalaires peuvent être générées à partir de nombreux éléments, mais dans les systèmes biologiques, ce sont ceux impliquant l'oxygène et l'azote qui sont les plus importants (**Burton et Jauniaux, 2011**) ; soit par scission homolytique d'une liaison covalente pendant laquelle chaque atome conserve son électron, soit par scission hétérolytique où un atome reçoit deux électrons lorsque les liaisons covalentes sont brisées. Et également, au cours d'une réaction redox avec perte ou gain d'un électron à partir d'un composé non radical (**Dasgupta et Klein, 2014 ; Halliwell et Gutteridge, 2015**).

Lorsque l'organisme est dans un état de vieillissement ou de stress, ces espèces chimiques hautement réactives sont produites de manière excessive, et des anomalies structurales et un dysfonctionnement des cellules et des mitochondries peuvent apparaître. Des radicaux libres en excès affectent les performances de l'organisme en entraînant le développement de diverses maladies (**Shang et al., 2018**).

I.1.2. Espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN)

L'O₂ partiellement réduit, appelé collectivement les ERO, sont hautement réactifs et produits en permanence comme sous-produits de la respiration cellulaire. Les ERO comprennent les composés radicalaires tels que le superoxyde (O₂⁻), les radicaux hydroxyle (HO⁻), les hydroperoxydes lipidiques et les composés réactifs non radicalaires, notamment l'oxygène

singulier ($^1\text{O}_2$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux (HClO), les chloramines (RNHCl) et l'ozone (O_3) (**Bedard K et Krause, 2007**).

Les composés radicalaires réactifs tels que l'oxyde nitrique ($-\text{NO}$), le dioxyde d'azote ($-\text{NO}_2$), et les composés non radicalaires, notamment ; le peroxyne (ONOO) et le trioxyde de diazote (N_2O_3), sont collectivement appelés espèces réactives azotées (ERA). Ces radicaux libres sont instables en raison de la présence d'électrons non appariés dans leur orbite électronique externe. Les ERA sont souvent liées aux ERO, par exemple dans la formation de peroxyne causant un stress nitrosatif (**Bhattacharyya et al., 2014**).

I.1.3. Origines des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

I.1.3.1. Sources endogènes

Les compartiments intracellulaires, notamment les mitochondries, le réticulum endoplasmique, les peroxysomes, les noyaux, le cytosol, membranes plasmiques, et même les espaces extracellulaires sont capables de générer des ERO (**Pritchard et al., 2001 ; Balaban et al., 2005**).

La chaîne de transport d'électrons mitochondriale est le principal site de production de ERO dans la plupart des cellules de mammifères (**Poyton et al., 2009**). Les enzymes qui catalysent les réactions chimiques générant des ERO sont les peroxydases, la NADPH oxydase, les isoformes de la NADPH oxydase (NOX), la xanthine oxydase (XO), les lipoxygénases (LOX), la glucose-oxydase, la myéloperoxydase (MPO), oxyde nitrique synthase, et cyclooxygénases (COXs) (**Kulkarni et al., 2007 ; Swindle et al., 2007**).

I.1.3.2. Sources exogènes

Il existe de multiples facteurs externes qui induisent un stress oxydatif et qui ont des effets directs ou indirects sur les processus physiologiques de l'organisme. Les polluants atmosphériques, la fumée de tabac, les radiations ionisantes et non ionisantes, les aliments et les médicaments, ainsi que les xénobiotiques peuvent tous contribuer au stress oxydatif. Les agents chimiques tels que les métaux lourds (le plomb, l'arsenic, le mercure, chrome et le cadmium), les solvants organiques et les pesticides sont des sources exogènes courantes de ERO (**Yildirim et al., 2000**).

I.1.4. Mécanismes de génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Lors du métabolisme normal de l'oxygène, sa réduction tétravalente en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés

radicaux primaires ou espèces réactives de l'oxygène (ERO), car ces entités radicalaires et moléculaires sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance.

Ainsi, environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en radicaux superoxydes $O_2^{\bullet-}$ lors de la première réduction électronique de l'oxygène (Migdal et Serres, 2011). La figure 1 récapitule les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits.

Espèces Réactives de l'Oxygène		Réaction
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$	$O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\bullet-}$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	$O_2^{\bullet-} + e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$
Radical hydroxyle	HO^{\bullet}	$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow HO^{\bullet} + HO^- + Fe^{3+}$ (1) $H_2O_2 + O_2^{\bullet-} \longrightarrow O_2 + HO^{\bullet} + HO^-$ (2) $H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2 H_2O + O_2$ $H_2O_2 + 2 GSH \longrightarrow 2 H_2O + GSSG$
Radical Peroxyle	RO_2^{\bullet}	$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow RO_2^{\bullet}$
Hydroperoxyde	RO_2H	$RO_2^{\bullet} + RH \longrightarrow RO_2H + R^{\bullet}$

La réaction (1) correspond à la réaction de Fenton et la réaction (2) à la réaction d'Haber Weiss. O_2 : Oxygène, e^- : électron, H^+ : ion hydrogène, Fe^{2+} : ions ferreux, Fe^{3+} : ions ferriques, GSH : glutathion réduit, GSSG : glutathion oxydé, HO^- : anion hydroxyde.

Figure 1 : Mécanismes de génération des espèces réactives de l'oxygène. (d'après Migdal et Serres, 2011).

I.1.5. Stress oxydant et dommages moléculaires

Le processus du stress oxydatif conduit à l'oxydation des biomolécules avec pour conséquence la perte de ses fonctions biologiques et/ou des déséquilibres homéostatiques, dont la manifestation est le dommage oxydatif potentiel des cellules et des tissus. L'accumulation de ROS/RNS peut entraîner un certain nombre d'effets délétères telles que la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et les lésions de l'ADN (Lushchak, 2014).

I.1.6. Stress oxydant et pathologies

- Le stress oxydatif est impliqué dans plusieurs processus pathologiques aigus et chroniques, tels que les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales aiguës et chroniques (MRAC), les maladies neurodégénératives (MN), la dégénérescence maculaire (DM), les maladies biliaires, le diabète et le cancer (**Liguori et al., 2018**).
- Plusieurs recherches scientifiques suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la physiopathologie de diverses maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la dyskinésie tardive (DT), l'épilepsie et les maladies aiguës du système nerveux central, tels que les lésions de la moelle épinière et/ou les traumatismes cérébraux (**Rao et Balachandran, 2002 ; De Araújo et al., 2016**).
- En raison des lésions oxydatives de l'ADN, il existe une corrélation directe entre le diabète et le cancer. Il est décrit que les patients diabétiques présentent des niveaux élevés de ERO en raison des taux élevés de glucose, combinés à une capacité antioxydante moindre (**Lee et Chan, 2015**).
- Dans les infections virales, le NO et l'ONOO-, qui sont des molécules primitives de défense de l'hôte, provoquent des dommages oxydatifs non spécifiques dans les tissus infectés par le virus, entraînant divers événements pathologiques. Le stress oxydatif induit par les virus a été signalé lors d'infections par le VIH, le virus de la grippe, le virus de l'hépatite C, le virus de l'encéphalomyocardite (VEMC) et d'autres virus (**Akaike et Maeda, 2000**).
- De nombreuses voies de signalisation qui régulent le métabolisme des ERO sont également liées à la tumorigenèse (**Cairns et al., 201 ; Gorrini et al., 2013**). Cependant, les ERO peuvent également favoriser la formation de tumeurs en induisant des mutations de l'ADN et des voies de signalisation pro-oncogènes. La production d'un faible niveau des ERO est nécessaire pour les événements de signalisation homéostatiques. Elle peut être induite par la NAD(P)H et la NAD(P)H oxydase (NOX), conduisant à l'augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire par la modification post-traductionnelle des kinases et des phosphatases (**Gorrini et al., 2013 ; Gupta et al., 2016**).

I.1.7. Systèmes de défense antioxydant

Les réactions d'oxydation sont cruciales pour la vie aérobie, mais la génération incontrôlée des ERO est néfaste. Bien que les radicaux libres soient générés en permanence, l'organisme est équipé pour se défendre contre eux à l'aide d'antioxydants, appelés collectivement le système de défense antioxydant. Ce dernier comprend des mécanismes enzymatiques tels que les

superoxydes dismutases, la glutathion peroxydase, la glutathion-réductase et la catalase, et non enzymatiques (glutathion). Les antioxydants éliminent les radicaux libres du système et inhibent l'oxydation en étant eux-mêmes oxydés (**Bhattacharyya et al., 2014**).

I.2. Inflammation

I.2.1. Généralités

L'inflammation est la réponse du système immunitaire aux stimuli nocifs, tels que les agents pathogènes, les cellules endommagées, les composés toxiques ou l'irradiation (**Medzhitov, 2010 ; Chen et al., 2017**), et agit en éliminant les stimuli nocifs et en initiant le processus de guérison (**Ferrero-Miliani et al., 2007**). L'inflammation est donc un mécanisme de défense essentiel à la santé (**Nathan et Ding, 2010**).

Habituellement, au cours des réponses inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires minimisent efficacement les blessures ou infections imminentes. Ce processus d'atténuation contribue à la restauration de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Cependant, une inflammation aiguë incontrôlée peut devenir chronique et contribuer à diverses maladies inflammatoires chroniques (**Zhou et al., 2016**).

Au niveau des tissus, l'inflammation se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction tissulaire, qui résultent des réponses locales des cellules immunitaires, vasculaires et inflammatoires à une infection ou une blessure (**Takeuchi et Akira, 2010 ; Virshette et al., 2019**).

Les événements microcirculatoires importants qui se produisent au cours du processus inflammatoire comprennent des modifications de la perméabilité vasculaire, le recrutement et l'accumulation de leucocytes et la libération de médiateurs inflammatoires (**Chertov et al., 2000 ; Ferrero-Miliani et al., 2007**).

Les étiologies de l'inflammation peuvent être infectieuses ou non infectieuses. En réponse à une lésion tissulaire, l'organisme déclenche une cascade de signaux chimiques qui stimulent des réponses visant à guérir les tissus affectés. Ces signaux activent le chimiotactisme des leucocytes de la circulation générale vers les sites des lésions. Ces leucocytes activés produisent des cytokines qui induisent des réponses inflammatoires (**Jabbour et al., 2009**).

I.2.2. Mécanismes de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est l'activation coordonnée de voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires résidentes et les cellules

inflammatoires recrutées dans le sang (**Lawrence, 2009**). L'inflammation est une pathogénèse commune à de nombreuses maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires et intestinales, le diabète, l'arthrite et le cancer (**Libby, 2007**).

Bien que les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de sa localisation dans l'organisme, ils partagent tous un mécanisme commun, qui peut être résumé comme suit (**Chen et al., 2017**):

- 1) les récepteurs de surface des cellules reconnaissent les stimuli nuisibles ;
- 2) les voies inflammatoires sont activées ;
- 3) les marqueurs inflammatoires sont libérés ;
- 4) les cellules inflammatoires sont recrutées.

I.2.3. Marqueurs inflammatoires

Les marqueurs sont utilisés dans les applications cliniques pour indiquer les processus biologiques normaux et pathogènes, et évaluer les réponses aux interventions thérapeutiques. Les marqueurs inflammatoires peuvent être prédictifs des maladies inflammatoires (**Bhowmik et al., 2000 ; Cesari et al., 2003 ; Pecoits-Filho et al., 2003 ; Pai et al., 2004 ; Bautista et al., 2005 ; Ross, 2009**) et sont corrélés aux causes et aux conséquences de diverses maladies inflammatoires, telles que les maladies cardiovasculaires, les dysfonctionnements endothéliaux et les infections (**Carrero et al., 2008 ; Machowska et al., 2016**).

Les stimuli activent les cellules inflammatoires, tels que les macrophages et les adipocytes, et induisent la production de cytokines inflammatoires, telles que IL-1 β , IL-6, TNF- α , ainsi que de protéines, principalement la protéine réactive-C (CRP) et d'enzymes inflammatoires, incluant la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la NADPH oxydase (NOX) et la cyclooxygénase (COX)-2. Ces molécules peuvent potentiellement servir de biomarqueurs pour le diagnostic des maladies, le pronostic et la prise de décision thérapeutique (**Goldstein et al., 2009 ; Miller et al., 2009 ; Gupta et al., 2012**).

I.2.4. Cellules de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire implique un réseau hautement coordonné de nombreux types de cellules. Les macrophages, les monocytes et d'autres cellules activées sont les médiateurs des réponses locales aux lésions tissulaires et aux infections. Au niveau des lésions tissulaires, les cellules épithéliales et endothéliales endommagées libèrent des facteurs qui déclenchent la cascade inflammatoire, ainsi que des chimiokines et des facteurs de croissance, qui attirent les neutrophiles et les monocytes. Les premières cellules attirées sur le site d'une lésion sont les neutrophiles, suivis des monocytes, des lymphocytes (cellules tueuses naturelles [cellules NK],

cellules T et cellules B) et des mastocytes (**Stramer et al., 2007 ; Van et al., 2014 ; Robb et al., 2016**).

Les monocytes peuvent se différencier en macrophages et en cellules dendritiques et sont recrutés par chimiotaxie dans les tissus endommagés. Les altérations des cellules immunitaires médiées par l'inflammation sont associées à de nombreuses maladies, notamment l'asthme, le cancer, les maladies inflammatoires chroniques, l'athérosclérose, le diabète et les maladies auto-immunes et dégénératives (**Chen et al., 2017**).

I.2.5. Réponses inflammatoires et pathologies

L'inflammation est reconnue comme une cause majeure de maladie. On estime qu'environ 15 % des cancers humains sont associés à une infection et une inflammation chroniques (**He et Karin 2011**). Des lésions tissulaires aiguës et chroniques provoquées par l'inflammation sont observées dans de nombreux systèmes organiques :

➤ Les médiateurs inflammatoires jouent un rôle clé dans l'athérosclérose, depuis le recrutement initial des leucocytes jusqu'à la rupture de la plaque d'athérome (**Packard et Libby, 2008 ; Libby et al., 2010 ; Libby, 2012**).

➤ L'inflammation est également un événement précoce dans le stress cardiaque. Des niveaux élevés de molécules d'adhésion endothéliales et une production/libération accrue de cytokines et de chimiokines inflammatoires sont observés dans les tissus cardiaques affectés (**Glezeva et Baugh, 2014**).

➤ Le diabète type 2 (DT2) est de plus en plus caractérisé comme une maladie inflammatoire (**Larsen et al., 2007 ; Donath et al., 2008 ; Esser et al., 2014**). Des taux circulants élevés de protéines de la phase aiguë, dont la CRP, le fibrinogène, l'amyloïde A sérique, de cytokines et de chimiokines, ont été observés chez les patients atteints de DT2. Des taux élevés d'IL-1 β , d'IL-6, de TNF- α et de CRP sont également prédictifs du DT2. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) est élevé dans le prédiabète avant l'apparition du DT2 (**Dinarelo et al., 2010 ; Turner, 2017**).

➤ L'inflammation protège le foie contre les infections et les lésions, mais une inflammation excessive peut entraîner une perte importante d'hépatocytes, des altérations métaboliques et finalement des lésions hépatiques permanentes (**Brenner et al., 2013**). L'inflammation peut détruire les cellules du parenchyme hépatique, ce qui augmente le risque de maladies chroniques du foie, comme la stéatose hépatique non alcoolique ou l'hépatite virale (**Leitao et al., 2016**).

➤ Des réponses inflammatoires se manifestent dans le cerveau dans de nombreuses maladies du système nerveux central (SNC), notamment les maladies auto-immunes, les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), et l'épilepsie. Les réponses inflammatoires dans le cerveau peuvent augmenter l'excitabilité neuronale, blesser les cellules et accroître la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à diverses molécules (**Nelson et al., 2002 ; Vezzani et Granata, 2005 ; Block et al., 2007**).

I.3. Diabète

I.3.1. Généralités

Le diabète, dont la prévalence mondiale ne cesse d'augmenter, est devenu l'un des problèmes de santé les plus importants et les plus difficiles auquel est confrontée la population mondiale actuelle. L'augmentation de la prévalence du diabète dans la plupart des régions du monde est parallèle au développement économique rapide (**Blas et Kuru, 2010 ; Banday et al., 2020**).

En 2019, le nombre d'adultes âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète a été estimé à environ 463 millions de personnes, ce qui représente 9,3 % de la population adulte mondiale totale. D'ici 2030, ce nombre devrait passer à 578 millions, ce qui représente 10,2 % de la population adulte mondiale totale. 700 millions en 2045, ce qui représente 10,9 % de la population mondiale totale (**Saeedi et al., 2019**). Par ailleurs, au cours de l'année 2019, environ 4,2 millions de personnes adultes âgées de 20 à 99 ans sont décédées en raison du diabète et de ses complications associées (**International Diabetes Federation, 2019**).

Le diabète sucré (DS) est un trouble métabolique complexe caractérisé par une hyperglycémie, un état physiologiquement anormal représenté par une élévation continue de la glycémie. L'hyperglycémie résulte d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Le diabète se manifeste de manière chronique et hétérogène par un dysfonctionnement du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. Il suit un modèle progressif avec pathogenèse complexe et une présentation variée (**American Diabetes Association, 2014; 2018**).

Si elle n'est pas contrôlée à long terme, la carence en insuline peut entraîner des complications invalidantes et potentiellement mortelles, telles que des lésions microvasculaires (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) et macrovasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral et maladie vasculaire périphérique) (**Thévenod, 2008**). Il est également décrit que plusieurs

symptômes telles que la polyphagie, polydipsie, polyurie et la perte de poids sont associées au diabète (**Salhi et al., 2019**).

I.3.2. Classification et physiopathologie

Le diabète sucré (DS) est caractérisé par une pathogenèse complexe et des présentations variées. Par conséquent, toute classification de ce trouble est arbitraire, mais néanmoins utile, et elle est souvent influencée par les conditions physiologiques présentes au moment de l'évaluation et du diagnostic.

La classification actuellement utilisée est basée à la fois sur l'étiologie et la pathogénèse de la maladie et est utile dans l'évaluation clinique de la maladie et pour décider de la thérapie nécessaire. Selon cette classification, le diabète peut être divisé en quatre principales catégories : le diabète sucré de type 1 (DT1), le diabète sucré de type 2 (DT2), le diabète gestationnel (DG), et le diabète causé ou associé à certaines conditions et/ou troubles spécifiques (MODY) (**Banday et al., 2020**).

I.3.2.1. Diabète de type1 (DT1)

Le diabète de type 1 (DT1), connu selon l'ancienne nomenclature, de diabète insulino-dépendant (DID), constitue environ 5 à 10 % de tous les cas de diabète. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β du pancréas, ce qui entraîne une carence en insuline et finalement une hyperglycémie (**Knip et Siljander, 2008 ; Kahaly et Hansen, 2016**).

Comme de nombreuses autres maladies à médiation immunitaire, le DT1 présente une hétérogénéité en termes d'âge d'apparition, de sévérité de la réponse auto-immune et d'efficacité du traitement (**Eisenbarth, 2007**).

Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie du diabète type 1 sont inévitablement liés aux avancées dans le domaine de l'immunologie. Comme la grande majorité des troubles auto-immuns, la cause primaire du DT1 est encore inconnue. Le DT1 se caractérise par une implication sélective et spécifique des cellules β sans altération pathologique apparente des autres cellules de Langerhans, telles que les cellules α - (sécrétant le glucagon) (**Willcox et al., 2009**).

L'immunité humorale et cellulaire est impliquée dans la pathogenèse du DT1. Les lymphocytes T sont prédominants dans les lésions des îlots de Langerhans, avec des concentrations plus faibles que d'autres cellules immunologiques, telles que les macrophages, les lymphocytes B et les plasmocytes (**Willcox et al., 2009**). La présence d'une immunité humorale, en revanche,

a été reconnue il y a plus de 40 ans, lorsque des auto-anticorps contre les îlots de Langerhans ont été détectés chez des sujets atteints de DT1 (**Bottazzo et al., 1974**).

L'événement initial, cependant, n'est toujours pas clair. A noter que la présence d'auto-anticorps détectables n'est pas suffisante pour le développement clinique du DT1, car certains sujets présentant une positivité sérologique ne développeront jamais de DT1 (**Eisenbarth, 2007**). Ces observations soulignent l'importance de la fonction et le renouvellement des cellules β dans la pathogenèse de la carence en insuline (**Chmelova et al., 2015**).

Dans les phases initiales, la destruction progressive des cellules β et la positivité sérologique ne sont pas associées à des changements de la glycémie, car une réserve pancréatique " fonctionnelle " suffit à maintenir l'euglycémie. Dans les étapes suivantes, une nouvelle destruction des cellules β , avec pour conséquence une perte de la production d'insuline et une augmentation parallèle de la concentration de glucose dans le sang sont exprimées. Lorsque la majorité des cellules β sont détruites, le diabète apparaît (**Nathan et al., 2005**).

1.3.2.2. Diabète de type2 (DT2)

Le diabète de type 2 (DT2), anciennement connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant (DNID) ou de diabète de l'adulte, constitue environ 90 à 95 % de tous les cas de diabète. Ce type de diabète est caractérisé par deux principales anomalies liées à l'insuline : la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules β (**DeFronzo, 2004 ; Leahy, 2005 ; Muoio et Newgard, 2008**).

La résistance à l'insuline résulte de perturbation de diverses voies cellulaires, qui conduisent à une diminution de la réponse ou de la sensibilité des cellules des tissus périphériques, en particulier les muscles, le foie et le tissu adipeux, à l'insuline.

Aux premiers stades de la maladie, la diminution de la sensibilité à l'insuline déclenche l'hyperfonctionnement des cellules β afin d'atteindre une augmentation compensatoire de la sécrétion d'insuline pour maintenir une normoglycémie. Les niveaux plus élevés d'insuline circulante (hyperinsulinémie), préviennent donc l'hyperglycémie. Cependant, progressivement, l'augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β ne compense pas suffisamment la diminution de la sensibilité à l'insuline. De plus, la fonction des cellules β commence à décliner et le dysfonctionnement des cellules β conduit finalement à une carence en insuline. Il en résulte que la normoglycémie ne peut plus être maintenue et l'hyperglycémie se développe (**Muoio et Newgard, 2008**).

La progression du DT2 est très lente et de manière asymptomatique, avec même une légère hyperglycémie se développant au fil des ans. Les symptômes classiques associés à l'hyperglycémie sévère tels que la perte de poids, les troubles de la croissance, la vision floue, polyurie et polydipsie n'apparaissent qu'aux stades avancés de la maladie. En effet, il est généralement admis qu'une sensibilité à l'insuline "anormale" précède de 15 ans le diagnostic clinique du diabète. (Tabák *et al.*, 2009).

La pathogenèse/étiologie de cette forme de diabète est complexe et implique de multiples facteurs connus et inconnus, qui peuvent être décrits de manière concluante comme une combinaison de prédispositions génétiques (polygéniques) et de fortes influences environnementales. Le diabète de type 2 a été plus fréquemment associé à l'augmentation de l'âge, à l'obésité, aux antécédents familiaux de diabète, à l'inactivité physique et à l'adoption de modes de vie modernes, avec des conditions physiopathologiques telles que l'hypertension et la dyslipidémie (Frayling, 2007; Zeggini *et al.*, 2008).

I.4. Ulcère gastroduodéal

I.4.1. Généralités

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 21ème siècle (Lanas et Chan, 2017). L'ulcère gastro-duodéal touche 1 à 2 personnes sur 1 000 par an, selon une revue systématique avec des données provenant des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'Europe (Sverdén *et al.*, 2019). Il est réparti en deux parties principales, notamment les ulcères gastriques et duodénaux (Ragab *et al.*, 2020).

L'ulcère gastroduodéal est causé par le déséquilibre critique entre les facteurs invasifs de la muqueuse (comme la consommation à long terme d'anti inflammatoire non stéroïdiens) et les facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique (en particulier taux de prostaglandine et activité des enzymes anti-oxydants), entraînant une perturbation de la barrière défensive de la muqueuse gastrique conduisant ainsi à l'ulcère gastrique (Wu *et al.*, 2019). Cette lésion est généralement localisée dans l'estomac ou le duodénum proximal, et caractérisée par une muqueuse altérée, s'étendant à la sous-muqueuse et à la musculuse (Narayanan *et al.*, 2018).

Traditionnellement, on considère que la perturbation de la muqueuse chez les patients atteints de la maladie gastro-intestinale est le résultat d'un environnement acide hypersécrétoire associé à des facteurs alimentaires ou au stress. Les facteurs de risque d'ulcère gastroduodéal

comprennent l'infection par *Helicobacter pylori*, la consommation d'alcool et de tabac, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le syndrome de Zollinger-Ellison (Soreide et al., 2015). Toutefois, les principaux facteurs de risque d'ulcères gastriques et duodénaux sont l'infection à *Helicobacter pylori* et la prise d'AINS (Zhang et al., 2014). En effet, des études antérieures ont suggérés que 90% des ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques sont associés à une infection par *H pylori*. (Sverdén et al., 2019).

I.4.2. Physiopathologie

➤ *Helicobacter pylori* provoque une dégénérescence des cellules épithéliales et des lésions, qui sont généralement plus graves dans l'antré, par la réponse inflammatoire des neutrophiles, des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages.

Le mécanisme par lequel *H. pylori* induit le développement de différents types de lésions dans la muqueuse gastroduodénale n'est pas entièrement expliqué. L'infection par cette bactérie peut entraîner une hypochlorhydrie ou une hyperchlorhydrie, déterminant ainsi le type d'ulcère gastroduodéal. Les principaux médiateurs de l'infection par *H. pylori* sont des cytokines qui inhibent la sécrétion des cellules pariétales, mais *H. pylori* peut agir directement en activant la somatostatine qui inhibe à son tour la production de gastrine (Zaki et al., 2013).

Bien que la formation d'ulcères gastriques soit associée à une hyposécrétion, 10 à 15 % des patients atteints d'une infection à *H. pylori* présentent une sécrétion gastrique accrue causée par une hypergastrinémie et une réduction de la teneur en somatostatine. Cela conduit à une augmentation de la sécrétion d'histamine, puis à une augmentation de la sécrétion d'acide ou de pepsine par les cellules pariétales et gastriques (El-Omar et al., 1997). En outre, l'éradication de *H. pylori* entraîne une diminution de l'expression de l'ARNm de la gastrine et une augmentation de l'expression de l'ARNm de la somatostatine (Moss et al., 1992).

➤ Le principal mécanisme des lésions de la muqueuse gastroduodénale associées aux AINS est l'inhibition systémique de l'expression constitutive de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), qui est responsable de la synthèse des prostaglandines, et qui est associée à une diminution du débit sanguin de la muqueuse, à une faible sécrétion de mucus et de bicarbonate, et à l'inhibition de la prolifération cellulaire. Les AINS inhibent l'enzyme de manière réversible et en fonction de la concentration. L'administration conjointe de prostaglandines exogènes et d'AINS sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) réduit les lésions de la muqueuse et le risque d'ulcères (Bhala et al., 2013).

Les AINS perturbent les phospholipides du mucus, ce qui déclenche des lésions des muqueuses. Lorsqu'ils sont exposés au suc gastrique acide (pH 2), les AINS deviennent 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 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.5. Alzheimer

I.5.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer (MA) (nommée d'après le psychiatre allemand Alois Alzheimer) est le type de démence le plus courant. Elle peut être définie comme une maladie neurodégénérative lentement progressive caractérisée par des plaques neuritiques et des enchevêtrements neurofibrillaires résultant de l'accumulation du peptide bêta-amyloïde (A β) dans la zone la plus touchée du cerveau, le lobe temporal médian et les structures néocorticales (De-Paula et al., 2012 ; Breijyeh et Karaman, 2020).

À l'heure actuelle, on compte environ 50 millions de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le monde et ce nombre devrait doubler tous les cinq ans pour atteindre 152 millions en 2050. Le fardeau de la MA affecte les individus, leurs familles et l'économie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, bien qu'il existe des traitements qui ne font qu'améliorer les symptômes (Yiannopoulou et Papageorgiou, 2020 ; Livingston et al., 2020).

Deux types de modifications neuropathologiques ont été distingués dans la maladie d'Alzheimer, qui fournissent des preuves de l'évolution de la maladie et des symptômes, à savoir (1) les lésions positives (dus à l'accumulation), qui sont caractérisées par l'accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires, de plaques amyloïdes, de neurites dystrophiques et d'autres dépôts trouvés dans le cerveau des patients atteints de MA. En plus (2) des lésions négatives (dus à des pertes), qui sont caractérisées par une grande atrophie due à une perte neuronale, neuropil et synaptique. En outre, d'autres facteurs peuvent provoquer la neurodégénérescence, comme la neuroinflammation, le stress oxydatif et les lésions des neurones cholinergiques (Serrano-Pozo et al., 2011 ; Spires-Jones et Hyman, 2014 ; Singh et al., 2016).

Les phases cliniques de la maladie d'Alzheimer peuvent être classées en (1) Le stade préclinique ou pré-symptomatique, qui peut durer plusieurs années. Il se caractérise par une légère perte de mémoire et des changements pathologiques précoces dans le cortex et l'hippocampe, sans

altération fonctionnelle dans les activités quotidiennes (**Dubois et al., 2016 ; Kumar et al., 2020**). (2) Le stade léger ou précoce de la MA, où plusieurs symptômes commencent à apparaître chez les patients, tel qu'un trouble de la vie quotidienne avec une perte de concentration et de mémoire (**Wattmo et al., 2016 ; Kumar et al., 2020**). (3) Le stade modéré de la MA, dans lequel la maladie s'étend aux zones du cortex cérébral, ce qui entraîne une perte de mémoire accrue (**Kumar et al., 2020**). (4) La MA sévère ou stade avancé, qui implique la propagation de la maladie à l'ensemble du cortex avec une accumulation importante de plaques neuritiques et d'enchevêtrements neurofibrillaires, entraînant une déficience fonctionnelle et cognitive progressive (**De-Paula et al., 2012 ; Apostolova, 2016**).

La maladie d'Alzheimer a été considérée comme une maladie multifactorielle associée à plusieurs facteurs de risque tels que l'augmentation de l'âge, les facteurs génétiques, les traumatismes crâniens, les maladies vasculaires, les infections et les facteurs environnementaux (métaux lourds, métaux traces, et autres). La cause sous-jacente des changements pathologiques dans la maladie d'Alzheimer ($A\beta$, TNFs, et perte synaptique) est encore inconnue.

I.5.2. Hypothèses de la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la maladie d'Alzheimer, mais deux d'entre elles sont considérées comme la cause principale : certains pensent qu'une altération de la fonction cholinergique est un facteur de risque critique pour la MA, tandis que d'autres suggèrent que l'altération de la production et de la transformation de la protéine β -amyloïde est le principal facteur d'initiation. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune théorie reconnue pour expliquer la pathogénèse de la MA (**Anand et Singh ; Armstrong, 2019**).

➤ Hypothèse cholinergique : Dans les années 1970, il a été signalé que les déficits cholinergiques néocorticaux et présynaptiques étaient liés à l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT), qui est responsable de la synthèse de l'acétylcholine (ACh). En raison du rôle essentiel de l'ACh dans la fonction cognitive, une hypothèse cholinergique de la MA a été proposée. Dans le cerveau, l'ACh est impliquée dans plusieurs processus physiologiques tels que la mémoire, l'attention, l'information sensorielle, l'apprentissage et d'autres fonctions essentielles. Il a été constaté que la dégénérescence des neurones cholinergiques a lieu dans la MA et qu'elle entraîne une altération des fonctions cognitives et une perte de mémoire. La β -amyloïde affecterait la neurotransmission cholinergique et provoquerait une réduction de l'absorption de choline et une libération d'ACh. Des études ont démontré que la perte synaptique cholinergique et la formation de fibrilles amyloïdes sont liées à la neurotoxicité des oligomères $A\beta$ et aux

interactions entre l'acétylcholinestérase (AChE) et le peptide A β (**Babic, 1999 ; Monczor M, 2005 ; Ferreira-Vieira et al., 2016**).

➤ Hypothèse amyloïde : Pendant des décennies, il a été reconnu que le dépôt anormal de feuilles β dans le système nerveux central a une forte corrélation avec la démence, ce qui a conduit au concept de l'hypothèse amyloïde. Ces dernières années, d'autres hypothèses ont été proposées pour la forme non héréditaire de la MA, mais à l'heure actuelle, l'hypothèse amyloïde reste le mécanisme pathologique le plus accepté pour la MA héréditaire. L'hypothèse amyloïde suggère que la dégradation de l'A β , dérivé de l'APP par les β - et γ -sécrétases, est diminuée par l'âge ou les conditions pathologiques, ce qui conduit à l'accumulation de peptides A β (A β 40 et A β 42). L'augmentation du rapport A β 42/A β 40 induit la formation de fibrilles amyloïdes A β , ce qui entraîne une neurotoxicité et une induction de la pathologie tau, et par conséquent, conduit à la mort des cellules neuronales et à la neurodégénérescence (**Ricciarelli et Fedele, 2017 ; Kametani et Hasegawa, 2018 ; Paroni et al., 2019**).

Chapitre II

Traitements

II.1. Traitements synthétiques usuels et leurs effets secondaires

II.1.1. Antioxydants

Les antioxydants synthétiques sont des substances créées à partir de processus chimiques. De nombreux efforts sont déployés pour concevoir et synthétiser des piègeurs de radicaux libres et des substances antioxydantes qui peuvent diminuer la production excessive des espèces réactives et améliorer les défenses antioxydantes endogènes (**Mahmoud et al., 2021**).

Les médicaments antioxydants tels que la déféripone et la N-acétylcystéine peuvent cibler les voies essentielles du stress oxydant dans de nombreuses conditions pathologiques.

➤ Déféripone (HPO), 3-Hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4(1H)-one est un chélateur du fer efficace, qui a été largement étudié pour son activité dans l'atténuation de la surcharge en fer et dans la protection contre le stress oxydatif dû aux espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Puglisi et al., 2012**).

➤ N-acétylcystéine, est un antioxydant exogène, dérivé N-acétylé de l'acide aminé naturel l-cystéine, qui agit comme un piègeur de radicaux libres. C'est également un précurseur du glutathion, considéré comme l'un des plus importants antioxydants intracellulaires (**Żukowski et al., 2018**).

II.1.2. Antiinflammatoires

➤ AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont parmi les médicaments contre la douleur les plus couramment prescrits. Il s'agit d'une classe thérapeutique très efficace contre la douleur et l'inflammation (**Wongrakpanich et al., 2018**). Ils représentent environ 5 à 10 % de tous les médicaments prescrits chaque année (**Onder et al., 2004**).

Ces médicaments inhibent les enzymes cyclooxygénases (COX), qui sont des protagonistes déterminants dans la synthèse des prostaglandines, représentant un médiateur majeur du processus inflammatoire (**Wongrakpanich et al., 2018**). Par rapport aux AINS non sélectifs qui inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, les inhibiteurs de la COX-2 (connus sous le nom de coxibs) n'inhibent que les enzymes COX-2. La COX-2 joue un rôle plus important dans la douleur et l'inflammation médiées par les prostaglandines, tandis que la COX-1 joue un certain rôle dans la protection de la muqueuse gastrique et dans l'hémostase plaquettaire (**Harirforoosh et al., 2013**).

Les effets secondaires les plus courants associés à ces AINS, dont l'ampleur varie en fonction du type d'AINS (aspirine, indométhacine, ibuprofène, diclofénac, naproxène) sont des symptômes gastro-intestinaux tels que douleurs d'estomac, constipation, diarrhée, ulcères

d'estomac. De plus, des problèmes rénaux et hépatiques ont également été signalés (**Horl, 2010 ; Kim et al., 2016 ; Yehyan et al., 2017 ; Liu et al., 2018 ; Mahesh et al., 2020**).

➤ AIS : un grand nombre des rôles cliniques des stéroïdes est liés à leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices (**Ericson-Neilsen et Kaye, 2014**). Les propriétés anti-inflammatoires des stéroïdes ont été attribuées à leurs effets inhibiteurs sur l'action de la phospholipase A2, une enzyme essentielle à la production de composés inflammatoires. Les glucocorticoïdes freinent la production de médiateurs inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines et bloquent efficacement la cascade inflammatoire (**Blackwell et al., 1980 ; Wallner et al., 1986 ; Ericson-Neilsen et Kaye, 2014**).

Les effets secondaires de l'utilisation chronique des AIS comprennent des ecchymoses, une faiblesse musculaire, une prise de poids, des modifications de la peau, des troubles du sommeil, des cataractes et des fractures pathologiques (**Curtis et al., 2006**). Les glucocorticoïdes affectent la résorption osseuse et diminuent l'absorption du calcium dans le tractus gastro-intestinal, ce qui entraîne une ostéopénie et une ostéoporose (**Cooper et Stewart, 2003 ; Stewart et Krone, 2011**).

II.1.3. Antidiabétiques

➤ L'insuline représente le principal traitement du diabète de type 1 (DT1). L'objectif de l'administration d'insuline est de prévenir le développement d'une acidose diabétique due à l'insuffisance absolue de la production d'insuline intrinsèque et de maintenir les taux de glycémie dans la gamme physiologique. Cependant, une insulinothérapie excessive peut entraîner un choc hypoglycémique (**Iqbal et al., 2018**).

➤ Un bon contrôle de la glycémie reste le principal fondement de la prise en charge du DT2. Cette approche joue un rôle essentiel pour prévenir ou retarder l'apparition et la progression des complications diabétiques (**Chaudhury et al., 2017**). Un certain nombre de thérapies orales non basées sur l'insuline ont vu le jour pour le traitement du diabète de type 2, les principales classes d'antidiabétiques oraux comprennent (ADO) :

- Les sécrétagogues de l'insuline : Cette catégorie de médicaments (notamment les sulfonylurées et les métiglinides) agissent en augmentant la sécrétion d'insuline par le pancréas en se liant au récepteur des sulfonylurées (SUR) du canal potassique sensible à l'ATP sur les cellules β du pancréas (**Seino et al., 2017**). Les sulfonylurées de 1ère génération sont le Tolbutamide, le Chlorpropamide, le Tolazamide, l'Acétohexamide et les sulfonylurées de 2ème génération comprennent le Glibenclamide, le Glipizide, le Glimepiride (**Kalra et al., 2018**).

Néanmoins ces médicaments présentent certains effets secondaires, notamment réaction cutanée, porphyrie aiguë, prise de poids, flatulence, constipation. Le glimépiride provoque également une cholestase hépatiques aiguë (**Yadav et al., 2018**).

- Biguanides : Ils agissent en améliorant la réponse de l'organisme à l'insuline naturelle, diminuent l'absorption du glucose par l'intestin et réduisent la production hépatique de glucose en diminuant la gluconéogenèse et en stimulant la glycolyse (**Quillen et al., 1999**). Contrairement aux sécrétagogues de l'insuline, ces molécules n'influencent pas directement la sécrétion d'insuline. Les différentes molécules de cette catégorie sont la Metformine, la Phenformine et la Buformine (**Rubiño et al., 2019**). Mais les biguanides ont un effet indésirable commun de détresse gastro-intestinale, y compris diarrhée, crampes, nausées, vomissements et augmentation des flatulences. Leur utilisation à long terme est associée à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 (**Sanchez-Rangel E et Inzucchi, 2017**).

- Il existe également d'autres types d'ADO, tels que les thiazolidinediones (TZD), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose (SGLT2) et les inhibiteurs de l' α -glucosidase (**James et al., 2016**).

II.1.4. Antiulcéreux

➤ Durant des années, et avant la découverte de *H.pylori*, le développement de thérapies médicales contre l'ulcère gastroduodéal a ciblé principalement la sécrétion d'acide gastrique et les mécanismes de défense de la muqueuse ; les antiacides (**Malfertheiner et al., 2009**).

➤ Les médicaments anti-ulcéreux les plus utilisés sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ; omeprazole, lansoprazole et rabeprazole, les analogues de la prostaglandine (misoprostol) et les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (ARH2). Ils ont été développés pour la protection de la muqueuse, la guérison des lésions de la muqueuse et la stabilisation des saignements gastro-intestinaux, et sont prescrits pour la prévention de l'ulcère gastroduodéal, pour favoriser la guérison, et comme traitement des complications hémorragiques (**Scally et al., 2018 ; Périco et al., 2020**).

Bien que ces médicaments possèdent une efficacité thérapeutique contre l'ulcère gastroduodéal, ils ne restent pas dépourvus d'effets notoires. D'après **Rostom et al. (2002)** les analogues de la prostaglandine provoquent des nausées, des diarrhées et des douleurs abdominales. D'autres études ont associé les IPP à un risque accru d'infarctus du myocarde. (**Shih et al., 2014 ; Shah et al., 2015**), de fractures osseuses (**Yu et al., 2011 ; Fraser et al., 2013**) d'hypomagnésémie (**Markovits et al., 2014 ; Park et al., 2014**),

de démence (**Gomm et al., 2016**) et d'insuffisance rénale chronique (**Arora et al., 2016 ; Wijarnpreecha et al., 2017**).

II.1.5. Neuroprotecteurs (Anti-Alzheimer)

Bien que la maladie d'Alzheimer (MA) soit un problème de santé publique, il n'existe pour l'instant que deux classes de médicaments approuvés pour traiter la MA, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme cholinestérase (analogues naturels, synthétiques et hybrides) et les antagonistes du N-méthyl d-aspartate (NMDA) (**Brejyeh et Karaman R, 2020**).

➤ Plusieurs processus physiologiques de la MA détruisent les cellules productrices d'acétylcholine (ACh), ce qui réduit la transmission cholinergique dans le cerveau. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ), tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, agissent en bloquant les enzymes cholinestérases (AChE et butyrylcholinestérase (BChE)) de dégrader l'ACh, ce qui entraîne une augmentation des taux d'ACh dans la fente synaptique (**Sharma et al., 2019 ; Eldufani et Blaise, 2019 ; Singh et Sadiq, 2020**).

➤ D'autre part, la suractivation de NMDAR entraîne une augmentation des niveaux de Ca²⁺, ce qui favorise la mort cellulaire et le dysfonctionnement synaptique. L'antagoniste NMDAR empêche la suractivation du récepteur du glutamate NMDAR et donc l'influx de Ca²⁺, et rétablit son activité normale. La mémantine est le seul médicament autorisé dans cette catégorie pour traiter la MA modérée à sévère (**Wang R et Reddy, 2017 ; Liu et al., 2019 ; Kuns et al., 2020**).

Malgré l'effet thérapeutique de ces deux classes, elles ne sont efficaces que pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer, mais ne guérissent pas et ne préviennent pas la maladie. De ce fait, plusieurs mécanismes ont été proposés pour comprendre la pathologie de la MA afin de modifier sa voie et de développer des traitements efficaces, notamment le métabolisme anormal de la protéine tau, la β -amyloïde, la réponse inflammatoire, les dommages cholinergiques et les radicaux libres (**Briggs et al., 2016 ; Kumar et al., 2020**).

II.2. Traitements naturels

II.2.1. Composés antioxydants

II.2.1.1. Vitamine C (acide ascorbique)

La vitamine C (acide l-ascorbique) est un micronutriment hydrosoluble nécessaire à de multiples fonctions biologiques. Les plantes représentent la principale source d'apport en vitamine C pour l'homme (**Tolbert et al., 1975 ; Pehlivan, 2017**). Ce micronutriment est l'un des agents réducteurs les plus puissants et un piègeur de radicaux libres dans les systèmes

biologiques. Il agit comme un piègeur de radicaux libres oxydants et d'espèces nocives dérivées de l'oxygène, comme le radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et l'oxygène singulier (Hacışevki, 2009 ; Arrigoni et De Tullio, 2002).

II.2.1.2. Vitamine E (α -tocophérol)

La vitamine E (α -tocophérol) est un antioxydant important et abondant qui protège les membranes cellulaires de la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux peroxydes lipidiques (Traber et Atkinson, 2007), mais il est lui-même converti en un radical réactif au cours de cette réaction (Van Acker et al., 1993). Le α -tocophérol peut également réduire le Fe ou le Cu, en tant que pro-oxydant. La capacité du α -tocophérol à agir comme pro- ou antioxydant dépend de la quantité d'alpha-tocophérol disponible pour piéger les ERO (Yamamoto et Niki, 1988 ; Bhattacharyya et al., 2014).

II.2.1.3. Caroténoïdes (vitamine A)

La vitamine A, que l'on trouve dans les aliments, est appelée caroténoïde ou provitamine A. Les fruits jaunes et oranges ainsi que les légumes à feuilles vertes fournissent la plupart des caroténoïdes présents dans l'alimentation. L'alpha-carotène, le bêta-carotène, le lycopène et la cryptoxanthine sont les principaux caroténoïdes présents dans l'alimentation et dans l'organisme (Gerster, 1997). Les propriétés antioxydantes des caroténoïdes biologiques dépendent des protéines de liaison au rétinol et d'autres antioxydants (Rao et Rao, 2007). Il a été démontré que le bêta-carotène supprime la peroxydation lipidique (Iyama et al., 1996 ; Zhang et Omaye, 2000).

II.2.1.4. Minéraux

Le zinc (Zn), le cuivre (Cu), le manganèse (Mn), le fer (Fe) et le sélénium (Se) sont des composants clés des enzymes ayant des fonctions antioxydantes, et sont désignés comme des micronutriments antioxydants. Zn, Mn et Cu sont des cofacteurs de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD) (Harris, 1992). Fe est un composant de la catalase. (Se) est un antioxydant majeur sous la forme de sélénoprotéines qui atténue les effets cytotoxiques des ERO (Michiels et al., 1994).

II.2.1.5. Polyphénols

Les polyphénols végétaux sont des métabolites secondaires caractérisés par un ou plusieurs groupes hydroxyles liés à un ou plusieurs cycles aromatiques (Zhou et al., 2019). Plusieurs milliers de molécules polyphénoliques ont été identifiées dans les plantes, y compris les plantes comestibles. Les polyphénols végétaux sont divisés en deux groupes principaux, les flavonoïdes et les non-flavonoïdes. Les flavonoïdes peuvent être divisés en flavanols, flavonols,

anthocyanidines, flavones, flavanones et chalcones. Les non-flavonoïdes comprennent les stilbènes, les acides phénoliques, les saponines et les tannins (Zhou et al., 2019).

Parmi les propriétés biologiques importantes des polyphénols végétaux, leur activité antioxydante a suscité un grand intérêt (Stagos, 2020). Un certain nombre d'études ont montré que les polyphénols végétaux peuvent être utilisés comme antioxydants contre différentes maladies induites par le stress oxydatif (Boo, 2019 ; Pawlowska et al., 2019). Effectivement, il a été suggéré dans la littérature que la consommation à long terme d'aliments riches en polyphénols protège contre certains cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type-2, l'ostéoporose, la pancréatite, les problèmes gastro-intestinaux, les lésions pulmonaires et les maladies neurodégénératives (Fraga et al., 2010 ; Martin-Pelaez et al., 2013 ; Fujiki et al., 2015 ; Xiao JB et Hogger P, 2015 ; Cory et al., 2018).

La principale explication de ces bienfaits est la "théorie du piègeur biochimique", selon laquelle les composés polyphénoliques neutralisent les radicaux libres en formant des complexes chimiques stabilisés, empêchant ainsi toute réaction ultérieure (Sroka et Cisowski, 2003).

II.2.2. Quelques plantes médicinales pourvues d'activités thérapeutiques

Les plantes médicinales constituent une ressource naturelle pour la thérapie depuis des milliers d'années. Elles conservent encore une importance contemporaine en tant que mode de soins élémentaires pour environ 85 % de la population mondiale (Abdala et al., 2012 ; Michel et al., 2020).

Elles contribuent également à élaborer de nouvelles formulations pharmaceutiques, en tant que matière première, puisque 80 % des médicaments de synthèse en dérivent (Bauer et Bronstrup, 2014, Rastogi et al., 2016, Mishra et al., 2018). Diverses plantes constituent une riche source de substances chimiques bioactives, qui sont exemptées d'effets secondaires indésirables et possèdent de puissantes actions pharmacologiques (Singab et al., 2014 ; Sharifi-Rad et al., 2018).

Comme l'ont également souligné Durazzo et al. (2018), l'action combinée des composés biologiquement actifs (les polyphénols, les caroténoïdes, les lignanes, coumarines, les alcaloïdes, glucosinolates, etc.) conduit aux propriétés potentiellement avantageuse de chaque matrice végétale, ce qui peut représenter une première étape dans la compréhension de leurs actions biologiques et leurs activités bénéfiques.

II.2.2.1. Activité antioxydante

II.2.2.1.1. *Ligustrum vulgare*

Une plante de la famille des Oleaceae. L'activité antioxydante des feuilles a été évaluée à l'aide du test DPPH. Ses principaux phytoconstituants sont les flavonoïdes, les iridoïdes, les coumarines et l'huile essentielle, où les flavonoïdes sont responsables de l'activité antioxydante et montrent une puissante capacité de piégeage des radicaux libres (**Nagy et Sersen, 2006**).

II.2.2.1.2. *Citrus lemon*

Un arbre de la famille des Rutaceae. L'activité antioxydante a été évaluée par deux tests in vitro, l'activité de piégeage des radicaux DPPH et l'inhibition de la peroxydation lipidique induite par l'ascorbate. Les principaux phytoconstituants sont le citral et le limonène. La propriété antioxydante de cette plante est due à ces deux protagonistes (**Kokate et al., 2004**).

II.2.2.1.3. *Artemisia annua* L.

Une herbe adventice annuelle à croissance vigoureuse. Ses principaux phytoconstituants sont les flavonoïdes, les coumarines, les stéroïdes, les composés phénoliques, les purines, les lipides, les composés aliphatiques, monoterpénoïdes, triterpénoïdes et sesquiterpénoïdes. Le plus important des sesquiterpénoïdes semblent être l'artémisinine, l'acide dihydroartémisinique, l'acide artémisinique et l'arteannuin B. L'huile essentielle des parties aériennes d'*Artemisia annua* est composée de camphre, germacrène D, trans-pinocarveol, β -sélinène, β -caryophyllène et *Artemisia ketone*. Cette huile a montré une activité antioxydante équivalente à 18% du produit de référence (α -tocophérol) (**Juteau et al., 2002**).

II.2.2.1.4. *Thymus vulgaris*

Une importante plante médicinale appartenant à la famille des Lamiaceae. Elle est reconnue par ses vertus thérapeutiques. Utilisée depuis des siècles comme épice, remède maison, parfum et insecticide. En médecine, elle est utilisée comme antispasmodique, antibactérienne, antifongique, expectorant, antiseptique et antitussif. De plus, les feuilles du thym ont un potentiel antioxydant et les principaux phytoconstituants sont des flavonoïdes (**Zeghad et Merghem, 2013**).

II.2.2.2. Activité antiinflammatoire

II.2.2.2.1. *Zingiber officinale*

Connu sous le nom de Le gingembre, de la famille des Zingiberaceae, son rhizome est un diététique naturel qui possède diverses propriétés biologiques (**Gupta et al., 2021**). Contient un grand nombre de constituants ; gingerol, betacarotene capsaisin, acide caféique et curcumine, dont l'activité anti-inflammatoire est bien évidente. L'extrait du rhizome du

gingembre est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, il inhibe également la production du TNF- α en agissant sur l'expression des gènes (Setty et Sigal, 2005).

II.2.2.2.2. *Arnica montana*

Très utilisée pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures. Son effet anti-inflammatoire revient à ces sesquiterpènes lactones tels que helenaline et dihydrohelenaline qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, impliqué dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires (Wiart, 2006).

II.2.2.2.3. *Harpagophytum procumbens*

Une plante issue de la médecine traditionnelle africaine. Son activité anti-inflammatoire a été largement investiguée *in vivo* et *in vitro*. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le carragénine (Catelan *et al.*, 2006). Elle inhibe la production du TNF- α par les monocytes, et réduit la production de la myéloperoxydase par les neutrophiles, elle bloque également la synthèse de la prostaglandine E2 (Setty et Sigal, 2005).

II.2.2.3. Activité antidiabétique

II.2.2.3.1. *Catharanthus roseus* L.

Catharanthe Rose ou Peruvénche de Madagascar, appartient à la famille des Apocynacées. Elle est connue comme une plante antidiabétique, indication pour laquelle elle était très employée à Madagascar. Les alcaloïdes responsables de l'action antidiabétique ont été isolés des parties aériennes (feuilles) de la plante (Tiong *et al.*, 2013). Son mode d'action est d'améliorer l'effet d'absorption du glucose par l'activation de l'expression des gènes de la famille des transporteurs de glucose (GLUT) (Al-Shaqha *et al.*, 2015).

II.2.2.3.2. *Mangifera indica* L.

Un grand arbre à feuilles persistantes, appartient à la famille des Anacardiaceae. Parmi tous les composants chimiques, la mangiférine a été évoquée comme un produit phytochimique majeur responsable de l'activité antidiabétique. Cet effet anti-hyperglycémiant est également associé au rétablissement de l'hypo-cholestérolémie (Samanta *et al.*, 2019). Ganogpichayagrai *et al.* (2017) ont suggéré que la mangiférine possède un potentiel inhibiteur des enzymes clés impliquant le métabolisme du glucose, à savoir l' α -amylase et l' α -glucosidase.

II.2.2.3.3. *Punica granatum* L.

Un fruit comestible d'origine d'Iran et d'Afghanistan. Plusieurs recherches ont indiqué que les composés de *Punica granatum* possèdent des propriétés thérapeutiques, telles que

antidiabétique, antioxydant, anti-inflammatoire, anti-carcinogène, antiviral, antifongique (Madugula et al., 2017). L'extrait de *Punica granatum* induit une augmentation marquée des niveaux d'expression des ARNm de Glut-2 et Glut-4, ce qui entraîne une amélioration de l'absorption du glucose et favorise son stockage (Gharib et Kouhsari, 2019).

II.2.2.3.4. *Aegle marmelos* L.

Aegle marmelos (L.) Correa (*A. marmelos*), communément appelé Bael, appartenant à la famille des Rutaceae, a été largement utilisé dans la médecine indienne en raison de ses diverses propriétés médicinales (Rahman et Parvin, 2014). L'activité anti-hyperglycémique d'*A. marmelos* est médiée par l'amélioration de l'action de l'insuline pour absorber le glucose dans les tissus périphériques (Ansari et al., 2016).

II.2.2.4. Activité antiulcéreuse

II.2.2.4.1. *Panax ginseng*

De la Famille des 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). 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).

II.2.2.4.2. *Balanites aegyptiaca* L.

Un arbre du désert communément appelé «datte du désert», de la famille des Zygophyllaceae. Il est originaire d'Afrique et de certaines parties du Moyen-Orient. 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).

II.2.2.4.3. *Zingiber officinale*

Compte tenu de la présence de nombreux composants biologiques dans son rhizome, notamment les gingérols, les gingerdiols, les shogaols, les paradols et les zingérones, le gingembre possède une considérable activité antiulcéreuse. Grâce à son effet protecteur contre l'infection par *H.pylori* ainsi qu'une activité de piégeage des radicaux libre. Le Zingiber peut donc être utilisé pour le traitement contre l'ulcère gastroduodéal (Roli et al., 2020).

II.2.2.5. Activité Neuroprotectrice (AntiAlzheimer)

II.2.2.5.1. *Curcuma longa*

La curcumine est un composé polyphénolique naturel présent dans le rhizome de *Curcuma longa* appartenant à la famille des zingibéracées. Un rapport récent a suggéré un potentiel thérapeutique de la curcumine dans la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer (**Mishra et Palanivelu, 2008**). Dans une étude *in vitro*, la curcumine inhibe l'agrégation de la protéine amyloïde- β ($A\beta$), l'inflammation induite par l' $A\beta$, ainsi que les activités de la β -sécrétase et de l'acétylcholinestérase (**Hamaguchi et al., 2010**). La curcumine atténue les dommages oxydatifs des neurones dopaminergiques, soulage la dysfonction motrice (**Cui et al., 2016**) et a des effets neuroprotecteurs directs sur les cellules hippocampiques (**Lee et al., 2016**).

II.2.2.5.2. *Artemisia absinthium* L.

Cette herbe est originaire des pays méditerranéens chauds. L'absinthe améliore la mémoire et restaure le déclin de la fonction mentale (**Altunkaynak, 2017**). Elle joue un rôle dans les préventions contre les maladies neurodégénératives, d'après **Bora et Sharma (2010)**, le stress oxydatif et les dommages cérébraux, ainsi que les déficits comportementaux qui ont été significativement atténués par le prétraitement avec l'extrait méthanolique d'*Artemisia absinthium*.

II.2.2.5.3. *Hypericum perforatum*

L'extrait de *H. perforatum* contient des Flavonoïdes telles que la rutine, la quercétine et la quercitrine, qui a démontré une activité d'élimination des radicaux libres dans un modèle d'auto-oxydation des membranes cérébrales (**Saija et al., 1995**). L'effet de *H. perforatum* conduit à la réduction des dommages oxydatifs et de l'œdème qui contribuent à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (**Oliveira et al., 2016**).

II.2.2.5.4. *Boswellia*

Le genre *Boswellia* regroupe une vingtaine d'espèces d'arbre ou d'arbustes de la famille de Burceraceae originaire d'Afrique ou d'Asie, produisant une résine aromatique. Ce produit naturel améliore efficacement la mémoire et protège le cerveau contre les métaux lourds qui provoquent le stress oxydant (**Zerroukiet al., 2021**).

Chapitre III

Phoenix dactylifera L.

&

Fruit dattier

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

III.1.1. Généralités

Le palmier dattier (*P. dactylifera* L.) est considéré comme l'une des plus anciennes (5500-3000 avant J.-C.) et principales cultures de base en Asie du Sud-Ouest et en Afrique du Nord, grâce à ses valeurs nutritionnelles, environnementales, économiques et ornementales (**Habib et Ibrahim 2009 ; Qadir et al., 2019**). La culture du palmier dattier (PD) a été liée au développement culturel, environnemental, religieux et social des personnes qui appartiennent à des régions chaudes et arides comme le Moyen-Orient et l'Afrique (**Nehdi et al., 2018**).

P. dactylifera L. appartient à la famille des Arecaceae (anciennement, Palmaceae) qui compte environ 200 genres et plus de 2 500 espèces. Le phoenix (Coryphoideae phoeniceae) est l'un des genres avec environ 14 espèces dont *P. dactylifera* L. (**Siddiq et al., 2013; Eoin, 2016**).

Le nom de l'espèce *dactylifera* signifie "portant des doigts", ce qui fait référence aux grappes de fruits produites par cette plante. *Dactylifera* est un regroupement du mot grec *dactylus*, qui signifie "doigt", et du mot latin *ferous*, qui signifie "portant" (**Ashraf et Hamidi-Esfahani, 2004**). Très récemment, le génome entier du palmier dattier a été séquencé, ce qui permet de mieux comprendre la diversification d'une culture d'arbres fruitiers (**Hazzouri et al., 2015**).

Le palmier dattier est une plante monocotylédone qui peut pousser jusqu'à une altitude de 1500 m dans des sols bien drainés (**Masood et al., 2011**). Il commence à fructifier à l'âge moyen de 5 ans, avec une production moyenne de 400-600 kg/arbre/an et continue à produire jusqu'à 60 ans (**Al-Shahib et Marshall, 2013**). Les fleurs du palmier-dattier sont petites et de couleur jaune, attachées directement aux épillets qui se développent en fruits appelés fruits du palmier dattier (**El Modafar et El Boustani, 2001; Biglari et al., 2007**).

C'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 racelles (**Munier, 1981**).

III.1.2. Classification

Le genre *Phoenix* appartient à la famille des *Arecaceae* (anciennement, *Palmaceae*).

La propriété taxonomique de *P. dactylifera* est la suivante (**Tab.1**).

Tableau 1 : Taxonomie de *P.dactylifera* L. (**Munier, 1973**)

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

III.1.3. Distribution géographique

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. D'un point de vue économique et en raison de la croissance rapide de la demande, la production de dattes a augmenté au fil des années. En prenant en considération les 20 premiers pays producteurs de dattes, la production de dattes était d'environ 3,5 millions de tonnes métriques en 1990, et 10 ans plus tard, en 2000, la production mondiale a augmenté pour atteindre presque le double (environ 6,5 millions de tonnes métriques), tandis que le dernier calcul statistique disponible, pour 2014, dépasse les sept millions et demi de tonnes métriques (**Fig.2**) (**FAO, <http://www.fao.org>; Al-Alawi et al., 2017**).

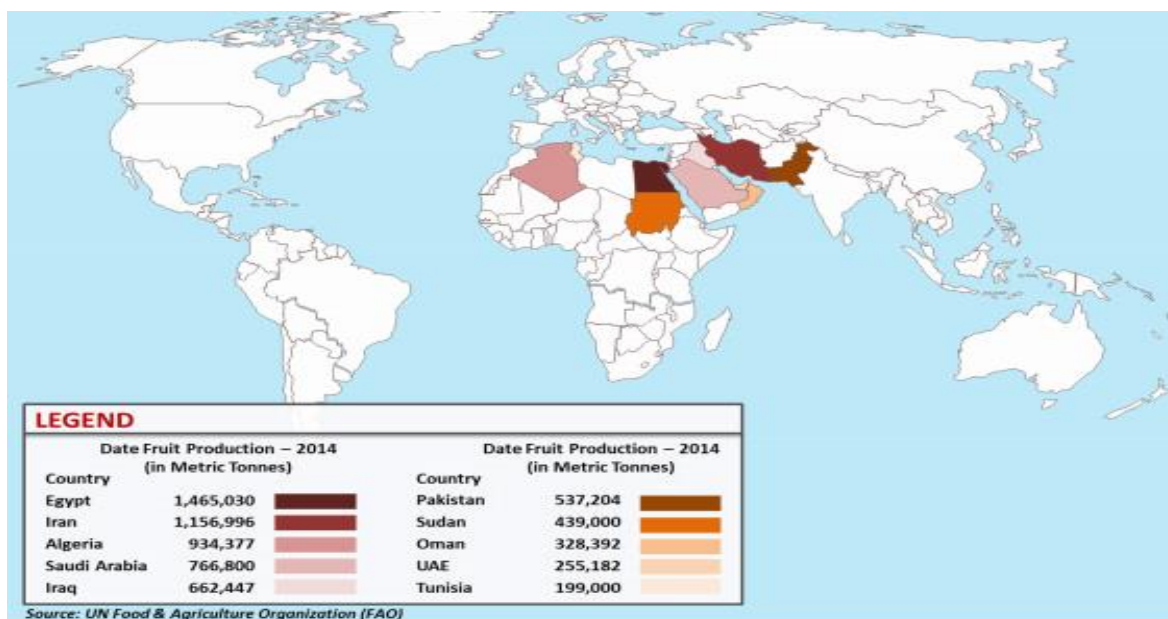


Figure 2 : Carte géographique des 10 pays producteurs de dattes dans le monde en 2014 (**FAO, 2014**).

III.2. Fruit dattier

III.2.1. Généralités

Les fruits du palmier dattier sont des baies contenant une seule graine (noyau) enfermée dans un endocarpe fibreux et parcheminé, un mésocarpe charnu et la peau du fruit (péricarpe) (**Fig.3**). Le noyau représente entre 10 et 15 % du poids du fruit, selon la variété et la qualité (**Hussein et al., 1998**). Chaque région donne des dattes différentes selon la forme, la taille et le poids. Elles varient également dans leurs caractéristiques organoleptiques, physiques et chimiques (**Al-Qarawi et al., 2004 ; Barghini et al., 2007**).

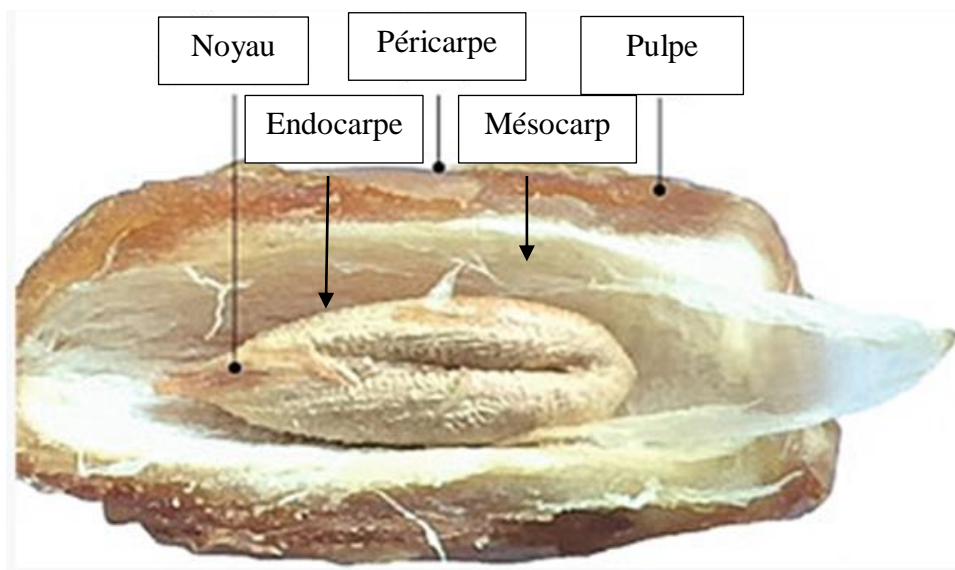


Figure 3 : L'anatomie du fruit dattier (**Ghnimia et al., 2017**)

Certaines variétés de dattes, telles que "Ajwa, Medjool, Khalas et Deglet Noor", sont considérées comme les meilleures variétés (**Ahmed et al. 1995**). La principale particularité du fruit du DP est qu'il peut être consommé comme aliment de base dans divers pays, y compris les pays arabes, asiatiques et certains pays africains (**Zaid et de Wet 1999**).

Les cinq stades de pré-maturation, de maturation et de mûrissement des dattes sont Hababauk, Kimri, Khalal, Rutab et Tamer (**Fadel et al., 2006 ; Al-Mssallem et al., 2013**). En fonction de ces stades de maturité pendant la croissance et le développement de la datte, différents changements externes et internes sont observés au niveau de la couleur, la texture et la composition chimique (**Al-Mssallem et coll, 2013 ; Al-Shahib et Marshall, 2013**). La datte contient de nombreux nutriments tels que : glucides, protéines, matières grasses, minéraux et vitamines (**Al-Qarawi et al., 2004 ; Barghini et al., 2007**).

III.2.2. Importance nutritionnelle de pulpes et noyaux de dattes

Les fruits de *P. dactylifera* apportent une alimentation riche en nutriment en raison de leur contenu diversifié en composés essentiels qui incluent des glucides, lipides, acides aminés, protéines, fibres alimentaires, sels minéraux et vitamines (**Hasan et al., 2010 ; Al Juhaimi et al, 2018**). Les noyaux de dattes ont également une grande valeur nutritionnelle et ils sont utilisés pour des applications alimentaires notamment dans les huiles (**Al-Shahib et Marshall, 2003**). Les compositions nutritionnelles de pulpes et de noyaux de dattes ont été rapportées par différentes recherches scientifiques dans la littérature (**Tab.2, Tab.3**).

Tableau 2 : Contenu nutritionnel de pulpes de dattes (**Qadir et al., 2019**)

Nutriments	Teneur	Référence
Glucide	44–88%	Al-Shahib and Marshall (2003)
Lipides	0.2–0.5%	
Protéines	2.3–5.6%	
Fibres alimentaires	11.5%	
Pectine	0.5–3.9%	
acide ascorbique	30–50 mg/kg	Al-Oqla and Sapuan (2014) ; Ismail et al. (2006)
Cendres (sels minéraux)	3.5–4.2%	
Vitamine A	10.50 ug/100 g	Hasan et al. (2010)
Vitamine B	824.98 mg/kg	
Vitamine E	12.98 mg/kg	
Calcium	614.74 mg/kg	
Sodium	485.86 mg/kg	
Magnésium	660.74 mg/kg	
Potassium	50–60%	Al Juhaimi et al. (2018)
Glucose et fructose	65 and 80%	
Eau	7% (dried), 79% (fresh)	
Acides aminés essentiels		Elguerrouj et al. (2011) ; Hasan et al. (2010)
Lysine	184 mg/100 g	
Isoleucine	122 mg/100 g	
Thréonine	98 mg/100 g	

Tableau 3 : Contenu nutritionnel de noyaux de dattes

Nutriments	Teneur	Référence
Glucide	8,70-9,54g/100g	Bouhlali et al. (2017)
Lipides	5,66-6,97g/100g	
Protéines	4,30-6,14mg/100g	
Fibres alimentaires	15,84-19,9mg/100g	
Cendres	1,09-1,3mg/100g	
Glucose	20,1%	Khalid et al. (2016)
Fructose	16,1%	
Sacharose	2,8%	
Acides aminés essentiels		Assirey (2015)
Glutamate	265mg/100g	
Asparagine	225mg/100g	
Arginine	60mg/100g	
Calcium	2mg/100g	Khalid et al. (2016)
Potassium	4,6mg/100g	
Phosphore	-	
Zinc	1,91	
Acide oléique	48.67%	Amira et al. (2011), Nehdi et al. (2018)
Acide laurique	17.26%	
Acide stéarique	10.74%	
Acide linoléique	8.13%	
a-Tocotrienol	19.07%	
a-tocopherol	17.52%	

III.2.3. Substances phytochimiques dans les pulpes et noyaux de dattes

De nombreux constituants biologiquement actifs des plantes médicinales sont classés comme des métabolites secondaires. Le fruit dattier est riche en ces composés tels que les caroténoïdes, les polyphénols (ex : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les isoflavones, les tanins et les lignanes) et les stérols (**Martín-Sánchez et al., 2014**).

La concentration et la composition de ces constituants phytochimiques sont très variables en fonction de plusieurs paramètres, dont la variété de la datte, le stade de la cueillette des fruits,

stockage, le traitement post-récolte, l'origine géographique des dattes et les conditions du sol (Al-Laith, 2009 ; Amorós *et al.*, 2009 ; Al-Turki *et al.*, 2010).

III.2.3.1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont classés en plusieurs sous-groupes, dont les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanonols, les isoflavones, isoflavonones, flavan-3-ols et anthocyanidines. Les flavonoïdes sont présents dans une variété de fruits et de légumes et apportent un grand intérêt thérapeutique comme antioxydants et anti-inflammatoires (Moss et Ramji, 2016).

Hong *et al.* (2006) ont étudié les compositions en glycosides flavonoïdes et en procyanidine du fruit de la datte, variété Deglet Noor, récolté au stade de maturité Khalal, par chromatographie liquide-ionisation électrospray/spectrométrie de masse en tandem (LCESI/MS/MS) et ont trouvé qu'il contient 13 glycosides flavonoïdes d'apigénine, de lutéoline et de quercétine, 19 sous des formes isomériques. Dans une autre étude sur 11 variétés différentes de fruits dattiers saoudiens, l'apigénine, la lutéoline, la quercétine, l'isoquercétine et la rutine ont été majoritairement identifiées (Hamad *et al.*, 2015).

Lemine *et al.* (2014) ont rapporté que la teneur totale en flavonoïde diminue de manière significative du stade Khalal au stade Tamer pour les sept variétés différentes de fruits dattiers qu'ils ont examinées. Al Farsi *et al.* (2005) ont mesuré la teneur en anthocyanes des fruits de dattes frais et séchés et ceux-ci n'ont été identifiés que dans les dattes fraîches. Ce qui pourrait être dû à leur destruction après exposition au soleil. Il a été signalé que des réactions de brunissement enzymatiques et non enzymatiques peuvent provoquer la destruction des anthocyanes pendant le séchage et le stockage (Wrolstad, 2004).

De plus, le total de flavanol, y compris la catéchine dans la partie comestible, s'est avérée être plus élevée que celui dans les noyaux de dattes (Hammouda *et al.*, 2013).

III.2.3.2. Acides phénoliques

Al Farsi *et al.* (2005) ont étudié trois différents fruits de dattes d'Oman (Fard, Khasab et Khalas) et ont découvert qu'ils contiennent les dérivés d'acide benzoïque suivants ; p-hydroxybenzoïque, l'acide protocatéchique, l'acide vanillique, l'acide gallique et l'acide syringique et l'acide syringique. Tandis que les dérivés de l'acide cinnamique sont les suivants l'acide o-coumarique, l'acide p-coumarique, l'acide caféique et l'acide férulique.

Une autre étude a mentionné que les principaux acides phénoliques dans les variétés de fruits dattiers d'origine Saoudienne étaient principalement l'acide gallique, l'acide p-coumarique, et les dérivés de l'acide férulique (Hamad *et al.*, 2015).

III.2.3.3. Caroténoïdes

Les caroténoïdes, considérés comme une classe majeure de substances phytochimiques, sont présents dans les fractions lipidiques du fruit de la datte. Ils sont les précurseurs de la vitamine A, qui joue un rôle décisif dans la protection des cellules contre les effets délétères des radicaux libres en agissant comme des antioxydants (Julia et al., 2015).

Al Farsi et al. (2005) ont analysé les caroténoïdes totaux de trois variétés de dattes (Fard, Khasab et Khalas) et ils ont trouvé que Khalas a la plus grande quantité de caroténoïdes, comme prévu, car cette variété a une couleur jaune. Ils ont également signalé la destruction des caroténoïdes totaux après le séchage au soleil des fruits de dattes qui se situait entre 4 et 30%. Le fruit de datte séché est une source modérée de caroténoïdes (0,97 mg/100 g) par rapport à d'autres fruits secs, par exemple ; les figues (0,032 mg/100 g) et l'abricot (2,20 mg/100 g) (Martín-Sánchez et al., 2014).

III.2.3.4. Phytostérols et phytoestrogènes

Les phytostérols sont des substances phytochimiques importantes que l'on trouve dans la fraction liposoluble du fruit de la datte. Ces composés sont exclusivement présents dans les plantes et ont une structure chimique similaire à celle du cholestérol (Al-Laith, 2009). La cystalline ; mélange de stérols végétaux, a été isolée pour la première fois de la partie comestible du fruit de la datte et a été identifiée comme comprenant du β -sitostérol, le stigmastérol, le campestérol et l'isofucostérol (Kikuchi et Miki, 1978).

Les phytoestrogènes sont des composés naturels qui peuvent se lier aux récepteurs d'œstrogènes et exercer divers effets œstrogéniques ou antiœstrogéniques (Al-Turki et al., 2010). Thompson et al. (2006) ont étudié le contenu en phytoestrogènes des fruits de dattes et ils ont identifié plusieurs phytoestrogènes dont la formononétin, daidzein, genistein, glycitein, matairesinol, laricirésinol, pinorésinol, secoisolaricirésinol et coumestrol.

III.2.4. Effets thérapeutiques de pulpes et de noyaux de dattes

En tant que des produits naturels, les pulpes et noyaux du fruit dattier possèdent de nombreuses propriétés thérapeutiques tels que des effets anti-inflammatoires, antifongiques, antioxydants antidiabètes, antihypertenseurs et antitumoraux (Al-Qarawi et al., 2004 ; Chaira et al., 2009 Vayalil, 2012 ; Ragab et al., 2013 ; Rahmani et al., 2014 ; Saddi et al., 2018).

III.2.4.1. Effet antioxydant

P. dactylifera démontre une forte activité antioxydante qui est possible grâce à la présence des polyphénols, caroténoïdes et vitamines. (Benmeddour et al., 2013 ;

Chandrasekaran et Bahkali 2013 ; Elguerrouj et al., 2011 ; Hamad et al., 2015 ; Mansouri et al., 2005).

III.2.4.2. Effet antifongique

Une étude a rapporté que le traitement avec l'extrait de fruit de datte aux concentrations de 5-20 % p/v a provoqué une distorsion, un affaiblissement et finalement la mort cellulaire par lyse de la paroi cellulaire chez le *Candida albicans* (**Shraideh et al., 1998**). Cette propriété est liée aux flavonoïdes et qu'il s'agit d'un des principaux constituants chimiques de pulpes et des noyaux de dattes (**Shraideh et al., 1998 ; Jassim et Naji, 2010**).

III.2.4.3. Effet anti-cancérigène et antimutagène

Plusieurs études ont montré une forte activité anticancéreuse du fruit dattier dans la littérature (**Abutaha et al., 2018 ; Khan et al., 2018b ; Makhlouf-Gafsi et al., 2018 ; Tao et al., 2018**). L'activité antimutagène des extraits de dattes a été également mentionnée par **Vayalil, (2002)** qui ont révélé l'inhibition de mutagénicité induite par le benzo(a)pyrène sur les souches de *Salmonella*.

Deuxième partie

Etude Expérimentale

Axe I

Composition Phytochimique

I.1. Introduction

Les composés phénoliques d'origine végétale sont parmi les composés phytochimiques essentiels qui ont une action positive sur la prévention de plusieurs maladies chroniques. La plupart des fruits contiennent un nombre élevé d'antioxydants actifs, et une consommation élevée aurait un impact favorable sur la santé. Les études sur les polyphénols se sont multipliées, principalement en raison de la relation entre leur consommation et les avantages qu'ils confèrent. Les fruits sont les meilleures et excellentes sources de polyphénols (Swallah *et al.*, 2020). Afin de bien comprendre et identifier ces métabolites secondaires, il est important d'établir des processus adéquats d'extraction ainsi que des méthodes de leur identification et quantification.

I.2. Matériels et méthodes

I.2.1. Matériel végétal

Le choix du matériel végétal a été porté sur les pulpes et les noyaux du fruit dattier (*P. dactylifera* L.) de la variété "Deglet-Nour". Les dattes ont été collectées au stade de maturité complète en Octobre 2018 par la famille des phoeniculteurs « Aidi Mosbah et fils » dans la région de Tolga située dans la wilaya de Biskra dans le nord-est du Sahara Algérien. (34° 43' 44" N, 5° 22' 50" E) (Fig.4).

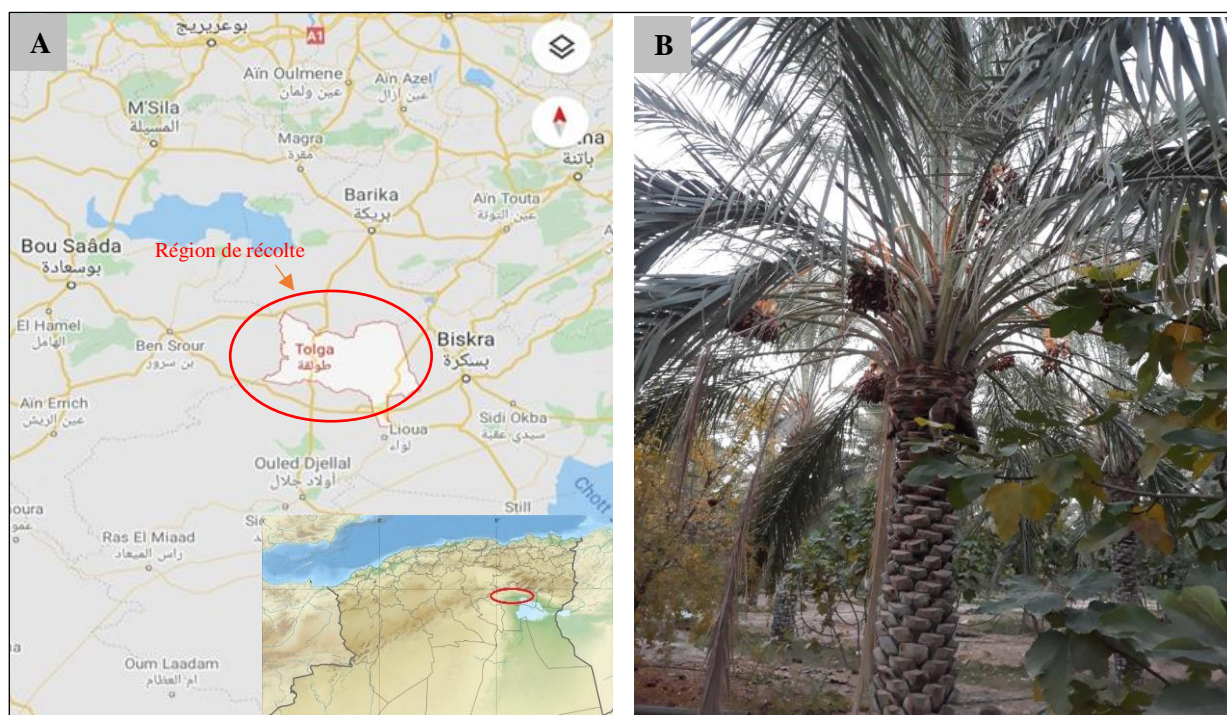


Figure 4 : A-Localisation géographique de la wilaya de Biskra -Algérie (région de Tolga)
(http://www.villes.co/algerie/carte_biskra_07000.html)

B- Photo du palmier dattier

Après la séparation manuelle des deux parties du fruit dattier, les noyaux ont été séchés à l'étuve (50°C) pendant sept jours, puis finement broyés pour obtenir une poudre homogène (Diab et Aboul-Ela, 2012). Les pulpes, quant à elles, ont été délicatement découpées et écrasées afin de former une texture pâteuse (Abdelaziz et al., 2015) (Fig.5).



Figure 5 : Photo du fruit dattier ; (A) Pulpes de dattes, (B) Noyaux de dattes

I.2.2. Préparation des extraits bruts

L'extraction aqueuse a été réalisée selon la méthode d'écrite par Al-Qarawi et al., (2008). Les pulpes et noyaux de dattes ont fait objet d'une macération à froid (4°C) pendant 48 heures. Les solides issus des mélanges constitués de matière végétale et d'eau distillée (1 :10) ont été ensuite séparés par centrifugation à 1000 tour/min durant 10 minutes suivant le protocole établie par Al-Farsi et Lee (2008). Les surnageants ont été filtrés en utilisant le papier Wattman N°4. Ainsi les filtrats obtenus ont été conservés à - 86C° (Vayalil, 2002) pour les études expérimentales *in vivo* des activités biologiques.

Concernant l'extraction alcoolique, elle a été obtenue par mixture des échantillons étudiés (pulpes et noyaux de dattes) avec l'éthanol pur (1 :4) sous agitation continue pendant 24 heures, à température ambiante. Par la suite, une filtration a été effectuée à l'aide de papier filtre (Sartorius Ft3104125, G391, 125 mm).

De plus, une extraction éthanolique du fruit dattier entier constitué de 90% de pulpes et 10% de noyaux de dattes a été également réalisée suivant les mêmes étapes que l'extraction alcoolique sus-cité.

1.2.3. Analyses phytochimiques

1.2.3.1. Analyses phytochimiques qualitatives

1.2.3.1.1. Polyphénols

Le test de chlorure de fer permet la caractérisation des polyphénols. Il consiste en le mélange de 1 ml de l'extrait étudié avec 1 ml de HCl à 2%, suivie de l'addition de quelques gouttes de chlorure de fer (FeCl_3) à 3%. Une couleur verdâtre plus ou moins foncée indique une réaction positive (N'guessan *et al.*, 2009).

1.2.3.1.2. Tanins

D'après le test de Stiasny ; mélanger 10 ml d'échantillon à étudier avec 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 a été réalisé. La présence des tanins catéchiques est confirmée par l'apparition d'un précipité rouge. Suite à la neutralisation du surnageant avec l'hydroxyde de sodium (NaOH) et quelques gouttes de FeCl_3 , une coloration bleue noirâtre évoque la présence des tanins galliques (Diallo, 2005).

1.2.3.1.3. Flavonoïdes

Test d'acétate de plomb ; consiste en l'addition de 1 ml d'acétate de plomb à 10% à 1 ml d'extrait investigué. Un précipité jaune indique la positivité de la réaction (Bhandary *et al.*, 2012).

1.2.3.1.4. Coumarines

Dissoudre 2 ml de l'extrait à investiguer dans 3 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 10%, la formation d'une couche jaune à la surface indique la présence des coumarines (Bruneton, 1999).

1.2.3.1.5. Anthocyanes

L'addition de 1 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) 10% à 1 ml d'extrait étudié, supplémentée après agitation de 1 ml d'ammoniaque (NH_4OH) à 10%. La présence des anthocyanes est confirmée par l'apparition d'une coloration bleue (Diallo, 2005).

1.2.3.1.6. Alcaloïdes

Conformément au test de Dragendorff ; l'apparition d'un précipité orange ou orange rougeâtre suite à l'addition de 1 ml de l'extrait à étudier avec 1 ml de HCl à 1%, en rajoutant quelques gouttes du réactif de Dragendorff, confirme la positivité de ce test pour les alcaloïdes (Roopalatha et Mala, 2013).

1.2.3.1.7. Terpénoïdes

Le test de Salkowski consiste en la mixture de 1 ml de l'extrait étudié avec le même volume de chloroforme et d'acide sulfurique (H₂SO₄) concentré. La formation d'une couche brune-rougeâtre à l'interphase prouve la présence des terpénoïdes (**Roopalatha et Mala, 2013**).

1.2.3.1.8. Saponosides

Test de la mousse : la présence des saponosides est indiquée par la formation d'une mousse persistante supérieure à 1 cm, après une agitation de l'extrait investigué (3 ml) pendant 15 secondes (**Dohou et al., 2003**).

1.2.3.1.9. Stérols et triterpènes

Le test de Liebermann-Burchard a été réalisé à partir d'un volume de 0.5 ml d'anhydride acétique (C₄H₆O₃) additionné à 0.5ml de l'extrait étudié. 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**).

1.2.3.2. Analyses quantitatives

1.2.3.2.1. Détermination de la teneur en phénols totaux

La teneur en phénols totaux des extraits étudiés a été déterminée selon le protocole décrit par **Slinkard et Singleton (1977)**. 20µl d'extrait ont été mélangés à 680 µl d'eau distillée. 400 µl de réactif Folin-Ciocalteu à 0,5 N (10%) et 400 µl de solution de carbonate de sodium (10%) ont été ajoutés au mélange. La réaction a été incubée dans l'obscurité à température ambiante pendant 120 mn. L'absorbance de la solution a été mesurée en utilisant un spectrophotomètre Secoman, UviLine 9400 à 760 nm. Le résultat a été exprimé en milligrammes d'équivalent acide gallique par 100g de la matière végétale (mg EAG/100g MV).

1.2.3.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux

La teneur en flavonoïdes totaux des extraits à investiguer a été mesurée selon la méthode de **Fukumoto et Mazza (2000)**. 250 µl d'extrait et 2,15 ml de méthanol ont été mélangés. 100 µl de nitrate d'aluminium (10%) ont été ajoutés suivis de 100 µl d'acétate d'ammonium (1M). Enfin, l'ensemble a été incubé à température ambiante pendant 40 minutes. L'absorbance a été déterminée à 415 nm. Le résultat a été rapporté en milligrammes d'équivalent quercétine par 100g de matière végétale (mg EQU/100g MV).

1.2.3.2.3. Détermination de la teneur en tanins condensés

La détermination de la teneur en tanins condensés des extraits étudiés a été réalisée selon la méthode décrite par **Julkunen-Titto (1985)**. L'échantillon (25µl) a été mélangé à la solution de vanilline 4% (750 µl) et de l'acide chlorhydrique à 37% (375 µl). La mesure de l'absorbance à 500nm a été enregistrée après 20mn d'incubation à l'abri de la lumière. La concentration en tanins condensés a été exprimée en milligrammes d'équivalent catéchine par 100g de matière végétale (mg EC/100g MV).

1.2.3.2.4. Détermination de la teneur des tanins hydrolysables

La teneur en tanin hydrolysable des extraits a été déterminée par la méthode de **Willis et Allen (1998)**, décrite pour la première fois par **Haslam (1965)**. 1 ml d'extrait étudié a été mélangé avec 5 ml d'une solution aqueuse (2,5%) de KIO₃. L'absorbance a été mesurée à 550 nm après une incubation de 4 mn à température ambiante. Les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalent acide tannique pour 100g de matière végétale (mg EAT/100gMV).

1.2.3.3. Profil phénolique (RP-HPLC-UV)

Les extraits éthanoliques bruts de pulpes et de noyaux de dattes ainsi que le fruit dattier entier ont été évaporés jusqu'à obtention d'extraits secs à 40°C sous vide en utilisant un évaporateur rotatif (IKA RV 05 Basic, Allemagne). 10 ml d'eau acidifiée (pH=2) ont été ajoutés aux extraits secs. Deux procédés de fractionnement par solvant ont été utilisés afin d'obtenir des extraits riches en composés phénoliques ; l'addition alternative de 15 ml d'éther diéthylique puis 15 ml d'acétate d'éthyle, séparée par une agitation orbital à l'aide d'un agitateur (HeidolphPromax, Allemagne) pendant 15 minutes. Deux répétitions ont été effectuées pour optimiser la purification des polyphénols. Ces extraits obtenus ont été concentrés sous pression réduite à 40°C à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les extraits résultants ont été dilués dans 2 ml de méthanol pur, puis filtrés à travers des filtres seringues en PTFE de 0,45 µm.

Le profil des acides phénoliques et des flavonoïdes des extraits étudiés a été déterminés en utilisant la chromatographie liquide haute performance en phase inversée (RP-HPLC-UV) (Elite LaChrom Hitachi, Japon). 19 standards ont été explorés (annexes 1). Les analyses ont été réalisées à l'aide d'une colonne C18 en phase inversée (150 mm x 4,6 mm, 5µm ; Fortis) et en appliquant un système de gradient avec de l'acétonitrile, de l'eau et de l'acide acétique. En effet, 2 % d'acide acétique dans le réservoir A (eau pure) et 70-30 % d'acétonitrile-eau pure dans le réservoir B ont été utilisés. De plus, le volume d'opération a été optimisé en ajustant le volume d'injection des échantillons étudiés et des standards à 20 µL,

le débit de la phase mobile à 1,00 mL/min et la température de la colonne à 30 ° C (Can et al., 2015). Les résultats ont été exprimés en mg par g de matière végétale (matière fraîche pour les pulpes et matière sèche pour les noyaux).

I.2.3.4. Profil des sucres (HPLC-RID)

1 g d'extrait éthanolique a été dissout dans 10 ml d'eau ultrapure, puis passé à travers un filtre de 0,45 µm et mis dans des flacons. L'analyse des sucres des échantillons étudiés (extraits de pulpes, de noyaux et du fruit dattier) a été réalisée à l'aide d'un détecteur d'indice de réfraction (RID) avec HPLC (Elite LaChrom, Hitachi, Japon) et une colonne d'amide en phase inverse (200/4,6 Nucleosil 100-5 NH₂), selon le protocole décrit par Can et al. (2015). Un programme isocritique avec une phase mobile 79-21% d'acétonitrile- eau ultrapure a été utilisé. L'optimisation du fonctionnement a été réalisée en ajustant le volume d'injection de l'échantillon à 25 µl, le débit de la phase mobile à 1,5 ml.min⁻¹, et la température de la colonne à 30° C. Le graphique d'étalonnage de chaque sucre a été obtenu et les valeurs ont été exprimées en % des mono-, di- et trisaccharides par 100g de matière végétale.

I.3. Résultats

I.3.1. Analyses phytochimiques

I.3.1.1. Analyses phytochimiques qualitatives

Les tests phytochimiques effectués ont indiqué la présence des polyphénols et des tanins hydrolysables dans l'extrait aqueux et leur absence dans l'extrait éthanolique de pulpes de dattes. Alors que les flavonoïdes se sont avérés présents dans les deux extraits étudiés, avec une intensité plus élevée dans l'extrait aqueux. De même, pour les terpénoïdes qui était positivement plus intense dans l'extrait aqueux. De plus, le test de Dragendorff pour les alcaloïdes et le test du pouvoir moussant pour les saponosides étaient positifs dans l'extrait aqueux et négatif dans l'extrait éthanolique de pulpe. Par ailleurs, l'appréciation qualitative pour les coumarines, anthocyanes, stérols et triterpènes étaient nulle dans les deux extraits investigués (Tab.4).

En ce qui concerne l'estimation qualitative des composés phytochimiques dans les extraits de noyaux de dattes, les tests pour les polyphénols, tanins, flavonoïdes et coumarines ont présenté des réactions positives dans les extraits aqueux et éthanoliques de noyaux, en notant une intensité de réaction plus importante dans l'extrait éthanolique. Cependant, l'extrait aqueux de noyaux s'est distingué par la présence des alcaloïdes, terpénoïdes et les saponosides, qui n'ont pas été retrouvés dans l'extrait éthanolique. Les anthocyanes et les stérols quant à eux, étaient absents dans les deux extraits étudiés (Tab.4).

Tableau 4 : Analyses phytochimiques qualitatives des extraits aqueux et éthanolique de pulpes et de noyaux de dattes

Composés phytochimiques	Extrait aqueux de pulpes	Extrait éthanolique de pulpes	Extrait aqueux de noyaux	Extrait éthanolique de noyaux
Polyphénols	+	-	+	++
Tanins condensés	-	-	++	+++
Tanins hydrolysables	+	-	++	++
Flavonoïdes	++	+	++	+++
Coumarines	-	-	+	+
Anthocyanes	-	-	-	-
Alcaloïdes	+	-	+	-
Terpénoïdes	+++	+	+	-
Saponosides	+	-	+	-
Stérols et triterpènes	-	-	-	-

Intensité élevée (+++), modérée (++), faible (+) et nulle (-).

I.3.1.2. Analyses phytochimiques quantitatives

Les courbes d'étalonnage pour chaque standard (acide gallique, quercétine, catéchine et acide tanique) ont été établies par l'équation de la régression linéaire ($y = a x + b$) et utilisé pour l'estimation quantitative des phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables respectivement dans les extraits étudiés (**Fig.6**).

Le tableau 5 récapitule le résultat des concentrations des composants phénoliques analysés. Les teneurs en phénols totaux ont été exprimées en mg équivalent acide gallique par 100g de matière fraîche. L'extrait aqueux de pulpes renferme une teneur plus élevée en phénols totaux de l'ordre de 132.3 ± 0.08 mg EAG/100gMF, alors que l'extrait éthanolique a enregistré la valeur de 57.6 ± 0.06 mg EAG/100gMF.

Les teneurs en flavonoïdes ont été exprimés en mg équivalent quercétine par 100g de matière fraîche. Les valeurs enregistrées ont été de l'ordre de 26.5 ± 0.027 et 5.63 ± 0.00 mg EQU/100g dans les extraits aqueux et éthanolique de pulpes respectivement.

Les tanins condensés et hydrolysables ont été exprimés en mg équivalent catéchine et acide tanique par 100g de matière fraîche. La valeur de 7.5 ± 0.021 mg EC/100gMF était la teneur enregistrée des tanins condensés dans l'extrait aqueux de pulpes, tandis que ces derniers n'ont pas été déterminés dans l'extrait éthanolique.

Alors que les tanins hydrolysables leurs valeurs varient entre 37 ± 0.06 mg EAT/100g pour l'extrait aqueux et 14 ± 0.021 mg EAT/100g pour l'extrait éthanolique de pulpes de dattes.

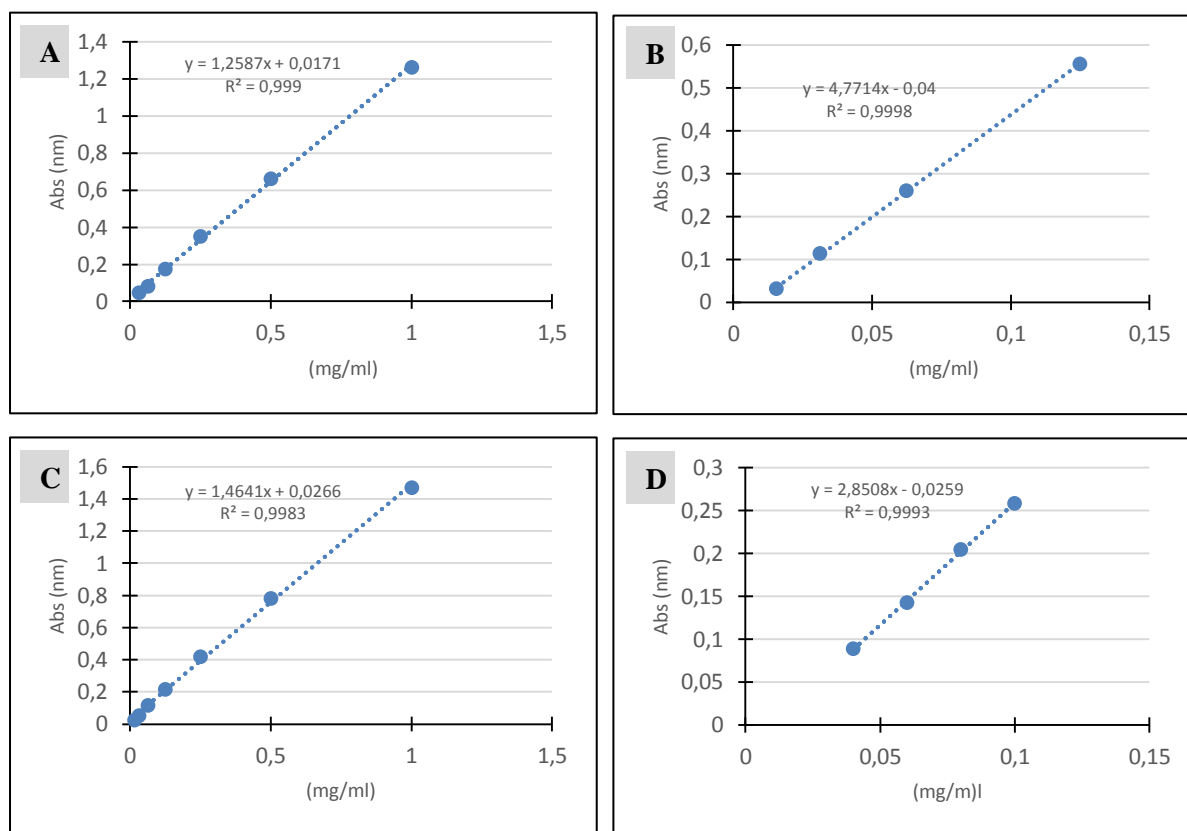


Figure 6 : Courbes d'étalonnages. **A** : acide gallique, **B** : Quercétine, **C** : Catéchine, **D** : Acide tannique.

Tableau 5 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits aqueux et éthanoliques de pulpes de dattes.

	Phénols totaux (mg EAG/100gMF)	Flavonoïdes (mg EQU/100gMF)	Tanins condensés (mg EC/100gMF)	Tanins hydrolysables (mg EAT/100gMF)
Extrait aqueux de pulpes	132.3 ± 0.08	26.5 ± 0.027	7.5 ± 0.021	37 ± 0.06
Extrait éthanolique de pulpes	57.6 ± 0.06	5.63 ± 0.00	n.d	14 ± 0.021

n.d : non détecté

Les résultats obtenus pour les extraits de noyaux de dattes ont été affichés dans le tableau 6. L'extrait alcoolique de noyaux s'est distingué par ses teneurs élevées en phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables, qui sont de l'ordre de 5367.9 mg EAG/100g, 165.3 mg EQU/100g, 927.9 mg EC/100g, 389 mg EAT/100g respectivement.

Quant à l'extrait aqueux, il renferme des quantités moins élevées variant de 1433.4 mgEAG/100g pour les phénols totaux, 46.6 mg EQU/100g pour les flavonoïdes, 492.3 mg EC/100g pour les tanins condensés et 214 mg EAT/100g pour les tanins hydrolysables.

Tableau 6 : Teneur en composés phénoliques dans les extraits aqueux et éthanoliques de noyaux de dattes.

	Phénols totaux (mg EAG/100gMS)	Flavonoïdes (mg EQU/100gMS)	Tanins condensés (mg EC/100gMS)	Tanins hydrolysables (mg EAT/100gMS)
Extrait aqueux de noyaux	1433.4 ± 0.731	46.6 ± 0.012	492.3 ± 0.148	214 ± 0.32
Extrait éthanolique de noyaux	5367.9 ± 1.04	165.3 ± 0.042	927.9 ± 1.375	389 ± 0.33

I.3.1.3. Profil phénolique

Les composés phénoliques investigués ont été identifiés et quantifiés en utilisant RP-HPLC-UV. Le chromatogramme HPLC-UV a affiché la présence de 13 standards avec différentes concentrations dans l'extrait éthanolique de pulpe de dattes (**Fig.7**), et 11 standards dans l'extrait de noyaux (**Fig.8**). Alors qu'une autre analyse HPLC a été effectuée sur le fruit dattier entier (90% pulpes et 10% noyaux) et qui a englobé le profil phénolique des deux parties de dattes (**Fig.9**).

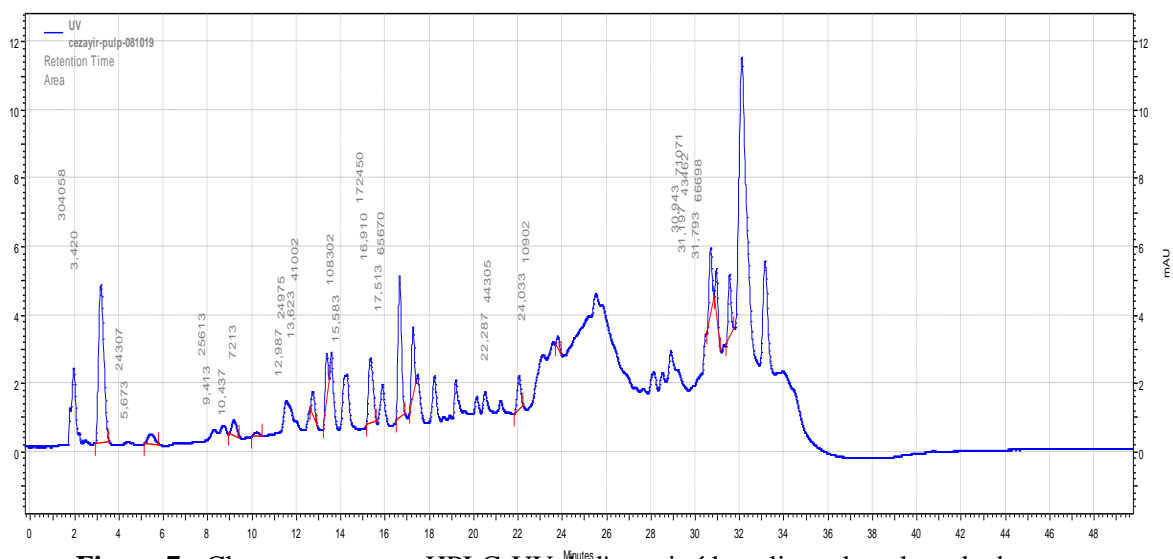


Figure 7 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique de pulpes de dattes

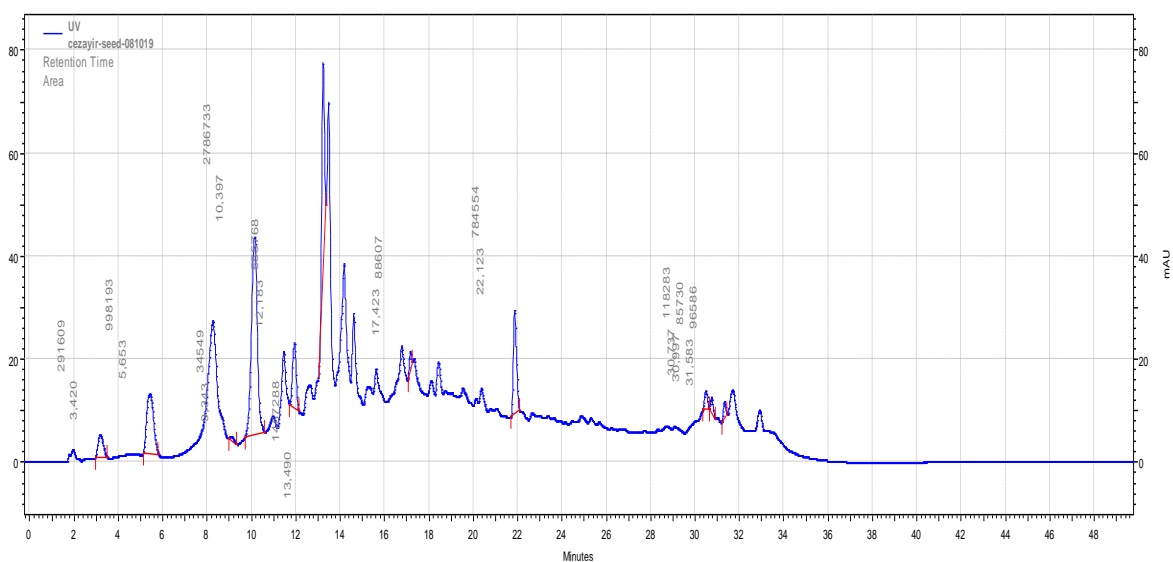


Figure 8 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes

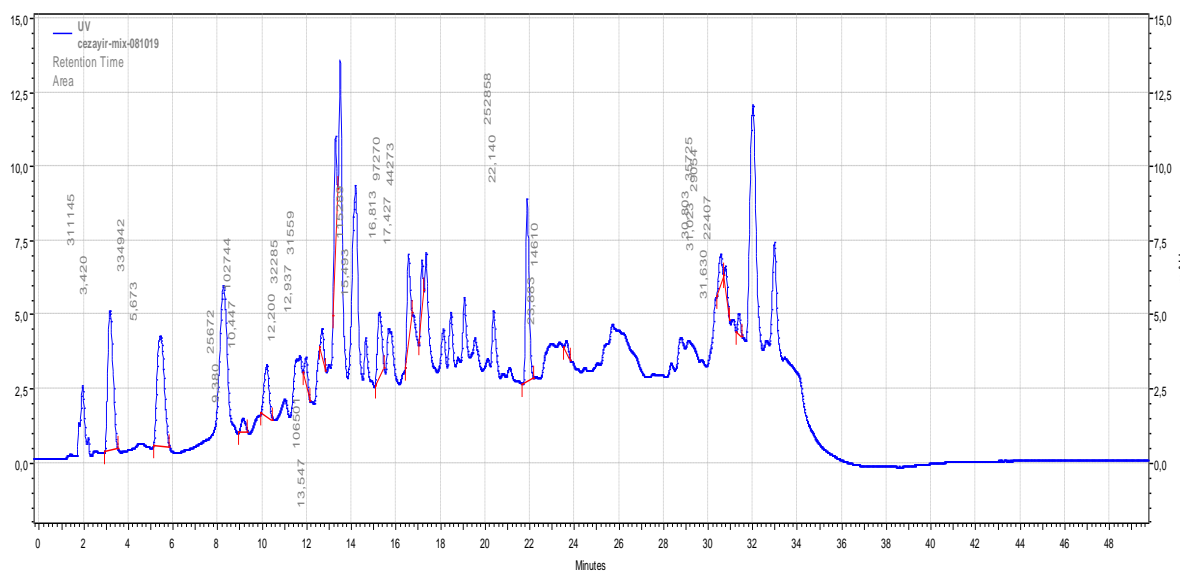


Figure 9 : Chromatogramme HPLC-UV de l'extrait éthanolique du fruit dattier

La composition phénolique établie par HPLC a révélé les huit acides phénoliques étudiés dans le fruit dattier avec des concentrations différentes, sept d'entre eux ont été détectés dans les pulpes, majoritairement l'acide gallique et férulique, à l'exception de l'acide caféique. Par contre seulement quatre ont été retrouvés dans les noyaux, principalement les acides Protocatéchique, et caféique.

En ce qui concerne les flavonoïdes, la chrysin de la classe des flavones a été principalement quantifiée dans l'extrait de pulpe, suivie de l'épicatéchine et de la catéchine, qui sont des flavanols. Parmi les flavonoïdes identifiés dans l'extrait de noyaux, les concentrations des catéchine et épicatechine ont été largement représentées. Ce qui a été également confirmé dans l'extrait du fruit dattier. Cependant, myricétine, resvératrol, lutéoline, hespérétine n'ont pas été retrouvés dans les trois échantillons étudiés (**Tab.7**).

Tableau 7 : Profil phénolique des extraits éthanoliques de pulpes, noyaux et fruit dattier par RP-HPLC-UV (mg/g MV)

Standards	Extrait de pulpes de dattes	Extrait de noyaux de dattes	Extrait du fruit dattier
Acide gallique	11.013	11.154	12.144
Acide protocatéchique	3.213	80.148	27.905
Acide p-OH benzoïque	2.928	3.863	3.138
Catéchine	4.739	595.114	25.350
Acide Caféique	n.d	29.223	7.315
Acide Syringique	1.378	n.d	1.769
Epicatéchine	8.054	245.922	19.592
Acide p- Coumarique	6.282	n.d	6.925
acide Férulique	9.375	n.d	12.974
Rutine	n.d	14.427	n.d
Myricetine	n.d	n.d	n.d
Resveratrole	n.d	n.d	n.d
Daidzeine	3.008	40.183	13.632
Luteoline	n.d	n.d	n.d
Acide t- Cinnamique	0.559	n.d	0.661
Hesperetine	n.d	n.d	n.d
Chryisine	29.748	35.753	28.894
Pinocembrine	3.655	6.132	3.154
CAPE	5.862	8.589	2.838

n.d : non détecté.

I.3.1.4. Profil des sucres

L'analyse des sucres a été réalisée par HPLC-RID en étudiant huit standards distincts. Le glucose et le fructose ont été les seuls sucres réducteurs retrouvés dans les trois échantillons investigués. Toutefois, l'extrait de pulpes a révélé des concentrations plus élevées de ces oses. En tant que sucre non réducteur, le saccharose a été l'unique composé osidique présent dans les extraits étudiés avec un fort taux dans l'extrait de pulpes de dattes (**Tab.8**).

Tableau 8 : Teneurs en sucres dans l'extrait de pulpes de dattes par HPLC-RID (%MV)

Standards	Extrait de pulpes	Extrait de noyaux	Extrait du fruit dattier
Ribose	n.d	n.d	n.d
Fructose	13.08	1.03	9.29
Glucose	16.99	1.57	13.76
Saccharose	38.44	3.02	33.41
Maltose	n.d	n.d	n.d
Tréhalose	n.d	n.d	n.d
Melibiose	n.d	n.d	n.d
Mélézitose	n.d	n.d	n.d

n.d: non détecté.

I.4. Discussion

Les substances phytochimiques contenues dans les produits naturels ont été largement associées à leurs effets biologiques (**El Far et al., 2019**). En effet, plusieurs composés phénoliques bioactifs présents dans les pulpes et noyaux de dattes leur confèrent de potentielles propriétés thérapeutiques préalablement décrites (**Qadir, 2019**).

La majorité des métabolites secondaires recherchés ont été révélés lors du screening phytochimique dans les extraits de pulpes et de noyaux de dattes notamment ; les tanins, flavonoïdes, coumarines, terpénoïdes et alcaloïdes avec des intensités différentes entre les deux extraits étudiés. La richesse en ces éléments phytochimiques nous oriente vers l'intérêt porté sur les capacités thérapeutiques de dattes (*P. dactylifera* L.). Ces résultats concordent avec les travaux de **Farid et al. (2020)** ayant travaillé sur des extraits aqueux et méthanolique de pulpes de dattes d'origine Egyptienne. Tandis que, **Temitope Olabisi et Ojotule (2017)** qui ont investigué des extraits aqueux et alcoolique de pulpe de dattes du Niger, ont apporté des résultats presque similaires à ceux de notre étude à l'exception de la détection des stérols. D'autres travaux qui ont consisté en l'analyse phytochimique de noyaux de dattes originaires

de l'Inde ont démontré la présence des flavonoïdes, tanins, phénols, alcaloïdes, stérols et triterpènes dans un extrait acétonique (**Dhevi et al., 2017**).

Les teneurs en phénols totaux obtenus dans l'extrait aqueux et éthanolique de pulpe de dattes (132.3 mg EAG/100g, 57.6 mg EAG/100g respectivement) étaient beaucoup plus élevés que ceux rapportés dans l'étude menée par **Ali Haimoud et al. (2016)**, qui ont noté une concentration des phénols totaux de $4,72 \pm 0,41$ mg EAG/100g MS dans l'extrait méthanolique du fruit de dattes Algériennes de la variété Deglet Noor. **Al Harthi et al. (2015)** ont également apporté des concentrations inférieures de polyphénols dans l'extrait éthanolique de dattes originaire d'Oman variant entre 32,24 à 34,9 mg EAG/100mgMF. Cependant, **Farid et al. (2020)** ont enregistré un taux plus élevé des polyphénols dans les dattes d'Egypte de l'ordre de 181,27 mg EAG/g MS.

La quantification des phénols totaux dans l'extrait éthanolique de noyaux (5367.9mg EAG/100g) était légèrement inférieure à celle rapportée par **Al-Farsi et Lee (2008)** qui ont indiqué que l'extrait hydro-acétonique à 50% des noyaux de dattes d'Oman contenait $6,39 \pm 0,3$ g/100g de concentré phénolique. **John et Shahidi (2019)** ont mentionné également des valeurs légèrement supérieures dans l'extrait méthanolique de noyaux de dattes originaire d'Arabie Saoudite, qui variaient de $68,73 \pm 0,95$ à $82,62 \pm 3,70$ mgEAG/g d'échantillon. En outre, **Djaoudene et al. (2019)** ont rapporté une concentration largement plus élevée de phénols totaux (476 mgEAG/g MS) dans l'extrait de noyaux de dattes Algériennes. Alors que, les plus faibles concentrations des polyphénols comprises entre 1,98 et 4,65 mg EAG/100g ont été observées par **AL Juhaimi et al. (2012)**, qui ont étudié l'extrait aqueux de noyaux de dattes originaire d'Arabie saoudite. Les composés phénoliques sont considérés comme de remarquables antioxydants par leur capacité à piéger les radicaux libres (**Scalbert et al., 2005**).

Concernant les flavonoïdes, la teneur retrouvée dans l'extrait éthanolique de pulpe de dattes (5.63 mg EQU/100g) était plus au moins supérieure à celle rapportée par **Ali Haimoud et al. (2016)** qui ont enregistré une concentration de 3,48 mgEQ/100g MS dans l'extrait méthanolique de dattes Algériennes de la variété Deglet Noor. Alors que l'extrait aqueux de pulpes a enregistré un taux plus élevé (26.5 mg EQU/100g MF). Une autre étude a également rapporté une teneur en flavonoïdes de $15,22 \pm 0,5$ mg QE/ 100g MF dans un extrait hydro-acétonique à 60% de dattes de variété Deglet Noor de la région de Biskra (**Benmeddour et al., 2013**).

Les extraits aqueux et éthanolique de noyaux ont présenté des teneurs en flavonoïdes (46.6 mg EQU/100g, 165.3 mg EQU/100g respectivement) beaucoup moins élevées que celles

notées par **Metoui et al. (2019)** qui ont enregistré un taux de 2.31 ± 0.01 g EAC/ 100g MS dans l'extrait acétonique de noyaux de dattes d'origine Tunisienne. **Bouhlali et al. (2017)** ont enregistré également des valeurs élevées variant entre 1,224 à 1,844 g ER /100g MS.

Les résultats des teneurs en tanins ont indiqué des proportions plus élevées des tanins hydrolysables par rapport aux tanins condensés dans les pulpes de dattes. De plus les concentrations de ces deux composés étaient supérieures dans l'extrait aqueux de pulpes. Ces résultats ne concordent pas avec ceux apportés par **Benmeddour et al. (2013)**, qui ont mentionné des valeurs beaucoup plus élevées des tanins condensés variant entre $82,81 \pm 3,43$ à $525,06 \pm 12,17$ mgEC/100g dans 10 cultivars de dattes Algériennes.

En revanche les proportions des tanins condensés ont été plus élevées que les tanins hydrolysables dans les noyaux de dattes, avec des teneurs plus accentuées dans l'extrait éthanolique de noyaux (927.9 mg EC/100g). Les valeurs obtenues ont été largement supérieures à celles indiquées par **Adeosun et al. (2016)**, qui ont trouvé la teneur des tanins de l'ordre de $133,2$ mg/100g MS dans l'extrait hydro-acétonique à 70% de noyaux dattes du Niger. Les composés tanniques sont des chélateurs potentiels des ions métalliques, des agents précipitants des protéines et des antioxydants naturels (**Okuda et al., 1995**).

Les variations entre les résultats de différentes études de quantification des composés phénoliques seraient probablement dues à la variété des dattes, aux conditions de croissance, à la maturité, au climat, à l'origine géographique, aux conditions de stockage et aux méthodes d'extractions (**Al-Alawi et al., 2017**).

D'autre part, d'après les résultats obtenus des teneurs en composés phénoliques entre l'extrait de pulpes et l'extrait de noyaux des différents travaux cités précédemment, il serait intéressant de relever que les concentrations des phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables ont été aisément plus élevées dans l'extrait de noyaux. Ce qui permettrait de considérer les noyaux de dattes comme une éventuelle source naturelle riche en polyphénols.

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique spécifique, qui permet avec précision la séparation et l'identification des composés contenus dans un mélange **Ahmed et al. (2016)**. Elle est également considérée comme la méthode la plus pratiquée en raison de sa sensibilité et sa résolution élevée par rapport aux méthodes classiques (**Al Harthi et al., 2015**).

L'analyse des composés phénoliques par HPLC a montré des variations importantes entre les échantillons étudiés. Le profil des acides phénoliques détectés dans l'extrait éthanolique de pulpe comprenait quatre dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque (acide gallique,

acide protocatéchique, acide p-OH benzoïque, acide syringique) et trois dérivés de l'acide cinnamique (acide p-coumarique, acide férulique, acide t-cinnamique). Ces résultats sont plus ou moins proches de ceux enregistrés par **Bouhlali et al. (2018)** qui ont détecté sept acides phénoliques (caféique, chlorogénique, p-coumarique, férulique, gallique, syringique, vanillique) dans les variétés de dattes d'origine Marocaines. Tandis que **Hamad et al. (2015)** ont identifié les acides gallique, p-coumarique et férulique comme principaux acides phénoliques dans les variétés de dattes d'Arabie saoudite. En outre, les acides protocatéchique, vanillique, gallique, syringique et p-coumarique ont été détectés dans trois différentes variétés de dattes originaires de Tunis (**Mrabet et al., 2016**). Les études précédemment citées ont déterminé presque les mêmes composés d'acides phénoliques avec quelques concentrations différentes par rapport à notre profil.

Néanmoins, les acides phénoliques révélés dans l'extrait éthanolique de noyaux étaient représentés par trois dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque (protocatéchique, gallique, p-OH benzoïque) et un dérivé de l'acide cinnamique (caféique). Ce qui concorde avec les travaux d'**Al-Farsi et Lee (2008)** qui ont rapporté neuf acides phénoliques identifiés dans les noyaux de datte originaire d'Oman, principalement les acides protocatéchique, p-OH benzoïque et caféique. En revanche, **Bouhlali et al. (2020)** ont détecté sept acides phénoliques dans quatre variétés de dattes Marocaines par HPLC-DAD, dont les acides p-coumarique, férulique, syringique n'ont pas été déterminés dans notre échantillon. De plus, **El-Rahman et Al-Mulhem (2017)** ont enregistré dans leurs travaux les acides cinnamique, férulique, syringique, protocatéchique, caféique, p-coumarique, salicylique et benzoïque.

Par ailleurs, parmi les composés flavonoïdes trouvés dans l'extrait de pulpes, la chrysin était prédominante, suivie de la catéchine et de l'épicatéchine. Alors que la rutine et la lutéoline n'étaient pas présentes dans l'extrait étudié. En revanche, **Benmeddour et al. (2013)** ont rapporté que l'isoquercétine, la rutine, la quercétine et la lutéoline ont été identifiées dans l'extrait aqueux acétonique de dattes Algériennes. Dans une autre étude sur 11 différentes variétés de dattes originaires d'Arabie saoudite, l'apigénine, la lutéoline, la quercétine, l'isoquercétine et la rutine ont été également mentionnées (**Hamad et al., 2015**).

Concernant les composés flavonoïdes analysés dans l'extrait de noyaux, la catéchine était le composé prédominant, suivi par l'épicatéchine, la daidzéine et la chrysin. Alors que, **El-Mergawi et al. (2016)** ont étudié les profils phénoliques des noyaux de dix variétés de fruits de dattes d'Arabie saoudite et ont trouvé cinq composés flavonoïdes (quercétine, kaempférol,

naringénine, lutéoline et isorhamnetine). En outre, **Ahmed et al. (2016)** ont détecté la quercétine dans Hallawi, Ajwa et Aseel d'extrait méthanolique de noyaux de dattes.

Quant au profil phénolique déterminé dans l'extrait du fruit dattier, correspondant à 90% pulpes et 10% noyaux, il a représenté parfaitement le total des composés d'acide phénolique et de flavonoïdes trouvés dans chaque partie de la datte avec des concentrations intermédiaires.

D'autre part, Les résultats obtenus de l'analyse des sucres par HPLC-RID des échantillons investigués n'ont pas été en accord avec ceux apportés par **Salomón-Torres et al. (2019)** qui ont travaillé sur des dattes d'origine mexicaine. En effet, ils ont enregistré des taux de glucose et fructose importants dans l'extrait de pulpes alors qu'ils étaient absents dans l'extrait de noyaux. Tandis que le saccharose a été retrouvé avec des teneurs très faibles dans les deux extraits de pulpes et de noyaux de dattes.

Axe II

Activités Biologiques

Chapitre I
Matériel Animal
&
Tests de toxicité

I.1. Matériel animal

Pour les besoins de l'évaluation *in vivo* des différentes activités biologiques investiguées dans notre recherche, des rats de souche Wistar et des souris de souche NMRI ont été procurés auprès de l'Institut de Pasteur d'Alger (IPA). Les expérimentations ont été réalisées au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche de pharmacognosie et Api-Phytothérapie de l'université de Mostaganem. Les animaux ont reçu une alimentation standard (ONAB) avec une ration journalière de 15 ± 5 g/Jours pour les souris, 25 ± 5 g/Jours pour les rats selon leur âge et un accès libre à l'eau *ad libitum*. Ils ont été maintenus dans un environnement contrôlé dans des conditions standards de température ambiante, avec un cycle nyctéméral de 12h lumière/12h obscurité.

Le protocole expérimental *in vivo* a été approuvé selon les instructions établies par le laboratoire de Pharmacognosie et d'Api-Phytothérapie (Université de Mostaganem), en suivant les recommandations décrites par les comités institutionnels de protection et d'utilisation des animaux (IACUCs).

I.2. Tests de toxicité

Afin de déterminer les effets secondaires des extraits étudiés, notamment ; les troubles de l'activité ou du comportement, des tests toxicologiques ont été réalisés avant d'entamer les évaluations *in vivo* des activités thérapeutiques. Les procédures ont été établies conformément aux directives décrites par l'organisation de la coopération économique et développement (OCDE, Esaai N°425, 2008).

Ce test consiste en l'observation de l'apparition des signes de toxicité ; changement de comportement (troubles de l'activité, troubles de réactions, dénutrition, convulsion, coma) et mortalité. Ces symptômes ont été observés régulièrement à partir de 30 min, 24h, 48h jusqu'à 14 jours après l'administration des extraits à investiguer.

I.2.1. Test de toxicité chez les souris

Trois doses (300, 1000 et 2000mg/kg) ont été choisies pour effectuer le test de toxicité des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes chez les souris NMRI pesant 30 ± 2 g. Deux groupes distincts représentant les deux extraits étudiés ont été divisé en trois lots, de cinq souris chacun, correspondant aux doses choisies. L'administration des extraits a été effectuée par gavage gastrique.

I.2.2. Test de toxicité chez les rats

Deux groupes de rats Wistar, pesant 200 ± 10 g, ont représenté les deux extraits étudiés (pulpes et noyaux de dattes) ont été divisés en trois lots comportant huit rats chacun. Les lots correspondaient aux trois doses choisies ; 150mg/kg, 300mg/kg et 1000mg/kg. La voie d'administration des extraits a été établie par gavage gastrique.

I.3 Résultats des tests de toxicité

L'administration des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes chez les souris et les rats n'a induit aucun signe de toxicité aux cours des 30 minutes, 24 et 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation quotidienne (**Tab.9, Tab.10**).

Tableau 9 : Résultats du test de toxicité chez les souris NMRI

Extraits	Doses	Trouble de l'activité	Trouble de réactions	Dénutrition	Coma	Mort
Groupe 1 Extrait Aqueux de Pulpes	Lot 1 : 300mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 2 : 1000mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 3 : 2000mg /kg	–	–	–	–	–
Groupe 2 Extrait Aqueux de Noyaux	Lot 1 : 300mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 2 : 1000mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 3 : 2000mg/kg	–	–	–	–	–

(-) : Rien à signaler

Tableau 10 : Résultats du test de toxicité chez les rats Wistar

Extraits	Doses	Trouble de l'activité	Trouble de réactions	Dénutrition	Coma	Mort
Groupe 1 Extrait Aqueux de Pulpes	Lot 1 : 150mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 2 : 300mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 3 : 1000mg /kg	–	–	–	–	–
Groupe 2 Extrait Aqueux de Noyaux	Lot 1 : 150mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 2 : 300mg/kg	–	–	–	–	–
	Lot 3 : 1000mg/kg	–	–	–	–	–

(-) : Rien à signaler

I.4. Discussion

D'après les résultats des tests de toxicité réalisés, les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont clairement montré qu'ils ne présentaient aucun effet toxique. Ces données ont également permis de sélectionner les doses thérapeutiques à partir de 100mg/kg jusqu'à 300m/kg. Plusieurs études ont rapporté des résultats similaires, et ont utilisé des doses thérapeutiques proches de celles choisies pour notre étude (**Ali Haimoud et al., 2016 ; Ague et al., 2017 ; Melek et al., 2019**).

Chapitre II

Activité Antioxydante

II.1. Matériels et méthodes

II.1.1. Détermination de l'activité antioxydante *in vitro*

II.1.1.1. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil)

La capacité antiradicalaire de pulpes et de noyaux de dattes a été évaluée par la détermination du piégeage des radicaux libres en utilisant le 1,1-diphénylhydrazyle (DPPH) selon le protocole développé initialement par **Blois (1958)** et décrit ensuite par **Molyneux (2004)**. Le principe de ce test, est la réduction du DPPH (C₁₈H₁₂N₅O₆) ayant une couleur violette par les antioxydants présents dans l'échantillon étudié, en un composé jaune, le diphényl picryl hydrazine (**Sanchez-Moreno, 2002**). L'interprétation des résultats de cette méthode est basée sur la détermination de la valeur EC₅₀ "concentration efficace" (également appelée valeur IC₅₀ ou SC₅₀). Elle est définie comme la concentration de substrat qui entraîne une perte de 50 % de l'activité du DPPH (**Brand-Williams et al., 1995**).

Afin de réaliser cette réaction, 750 µl de l'extrait éthanolique étudié (pulpes, noyaux) à différentes concentrations et 750 µl de DPPH méthanolique (0,1 mM) ont été mélangés et incubés dans l'obscurité à température ambiante pendant 50 minutes. L'absorbance a été déterminée à 517 nm. L'activité de piégeage du radical DPPH a été estimée en utilisant le trolox (Acide 3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylique) comme standard antioxydant. Les valeurs obtenues ont été exprimées en SC₅₀ (mg/ml), qui représente la concentration des extraits provoquant un piégeage de 50% du radical DPPH (**Molyneux, 2004 ; Kedare et Singh, 2011**)

II.1.1.2. Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique (FRAP)

La réduction du complexe ferrique tripyridyltriazine (FeIII-TPTZ) a été mesurée pour la détermination de la capacité antioxydante totale des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes (**Benzie et Strain, 1996**). À faible pH, lorsque le complexe ferrique-tripyridyltriazine (FeIII-TPTZ) est réduit à la forme ferreuse (FeII), une couleur bleue intense avec un maximum d'absorption à 593 nm apparaît (**Benzie, 1996**).

Le réactif FRAP a été préparé en mélangeant 2,5 ml de tampon acétate (300 mM, pH 3,6), 2,5 ml de solution de TPTZ (10 mM) dans HCl (40 mM) et 2,5 ml de solution de chlorure ferrique (20 mM). Un volume de 3 ml de réactif FRAP frais a été ajouté à 100 µl de l'extrait étudié (pulpes, noyaux). L'absorbance a été mesurée à 593 nm après 4 min à température ambiante. Le sulfate ferreux heptahydraté (1 000µM) a été considéré comme un contrôle positif pour construire une courbe standard. Les résultats ont été exprimés en mmol d'équivalent FeSO₄.7H₂O pour 100 g d'échantillon.

II.1.2. Détermination de l'activité antioxydante *in vivo*

II.1.2.1. Répartition des lots d'expérimentation

Un effectif de 35 rats femelles pesant 190 ± 10 g a été réparti en 7 groupes, de 5 rats chacun, comme suit :

Groupe C : représente le contrôle, ayant reçu l'eau distillée

Groupe T-Hg : représente le témoin du stress oxydatif, ayant reçu l'eau distillée

Groupe Hg-EPD1 : ayant reçu l'extrait de pulpe de datte à 150mg/kg

Groupe Hg -EPD2 : ayant reçu l'extrait de pulpe de datte à 300mg/kg

Groupe Hg -END1 : ayant reçu l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg

Groupe Hg -END2 : ayant reçu l'extrait de noyaux de dattes à 300 mg/kg

Groupe Hg -STD : ayant reçu l'acide ascorbique (Vitamine C)

II.1.2.2. Thérapeutique

L'administration des solutions par gavage gastrique a été établie pendant 10 jours selon le protocole décrit par **Necib et al. (2013)**. Les groupes ; contrôle (C) et témoin (T-Hg) ont reçu l'eau distillé. Les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes considérés comme les produits naturels à étudier ont été administrés aux groupes Hg-EP et Hg-EN à deux doses chacun : 150 et 300mg/kg. L'acide ascorbique considéré comme le produit synthétique de référence a été administré à 50mg/kg au groupe Hg-STD (**Merghem et al., 2019**).

II.1.2.3. Induction du stress oxydatif

Au 10^{ème} jour du traitement, tous les rats préalablement mis à jeun (16 heures) ont reçu une injection intra-péritonéale (IP) à dose unique du chlorure de mercure $HgCl_2$ à 1,5mg/kg. Le groupe contrôle (C) a reçu une injection IP du véhicule (eau physiologique) (**Necib et al., 2013**). Après 24 heures de l'induction du stress oxydatif, les animaux d'expérimentation ont été anesthésiés par inhalation au diéthyl éther, le sang a été immédiatement prélevé à partir de la veine cave inférieure pour effectuer les analyses biochimiques, suivie de l'ablation du foie et des reins pour examen anatomo-pathologique.

II.1.2.4. Paramètres étudiés

II.1.2.4.1. Dosage de la protéine C-réactive (CRP)

La protéine C-réactive (CRP) représente le meilleur examen biologique spécifique pour évaluer la phase aigüe de l'inflammation résultante du stress oxydatif. Le dosage de cette protéine a été réalisé par la méthode immuno-turbidimétrie basée principalement sur la formation de complexe CRP/anticorps anti-CRP (**Wu, 2006 ; Johnson, 2008**).

II.1.2.4.2. Fonction hépatique

L'évaluation de la fonction hépatique a été déterminée par le dosage des transaminases ; glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) également connue sous le nom de l'Aspartate-Amino-transférase (ASAT), et glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) également connue sous le nom de l'Alanine-amino-transférase (ALAT).

La détermination de l'activité de ces enzymes hépatiques a été réalisée avec la méthode IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) sans phosphate de pyridoxal (P-5'-P) selon le principe décrit par **Schumann et al. (2002)**. Ces analyses ont été effectuées par un analyseur biochimique automatisé (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas).

II.1.2.4.3. Fonction rénale

La fonction rénale a été évaluée par les paramètres biologiques usuels (urée et créatinine). L'évaluation de l'urémie a été réalisée selon la méthode décrite par **Bretonnière et al. (1976)**. La créatinémie quant à elle, a été analysée suivant la méthode de **Butler (1975)** et **Vasiliades (1976)**. Ces analyses ont été effectuées par un analyseur biochimique automatisé (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas).

II.1.2.4.4. Aspect macroscopique du foie et des reins

Le foie et les reins prélevés ont été rincés à l'eau physiologique, puis photographiés afin d'examiner leur aspect morphologique.

II.1.2.4.5. Etude histologique

Après l'examen macroscopique du foie et des reins, ceux-ci ont été immédiatement fixés dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

L'examen anatomo-pathologique a été réalisé au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'université Abd Elhamid Ibn Badis-Mostaganem. Les étapes réalisées ont été établies selon le protocole décrit par le manuel de technique d'anatomo-cytopathologie (**Marck, 2010**).

A. Macroscopie

Les pièces prélevées ont été fragmentées, et placées par la suite dans des cassettes d'inclusion.

B. Imprégnation (circulation)

Cette étape consiste en le durcissement approprié des tissus, par leur imprégnation dans une matière rigide qui leur confère la résistance mécanique voulue. Cette étape repose sur la substitution de l'eau contenue dans les tissus par une substance chimiquement hydrophobe inactive telle que la paraffine.

Une succession de différents bains a été mise en place pour la réalisation de cette étape

1) Post fixation :

- 1 bain de solution de formaldéhyde à 10%

2) Déshydratation

- 1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure
- 1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure
- 1 bain d'acétone pur durant 2 heures

3) Substitution

- 1 bain de xylène durant 2 heures

4) Imprégnation

- 1 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure
- 1 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure

C. Inclusion

Les pièces réséquées ont été placées dans des moules en acier inoxydable et enrobées avec de la paraffine liquéfiée. Les blocs ont été par la suite, stockés dans un congélateur (-20°C).

D. Microtomie

Les blocs solides contenant les fragments étudiés, ont été sectionnés en fines coupes de 4 µm d'épaisseur à l'aide du microtome. Les coupes ont été ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant une plaque chauffante afin d'éviter la formation des plis.

Le séchage des lames a été réalisé dans une étuve à 37°C pendant 24 heures, dans le but d'optimiser l'adhérence des fragments au-dessus des supports en verre.

E. Coloration

C'est une étape primordiale, qui permet la visualisation des trois principaux constituants morphologiques des tissus (noyaux, cytoplasme, tissus conjonctif). Elle repose sur différentes phases :

1) Déparaffinage

- 1 bain de toluène / xylène durant 10 mn.

2) Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol à des concentrations croissantes pour amener à l'eau.

- 1 bain d'éthanol à 70% durant 5 mn
- 1 bain d'éthanol à 80% durant 5 mn

- 1 bain d'éthanol à 96% durant 5 mn
- Rinçage à l'eau durant 10 mn

3) Coloration

C'est une méthode bichromique, associant deux colorants : l'hématoxyline et l'éosine. Elle a été réalisée en respectant la succession des bains suivants :

- 1 bain d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn
- 1 bain d'eau acidifié
- 1 bain d'eau basique
- 1 bain d'éthanol 96%
- 1 bain d'éosine durant 5 mn
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain de xylène durant 5 min
- 1 bain de xylène jusqu'au montage.

F. Montage

Cette opération consiste à fixer une lamelle couvre-objet sur la lame (la coupe) à l'aide d'une résine synthétique (solution EUKITT) afin de protéger le fragment à examiner de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.

G. Lecture microscopique

La lecture a été effectuée par un photo-microscope (OPTIKA microscope, Italie), ainsi chaque coupe a été observée sur différents agrandissements et photographiée par la suite.

II.1.2.5. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne \pm standard de déviation (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23. Les données ont été analysées par comparaison des variances multivariées (MANOVA) suivi de tests post hoc établi par Tukey. Les $P \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs (** $P \leq 0,001$ hautement significatif, ** $P \leq 0,01$ très significatif et * $P \leq 0,05$ significatif).

II.2. Résultats

II.2.1. Activité antioxydante *in vitro*

II.2.1.1. Piégeage du radical libre DPPH

La capacité de piégeage du radical DPPH a été mesurée par la SC_{50} en fonction de l'équation suivante : $y = a e^{-bx}$. La courbe des résultats du captage du DPPH par le trolox a été utilisée pour l'appréciation des résultats (**Fig.10**).

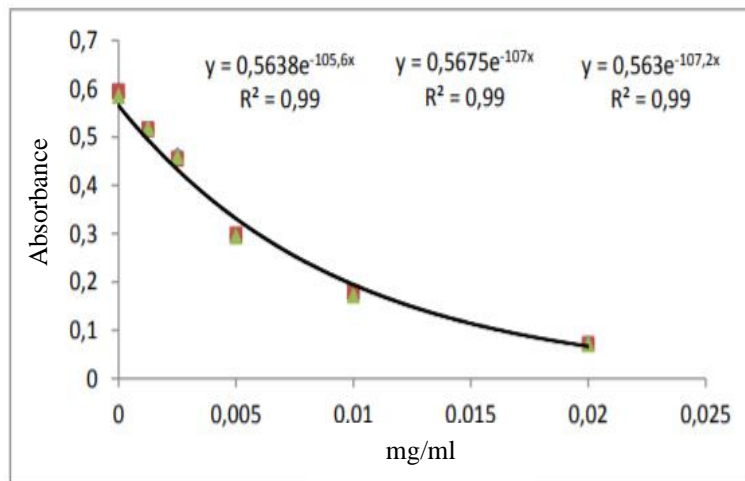


Figure 10 : Capacité de piégeage du radical libre DPPH (Trolox)

Les résultats de la capacité de piégeage du radical libre (DPPH) ont été représentés dans la figure 11 correspondant aux différentes concentrations des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes. Les absorbances obtenues ont largement été atténuées en fonction des concentrations croissantes de l'extrait de noyaux. Alors que l'extrait de pulpe n'a induit qu'une légère diminution de l'absorbance.

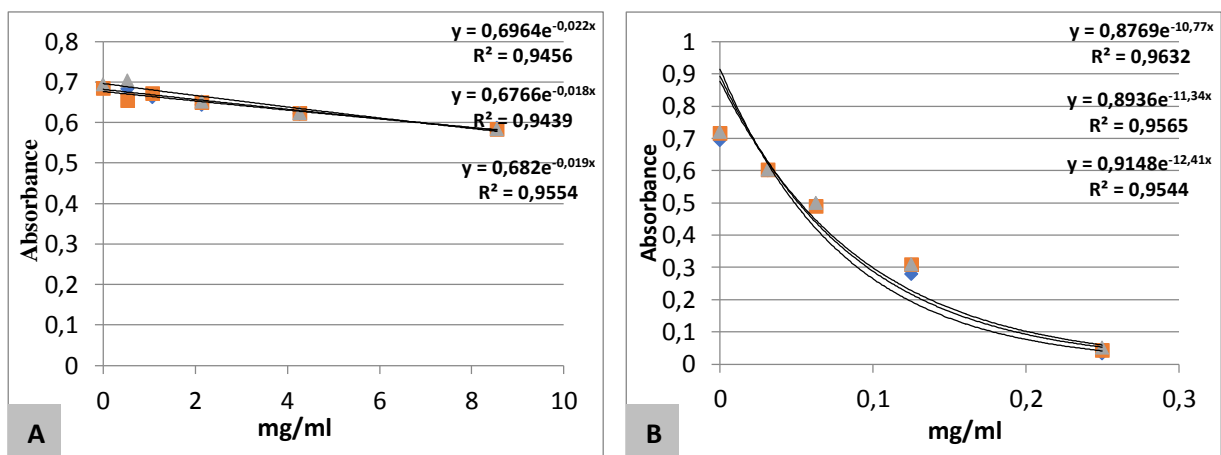


Figure 11 : Capacité de piégeage du radical libre DPPH. **A** : extrait de pulpes ; **B** : extrait de noyaux.

Ces résultats ont été traduits par la valeur très faible de SC_{50} dans l'extrait de noyaux correspondant à la concentration (mg/ml) provoquant le piégeage de 50% du radical libre DPPH. Cependant cette concentration était plus élevée que celle indiquée par le trolox. L'extrait de pulpes a enregistré une valeur de la SC_{50} beaucoup plus importante (**Tab 11**).

Tableau 11: Concentrations SC_{50} (mg/ml) provoquant le piégeage de 50% du radical libre DPPH des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes, ainsi que le Trolox.

	DPPH SC_{50} mg/ml
Extrait éthanolique de pulpes	35,235 ± 2,92
Extrait éthanolique de noyaux	0,057 ± 0,003
Trolox	0,0065 ± 0,000

II.2.1.2. Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique (FRAP)

La capacité antioxydante totale des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes a été déterminée selon l'équation de la régression linéaire ($y = ax+b$) établie par la courbe d'étalonnage du sulfate ferreux heptahydraté ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) (**Fig.12**).

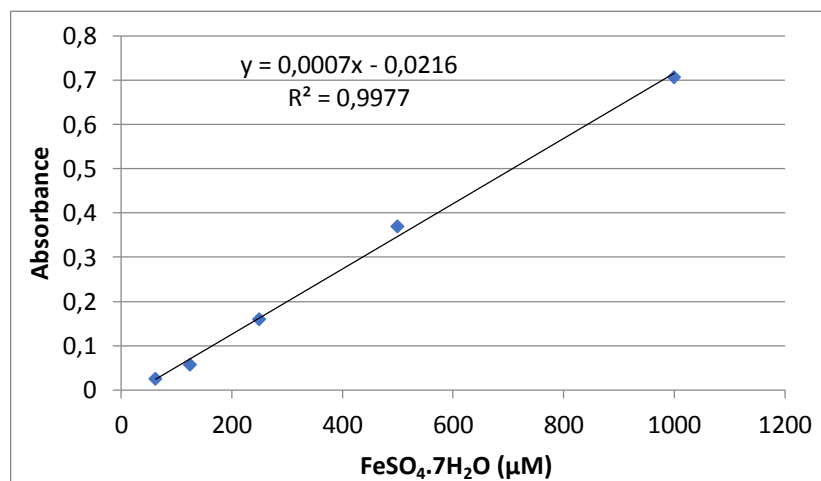


Figure 12 : Courbe d'étalonnage du sulfate ferreux heptahydraté ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$)

L'activité antioxydante évaluée par la méthode FRAP correspond à la capacité totale à réduire le complexe Fe^{III} -TPTZ. Ce qui a été traduit par un fort pouvoir réducteur par l'extrait de noyaux de dattes (70,3011 mmol $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ /100g MS), alors que l'extrait de pulpes a enregistré une valeur de 0,1624 mmol $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ /100g MS (**Tab.12**).

Tableau 12 : Potentiel antioxydant de la réduction ferrique (FRAP) des extraits éthanoliques de pulpes et de noyaux de dattes

	FRAP (mmol FeSO₄.7H₂O/100g échantillon)
Extrait éthanolique de pulpes	0,1624 ± 0,03
Extrait éthanolique de noyaux	70,3011 ± 15,0

II.2.1.3. Corrélation bivariée entre les teneurs en composés phénoliques et l'activité antioxydante

Une analyse statistique a été établie afin de calculer le coefficient de corrélation linéaire qui permettrait de justifier l'existence de relations entre les teneurs en phénol totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables avec l'activité antioxydante par les méthodes de la capacité de piégeage du radical libre DPPH et la réduction ferrique FRAP.

Les résultats de corrélation mentionnés dans le tableau 13 ont révélé de fortes corrélations négatives et hautement significatives ($P \leq 0.001$) entre les composés phénoliques et la capacité de piégeage du radical libre DPPH : $SC_{50}^{DPPH}/\text{phénols totaux}$ ($r = -0,993$), $SC_{50}^{DPPH}/\text{Flavonoïdes}$ ($r = -0,993$), $SC_{50}^{DPPH}/\text{Tanins condensés}$ ($r = -0,986$), $SC_{50}^{DPPH}/\text{Tanins hydrolysables}$ ($r = -0,989$). Il a été également constaté une forte corrélation positive et hautement significative ($P \leq 0.001$) entre les composés phénoliques et le pouvoir réducteur ferrique : $FRAP/\text{phénols totaux}$ ($r = 0,999$), $FRAP/\text{Flavonoïdes}$ ($r = 1,000$), $FRAP/\text{Tanins condensés}$ ($r = 0,995$), $FRAP/\text{Tanins hydrolysables}$ ($r = 0,993$). De plus, une forte corrélation négative et hautement significative ($P \leq 0.001$) a été observée entre les deux tests de l'activité antioxydante effectués : $SC_{50}^{DPPH}/FRAP$ ($r = -0,993$).

Tableau 13 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques (Phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables) et l'activité antioxydante (DPPH et FRAP)

	Phénols totaux	Flavonoïdes	Tanins condensés	Tanins hydrolysables	DPPH SC ₅₀	FRAP
Phénols totaux	1					
Flavonoïdes	0,999***	1				
Tanins condensés	0,990***	0,995***	1			
Tanins hydrolysables	0,996***	0,993***	0,980***	1		
DPPH SC₅₀	-0,993***	-0,993***	-0,986***	-0,989***	1	
FRAP	0,999***	1,000***	0,995***	0,993***	-0,993***	1

*** Corrélation hautement significative ($P \leq 0.001$).

II.2.2. Activité antioxydante *in vivo*

II.2.2.1. La protéine C-réactive (CRP)

II.2.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le dosage de la CRP a révélé chez le groupe témoin (T-Hg) un taux très significativement élevé ($P \leq 0.01$) comparativement au groupe contrôle (C). Toutefois, les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (Hg-EPD1) et 300mg/kg (Hg-EPD2) ont enregistré une atténuation très significative ($P \leq 0.01$) de ce paramètre par rapport au groupe témoin (T-Hg). En revanche le traitement avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD) a induit une légère diminution de la CRP sans rétablissement important (**Fig.13**).

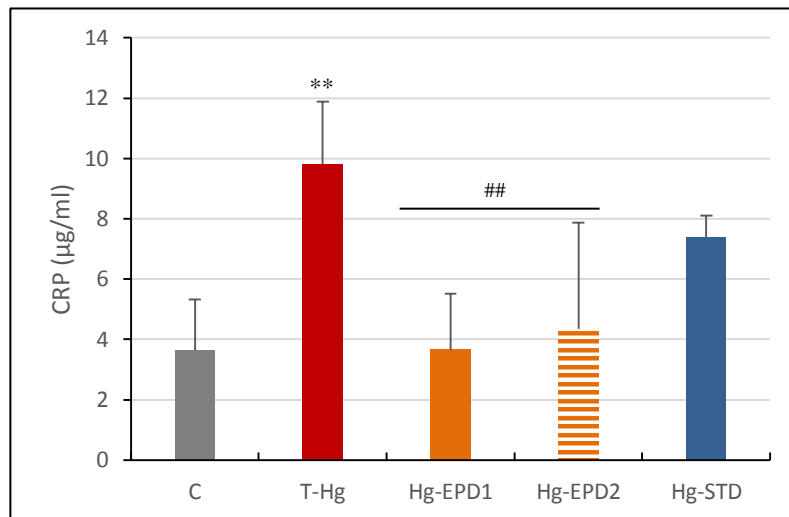


Figure 13 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la protéine C-réactive (CRP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). ** $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ## $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

L'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg a engendré une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) du taux de la CRP chez les groupes Hg-END1 et Hg-END2 respectivement, en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg). Cette atténuation a amené à des valeurs normales comparativement au groupe contrôle (C) (**Fig.14**).

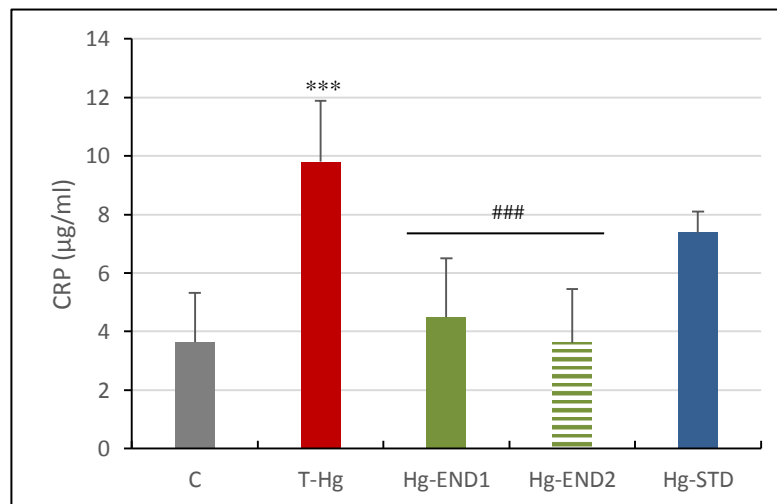


Figure 14 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la protéine C-réactive (CRP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *** $P \leq 0.001$ comparativement au groupe contrôle (C), ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.2.Fonction hépatique

II.2.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le taux de TGO a enregistré une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) chez les groupes : témoin (T-Hg), traités avec l'extrait de pulpes à 150 mg/kg (Hg-EPD1) et 300mg/kg (Hg-EPD2) ainsi que le standard (Hg-STD) comparativement au contrôle (C). Cependant, le groupe Hg-EPD1 a indiqué une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) de la concentration de cette protéine en comparaison au témoin (T-Hg). Tandis que le taux de TGP n'a révélé qu'une légère diminution chez tous les groupes par rapport au contrôle (C) (**Fig.15**).

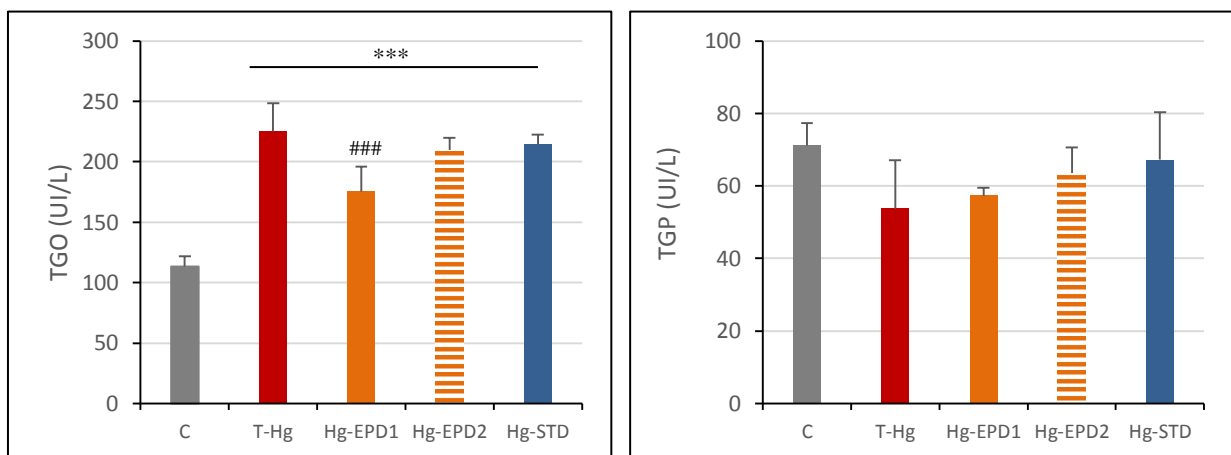


Figure 15 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *** $P \leq 0.001$ comparativement au groupe contrôle (C), ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.2.2.Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux à 150mg/kg (Hg-END1) et 300mg/kg (Hg-END2) ont manifesté des taux de TGO significativement élevés ($P \leq 0.001$) par rapport au groupe contrôle (C). Cela dit, l'administration de l'extrait de noyaux a induit une diminution très significative du taux de cette enzyme en comparaison au groupe témoin (T-Hg). D'un autre côté, une diminution très modérée du taux de TGP a été enregistrée chez les groupes Hg-END1 et Hg-END2 comparativement au contrôle (C) (**Fig.16**).

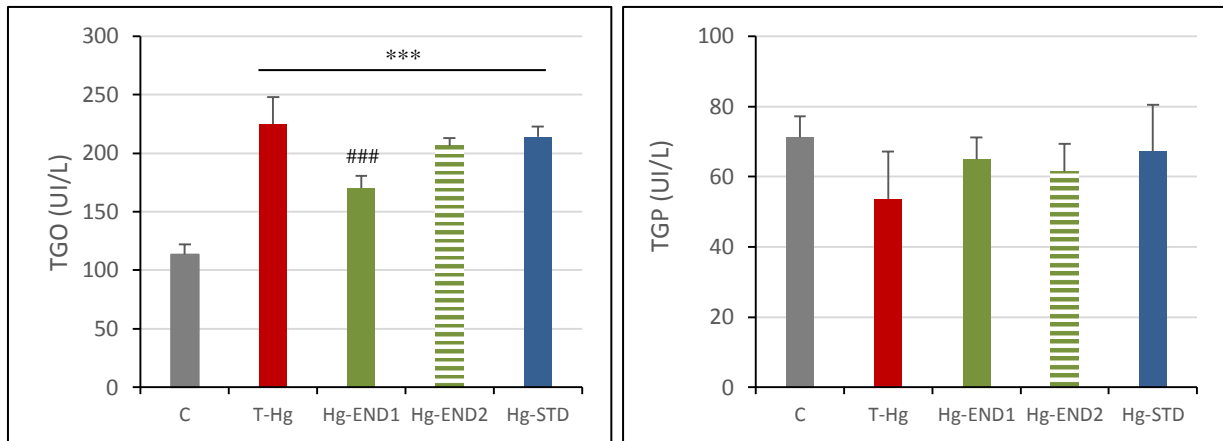


Figure 16 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). ***P \leq 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), ###P \leq 0.001 comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.3. Fonction rénale

II.2.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le groupe témoin (T-Hg) a enregistré des taux sériques hautement significativement élevés (P \leq 0.001) d'urée et de créatinine comparativement au groupe contrôle (C). Cependant, l'administration de l'extrait de pulpes à 150 et 300mg/kg ainsi que l'acide ascorbique à 50mg/kg ont induit chez les groupes Hg-EPD1, Hg-EPD2 et Hg-STD respectivement une diminution hautement significative (P \leq 0.001) par rapport au groupe témoin (T-Hg). De plus cette atténuation a pratiquement restauré les taux sériques d'urée et créatinine à la normale en comparaison au groupe contrôle (C) (**Fig.17**).

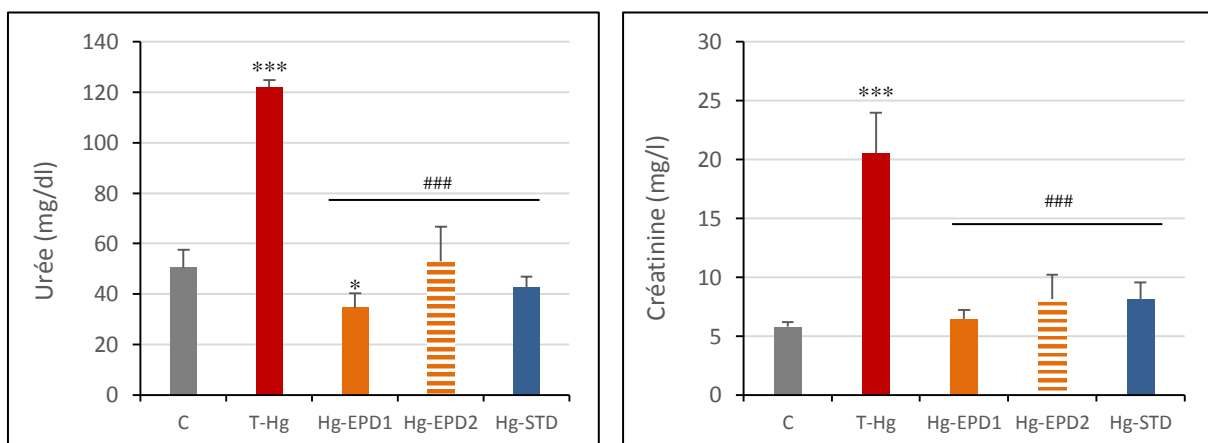


Figure 17 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, ***P \leq 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), ###P \leq 0.001 comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.3.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les taux sériques de l'urée et la créatinine enregistrés chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 150mg/kg (Hg-END1) et 300mg/kg (Hg-END2) ont indiqué une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) comparativement au groupe témoin (T-Hg). Toutefois, le groupe Hg-END2 a affiché des taux significativement élevés ($P \leq 0.01$) de ces deux marqueurs par rapport au groupe contrôle (C) (**Fig.18**).

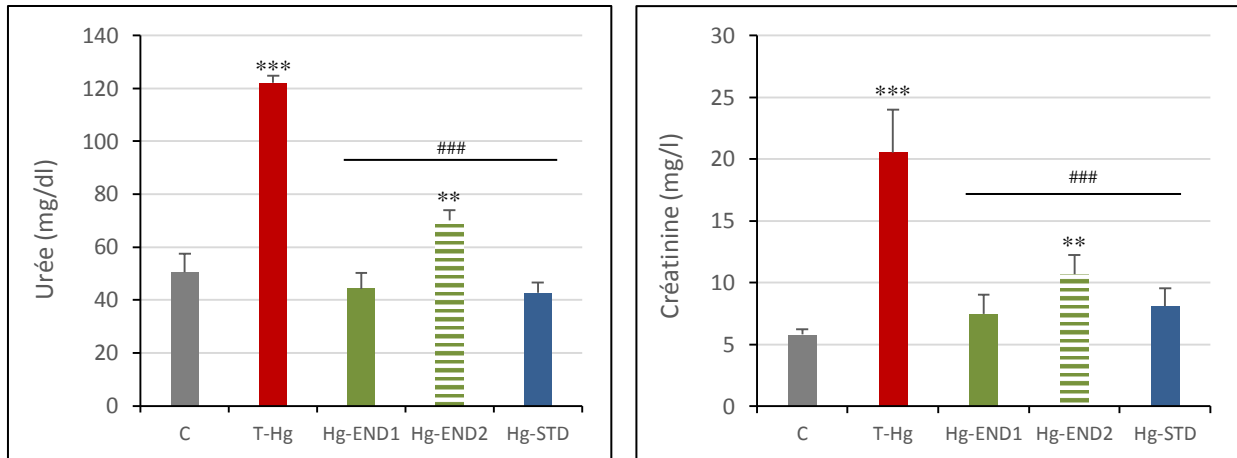


Figure 18 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *** $P \leq 0.001$ comparativement au groupe contrôle (C), ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

II.2.2.4. Corrélation bivariée entre les composants phénoliques et la CRP, fonction hépatique et rénale

Le coefficient de corrélation (r de Pearson) a été établi afin de démontrer l'existence de relations entre les teneurs en phénol totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables avec l'activité antioxydante *in vivo* par le dosage de la CRP, la fonction hépatique (TGO, TGP) et la fonction rénale (Urée, créatinine).

Selon les résultats rapportés dans le tableau 14, il n'existe pas de relation entre les composés phénoliques étudiés et le taux de la CRP, TGO et TGP. Cependant une faible corrélation positive ($P \leq 0.05$) a été démontrée entre les phénols totaux, tanins condensés, tanins hydrolysable et le taux sérique de l'urée.

Tableau 14 : Corrélation bivariée entre les composants phénoliques (TP : Phénols totaux, TF : Flavonoïdes totaux, TC : Tanins condensés, TH : Tanins hydrolysables) et la CRP, fonction hépatique (TGO, TGP) et rénal (Urée, Créatinine)

	TP	TF	TC	TH	CRP	TGO	TGP	Urée	Créa
TP	1								
TF	0,988***	1							
TC	1,000***	0,991***	1						
TH	0,995***	0,986***	0,996***	1					
CRP	0,011	-0,070	0,004	0,044	1,000				
TGO	-0,085	-0,121	-0,091	-0,088	0,118	1,000			
TGP	0,238	0,223	0,234	0,210	0,173	0,051	1,000		
Urée	0,454*	0,440	0,452*	0,445*	-0,08	0,694**	0,022	1,000	
Créa	0,452*	0,420	0,442	0,428	-0,209	0,603**	0,132	0,891***	1,000

*Corrélation significative ($P \leq 0.05$), **Corrélation très significative ($P \leq 0.01$), *** Corrélation hautement significative ($P \leq 0.001$).

II.2.2.5. Aspect macroscopique du foie et des reins

II.2.2.5.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Les résultats de l'aspect morphologique du tissu hépatique chez les groupes d'expérimentation ont été représentés dans la figure 19. Un foie sain avec surface lisse a été observé chez le groupe contrôle (C). Contrairement au groupe témoin (T-Hg) qui a montré un foie atrophique et une fibrose rétractile systématisée. En revanche, la fibrose rétractile n'intéressait que les segments périphériques sur un foie normotrophique mais légèrement décolorique chez le groupe Hg-STD traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg. Cependant une légère irrégularité de la surface hépatique sans atteintes parenchymateuses profondes a été constatée chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes à 150 mg/kg (Hg-EPD1) et 300mg/kg (Hg-EPD2).

En ce qui concerne l'histologie du tissu rénal, le groupe témoin (T-Hg) a présenté un rein caractérisé par une dilatation pyélocalicielle associée à un œdème médullaire et une réduction de l'index cortico-médullaire. Tandis qu'une dilatation calicielle sans dilatation pyélique avec mauvaise différenciation cortico-médullaire a été observée chez le groupe traité avec l'acide ascorbique (Hg-STD). Néanmoins les groupes traités avec l'extrait de pulpes (Hg-EPD1, Hg-EPD2) ont montré à la macroscopie, un rein de taille et de coloration normale avec une légère dilatation pyélique sans dilatation calicielle et sans infiltration œdémateuse (**Fig.19**).

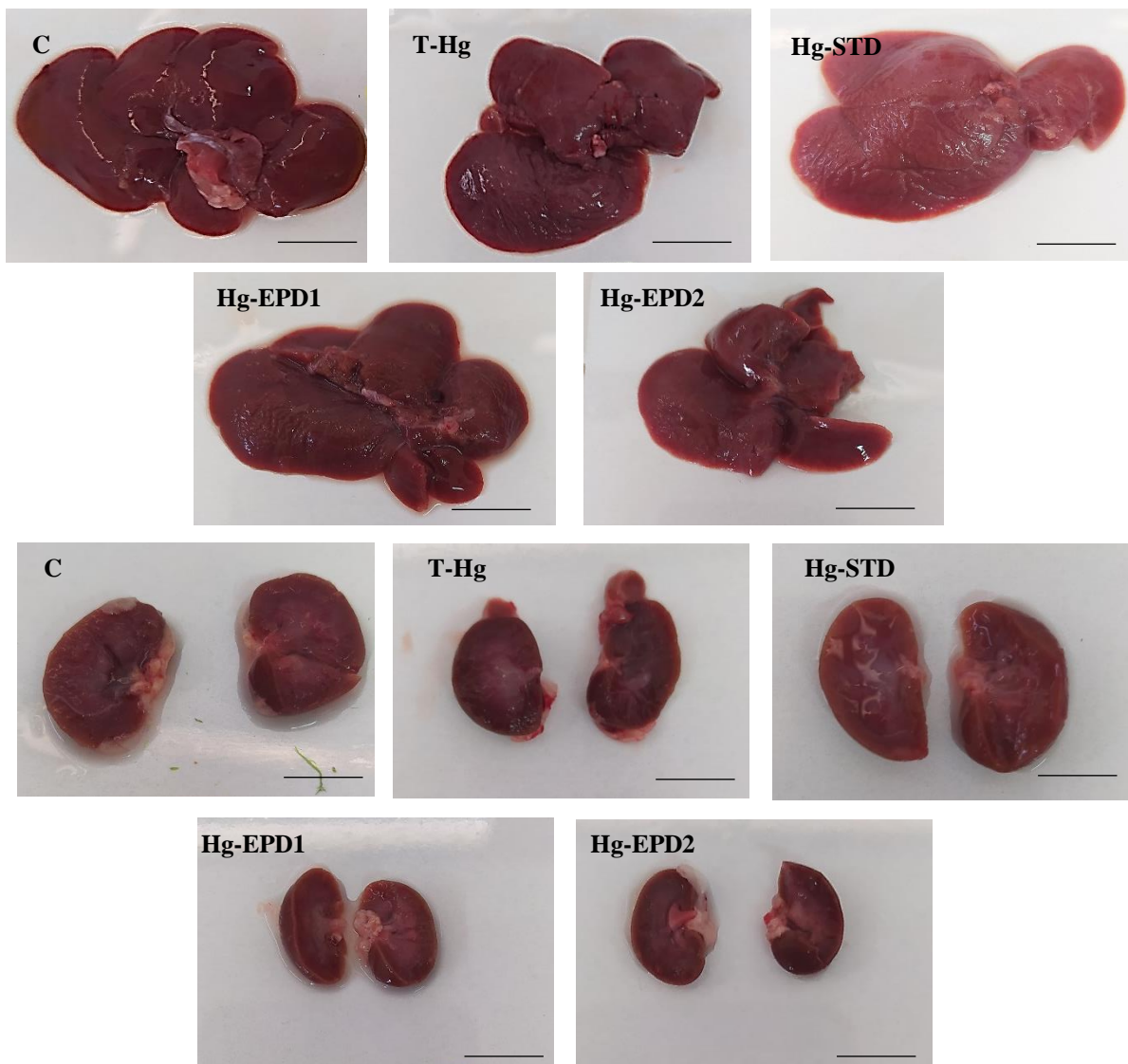


Figure 19 : Aspect macroscopique du foie et des reins. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).

II.2.2.5.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

L'examen macroscopique du foie a révélé chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 150 et 300mg/kg (Hg-END1, Hg-END2 respectivement) un foie normotrophique légèrement décoloré à surface rugueuse sans fibrose rétractile ni altérations parenchymateuses profondes. En ce qui concerne le rein, son histologie a montré une mauvaise différenciation cortico-médullaire chez ces deux groupes. Toutefois, une légère dilatation médullaire avec œdème localisé ont été observés chez le groupe traité avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (Hg-END2) (Fig.20).

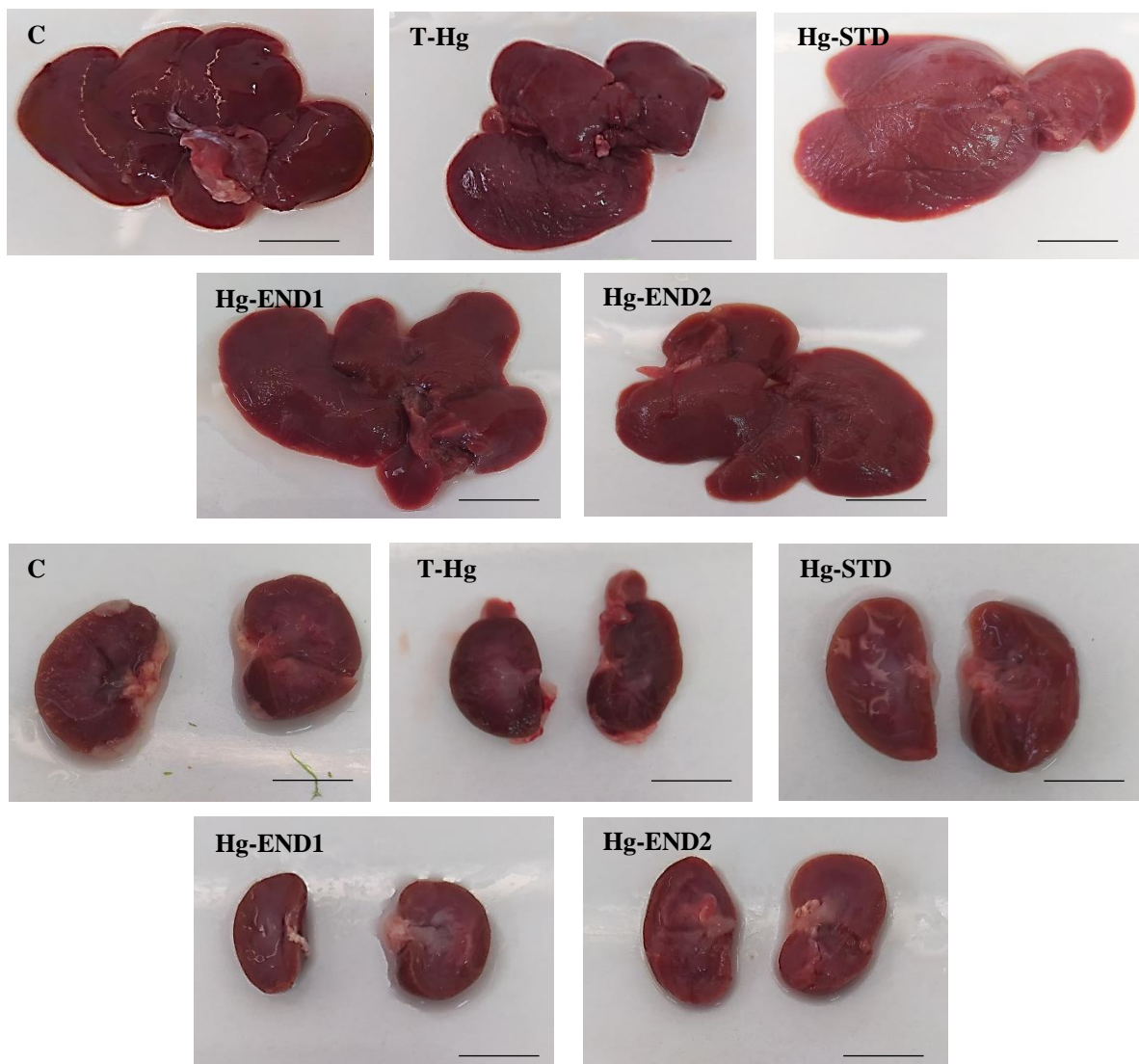


Figure 20 : Aspect macroscopique du foie et des reins. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD).

II.2.2.6. Examen histologique

II.2.2.6.1. Examen histologique du tissu hépatique

➤ *Effet de l'extrait aqueux de pulpes et de noyaux de dattes*

Le tissu hépatique chez le groupe contrôle (C) a montré une structure histologique régulière avec un motif caractéristique de lobules hexagonaux, avec une disposition normale des hépatocytes par rapport aux veines centrales et aux sinusoides.

Le chlorure de mercure a induit après 24 heures de réelles altérations hépatiques chez les rats. Ces dommages ont été caractérisés par l'apparition de nombreuses cellules apoptotiques chez le groupe témoin (T-Hg), se manifestant par une coloration éosinophile du cytoplasme et de petits noyaux condensés et intensément basophiles. De plus des noyaux pycnotiques, des micro-vacuoles intracellulaires et des sinusoides légèrement dilatés ont été également remarqués. La présence dispersée des cellulaires immunitaires tels que les polynucléaires (PNN) et les cellules de kupffer a été largement constatée au niveau portal et périportal.

L'administration de l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg et 300mg/kg a protégé considérablement le foie des dommages causés par le HgCl₂. En effet les groupes Hg-EPD1 et Hg-EPD2 ont présenté un profil histologique normal, à l'exception d'une légère dilatation des sinusoides. Le nombre de cellules apoptotiques et de vacuoles intracellulaires a été remarquablement réduit. Cependant l'activation des cellules leucocytaires et de Kupffer a été plus accentuée chez le groupe Hg-EPD1. D'autre part, le groupe Hg-STD traité avec l'acide ascorbique a révélé à l'histologie un aspect irrégulier avec la forte présence de cellules immunitaires portale et périportale (**Fig.21**).

D'autre part, les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (Hg-END1, Hg-END2) ont montré une restauration importante sous forme d'arrangement hépatocytaire normale, sans dilatation des sinusoides. Des granules hépatocytosmiques étaient également évidents avec absence totale des microvacuoles intracellulaires. Une légère persistance des cellules immunitaire a été notée (**Fig.22**).

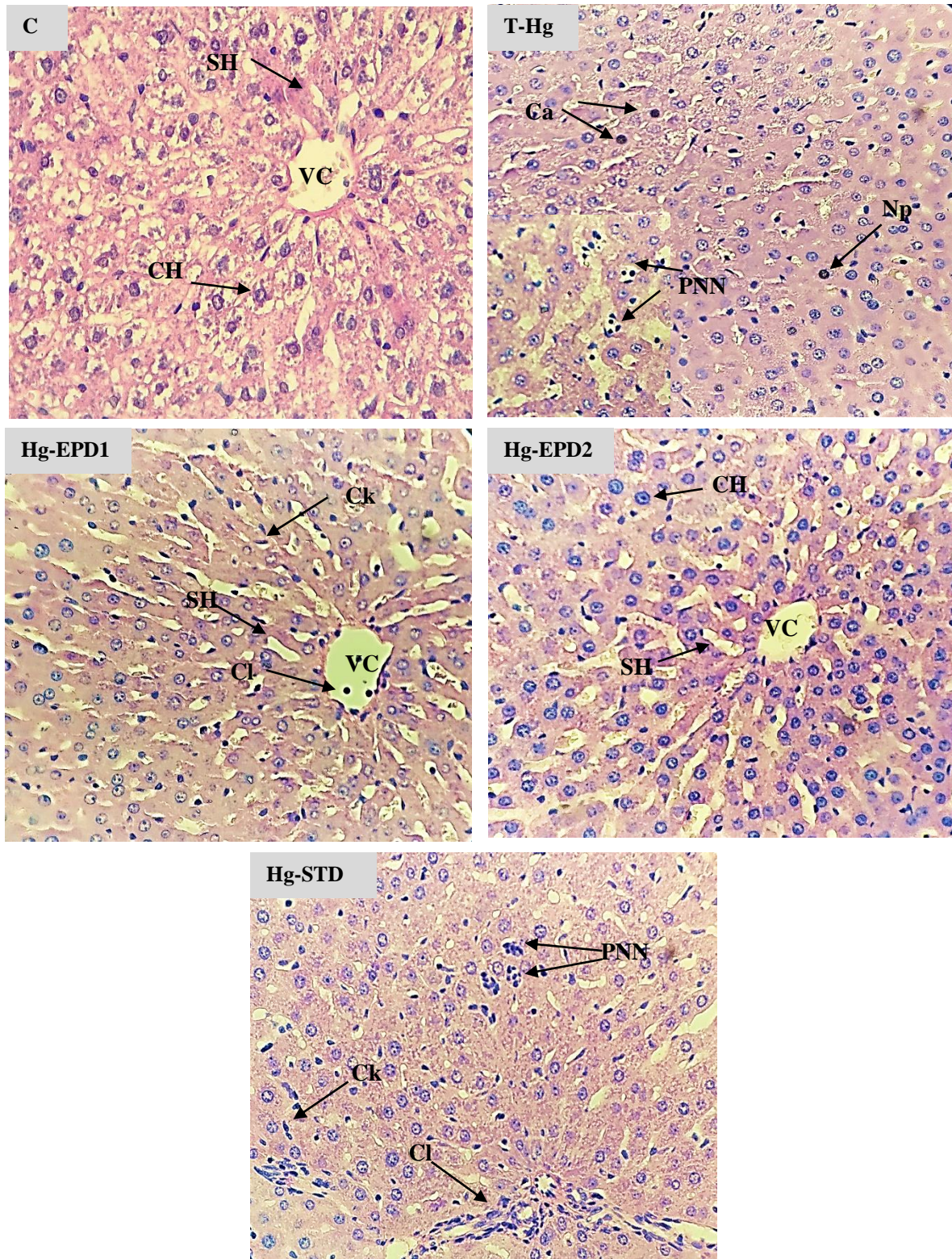


Figure 21 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). VC: veine centro-lobulaire, CH : cellules hépatocytaires, SH : sinusoïde hépatique, Ca : Cellule apoptotique, Np : Noyaux pycnotique, PNN : polynucléaires neutrophiles , Cl : Cellule leucocytaire, Ck : cellule de Kupffer.

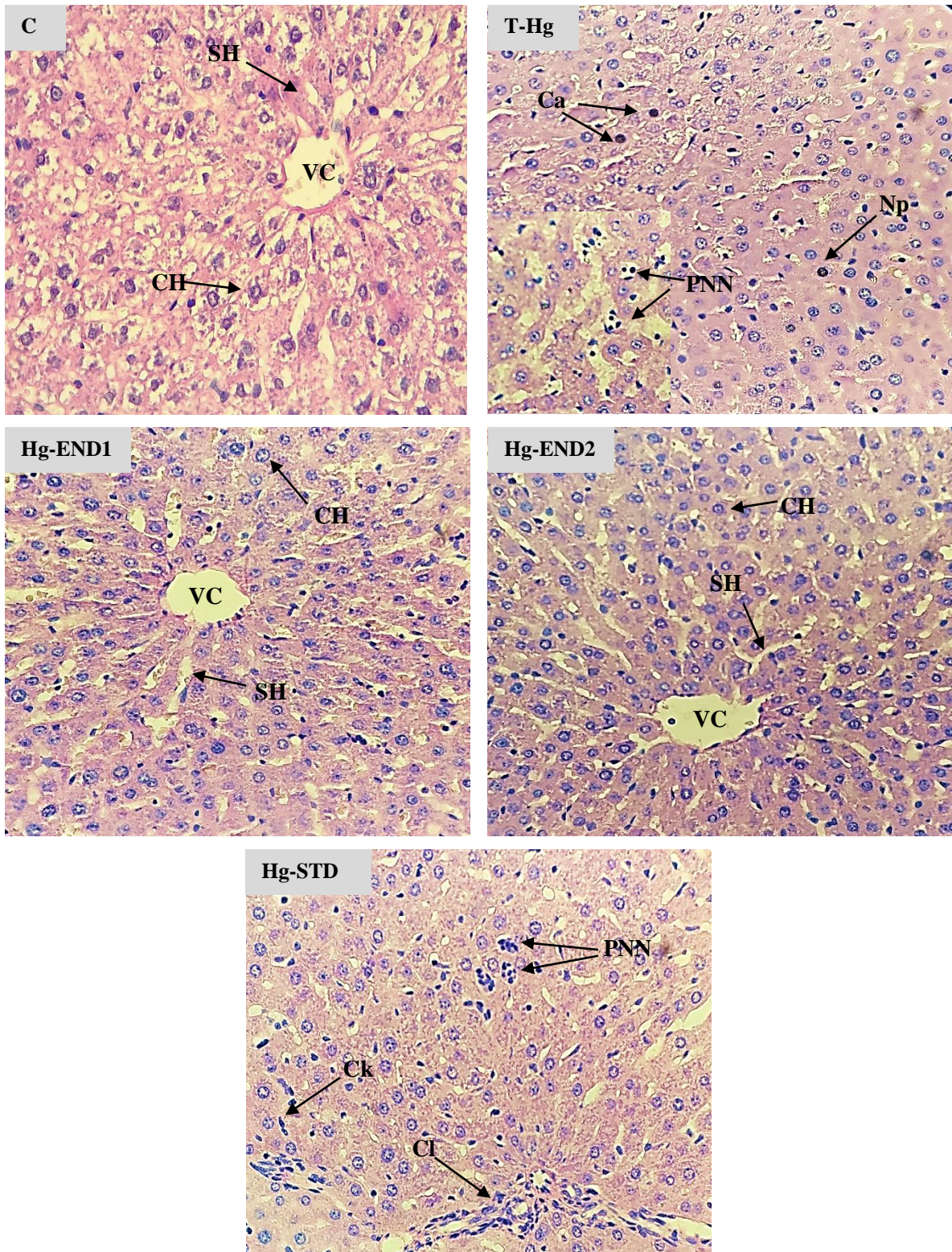


Figure 22 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). VC: veine centro-lobulaire, CH : cellules hépatocytaires, SH : sinusioïde hépatique, Ca : Cellule apoptotique, Np : Noyaux pycnotique, PNN : polynucléaires neutrophiles , Cl : Cellule leucocytaire, Ck : cellule de Kupffer.

II.2.2.6.2. Examen histologique du tissu rénal

➤ *Effet de l'extrait aqueux de pulpes et de noyaux de dattes*

Le groupe contrôle (C) a montré des structures histologiques normales des tubules rénaux, des corpuscules rénaux et des glomérules représentés par un réseau capillaire dense à l'intérieur de la capsule. Un cytoplasme granuleux abondant, avec des bordures cellulaires distinctes et des noyaux centraux était présent dans les cellules tubulaires.

L'exposition au chlorure de mercure a provoqué des altérations néphrétiques se manifestant par des atrophies et nécroses glomérulaires et dégénérescences tubulaires chez le groupe témoin (T-Hg). Des changements dégénératifs, déformations et épaissement de l'espace de Bowman en raison de la rétraction des glomérules ont été largement observés. De plus une dilatation des tubules proximaux et distaux et des congestions capillaires gorgées d'hématies ont été également observées.

L'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (Hg-EPD1) et 300mg/kg (Hg-EPD2), ainsi que l'acide ascorbique (Hg-STD) a amélioré remarquablement ces altérations à l'exception de légères dilatations des tubules rénaux qui ont été constatées. Toutefois, quelques vacuoles extraglomérulaires ont été observées chez les groupes Hg-EPD1 et Hg-STD (**Fig.23**).

En ce qui concerne les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 150mg/kg (Hg-END1) et 300mg/kg (Hg-END2), ils ont présenté une structure histologique similaire à celle retrouvée chez le groupe contrôle (C) à l'exception de légères dilatations des tubules rénaux (**Fig.24**).

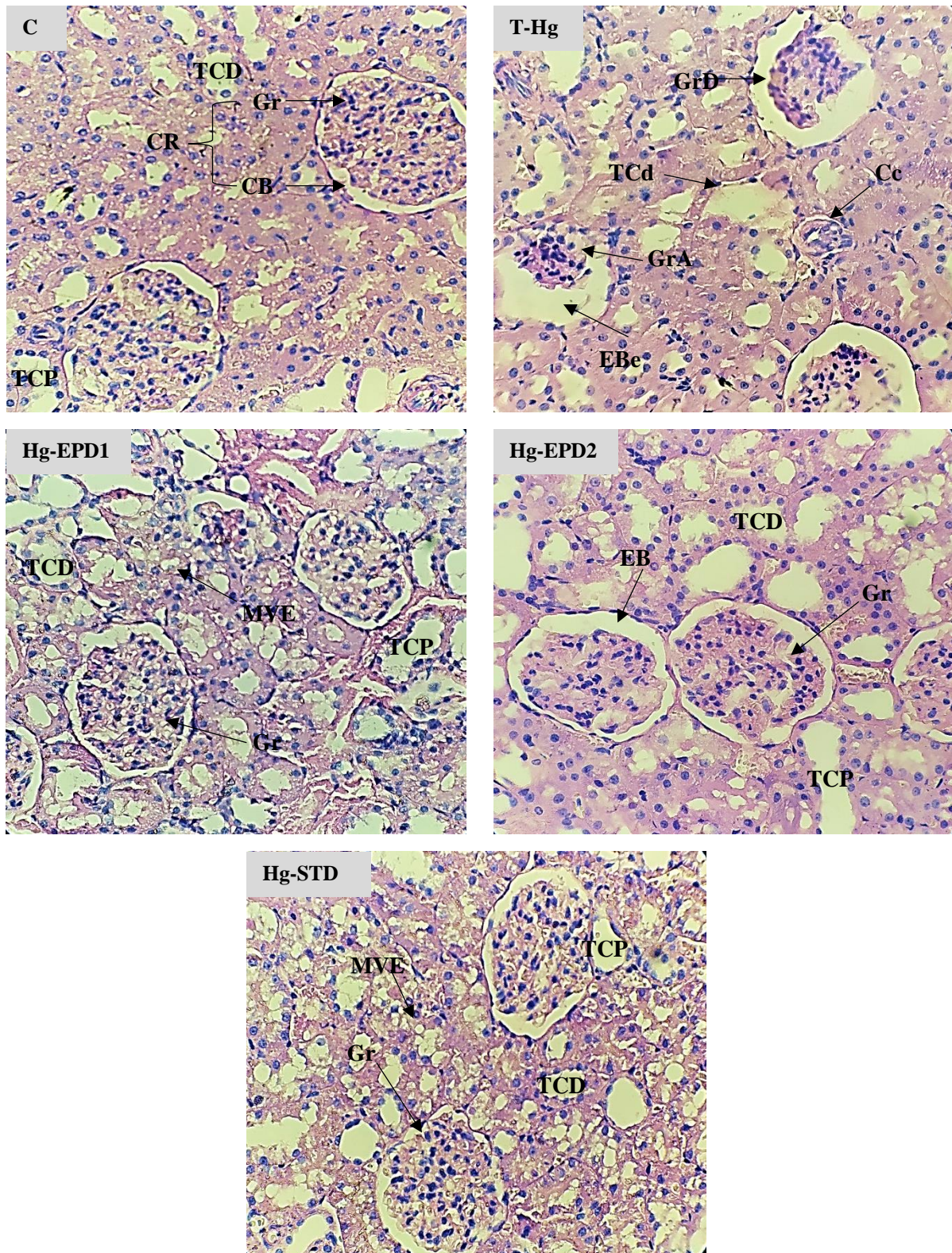


Figure 23 : Photomicrographie du tissu rénal de la région corticale coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). CR : corpuscule rénal, Gr : Glomérule rénal, CB : Capsule de Bowman, TCD : Tubule contourné distal, TCP : Tubule contourné proximal, GrD : Glomérule rénal dégénéré, GrA : Glomérule rénal atrophie, Cc : Congestion capillaire, EB : Espace de Bowman, EBe : Espace de Bowman épaissi, MVE : Microvacuole extraglomérulaire.

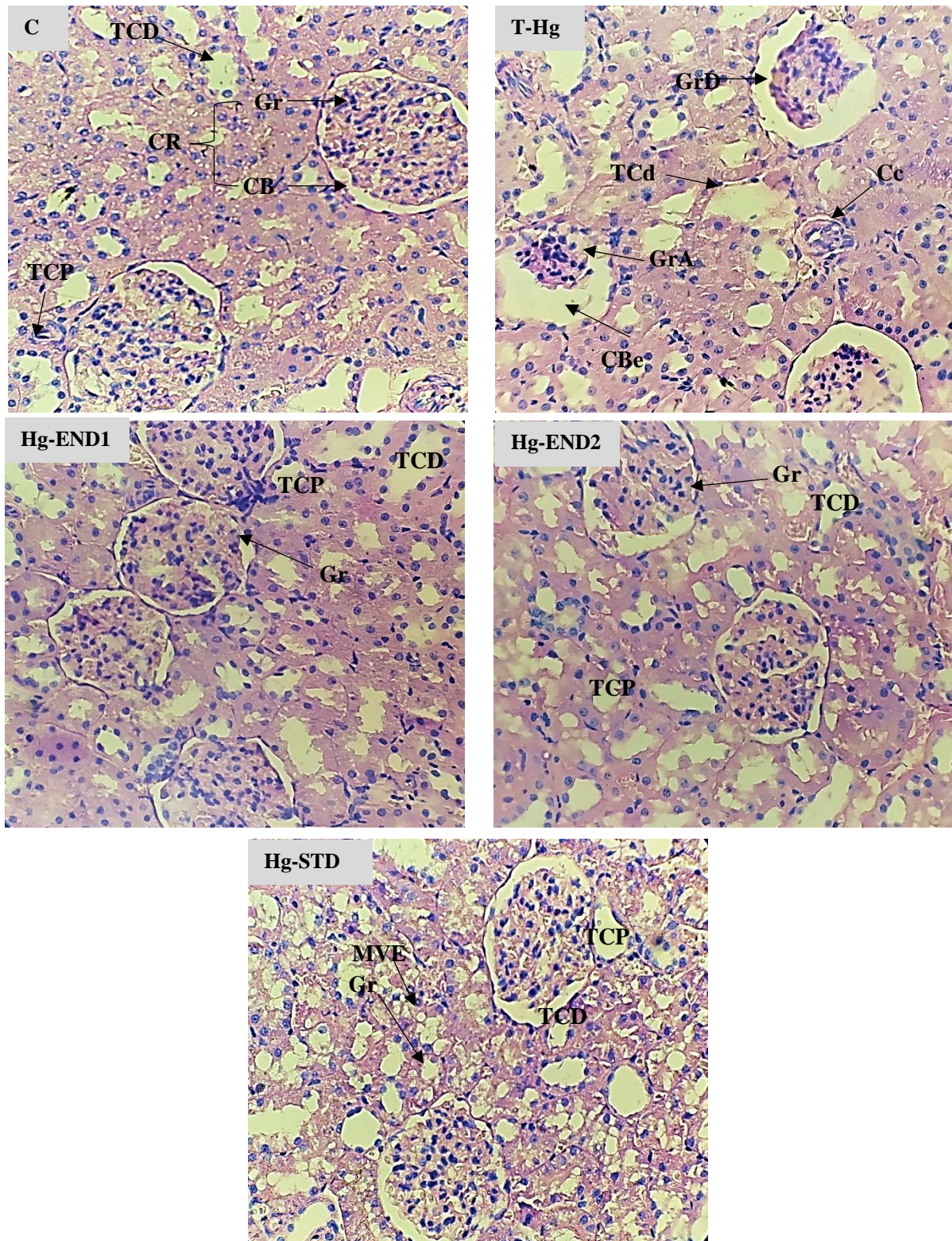


Figure 24 : Photomicrographie du tissu rénal de la région corticale coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). CR : corpuscule rénal, Gr : Glomérule rénal, CB : Capsule de Bowman, TCD : Tubule contourné distal, TCP : Tubule contourné proximal, GrD : Glomérule rénal dégénéré, GrA : Glomérule rénal atrophié, Cc : Congestion capillaire, EB : Espace de Bowman, EBe : Espace de Bowman épaissi, MVE : Microvacuole extraglomérulaire.

II.3. Discussion

L'accumulation des radicaux libres dans l'organisme a pour effet d'endommager la physiologie et les fonctions cellulaires, conduisant à diverses pathologies liées au stress oxydatif (**Shinmoto et al., 1992 ; Wuytac et al., 2013**). La protection conférée par les plantes médicinales ainsi que les fruits et légumes contre le stress oxydatif dans plusieurs maladies a été attribuée aux composés phytochimiques, en particulier aux composés phénoliques (**Tungmunnithum et al., 2018**). Ils contribuent principalement à la protection des cellules et des tissus contre les effets délétères des espèces réactives de l'oxygène et d'autres radicaux libres. En outre, ils renforcent le système immunitaire, modifient le métabolisme des carcinogènes, altèrent la prolifération cellulaire anarchique, et stimulent la réparation des dommages causés à l'ADN (**Barber et Harris, 1994, Djaoudene et al., 2019**).

Dans ce but, l'utilisation d'antioxydants exogènes s'avère une nécessité vitale pour lutter contre le stress oxydatif. Grâce à leurs propriétés antioxydantes déjà rapportées dans la littérature (**Chandrasekaran et Bahkali, 2013 ; Khalid et al., 2017**), les dattes ont été le fruit de prédilection dans cette étude pour accomplir une action positive contre le stress oxydatif induit par le chlorure de mercure (HgCl_2).

Le test de capacité de piégeage des radicaux DPPH est largement utilisé pour évaluer la capacité de captage des radicaux libres des antioxydants (**Sanchez-Moreno, 2002**). Le comportement de piégeage des radicaux libres DPPH des produits naturels dépend particulièrement de la structure chimique hétérogène et de la polarité de ces substances phytochimiques. Ils peuvent également avoir des mécanismes synergiques et/ou antagonistes (**Frankel et Meyer, 2000 ; Molyneux, 2004**).

La faible SC_{50} (autrement appelée valeur IC_{50} : concentration requise pour obtenir un effet antioxydant de 50 %) fait référence à l'activité accrue de l'antioxydant (**Farid et al., 2020**). La valeur diminuée de la SC_{50} obtenue dans l'extrait de noyaux de dattes (0,057mg/ml) a été traduite par sa forte capacité de piégeage des radicaux libres (DPPH). Des résultats pratiquement similaires ont été rapportés par **Djaoudene et al., (2019)**, qui ont enregistré des valeurs de IC_{50} de l'activité antioxydante (DPPH) des extraits hydro-cétoniques de noyaux de dattes d'origine Algériennes variant entre 37,30 à 68,9 $\mu\text{g/ml}$. Une autre étude sur un extrait méthanolique de noyaux de dattes a révélé une activité antioxydante (DPPH) légèrement plus faible, de l'ordre de $\text{IC}_{50}=41,30 \mu\text{g/ml}$ (**Dehghanian et al., 2017**).

En revanche une faible activité antiradicalaire a été constatée dans l'extrait de pulpes de dattes, se traduisant par une forte valeur de SC_{50} (35,235 mg/ml). Ces résultats n'ont pas été en accord

avec ceux apportés par **Al-Harathi et al. (2015)** qui ont trouvé des valeurs de IC₅₀ du piégeage du radical libre DPPH des extraits méthanolique de pulpes de dattes d'Oman beaucoup plus faibles variant de 0,875 à 2,461 µg/ml. **Salomón-Torres et al. (2019)** ont également notés une capacité de captage de DPPH très élevée (IC₅₀ =0,079 g/l) dans les pulpes de dattes d'origine Mexicaine.

En ce qui concerne le pouvoir antioxydant ferrique réducteur (FRAP), les composés bioactifs peuvent également agir comme des chélateurs de métaux, empêchant l'oxydation causée par les radicaux hydroxyles hautement réactifs (**Perron et Brumaghim, 2009**). D'après les résultats de ce test, l'extrait de noyaux de dattes a manifesté un fort pouvoir réducteur (70,3011 mmol FeSO₄.7H₂O/ 100gMS). Alors que les travaux menés par **Bouhlali et al. (2017)** ont révélé une plus faible capacité réductrice des extraits méthanoliques de noyaux de dattes d'origine Marocaine variant entre 10,966 à 22,863 mmol FeSO₄.7H₂O/ 100gMS. Autres travaux mené sur cinq différents extraits de noyaux de dattes (aqueux, méthanolique50%, méthanolique, acide formique et DMSO) de quatorze cultivars Iraniens ont rapporté des concentrations plus faibles de leur pouvoir réducteur comparativement à nos résultats (**Ardekani et al., 2010**).

Concernant l'extrait de pulpes de dattes, il a manifesté un pouvoir réducteur (0,1624 mmol FeSO₄.7H₂O/ 100gMF) plus élevé que celui rapporté par **Ali Haimoud et al., (2016)** qui ont étudié l'extrait méthanolique de pulpes de dattes DegletNour d'origine Algérienne (33,95 µmolFe(II)/100g DW).

D'après les résultats obtenus, le pouvoir réducteur ferrique FRAP étaient inversement proportionnel avec la capacité de piégeage du radical libre DPPH pour les échantillons étudiés. Cela a été confirmé par une forte corrélation négative ($r = -0,993$) et hautement significative ($P \leq 0.001$) entre ces deux tests de l'activité antioxydante. Ces résultats n'ont pas été en accord avec ceux rapportés par **Bouhlali et al. (2017)** qui ont enregistré une faible corrélation entre IC₅₀^{DPPH}/ FRAP ($r = -0,599$).

Par ailleurs, une corrélation forte et hautement significative a été observée entre les composés phénoliques dans les extraits de pulpes et de noyaux de dattes et l'activité antioxydante à raison de leur capacité de piégeage des radicaux libres DPPH et de leur pouvoir réducteur FRAP. Ces résultats ont été en concordance avec plusieurs études antérieures qui ont démontré une forte corrélation linéaire entre les contenus phénoliques des plantes et leurs capacités antioxydantes (**Thaipong et al., 2006 ; Bilgari et al., 2009; Benmeddour et al., 2013 ; Mianabadi et al., 2015**). Toutefois, **Saafi et al., (2009)** n'ont pas révélé de corrélation entre le test DPPH et les

composés phénoliques de l'extrait méthanolique de pulpes de dattes d'origine Tunisienne (la variété Allig).

D'autre part, il serait intéressant de souligner la forte capacité antioxydante mesurée dans l'extrait de noyaux de dattes illustrée par les deux méthodes de piégeage de DPPH et le pouvoir réducteur FRAP, qui pourrait probablement s'expliquer par sa teneur élevée en acides phénoliques principalement Protocatéchique et caféique et en composés flavonoïdes majoritairement catéchine et épicatechine, ainsi que les tanins condensés et hydrolysables.

L'évaluation de la capacité antiradicalaire *in vitro* des extraits de pulpes et de noyaux de dattes a été complétée et soutenue par une étude *in vivo*, en analysant leur effet antioxydant sur quelques paramètres du point de vue fonctionnel et histologique au niveau hépatique et rénal après induction d'un stress oxydant provoqué par le chlorure de mercure (HgCl₂).

Le mercure est un métal lourd dangereux qui fait partie des polluants industriels et environnementaux affectant ainsi les humains et les animaux (**Sener et al., 2003 ; Datilo et al., 2018**) provoquant de graves effets néfastes sur les tissus, notamment neurologiques, hépatiques, rénaux, respiratoires, immunitaires, dermatologiques, et reproductives (**Risher et Amler, 2005**). Des travaux ont montré que le mercure était responsable de graves dommages oxydatifs (**Kim et Sharma, 2005**), ce qui le classe parmi les oxydants potentiels dans la catégorie des facteurs environnementaux. En effet, les principaux effets toxiques du mercure impliquent l'interaction avec un grand nombre de processus cellulaires, y compris la formation de complexes avec les thiols libres et les groupes thiol des protéines, qui peuvent conduire à un stress oxydatif (**Stacey et Kappus, 1982**). La toxicité du mercure dépend de la forme des composés de ce dernier (élémentaire, inorganique et organique). Le Hg inorganique s'accumule principalement dans les reins, provoquant une insuffisance rénale aiguë (**Emanuelli et al., 1996, Tanaka-Kagawa et al., 1998 ; Gado et Aldahmash, 2013**). Le stress oxydatif induit par le mercure contribue également de manière importante au mécanisme moléculaire des lésions hépatiques (**Farima et al., 2004**).

La protéine C-réactive (CRP), une protéine plasmatique synthétisée par le foie, est un marqueur systémique sensible et dynamique de l'inflammation aiguë en réponse à l'interleukine (IL-6) circulante et, dans une moindre mesure, en réponse à l'IL-1 β et au TNF- α (**Gonzalez-Gallego et al., 2007**). Sa concentration dans la circulation augmente lors des réponses aiguës à une infection grave ou à une lésion tissulaire importante (**Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010**). Les résultats obtenus lors de cette étude, ont montré que les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont significativement

diminué le taux de la CRP comparativement au groupe témoin (T-Hg). Ce qui a été en accord avec les travaux menés par **Bouhlali et al. (2020)** qui ont étudié l'activité anti-inflammatoire des extraits méthanoliques de noyaux de dattes d'origine Marocaine. D'autres travaux ont rapporté également des résultats similaires en étudiant l'activité anti-inflammatoire de pulpes de dattes originaires d'Algérie (**Kehili et al., 2016**). **Nile et al. (2016)** ont indiqué que l'acide gallique, l'acide férulique, l'acide caféique et l'acide p-coumarique, molécules phénoliques contenues dans les dattes, possédaient un effet inhibiteur prometteur du TNF- α et de l'IL-6. De plus, **Gonzalez-Gallego et al. (2007)** ont constaté qu'une consommation élevée d'aliments riches en flavonoïdes est négativement corrélée au taux de la CRP. Par conséquent, l'action des extraits de dattes à réguler le taux de CRP était dépendante de la quantité et de la diversité chimique des composés phénoliques (**Bouhlali et al., 2020**).

L'intoxication au mercure induit également une élévation significative des taux sériques des transaminases (TGO, TGP). Cette augmentation peut être due à la nécrose cellulaire des hépatocytes, qui entraîne une augmentation de la perméabilité des cellules, ce qui provoque la libération de ces enzymes dans la circulation sanguine (**Vandenberghe, 1996 ; Kumar et al., 2005**). Néanmoins les résultats obtenus lors de notre expérimentation ont indiqué un taux supérieur de TGO et une diminution de TGP sérique chez les groupes exposés au mercure comparativement au groupe contrôle (C). Ces résultats n'ont pas été en total accord avec ceux rapportés par **Necib et al. (2013)**, qui ont enregistré une augmentation significative des enzymes transaminases chez le témoin HgCl₂ par rapport au contrôle. L'hépatotoxicité induite par le paracétamol a également engendré une élévation significative des taux sériques de TGO et TGP chez les rats intoxiqués (**Bouhlali et al., 2021**).

Néanmoins, les extraits de pulpes et de noyaux de dattes ont réduit significativement le taux de TGO par rapport au témoin (T-Hg). Des travaux antérieurs qui ont induit le stress oxydatif par le CCl₄ ont rapporté des résultats similaires sur la contribution des dattes à améliorer les perturbations des enzymes sériques (TGO, TGP, ALP) causées par des agents toxiques (**Sheikh et al., 2014 ; Al-Quarawi et al., 2004**). En outre, cet effet des extraits de dattes pourrait être attribué à la protection ou l'accélération de la réparation et de la régénération des hépatocytes endommagés, ce qui a été en concordance avec d'autres études (**Zang et al., 1998 ; Cuzzocrea et Reiter, 2001 ; Abdu, 2011**). D'autre part, plusieurs travaux ont noté que le prétraitement avec l'acide p-coumarique, acide caféique, acide chlorogénique, acide gallique, acide syringique, acide vanillique, rutine, lutéoline ou quercétine, présents dans les noyaux de dattes a empêché les augmentations pathologiques de TGO et de TGP, et amélioré le pouvoir

antioxydant du foie chez les rats soumis à des produits toxiques qui ont causé des dommages hépatiques, en augmentant les activités enzymatiques telles que SOD, GSH, et de la CAT (**Boobalan Raja et Mol, 2010 ; Parvizi et al., 2020 ; Bouhlali et al., 2021**).

La fonction rénale a été évaluée lors de cette étude par la détermination des taux d'urée et créatinine sériques. Les résultats ont montré une élévation significative de ces déchets azotés dans le sang chez le groupe témoin (T-Hg), ce qui pourrait être expliqué par le dysfonctionnement de la filtration glomérulaire causé par la toxicité au mercure. **Aqeel et al. (2019)** ont rapporté des résultats similaires, en indiquant une augmentation significative des taux sériques de l'urée et la créatinine provoquée par le mercure à 2mg/kg. Néanmoins les extraits aqueux de pulpes de dattes ainsi que l'acide ascorbique ont amélioré significativement les taux pathologiques de ces paramètres sériques. Ces résultats ont été en concordance avec ceux apportés par **Ahmad et al. (2017)** qui ont enregistré une nette restauration de la créatinine après l'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes « Ajwa » à 300mg/kg aux lapins intoxiqué par L'Azithromycine.

Le stress oxydatif induit par le mercure conduit à la formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que le H₂O₂ (**Cheng et al., 2006; Jadhav et al., 2007**), ce qui pourrait provoquer des altérations biochimiques et fonctionnelles de la membrane et ainsi induire des dommages aux cellules hépatiques. Différentes études ont rapporté également que le HgCl₂ inhibait sélectivement l'activité des enzymes antioxydants (**Girardi and Elias, 1995 ; Jadhav et al., 2006**), suite à la déficience de l'activité antioxydante, le foie était devenu sensible au stress oxydatif (**Necib et al., 2013**).

Dans ce même contenu, des dommages microscopiques du foie intéressants les cellules hépatocytaires et l'infiltration des cellules immunitaires ont été constatés chez le groupe témoin (T-Hg) exposé au mercure et non traité. Ceci a été confirmé par une étude précédente sur les altérations histopathologiques du foie induites par l'intoxication au mercure (**Necib et al., 2013**). Néanmoins, les résultats microscopiques ont montrés chez les groupes traités avec les extrait de pulpes et de noyaux de dattes (Hg-EP et Hg-EN) une réduction significative des altérations hépatiques induites par HgCl₂ comparativement au groupe témoin (T-Hg). Des résultats similaires ont été enregistrés par **Sheikh et al. (2014)**, qui ont induit l'hépatotoxicité par le CCl₄. Ce qui pourrait s'expliquer par le rôle protecteur de pulpes et de noyaux de dattes et leur éventuel effet chélateur, en plus de leur rôle d'antioxydant naturel et stimulateur du système immunitaire (**Rock et al., 2009 ; Saafi et al., 2011 ; Ragab et al., 2012**).

D'autre part, Les reins sont le principal organe cible de l'accumulation et de la toxicité du Hg inorganique. (Zalups, 2000). Il a été décrit, qu'une heure à peine, 50 % d'une dose administrée de Hg inorganique est retrouvée dans les reins (Zalups, 1993). Au sein du rein, la majorité des ions mercuriques ont été détectés dans le cortex et la bande externe de la médulla. Cette constatation était la plus prévisible étant donné que le tubule proximal, qui s'étend sur ces deux zones rénales, est le principal site d'accumulation des ions mercuriques (Zalups, 2000). Lors de notre étude, l'histopathologie du tissu rénal chez le groupe témoin (T-Hg) a révélé des nécroses glomérulaires et des dégénérescences tubulaires importantes. Plusieurs études antérieures ont également rapporté des changements histologiques chez le rein du rat exposé au HgCl₂, ainsi des dégénérescences glomérulaires et tubulaires, néphrite interstitielle ont été largement évoquées (Al-Saleh et al., 2005 ; Augusti et al., 2007 ; Aqeel et al., 2019). Alors que Gado et al. (2013) ont enregistré des lésions néphrétiques plus sévères avec nécrose aiguë diffuse et un œdème interstitiel étendu induits par le mercure à 5mg/kg. Ces études ont clairement démontré que le mercure est hautement toxique et qu'il cause de graves dommages à différents systèmes.

Les groupes traités avec les extraits de pulpes (Hg-EPD1, Hg-EPD2) et de noyaux (Hg-END1, Hg-END2) de dattes, ainsi qu'avec l'acide ascorbique (Hg-STD) ont manifesté d'une manière générale une nette amélioration de la néphrotoxicité induite par le HgCl₂, ce qui s'est exprimé par une diminution des taux sériques de la créatinine et de l'urée, et la minimisation de l'intensité des lésions rénales. Cet effet néphroprotecteur de pulpes et de noyaux de dattes a été noté dans plusieurs recherches (Abdelaziz et al., 2015 ; Ahmed et al., 2015 ; Ahmad et al., 2018).

Il pourrait être suggéré lors de notre étude, que les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont un effet préventif et protecteur sur le stress oxydatif, probablement en inhibant le processus médié par les radicaux libres générés par le chlorure mercurique. Ce qui a impliqué la protection des structures et fonctionnement des tissus hépatiques et rénaux. Par conséquent, cet effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur est lié à l'activité antioxydante conféré probablement par les composés phénoliques et autres constituants phytochimiques contenus dans les pulpes et noyaux de dattes.

Chapitre III
Activité
Antiinflammatoire

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1. Répartition des lots d'expérimentation et traitement

Un effectif de 45 souris femelles pesant $28 \pm 2g$ a été réparti en 5 groupes. Ces animaux ont reçu les solutions par voie intragastrique après un jeûne de 16 heures :

Groupe C (n=5) : représente le contrôle, ayant reçu une solution saline

Groupe TI (n=5) : représente le témoin de l'inflammation, ayant reçu une solution saline

Groupe EP (n=15) : ayant reçu l'extrait aqueux de pulpe de dattes, réparti en 3 sous-groupes de 5 souris chacun, correspondant aux doses choisies ; 100 mg/kg (EPD1), 200 mg/kg (EPD2) et 300mg/kg (EPD3)

Groupe EN (n=15) : ayant reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes, réparti en 3 sous-groupes de 5 souris chacun, correspondant aux doses choisies ; 100 mg/kg (END1), 200 mg/kg (END2) et 300mg/kg (END3)

Groupe STD (n=5) : représente le standard, ayant reçu le Diclofénac® à 50mg/kg dissout dans du NaCl 0.9%. Ce produit anti-inflammatoire est considéré dans notre étude comme le traitement de référence.

III.1.2. Induction de l'inflammation

L'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes a été déterminée suivant le modèle expérimental de l'œdème aigu de la patte chez la souris induit par la carragénine selon la méthode de **Winter et al. (1962)**.

Une heure après l'administration des solutions, 0,1 ml de suspension de la carragénine (1%) dissoute dans du NaCl (0.9%) a été injectée par voie intra-articulaire dans la région sous-plantaire de la patte arrière droite de toutes les souris. Le groupe contrôle (C) a reçu une injection de l'eau physiologique (0,9%).

III.1.3. Paramètres étudiés

III.1.3.1. Mesure de l'œdème de la patte

L'œdème de la patte a été mesuré avant et après l'injection de la carragénine à l'aide d'un pied de coulisse digital. L'appréciation de l'inflammation a été déterminée par le pourcentage d'augmentation (AUG%) et d'inhibition (INH%) du volume de la patte. Les mesures du diamètre œdémateux ont été prises à la 1ère, 2ème, 3ème, 4ème, 5ème et 6ème heure après l'administration de la carragénine.

➤ **Calcul du pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG)**

Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème a été calculé pour chaque souris, selon la formule suivante :

$$\%AUG = \frac{(D_x - D_o) \times 100}{D_o}$$

D_x : Diamètre de la patte à x heure après l'injection de la carragénine.

D_o : Diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

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

Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème a été calculé pour chaque souris traitée par rapport au groupe témoin (TI). Il a été obtenu par la formule suivante :

$$\%INH = \frac{\%AUG \text{ témoin I} - \%AUG \text{ traité} \times 100}{\%AUG \text{ témoin}}$$

III.1.3.2. Etude histologique

Les souris ont été anesthésiées par inhalation au diéthyl éther à partir de la 7^{ème} heure après l'induction de l'inflammation. Les pattes ont été prélevées, et mises immédiatement dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

Les étapes du protocole expérimental de l'étude histologique ont été précédemment décrites (Axe II, Chapitre II, page 61-63). A noter que la patte, constituée principalement de cartilage, a nécessité pour son examen histologique une décalcification par l'acide nitrique (10%) pendant 24heures, avant la macroscopie (Processus non inclus dans l'examen histologique antérieur). Un rinçage à l'eau a été effectué par la suite.

III.1.4. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne ± standard de déviation (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23. Les données ont été analysées par comparaison des variances (ANOVA à un facteur) suivi de tests post hoc établis par Tukey. Les $P \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs (** $P \leq 0,001$ hautement significatif, ** $P \leq 0,01$ très significatif et * $P \leq 0,05$ significatif).

III.2. Résultats

III.2.1. Augmentation (%AUG) et Inhibition (%INH) de l'œdème de la patte

III.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) chez les groupes EPD1 et EPD3 a indiqué une diminution significative ($p \leq 0,05$) à la 2^{ème} heure après l'injection de la carragénine par rapport au groupe témoin (TI). Tandis qu'à partir de la 4^{ème} heure, tous les groupes traités (EP et STD) ont montré une diminution significative ($p \leq 0,01$) de l'œdème de la patte jusqu'à la sixième heure de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (TI). En revanche, les groupes EPD1 et EPD2 ont manifesté une atténuation significative ($p \leq 0,05$) du %AUG en comparaison avec le groupe STD à partir de la 4^{ème} heure (**Fig.25**).

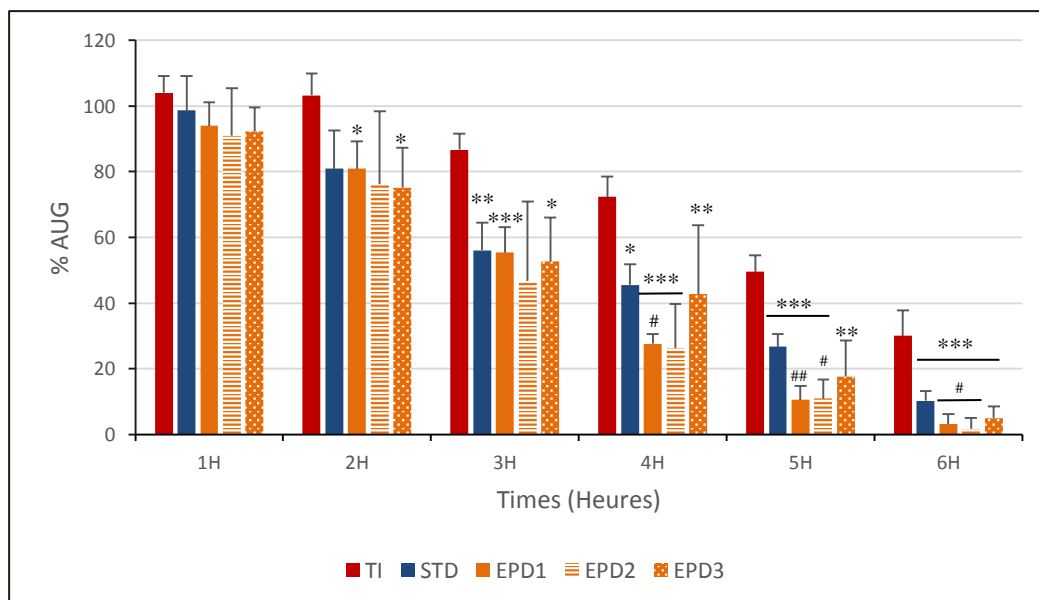


Figure 25 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$; *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (TI). # $P \leq 0,05$; ## $P \leq 0,01$ comparativement au groupe STD

Le groupe traité avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) a enregistré une augmentation significative ($p \leq 0,01$) de l'inhibition de l'œdème de la patte à partir de la 4^{ème} heure jusqu'à la fin de l'expérience comparativement au groupe traité avec le diclofénac (STD). Quant au groupe EPD2, il a révélé une augmentation significative du pourcentage d'inhibition à la 5^{ème} ($p \leq 0,05$) et à la 6^{ème} heure ($p \leq 0,01$) après l'induction de l'inflammation (**Fig.26**).

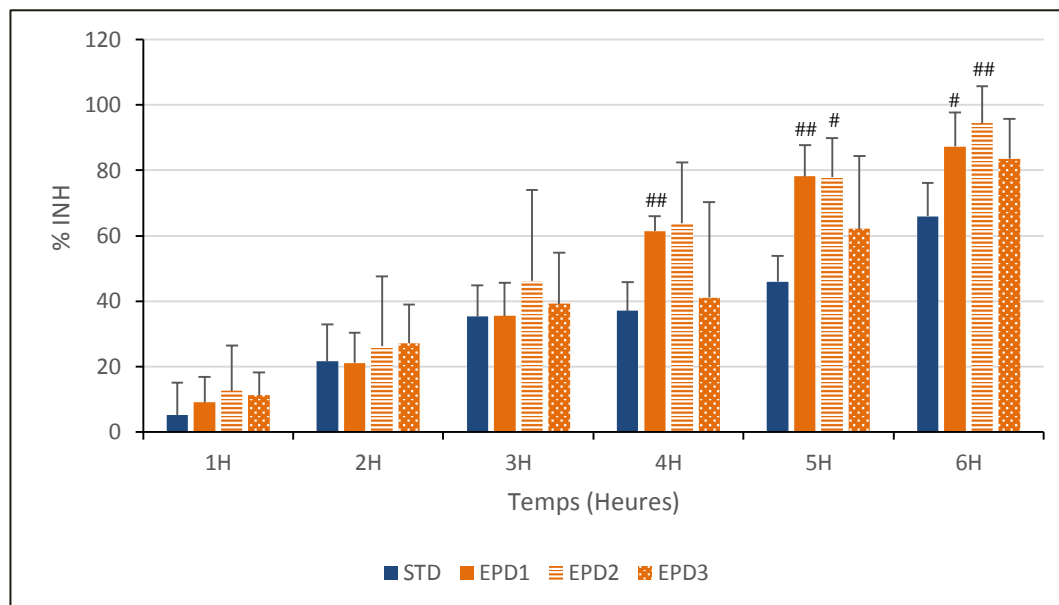


Figure 26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). #P \leq 0,05 ; ##P \leq 0,01 comparativement au groupe STD

III.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Une réduction significative du pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème de la patte a été observée chez les groupes END1 ($p \leq 0,01$) et END3 ($p \leq 0,05$) dès la première heure qui a suivie l'induction de l'inflammation par rapport au groupe témoin (TI). Alors que cette diminution était devenue hautement significative ($p \leq 0,001$) pour tous les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) par rapport au groupe témoin (TI) à partir de la 2^{ème} heure jusqu'au dénouement de l'expérimentation. Tandis que le groupe STD, il a manifesté une atténuation significative ($p \leq 0,01$) du %AUG à la 2^{ème} heure atteignant par la suite une différence hautement significative à la 5^{ème} et 6^{ème} heure de l'expérimentation comparativement au groupe témoin (TI).

Cependant, le groupe END1 a enregistré une réduction significative du %AUG à la 1^{ère} heure ($p \leq 0,05$) et très significative ($p \leq 0,01$) à la 2^{ème} et 4^{ème} heure en comparaison avec le groupe STD. Alors qu'à la 5^{ème} heure, cette atténuation a indiqué une différence hautement significative ($p \leq 0,001$) (**Fig.27**).

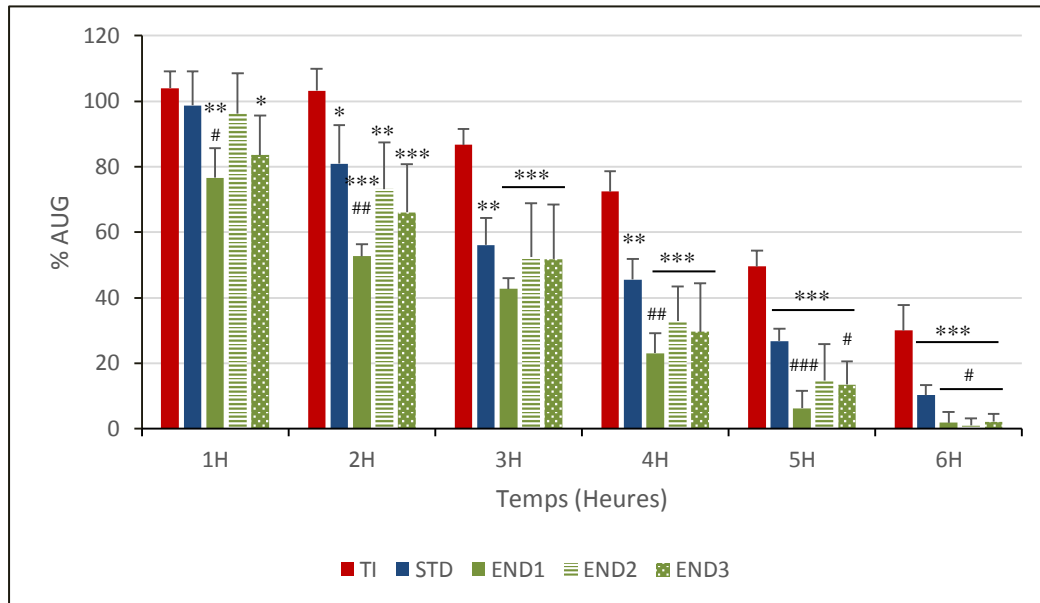


Figure 27 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0,05 ; **P \leq 0,01 ; ***P \leq 0,001 comparativement au groupe témoin (TI). #P \leq 0,05 ; ##P \leq 0,01 ; ###P \leq 0,001 comparativement au groupe STD.

En ce qui concerne les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte, le groupe traité avec l'extrait de noyaux à 100mg/kg (END1) a indiqué une augmentation significative ($p \leq 0,05$) à partir de la 1^{ère} heure suivant l'injection de carragénine par rapport au groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD). Cette élévation de %INH s'était manifestée significativement ($p \leq 0,01$) à la 2^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} heure de l'expérimentation. Néanmoins, à la sixième heure, tous les groupes traités (END1, END2, END3) ont montré une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'inhibition de l'œdème en comparaison avec le groupe STD (**Fig.28**).

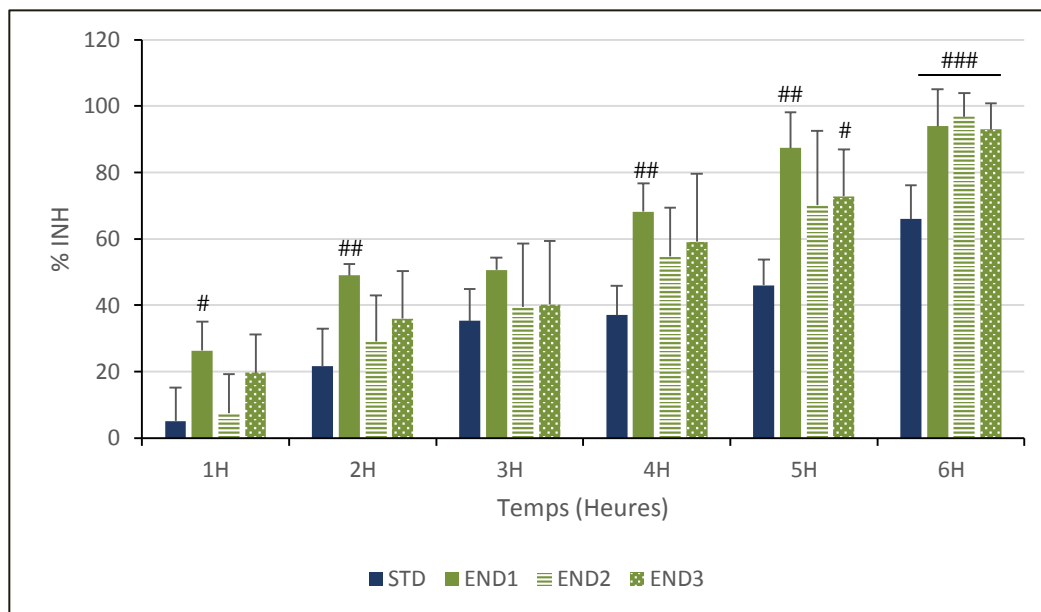


Figure 28 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). [#]P \leq 0,05 ; ^{##}P \leq 0,01 ; ^{###}P \leq 0,001 comparativement au groupe STD.

III.2.2. Etude histologique

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

L'examen histologique a révélé une apparence structurale différente entre les groupes expérimentaux. En effet, L'observation microscopique du tissu de la patte chez le groupe contrôle (C) a révélé un tissu sain, considéré comme l'état physiologique. Alors que, le groupe témoin (TI) a manifesté un tissu conjonctif lâche et clair correspondant à l'exsudat, avec un infiltrat de cellules inflammatoires (polynucléaires) au niveau de l'épiderme et du derme interstitiel, associé à une dilatation des capillaires et une congestion engorgée de globules rouges au niveau des foyers lésionnels (**Fig.29**).

Quant aux fragments de pattes des souris traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EPD1, EPD2), ils ont indiqués un œdème épidermique pratiquement atténué et une infiltration de cellules inflammatoires légèrement dispersée au niveau des sites enflammés par rapport au témoin (TI). Tandis que, la dose de 300mg/kg (EPD3) a réduit partiellement la réponse inflammatoire, ceci a été observé par un œdème persistant dispersé discrètement au niveau du derme profond. Toutefois, ces signes d'inflammation ont été moins accentués par rapport à ceux retrouvés chez le groupe témoin (TI) (**Fig.29**).

Cependant, le groupe traité avec le diclofénac à 50 mg/kg (STD), a présenté une atténuation de l'œdème avec persistance au niveau de certaines zones lésionnelles accompagnées d'un léger infiltrat leucocytaire. Cet aspect morphologique a semblé similaire à ceux observés chez les groupes (EPD1 et EPD2) (Fig.29).

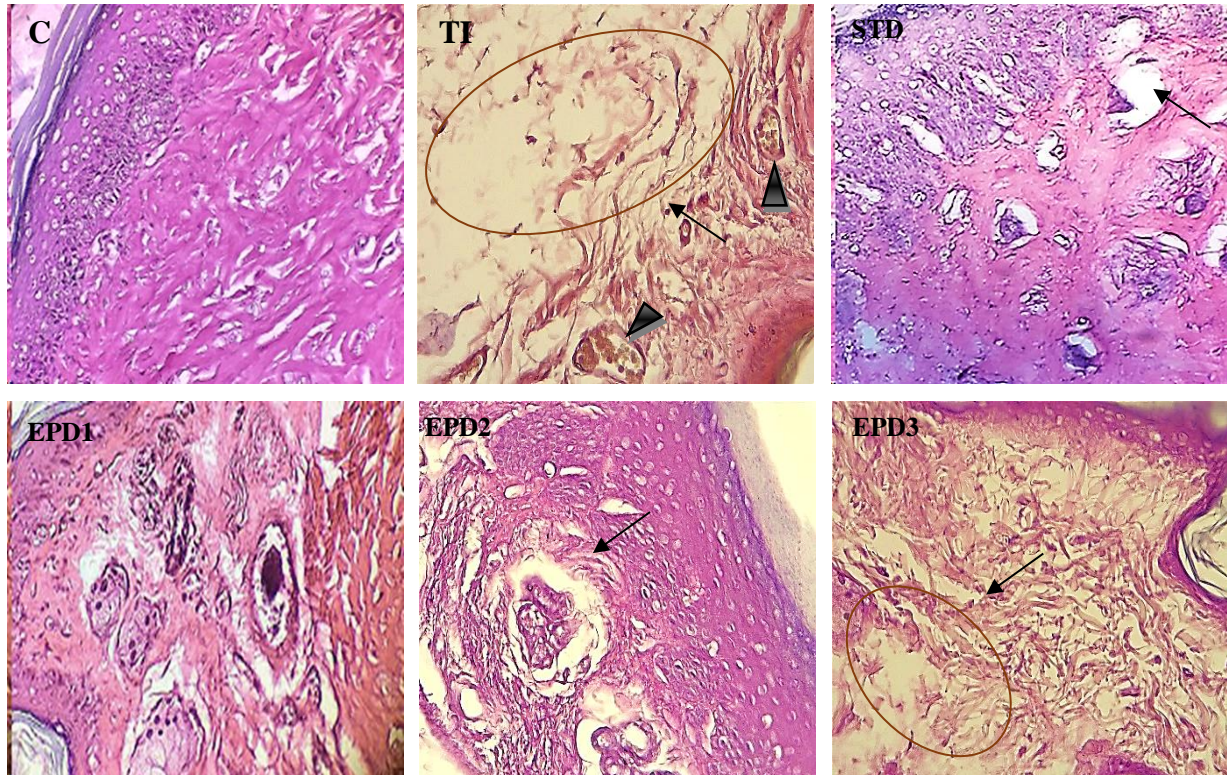


Figure 29 : Photomicrographie représentative du tissu de pattes des souris. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). C : groupe contrôle ; TI : groupe témoin ; STD : groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg ; EPD1, EPD2 et EPD3 : groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 100, 200 et 300mg/kg respectivement. Œdème (flèches), congestion avec un infiltrat de cellules inflammatoires (tête des flèches). GX40.

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

L'histologie des tissus de la patte observée chez tous les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (END 1, END2 et END3) a révélé une apparence structurale proche de l'état physiologique. En effet un tissu conjonctif ferme et une jonction dermo-épidermique ont été très clairement distingués, avec une régression significative de l'œdème et une disparition quasi-totale de l'infiltration leucocytaire par rapport aux groupes ; témoin (TI) et standard (STD) (**Fig.30**).

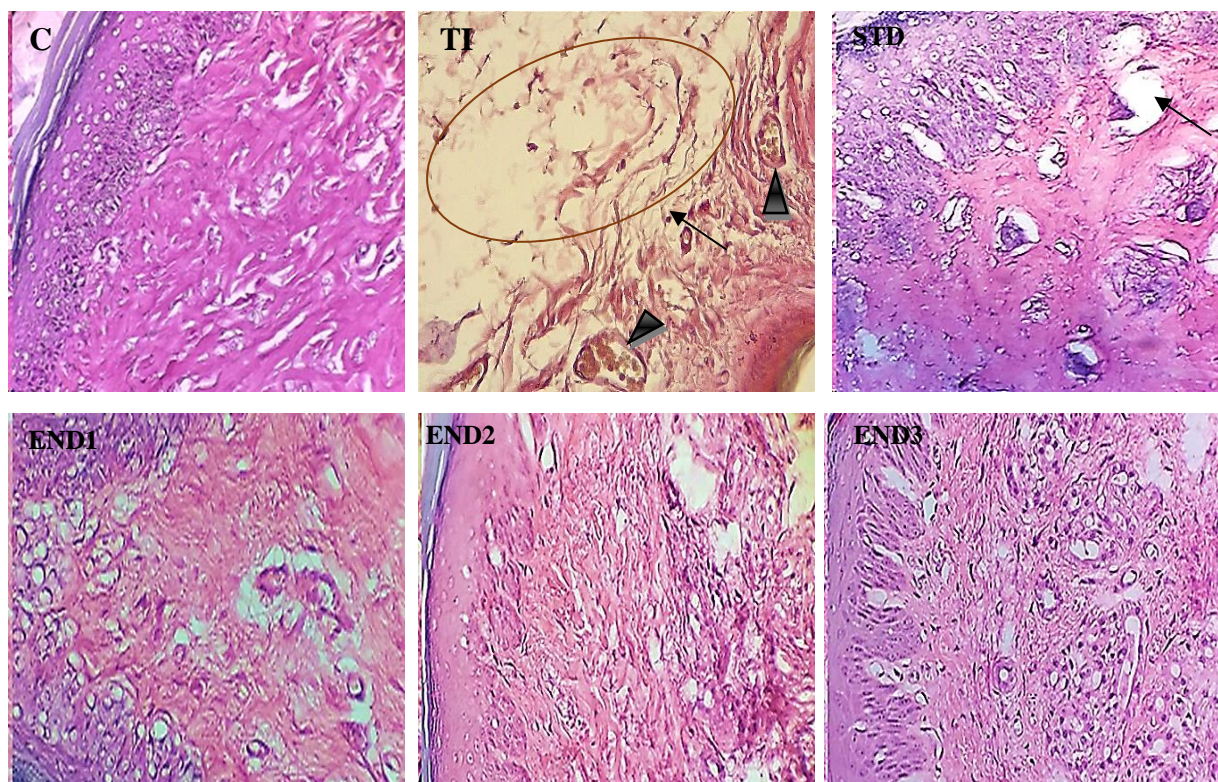


Figure 30 : Photomicrographie représentative du tissu de pattes des souris. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). C : groupe contrôle ; TI : groupe témoin ; STD : groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg ; END1, END2 et END3 : groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 100, 200 et 300mg/kg respectivement. Œdème (flèches), congestion avec un infiltrat de cellules inflammatoires (tête des flèches). GX40.

III.3. Discussion

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée selon le modèle de l'inflammation aiguë induite par la carragénine décrit par **Winter et al. (1962)**. L'étiologie de cette pathologie est basée principalement sur un événement biphasique (**Tsai et al., 2015**). La phase initiale (0-1h) est attribuée à la production rapide de médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine, les bradykinines, et la synthèse accrue de prostaglandines dans le tissu endommagé environnant (**Begum et al., 2015**). La deuxième phase (1-6h) est représentée par la surproduction de prostaglandine par les macrophages et stimulée par la bradykinine, les leucotriènes, les cellules polymorphonucléaires, les cellules phagocytaires mobilisées, les monocytes, les macrophages, les ERO, l'oxyde nitrique, les enzymes protéolytiques et le facteur d'activation plaquettaire (**Tsai et al., 2015; Kuedo et al., 2016**). De plus, il a été démontré que la deuxième phase est la cible, sur le plan clinique, des médicaments anti-inflammatoires les plus efficaces (**Begum et al., 2015**).

Au cours de l'expérimentation, une forte augmentation du volume de la patte a été observée chez le groupe témoin (TI) dès la 1^{ère} heure après l'injection de la carragénine. Cet œdème est resté relativement inchangé durant la première phase de l'inflammation, de 1 à 3h et a persisté pendant l'expérience par rapport aux groupes traités. Ce qui signifie que cet agent phlogistique a engendré une inflammation aiguë qui résulte de l'action séquentielle de plusieurs médiateurs (**El Abed et al., 2018**). Cette observation a été également constatée par plusieurs études antérieures (**Zhu et al., 2011 ; Douaouri et Djebli, 2018**).

Néanmoins, une diminution significative de l'œdème de la patte des souris a été observée chez le groupe traité avec le diclofénac à 50 mg/kg (STD) lors de la deuxième phase. Ce constat est en accord avec celui enregistré par **El Abed et al. (2018)** qui ont utilisé l'indométacine comme produit de référence (AINS). Par ailleurs, **Bouhlali et al. (2018)** ont noté une inhibition significative de l'œdème de la patte par l'indométacine à partir de la quatrième heure de l'expérience. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que le produit de référence (diclofénac) appartient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces molécules sont utilisées pour traiter les douleurs aiguës et chroniques résultant d'un processus inflammatoire. Leur mécanisme est l'inhibition de l'action de la cyclo-oxygénase (COX), tant centrale que périphérique, interférant dans la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines E2, prostacyclines et thromboxanes (**Dos Reis Nunes et al., 2020**). Les AINS ont effectivement une action sur deux types d'enzymes COX-1 et COX-2, agissant dans des régions différentes. La COX-1 apparaît dans la plupart des cellules, et est impliquée dans ses effets régulateurs

et protecteurs. La COX-2 est activée par l'inflammation et les cytokines pro-inflammatoires (**Inotai et al., 2010 ; Golden et al., 2018**).

L'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 100 mg/kg (EPD1), 200 mg/kg (EPD2) et 300 mg/kg (EPD3) a conduit chez les souris à une atténuation significative de l'œdème de la patte, précocement à la deuxième phase de l'inflammation comparativement au groupe témoin (TI). De plus, les groupes EPD1 et EPD2 ont manifesté une réponse anti-inflammatoire qui s'est avérée plus élevée par rapport aux souris traitées avec le produit de référence (STD). Des résultats similaires ont été notés par **Kehili et al. (2016)** qui ont induit l'inflammation par une injection sub-plantaire de formol (0.2%). **El Abed et al. (2018)** ont également enregistré des résultats proches avec l'extrait hydro-éthanolique de la datte parthénocarpique qui a engendré une augmentation de l'inhibition de l'œdème de la patte à la 3^{ème} heure après l'injection de l'agent phlogistique. Par contre, **Ali Haimoud et al. (2016)** ont rapporté que l'extrait méthanolique de la partie comestible de la datte a réduit l'œdème de la patte qu'à partir de la 5^{ème} heure après l'injection de la carragénine.

En outre, nos résultats nous permettent de confirmer la contribution de l'extrait aqueux de pulpe de datte à la réduction considérable de l'œdème de la patte. Il est bien mentionné également dans la littérature que la datte est traditionnellement connue pour ses effets anti-inflammatoires (**Yasin et al., 2015**). Les composés bioactifs contenus dans la pulpe de datte, tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes pourraient être responsables de leur effet antiinflammatoire, en interférant avec la production des médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et le thromboxane (**Zhang et al., 2013**), inhibant ainsi l'expression des cytokines inflammatoires telles que IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , et IGF-1 (**Al-Yahya et al., 2016**). De plus, **Kim et al. (2005)** ont montré que l'acide gallique est responsable de l'inhibition de la production d'histamine et de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6 dans les mastocytes humains activés. De même, il a été rapporté que les activités de la superoxyde dismutase (SOD), de la myéloperoxydase (MPO), de l'oxyde nitrique (NO) et de la prostaglandine E2 étaient réduites par l'acide férulique au cours de l'étude réalisée par **Veza et al. (2016)** lors d'un test d'inflammation induite par l'acide acétique. Dans ce même sens, il a été déduit que ces composés bioactifs agissent par un mécanisme d'action identique à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (**Ambriz-pérez et al., 2016**).

D'autre part, l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 100, 200 et 300mg/kg a induit une suppression significative de l'œdème de la patte des souris au premier stade et pendant toutes les phases de l'inflammation comparativement au groupe témoin (TI).

Alors que le groupe traité avec l'extrait de noyaux à 100mg/kg (END1) a révélé un fort effet anti-œdémateux par rapport au groupe traité avec le diclofénac à 50mg/kg (STD). Ces résultats sont presque identiques à ceux retrouvés par **Bouhlali et al. (2020)**, qui ont rapporté que l'extrait méthanolique de noyaux de dattes a induit une diminution significative du gonflement de la patte à la deuxième phase de l'inflammation. Par conséquent, les résultats obtenus pourraient suggérer que les constituants contenus dans les noyaux de dattes interviennent probablement sur les différentes phases de l'inflammation. En effet, ces composés bioactifs pourraient agir par le biais de l'inhibition de la libération d'histamine, des enzymes cyclo-oxygénases qui produisent la prostaglandine, des enzymes lysosomales ainsi que de la capacité de piégeage des radicaux libres produits par les leucocytes polymorpho-nucléaires qui conduiraient à des dommages tissulaires au niveau du site de l'inflammation.

Dans ce même contexte, l'activité antiinflammatoire pourrait être associée aux acides phénoliques contenus dans les noyaux de dattes, qui ont la capacité d'inhiber la production d'oxyde nitrique (NO), de TNF- α et d'IL-6 (**Choi et al., 2017**). D'autres études ont rapporté que l'extrait aqueux de noyaux a significativement atténué les taux de TGF- β , TNF- α , IL-6 et IL-1 β (**Saryono et al., 2018**). Il a été également indiqué que l'acide caféique était capable de réduire la production de NO via une diminution de la biosynthèse d'iNOS en réduisant les teneur en NF- κ B (**Veza et al., 2016**). De plus, **Liu et al. (2014)** ont noté que la catéchine contenue dans les noyaux de dattes avait la capacité de bloquer l'activation de NF- κ B inhibant ainsi les cytokines inflammatoires, telles que TNF- α , IL-6. En outre, la rutine présente dans les noyaux pourrait atténuer la transcription de plus de 20 gènes responsables de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α dans les macrophages (**Abd Nikfarjam et al., 2017**).

Par ailleurs, le fort potentiel antioxydant révélé dans les noyaux de dattes pourrait éventuellement contribuer à la réduction de l'inflammation induite par l'agent phlogistique (**Saryono et al., 2018**). En effet, le lien entre ces deux processus, serait certainement la contribution des composés phénoliques, agissant comme antioxydants, à éliminer les radicaux libres produits lors du processus inflammatoire et empêchent ainsi les réactions biochimiques indésirables, et en inhibant la production d'oxyde nitrique (NO) et de cytokines inflammatoires comme le TNF- α (**Schauss, 2013**). **El Far et al. (2019)** ont rapporté que la potentialisation du système antioxydant pourrait être un mécanisme possible des effets anti-inflammatoires de *Phoenix dactylifera* L.

Au final, l'examen histologique a parfaitement concordé avec les résultats précédemment présentés. En effet, les observations microscopiques des tissus de pattes de souris ont totalement

correspondues aux données macroscopiques de l'œdème de pattes chez tous les groupes d'expérimentation. L'aspect morphologique accentué de l'inflammation a confirmé la persistance de l'œdème chez le groupe témoin non traité (TI) à la fin de l'expérimentation. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par **Ben Menni et al. (2019)**. Cependant, l'histologie chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes (EPD1, EPD2, EPD3) ainsi qu'avec le diclofénac (STD) a révélé une inflammation atténuée avec persistance de quelques follicules œdémateux, contrairement aux groupes traités avec l'extrait de noyaux (END1, END2, END3) qui ont montré un aspect pratiquement identique à celui rencontré chez le groupe contrôle (C).

La contribution à l'évaluation de cette activité biologique, permet de suggérer que les extraits de pulpes et de noyaux de dattes pourraient potentiellement exercer une activité anti-inflammatoire par l'inhibition de la dénaturation des protéines, la stabilisation des membranes lysosomales, la capacité de piégeage des radicaux libres d'oxyde nitrique et l'inhibition de la production de protéine C-réactive et de fibrinogène. Ces résultats pourraient être liés à la teneur de composés phénoliques tels que la catéchine, épicatechine, rutine, daidzaine, les acides galliques, caféique et p-coumarique présents dans les deux parties de dattes. Toutefois, les noyaux de dattes avaient suscité une plus importante activité antiinflammatoire, et cela certainement grâce aux fortes teneurs en leurs composés bioactifs.

Chapitre IV

Activité Antidiabétique

IV.1. Matériels et méthode

IV.1.1. Répartition des lots d'expérimentation

Un effectif de 49 rats mâles pesant 220 ± 20 g a été répartie en 7 groupes de 7 rats chacun. La distribution des animaux s'est basée sur l'homogénéisation des poids corporels au niveau des groupes d'expérimentation

Groupe C : représente le contrôle, ayant reçu l'eau distillée

Groupe TD : représente le témoin diabétique, ayant reçu l'eau distillée

Groupe D-EPD1 : rats diabétiques ayant reçu l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg

Groupe D-EPD2 : rats diabétiques ayant reçu l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 300mg/kg

Groupe D-END1 : rats diabétiques ayant reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg

Groupe D-END2 : rats diabétiques ayant reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg

Groupe D-STD : rats diabétiques ayant reçu le glibenclamide à 5mg/kg

IV.1.2. Induction du diabète

L'induction du diabète sucré a été effectuée par une injection de streptozotocine (STZ) (60mg/kg de poids corporel) à dose unique par voie intrapéritonéale chez les rats mis à jeun pendant 16heures. Ce produit diabétogène a été fraîchement préparé dans un tampon de citrate de sodium (0,1M, pH 4,5) (**Furman, 2015**). Le groupe contrôle (C) a reçu uniquement le véhicule (tampon de citrate de sodium). Une solution de saccharose (10%) a été administrée immédiatement pendant 24h pour éviter l'hypoglycémie (**Wu et Huan, 2008**). Après 72 heures d'administration de STZ, les animaux dont la glycémie à jeun était supérieure à 250mg/dl ont été considérés comme diabétiques et utilisés dans notre expérimentation.

IV.1.3. Thérapeutique

Après 15 jours de l'induction du diabète (**Adeyemi et al., 2010**), l'administration intragastrique des différentes solutions a été établie quotidiennement pendant 28 jours. Les groupes ; contrôle (C) et témoin diabétique (TD) ont reçu l'eau distillée. Les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg de poids corporel ont été testés en tant que traitement naturel. Le glibenclamide à 5mg/kg a été considéré comme le produit de référence synthétique. Après cette période thérapeutique, une durée de 15 jours a été rajoutée afin d'observer l'évolution des paramètres analysés.

IV.1.4. Paramètres étudiés

IV.1.4.1. Evolution pondérale et consommation d'eau

L'évolution du poids corporel (g) de chaque rat a été évaluée une fois par semaine, tandis que le volume de la consommation d'eau (ml) a été mesuré quotidiennement pour chaque groupe. Ces deux paramètres biologiques ont été analysés pendant toute la durée de l'expérience.

IV.1.4.2. La glycémie

La glycémie à jeun a été mesurée après 72h de l'administration de la streptozotocine (STZ) puis chaque semaine durant toute la période d'expérimentation (8 semaines). Les rats ont été mis à jeun pendant la nuit et les échantillons de sang ont été prélevés de la veine caudale. Le taux de glucose du sang périphérique a été déterminé en mg/dl à l'aide d'un glucomètre numérique (Vital Check, MM1200. TECO diagnostics, USA).

Après 8 semaines d'expérimentation, le sang central prélevé à partir de la veine cave inférieure a été collecté dans des tubes héparines. La glycémie plasmatique à jeun a été déterminée selon le principe du glucose oxydase décrit par la méthode de Trinder (**Trinder, 1969**).

IV.1.4.3. Bilan lipidique

Les paramètres lipidiques étudiés ont été mesurés par des méthodes enzymatiques et colorimétriques à l'aide d'un analyseur biochimique automatisé (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas). Le cholestérol total sérique (CT) a été mesuré selon la méthode décrite par **Allain et al. (1974)**, les triglycérides (TG) suivant le principe de **Fossati et Prencipe, (1982)**, le cholestérol-HDL à partir du protocole indiqué par **Burstein et al. (1970)** et le cholestérol-LDL a été évalué selon la formule de Friedewald (**Friedewald et al., 1972**).

IV.1.4.4. Fonction hépatique

L'évaluation de la fonction hépatique a été déterminée par le dosage des transaminases ; glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) et glutamate-pyruvate-transaminase (TGP). La détermination de l'activité de ces enzymes hépatiques a été réalisée avec la méthode IFCC (International Federation of Clinical. Chemistry) sans phosphate de pyridoxal (P-5'-P) selon le principe décrit par **Schumann et al. (2002)**. Ces analyses ont été effectuées par un analyseur biochimique automatisé (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas).

IV.1.4.5. Fonction rénale

La fonction rénale a été évaluée par les paramètres biologiques usuels (urée et créatinine). L'évaluation de l'urémie a été réalisée selon la méthode décrite par **Bretonnière et al. (1976)**. La créatinémie quant à elle, a été analysée suivant la méthode rapportée par

Butler (1975) et Vasiliades (1976). Ces analyses ont été effectuées par un analyseur biochimique automatisé (EliTechGroup, Clinical Système. Selectra PROM. Pays-Bas).

IV.1.4.6. Examen histologique

Au dénouement de l'expérimentation, les rats ont été anesthésiés par inhalation au diéthyl éther, les organes, à savoir pancréas, foies et reins ont été ensuite prélevés et immédiatement fixés dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

Les étapes du protocole expérimental de l'étude histologique ont été précédemment décrites (Axe II, Chapitre II, page 61-63).

IV.1.5. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne \pm standard de déviation (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23. Les données ont été analysées par comparaison des variances (ANOVA à un facteur) suivi de test post hoc établis par Tukey. Les $P \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs (** $P \leq 0,001$ hautement significatif, ** $P \leq 0,01$ très significatif et * $P \leq 0,05$ significatif).

IV.2. Résultats

IV.2.1. Evolution pondérale et consommation d'eau

IV.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

L'évolution pondérale observée chez le groupe contrôle (C) a montré une croissance régulière (42,77%) tout au long de l'expérimentation. Cependant, tous les groupes diabétiques ont enregistré une diminution hautement significative ($P \leq 0,001$) du changement de poids corporel par rapport au groupe contrôle (C). Néanmoins, les groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes à 150 et 300mg/kg (D-EPD1 et D-EPD2 respectivement) ainsi qu'avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) ont montré une diminution modérée de la perte de la masse corporelle par rapport au groupe témoin diabétique (TD). Le tableau 15 récapitule le changement du poids corporel (%) chez les groupes d'expérimentation, qui représente la différence entre le poids initial, 72h après l'induction du diabète, et le poids final.

Tableau 15 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine

Groupes	Poids corporel (g)		
	Initial	Final	% changement du poids corporel
Contrôle (C)	211,29±11,60	301,67±14,44	42,77
Témoin diabétique (TD)	236,33±4,97	174,00±9,25***	-26,37
D-EPD1 (150mg/kg)	203,50±11,81	175,25±20,67***	-13,88
D-EPD2 (300mg/kg)	209,00±12,43	176,00±19,57***	-15,79
D-glibenclamide (D-STD) (5mg/kg)	212,00±21,21	188,67±19,81***	-11,01

Les données ont été représentées en moyenne ± SD (n=7). ***P≤0.001 comparativement au contrôle (C).

Le volume de la consommation d'eau chez tous les groupes diabétiques après l'administration de STZ était significativement plus élevé ($P \leq 0,001$) que celui enregistré chez le groupe contrôle (C) durant tout au long de l'expérimentation. En revanche, le groupe diabétique traité avec l'extrait de pulpes à 150mg/kg (D-EPD1) a montré une consommation d'eau significativement faible ($P \leq 0,01$) par rapport au groupe témoin diabétique (TD) pendant la période thérapeutique (Fig.31).

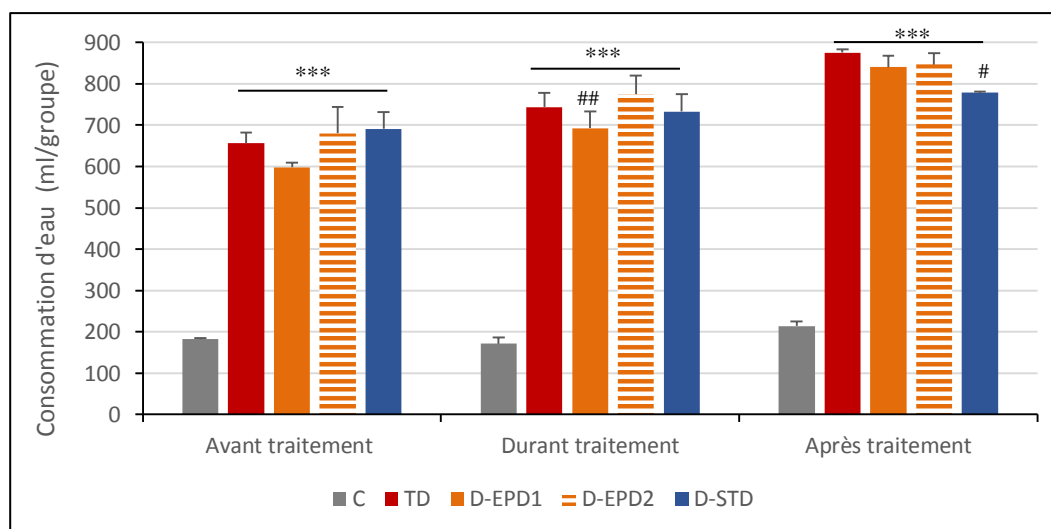


Figure 31 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la consommation d'eau chez les rats diabétiques induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), Groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=7). ***P≤ 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), #P≤0.05, ##P≤0.01 comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Tous les groupes diabétiques ont manifesté une diminution significative ($p \leq 0,001$) du poids corporel au cours de l'expérimentation par rapport au groupe contrôle (C).

Cependant, cette perte de poids était moins prononcée chez les groupes diabétiques traités (D-END1, D-END2, D-STD) comparativement au groupe témoin diabétique (TD) (**Tab.16**).

Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine

Groupes	Poids corporel (g)		
	Initial	Final	% changement du poids corporel
Contrôle (C)	211,29±11,60	301,67±14,44	42,77
Témoin diabétique (TD)	236,33±4,97	174,00±9,25***	-26,37
D-END1 (150mg/kg)	202,67±17,67	179,20±25,73***	-11,58
D-END2 (300mg/kg)	201,17±12,92	169,33±20,34***	-15,82
D-glibendlamide (D-STD) (5mg/kg)	212,00±21,21	188,67±19,81***	-11,01

Les données ont été représentées en moyenne ± SD (n=7). ***P≤0.001 comparativement au contrôle (C).

Concernant la mesure de la consommation quotidienne d'eau, elle a montré des niveaux significativement plus élevés ($P \leq 0,001$) chez tous les groupes diabétiques après l'induction du diabète par rapport au groupe contrôle (C). En revanche, la période post-traitement a enregistré des volumes de consommation plus ou moins réduits, chez les groupes diabétiques traités avec l'extrait de noyaux de dattes (D-END1, D-END2) en comparaison avec le témoin diabétique (TD), en particulier le groupe traité avec le glibenclamide (D-STD) qui a enregistré une diminution significative ($P \leq 0,05$) (**Fig.32**).

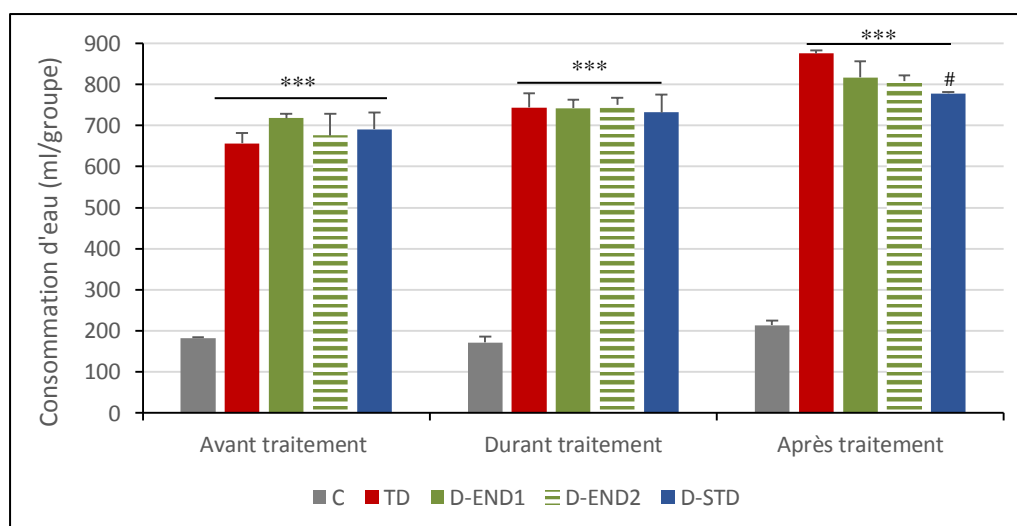


Figure 32 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la consommation d'eau chez les rats diabétiques induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=7). ***P≤ 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), #P≤ 0.05 comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.2. La glycémie

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

Après 72 heures d'administration de STZ, tous les groupes diabétiques ont enregistré une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) de la glycémie à jeun par rapport au groupe contrôle (C). Néanmoins, le traitement avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg a engendré chez le groupe D-EPD1 une diminution significative de l'hyperglycémie pendant ($p \leq 0,001$) et après le traitement ($p \leq 0,01$) par rapport au groupe témoin diabétique (TD). Toutefois, l'administration de cet extrait n'a pas rétabli les valeurs normales de la glycémie en comparaison avec le groupe contrôle (C). Par ailleurs, le groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg a indiqué un abaissement du taux élevé du glucose dans le sang comparativement au groupe témoin diabétique (TD) durant la période thérapeutique. Cette atténuation a vite enregistré une hausse de la glycémie en post-thérapeutique (**Fig.33A**).

Vue sous un autre angle, la mesure de la glycémie plasmatique à jeun à la fin des 8 semaines d'expérimentation a montré une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les groupes ; témoin diabétique (TD) et diabétique traité avec le glibenclamide (D-STD) par rapport au groupe contrôle (C). Quant au traitement avec les extraits aqueux de pulpes (EPD1 et EPD2) a induit chez les rats diabétiques une diminution significative ($p \leq 0,05$) de l'hyperglycémie par rapport au groupe témoin diabétique (TD), sans rétablir pour autant une glycémie normale par rapport au groupe contrôle (C) (**Fig.33B**).

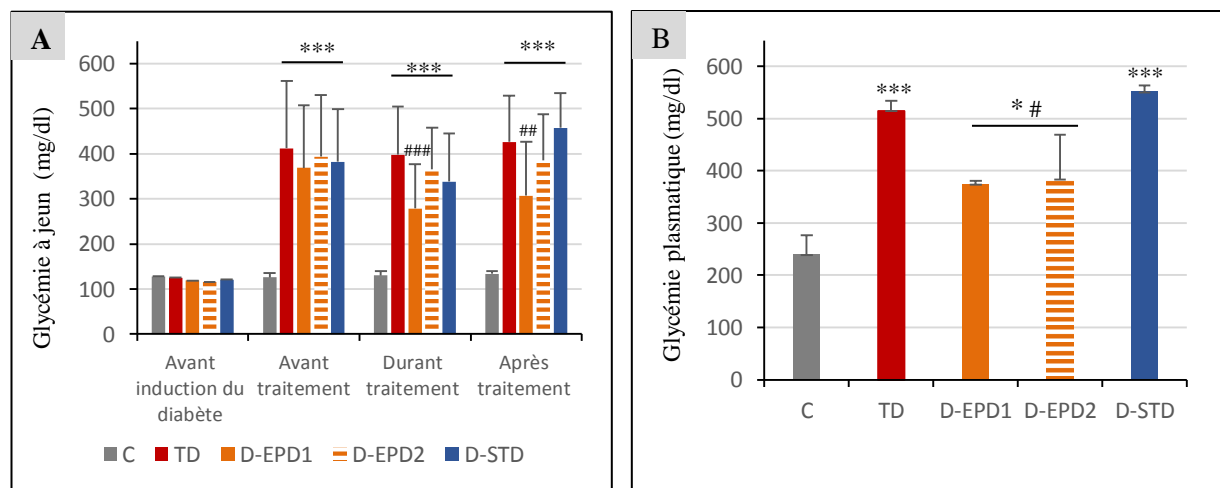


Figure 33 : (A) Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie à jeun durant l'expérimentation (8 semaines). (B) Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie plasmatique à jeun après 8 semaines d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe ($n=7$). * $P \leq 0,05$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe contrôle (C), # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,01$ comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

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

L'administration de la streptozotocine a provoqué un état hyperglycémique hautement significatif ($P \leq 0,001$) chez tous les groupes diabétiques. Cependant, l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) à 150 et 300mg/kg a réduit de manière significative la glycémie à jeun préalablement élevée chez les groupes D-END1 ($P \leq 0,01$) et D-END2 ($P \leq 0,05$) par rapport au témoin diabétique (TD) durant la période thérapeutique. Mais pourtant cette atténuation reste encore insuffisante pour rétablir l'état glycémique normal (**Fig.34A**).

D'un autre côté, Le taux de glucose plasmatique moyen a enregistré une réduction significative ($P \leq 0,05$) chez le groupe diabétique traité avec l'extrait de noyaux à 150mg/kg (D-END1) comparativement au groupe témoin diabétique (TD). De plus, cette diminution a pratiquement restauré l'hyperglycémie rencontrée préalablement chez ce groupe diabétique traité (D-END1) en le comparant avec le contrôle (C) (**Fig.34B**).

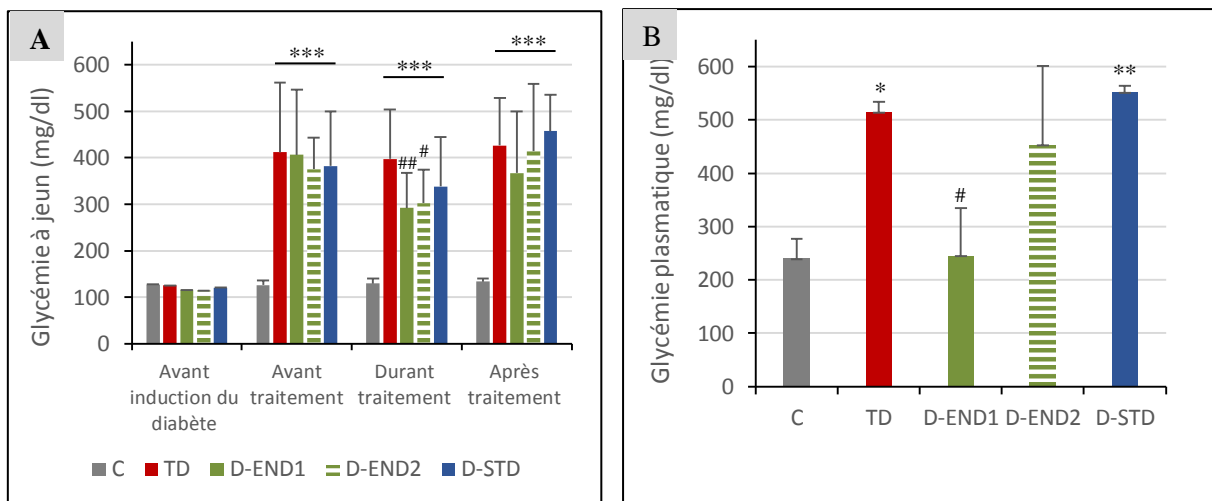


Figure 34 : (A) Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie à jeun durant l'expérimentation (8 semaines). (B) Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie plasmatique après 8 semaines d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe ($n=7$). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe contrôle (C), # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$ comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.3. Bilan lipidique**IV.2.3.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes**

D'après les résultats du bilan lipidique chez les lots d'expérimentation, le taux du cholestérol total (TC) a enregistré une augmentation significative ($P \leq 0,05$) chez le groupe témoin diabétique (TD) par rapport au groupe contrôle (C), tandis que l'élévation des niveaux de cholestérol-HDL et de cholestérol-LDL n'a pas manifesté une différence significative.

Cependant, les taux de cholestérol total (CT) et de cholestérol-LDL ont été réduits de manière significative ($P \leq 0,05$) chez les groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (D-EPD1) et 300mg/kg (D-EPD2) comparativement au groupe témoin diabétique (TD). En revanche, le traitement avec le produit de référence (STD) n'a pas entraîné chez les rats diabétiques une diminution significative ($P > 0,05$) des taux de cholestérol total (CT) et cholestérol-LDL en comparaison avec le groupe témoin diabétique (TD) (**Fig.35**).

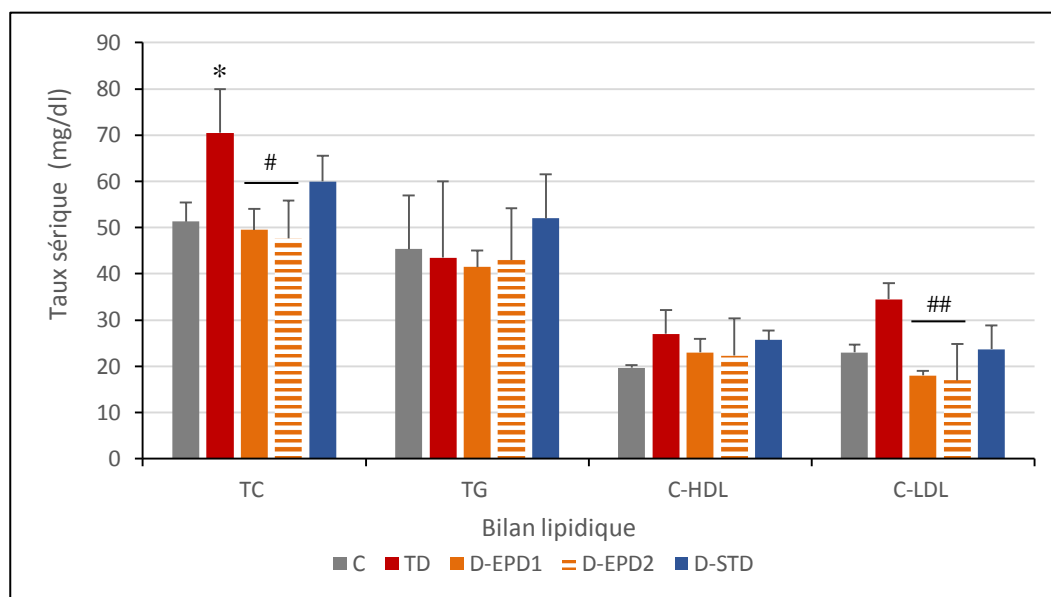


Figure 35 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), cholestérol-HDL et cholestérol-LDL sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7). * $P \leq 0.05$ comparativement au groupe contrôle (C), # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

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

Les résultats de l'analyse des lipides sériques ont montré une augmentation des taux de cholestérol total (TC), cholestérol-HDL et cholestérol-LDL chez le groupe témoin diabétique (TD) par rapport aux groupes diabétiques traités (D-END1, D-END2, D-STD) ainsi qu'au groupe contrôle (C). Néanmoins, l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2) a engendré une réduction du taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG) et le C-LDL comparativement à tous les groupes diabétiques. En outre, une diminution significative ($P \leq 0,05$) du taux de cholestérol-LDL a également été observée chez le groupe diabétique traité (D-END2) en comparaison avec le groupe témoin diabétique (TD) (**Fig.36**).

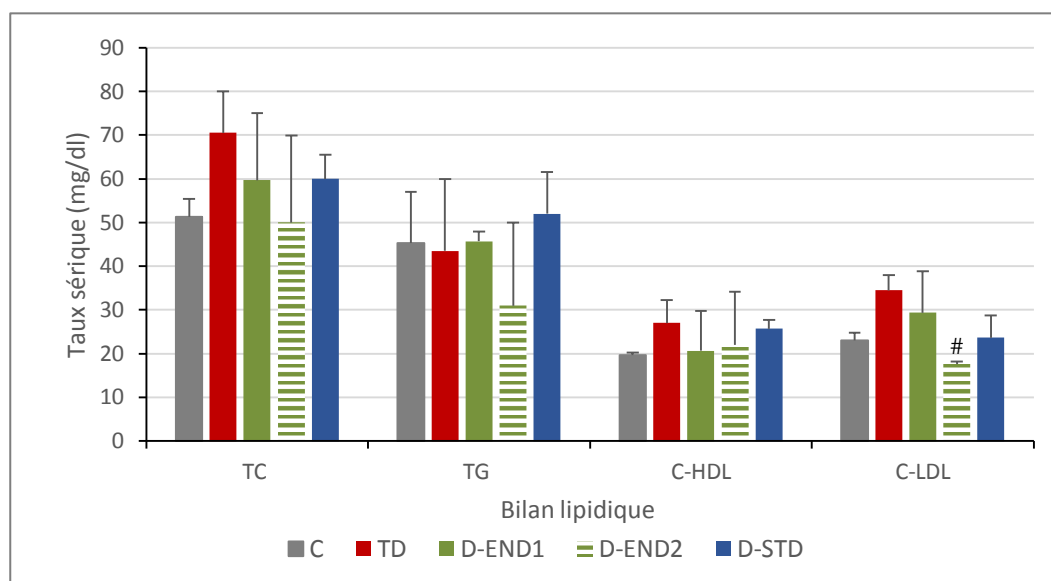


Figure 36 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), cholestérol-HDL et cholestérol-LDL sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7). # $P \leq 0.05$ comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.4. Fonction hépatique et fonction rénale

IV.2.4.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le taux sérique des glutamate-pyruvate transaminases (TGP) s'était révélé élevé chez tous les groupes diabétiques par rapport au groupe contrôle (C). Toutefois, l'élévation de cette enzyme apparaît très significative ($P \leq 0,01$) chez le groupe témoin diabétique (TD). Concernant le taux de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), seul le groupe diabétique traité avec l'extrait de pulpes à 300mg/kg (D-EPD2) et le groupe standard (D-STD), ont présenté des niveaux élevés comparativement aux groupe contrôle (C).

D'un autre côté, le taux d'urée sérique a enregistré des valeurs significativement plus élevées ($P \leq 0,01$) chez les groupes : témoin diabétique (TD) et les groupes diabétiques traités (D-EPD2 et D-STD) par rapport au groupe contrôle (C). Cependant, le groupe traité avec l'extrait aqueux à 150mg/kg (D-EPD1) a montré une diminution significative ($P \leq 0,05$) de ce paramètre par rapport au groupe témoin diabétique (TD). De plus, le niveau de créatinine sérique s'était révélé significativement réduit chez le groupe diabétique traité (D-EPD1) par rapport aux groupes : témoin diabétique (TD) et de contrôle (C) (**Tab.17**).

Tableau 17 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP), urée et créatinine chez des rats diabétiques induits par le STZ.

Groupes	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
C	77,00 ± 3,61	40,00 ± 7,00	29,33 ± 4,51	6,47 ± 0,09
TD	69,33 ± 11,36	88,00 ± 7,81**	71,00 ± 17,52**	5,84 ± 0,14*
D-EPD1	78,50 ± 26,50	63,00 ± 15,5	43,33 ± 5,03#	4,99 ± 0,09***#
D-EPD2	109,33 ± 26,69	70,67 ± 17,21	71,33 ± 8,02**	5,80 ± 0,38
D-STD	94,00 ± 36,04	67,00 ± 7,00	61,33 ± 9,87*	6,16 ± 0,57

Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=7). *P≤ 0.05, **P≤ 0.01, ***P≤ 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), #P≤ 0.05 comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.4.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Le groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (D-END1) a enregistré un taux de TGO similaire à celui noté chez le groupe contrôle (C). Tandis que le groupe diabétique traité avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (D-END2) a révélé un taux beaucoup plus élevé.

Concernant le taux sérique d'urée, il a révélé des valeurs significativement élevées chez les groupes diabétiques traités avec l'extrait de noyaux D-END1 (P≤0,05) et D-END2 (P≤0,01) comparativement au groupe contrôle (C). Alors que le niveau de créatinine chez ces deux groupes diabétiques traités n'a montré qu'une légère diminution par rapport au contrôle (C) (Tab.18).

Tableau 18 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP), urée et créatinine chez des rats diabétiques induits par le STZ.

Groupes	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
C	77,00 ± 3,61	40,00 ± 7,00	29,33 ± 4,51	6,47 ± 0,09
TD	69,33 ± 11,36	88,00 ± 7,81*	71,00 ± 17,52*	5,84 ± 0,14
D-END1	78,00 ± 8,00	77,00 ± 19,70	75,50 ± 12,50*	5,88 ± 0,97
D-END2	121,17 ± 28,87	75,50 ± 30,50	84,50 ± 20,50**	5,86 ± 2,19
D-STD	94,00 ± 36,04	67,00 ± 7,00	61,33 ± 9,87*	6,16 ± 0,57

Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=7). *P≤ 0.05, **P≤ 0.01, ***P≤ 0.001 comparativement au groupe contrôle (C), #P≤ 0.05 comparativement au groupe témoin diabétique (TD).

IV.2.5. Corrélation bivariée entre les composants phénoliques et la glycémie

Le tableau 19 récapitule les résultats statistiques de la corrélation bivariée entre les composants phénoliques étudiés (Phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et les tanins hydrolysables) et la glycémie à jeun durant la période thérapeutique ainsi que la glycémie plasmatique chez les rats diabétiques traités avec les extraits de pulpes et de noyaux de dattes. Selon les valeurs du Rho de Spearman obtenues, il n'existe pas de corrélation entre les variables.

Tableau 19 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques et la glycémie

	Phénols totaux (mg EAG/100gMF)	Flavonoïdes (mg EQU/100gMF)	Tanins condensés (mg EC/100gMF)	Tanins hydrolysables (mg EAT/100gMF)
Glycémie à jeun	-0.137	-0.221	-0.247	-0.059
Glycémie plasmatique à jeun	-0.347	-0.283	-0.163	-0.463

IV.2.6. Examen histologique**IV.2.6.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes****IV.2.6.1.1. Tissu pancréatique**

L'examen histologique du tissu pancréatique a montré un aspect normal des îlots de Langerhans chez le groupe contrôle (C). En effet, les cellules glandulaires endocrines étaient dispersées au sein du parenchyme exocrine pancréatique (acini) selon l'architecture physiologique. Contrairement au groupe témoin diabétique (TD), qui a révélé un aspect irrégulier avec réarrangement de la forme polygonale des îlots pancréatiques. De plus, une atteinte étendue des îlots de Langerhans et une diminution importante de leur nombre avec des hypertrophies considérables ont été observées. Il a été également noté, une raréfaction des cellules endocrines, et pourtant, la nécrose cellulaire n'était pas clairement appréciée (**Fig.37**).

Le traitement avec des extraits de pulpes de dattes à 150mg/kg et 300mg/kg a réduit positivement les dommages induits par le diabète au niveau des îlots pancréatiques chez les rats diabétiques (D-EPD1, D-EPD2 respectivement). En effet, la morphologie des îlots est apparue améliorée avec des contours réguliers, le nombre de cellules endocrines a également été restauré de façon presque similaire au groupe contrôle (C). En revanche, le groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) a montré un aspect structurel hétérogène des îlots de Langerhans, correspondant à des glandes endocrines pratiquement hypertrophiées

et de nombre limité avec des contours irréguliers et une raréfaction des cellules endocrines (Fig.37).

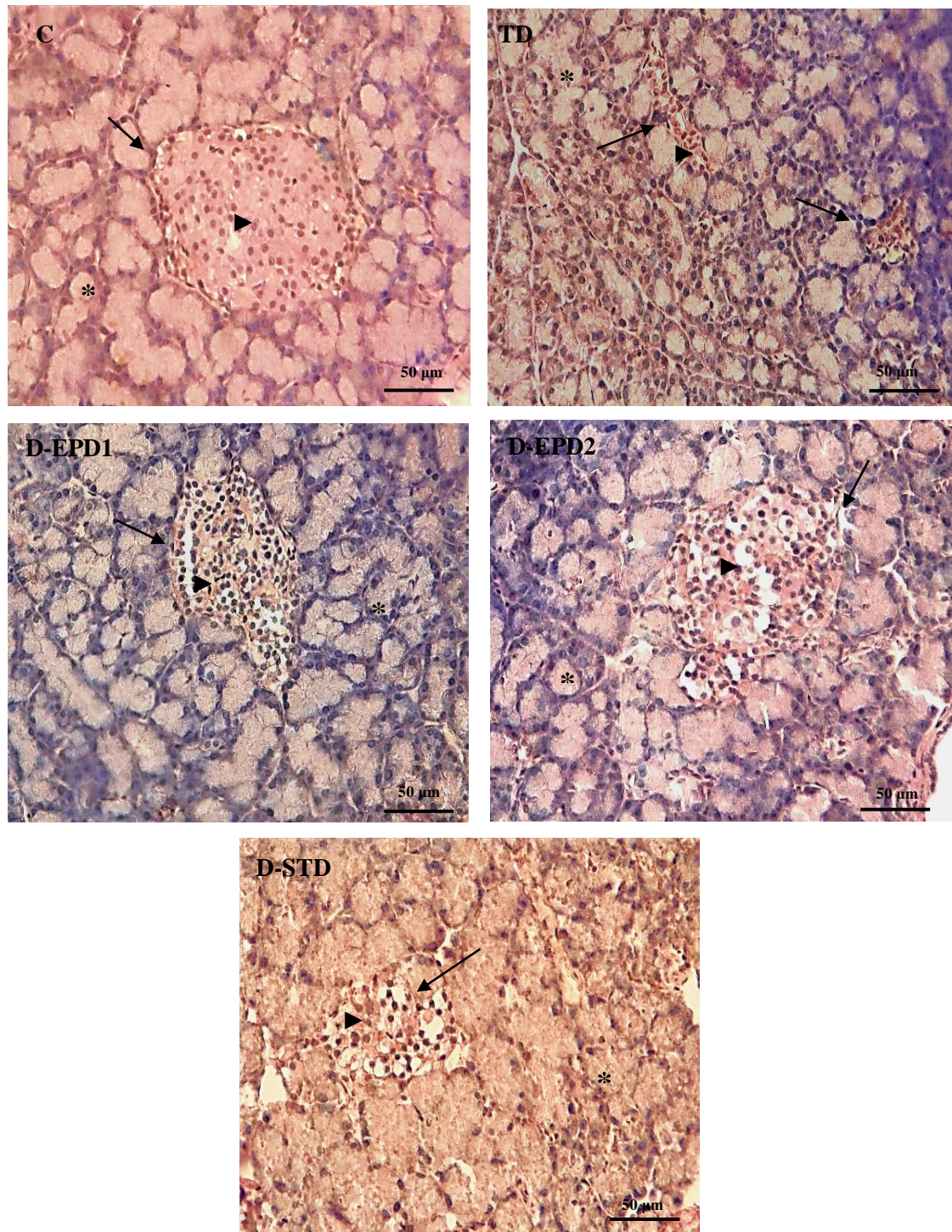


Figure 37 : Photomicrographie du tissu pancréatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Acini à coloration dense (astérisque), îlot de Langerhans à coloration claire (flèche) obstrué par des cellules endocrines (tête de flèche).

IV.2.6.1.2. Tissu hépatique

L'examen de l'histologie du foie a révélé chez le groupe contrôle (C) un aspect architectural hépatique normal en présence d'hépatocytes et de sinusoides hépatiques qui étaient disposés en plaques radiales à partir de la veine centrale. En revanche, le groupe témoin diabétique (TD) a présenté une perturbation de lobules hépatiques. Les lipides étaient accumulés sous forme de macro-vacuoles intracellulaires correspondant à une stéatose légère. Quelques hépatocytes apoptotiques et une dilatation des sinusoides hépatiques ont également été notés (**Fig.38**).

Alors que les groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (D-EPD1) et 300mg/kg (D-EPD2), ainsi qu'avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) ont montré un aspect homogène du lobule hépatique avec régularité des cellules hépatiques et des endothéliales sinusoidales. Ce profil microscopique a semblé plus ou moins similaire à celui retrouvé chez le groupe contrôle (C), à l'exception d'une dilatation minimale des sinusoides et d'une activation des cellules de Kupffer (**Fig.38**).

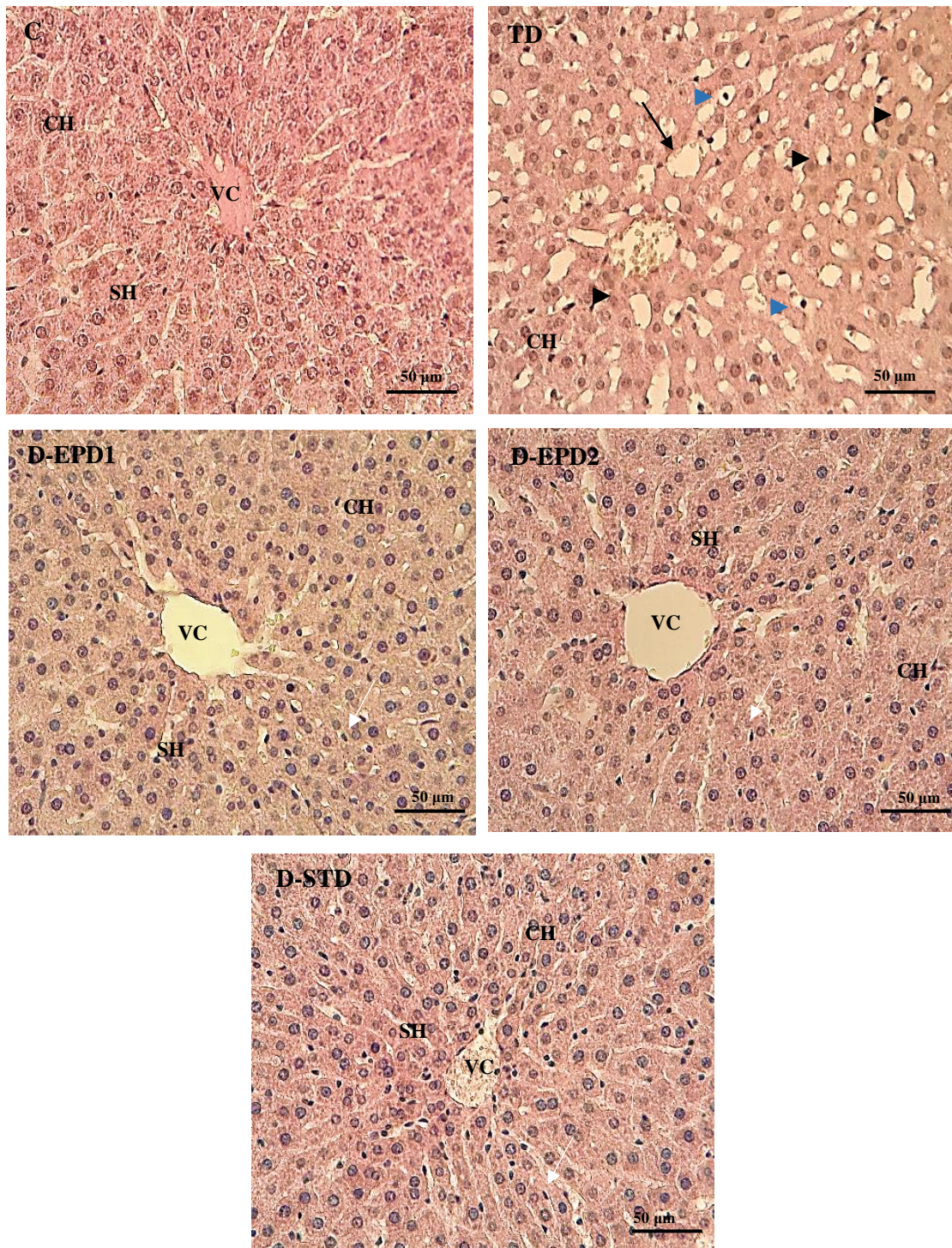


Figure 38 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). VC: veine centro-lobulaire, CH : cellules hépatocytaires, SH : sinusoiide hépatique, sinusoiide dilaté (flèche noire), macro-vacuole (tête de flèche), hépatocyte apoptotique (tête de flèche bleue). Cellules de Kupffer (flèche blanche).

IV.2.6.1.3. Tissu rénal

L'histologie du tissu rénal chez le groupe contrôle (C) a montré une structure architecturale normale des corpuscules de Malpighi constitués des glomérules entourés par une capsule de Bowman régulière. Les tubules contournés proximaux et distaux ont apparus avec une épaisseur ordinaire. En revanche, un rétrécissement des corpuscules rénaux avec une architecture hétérogène et une désagrégation de la capsule de Bowman ont été constatés chez le groupe témoin diabétique (TD) (**Fig.39**).

L'aspect histologique du rein chez les groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (D-EPD1) et 300mg/kg (D-EPD2) ainsi qu'avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) a montré des similitudes apparentes par rapport au groupe contrôle (C). En effet, l'absence de signes de néphropathie diabétique a été notée, de plus aucune expansion mésangiale diffuse et nodulaire n'a été observée (**Fig.39**).

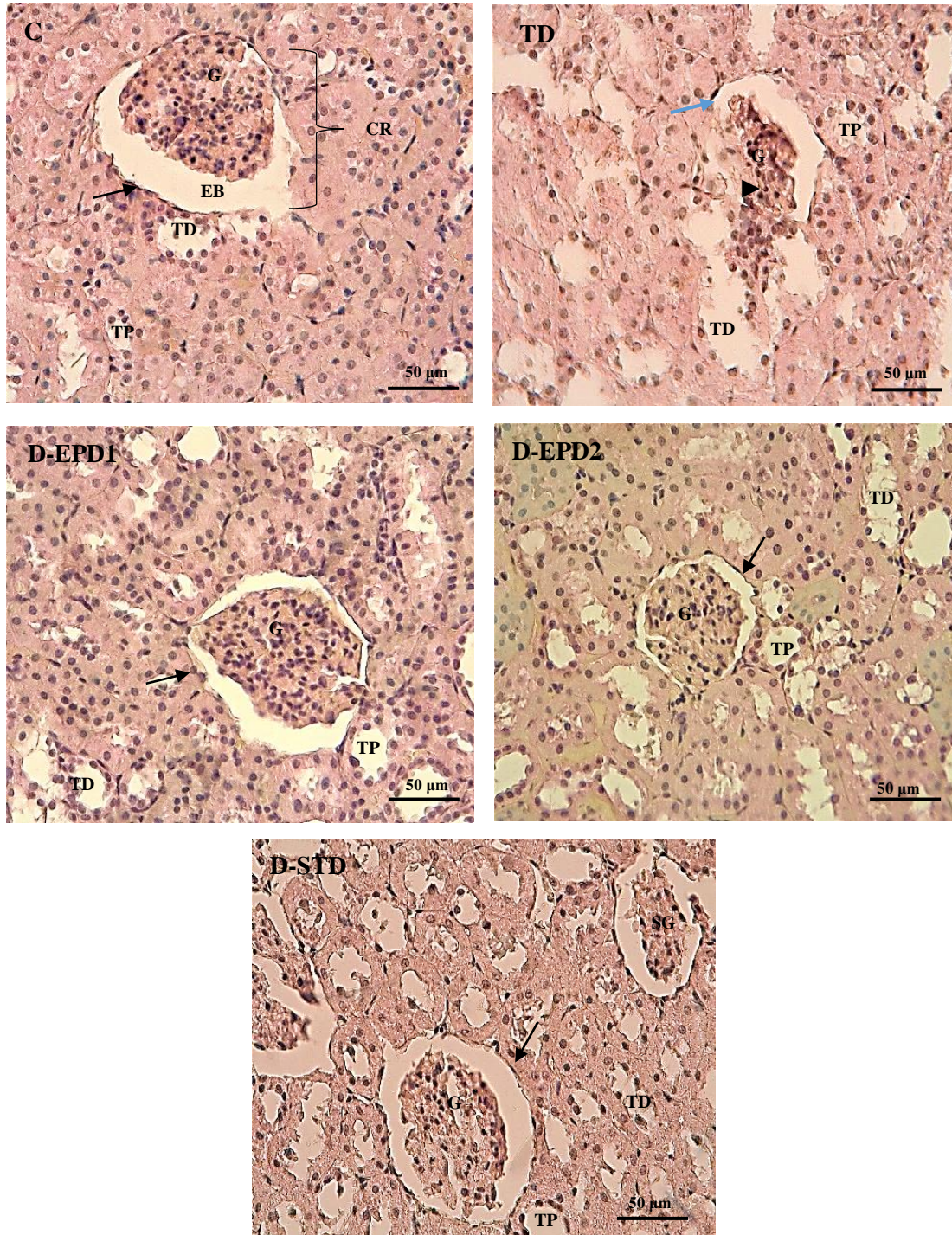


Figure 39 : Photomicrographie du tissu rénal de la région corticale coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). CR : corpuscule rénal (corpuscule de Malpighi), G : glomérule, EB : espace de Bowman, TP : tubule contourné proximal, TD : tubule contourné distal, capsule de Bowman (flèche), capsule de Bowman désagrégé (flèche bleue), rétrécissement et hétérogénéité architecturale de corpuscule rénal (tête de flèche).

IV.2.6.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

IV.2.6.2.1. Tissu pancréatique

D'après l'histologie, l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) a réduit efficacement les dommages résultant des changements induits par le diabète au niveau du pancréas. Une amélioration de la morphologie et une restauration du nombre d'îlots de Langerhans ont été largement observées. Cette aspect a rappelé amplement celui rencontré chez le groupe contrôle (C). Cependant, l'histologie du groupe diabétique traité avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (D-END2) a été caractérisée par un rétablissement modérée de la structure et de la multitude des îlots pancréatiques. Toutefois, un nombre remarquable de cellules endocrines a été observé au niveau de ces glandes (**Fig.40**).

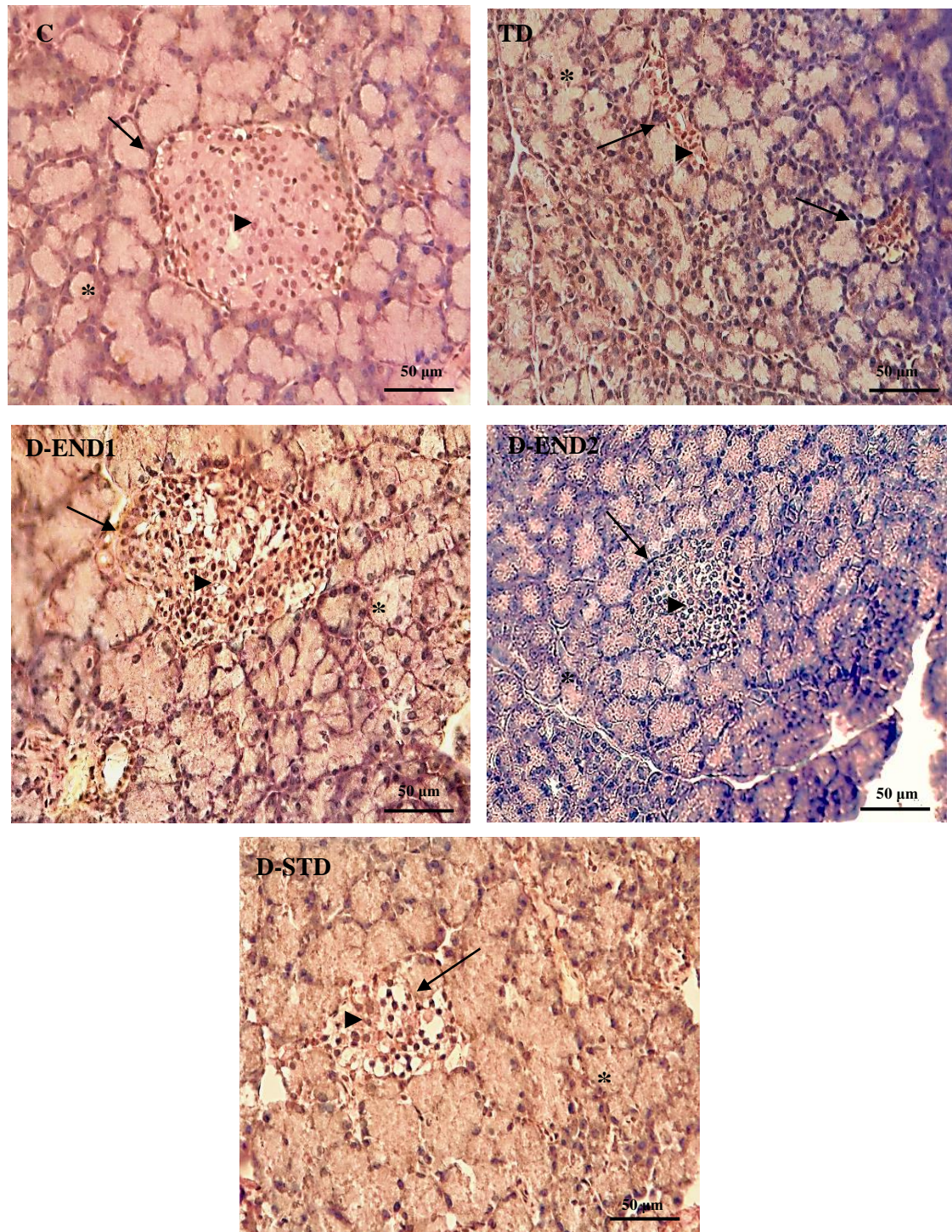


Figure 40 : Photomicrographie du tissu pancréatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Acini à coloration dense (astérisque), îlot de Langerhans à coloration claire (flèche) obstrué par des cellules endocrines (tête de flèche).

IV.2.6.2.2. Tissu hépatique

L'étude histologique a révélé chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (D-END1) et 300mg/kg (D-END2) une architecture hépatique globalement restaurée, sans turgescence des veines lobulaires et portales, et sans infiltrat leucocytaire portale ou péri-portale. Par contre, une hyper-imprégnation des cellules immunitaires de Kepffer a été constatée, ajouté à cela une dilatation homogènes des sinusoides hépatiques (**Fig.41**).

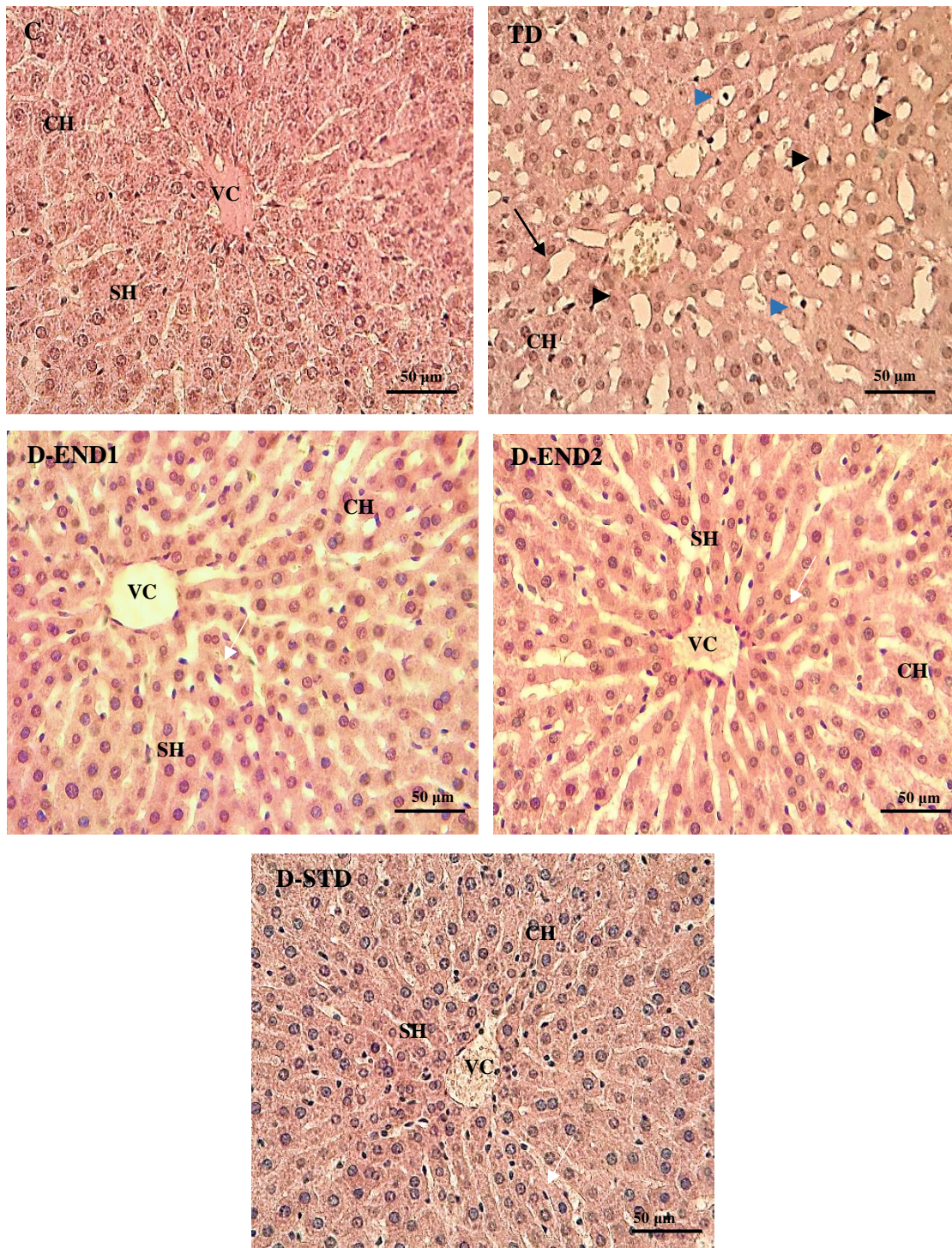


Figure 41 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). VC: veine centro-lobulaire, CH : cellules hépatocytaires, SH : sinusoïde hépatique, sinusoïde dilaté (flèche noire), macro-vacuole (tête de flèche), hépatocyte apoptotique (tête de flèche bleue). Cellules de Kupffer (flèche blanche).

IV.2.6.2.3. Tissu rénal

L'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) à 150 et 300mg/kg a réparé remarquablement la structure architecturale des reins chez les groupes D-END1 et D-END2 respectivement, contre les altérations causées par le diabète induit par la STZ. En, effet les corpuscules rénaux apparaissent de taille normale et de contour régulier sans irrégularité de l'espace de Bowman. A l'exception d'une dilatation focale de certains tubules rénaux (**Fig. 42**).

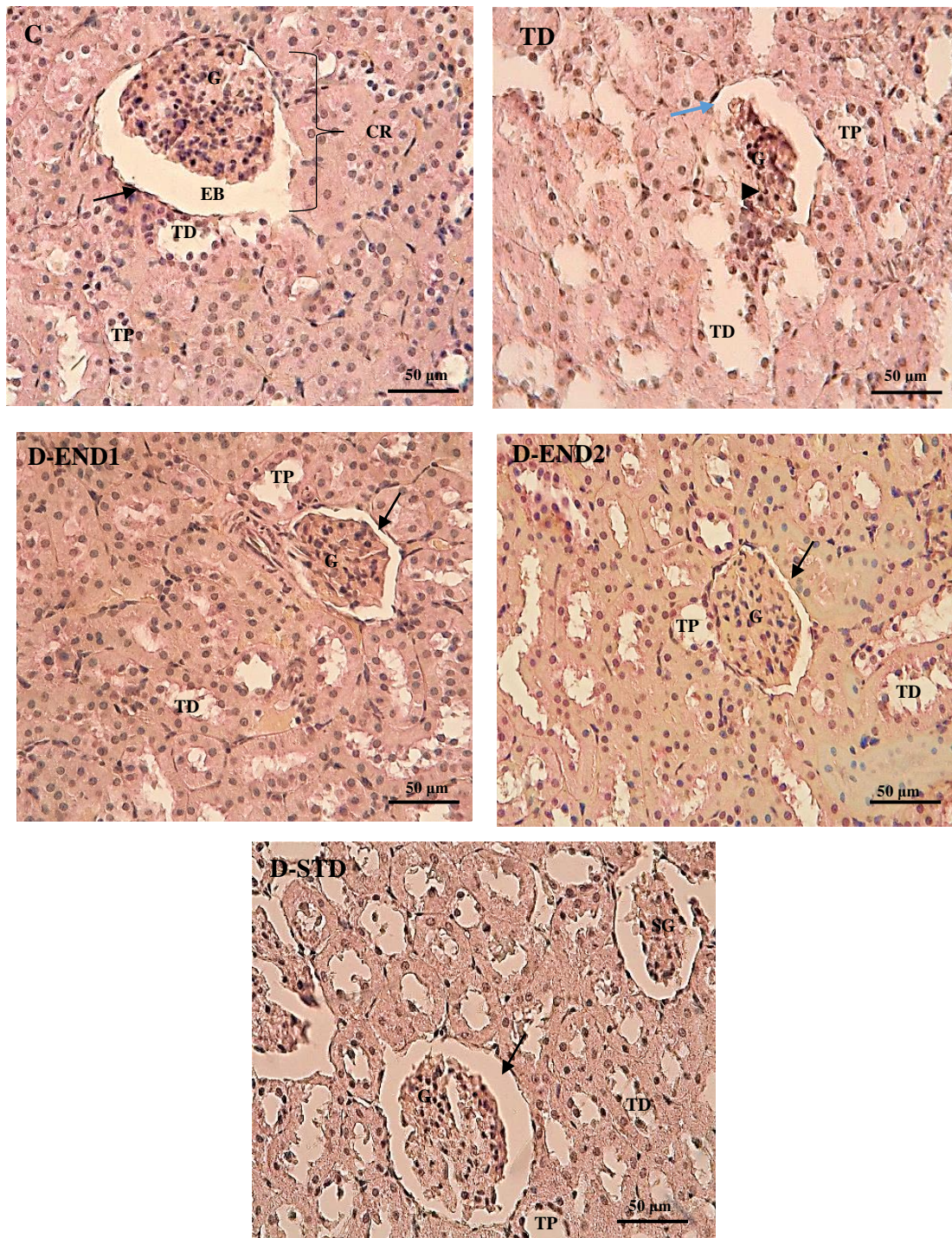


Figure 42 : Photomicrographie du tissu rénal de la région corticale coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). CR : corpuscule rénal (corpuscule de Malpighi), G : glomérule, EB : espace de Bowman, TP : tubule contourné proximal, TD : tubule contourné distal, capsule de Bowman (flèche), capsule de Bowman désagrégé (flèche bleue), rétrécissement et hétérogénéité architecturale de corpuscule rénal (tête de flèche).

IV.3. Discussion

La présente étude a été menée afin d'évaluer l'activité antidiabétique des extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de datte, et par conséquent, de déterminer un effet hypolipidémique potentiel et une restauration probable des fonctions hépatiques et rénales dues aux complications du diabète. Le diabète expérimental a été induit par une dose unique intra-péritonéale de streptozotocine (STZ) à 60mg/kg. Cet agent diabéto-gène induit sélectivement en 48 heures la destruction complète des cellules β pancréatiques provoquant une carence en insuline, une hyperglycémie, une polydipsie et une polyurie. Ces caractéristiques sont similaires à celles du diabète sucré humain (**Furman, 2015**). Plusieurs mécanismes sont probablement associés au pouvoir diabéto-gène de la streptozotocine, notamment la production d'oxyde nitrique et de radicaux libres qui détériorent la fonction mitochondriale des cellules bêta (**Rakieten et al., 1963**), ainsi que son implication dans l'altération de l'ADN et l'oxydation des lipides (**Spinas, 1999**).

L'induction du diabète a provoqué chez tous les groupes diabétiques une perte de poids et une forte consommation d'eau comparativement au groupe contrôle (C). Ces résultats ont été en accord avec ceux rapportés par **Manna et al. (2010)** qui ont démontré que l'hyperglycémie provoquait une diminution de la masse corporelle. La réduction du poids corporel observée pourrait s'expliquer par la dégradation des protéines structurales et des graisses résultant d'une carence en glucides pour le métabolisme énergétique (**Pepato et al., 1996**).

Une atténuation modérée de la perte de poids corporel a été enregistrée chez les groupes diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (D-EPD1) et 300mg/kg (D-EPD2), ainsi qu'avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) par rapport au groupe témoin diabétique (TD), signifiant probablement l'inversion de la néoglucogénèse (**Abiola et al., 2018**). Les groupes diabétiques traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (D-END1) et 300mg/kg (END2) ont également manifesté une perte de poids moins prononcée par rapport au groupe témoin diabétique (TD). En revanche, **Abdelaziz et al., (2015)** ont trouvé une amélioration significative de la croissance après traitement avec une suspension huileuse de noyaux de dattes d'origine égyptienne à raison de 1g/kg/J.

L'hyperglycémie est le principal facteur du diabète sucré, il affecte l'homéostasie du glucose causé par le dysfonctionnement des cellules β endocrines (**Nichols et Remed, 2012**). Lors de notre étude, une augmentation significative de la glycémie à jeun a été enregistrée 72 heures après l'induction du diabète chez tous les groupes diabétiques. Cette constatation pourrait être expliquée par l'effet hyperglycémiant de la streptozotocine décrit ci-dessus.

Ces résultats ont été en accord avec plusieurs travaux précédemment établis (**Saleh et al., 2013 ; Abdelaziz et al., 2015 ; Kumar Soni et al., 2018 ; Melek et al., 2019**). En outre, **Wi et al. (1998)** ont démontré que l'effet hyperglycémiant de la streptozotocine était en grande partie dû à une altération de la clairance du glucose à partir de la circulation sanguine.

L'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2) a engendré une diminution de l'augmentation du taux de glucose dans le sang chez les rats diabétiques comparativement au groupe témoin diabétique (TD) pendant la période thérapeutique et post-thérapeutique. Des résultats similaires ont été rapportés par **Hussein et al. (2015)** qui ont étudié des extraits méthanoliques et aqueux de pulpes de dattes d'Egypte. **Zangiabadi et al. (2011)** ont démontré également que le traitement avec l'extrait aqueux de fruit de datte a amélioré significativement la glycémie à jeun en prévenant les risques de diabète.

D'autre part, l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) a également suscité le même effet antidiabétique que celui constaté par l'extrait de pulpes (EP). En effet, l'extrait de noyaux administré à 150mg/kg a permis d'améliorer significativement le taux élevé de glucose chez les rats diabétiques comparativement au groupe témoin diabétique (TD) pendant et après la période thérapeutique. Ces résultats ont été en accord avec ceux mentionnés par **Melek et al. (2019)** qui ont étudié l'effet antidiabétique de l'extrait méthanolique de noyaux de dattes à 70, 140 et 280mg/kg d'Egypte. Les travaux décrits par **Abiola et al. (2018)** ont indiqué également des résultats similaires, en induisant le diabète expérimental avec l'Alloxan monohydrate à 150mg/kg par injection intrapéritonéal. De même, pour les travaux menés par **Mokhtari et al. (2008)** qui ont démontré que l'extrait alcoolique de noyaux de dattes diminuait significativement la glycémie chez des rats diabétiques.

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer le potentiel anti-hyperglycémiant des extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de dattes avec un effet prolongé même après l'arrêt du traitement. Notamment ; la stimulation de la sécrétion endocrine d'insuline à partir des cellules pancréatiques restantes, l'augmentation de la régénération ou de la prolifération des cellules β en améliorant l'efficacité de l'insuline, l'augmentation du métabolisme d'absorption du glucose en inhibant la gluconéogenèse hépatique dans les muscles et les tissus adipeux (**Kamanyi et al., 1994 ; Gray et al., 2000**). Par ailleurs, une autre hypothèse évoquée au cours des travaux menés par **El-Fouhil et al. (2013)** a suggéré que le mécanisme par lequel l'extrait de noyaux de dattes exerce son effet hypoglycémique chez les rats diabétiques, était la stimulation de la sécrétion endogène d'insuline par des sources extra-pancréatiques.

Cependant l'étiopathogénie la plus évoquée est l'existence d'une relation entre des niveaux élevés de radicaux libres et le diabète sucré. Après l'apparition du diabète, des niveaux élevés de radicaux libres augmenteront le risque de complications. Il a été prouvé que les dattes ont une teneur élevée en flavonoïdes et en composés phénoliques qui peuvent augmenter la capacité des antioxydants endogènes comme la superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPx) et réduire les produits d'oxydation des radicaux libres (**Saryono et al., 2017**).

Une capacité antioxydante élevée peut réduire le stress oxydatif, réduisant ainsi les dommages cellulaires, en particulier ceux du pancréas. **Salehi et al. (2019)** ont également souligné l'implication de divers phytoconstituants tels que des flavonoïdes, des terpénoïdes, des saponines, des caroténoïdes, des alcaloïdes, et des glycosides, qui peuvent posséder des activités antidiabétiques.

Concernant le médicament de référence, le glibenclamide a aussi réduit significativement le taux de glucose chez les rats diabétiques comparativement au groupe témoin diabétique (TD). Cette observation est en accord avec les résultats rapportés par **Kumar Soni et al. (2018)**, qui ont administré le glibenclamide à 5mg/kg durant 21 jours. Sachant que ce traitement synthétique est un régulateur du canal K⁺ sensible à l'ATP utilisé pour traiter le diabète non insulino-dépendant (**Campbell, 2009**). Cependant, l'effet antidiabétique de ce standard a été estompé aussi rapidement que son administration a été interrompue. Contrairement à l'effet prolongé du rétablissement de l'hyperglycémie constaté chez les groupes diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de dattes. Ces constatations ont été clairement confirmées par l'atténuation de l'hyperglycémie plasmatique après 15 jours de traitement avec nos extraits étudiés.

La dyslipidémie est une complication secondaire du diabète, attribuée au dysfonctionnement de diverses voies métaboliques et constitue un facteur prédisposant aux complications diabétiques (**Davidson, 1981**). En effet en général, l'augmentation du glucose s'accompagne d'une élévation des taux de cholestérol total (CT), de triglycérides (TG), de lipoprotéines de basse densité (LDL) et d'une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) en raison d'une carence en insuline (**Mitra et al., 1995**). Les résultats obtenus ont confirmé cette approche, puisque le groupe témoin diabétique (TD) a montré une augmentation des taux de cholestérol total (TC) et de cholestérol-LDL par rapport au groupe contrôle (C). Ce qui pourrait être lié à une perturbation de la lipase, qui est augmentée par la carence

en insuline, permettant la mobilisation des acides gras libres à partir du dépôt de graisse périphérique (**Schofield et al., 2016**).

Cependant, l'administration de l'extrait aqueux de pulpes (EPD1, EPD2) a restauré de manière significative les taux de cholestérol total (CT) et de cholestérol-LDL par rapport au groupe témoin diabétique (TD). Toutefois, le groupe diabétique traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2) a révélé une restauration significative des taux de cholestérol total (CT), triglycérides (TG) et de cholestérol-LDL à des valeurs normales. Ces résultats étaient en accord avec certains travaux antérieurs (**Hasan et Mohieldein, 2016 ; Abiola et al., 2018 ; Melek et al., 2019**). Par conséquent, l'effet anti-hyperlipidémique des extraits de dattes pourrait être attribué à la potentialisation de la sécrétion pancréatique d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans, ce qui permet à l'insuline d'activer la lipoprotéine lipase pour la dégradation des lipides. De plus, les flavonoïdes présents dans les pulpes et noyaux de dattes pourraient également jouer un rôle dans la stimulation de l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) qui régule les lipides (**Senecha et al., 2012**).

L'hyperglycémie entraîne des répercussions sur la fonction hépatique qui se traduisent par une élévation des marqueurs hépatiques sériques (**Felig et al., 1970**). Des perturbations de taux des glutamate-pyruvate transaminases (TGP) et glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) ont été observées chez les rats diabétiques comparativement au groupe contrôle (C). Plusieurs précédentes recherches ont apporté des résultats similaires (**Hussein et al., 2015 ; Hasan et Mohieldein, (2016)**). Néanmoins, l'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (EPD1) a restauré la perturbation des biomarqueurs hépatiques presque à la normale. Ces données ont été en accord avec celles mentionnées par **Hussein et al. (2015)**. De même pour l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) qui a rétabli efficacement le taux de TGP chez les rats diabétiques. Des résultats similaires ont été indiqués par **Abdelaziz et al. (2015)**.

Al-Qarawi et al. (2004) ont évalué l'activité amélioratrice des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes chez un modèle d'hépatotoxicité induite par le CCl_4 . Ils ont démontré des effets hépatoprotecteurs similaires pour les extraits de dattes de palmier sur l'hépatotoxicité. Aussi, **Okwuosa et al. (2014)** ont indiqué que les extraits de palmier dattier ont réduit significativement les concentrations des enzymes hépatiques. Cet effet hépatoprotecteur des extraits de pulpes et de noyaux de dattes pourrait être attribué à leur composition phytochimique, notamment les polyphénols qui ont un fort potentiel antioxydant préalablement élucidé.

La néphropathie diabétique aiguë s'accompagne d'une élévation des taux d'urée et de créatinine sériques. La présente étude a démontré une augmentation significative des niveaux d'urée sérique chez les rats diabétiques par rapport au contrôle (C). En accord avec cette constatation, une étude précédente a noté un résultat similaire (**Dewanjee et al., 2011**). Toutefois, le traitement avec l'extrait de pulpes à 150mg/kg (EPD1) a réduit significativement les taux élevés d'urée et de créatinine sériques chez les rats diabétiques par rapport au groupe témoin diabétique (TD). Ce résultat est en accord avec celui rapporté par **Al-Qarawi et al. (2008)** qui ont induit une néphrotoxicité par la gentamicine, et ont trouvé que le traitement avec la pulpe de palmier dattier conduit à une diminution significative des concentrations de créatinine et d'urée sériques. En revanche, l'administration de l'extrait de noyaux à 150 et 300mg/kg a augmenté le taux de l'urée sérique sans pour autant élever la créatinine comparativement au groupe contrôle (C). Ces résultats n'ont pas été en accord avec ceux apportés par **Abdelaziz et al. (2015)** qui ont trouvé que la suspension aqueuse des noyaux de *P. dactylifera* a amélioré de manière significative les marqueurs élevés de la fonction rénale par rapport au groupe diabétique.

L'examen histologique du tissu pancréatique a confirmé les résultats sus-cités. En effet, l'observation microscopique des îlots pancréatiques a révélé des dommages sévères et largement prononcés causés par la streptozotocine (STZ) chez le groupe témoin diabétique (TC) comparativement au contrôle (C). Des observations similaires ont été mentionnées précédemment par différents auteurs (**Adeyemi et al., 2010 ; El-Fouhil et al., 2013 ; Eleazu et al., 2013**). Bien que l'action cytotoxique des cellules β de Langerhans par la STZ n'ait été précisément élucidée, elle serait probablement liée à la méthylation de l'ADN provoquée par cet agent diabétique en agissant comme un donneur d'oxyde nitrique au niveau des cellules pancréatiques. La streptozotocine pourrait éventuellement inhiber les enzymes antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase, augmentant ainsi la production de superoxyde, qui est responsable des dommages effectués au niveau de l'ADN. De plus, les cellules β sont particulièrement sensibles aux dommages causés par l'oxyde nitrique et les radicaux libres générés par la STZ, vu leur quantité insuffisante d'enzymes antioxydantes (**Spinas, 1999**).

L'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2) a restauré remarquablement les lésions causées par l'agent diabétogène (STZ) au niveau des îlots pancréatiques, ce qui explique l'amélioration de l'hyperglycémie pendant et après le traitement. De même, l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) a

remarquablement atténué les altérations pancréatiques résultantes des changements induits par le diabète. Ces résultats étaient en accord avec ceux rapportés par **Melek et al. (2019)** qui ont révélé un effet bénéfique de l'extrait méthanolique de noyaux de dattes contre les remaniements pancréatiques causés par la streptozotocine. Cette action antidiabétique pourrait être expliquée par les composés phytochimiques contenus dans les extraits de pulpes et de noyaux de datte tels que les polyphénols connus pour leur effet antioxydant (**Hamzah et al., 2018**), cette propriété consiste à inhiber la peroxydation lipidique et la synthèse de NO en plus de la capacité à piéger les radicaux superoxydes et hydroxyles (**Chis et al., 2009**).

Par ailleurs, Le traitement avec le glibenclamide à 5mg/kg n'a pas rétabli les changements pancréatiques résultants de l'induction du diabète, ce qui confirme que son mécanisme d'action implique principalement l'activation de la sécrétion d'insuline et non la régénération des cellules endocrines. Ces observations n'ont pas été conformes aux résultats rapportés par **Ahmed et al. (2010)**, qui ont constaté une régénération des cellules β suite au traitement avec le glibenclamide.

Les résultats histologiques du tissu hépatique ont démontré une perturbation de l'architecture physiologique des lobules hépatiques avec une légère stéatose chez le groupe témoin diabétique (TD). Diverses études ont rapportées des résultats similaires (**Ramesh et al., 2007 ; Abolfathi et al., 2012 ; Eleazu et al., 2013**). Néanmoins, l'administration des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont amélioré la structure morphologique du foie en réduisant les changements induits par le diabète, ce qui était cohérent avec les résultats précédemment rapportés (**Hussein et al., 2015 ; Melek et al., 2019**).

D'autre part, l'analyse histologique des reins a révélé chez le groupe témoin diabétique (TD) une architecture hétérogène du glomérule sans sclérose glomérulaire ni expansion mésangiale. Cela pourrait s'expliquer par une insuffisance rénale aiguë (augmentation du taux d'urée sérique). Contrairement à **Melek et al. (2019)** qui ont noté des dommages glomérulaires sévères liés à la néphropathie diabétique chronique. Cependant, les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes (EPD1, EPD2) et de noyaux (END1, END2) de dattes ainsi que le glibenclamide (D-STD) ont présenté un aspect morphologique presque similaire au groupe contrôle (C), probablement en raison que l'insuffisance rénale aiguë ne s'était pas accompagnée d'une destruction glomérulaire sévère, pathognomonique d'une néphropathie rénale chronique nécessitant plus de temps.

D'après les résultats obtenus dans cette étude, il serait approprié de suggérer le potentiel antidiabétique de pulpes et de noyaux de dattes chez les rats diabétiques induits par la

streptozotocine. Probablement, les molécules actives telles que les composés phénoliques joueraient un rôle décisif dans l'activité antidiabétique en piégeant les radicaux libres et en réparant les cellules pancréatiques. En outre, il a été également démontré que les extraits étudiés de dattes étaient largement efficaces pour rétablir l'hyperlipidémie ainsi que l'atténuation des dommages au niveau du pancréas et du foie résultant des complications associées au diabète.

Chapitre V

Activité Antiulcéreuse

V.1. Matériels et méthode

V.1.1. Répartition des lots d'expérimentation

Un effectif de 35 rats femelles pesant 200 ± 10 g a été réparti en 7 groupes, de 5 rats chacun, comme suit :

Groupe C : représente le contrôle, ayant reçu l'eau distillée

Groupe TU : représente le témoin de l'ulcère gastrique, ayant reçu l'eau distillée

Groupe U-EPD1 : ayant reçu l'extrait de pulpe de datte à 150mg/kg

Groupe U-EPD2 : ayant reçu l'extrait de pulpe de datte à 300mg/kg

Groupe U-END1 : ayant reçu l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg

Groupe U-END2 : ayant reçu l'extrait de noyaux de dattes à 300 mg/kg

Groupe U-STD : ayant reçu du Lansoprazole®.

V.1.2. Thérapeutique

L'administration intragastrique des solutions a été effectuée pendant 7 jours suivant le protocole établi par (Nawale et al., 2019) avec modifications. Les groupes ; contrôle (C) et témoin (TU) ont reçu l'eau distillée. L'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150 et 300mg/kg a été administré aux groupes U-EPD1 et U-EPD2 respectivement, de même pour l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2). Le Lansoprazole® qui représente le standard de synthèse (STD) a été administré à 30mg/kg au groupe U-STD (Sannomiya et al., 2005).

V.1.3. Induction d'ulcère gastrique

L'évaluation de l'activité anti-ulcérogène des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes a été déterminée selon le modèle expérimental de l'ulcère gastrique induit par HCl/Ethanol décrit par Djebli et al. (2021). Au 7^{ème} jour de la période thérapeutique, après la mise à jeun avec un accès libre à l'eau (12 heures) de tous les rats, la solution ulcérogène (0.6M HCl/éthanol 80%), a été administrée par voie intragastrique une heure après la dernière prise des solutions. Le groupe contrôle (C) a reçu l'eau distillée.

Tous les animaux ont été anesthésiés par inhalation au diétyl éther une heure après l'administration de la solution ulcérogène, le suc gastrique a été immédiatement prélevé, suivi d'une exérèse totale de leurs estomacs pour l'examen macroscopique et microscopique (Nawale et al., 2019).

V.1.4. Paramètres étudiés**V.1.4.1. Volume et pH du suc gastrique**

Le prélèvement du suc gastrique a été effectué à partir d'une sonde introduite dans le pylore après clampage du cardia en amont et ligature du duodénum en aval.

Le volume du suc gastrique a été mesuré immédiatement après sa collecte. Le surnageant a été ensuite récupéré et analysé après une centrifugation à 1000Trs/5 min.

Le pH du suc gastrique et du surnageant ont été déterminés en utilisant un pH mètre (**WTW PH 330**).

V.1.4.2. Acidité totale

Un volume de suc gastrique a été dilué dans le même volume d'eau distillée, deux gouttes d'indicateur de phénolphtaléine (1%) y ont été ajoutées, suivi d'un titrage avec l'hydroxyde de sodium (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 a été exprimée en mEq/l/100g par la formule suivante :

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

N : Normalité

V.1.4.3. Indice d'ulcère (IU) et pourcentage de protection gastrique (%PG)

Afin de déterminer l'indice d'ulcère (IU), Les surfaces des lésions hémorragiques gastriques ont été mesurées et calculées en accord avec la méthode de **Alvarez-Suarez et al. (2011)** par planimétrie en utilisant le logiciel traitement et analyse d'images en Java (ImageJ). L'indice d'ulcère (IU) a été déterminé selon la formule suivante (**Ofusori et al., 2020**):

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

Le pourcentage de protection gastrique (%PG) a été déterminé par rapport au groupe témoin (TU) selon le protocole de **Ofusori et al. (2020)**, suivant la formule suivante :

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

IUc : indice d'ulcère chez le groupe témoin d'ulcère (TU)

IUt : indice d'ulcère chez le groupe traité.

V.1.4.4. Analyse macroscopique de l'estomac

Les estomacs prélevés ont été lavés à l'eau physiologique, mise en position ouverte pour l'examen macroscopique et pour la prise de photographie.

V.1.4.5. Histologie de l'estomac

Après l'examen macroscopique des estomacs, ces organes ont été immédiatement fixés dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

Les étapes du protocole expérimental de l'étude histologique ont été précédemment décrites (Axe II, Chapitre II, page 61-63).

V.1.5. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne \pm standard de déviation (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23. Les données ont été analysées par comparaison des variances multivariées (MANOVA) suivi de test post hoc établi par Tukey. Les $P \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs (** $P \leq 0,001$ hautement significatif, ** $P \leq 0,01$ très significatif et * $P \leq 0,05$ significatif).

V.2. Résultats

V.2.1. pH, volume gastrique et acidité totale

V.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

Le volume du suc gastrique collecté chez le groupe témoin (TU) a enregistré une élévation très significative ($p \leq 0.01$) comparativement au groupe contrôle (C). Alors que les valeurs obtenues chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes (U-EPD1, U-EPD2) et du lansoprazole (U-STD) ont enregistrées des volumes de suc gastrique diminués par rapport au groupe témoin (TU).

Les valeurs du pH obtenus du suc gastrique chez tous les groupes d'expérimentation ont été pratiquement similaires à ceux retrouvés dans leur surnageant. Le groupe témoin (TU) et les groupes traités (U-EPD1, U-EPD2, U-STD) ont affiché des pH faibles comparativement au groupe contrôle (C).

Les résultats de l'acidité totale ont révélés des taux significativement élevés chez le groupe témoin (TU) ($P \leq 0.05$) et le groupe traité avec l'extrait de pulpes à 150mg/kg (U-EPD1) ($P \leq 0.01$) en comparaison avec le groupe contrôle (C) (**Tab.20**).

Tableau 20 : Effet de l'extrait aqueux de pulpe de dattes sur le volume gastrique, le pH et l'acidité totale

	Volume suc gastrique (ml)	Volume surnageant (ml)	pH suc gastrique	pH surnageant	Acidité totale (mEq/l/100g)
C	0,5 ± 0,33	0,37 ± 0,36	2,68 ± 0,33	2,79 ± 0,31	35 ± 10,60
TU	1,92 ± 0,71**	1,2 ± 0,70	2,24 ± 0,39	2,37 ± 0,78	73,7 ± 15,99*
U-EPD1 (150mg/kg)	1,42 ± 0,36	1,13 ± 0,32	2,14 ± 0,69	2,11 ± 0,87	79,08 ± 9,4**
U-EPD2 (300mg/kg)	1,75 ± 0,64*	1,25 ± 0,57	2,57 ± 0,92	2,62 ± 0,85	60,78 ± 23,3
U-STD (Lansoprazole 30mg/kg)	1,54 ± 1,05	1,06 ± 1,08	2,23 ± 0,75	2,10 ± 1,10	58,62 ± 26,7

Les données ont été représentées en moyenne ± SD (n=5). *P≤0.05, **P≤0.01 comparativement au contrôle (C).

V.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les sucs gastriques ainsi que leurs surnageants ont enregistré des volumes relativement diminués chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2) comparativement au groupe témoin (TU). Toutefois, cette baisse était plus élevée que celle retrouvée chez le groupe contrôle (C).

Le pH du suc gastrique et de son surnageant noté chez le groupe traité avec l'extrait de noyaux (U-END1) était pratiquement similaire à celui déterminé chez le groupe contrôle (C). Tandis que le groupe traité avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (U-END2) a révélé un pH plus élevé. Quant à l'acidité totale, des valeurs plus faibles ont été notées chez les groupes traités (U-END1 et U-END2) comparativement au groupe témoin (TU) (**Tab.21**).

Tableau 21 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le volume gastrique, le pH et l'acidité totale

	Volume suc gastrique (ml)	Volume surnageant (ml)	pH suc gastrique	pH surnageant	Acidité totale (mEq/l/100g)
C	0,5 ± 0,33	0,37 ± 0,36	2,68 ± 0,33	2,79 ± 0,30	35 ± 10,60
TU	1,92 ± 0,71*	1,2 ± 0,70	2,24 ± 0,39	2,37 ± 0,78	73,7 ± 15,99*
U-END1 (150mg/kg)	1,28 ± 0,18*	0,84 ± 0,36	2,6 ± 0,75	2,57 ± 0,38	57,97 ± 9,49
U-END2 (300mg/kg)	1,04 ± 0,46	0,64 ± 0,42	3,19 ± 1,06	3,17 ± 1,03	57,27 ± 16,3
U-STD (Lansoprazole 30mg/kg)	1,54 ± 1,05	1,06 ± 1,08	2,23 ± 0,75	2,10 ± 1,10	58,62 ± 26,7

Les données ont été représentées en moyenne ± SD (n=5). *P≤0.05 comparativement au contrôle (C).

V.2.1.3. Corrélation entre le pH, volume gastrique et l'acidité totale

Selon les résultats de la corrélation linéaire, il existe une corrélation positive ($r = 0,387$) et significative ($P \leq 0,05$) entre le volume du suc gastrique et l'acidité totale. En revanche, le coefficient de corrélation entre le pH du suc gastrique et l'acidité totale a enregistré des coefficients négatifs étant proches de zéro (corrélation non significative) (**Tab.22**).

Tableau 22 : Corrélation entre le pH, volume gastrique et l'acidité totale

	Volume suc gastrique	Volume surnageant	pH suc gastrique	pH surnageant	Acidité totale
Volume suc gastrique	1				
Volume surnageant	0.944**	1			
pH suc gastrique	-0.271	-0.273	1		
pH surnageant	-0.272	-0.263	0.910**	1	
Acidité totale	0.387*	0.390*	-0.268	-0.224	1

(*) Corrélation significative, (**) corrélation très significative.

V.2.2. Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique**V.2.2.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes**

Le groupe traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (U-END1) a affiché un indice d'ulcère significativement atténué ($P \leq 0,01$) en comparaison avec le groupe témoin (TU). Alors que les groupes traités avec l'extrait de pulpes à 300mg/kg (U-END1) et du Lansoprazole à 30mg/kg (STD) ont noté une diminution hautement significative ($P \leq 0,001$) pour ce paramètre par rapport au groupe TU. Ces résultats ont été soutenus par les pourcentages de protections obtenus contre l'ulcère. En effet, l'administration de l'extrait de pulpes à 300mg/kg (U-EPD2) a engendré une protection élevée et presque similaire au médicament synthétique (Lansoprazole à 30mg/kg). Tandis que l'extrait de pulpes à 150mg/kg (U-EPD1) a révélé une protection modérée (**Fig.43**).

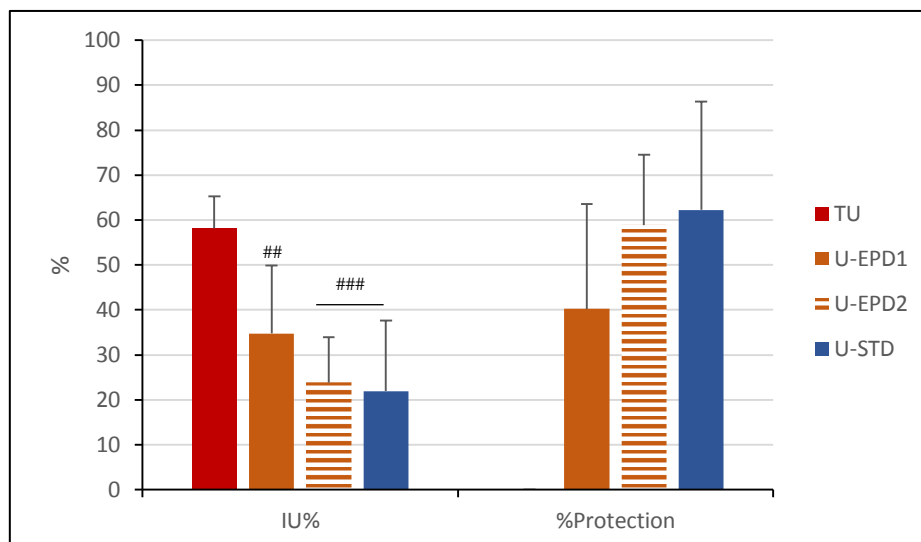


Figure 43 : Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (U-EPD1), 300mg/kg (U-EPD2) et du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (TU).

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

Le pourcentage de l'indice d'ulcère enregistré chez les groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2) a enregistré une diminution hautement significative ($P \leq 0,001$) comparativement au groupe témoin (TU). Ceci a été manifesté par une protection importante contre l'ulcère, dépassant légèrement le médicament de référence (STD) (**Fig.44**)

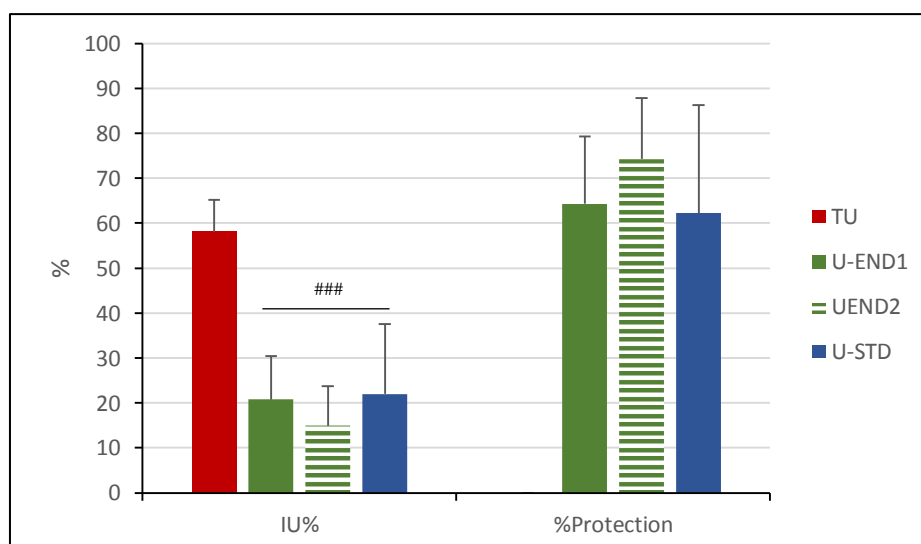


Figure 44 : Indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1), 300mg/kg (U-END2) et du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (TU).

V.2.3. Corrélation bivariée entre les composés phénoliques, l'indice d'ulcère et pourcentage de protection gastrique

D'après les résultats des statistiques descriptives à deux dimensions, il existe une très forte corrélation négative ($r = -1$) et hautement significative ($p \leq 0.001$) entre l'indice d'ulcère gastrique et le pourcentage de protection contre l'ulcère. Il a été également démontré par ces analyses statistiques, de faibles corrélations négatives et significatives ($p \leq 0.05$) entre les composés phénoliques et l'indice d'ulcère : IU/phénols totaux ($r = -0,458$), IU/flavonoïdes ($r = -0.459$), IU/tanins condensés ($r = -0,459$), IU/tanins hydrolysables ($r = -0.461$). Par conséquent, de faibles relations positives ont été observées entre les composés phénoliques et le pourcentage de protection gastrique (**Tab.23**).

Tableau 23 : Corrélation bivariée entre les composés phénoliques (Phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et tanins hydrolysables), l'indice d'ulcère et le pourcentage de protection gastrique.

	Phénols totaux	Flavonoïdes	Tanins condensés	Tanins hydrolysables	Indice d'ulcère	%Protection gastrique
Phénols totaux	1					
Flavonoïdes	0,988***	1				
Tanins condensés	1,000***	0,991***	1			
Tanins hydrolysables	0,995***	0,986***	0,996***	1		
Indice d'ulcère	-0.458*	-0.461*	-0.459*	-0.461*	1	
%Protection gastrique	0.458*	0.461*	0.459*	0.461*	-1,000***	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$), ***Corrélation hautement significative ($p \leq 0.001$)

V.2.4. Analyse macroscopique de l'estomac

L'examen macroscopique a révélé des ulcérations hémorragiques étendues associées à une gastrite érosive sur toute la surface de l'estomac et une absence totale des plis gastriques chez le groupe témoin (TU) comparativement au groupe contrôle (C) qui a présenté un aspect sain sans lésions avec conservation des plis gastriques.

Le groupe traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (U-EPD1) a montré des ulcérations hémorragiques localisées avec une gastrite non érosive et disparition totale de plis

gastriques, tandis que le groupe traité avec la dose de 300mg/kg (U-EPD2) a manifesté une conservation des plis gastriques avec quelques foyers de suffusions hémorragiques sur une muqueuse gastrique pratiquement saine.

Le groupe traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) a présenté une gastrite érosive avec ulcérations punctiformes minimales et disparition subtotal des haustrations gastriques, contrairement au groupe traité avec la dose 300mg/kg (U-END2) qui a indiqué une surface saine de l'estomac pourvue de ses plis mis à part des microulcérations très restreintes. Cependant le groupe traité avec du Lanzoprasole à 30mg/kg (U-STD) a révélé une gastrite plus au moins érosive avec réduction des plis gastriques associée à des ulcérations hémorragiques assez diminuées (**Fig.45**).

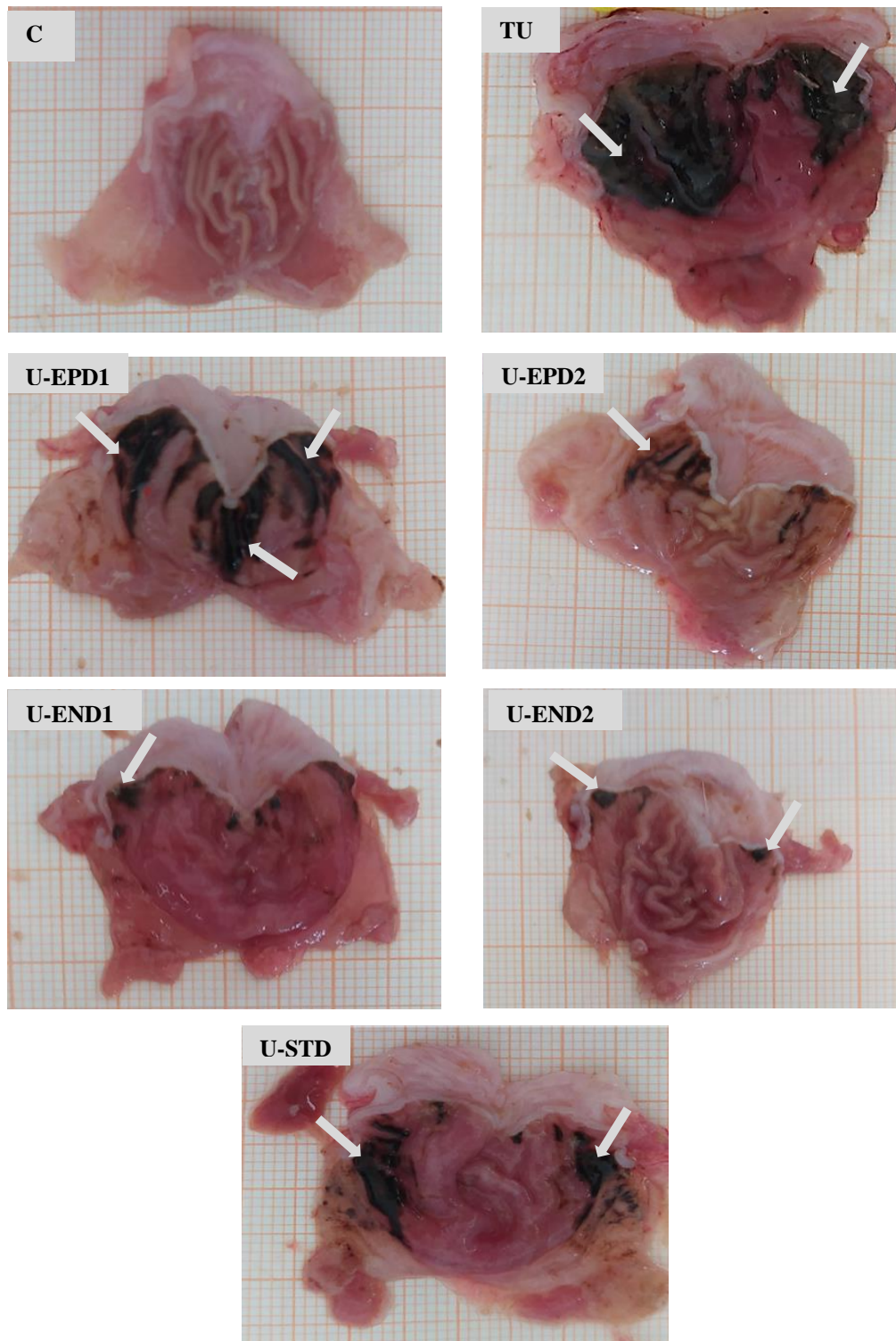


Figure 45 : Aspect macroscopique de la totalité de l'estomac chez le modèle d'ulcère gastrique induit par 0.6M HCl/80% Ethanol. Groupe contrôle (C), témoin De l'ulcère gastrique (TU), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : U-EPD1 (150mg/kg), U-EPD2 (300mg/kg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : U-END1 (150mg/kg), U-END2 (300mg/kg), groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD). Ulcérations hémorragiques (Flèche)

V.2.5. Histologie de l'estomac

➤ Effet de l'extrait aqueux de pulpes et de noyaux de dattes

L'examen microscopique de l'estomac a révélé chez le groupe contrôle (C) une muqueuse gastrique saine avec une sous-muqueuse réduite et une musculature sans aucunes lésions. De plus, une distribution normale des glandes gastriques tapissées de cellules sécrétrices et une lamina propria normale ont été également constatées.

Des signes sévères d'ulcération ont été observés chez le groupe témoin (TU) par rapport au contrôle (C). En effet, un ulcère profond et net atteignant la membrane basale bordant la lamina propria a été clairement marqué. Des altérations et érosions ont également franchi l'épithélium de la muqueuse, associées à un remaniement de la disposition des glandes gastriques, et la présence de cellules apoptotiques. De plus, des congestions capillaires engorgées d'hématies, et infiltration leucocytaire ont été localisées au niveau de la sous-muqueuse, ainsi qu'une formation des vacuoles œdémateuses et un exsudat diffus évoquant l'inflammation.

Le groupe traité avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (U-EPD1) a montré des lésions hémorragiques au niveau de la muqueuse et une formation de quelques vacuoles œdémateuses avec un infiltrat leucocytaire au niveau de la sous muqueuse, avec hyperplasie de cette dernière. Néanmoins, ces lésions restent moins marquées comparativement au groupe témoin (TU). Par ailleurs, le groupe traité à 300mg/kg (U-EPD2) a présenté une architecture cellulaire pratiquement homogène de l'épithélium à l'exception des nombreuses fosses qui ont tapissé l'épithélium superficiel. La muqueuse était bien jointe sans érosions ni de lésions hémorragiques et une sous muqueuse n'indiquant aucune réaction immunitaire.

Toutefois, le groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) a présenté un enchevêtrement des strates de l'estomac, avec des lésions hémorragiques et une désorganisation des glandes gastriques. De plus des congestions vasculaires et des infiltrations œdémateuses ont été également observées au niveau de la sous-muqueuse (**Fig.46**).

D'autre part, l'histologie a révélé chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux (EN), un épithélium de surface homogène avec une organisation type des couches de l'estomac chez le groupe traité à 150mg/kg (U-END1), avec une hyperplasie de la sous-muqueuse associée à une infiltration leucocytaire moins évidente. Alors que le groupe traité à 300mg/kg (END2) a révélé une organisation histoarchitecturale nette, n'objectivant aucune forme de distorsion ou d'inflammation, et une répartition régulière des glandes gastriques à l'exception d'un discret épaissement de la sous-muqueuse (**Fig.47**).

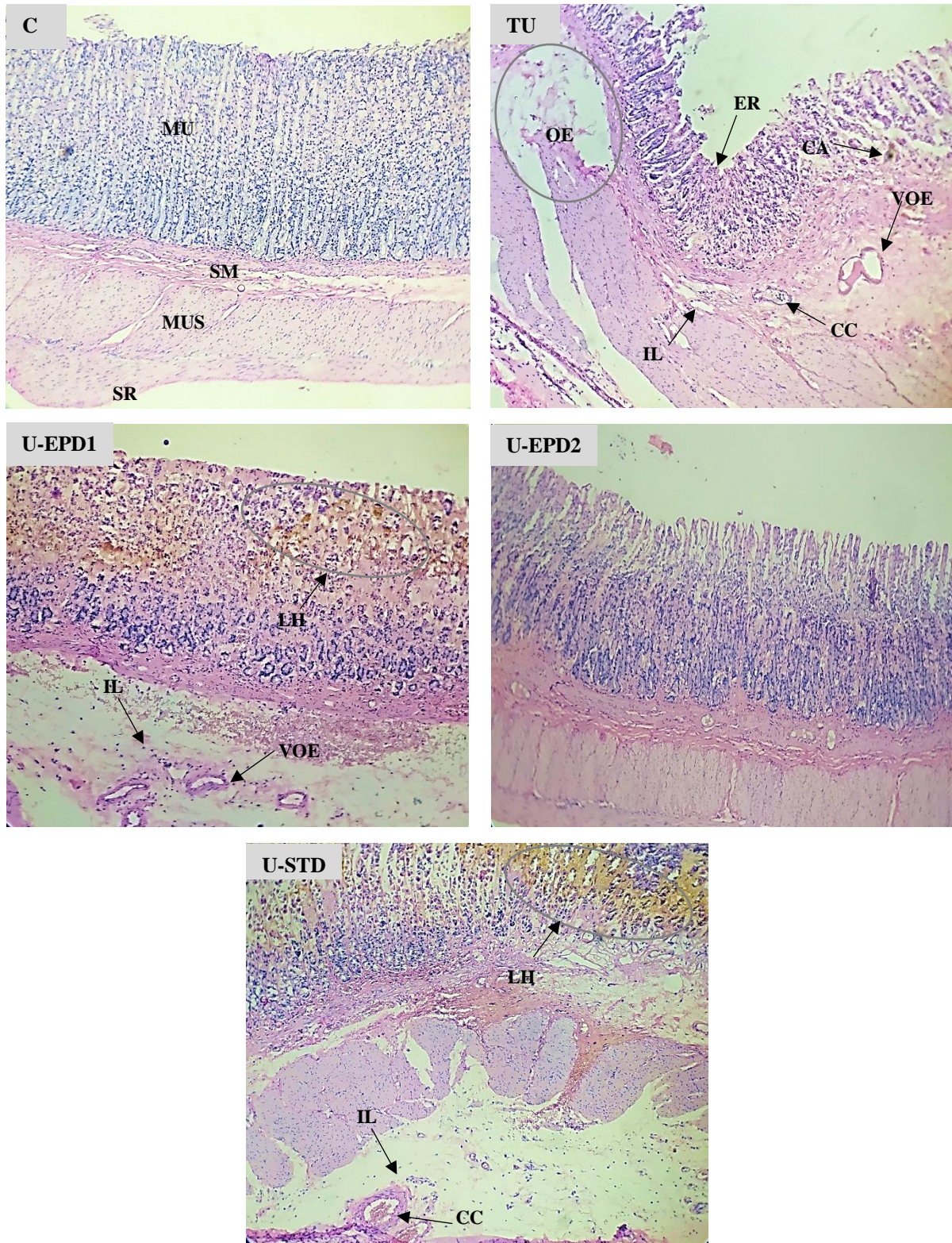


Figure 46 : Photomicrographie de l'estomac coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin de l'ulcère gastrique (TU), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : U-EPD1 (150mg/kg), U-EPD2 (300mg/kg), groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD). MU : muqueuse, SM : sous muqueuse, MUS : musculature, SR : séreuse, ER : érosion, OE : œdème, CC : congestion capillaire engorgée d'hématies et accompagnée d'infiltrat leucocytaire (PNN), VOE : vacuole œdémateuse, LH : Lésions hémorragiques, IL : Infiltration leucocytaires, CA : Cellules apoptotiques.

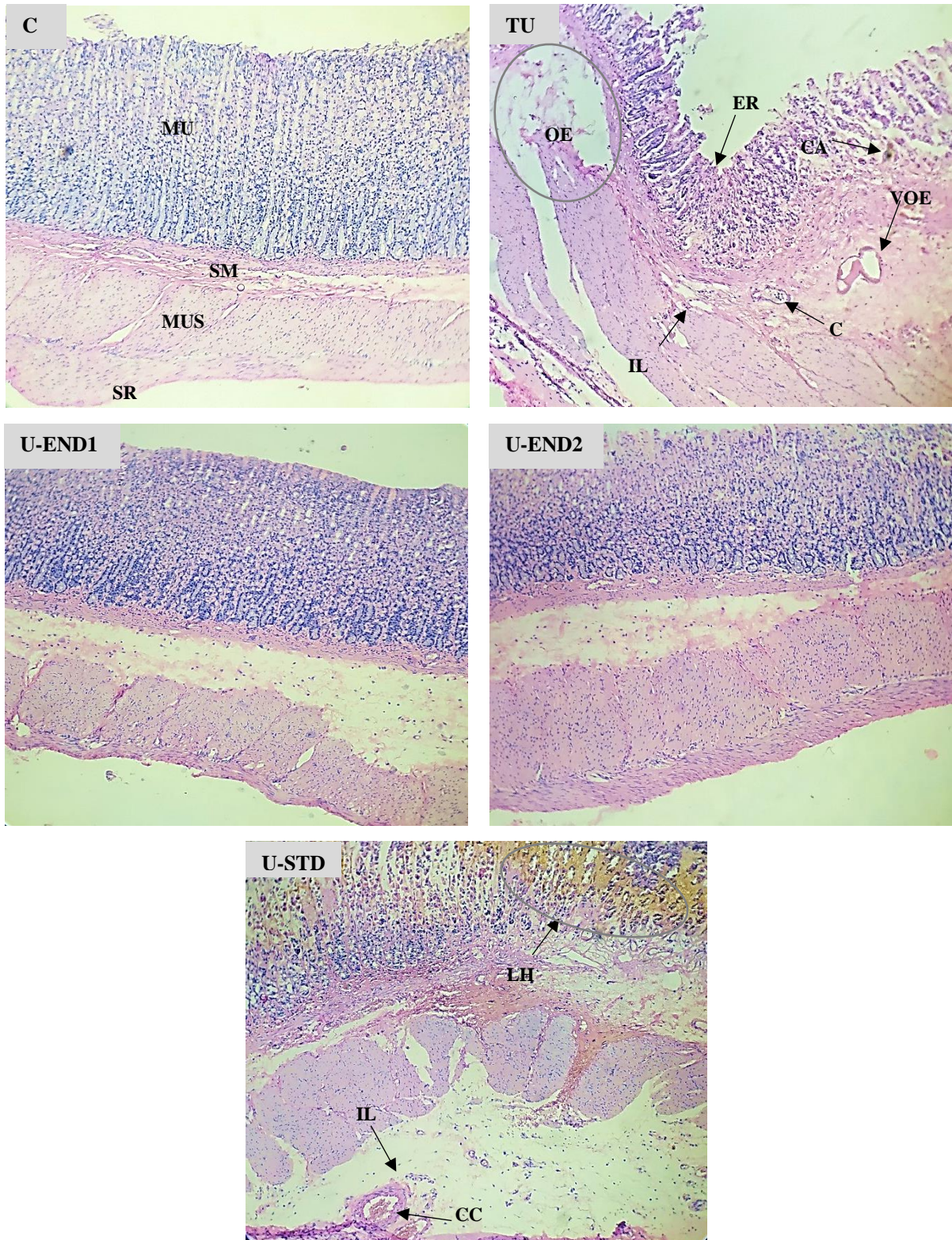


Figure 47 : Photomicrographie de l'estomac coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). Groupe contrôle (C), témoin de l'ulcère gastrique (TU), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : U-END1 (150mg/kg), U-END2 (300mg/kg), groupe traité avec du Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD). MU : muqueuse, SM : sous muqueuse, MUS : musculuse, SR : séreuse, ER : érosion, OE : œdème, CD : congestion capillaire engorgée d'hématies et accompagnée d'infiltrat leucocytaire (PNN), VOE : vacuole œdémateuse, LH : Lésions hémorragiques, IL : Infiltration leucocytaires, CA : Cellules apoptotiques.

V.3. Discussion

L'éthanol est l'une des causes les plus fréquentes de l'ulcère gastrique (**Raish et al., 2021**), c'est un agent nécrosant qui réduit les mécanismes défensifs gastriques, à partir de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Bhattacharyya et al., 2014 ; Brito et al., 2018**). En effet, L'accumulation des ERO induit un stress oxydatif et une inflammation dans la muqueuse gastrique, et a été impliquée dans la formation de lésions gastriques (**Oates et Hakkinen, 1988 ; Aziz et al., 2019**). En conséquence, les ERO augmentent l'apoptose induite par le stress oxydatif dans les cellules de la muqueuse gastrique (**Tayeby et al., 2017**). En outre, l'éthanol favorise l'hypersécrétion d'acide gastrique, de cytokines pro-inflammatoires, ainsi il inhibe la production de prostaglandine E2 (**Antonisamy et al., 2014; Albaayit et al., 2016 ; Mekonnen et al., 2020**).

Le modèle expérimental établi dans notre étude afin d'évaluer l'activité antiulcéreuse des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes (*P. dactylifera* L.) est l'induction de l'ulcère gastrique aigu par la solution ulcérogène (0,6M HCl/80% éthanol) selon le protocole décrit par **Djebli et al. (2021)**. De nombreuses études ont démontré que les altérations physiologiques et morphologiques de l'estomac chez les animaux d'expérimentation sont similaires à celles observées chez l'homme (**Fu et al., 2018**). Les lésions de la muqueuse gastrique du rat induites par de fortes concentrations d'éthanol ont été largement utilisées pour étudier l'effet gastroprotecteur *in vivo* des plantes médicinales (**Zhu et al., 2002**). Le médicament de synthèse sélectionné lors de notre expérimentation est le Lansoprazole, qui est considéré comme un médicament antiulcéreux (inhibiteur de la pompe à protons) par l'inhibition de la H⁺/K⁺ATPase dans les cellules pariétales gastriques (**Abdulrahman et al., 2016**).

Différents paramètres ont été investigués afin d'évaluer l'effet gastroprotecteur des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes contre l'action d'ulcère gastrique induit par l'éthanol, à savoir ; le volume de la sécrétion gastrique, le pH et l'acidité totale du suc gastrique, ainsi que l'index d'ulcère et le pourcentage d'inhibition contre les lésions ulcéreuses.

Le groupe témoin (TU) a enregistré une sécrétion de suc gastrique élevée, un pH acide et une acidité totale plus augmentés par rapport groupe contrôle (C). Ceci a confirmé l'action de la solution ulcérogène HCl/éthanol suscitée. Ces résultats ont été en concordance avec ceux rapportés par **Sannomiya et al. (2005) ; Jayachitra et al. (2018)**.

L'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150mg/kg n'a pas amélioré l'acidité de l'estomac chez les rats du groupe U-EPD1, cependant la dose élevée de 300mg/kg a conduit

à un suc gastrique moins acide et une acidité totale plus faible comparativement au groupe témoin (TU). Ces résultats n'ont pas été en accord avec ceux indiqués par **Abba Musa et al. (2017)**, qui ont étudié l'extrait aqueux de pulpes de dattes d'origine Nigériennes, et ont noté que le prétraitement avec cet extrait à 250 et 500 mg/Kg a généré un pH plus acide que le contrôle.

L'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg a eu un effet bénéfique contre la sécrétion et l'acidité gastrique accrue causée par la solution ulcérogène. En effet, le volume du suc gastrique et l'acidité totale ont enregistré des valeurs plus faibles chez les groupes U-END1 et U-END2 comparativement au groupe témoin (TU), quant au pH, il était presque similaire au groupe contrôle (C). D'après ces constatations, l'extrait aqueux de noyaux à 150 et 300mg/kg a permis une meilleure protection de l'estomac, que ce soit en empêchant la sécrétion d'acide gastrique ou bien en neutralisant l'acide gastrique sécrété par les glandes de l'estomac (**Rocha et al., 2016**).

Concernant l'indice d'ulcère (IU) et le pourcentage d'inhibition (%P) qui ont présenté une forte corrélation négative, ils ont indiqué des taux significativement diminués chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes (U-EPD1, U-EPD2) comparativement au groupe témoin (TU), cependant cette diminution reste plus modérée par rapport au groupe standard traité avec du Lansoprazole (U-STD). Des résultats similaires ont été rapportés par **Abba Musa et al. (2017)**, qui ont montré que le prétraitement avec l'extrait de *P. dactylifera* à 250 et 500 mg/kg a protégé la muqueuse de l'estomac contre les lésions dues à la consommation d'éthanol.

L'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2) a engendré un effet gastroprotecteur évident en manifestant une diminution significative des lésions ulcéreuses comparativement au témoin (TU), et une meilleure protection que le traitement avec du Lansoprazole (U-STD). Ces résultats n'ont pas été en accord avec ceux mentionnés par **Al-Qarawi et al. (2005)**, qui ont indiqué que l'extrait aqueux de fruit de dattes de la variété Sukari originaire de l'Arabie Saoudite était plus efficace à améliorer la sévérité de l'ulcération gastrique que celui de l'extrait de noyaux de dattes.

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 muqueuse, puisse contribuer à la conséquence gastro protectrice établie par des substances neutralisantes d'acide gastrique, tel que notre produit naturel étudié (noyaux de dattes) qui a

prouvé sa capacité à réduire l'acidité et la sécrétion gastrique, ce qui pourrait éventuellement accélérer le processus antiulcéreux.

Le pourcentage élevé de la protection (%PG) contre les lésions ulcéreuses de l'extrait de *P. dactylifera* a montré que ce produit naturel est non seulement efficace pour réduire l'indice d'ulcère (IU) mais aussi pour l'inhibition du taux de formation et de progression de l'ulcère, ce qui rend l'extrait meilleur que certains médicaments contre les ulcères qui entraînent un taux élevé de récurrence des ulcères (**Saxena et Singh, 2012 ; Abdelwahab, 2013**).

Les résultats suscités ont été confirmés et soutenus par des examens macroscopiques et microscopiques du tissu gastrique chez les différents groupes d'expérimentation.

Du point de vue macroscopique de l'estomac, les effets lésionnels de l'ulcère induit par HCl/éthanol ont manifesté chez le groupe témoin (TU) des altérations très importantes caractérisées par des nécroses et des lésions hémorragiques étendues sur la muqueuse gastrique. Des résultats similaires ont été retrouvés par **Alvares-Suarez et al. (2011)** et **Jayachitra et al. (2018)**.

Toutefois, l'administration de l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 300mg/kg a induit une meilleure protection gastrique chez le groupe U-EPD2 que la dose de 150mg/kg (U-EPD1), en réduisant modérément les lésions hémorragiques. Cependant les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2) ont manifesté une protection plus prononcée contre l'ulcère gastrique.

Le traitement avec du Lansoprazole quant à lui, n'a pas engendré les effets escomptés caractéristiques aux IPP (inhibiteur de la pompe à protons). Cela dit, l'action antiulcéreuse des IPP est destinée dans le protocole curatif et non préventif de la maladie ulcéreuse, ce qui implique son efficacité mitigée observée lors de notre expérimentation. Des résultats similaires ont été rapportés par **Nawale et al. (2019)**. En revanche, des discordances ont été citées par **Ofusori et al. (2020)**, qui ont constaté une absence d'hémorragie suite à l'administration de l'Oméprazole.

Les résultats de l'étude histologique de l'estomac ont été clairement calqués à l'examen macroscopique. L'anatomopathologie a révélé chez le groupe témoin (TU) des lésions ulcéreuses sévères, caractérisées par des érosions parenchymateuses, des destructions des glandes gastriques, congestions capillaires et infiltrations œdémateuses et leucocytaires. Ces résultats ont été en accord avec ceux rapportés par **Parveen et al., 2018 ; Fahmi et al. (2019), Djebli et al. (2021)**, qui ont mentionné que l'administration orale de l'éthanol provoquait des lésions hémorragiques, un œdème sous-muqueux étendu, une friabilité muqueuse, une

infiltration de cellules inflammatoires et une nécrose de cellules épithéliales de l'estomac. D'autres travaux ont montré que l'éthanol provoquait des lésions gastriques par plusieurs voies, notamment la déshydratation, qui perturbe les barrières cellulaires de la muqueuse, et la cytotoxicité. Cette cytotoxicité contribue au recrutement de leucocytes libérant des ERO et de cytokines inflammatoires, qui peuvent tous contribuer à l'apoptose des cellules (**Kim et al., 2005 ; Abdel-Salam et al., 2001 ; Liu et al., 2020**). En outre, il a été démontré que l'administration d'alcool à 80 % induit de manière fiable l'ulcération du tissu gastrique par stress oxydatif, ce qui permet d'examiner l'effet gastroprotecteur (**Abdelwahab, 2013**).

Le groupe traité avec l'extrait de pulpes à 300mg/kg (U-EPD2) a montré à l'histologie du tissu gastrique une restauration importante des lésions ulcéreuses causé par la solution ulcérogène (HCl/Ethanol) par rapport au groupe traité avec la dose de 150mg/kg (U-EPD1). Ces résultats ont été en concordance avec ceux indiqués par **Abba Musa et al. (2017)**, qui ont constaté une réduction des dommages épithéliaux de la muqueuse suite au prétraitement avec l'extrait aqueux de fruit dattier d'origine Nigérienne. L'administration de l'extrait aqueux de noyaux à 150mg/kg (U-END1) et 300mg/kg (U-END2) ont nettement amélioré les changements histopathologiques induits par l'éthanol, en réduisant d'une manière considérable les lésions hémorragiques et œdémateuses, ainsi que l'infiltration leucocytaire. Cet effet gastroprotecteur n'a pas été retrouvé par **Al-Qarawi et al. (2005)**, qui ont indiqué un moindre effet protecteur contre l'ulcère de l'extrait de noyaux de dattes.

La présente étude a mentionné une corrélation entre les composés phénoliques et l'effet gastroprotecteur des extraits de dattes, cette relation a été particulièrement confirmée par l'étude macroscopique et microscopique du tissu gastrique. D'après nos résultats, les extraits de dattes ont la capacité à réduire les lésions ulcéreuses induites par la solution ulcérogène (HCl/Ethanol), et que, compte tenu du fait que l'éthanol induit l'ulcération entre autre par une action oxydante, et que les dattes contiennent des quantités relativement élevées de substances antioxydantes, il est possible que le mécanisme de l'action gastroprotectrice se fasse par une action antioxydante. En effet, plusieurs études antérieures ont décrit une corrélation entre l'activité antioxydante et l'activité antiulcéreuse des composés phénoliques notamment les flavonoïdes (**Galati et al., 2003 ; Al-Quarawi et al., 2005 ; Dubey et al., 2013 ; Jayachitra et al., 2018**). Il a été rapporté dans la littérature que les polyphénols jouaient 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 (**Farzaei et al., 2015**). De plus, d'après **Castro-Vazquez et al. (2016)** et **Yismaw et al. (2020)**, les flavonoïdes possèdent des

propriétés antisécrétoires et cytoprotectrices contre l'ulcère gastrique. L'activité antiulcérogène de ces composés est due au fait qu'ils augmentent la sécrétion de mucus, de bicarbonate et contrecarrent les effets délétères des oxydants réactifs dans la lumière gastro-intestinale (**Alrdahe et al., 2010 ; Inas et al., 2011 ; Yismaw et al., 2020**).

En outre, d'autres mécanismes ne peuvent être exclus, il a été récemment évoqué que la présence des tanins catéchiques et hydrolysables qui, en se liant aux protéines muqueuses, rendant la couche la plus externe de la muqueuse gastrique moins perméable aux irritations chimiques (**Mekonnen et al., 2020 ; Yismaw et al., 2020**). De plus, Les glucosides ont la capacité d'agir comme un mucilage tapissant la paroi interne de l'estomac et empêchant les effets néfastes de l'éthanol et des radicaux libres sur le mucus (**Mekonnen et al., 2020**).

Même si le mécanisme de prévention contre l'ulcère par l'extrait de dattes n'est pas clair, mais la présence de composés phénoliques et d'autres composés phytochimiques contenus dans ce produit naturel pourrait probablement jouer un rôle central dans le mécanisme de défense contre l'ulcère gastroduodéal.

Chapitre VI

Activité Neuroprotectrice

VI.1. Matériels et méthodes

VI.1.1. Répartition des lots d'expérimentation

Un effectif de 35 souris femelles pesant 30 ± 5 g a été réparti en 7 groupes, de 5 souris chacun, comme suit :

Groupe C : représente le contrôle

Groupe C-EP : représente le contrôle de l'extrait de pulpes de dattes (EP)

Groupe C-EN : représente le contrôle de l'extrait de noyaux de dattes (EN)

Groupe T-Alz : représente le témoin du modèle Alzheimer

Groupe Alz-EP : modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes (EP)

Groupe Alz-EN : modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (EN)

Groupe Alz-STD : modèle Alzheimer traité avec du Donépézil

VI.1.2. Induction de l'Alzheimer

L'évaluation de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes a été basée sur un modèle Alzheimer selon les protocoles décrits par **Feng et al. (2018)** et **Xing et al. (2018)**. 20 souris des groupes T-Alz, Alz-EP, Alz-EN, Alz-STD ont reçu pendant 45 jours du trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) quotidienne de 0.1ml de D-galactose à 120mg/kg. Les 15 souris des groupes contrôles (C, C-EP, C-EN) ont reçu le véhicule par voie orale (eau physiologique) et en injection intrapéritonéale (eau distillée).

Du 40^{ème} au 45^{ème} jour de l'expérimentation, des tests de comportement (activité locomotrice, test de curiosité et test d'anxiété) et de mémoires (Labyrinthe radiaire à huit bras) ont été effectués afin d'apprécier le niveau d'atteinte neurologique chez les souris (**Xing et al., 2018**).

VI.1.3. Thérapeutique

L'administration quotidienne des solutions par gavage gastrique a été réalisée du 46^{ème} jour jusqu'au 90^{ème} jour de l'expérimentation. Les groupes C-EP et Alz-EP ont reçu l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg. Les groupes C-EN et Alz-EN ont reçu l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg et le groupe Alz-STD a reçu du Donépézil à 1mg/kg (Aricept®) étant considéré comme un anti-Alzheimer. Quant aux groupes : C et T-Alz, ils ont reçu l'eau distillée.

Au 91^{ème} jour de l'expérimentation, des tests de comportement (activité locomotrice, test de curiosité et test d'anxiété) et de mémoires (Labyrinthe radiaire à huit bras, Piscine de Morris) ont été réalisés dans le but d'évaluer l'activité anti-Alzheimer des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes.

VI.1.4. Paramètres étudiés

VI.1.4.1. Evolution pondérale et consommation de solutions

Des mesures hebdomadaires du poids corporel des souris et de la consommation de solution de chaque lot ont été prises au cours des 12 semaines d'expérimentation, dans le but d'apprécier la croissance et le développement physiologique des animaux selon nos conditions de travail.

VI.1.4.2. Tests de comportement neurologique

VI.1.4.2.1. Test de l'activité locomotrice

Ce test a été adapté selon l'étude décrite par **Hall et al. (1934)** chez le rat. Il est basé sur la tendance naturelle des animaux à explorer un espace inconnu ce qui a permis les mesures simultanées de locomotion et d'anxiété (**Millan et al., 2003**).

Au cours de cette épreuve, le comportement de l'animal dans un nouvel environnement a été évalué pendant 20 minutes, réparties en quatre phases consécutives de 5 min chacune. L'animal a été placé dans un espace fermé de 32X32 cm² et divisée en 16 carrés identiques, numérotés de 1 à 16. L'activité locomotrice a été mesurée par le nombre de carrés visités par la souris. Il est important d'effectuer ce test dans le silence et de laisser un temps de repos entre chaque phase afin de permettre à la souris d'explorer son nouvel environnement sans lui induire un stress, qui pourrait engendrer des résultats erronés (**Pittaras, 2011**).

VI.1.4.2.2. Test de curiosité (test de trous)

Le test de la planche à trous a été conçu pour étudier le comportement de la souris confrontée à un nouvel environnement. Le but de cet essai décrit par **Bossière et Simon (1962)**, est d'évaluer l'effet d'un traitement et/ou une intoxication sur le comportement d'exploration manifesté par la souris.

La plaque en bois (60×45cm) a été placée à 50 centimètres au-dessus de la terre et comportant 14 trous, d'un diamètre de 2 cm chacun, espacés de 5 cm. Le nombre de l'immersion de la tête de la souris dans le trou a été compté pendant 3 phases consécutives, d'une durée de 5 min chacune.

VI.1.4.2.3. Epreuve d'anxiété

VI.1.4.2.3.1. Test de double compartiment noir/blanc

Le test de double compartiment noir/blanc est un dispositif largement utilisé pour mesurer l'anxiété comportementale. Il est basé sur le comportement d'exploration naturelle des animaux vers de nouveaux environnements et leur aversion pour les zones fortement éclairées (**Crawley et Goodwin, 1980 ; Costall et al., 1989**).

La souris a été tout d'abord placée dans le compartiment lumineux, puis elle peut évoluer librement dans le dispositif composé de compartiment clair et l'autre obscur. La durée de séjour passée dans le compartiment sombre est calculée durant quatre phases de 5 min chacune.

VI.1.4.2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée

Le test du labyrinthe en croix surélevée permet de fournir des indications sur le comportement plus ou moins anxieux des animaux ainsi que sur leur tendance à prendre des risques. Ce modèle a été initialement décrit par **Pellow et al. (1986)**. Les bras ouverts sont plus anxiogènes et plus dangereux pour les animaux car ils sont lumineux et non-protégés du vide (**Rodgers et Johnson, 1995**).

Au début de cette épreuve, la souris a été placée au centre du dispositif expérimental. Elle peut ensuite se déplacer librement. La durée de séjour passée dans les bras protégés a été mesurée au cours de quatre phases consécutives de 5 min chacune.

VI.1.4.2.4. Test de Porsolt (test de la nage forcée)

Le test de Porsolt ou de la nage forcée, est un modèle d'immobilité comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (**Porsolt et al., 1977**). Le principe de ce test est de forcer la souris à nager dans une situation à laquelle elle ne peut s'échapper dans un bain d'eau tiède à 25 C°. Après une période initiale d'activité vigoureuse, elle finit par ne plus bouger du tout, ne faisant que les mouvements nécessaires pour garder la tête hors de l'eau, adoptant un comportement de désespoir.

Cette immobilité comportementale est le signe d'un état de désespoir dans lequel la souris a appris que la fuite est impossible et se résigne aux conditions expérimentales. Le but de ce test est de calculer le temps d'immobilité de chaque souris.

VI.1.4.3. Tests de mémoire

VI.1.4.3.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras

Mis au point par **Wan et al. (1997)**, le labyrinthe à 8 bras radial est généralement utilisé pour évaluer simultanément les performances de la mémoire de travail et de la mémoire de référence associés à des signaux de motivation (motivation alimentaire dans la plupart des cas). Cependant, ce paradigme nécessite un entraînement préalable (**Penley et al., 2013**).

VI.1.4.3.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Cette épreuve a été mise au point par **Olton et Feustle (1981)**. La souris a été testée dans un labyrinthe fermé à huit bras radial, dans lequel une des extrémités comportait un stimulus (nourriture). De ce faite, la souris devait chercher la nourriture au fond de chaque couloir, une

erreur était enregistrée si la souris visitait deux fois le même couloir. Quatre jours d'apprentissage ont été mis en place, permettant de calculer le nombre d'erreur effectué par la souris (visite de bras répétés) durant 5min/jour. Le test de mémoire spatiale de travail a été réalisé le 5^{ème} jour, durant une séance de 5min.

VI.1.4.3.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Lors de cette épreuve, seulement deux bras du labyrinthe radiaire ont été exploités. Un de ces deux bras était éclairé et contenait une récompense (nourriture). La souris a été placée dans le centre du labyrinthe et les deux bras ont été ouverts simultanément. Quatre jours d'apprentissage ont été mis en place, et le temps de séjour dans le bras éclairé avec nourriture a été mesuré durant 5min/jour. Le test de mémoire spatiale de référence conditionnée a été réalisé le 5^{ème} jour, durant une séance de 5min.

VI.1.4.3.1.3. Distinction de position

Ce test est caractérisé par l'utilisation de six bras dans un ordre alterné de bras appâté et non appâté. La souris a été déposée sur la plateforme centrale et les six bras ont été ouverts l'un après l'autre, trois avec nourriture (bras appâté) et les trois sans nourriture (bras non appâté). Le score a été comptabilisé à chaque fois que la souris visitait les bras appâtés, pendant 4 jours d'apprentissage, durant 5min/jour. Le test de distinction de position a été réalisé le 5^{ème} jour, durant une séance de 5min.

VI.1.4.3.2. Piscine de Morris

Ce test constitue l'un des plus utilisés pour évaluer les fonctions cognitives liées à la mémoire et à l'apprentissage chez les animaux dans une situation aversive (**Morris, 1984**). Cette épreuve permet d'examiner la mémoire de la souris, en utilisant ou non des indices distaux à retrouver la plate-forme immergée dans un bassin rempli d'eau tiède (25°C). Les performances d'apprentissage ont été évaluées sur la base de mesures du temps nécessaire pour atteindre la plate-forme, et ce laps de temps a tendance à diminuer au fil des essais. Les souris non atteintes de troubles neurologiques ont retrouvé la plate-forme en utilisant le chemin le plus court quel que soit leur point de départ (**Zerrouki et al., 2021**).

Le test de la référence de mémoire spatiale (MSR), est fondé sur la localisation de la plate-forme rendue invisible dans une eau trouble (colorée). L'animal, devrait s'appuyer sur des indices extra-labyrinthes, ainsi utiliser une stratégie fondée sur une représentation mentale de sa position. Concernant le test de la mémoire spatiale de travail (MST), la plate-forme était exposée et donc visible qui permet à la souris d'utiliser une stratégie de guidage.

VI.1.4.4. Histologie du cerveau

Au dénouement de l'expérimentation, les souris ont été anesthésiées par inhalation au diéther. Leurs cerveaux ont été réséqués dans leur totalité, et mis immédiatement dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

Les étapes du protocole expérimental de l'étude histologique ont été précédemment décrites (Axe II, Chapitre II, page 61-63).

VI.1.5. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne \pm standard de déviation (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23. Les données ont été analysées par comparaison des variances univariées (ANOVA) et multivariées (MANOVA) suivi de test post hoc établi par Tukey. Les $P \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs (** $P \leq 0,001$ hautement significatif, ** $P \leq 0,01$ très significatif et * $P \leq 0,05$ significatif).

VI.2. Résultats

VI.2.1. Evolution pondérale et consommation de solutions

VI.2.1.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

La moyenne de l'évolution pondérale enregistrée durant les 6 semaines qui ont précédé la période thérapeutique, et durant lesquelles l'administration du chlorure d'aluminium et le D-galactose a été effectuée, a révélé des poids corporels équivalents chez pratiquement tous les lots d'expérimentation, de l'ordre de 30 ± 2 g. Toutefois le groupe modèle Alzheimer (Alz-STD) a présenté une diminution significative ($p \leq 0,05$) de la masse corporelle comparativement au contrôle (C) (**Fig.48A**).

Durant les 6 semaines de la période thérapeutique, les résultats de l'évolution de la masse corporelle ont montré une augmentation significative chez le groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg (C-EP) en comparaison avec le groupe contrôle (C) ($p \leq 0,01$) et le groupe témoin (T-Alz) ($p \leq 0,001$). Quant aux autres groupes, ils ont révélé des moyennes de poids corporel pratiquement similaires (**Fig.48B**).

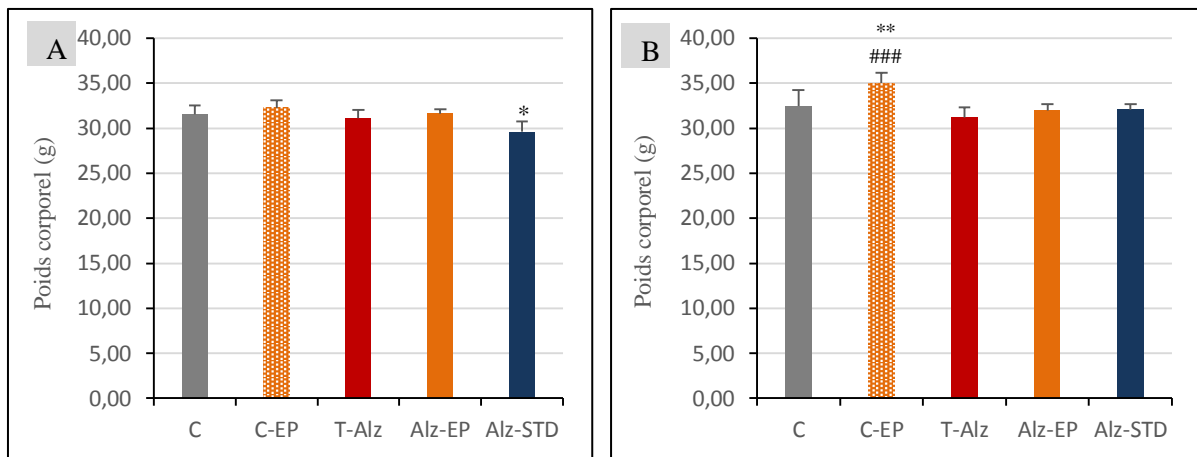


Figure 48 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01 comparativement au contrôle (C). ###P \leq 0.001 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

La moyenne du volume des solutions consommées a enregistré durant la période pré-thérapeutique (6 semaines) un intervalle de 210 à 230ml chez les lots d'expérimentation, à l'exception du groupe modèle Alzheimer (Alz-STD) qui a révélé une diminution significative (P \leq 0.05) du volume consommé par rapport au témoin (T-Alz) (Fig.49A).

En revanche durant la période thérapeutique (6 semaines), les groupes contrôle et modèle Alzheimer traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg (C-EP et Alz-EP respectivement) ont révélé des volumes de consommation d'eau très significativement diminués (P \leq 0.01) comparativement au témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) (Fig.49B).

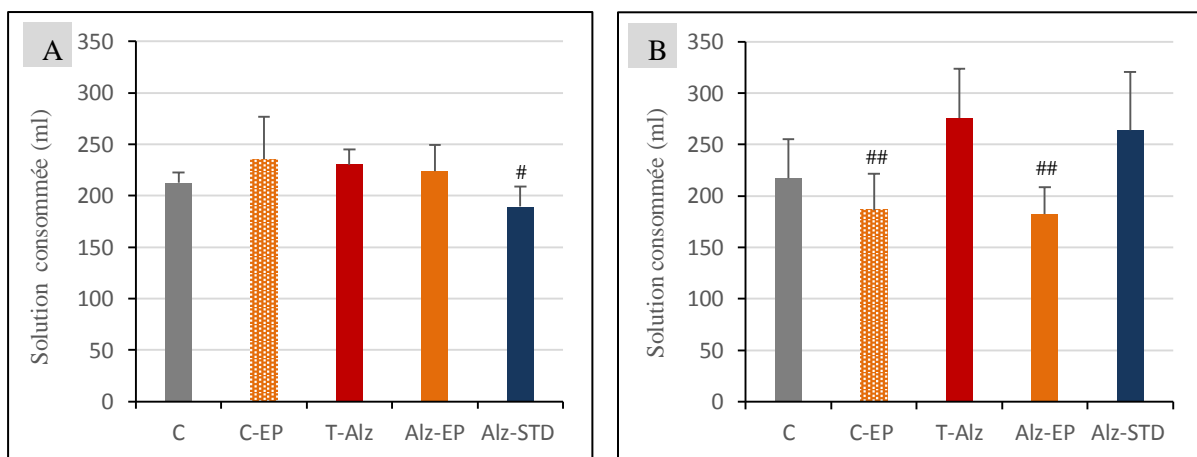


Figure 49 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la consommation de solution. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). #P \leq 0.05, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.1.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

Les résultats de la moyenne de l'évolution pondérale ont révélés chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) une augmentation très significative ($P \leq 0.01$) comparativement au groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz), durant la période thérapeutique (**Fig.50**).

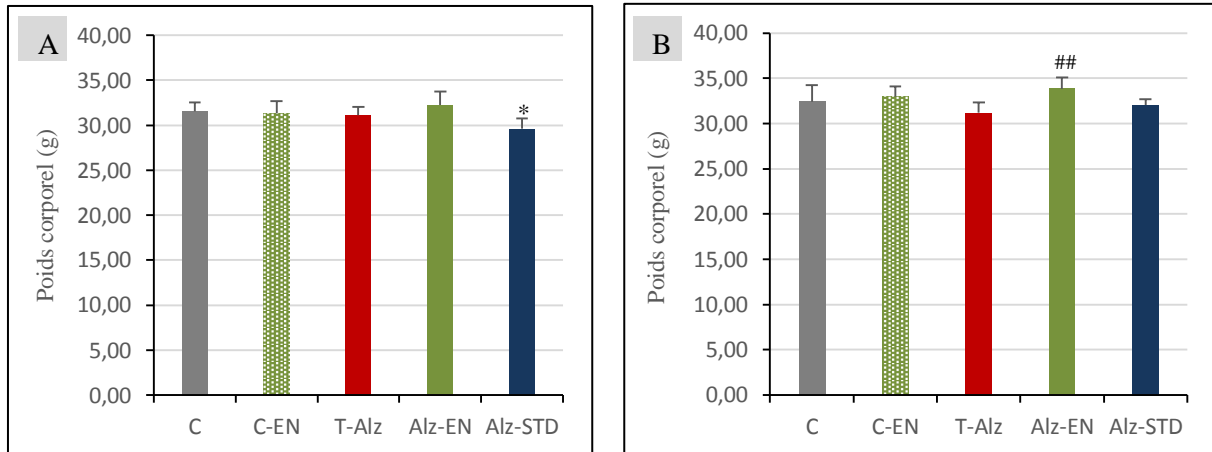


Figure 50 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$ comparativement au contrôle (C). ## $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz)

Les groupes contrôle (C-EN) et modèle Alzheimer (Alz-EN) traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg ont montré des volumes de consommation d'eau très significativement diminués ($P \leq 0.01$) comparativement au témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) (**Fig.51**).

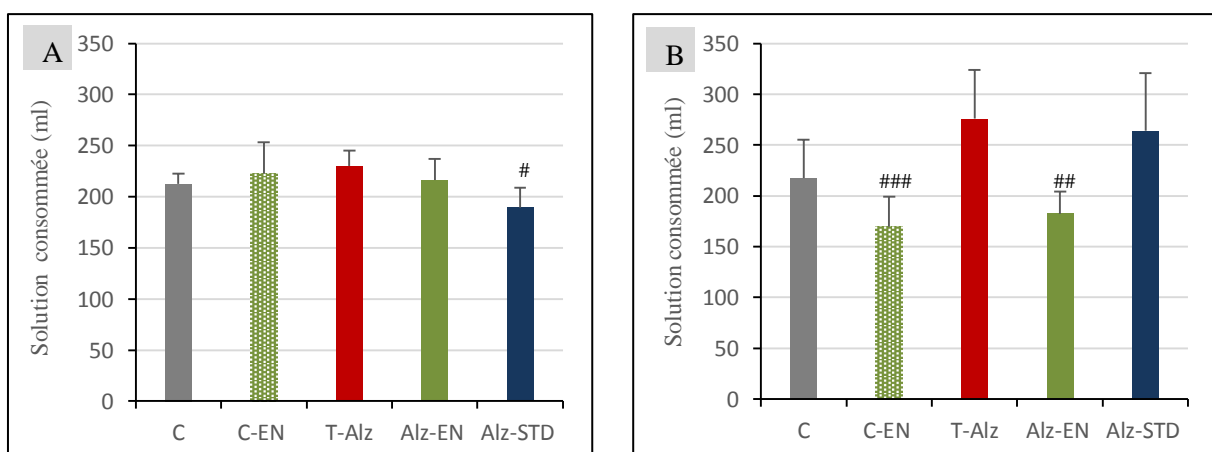


Figure 51 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la consommation de solution. A : période pré-thérapeutique. B : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz)

VI.2.2. Tests de comportement neurologique

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

VI.2.2.1.1. Activité locomotrice

Les résultats de l'activité locomotrice ont révélé après l'administration du chlorure d'aluminium/D-galactose (6 semaine), une intensité décroissante de l'activité au cours des 4 phases testées, chez pratiquement tous les groupes d'expérimentation à l'exception du groupe modèle Alzheimer (Alz-EP). Toutefois, cette hypoactivité a été plus marquée à la 4^{ème} phase chez tous les groupes modèles Alzheimer comparativement au contrôle (C) (**Fig.52A**).

D'autre part, ce test a montré, après la période thérapeutique, une diminution hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'activité locomotrice chez les groupes modèles Alzheimer traités (Alz-EP, Alz-STD) par rapport au groupe témoin (T-Alz) à la 3^{ème} phase. Cette même observation a été également constatée à la 4^{ème} phase, chez le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) et le groupe Alzheimer traité avec le donépézil (Alz-STD) comparativement au contrôle (C) (**Fig.52B**).

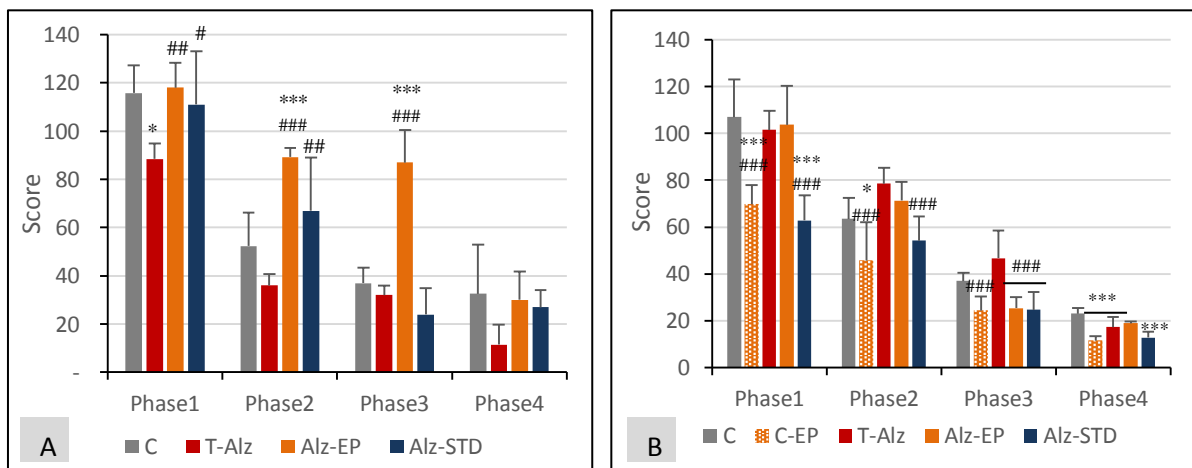


Figure 52 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.1.2. Test de curiosité (test de trous)

Les résultats du test de curiosité ont montré, avant la période thérapeutique, une régression de la curiosité chez tous les groupes modèles Alzheimer comparativement au contrôle (C), et ceci a été significativement marqué ($P \leq 0.001$) à la 3^{ème} phase (**Fig.53A**).

Par ailleurs, cette épreuve reproduite après l'administration de traitements, a révélé à la 2^{ème} et 3^{ème} phase, un léger rétablissement de curiosité chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) par rapport au contrôle (C) (**Fig.53B**)

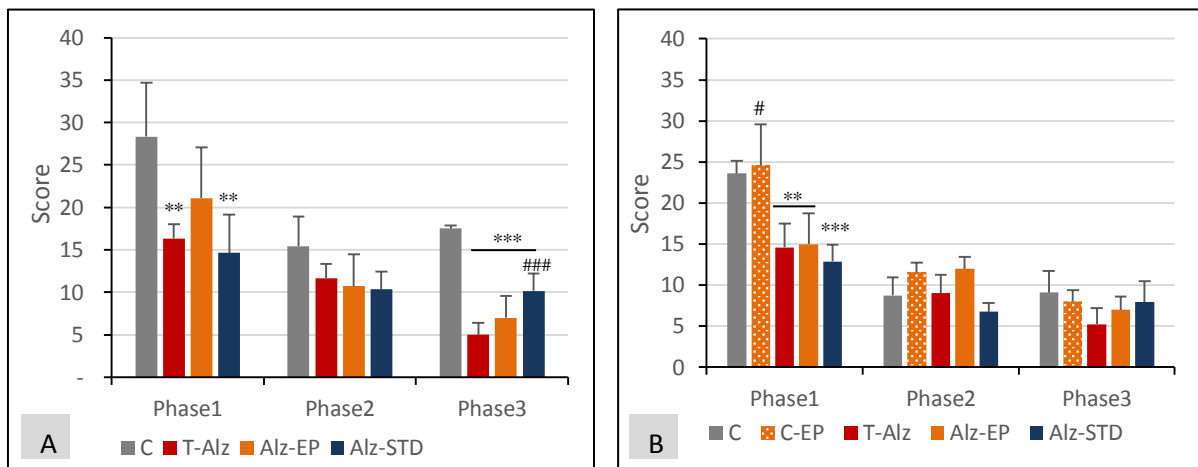


Figure 53 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0.05, ##P \leq 0.01, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.1.3. Epreuve d'anxiété

VI.2.2.1.3.1. Test de double compartiment noir/blanc

Les groupes modèles Alzheimer ont manifesté une préférence pour le compartiment éclairé, du dispositif de ce test. Cela a été traduit par une diminution hautement significative (P \leq 0.001) du temps de séjour dans le compartiment obscur en comparaison au contrôle (C) (**Fig.54A**).

En revanche, après la période thérapeutique, la durée de séjour dans le compartiment noir a été plus longue chez les groupes modèles Alzheimer traités (Alz-EP et Alz-STD) comparativement au témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) (**Fig.54B**).

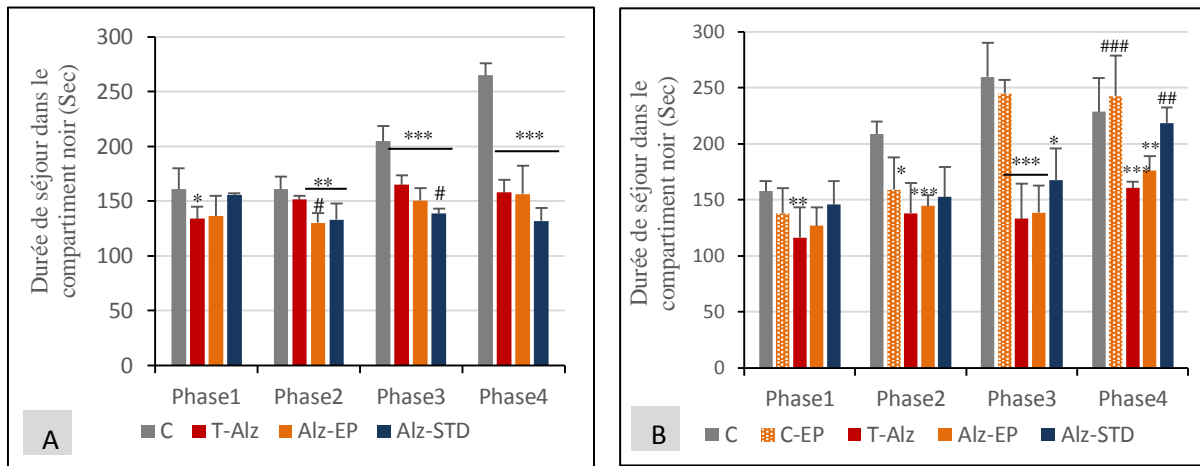


Figure 54 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du double compartiment noir/blanc). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0.05, ##P \leq 0.01, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.1.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée

Les résultats de ce test, ont révélé une prise de risque importante par les groupes modèles Alzheimer, après l'administration de l'AIC₃/D-galactose. En effet, la durée de séjour dans les bras protégés a été significativement réduite chez ces derniers comparativement au contrôle (C) (**Fig.55A**). D'autre part, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes (Alz-EP) a enregistré un temps de séjours presque similaire à celui du groupe témoin (T-Alz), alors que le groupe Alzheimer traité avec le donépézil (Alz-STD) a parcouru un temps plus long (**Fig.55B**).

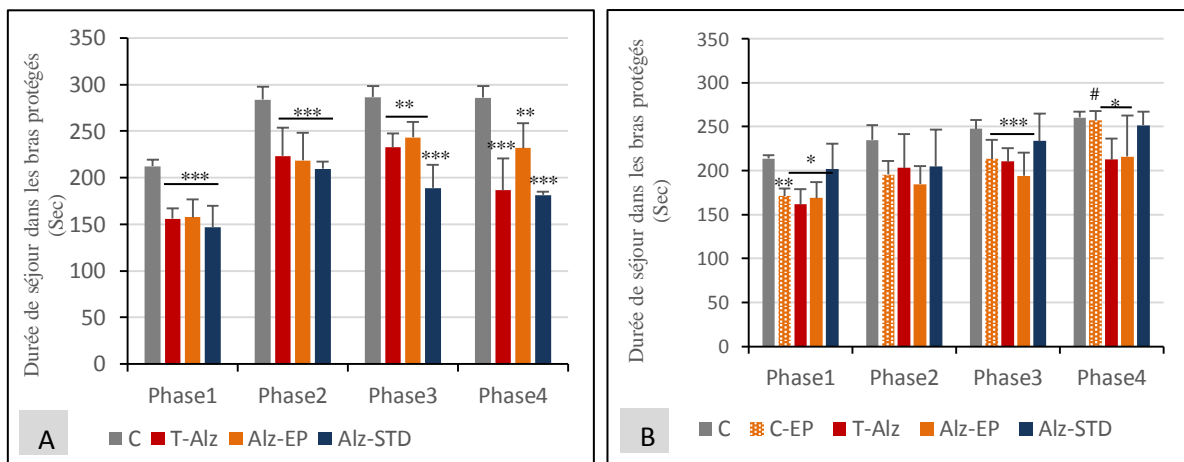


Figure 55 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0.05, ##P \leq 0.01, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.1.4. Test de Persolt (test de la nage forcée)

L'épreuve de la nage forcée a permis d'enregistrer un temps d'immobilité chez le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) significativement diminué ($P \leq 0.01$) en comparaison avec le groupe contrôle (C). Tandis que les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de pulpes (Alz-EP) et le donépézil (Alz-STD) ont affiché un temps supérieur à celui indiqué chez le groupe témoin (T-Alz) (**Fig.56**).

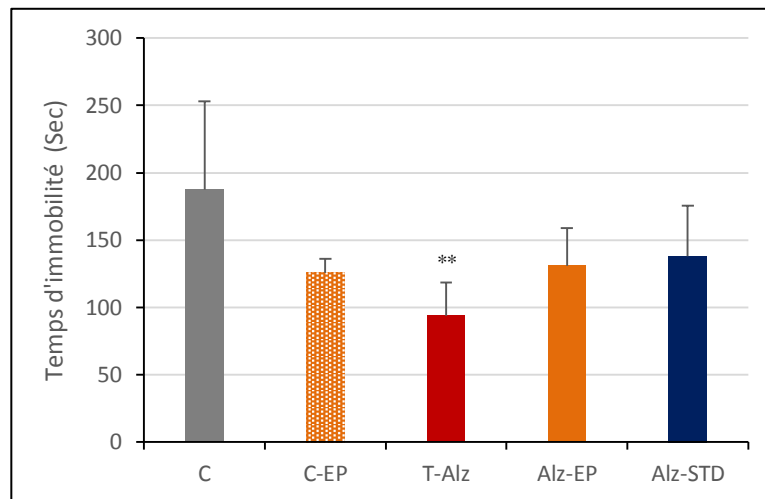


Figure 56 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). ** $P \leq 0.01$, comparativement au contrôle (C).

VI.2.2.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes**VI.2.2.2.1. Activité locomotrice**

L'administration de la combinaison $AlCl_3$ /D-galactose a induit chez les groupes modèles Alzheimer une diminution de l'activité locomotrice en comparaison au groupe contrôle (C) au cours des phases testées (**Fig.57A**).

Après la période thérapeutique, les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN) et le donépézil (Alz-STD) ont révélé une baisse hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'activité locomotrice par rapport au groupe témoin (T-Alz) à la 2^{ème} et 3^{ème} phase de cette épreuve. Alors que l'hypoactivité a été très marquée (hautement significative : $P \leq 0.001$) à la 4^{ème} phase chez les groupes modèles Alzheimer non traités et traités comparativement au contrôle (C) (**Fig.57B**).

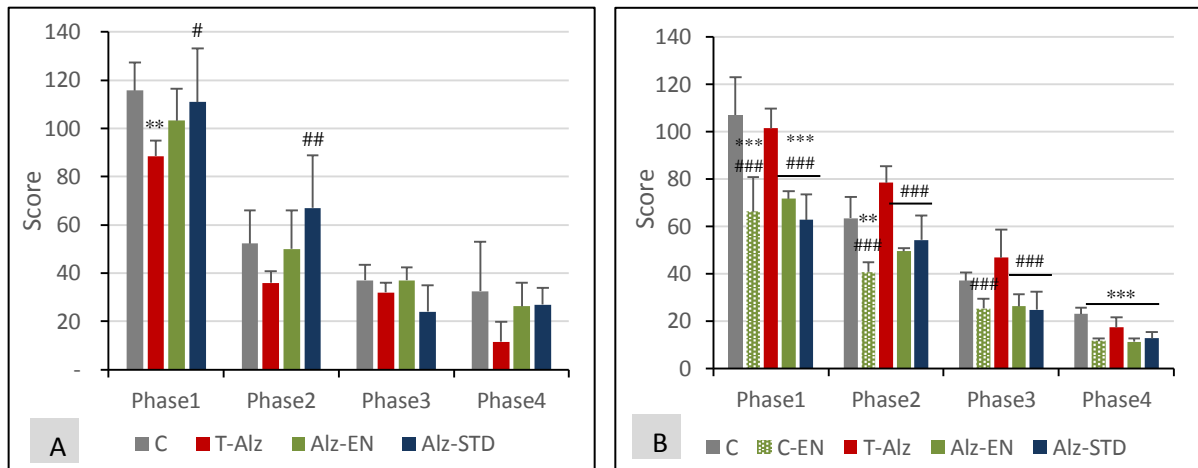


Figure 57 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.2. Test de curiosité (test de trous)

Les groupes modèles Alzheimer ont révélé une curiosité moins intense comparativement au groupe contrôle (C) (**Fig.58A**). En revanche ce comportement a été légèrement restauré chez le groupe (Alz-EN) après l'administration de l'extrait de noyaux à 250mg/kg (**Fig.58B**).

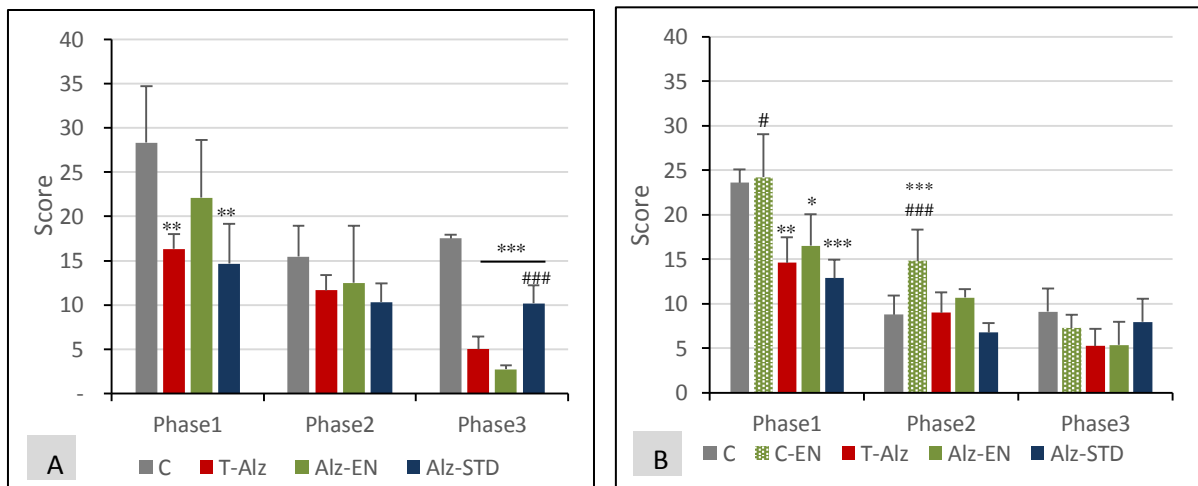


Figure 58 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.2.3. Epreuve d'anxiété**VI.2.2.2.3.1. Test de double compartiment noir/blanc**

Les groupes modèles Alzheimer ont été plus attirés par le compartiment éclairé où ils ont passé le plus de temps, comparativement au groupe contrôle (C), qui a passé un temps plus long dans le compartiment obscur (**Fig.59A**).

Par ailleurs, après l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes, le groupe (Alz-EN) a passé un temps de séjour significativement élevé dans le compartiment noir par rapport au groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz), et pratiquement similaire à celui indiqué chez le groupe contrôle (C) au cours des 4 phases (**Fig.59B**).

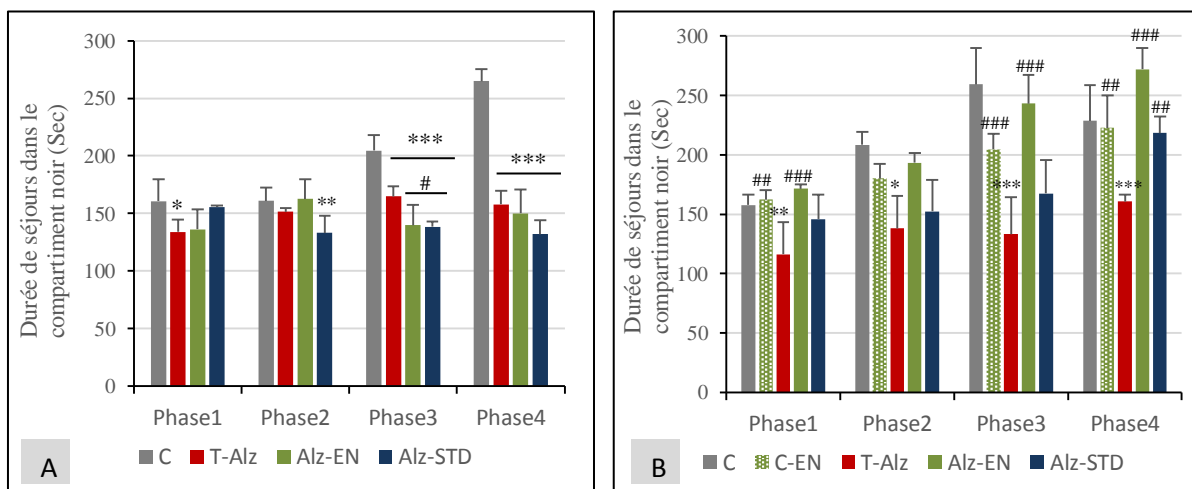


Figure 59 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du compartiment noir/blanc). **(A)** : période pré-thérapeutique. **(B)** : période post-thérapeutique. **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0.05, ##P \leq 0.01, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.2.3.2. Test de labyrinthe en croix surélevée

La durée de séjour dans les bras protégés enregistrée chez les groupes modèles Alzheimer a été significativement restreinte comparativement au groupe contrôle (C) lors des 4 phases réalisées (**Fig.60A**).

Toutefois, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) a indiqué à la 4^{ème} phase, un temps de séjour significativement long (P \leq 0.05) dans les bras protégés par rapport au groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) (**Fig.60B**).

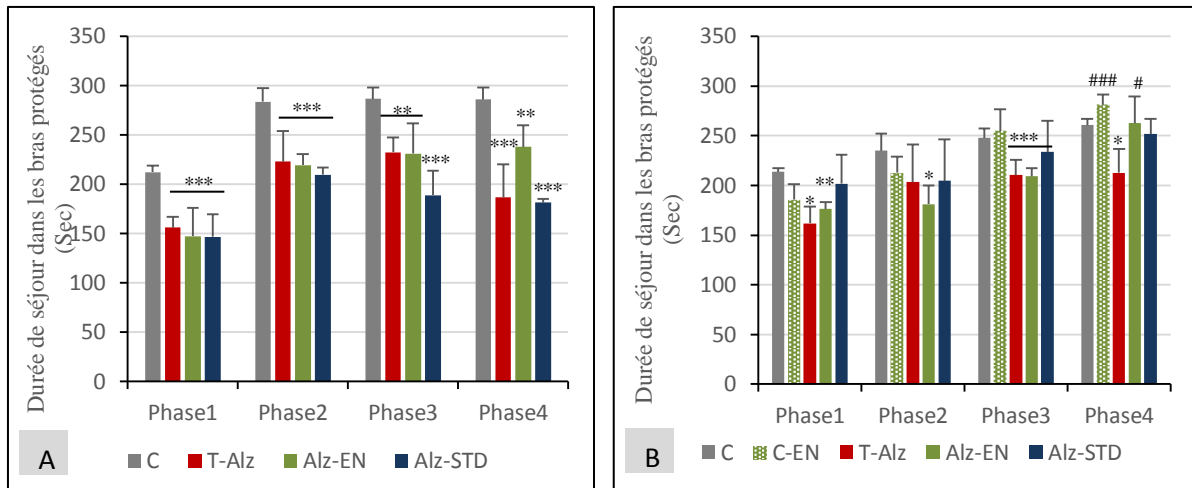


Figure 60 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ### $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.2.4. Test de Persolt (test de la nage forcée)

Les résultats du test de Persolt ont montré que le temps d'immobilité enregistré chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) était supérieur à celui indiqué par le groupe témoin (T-Alz). Par contre ce laps de temps est resté néanmoins, relativement inférieur en le comparant au groupe contrôle (C) (Fig.61).

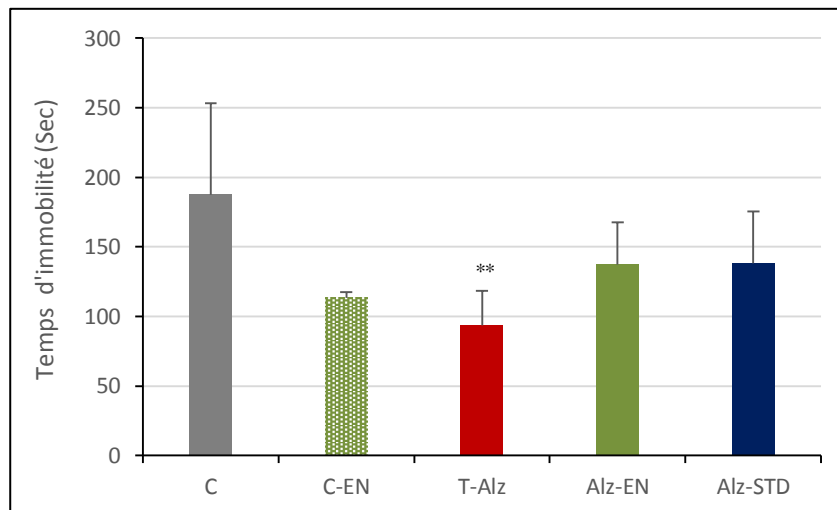


Figure 61 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt) après la période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ### $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.3. Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique**VI.2.3.1. Phase 1**

Dans le but d'établir des relations entre les différents tests de comportement neurologique effectués, il était intéressant de réaliser des analyses statistiques descriptives à deux dimensions. D'après les résultats de ces tests à la 1^{ère} phase, il n'existe pratiquement aucune relation entre les tests de l'activité locomotrice, la curiosité et les épreuves d'anxiété (double compartiment noir/blanc et le labyrinthe en croix surélevée). A l'exception d'une faible corrélation significative ($P \leq 0.05$) entre le test de curiosité et celui de la croix surélevée (**Tabl.24**).

Tableau 24 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 1^{ère} phase

Test	Période	Activité locomotrice	curiosité	Compartiment noir/blanc	Croix surélevée
Activité locomotrice	Pré-thérapeutique	1			
	Post-thérapeutique	1			
curiosité	Pré-thérapeutique	0,105	1		
	Post-thérapeutique	-0,079	1		
Compartiment noir/blanc	Pré-thérapeutique	0,198	0,128	1	
	Post-thérapeutique	-0,273	0,250	1	
Croix surélevée	Pré-thérapeutique	0,092	0,593*	0,260	1
	Post-thérapeutique	-0,043	0,126	0,277	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$).

VI.2.3.2. Phase 2

D'après les résultats observés dans le tableau 25 il existe une faible corrélation négative et significative ($P \leq 0.05$) entre l'activité locomotrice/curiosité ($r = -0,437$), et l'activité locomotrice/double compartiment noir et blanc ($r = -0,531$). Il a été également démontré une faible corrélation positive et significative ($P \leq 0.05$) entre le test de curiosité/le labyrinthe de la croix surélevée ($r = 0.501$)

Tableau 25 : Corrélations bivariées entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 2^{ème} phase

Test	Période	Activité locomotrice	curiosité	Compartiment noir/blanc	Croix surélevée
Activité locomotrice	Pré-thérapeutique	1			
	Post-thérapeutique	1			
curiosité	Pré-thérapeutique	-0,437*	1		
	Post-thérapeutique	-0,295	1		
Compartiment noir/blanc	Pré-thérapeutique	-0,531**	0,253	1	
	Post-thérapeutique	-0,351*	0,109	1	
Croix surélevée	Pré-thérapeutique	-0,181	0,501*	0,344	1
	Post-thérapeutique	-0,156	-0,143	0,275	1

VI.2.3.3. Phase 3

Les résultats exprimés dans le tableau 26 ont démontré une forte relation positive et significative ($P \leq 0.01$) entre les tests de double compartiment noir et blanc/curiosité ($r = 0,707$) et double compartiment /le labyrinthe de la croix surélevée ($r = 0,657$).

Tableau 26 : Corrélations bivariées entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 3^{ème} phase

Test	Période	Activité locomotrice	curiosité	Compartiment noir/blanc	Croix surélevée
Activité locomotrice	Pré-thérapeutique	1			
	Post-thérapeutique	1			
curiosité	Pré-thérapeutique	-0,141	1		
	Post-thérapeutique	-0,012	1		
Compartiment noir/blanc	Pré-thérapeutique	-0,061	0,707**	1	
	Post-thérapeutique	-0,239	0,300	1	
Croix surélevée	Pré-thérapeutique	0,263	0,399*	0,657**	1
	Post-thérapeutique	0,05	0,290	0,275	1

VI.2.3.4. Phase 4

Une forte corrélation positive ($r = 0,764$) et très significative ($P \leq 0.01$) a été constatée entre les deux tests de l'épreuve d'anxiété effectués lors de notre expérimentation ; double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée (**Tab.27**).

Tableau 27 : Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique (Activité locomotrice, curiosité, double compartiment noir/blanc et le labyrinthe de la croix surélevée) à la 4^{ème} phase

Test	Période	Activité locomotrice	Compartiment noir/blanc	labyrinthe en croix surélevée
Activité locomotrice	Pré-thérapeutique	1		
	Post-thérapeutique	1		
Compartiment noir/blanc	Pré-thérapeutique	0,303	1	
	Post-thérapeutique	-0,348*	1	
labyrinthe en croix surélevée	Pré-thérapeutique	0,492*	0,764**	1
	Post-thérapeutique	-0,342*	0,555**	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$), ***Corrélation hautement significative ($p \leq 0.001$)

VI.2.4. Tests de mémoire**VI.2.4.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes****VI.2.4.1.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras****VI.2.4.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)**

Après l'exposition à l'AlCl₃/D-galactose durant les 45 jours, les groupes modèles Alzheimer ont entrepris un nombre d'erreur significativement élevé comparativement au contrôle (C) durant pratiquement les 4 jours d'apprentissage, ainsi que le 5^{ème} jour du test (**Fig. 62A**).

Lors des épreuves déroulées après la période thérapeutique (45 jours), Le nombre de visites répétées enregistré chez le groupe témoin modèle Alzheimer (T-Alz) a été significativement supérieur par rapport au groupe contrôle (C) durant les 4 jours d'apprentissage. Cette augmentation s'est révélée hautement significative ($P \leq 0.001$) le jour du test (5^{ème} jours).

Toutefois, les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes (Alz-EP) et le donépézile (Alz-STD) ont réalisé pratiquement moins d'erreur en comparaison au groupe témoin (T-Alz) durant les jours d'apprentissage. Le test du 5^{ème} jour a mentionné une diminution hautement

significative ($P \leq 0.001$) du nombre de visite répétée chez ces groupes Alzheimer traités par rapport au témoin (**Fig.62B**).

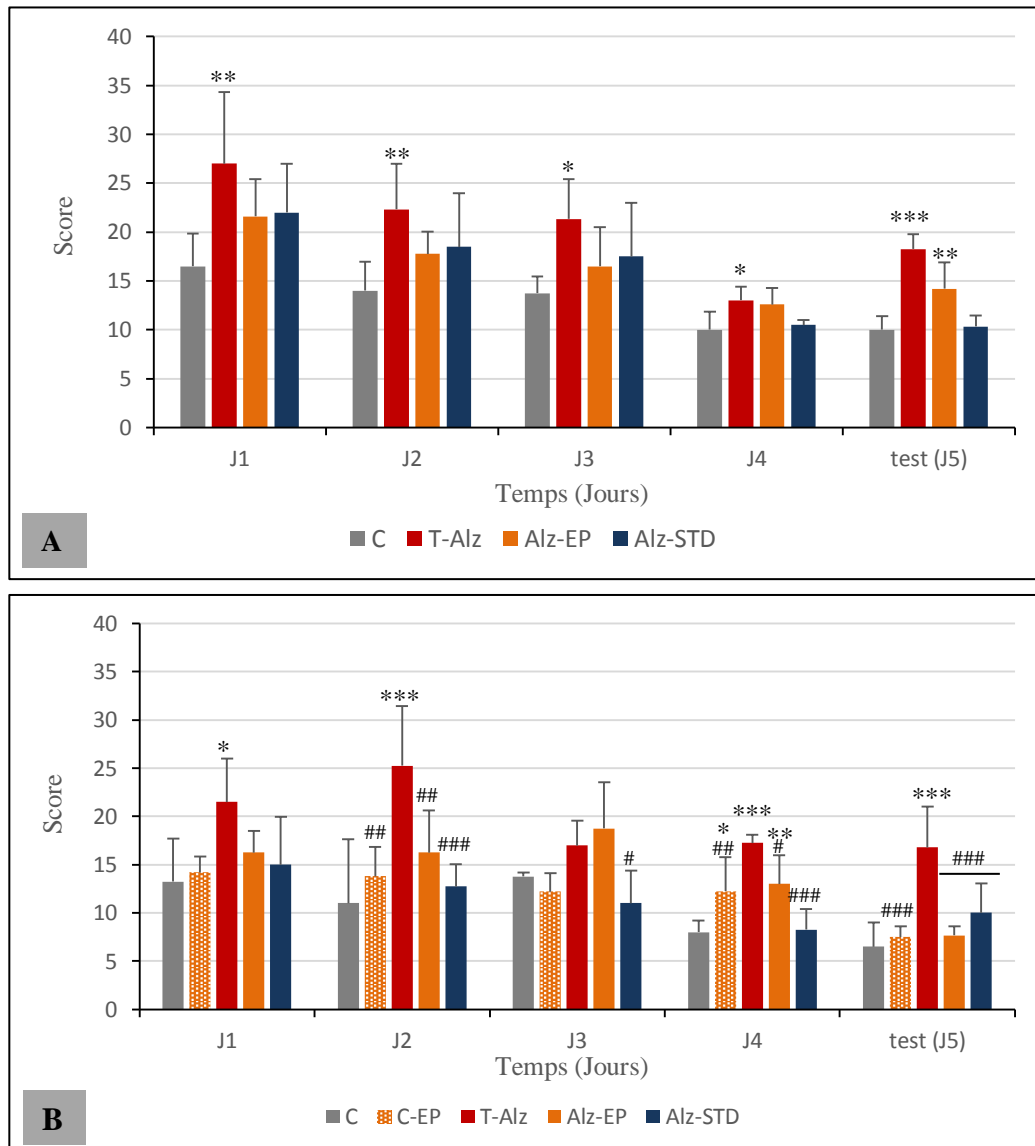


Figure 62 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donepezil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.1.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Avant d'entamer le traitement, tous les groupes modèles Alzheimer ont manifesté une préférence pour le bras éclairé qui contient de la nourriture comparativement au groupe contrôle (C) durant les 4 jours d'apprentissage. Cependant lors du test, une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) du temps de séjour dans le bras éclairé a été enregistrée chez les groupes

modèle Alzheimer (Alz-EP, Alz-EN) à l'exception du groupe (T-Alz) par rapport au contrôle (C) (**Fig.63A**).

Après la période thérapeutique, les groupes modèles Alzheimer traités (Alz-EP et Alz-STD) et le groupe témoin (T-Alz) ont indiqué un temps de séjour dans le bras éclairé pratiquement proche de celui enregistré chez le groupe contrôle (C) pendant les jours d'essai. En revanche une élévation hautement significative ($P \leq 0.001$) du temps de séjour dans le bras éclairé a été indiquée chez le groupe témoin modèle Alzheimer (T-Alz) par rapport au contrôle (C) (**Fig.63B**).

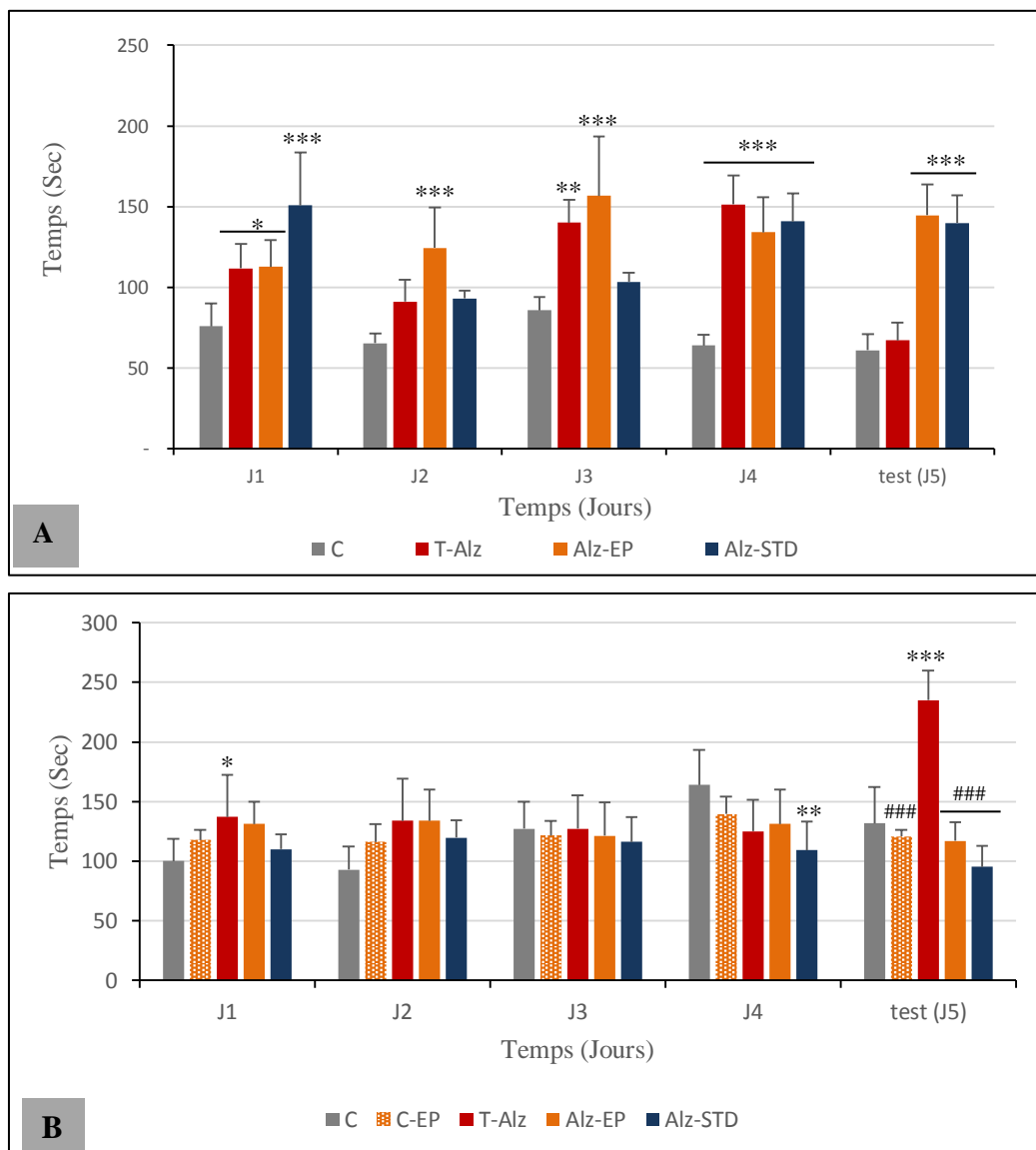


Figure 63 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée). (**A**) : période pré-thérapeutique. (**B**) : période post-thérapeutique. **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donepezil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.1.1.3. Distinction de position

Les groupes modèles Alzheimer (T-Alz, Alz-STD) ont enregistré moins de visites des bras appâtés comparativement au groupe contrôle (C), mis à part le groupe Alzheimer (Alz-EP) pendant les 4 jours d'apprentissage. Alors que durant le test (5^{ème} jour), le score enregistré a été pratiquement identique entre les groupes Alzheimer et le contrôle (C) (**Fig.64A**).

Par ailleurs, le score obtenu des visites des bras appâtés a relevé des valeurs supérieures chez les groupes du témoin modèle Alzheimer (T-Alz) et du groupe Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes (Alz-EP) au cours des 4 jours d'essai. Cette observation a été également constatée le jour du test (**Fig.64B**).

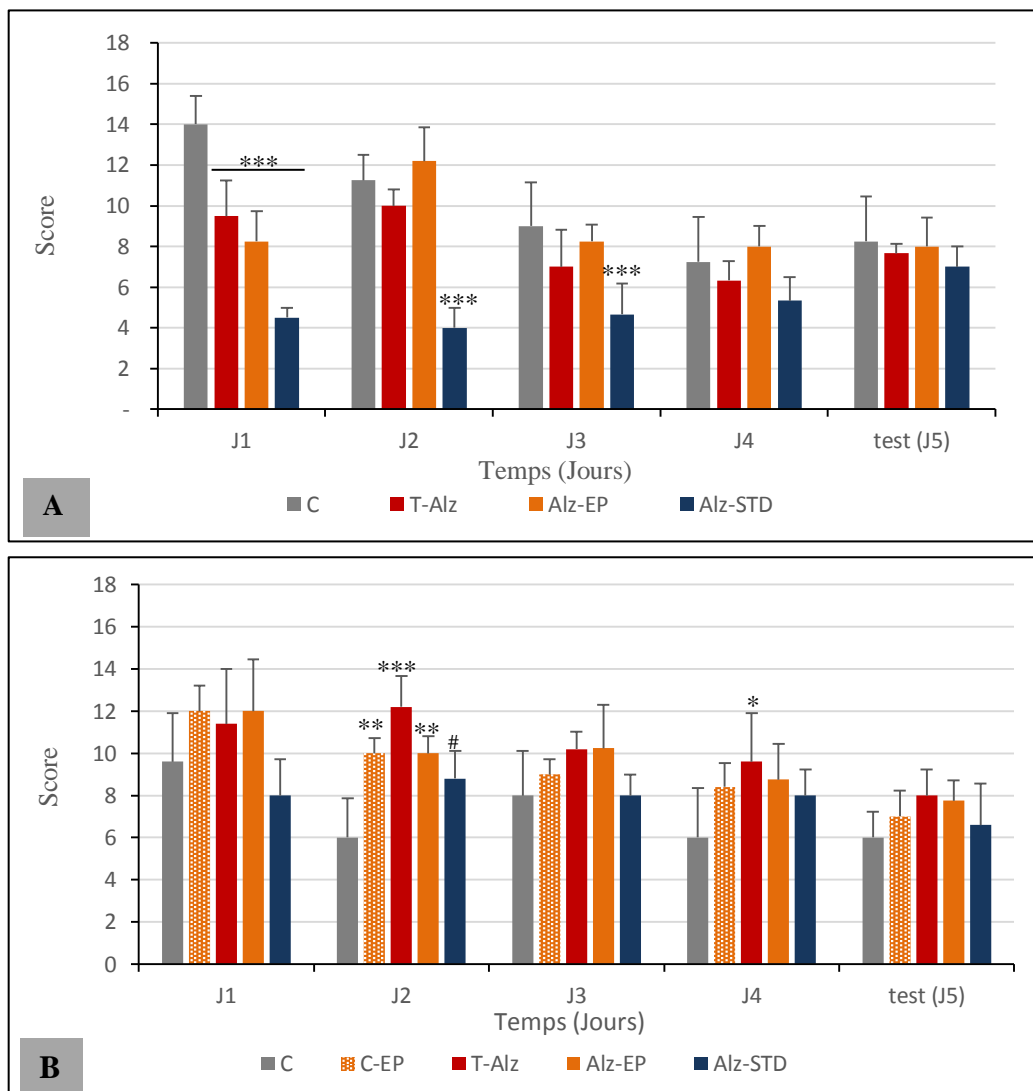


Figure 64 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Distinction de position). (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période post-thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0,05, **P \leq 0,01, ***P \leq 0,001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0,05, ##P \leq 0,01, ###P \leq 0,001 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.1.2. Piscine de Morris**VI.2.4.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST)**

Les résultats de cette épreuve ont montré une durée significativement élevée pour l'atteinte de la plateforme visible par le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) en comparaison au groupe contrôle (C) au cours des 4 jours d'apprentissage, ainsi que le jour du test ($P \leq 0.001$). En revanche les groupes Alzheimer traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg (Alz-EP) et du Donépézil (Alz-STD) ont indiqué un laps de temps significativement réduit ($P \leq 0.001$) pour arriver à la plateforme visible par rapport au groupe témoin (T-Alz) au cours du 1^{er} et du 4^{ème} jour d'apprentissage, ceci a été également observé lors du test (5^{ème} jour) (**Fig.65**).

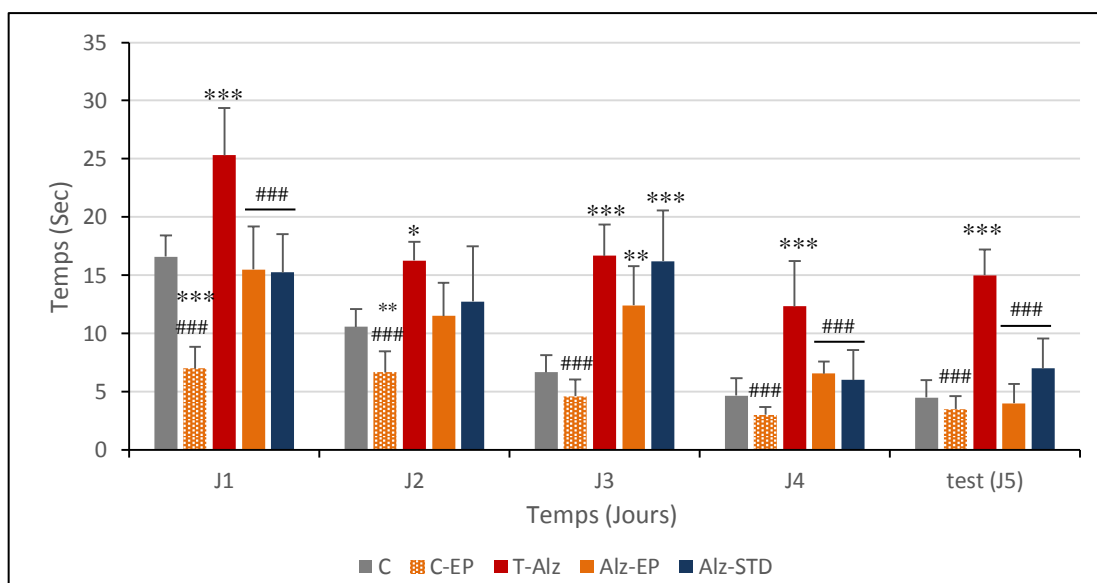


Figure 65 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.1.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Dès le début de l'apprentissage de cette épreuve, le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) a parcouru un temps significativement long ($P \leq 0.001$) pour trouver la plateforme invisible comparativement au groupe contrôle (C). Cette durée de temps a diminué au fur et à mesure de l'apprentissage des souris, mais elle est restée toujours aussi élevée ($P \leq 0.001$) jusqu'au jour du test (5^{ème} jour).

Concernant les groupes Alzheimer traités avec l'extrait de pulpes de dattes (Alz-EP) et le produit de référence (Alz-STD), ils ont indiqué une durée d'itinéraire nettement plus courte

($P \leq 0.001$) pour retrouver la plateforme invisible en comparaison avec le groupe témoin de la maladie (T-Alz), au cours des 4 jours d'apprentissage. Ce laps de temps était très rapproché de celui parcouru par le groupe contrôle (C) (**Fig.66**).

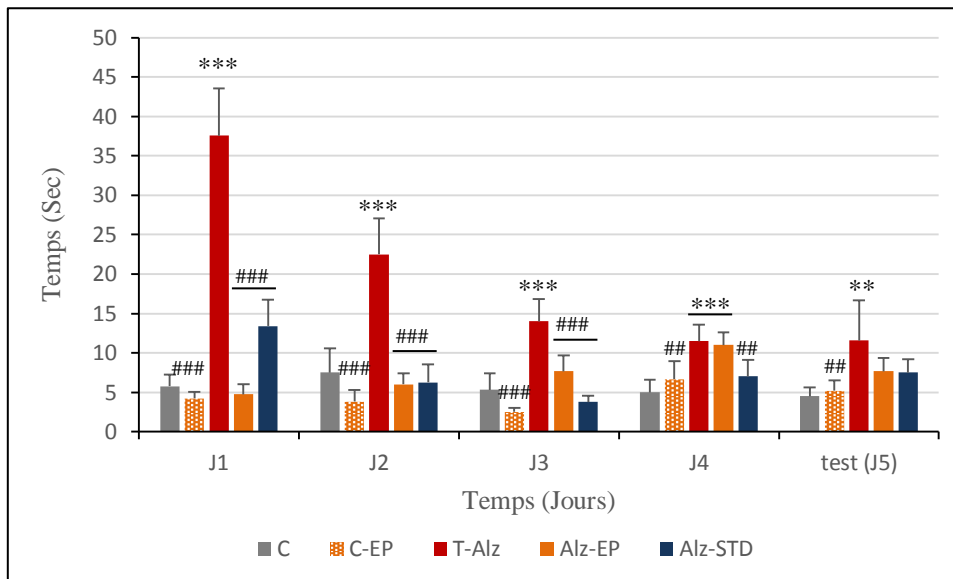


Figure 66 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)). C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

VI.2.4.2.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras

VI.2.4.2.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Avant d'entamer le traitement, les résultats du test de mémoire spatiale de travail ont indiqué un nombre d'erreur significativement supérieur chez tous les groupes modèles Alzheimer par rapport au contrôle (C), et ceci durant les 4 jours d'apprentissage, en plus du test (**Fig.67A**).

Après l'administration de l'extrait de noyaux de dattes pendant 45 jours, le groupe (Alz-EN) a réalisé un score (nombre de visites répétées) significativement diminué ($P \leq 0.001$) comparativement au témoin (T-ALZ) dès le 2^{ème} jour d'apprentissage, jusqu'au jour de test (5^{ème} jour) (**Fig. 67B**).

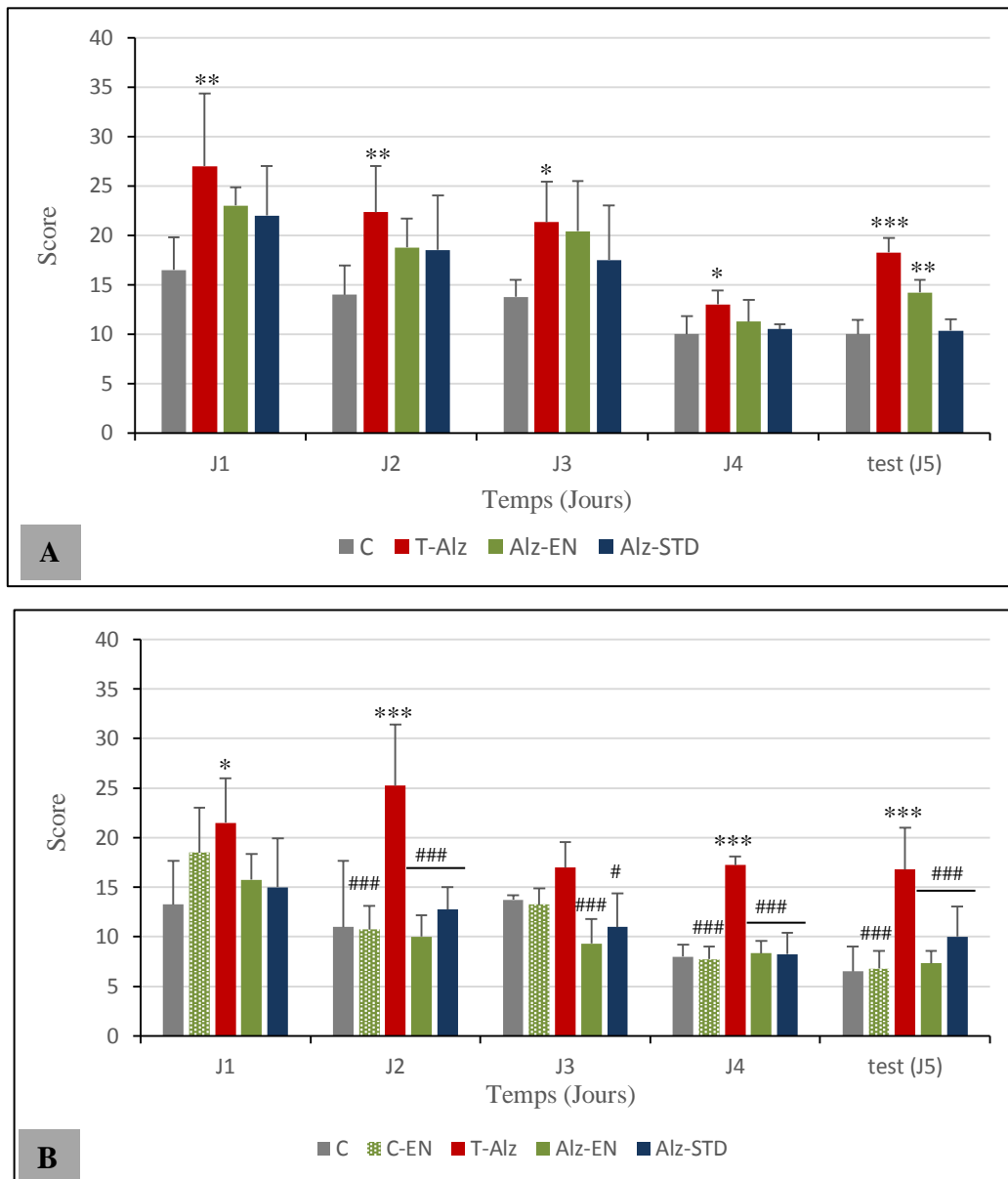


Figure 67 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). **(A)** : période pré-thérapeutique. **(B)** : période post-thérapeutique. **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.2.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

L'épreuve de la mémoire spatiale de référence (MSR) a permis de révéler une attirance de tous les groupes Alzheimer vers le bras lumineux contenant la nourriture en comparaison avec le groupe contrôle (C) pendant les 4 jours d'apprentissage et le test (**Fig.68A**).

Toutefois, après les 45 jours de traitement avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, le groupe (Alz-EN) a manifesté moins de préférence pour le bras éclairé durant les 4 jours

d'apprentissage par rapport au test précédent (pré-thérapeutique). Le temps de séjour dans le bras éclairé a été significativement réduit chez le groupe Alzheimer traité (Alz-EN) comparativement au groupe témoin de la maladie (T-Alz) lors du test final (5^{ème} jour) (**Fig.68B**).

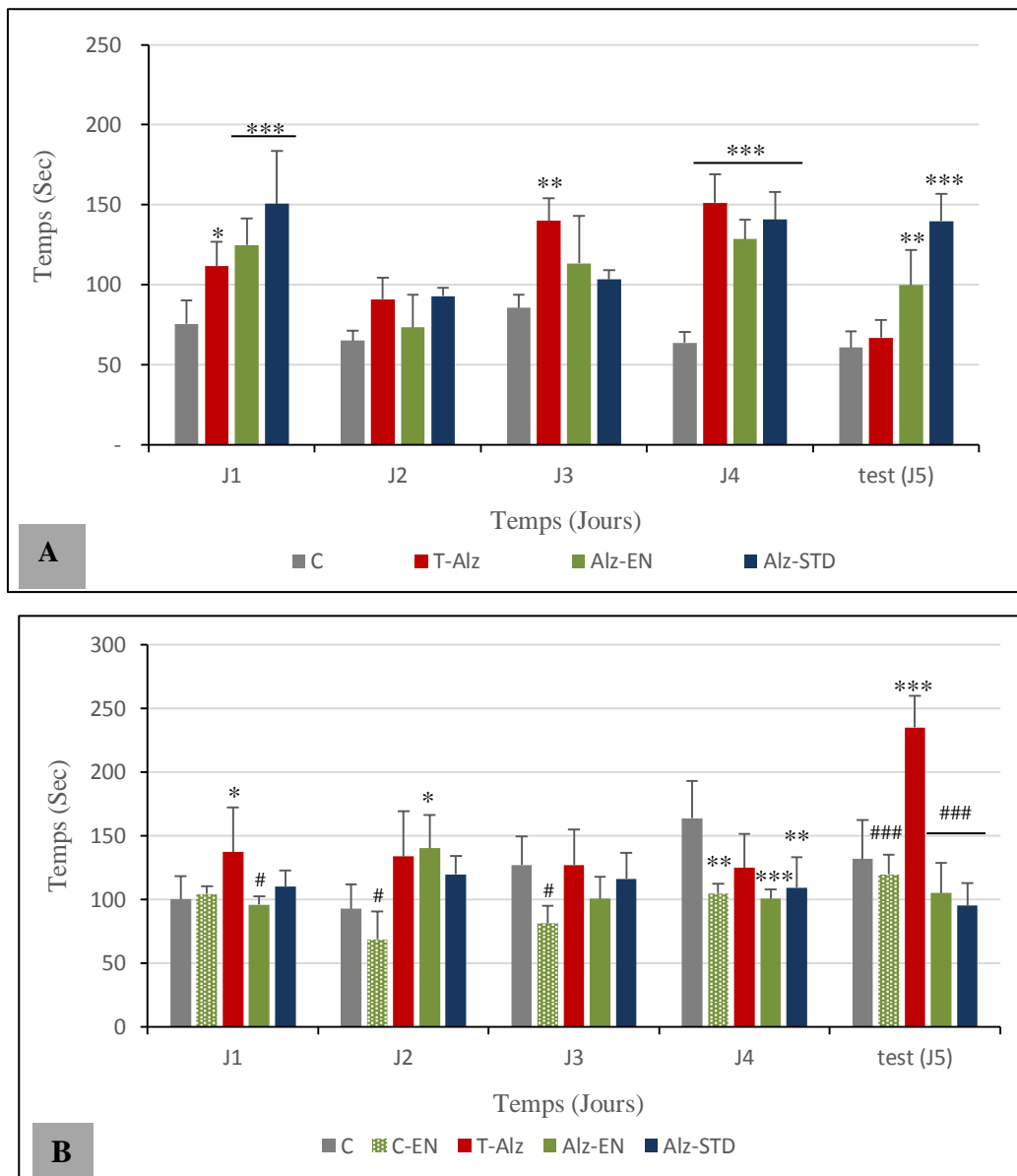


Figure 68 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée). **(A)** : période pré-thérapeutique. **(B)** : période post-thérapeutique. **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.2.1.3. Distinction de position

Les résultats de cette épreuve ont indiqué un nombre de visites des bras appâtés restreint chez les groupes modèles Alzheimer par rapport au groupe contrôle (C) au cours de l'apprentissage.

Alors que lors du test (5^{ème} jour), le groupe modèle Alzheimer (Alz-EN) a manifesté plus d'intérêt pour les bras appâtés comparativement au groupe contrôle (C) (**Fig.69A**).

Par ailleurs, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN) a enregistré un score (nombre de visites des bras appâtés) plus élevé par rapport au groupe contrôle (C), et presque similaire au groupe témoin (T-Alz) au cours de l'apprentissage. Cependant, une diminution de ce score a été indiquée lors du test (5^{ème} jour) (**Fig.69B**).

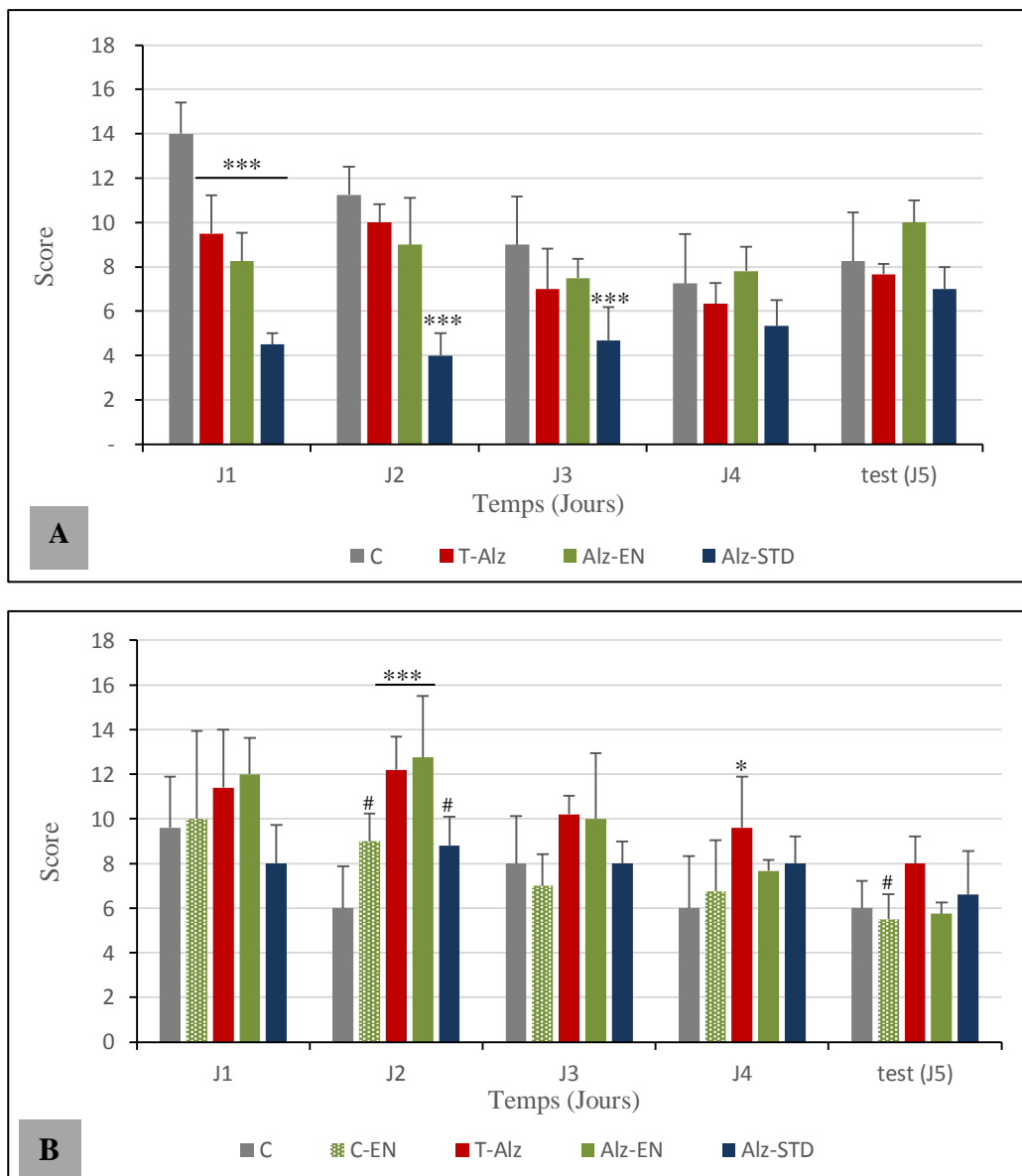


Figure 69 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Distinction de position). **(A)** : période pré-thérapeutique. **(B)** : période post-thérapeutique. **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.2.2. Piscine de Morris**VI.2.4.2.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST)**

A propos du groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN), les résultats de la piscine de Morris (MSR) ont montré un laps de temps significativement restreint ($P \leq 0.001$) pour aboutir à la plateforme visible comparativement au groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) durant l'apprentissage et le jour du test. Cette durée réduite était presque similaire à celle parcourue par le groupe contrôle (C) lors du 5^{ème} jour du test (**Fig.70**).

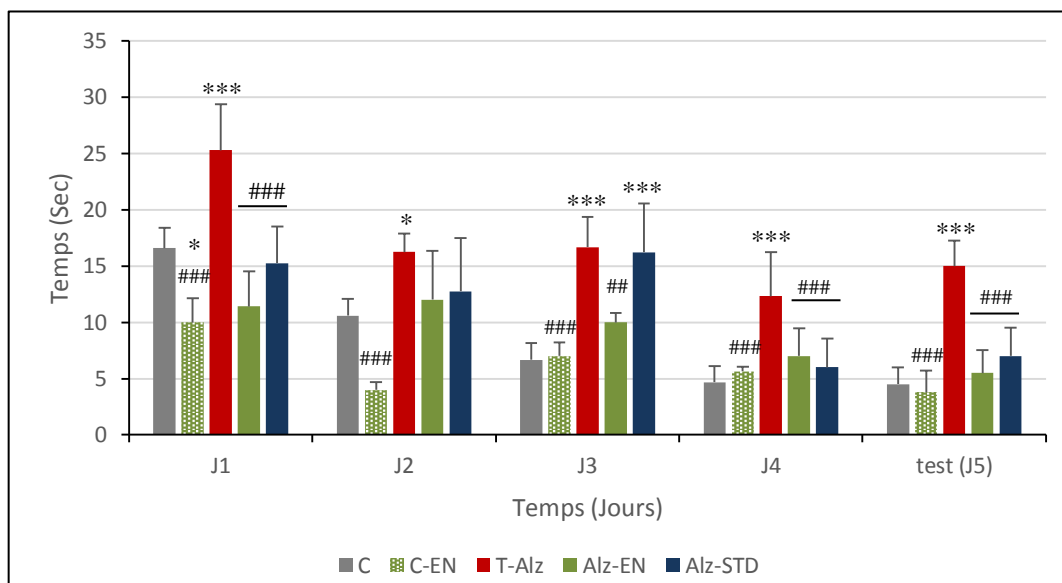


Figure 70 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)). C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ comparativement au contrôle (C). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.4.2.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Dans l'épreuve de la piscine de Morris, les résultats du test de la mémoire spatiale de référence conditionnée évoquent pratiquement les mêmes constatations relevées par le test spatial de travail. En effet, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux à 250mg/kg (Alz-EN) ont présenté une durée de temps significativement courte ($P \leq 0.001$) pour atteindre la plateforme invisible en comparaison avec le groupe témoin (T-Alz) durant les jours d'apprentissage et le test final (5^{ème} jour) (**Fig.71**).

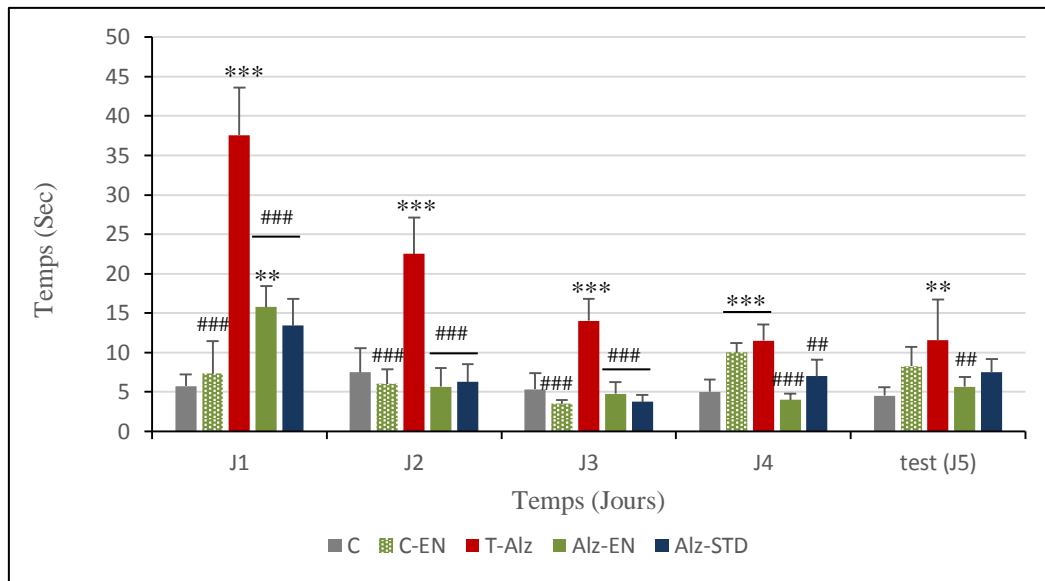


Figure 71 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)). C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). *P \leq 0.05, **P \leq 0.01, ***P \leq 0.001 comparativement au contrôle (C). #P \leq 0.05, ##P \leq 0.01, ###P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Alz).

VI.2.5. Corrélation bivariée entre les tests de comportement neurologique

VI.2.5.1. 1^{er} Jour d'apprentissage

Selon les résultats de la corrélation linéaire entre les tests neurologiques effectués lors de notre étude, il existe une forte relation négative et significative entre le test de la mémoire spatiale de référence conditionnée et le test de la distinction de position (MSR/Dsitinction de position : $r = -0,736$) lors du 1^{er} jour d'apprentissage avant la période thérapeutique.

Une faible relation positive existe également entre les deux tests de la piscine de Morris (MST/MSR : $r = 0,672$) après la période thérapeutique (**Tab.28**).

Tableau 28 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au cours du 1^{er} jour d'apprentissage

Test	Période	MST	MSR	Distinction de position	Morris MST	Morris MSR
MST	Pré-thérapeutique	1				
	Post-thérapeutique	1				
MSR	Pré-thérapeutique	0,300	1			
	Post-thérapeutique	0,265	1			
Distinction de position	Pré-thérapeutique	-0,212	-0,736**	1		
	Post-thérapeutique	0,083	-0,029	1		
Morris MST	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	
	Post-thérapeutique	0,289	0,263	-0,140	1	
Morris MSR	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	-
	Post-thérapeutique	0,490*	0,273	0,059	0,672**	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$). **Corrélation très significative ($p \leq 0.01$)

VI.2.5.2. 2^{ème} jour d'apprentissage

Selon les résultats exprimés dans le tableau 29, de fortes corrélations positives et significatives existent lors des épreuves en période post-thérapeutiques, entre les tests de la piscine de Morris (MST/MSR : $r = 0,793$), et la piscine de MorrisMSR/labyrinthe à 8 bras MST ($r = 0,663$).

Tableau 29 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au 2^{ème} jour

Test	Période	MST	MSR	Distinction de position	Morris MST	Morris MSR
MST	Pré-thérapeutique	1				
	Post-thérapeutique	1				
MSR	Pré-thérapeutique	0,198	1			
	Post-thérapeutique	0,235	1			
Distinction de position	Pré-thérapeutique	-0,079	0,240	1		
	Post-thérapeutique	0,391	0,458*	1		
Morris MST	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	
	Post-thérapeutique	0,385	0,484*	0,267	1	
Morris MSR	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	-
	Post-thérapeutique	0,663**	0,180	0,320	0,793*	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$). **Corrélation significative ($p \leq 0.005$).

VI.2.5.3. 3^{ème} jour d'apprentissage

Au cours du 3^{ème} jour d'apprentissage, aucune relation forte n'apparaît entre les tests de mémoire, à l'exception de faibles corrélations positives et significatives entre les tests de la piscine de Morris (MST/MSR : $r = 0,544$), et la piscine de Morris MSR/labyrinthe à 8 bras MST ($r = 0,578$) (**Tab.30**).

Tableau 30 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au 3^{ème} jour

Test	Période	MST	MSR	Distinction de position	Morris MST	Morris MSR
MST	Pré-thérapeutique	1				
	Post-thérapeutique	1				
MSR	Pré-thérapeutique	0,087	1			
	Post-thérapeutique	0,147	1			
Distinction de position	Pré-thérapeutique	-0,154	0,012	1		
	Post-thérapeutique	0,430*	0,203	1		
Morris MST	Pré-thérapeutique	-	-	-	1	
	Post-thérapeutique	0,307	0,117	0,242	1	
Morris MSR	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	1
	Post-thérapeutique	0,578*	0,209	0,429*	0,544*	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$).**VI.2.5.4. 4^{ème} jour d'apprentissage**

Au cours du 4^{ème} jour d'apprentissage, aucune relation forte n'existe entre les tests de mémoire (Tab.31).

Tableau 31 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au 4^{ème} jour

Test	Période	MST	MSR	Distinction de position	Morris MST	Morris MSR
MST	Pré-thérapeutique	1				
	Post-thérapeutique	1				
MSR	Pré-thérapeutique	0,500*	1			
	Post-thérapeutique	0,028	1			
Distinction de position	Pré-thérapeutique	0,204	-0,172	1		
	Post-thérapeutique	0,433*	-0,266	1		
Morris MST	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	
	Post-thérapeutique	0,477*			1	
Morris MSR	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	-
	Post-thérapeutique	0,480*	-0,096	-0,197	0,487*	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$).**VI.2.5.5. Jour du test (5^{ème} jour)**

D'après les résultats statistiques bidimensionnels, il existe de fortes corrélations positives et significatives entre les tests du labyrinthe radiaire à 8 bras et le test de Morris : labyrinthe MST/Morris MST ($r = 0,752$) et labyrinthe MSR/Morris MST. Il apparaît également de faibles relations entre les tests de labyrinthe à 8 bras (MST/MSR : $r = 0,613$) en post-thérapeutique, et entre les tests de la piscine de Morris (MST/MSR : $r = 0,568$) (**Tab.32**).

Tableau 32 : Corrélation bivariée entre les tests de mémoires (MST, MSR, distinction de position, Morris MST, Morris MSR) au 5^{ème} jour (test)

Test	Période	MST	MSR	Distinction de position	Morris MST	Morris MSR
MST	Pré-thérapeutique	1				
	Post-thérapeutique	1				
MSR	Pré-thérapeutique	-0,178	1			
	Post-thérapeutique	0,613**	1			
Distinction de position	Pré-thérapeutique	-0,040	-0,135	1		
	Post-thérapeutique	0,303	0,313	1		
Morris MST	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	-
	Post-thérapeutique	0,752**	0,704**	0,247	1	
Morris MSR	Pré-thérapeutique	-	-	-	-	-
	Post-thérapeutique	0,397	0,437*	0,416*	0,568**	1

*Corrélation significative ($p \leq 0.05$). **Corrélation significative ($p \leq 0.01$).

VI.2.6. Histologie du cerveau

VI.2.6.1. Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes

L'étude histologique effectuée au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe a révélé chez le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) une nette observation de perte neuronale et de dépôt de plaques amyloïdes (PA), constituées de peptide bêta-amyloïde et de matériel cellulaire à l'extérieur et autour des neurones. Les enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) ont été clairement visibles en particulier dans l'hippocampe, ce sont des agrégats de la protéine tau associée aux microtubules qui est devenue hyperphosphorylée et s'accumule à l'intérieur des cellules elles-mêmes. L'apparition des corps de dégénérescence granulo-vacuolaire survenue dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe et des cellules pycnotiques ont été également observées. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe contrôle (C). Cependant, ces altérations ont été minimisées chez les groupes modèles Alzheimer

traités avec les extraits de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) ainsi que le donépézil (Alz-STD) (**Fig.72**).

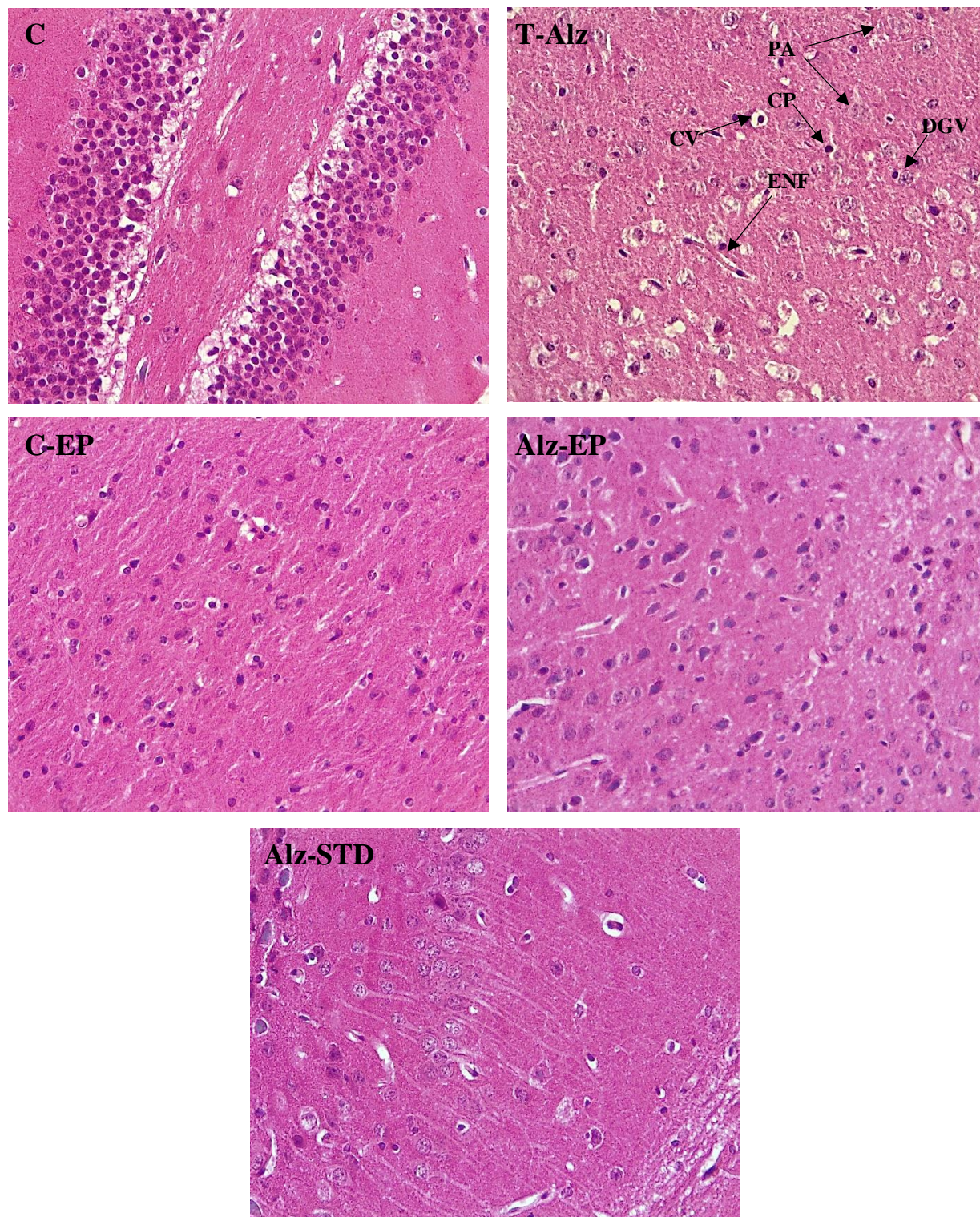


Figure 72 : Photomicrographie du cortex cérébral et l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. PA : plaques amyloïdes. ENF: enchevêtrements neurofibrillaires. DGV : dégénérescence granulovacuolaire. CP : cellule pycnotique. CV : cellule vacuolée

VI.2.6.2. Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du cortex cérébral et l'hippocampe chez le groupe contrôle (C), le contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes (C-EN), et ceux exposés au AlCl₃/D-galactose ; le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz), les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait aqueux de noyaux à 250mg/kg (Alz-EN), et le groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg (Alz-STD) ont été représentés dans la figure 73. L'histologie a montré chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN) un aspect régulier avec des lésions minimisées comparativement au modèle Alzheimer (T-Alz) (**Fig.73**).

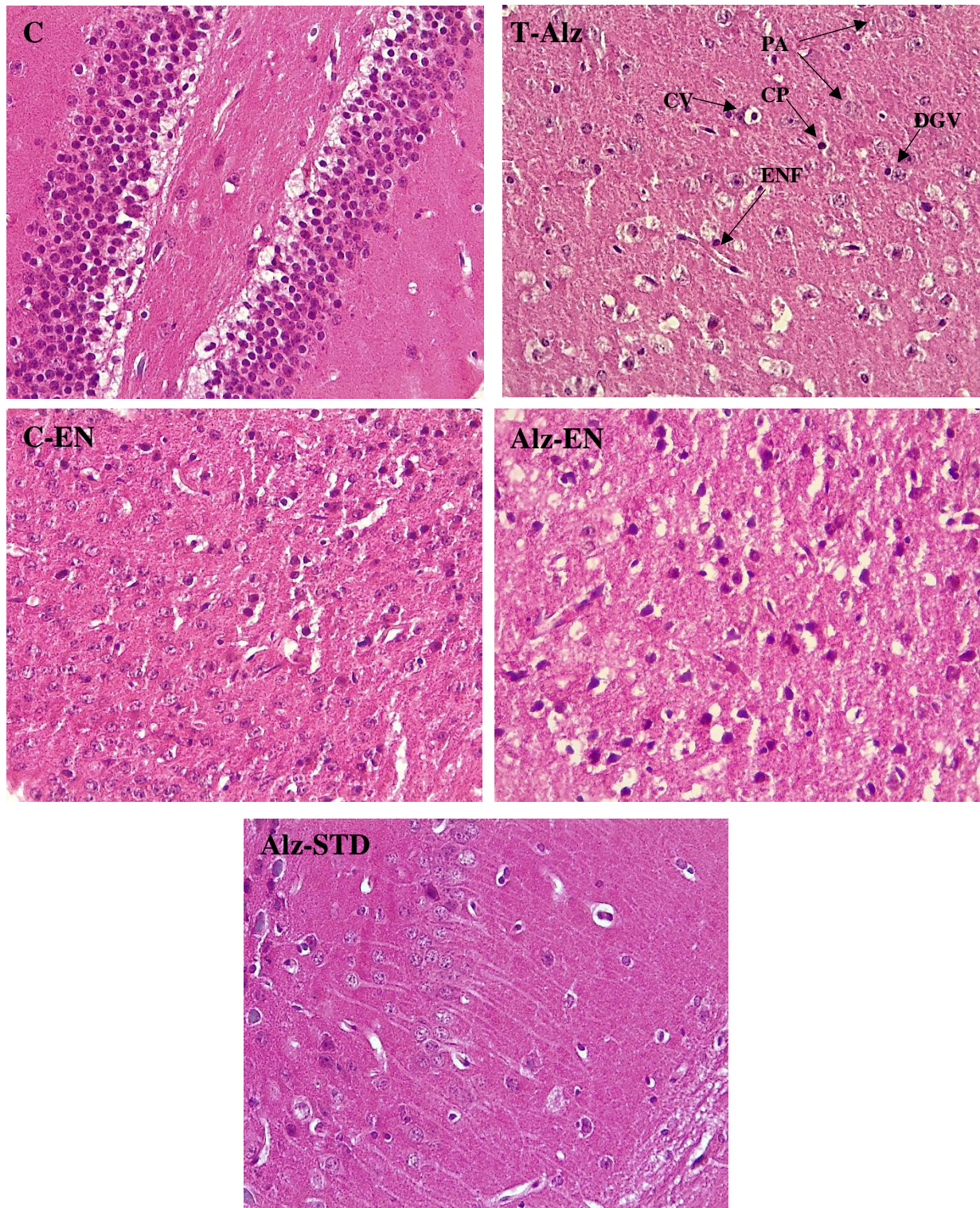


Figure 73 : Photomicrographie du cortex cérébral et l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. PA : plaques amyloïdes. ENF: enchevêtrements neurofibrillaires. DGV : dégénérescence granulovacuolaire. CP : cellule pycnotique. CV : cellule vacuolée.

VI.3. Discussion

Dans la présente étude, un modèle de souris Alzheimer induit par le D-galactose/ AlCl_3 a été établi selon **Feng et al. (2018)** et **Xing et al. (2018)** afin d'étudier l'activité anti-Alzheimer des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes (*P. dactylifera* L.) par administration intragastrique. L'étude expérimentale du fruit dattier dans le domaine de la neuro-thérapie a été peu exploitée dans les recherches ultérieures.

L'exposition chronique au D-galactose (D-gal), qui est largement utilisée pour établir un modèle de vieillissement accéléré, pourrait induire un stress oxydatif, puis entraîner une neurodégénérescence similaire au vieillissement naturel chez la souris (**Li et al., 2018**). De plus, l'aluminium, un agent neurotoxique, pourrait induire un dysfonctionnement cholinergique dans le SNC, la génération de radicaux libres et de neurotoxicité au niveau cérébral (**Kaizer et al., 2008 ; Justin et al., 2016**). Effectivement, une étude récente a rapporté que l'administration combinée d' AlCl_3 /D-gal pendant 40 jours a provoqué des anomalies du système cholinergique, un stress oxydatif, une apoptose neuronale et une neuroinflammation, accompagnés de troubles cognitifs chez les souris (**Abulfadl et al., 2018**). La stimulation chronique par combinaison de D-gal et d' AlCl_3 est devenue un modèle utile pour étudier le vieillissement et les maladies neurodégénératives (**Feng et al., 2018**).

L'évolution pondérale et le volume de la solution consommée ont été mesurés chaque semaine durant toute la période de l'expérimentation afin d'évaluer les changements physiologiques provoqués par l'exposition au chlorure d'aluminium combiné au D-galactose. Les résultats obtenus durant la période d'exposition à l' AlCl_3 /D-gal et avant d'entamer le traitement ont indiqué une perte de poids pratiquement négligeable des groupes modèles Alzheimer par rapport au groupe contrôle (C). Ceci a été en accord avec les résultats mentionnés par **Feng et al. (2018)** qui ont indiqué que le D-gal et AlCl_3 n'ont pas affecté le poids corporel des souris. Toutefois, **Tair et al. (2016)** ont constaté un effet néfaste du chlorure d'aluminium sur le poids corporel des rats mâles après injection intrapéritonéale de 50mg/kg durant 90 jours. Cette légère diminution a été également constatée en générale entre les groupes d'expérimentation durant la période thérapeutique. A l'exception du groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes (C-EP) qui a enregistré une augmentation significative de la masse corporelle comparativement au contrôle (C) et au témoin de la maladie (T-Alz). Ce qui pourrait s'expliquer par l'apport nutritif des pulpes du fruit dattier (**Benamara et al., 2017**).

Concernant le volume de la solution consommée, les groupes modèles Alzheimer ont enregistré des moyennes quasiment identiques en comparaison au contrôle (C). Cela signifie que l'exposition au chlorure d'Aluminium ($AlCl_3$) n'a pas affecté l'apport hydrique des souris. Ces résultats ont été en discordance avec ceux mentionnés par **Kowalczyk et al. (2004)**, qui ont remarqué une diminution de la consommation d'eau et du poids corporel des animaux après administration orale de la solution d' $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ à 80mg/l pendant trois mois.

En revanche, la période thérapeutique a été caractérisée par une réduction significative de la moyenne du volume de la consommation hydrique chez les groupes Alzheimer traités avec les extraits aqueux de pulpes (Alz-EP), de noyaux de dattes (Alz-EN) et ceux des contrôles (C-EP, C-EN) par rapport au groupe modèle Alzheimer (T-Alz). Ces résultats pourraient être expliqués par l'apport en eau et en nutriment de nos extraits étudiés.

De nombreuses recherches ont affirmé des altérations neurocomportementales et neurochimiques dues à l'exposition à l'Aluminium (**Colomina et al., 2002 ; Kumar et al., 2009**). Le cerveau est considéré comme le plus vulnérable aux manifestations toxiques de l'Al, et il est particulièrement sensible au stress oxydatif en raison de l'augmentation des niveaux de radicaux libres et la diminution des niveaux d'antioxydants à la suite d'une toxicité (**Chaitanya et al., 2012 ; Giorgianni et al., 2014 ; Kumar et Gill, 2014**).

La présente étude a été divisée en deux parties, la première représente une période pré-thérapeutique, qui consiste en l'exposition chronique (45 jours) de la solution $AlCl_3$ combiné au D-galactose. La seconde, détermine la période thérapeutique, caractérisée par l'administration intragastrique des extraits de pulpes et de noyaux de dattes, ainsi que le donépézil durant les 45 jours suivants. Les tests de comportement neurologique et de mémoire ont été réalisés après la fin de chaque période, afin d'évaluer les changements neurologiques des souris dus à l'exposition $AlCl_3/D-gal$, ainsi que l'effet neurothérapeutique de nos extraits étudiés pour améliorer ces altérations.

L'épreuve de l'activité locomotrice a révélé une hypoactivité chez les groupes modèles Alzheimer exposés à l' $AlCl_3$ (100mg/kg) combiné au D-gal (200mg/kg) comparés au groupe contrôle (C). Des observations similaires ont également été rapportées par **Lal et al. (1993) ; Rebai et Djebli, (2008) ; Biasotto et al. (2016)**, qui ont remarqué une réduction significative de l'activité locomotrice après l'administration de l'Aluminium-D-gal. Par ailleurs, **Debbache-Benaida et al. (2018)**, ont retrouvé des résultats en désaccord avec ceux de notre étude. Ils ont constaté que les souris exposées à l' $AlCl_3/D-gal$ n'ont pas développé de perturbation de l'activité locomotrice.

Cette hypoactivité pourrait s'expliquer par la baisse de l'activité de l'acétylcholine et une désorganisation des neurones de l'hippocampe chez les modèle Alzheimer (**Kumar et al., 2009**). **Amador et al. (2001)** ont rapporté que l'aluminium interfère avec la neurotransmission cholinergique, glutaminergique (**Platte et al., 1994**) et gammaaminobutyrique (**Cordeiro et al., 2003**). Ceci confirme l'étude selon laquelle l'exposition à l'aluminium provoque des déficits moteurs et une dégénérescence des neurones moteurs (**Shaw et Petrik, 2009**).

Les résultats de l'activité locomotrice obtenus, après 45 jours de la période thérapeutique, ont enregistré une hyperactivité chez les souris modèle Alzheimer (T-Alz) par rapport au contrôle (C). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) ont apparu avoir pratiquement la même cadence comparée au contrôle (C). Des constatations très rapprochées ont été observées au cours des travaux dirigés par **Pujari et al. (2014)** qui ont travaillé avec l'extrait méthanolique du fruit dattier de *P. dactylifera*. L'amélioration des performances locomotrices des souris Alzheimer après traitement a joué en faveur de la plante démontrant ainsi une activité nootropique.

Les résultats du test de curiosité (Essai de trous) mesurants la capacité d'exploration manifestée par les souris, ont démontré que les groupes modèles Alzheimer ont exprimé une curiosité moins intense que le groupe contrôle (C). Ces résultats ont été en accord avec plusieurs études ultérieures (**Zerrouki et al., 2017 ; Debbache-Benaidia et al., 2018**). Cependant, des résultats différents ont été indiqués par **Rebai et Djebli, (2008)**, qui ont noté que les souris modèles Alzheimer étaient plus exploratrices (curieuses et dynamiques) que les souris témoins. Ces résultats suggèrent que les changements dans le comportement d'immersion de la tête dans le test de la planche à trous peuvent refléter l'état anxiogène et/ou anxiolytique des animaux (**Takeda et al., 1998**). Après la période thérapeutique, les résultats de cette épreuve révèlent une curiosité légèrement améliorée chez les modèles Alzheimer traités avec les extraits de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) par rapport au groupe témoin (T-Alz).

Le comportement anxieux des souris a été mesuré par les épreuves de compartiment noir/blanc et le labyrinthe en croix surélevée. Les résultats ont indiqué chez les groupes modèles Alzheimer une préférence pour le compartiment éclairé et une prise de risque en passant plus de temps dans les bras non protégés comparativement au contrôle (C). Ces données ont été en concordance avec différentes études précédentes (**Rebai et Djebli, 2008 ; Zerrouki et al., 2016**). L'exploitation d'un environnement anxiogène et dangereux pourrait affirmer l'état opprimé des animaux (**Rodgers et Johnson, 1995**). Tandis que, d'autres

recherches ont rapporté des résultats opposés (**Pan et al., 2008 ; Debbache-Benaida et al., 2018**).

En outre, après l'administration de l'extrait aqueux de noyaux de dattes, le groupe Alz-EN a manifesté une préférence pour le compartiment obscur comparativement au témoin modèle Alzheimer (T-Alz). Ces résultats sont expliqués par le rapport de **Zimmer et al, (2016)** qui démontrent que les souris préfèrent les zones sombres lorsqu'elles sont présentent dans un nouvel environnement.

En ce qui concerne le test de la croix surélevée, les résultats ont indiqué un temps de séjour dans les bras protégés chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) pratiquement semblable aux souris du témoin modèle Alzheimer (T-Alz). Alors que **Subash et al, (2015)** ont remarqué une amélioration du comportement après traitement avec l'extrait acétonique de pulpes de dattes originaires d'Oman, chez des souris modèles Alzheimer transgéniques. Cependant les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) ont séjourné dans le bras protégé avec un temps comparable à celui passé par le contrôle (C).

Lors de l'épreuve de la natation forcée, les résultats ont montré une augmentation du temps d'immobilité chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de pulpes (Alz-EP) et de noyaux (Alz-EN) de dattes, ainsi qu'avec le donépézil (Alz-STD) comparativement au groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz). Ces résultats ont été en accord avec le principe du test selon **Castagné et al. (2009)**, qui stipule que la validité de ce test découle du fait que le stress physique ou psychologique administré avant le test pousse les animaux à abandonner plus tôt et que le traitement avec un médicament antidépresseur augmente le temps que l'animal passe dans ses tentatives d'évasion. Le test de Porsolt est un test comportemental commun pour évaluer la dépression dans laquelle les animaux ont abandonné l'espoir de s'échapper et la dépression reste controversée (**Porsolt et al., 1978 ; Gardier et Bourin, 2001**).

L'exposition de l' $AlCl_3$ combiné au D-Galactose perturbe nettement la mémoire et les fonctions cognitives, et provoque par la suite des degrés similaires d'altération de la mémoire de référence et de la mémoire de travail dans le test du labyrinthe de Morris (**Yang et al., 2014**). Cela suggère un effet néfaste de l'aluminium sur la mémoire en raison de la réduction de la capacité fonctionnelle de la neurotransmission comme cela a été suggéré précédemment (**AbuTaweel et al., 2012**).

Sur la base de ces notions scientifiques, deux tests ont été retenus : Labyrinthe radiaire à 8 bras et la piscine de Morris, pour explorer l'altération des capacités d'apprentissage et de mémoire après l'exposition à l'AlCl₃/D-gal durant 45 jours, puis l'éventuelle protection/amélioration de ces deux paramètres après traitement avec les extraits de pulpes et de noyaux de dattes. La performance de ces tests dépend de plusieurs éléments, allant de l'attention, l'apprentissage et la mémoire visuo-spatiale (**Vandam et al., 2005**).

L'hippocampe joue un rôle central dans la consolidation de la mémoire, un processus qui permet de convertir la mémoire à court terme en une mémoire durable stockée dans le cortex du cerveau des mammifères (**Wittenberg et Tsien, 2002**).

Lors de cette étude, la mémoire et les capacités d'apprentissage des souris ont été considérablement altérées après l'exposition au chlorure d'aluminium combiné au D-galactose pendant 45 jours dans les deux tests de mémoire utilisées (Labyrinthe à 8 bras et piscine de Morris). Ces résultats ont clairement évoqué l'effet toxique de l'AlCl₃/D-gal, qui en conséquence, conduit à des déficits d'apprentissage et de mémoire (**Yang et al., 2014**).

L'évaluation de la mémoire spatiale de travail (MST) à travers le labyrinthe radiaire à 8 bras, a révélé une réduction significative du nombre d'erreurs chez les groupes modèles Alzheimer traités avec les extraits aqueux de pulpe (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN), ainsi que le donépézil (Alz-STD) en comparaison avec le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz). De même pour le test de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), durant lequel, les groupes Alzheimer traités (Alz-EP, Alz-EN, Alz-STD) ont passé un temps significativement diminué par rapport au témoin de la maladie (T-Alz). Quant au test de distinction de position, il a montré une légère diminution du score de visites des bras appâtés chez le groupe Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN) par rapport au témoin (T-Alz).

Malgré des décennies de recherche, les mécanismes neuronaux de la mémoire de travail spatiale restent mal compris. Bien que l'on sache que l'hippocampe dorsal est essentiel au comportement guidé par la mémoire, des preuves expérimentales suggèrent que la mémoire spatiale de travail dépend non seulement de l'hippocampe lui-même, mais aussi du circuit composé de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian (**Griffin, 2015**). Cependant, l'altération de la mémoire spatiale est la conséquence de la neurodégénérescence et de la modification du cortex cérébral, du cervelet, et l'hippocampe en raison d'un niveau élevé de stress oxydatif induit dans le modèle d'Alzheimer (**Thangarajan et al., 2014**). Une perturbation des fonctions de l'hippocampe produit un déficit dans le processus

d'apprentissage et d'acquisition dans la mémoire à court terme. Ces changements sont le résultat de dégénérescence des neurones chez le modèle Alzheimer (**Zerrouki et al., 2021**).

L'apprentissage a été également exploré par le test de Morris qui étudie la capacité d'un animal à apprendre une route spatiale pour trouver une plate-forme cachée dans une piscine, après une phase d'entraînement. Sur le site général, la cognition comprend au moins trois processus primaires : l'acquisition, la consolidation et la rétention. Ce test représente une tâche de mémoire dépendant de l'hippocampe qui a été utilisée pour évaluer les déficits cognitifs dans le cerveau altéré.

Au cours des épreuves de la mémoire spatiale de travail (MST) et de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) du test de la piscine de Morris, les résultats ont montré que les capacités d'apprentissage et de mémoire ont été altérées chez le groupe témoin du modèle Alzheimer (T-Alz). Ce dernier a enregistré des durées significativement longues pour atteindre la plateforme visible (MST) et invisible (MSR) au cours des 4 jours d'apprentissage et le 5^{ème} jour du test. En revanche les groupes modèle Alzheimer traités avec les extraits de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) ainsi que le donépézil (Alz-STD) ont révélé une amélioration et une restauration significatives de l'apprentissage et de la mémoire. Ces résultats ont été en concordance avec ceux rapportés par **Pujari et al. (2014)** et **Subash et al. (2015)**,

Les caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) comprennent la présence de dépôts extracellulaires des plaques amyloïdes (PA) et la formation intracellulaire d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) dans le cerveau, ainsi qu'un dysfonctionnement synaptique caractérisé sur le plan neurochimique par une diminution constante de la neurotransmission cholinergique et une perte importante de cellules neuronales (**Blennow et al., 2006**). Ces lésions contiennent un excès de la protéine tau hyperphosphorylée et une surabondance de glie réactive dans le cerveau de la MA (**Thangavel et al., 2012**).

L'examen microscopique de la région corticale et de l'hippocampe par coloration H&E a révélé chez le témoin du modèle Alzheimer (T-Alz) des anomalies histopathologiques marquées provoquées certainement par l'exposition à l'Aluminium combiné au D-gal. Ces altérations ont été caractérisées notamment par des dépôts de plaques amyloïdes, des cellules pycnotiques, des enchevêtrements neurofibrillaires et des dégénérescences granulo-vacuolaires. Ces résultats ont été en corrélation avec ceux affirmés par de nombreuses études (**Tair et al., 2016 ; Xing et al., 2018 ; Chiroma et al., 2019 ; Zerrouki et al., 2021**). Par conséquent, ces altérations ont été associées à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (**Brodal, 2003**). D'autres recherches ont signalé que les cellules vacuolées sont une

caractéristique marquante à la fois dans le parenchyme cérébral vieillissant et exposé à l'aluminium, et peuvent être considérées comme les stades initiaux de la mort des cellules qui produisent un aspect gonflé avec des limites indistinctes (**Ponsar et al., 1993 ; Struys-Ponsar et al., 1994**).

Par ailleurs, ces altérations ont été minimisées chez les groupes modèles Alzheimer traités avec les extraits de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) ainsi que le donépézil (Alz-STD), qui ont présenté un aspect régulier avec la présence de légères lésions notamment, les cellules vacuolées, les dégénérescences granulovacuolaires ainsi que les noyaux pycnotiques. Ces résultats ont été en concordance avec ceux apportés par **Pujari et al., 2011**, qui ont observé d'importante atténuation des lésions neuronales après administration de l'extrait méthanolique de datte à 100 et 300mg/kg.

A cet égard, les dattes se sont révélées être une source prometteuse de substances phytochimiques présentant un large éventail d'avantages pour la santé. D'après nos résultats précédents, les extraits de pulpes et de noyaux de dattes possèdent une forte activité antioxydante probablement liée à leur contenu phénolique. L'acide férulique est une molécule naturelle abondamment présente dans les pulpes de dattes. Il possède des activités antioxydantes (**Graf, 1992 ; Scott et al., 1993**) et des activités anti-inflammatoires (**Ozaki, 1993**). Des rapports antérieurs ont montré que l'administration à long terme d'acide férulique protège contre les troubles de l'apprentissage et de la mémoire induits par l'A β (1-42) administré par voie intracérébroventriculaire, et inhibe l'activation des astrocytes et des microglies (**Kim et al., 2004 ; Cho et al., 2005**) chez la souris. Outre les effets protecteurs de l'acide férulique, **Ban et al. (2007)** a également démontré l'effet neuroprotecteur de l'acide protocatéchuique, un autre important constituant polyphénolique majoritaire dans les noyaux de dattes, contre la toxicité induite par l'A β *in vitro*. Un autre rapport (**Huang et al., 2013**) a montré les effets protecteurs de l'acide caféique, contenu dans les noyaux de dattes, contre la neurotoxicité induite par l'acroléine dans des cellules hippocampiques de souris.

Dans la présente étude, les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont présenté une neuroprotection et une activité nootropic significative contre le stress oxydatif, les dommages neuronaux et les troubles de l'apprentissage spatial et de la mémoire induits par l'AlCl₃/D-galactose. Le rôle neurothérapeutique pourrait être attribué aux composés polyphénoliques tels que les flavonoïdes, les tanins et les acides phénoliques. Ces résultats suggèrent un rôle prometteur de *P. dactylifera* dans la maladie d'Alzheimer, les démences séniles et les troubles de la mémoire liés à l'âge.

Conclusion
&
Perspectives

Conclusion & perspectives

Les plantes médicinales représentent une source renouvelable et inestimable en raison de leurs contenances diversifiées en substances biologiquement actives. D'où l'orientation médicale vers la phytothérapie comme alternative de choix pour la recherche de nouvelles molécules contre différentes pathologies.

L'évaluation *in vivo* des activités biologiques à savoir ; antioxydante, antiinflammatoire, antidiabétique, antiulcéreuse et neuroprotectrice des extraits de pulpes et de noyaux de dattes (*P. dactylifera* L.) de la variété Deglet Nour, a suscité l'intérêt principale de notre étude. Afin de déterminer ces effets thérapeutiques, il a été nécessaire d'établir la composition phytochimique de ces deux produits naturels.

Les résultats de l'analyse phytochimique réalisée, ont révélé la présence de divers métabolites secondaires dans les deux extraits de pulpes et de noyaux de dattes. Cependant l'extrait de noyaux (EN) a indiqué une richesse en composés phénoliques (phénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables). L'analyse par HPLC-UV a révélé la présence de 13 et 11 acides phénols et flavonoïdes dans les extraits éthanoliques de pulpe et de noyaux de dattes respectivement, avec des concentrations nettement plus élevées dans l'extrait de noyaux de dattes (EN). En revanche les teneurs en glucose, fructose et saccharose mesurées par HPLC-RID ont été plus importantes dans l'extrait de pulpes de dattes (EP).

L'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro* établie par les mesures de captage de radicaux libres DPPH et le pouvoir antioxydant ferrique réducteur (FRAP) a montré un effet antiradicalaire et un pouvoir de réduction très élevé de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes. Cette propriété est probablement liée à la teneur des noyaux de dattes en composés phénoliques, de plus cette théorie a été fortement soutenue par la démonstration de la forte corrélation entre ces substances actives et le pouvoir antioxydant.

Les résultats obtenus de l'évaluation *in vitro* de la capacité antioxydante des extraits de pulpes et de noyaux de dattes ont été complétés et confirmés par une étude *in vivo*. En effet, les extraits EP et EN ont remarquablement protégé le foie et les reins contre les dommages induits par le HgCl₂ en inhibant probablement la formation de radicaux libres causant le stress oxydant. Ces manifestations histologiques ont été bien élucidées par le rétablissement fonctionnel des reins, caractérisé par la diminution significative des taux sériques de l'urée et la créatinine chez les groupes de rats traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes.

Les résultats de l'évaluation *in vivo* de l'activité antiinflammatoire ont évoqué une forte contribution des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de datte à la réduction considérable de l'œdème de la patte généré par l'agent phlogistique (carragénine) par les mesures des %AUG et %INH. Néanmoins cette inhibition de l'inflammation a été largement constatée par l'étude microscopique chez les souris traitées avec l'extrait de noyaux de dattes (EN). De ce faite, l'effet antiinflammatoire attribué à ce dernier, serait expliqué probablement par les concentrations élevées des composés phénoliques qu'il contient.

Le potentiel antidiabétique a été également déterminé lors de notre étude. Il a été constaté que l'administration des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes a atténué significativement l'hyperglycémie chez les rats diabétiques. Cette observation a été fortement soutenue par la régression des lésions provoquées par la streptozotocine (STZ) au niveau des ilots de Langerhans chez ces animaux. Cette activité anti-hyperglycémiant des pulpes et noyaux de dattes pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses, notamment ; la stimulation de la sécrétion endocrine d'insuline à partir des cellules pancréatiques restantes, ou bien l'activation de la régénération ou de la prolifération des cellules β en améliorant la production de l'insuline.

L'effet gastroprotecteur des extraits de dattes a été amplement objectivé. En effet, une nette amélioration des lésions gastriques a été observée chez les rats traités avec les extraits de pulpes et de noyaux de dattes sur le plant macroscopique et microscopique du tissu gastrique. D'après les résultats obtenus, les extraits de dattes en particulier l'extrait de noyaux de dattes (EN) ont révélé leur capacité à réduire les lésions ulcéreuses induites par la solution ulcérogène (HCl/Ethanol). Il semblerait évident que le mécanisme de l'action gastroprotectrice se fasse par une action antioxydante, et cela par la contribution des substances bioactives tels que les composés phénoliques.

Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-Alzheimer ont indiqué que les extraits de pulpes et de noyaux de dattes ont permis de procurer un avantage thérapeutique contre la progression de la maladie d'Alzheimer, en améliorant les capacités d'apprentissage et de la mémoire. De plus, l'atténuation des lésions cérébrales a été assez évidente à l'histologie après le traitement avec les extraits EP et EN. Parmi les hypothèses du mécanisme d'action de la neurothérapie qui pourraient être retenues, seraient la potentialité probable d'activation du système cholinergique et/ou leur capacité à piéger les radicaux libres, ce qui pourrait offrir une neuroprotection et une action nootropique dans la prévention ou la prise en charge de l'Alzheimer.

A la lumière de ce qui précède, les extraits de pulpes et de noyaux de dattes, en tant que produits naturels, ont présenté un contenu phénolique élevé et une puissante activité antioxydante, en

particulier l'extrait EN, obtenue par des essais de piégeage des radicaux libres et de pouvoir réducteur. L'éventuelle utilisation de pulpes et de noyaux de dattes dans le domaine médical comme antiinflammatoire, antidiabétique, antiulcéreux et neuroprotecteur sera probablement relié à leurs propriétés antioxydantes conférés par leurs composants bioactifs, notamment les polyphénols.

En perspective, l'isolement et la caractérisation de ces extraits naturels du fruit dattier (*P. dactylifera* L.), devraient être explorés afin d'identifier leur composition complète et le(s) principe(s) actif(s) responsable(s) de leur bioactivité, ainsi que le mécanisme d'action par lequel il (s) procède(ent), afin d'être introduits comme candidats potentiels pour le développement de médicaments, ou bien utilisés dans les processus de formulation pharmaceutique.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Abd Nikfarjam B, Adineh M, Hajiali F, Nassiri-Asl M (2017).** Treatment with Rutin—A Therapeutic Strategy for Neutrophil-Mediated Inflammatory and Autoimmune Diseases - Anti-inflammatory Effects of Rutin on Neutrophils. *J Pharmacopuncture*. 20(1): 52-56. DOI: 10.3831/KPI.2017.20.003.
- Abdala S, Martin-Herrera D, Benjumea D, Gutierrez SD (2012).** Diuretic Activity of Some *Smilax Canariensis* Fractions. *J. Ethnopharmacol.* 140(2): 277–281. DOI: 10.1016/j.jep.2012.01.017.
- Abdelaziz DHA, Ali SA, Mostafa MAA (2015).** *Phoenix dactylifera* seeds ameliorate early diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*. 53: 792-799. DOI: 10.3109/13880209.2014.942790.
- Abdel-Salam OM, Czimmer J, Debreceni A, Szolcsányi J, Mózsik G (2001).** Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *J. Physiol. Paris*. 95: 105–127. DOI: 10.1016/s0928-4257(01)00015-8.
- Abdelwahab SI (2013).** Protective mechanism of gallic acid and its novel derivative against ethanol-induced gastric ulcerogenesis: involvement of immunomodulation markers, Hsp70 and Bcl-2-associated X protein. *Int Immunopharmacol.* 16(2): 296-305. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.04.005.
- Abdu SB (2011).** The protective role of Ajwa date against the hepatotoxicity induced by ochratoxin A. *Egyptian Journal of Natural Toxins*, Vol. 8(1,2): 1-15.
- Abdulrahman SAM, Devi OZ, Basavaiah K, Vinay KB (2016).** Use of picric acid and iodine as electron acceptors for spectrophotometric determination of lansoprazole through a charge-transfer complexation reaction. *Journal of Taibah University for Science*. 10(1): 80-91. DOI: 10.1016/j.jtusci.2015.05.001.
- Abiola T, Dibie DC, Akinwale OJ, Shomuyiwa OA (2018).** Assessment of the Antidiabetic Potential of the Ethanolic Extract of Date Palm (*Phoenix Dactylifera*) Seed in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Metab*. 9(1): 1000784. DOI: 10.4172/2155-6156.1000784.
- Abolfathi AA, Mohajeri D, Rezaie A, Nazeri M (2012).** Protective Effects of Green Tea Extract against Hepatic Tissue Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012: 740671. DOI: 10.1155/2012/740671.
- Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed A, Nofal S, Badary OA (2018).** Protective effects of thymoquinone on D-galactose and aluminum chloride induced neurotoxicity in rats: Biochemical, histological and behavioural changes. *Neurol Res*. 40(4): 324–333. DOI: 10.1080/01616412.2018.1441776.
- Abutaha N, Semlali A, Baabbad A, Al-Shami M, Alanazi M, Wadaan MA (2018).** Anti-proliferative and anti-inflammatory activities of entophytic *Penicillium crustosum* from *Phoenix dactylifera*. *Pak J Pharm Sci*. 31(2): 421–427.
- Abu-Taweel GM, Ajarem JS, Ahmad M (2012).** Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacol Biochem Behav*. 101(1): 49–56. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.11.003.
- ADA (American Diabetes Association) (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37(1): S81-90. DOI: 10.2337/dc14-S081.

- ADA (American Diabetes Association) (2018).** Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 41(1): S13–S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
- Adeosun AM, Oni SO, Ighodaro OM, Durosinlorun OH, Oyedele OM (2016).** Phytochemical, minerals and free radical scavenging profiles of *Phoenix dactylifera* L. seed extract. *J Taibah Univ Med Sci*. 11(1): 1–6. DOI:10.1016/j.jtumed.2015.11.006.
- Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Abiodun AA, Adenowo TK (2010).** Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphologica*. 69(2): 92-100.
- Agu CV, Apeh V O, Okonkwo CC, Njoku OU, Iloabuchi KV, Ogbu PN (2017).** Ethanol pulp extract of date palm (*Phoenix dactylifera*) modulates hematinic indices in diabetic rats. *Annals. Food Science and Technology*. 18(2): 297-306.
- Ahmad M, Masood I, Ikram H, Anwar R, Mobasher A, Kamran SH, Akhtar U (2017).** Pharmacological Investigation of *Phoenix dactylifera* L. in Azithromycin Induced Toxicity. *International Journal of Pharmacology*. 14(1): 61-67. DOI: 10.3923/ijp.2018.61.67.
- Ahmed A, Arshad MU, Saeed F, Shabir AR, Chatha SAS et al. (2016).** Nutritional Probing and HPLC Profiling of Roasted Date Pit Powder. *Pakistan Journal of Nutrition*. 15(3): 229-237. DOI: 10.3923/pjn.2016.229.237.
- Ahmed AF, Al-Qahtani JH, Al-Yousef HM, Al-Said MS, Ashour AE, Al-Sohaibani M, Rafatullah S (2015).** Proanthocyanidin-rich date seed extract protects against chemically induced hepatorenal toxicity. *J Med Food*. 18(3): 280-289. DOI: 10.1089/jmf.2014.3157.
- Ahmed IA, Ahmed AWK, Robinson RK (1995).** Chemical composition of date varieties as influenced by the stage of ripening. *Food Chem*. 54(3): 305–309. DOI: 10.1016/0308-8146(95)00051-J.
- Ahmed S, Khan RA, Jamil S, Afroz S (2017).** Report - Antidiabetic effects of native date fruit Aseel (*Phoenix dactylifera* L.) in normal and hyperglycemic rats. *Pak J Pharm Sci*. 30(5): 1797-1802.
- Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, Yacyshyn BR, Montrose MH (2016).** Epithelial Regeneration After Gastric Ulceration Causes Prolonged Cell-Type Alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2(5): 625–647. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005.
- Akaike T et Maeda H (2000).** Nitric oxide and virus infection. *Immunology*. 101(3):300–308. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00142.x.
- Al Harthi SS, Mavazhe A, Al Mahroqi H, Khan SA (2015).** Quantification of phenolic compounds, evaluation of physicochemical properties and antioxidant activity of four date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties of Oman. *J Taibah Univ Med Sci*. 10 (3): 346–352.
- Al Juhaimi F, Ghafoor K, O'zcan MM (2012).** Physical and chemical properties, antioxidant activity, total phenol and mineral profile of seeds of seven different date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) varieties. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 63(1): 84–89. DOI: 10.3109/09637486.2011.598851.
- AL Juhaimi F, O' zcan MM, Adiamo OQ, Alsawmahi ON, Ghafoor K, Babiker EE (2018).** Effect of date varieties on physicochemical properties, fatty acid composition, tocopherol contents, and phenolic compounds of some date seed and oils. *J Food Proc Preserv*. 42(7): E13584. DOI: 10.1111/jfpp.13584.

- Al-Alawi RA, Al-Mashiqri JH, Al-Nadabi JSM, Al-Shihi BI, Baqi Y (2017).** Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera* L.): Natural Products and Therapeutic Options. *Front. Plant Sci.* 8: 845. DOI: 10.3389/fpls.2017.00845.
- Albaayit SF, AbbaY, Abdullah R, Abdullah N (2016).** Prophylactic effects of *Clausena excavata* Burum. F. leaf extract in ethanol-induced gastric ulcers. *Drug Des Dev Ther.* 10: 1973–1986. DOI:10.2147/DDDT.S103993.
- Al-Farsi M, Alasalvar C, Morris A, Baron M, Shahidi F (2005).** Comparison of antioxidant activity, anthocyanins, carotenoids, and phenolics of three native fresh and sun-dried date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties grown in Oman. *J Agric Food Chem.* 53(19): 7592–7599. DOI: 10.1021/jf050579q.
- Al-Farsi MA et Lee CY (2011).** Usage of date (*Phoenix dactylifera* L.) seeds in human health and animal feed. *Nuts Seeds Heal Dis Prev.* 53: 447–452. DOI: 10.1016/B978-0-12-375688-6.10053-2.
- Al-Farsi MA et Lee CY (2008).** Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Food Chem.* 108(3): 977–985. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.12.009.
- Ali Haimoud S, Allem R, Merouane A (2016).** Antioxidant and anti-inflammatory properties of Widely consume d date palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruit varieties in Algerian oases. *Journal of Food Biochemistry.* 40: 463-471. DOI: 10.1111/jfbc.12227.
- Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC (1974).** Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 20(4):470-475.
- Al-Laith AA (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(1): 16–25.
- Al-Mamary M, Al-Habori M, Al-Zubairi AS (2014).** The *in vitro* antioxidant activity of different types of palm dates (*Phoenix dactylifera*) syrups. *Arabian Journal of Chemistry.* 7(6): 964-971. DOI: 10.1016/j.arabjc.2010.11.014.
- Al-Mssallem IS, Hu S, Zhang X, Lin Q, Liu W, Tan J, Yu X, Liu J, Pan L, Zhang T, Yin Y, Xin C, Wu H, Zhang G, Ba Abdullah MM, Huang D, Fang Y, Alnakhli YO, Jia S, Yin A, Alhuzimi EM, Alsaihati BA, Al-Owayyed SA, Zhao D, Zhang S, Al-Otaibi NA, Sun G, Majrashi MA, Li F, Tala, Wang J, Yun Q, Alnassar NA, Wang L, Yang M, Al-Jelaify RF, Liu K, Gao S, Chen K, Alkhaldi SR, Liu G, Zhang M, Guo H, Yu J (2013).** Genome sequence of the date palm *Phoenix dactylifera* L. *Nat. Commun.* 4: 2274. DOI: 10.1038/ncomms3274.
- Al-Oqla FM, Sapuan SM (2014).** Natural fiber reinforced polymer composites in industrial applications: feasibility of date palm fibers for sustainable automotive industry. *J Clean Prod.* 66(1): 347–354. DOI: 10.1016/j.jclepro.2013.10.050.
- Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman H, Ali BH, Mousa HM, El-Mougy SA (2005).** The ameliorative effect of dates (*Phoenix dactylifera* L.) on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* 98(3): 313-7. DOI: 10.1016/j.jep.2005.01.023.
- Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman H, Mousa HM, Ali BH, El-Mougy SA (2008).** Nephroprotective action of *Phoenix dactylifera* in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Pharm Biol.* 46(4): 227–230. DOI: 10.1080/13880200701739322
- Al-Qarawi AA, Ali BH, Al-Mougy SA, Mousa HM (2003).** Gastrointestinal transit in mice treated with various extracts of date (*Phoenix dactylifera* L.). *Food Chem Toxicol.* 41(1): 37-39. DOI: 10.1016/s0278-6915(02)00203-x.

- Al-Qarawi AA, Mousa HM, Ali BH, Abdel-Rehman H, EI Moughy SA (2004).** Protective effect of extracts from Date palm Carbon Tetra chloride- induced hepatotoxicity in Rats. *Int J Appl Res Vet Med.* 2(3): 176-180.
- Alrdahe SS, Abdulla MA, Razak SA, Kadir FA, Hassandarvish P (2010).** Gastroprotective activity of SwieteniaMahagoni seed extract on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *International Journal of Medical and Health Sciences.* 4(7): 298–302. DOI.org/10.5281/zenodo.1085645.
- Al-Saleh I, El-Doush I, Shinwari N, Al-Baradei R, Khogali F, Al-Amodi M (2005).** Does low mercury containing skin-lightening cream (fair & lovely) affect the kidney, liver, and brain of female mice? *Cutan Ocul Toxicol.* 24(1): 11–29. DOI: 10.1081/CUS-200046179.
- Al-Shahib W, Marshall RJ (2013).** The fruit of the date palm: it’s possible use as the best food for the future? *Int. J. Food Sci. Nutr.* 54(4): 247–259. DOI: 10.1080/09637480120091982.
- Al-Shaqha WM, Khan M, Salam N, Azzi A, Chaudhary AA (2015).** Anti-diabetic potential of *Catharanthus roseus* Linn. and its effect on the glucose transport gene (GLUT-2 and GLUT-4) in streptozotocin induced diabetic wistar rats. *BMC Complement Altern Med.* 15: 379. DOI: 10.1186/s12906-015-0899-6.
- Altunkaynak Y, Demir N, Ertem DH, Dirican AC, Köksal A (2017).** Neuropsychiatric Symptoms due to *Artemisia Absinthium* Poisoning. *Turk J Neurol.* 23: 84-85. DOI:10.4274/tnd.47108.
- Al-Turki S, Shahba MA, Stushnoff CJ (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: 253–260.
- Alvarez-Suarez JM, Dekanski D, Ristic S, Radonjic NV, Petronijevic ND, Giampieri F, Astolfi P, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, Tulipani S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M (2011).** Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One.* 6 (10): e25878. DOI: 10.1371/journal.pone.0025878.
- Al-Wajeih SN, Halabi MF, Hajrezaie M, Dhiyaaldeen SM, Bardi DA, Salama SM, Rouhollahi E, Karimian H, Abdolmalaki R, Azizan AHS, Ali HM, Noor SM, Abdulla MA (2017).** The Gastroprotective Effect of *Vitex pubescens* Leaf Extract against Ethanol-Provoked Gastric Mucosal Damage in Sprague-Dawley Rats. *PLoS One.* 11(9): e0157431. DOI: 10.1371/journal.pone.0157431.
- Al-Yahya M, Raish M, AlSaid MS, Ahmad A, Mothana RA, Al-Sohaibani M, Al-Dosari MS, Parvez MK, Rafatullah S (2016).** 'Ajwa' dates (*Phoenix dactylifera* L.) extract ameliorates isoproterenol-induced cardiomyopathy through downregulation of oxidative, inflammatory and apoptotic molecules in rodent model. *Phytomedicine.* 23(11): 1240-8. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.10.019.
- Alzheimer’s Disease International.** The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends; World Alzheimer Report 2015; Alzheimer’s Disease International: London, UK, 2015
- Alzheimer’s Disease International.** World Alzheimer Report 2018—The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers; Alzheimer’s Disease International: London, UK, 2015.
- Al-Zubaidy NA, Al-Zubaidy AA, Sahib HB (2016).** The Anti-proliferative activity of *Phoenix dactylifera* Seed Extract on MDF-7 Breast Cancer Cell Line. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 41(2): 358-362.

- Amador FC, Santos MS, Oliveira CR (2001).** Lipid peroxidation and aluminium effects on the cholinergic system in nerve terminals. *Neurotox Res.* 3(3): 223-33. DOI: 10.1007/BF03033261.
- Ambriz-pérez DL, Leyva-lópez N, Gutierrez-grijalva EP, Heredia JB (2016).** Phenolic compounds : Natural alternative in inflammation treatment. *Cogent Food Agric.* 41: 1-14.
- Amira EA, Guido F, Behija SE, Manel I, Nesrine Z, Ali F, Mohamed H, Noureddine AH, Lotfi A (2011).** Chemical and aroma volatile compositions of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits at three maturation stages. *Food Chem.* 127(4): 1744–1754. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.02.051.
- Amorós A, Pretel MT, Almansa S, Botella MA, Zapata PJ, Serrano M (2009).** Antioxidant and nutritional properties of date fruit from Elche grove as affected by maturation and phenotypic variability of date palm. *Food Sci Technol Int.* 15(1): 65–72. DOI: 10.1177/1082013208102758.
- Anand P et Singh B (2013).** A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Arch. Pharmacol Res.* 36:375–399. DOI: 10.1007/s12272-013-0036-3.
- Ansari P, Afroz N, Jalil S, Bin Azad S, Mustakim MG, Anwar S, Haque SMN, Hossain SM, Tony RR, Hannan JMA (2016).** Anti-hyperglycemic activity of *Aegle marmelos* (L.) corr. is partly mediated by increased insulin secretion, α -amylase inhibition, and retardation of glucose absorption. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 30(1): 37-47. DOI: 10.1515/jpem-2016-0160.
- Antonisamy P, Subash-Babu P, Alshatwi AA, Aravinthan A, Ignacimuthu S, Choi KC, Kim JH (2014).** Gastroprotective effect of nymphayol isolated from *Nymphaea stellata* (Willd.) flowers: contribution of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Chem Biol Interact.* 224: 157–163. DOI:10.1016/j.cbi.2014.09.020.
- Apostolova LG (2016).** Alzheimer disease. *Continuum.* 22: 419–434. DOI: 10.1212/CON.0000000000000307.
- Aqeel T, Chikkalakshmi Gurumallu S, Hashimi SM, AlQurashi N, Javaraiah R (2019).** Evaluation of protective efficacy of flaxseed lignan-Secoisolariciresinol diglucoside against mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rats. *Mol Biol Rep.* 46(6): 6171-6179. DOI: 10.1007/s11033-019-05052-7.
- Ardekani MRS, Khanavi M, Hajimahmoodi M, Jahangiri M, Hadjiakhoondi A (2010).** Comparison of antioxidant activity and total phenol contents of some date seed varieties from Iran, Iran *J Pharm Res.* 9(2): 141–146.
- Armstrong RA (2019).** Risk factors for Alzheimer’s disease. *Folia Neuropathol.* 57: 87–105. DOI: 10.5114/fn.2019.85929.
- Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, Lohr JW (2016).** Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 17(1): 112. DOI: 10.1186/s12882-016-0325-4.
- Arrigoni O et De Tullio MC (2002).** Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta.* 1569(1-3): 1-9. DOI: 10.1016/s0304-4165(01)00235-5.
- Arteel GE (2003).** Oxidants and antioxidants in alcohol induced liver disease. *Gastroenterology.* 124(3): 778-90. DOI: 10.1053/gast.2003.50087.
- Ashraf Z, Hamidi-Esfahani Z (2011).** Date and date processing: a review. *Food Rev Int.* 27: 101–133. DOI: 10.1080/87559129.2010.535231.

- Assirey EAR (2015).** Nutritional composition of fruit of 10 date palm (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars grown in Saudi Arabia. *Journal of Taibah University for Science*. 9(1): 75-79. DOI: 10.1016/j.jtusci.2014.07.002.
- Augusti PR, Conterato GM, Somacal S, Einsfeld L, Ramos AT, Hosomi FYM, Graça DL, Emanuelli T (2007).** Effect of lycopene on nephrotoxicity induced by mercuric chloride in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 100(6): 398–402. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00067.x.
- Aziz RS, Siddiqua A, Shahzad M, Shabbir A, Naseem N (2019).** Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer *via* downregulation of IL-6, TNF- α , NF- κ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels. *Biomed. Pharmacother.* 110: 554–560. DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.002.
- Babic T (1999).** The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 67: 558. DOI: 10.1136/jnnp.67.4.558.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T (2005).** Mitochondria oxidants aging *Cell*. 120(4): 483-95. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.001.
- Ban JY, Cho SO, Jeon SY, Bae K, Song KS, Seong YH (2007).** 3,4-dihydroxybenzoic acid from *Smilacis chinae* rhizome protects amyloid beta protein (25-35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical neurons. *Neurosci Lett*. 420 (2): 184-8. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.05.009.
- Banday MZ, Sameer AS, Nissar S (2020).** Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 10(4):174-188. DOI: 10.4103/ajm.ajm_53_20.
- Barber DA et Harris SR (1994).** Oxygen free radicals and antioxidants. *Am Pharm.* (9): 26-35. DOI: 10.1016/s0160-3450(15)30310-x.
- Barghini P, Di Gioia D, Fava F, Ruzzi M (2007).** Vanillin production using metabolically engineered *Escherichia coli* under non-growing conditions. *Microb. Cell Fact.* 6: 1475–2859. DOI: 10.1186/1475-2859-6-13.
- Bauer A et Brönstrup M (2014).** Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. *Natural Prod Rep.* 31 (1): 35–60. DOI: 10.1039/C3NP70058E.
- Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G (2005).** Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 19(2): 149-54. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785.
- Bedard K et Krause KH (2007).** The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 87(1): 245-313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005.
- Begum R, Sharma M, Pillai KK, Aeri V, Sheliya MA (2015).** Inhibitory effect of *Careya arborea* on inflammatory biomarkers in carrageenan-induced inflammation. *Pharm Biol.* 53(3): 437–445.
- Ben Menni H, Belarbi M, Ben Menni D, Bendiab H, Kherraf Y, Ksouri R, Djebli N, Visioli F (2019).** Anti-inflammatory activity of argan oil and its minor components. *Int J Food Sci Nutr.* 71(3): 307-314. DOI: 10.1080/09637486.2019.1650005.
- Benamara S, Djouab A, Boukhiar A, Iguergaziz N, Benamara Dj (2017).** Fruit du dattier (*Phoenix dactylifera* L.) : fruit ordinaire ou aliment-santé ? — Synthèse bibliographique. *Phytothérapie*. ID: 42039315. DOI:10.1007/s10298-017-1113-4.
- Benmeddour Z, Mehinagic E, Le Meurlay D, Louaileche H (2013).** Phenolic composition and antioxidant capacities of ten Algerian date (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars: A comparative study. *Journal of Functional Foods*. 5: 346–354.

- Benzie IFF (1996).** An automated, specific, spectrophotometric method for measuring ascorbic acid in plasma (EFTSA). *Clin Biochem.* 29(2): 111-116. DOI: 10.1016/0009-9120(95)02013-6.
- Benzie IFF et Strain JJ (1996).** The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of 'antioxidant power': The FRAP assay. *Analytical Biochemistry.* 239(1): 70–76. DOI: 10.1006/abio.1996.0292
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C (2013).** Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 382(9894): 769-79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Bhandary SK, Kumari NS, Bhat VS, Sharmila K.P, Bekal MP (2012).** Preliminary phytochemical screening of various extracts of *punica granatum peel*, whole fruit and seeds. *Journal of Health and Allied Sciences NUJHS* 2(4): 34-38. DOI: 10.1055/s-0040-1703609
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE (2014).** Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev.* 94(2): 329–354. DOI: 10.1152/physrev.00040.2012.
- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA (2000).** Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax.* 55(2): 114-20. DOI: 10.1136/thorax.55.2.114.
- Biasiotto G, Di Lorenzo D, Archetti S, Zanella I (2016).** Iron and neurodegeneration: Is ferritinophagy the link? *Mol Neurobiol* 53: 5542–5574.
- Biglari F, Al Karkhi AF, Easa M (2007).** Antioxidant activity and Phenolic content of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Iran. *Food Chem.* 107(4): 1636–1641. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.10.033.
- Bilgari F, Alkarkhi AFM, Easa AM (2009).** Cluster analysis of antioxidant compounds in dates (*Phoenix dactylifera*): Effect of long-term cold storage. *Food Chem.* 112(4): 998–1001. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.06.063.
- Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL (2014).** “NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention,” *Current Opinion in Pharmacology.* 19: 11-16. DOI: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
- Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, Persico P (1980).** Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature.* 287(5778): 147–149. DOI: 10.1038/287147a0.
- Blas E et Kuru A (2010).** editors. Diabetes: Equity and social determinants. In: *Equity, Social Determinants and Public Health Programmes.* Geneva, Switzerland: World Health Organization. pp291. ISBN: 9789241563970.
- Blennow K, Leon MJD, Zetterberg H (2006).** Alzheimer's disease. *Lancet.* 368(9533): 387–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7.
- Block ML, Zecca L, Hong JS (2007).** Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neuro.* 8(1): 57–69. DOI: 10.1038/nrn2038.
- Blois MS (1958).** Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature.* 181: 1199–1200. DOI: 10.1038/1811199a0.

- Boissier JR, Simon P (1962).** The exploration reaction in the mouse. Preliminary note. *Therapie*. 17: 1225-32.
- Boo YC (2019).** Can Plant Phenolic Compounds Protect the Skin from Airborne Particulate Matter? *Antioxidants*. 8(9): 379. DOI: 10.3390/antiox8090379.
- Boobalan Raja B et Mol SD (2010).** The protective role of vanillic acid against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Pharmacy Research*. 3(7): 1480–1484.
- Bora KS et Sharma A (2010).** Neuroprotective effect of *Artemisia absinthium* L. on focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *J Ethnopharmacol*. 129(3): 403-9. DOI: 10.1016/j.jep.2010.04.030.
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974).** Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 304: 1279–83. DOI:10.1016/S0140-6736(74)90140-8.
- Bouhlali EDT, El Hilaly J, Ennassir J, Benlyas M, Alem C, Amarouch MY, Filali-Zegzouti Y (2018).** Anti-inflammatory properties and phenolic profile of six Moroccan datefruit (*Phoenix dactylifera* L.) varieties. *J. King Saud Uni-Sci*. 30(4): 519–526. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.08.011.
- Bouhlali EDT, Alem C, Ennassir J, Benlyas M, Nait Mbark A, Filali-Zegzouti Y (2017).** Phytochemical compositions and antioxidant capacity of three date (*Phoenix dactylifera* L.) seeds varieties grown in the South East Morocco. *J. King Saud Uni-Sci*. 16(4): 350-357. DOI: 10.1016/j.jssas.2015.11.002
- Bouhlali EDT, Derouich M, Hmidani A, Bourkhis B, Khouya T, Filali-Zegzouti Y, Alem C (2021).** Protective Effect of *Phoenix dactylifera* L. Seeds against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats: A Comparison with Vitamin C. 2021: 6618273. DOI: 10.1155/2021/6618273.
- Bouhlali EDT, Hmidani A, Bourkhis B, Khouya T, Ramchoun M, Filali-Zegzouti Y, Alem C (2020).** Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. *Heliyon*6 (e03436). DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03436.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C (1995).** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *LWT-Food Science and Technology*. 28(1): 25-30. DOI: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
- Breijyeh Z et Karaman R (2020).** Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease : Causes and Treatment. *Molecules*. 25(24) : 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
- Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G (2013).** Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 59(3): 583–594. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033.
- Breaudiere JP, Phung HT, Bailly M (1976).** Direct enzymatic determination of urea in plasma and urine with a centrifugal analyser. *Clin Chem*. 22(10): 1614-7.
- Briggs R, Kennelly SP, O’Neill D (2016).** Drug treatments in Alzheimer’s disease. *Clin. Med*. 16(3): 247–253. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-3-247.
- Brito SA, Ferreira de Almeida CL, Italo de Santana T, Rodrigo de Silva Oliveira A, Nascimento Figueiredo JCB, Souza IT, de Almeida LL, da Silva MV, Borges AS, de Medeiros JW, da Costa Silva Neto J, de Cássia Ribeiro Gonçalves R, Kitagawa RR, Goulart Sant’Ana AE, Araújo Rolim L, de Menezes IRA, da Silva TG, Rocha Caldas GF, Gonçalves Wanderley A (2018).** Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of *Spondias mombin* L. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 :1731459. DOI: 10.1155/2018/1731459.

- Brodal P, editor (2003).** The central nervous system: structure and function. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2003. ISBN-13: 978-0195165609.
- Bruneton J (1999).** Pharmacognosie – Phytochimie- Plantes médicinales, 3^e Édition. Éditions Tec & Doc et médicales internationales. F 94234 Cachan, Paris (France) ; 1120 pp.
- Burstein M, Scholnick H, Morfin R (1970).** Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res.*11 (6): 583-595.
- Burton GJ et Jauniaux E (2011).** Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 25(3): 287-299. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
- Butler AR (1975).** The Jaffé reaction. Identification of the coloured species. *Clin Chim Acta.* 59(2): 227-32. DOI: 10.1016/0009-8981(75)90033-9.
- Cairns RA, Harris IS, Mak TW (2011).** Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews. Cancer.* 11(2): 85–95. DOI: 10.1038/nrc2981.
- Campbell RK (2009).** Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc.* 49(5): S3-S9. DOI: 10.1331/JAPhA.2009.09077.
- Can Z, Yildiz O, Sahin H, Turumtay EA, Silici S, Kolayli S (2015).** An investigation of Turkish honeys: their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. *Food Chem.* 180: 133-141. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.02.024
- Cao SY, Li BY, Gan RY, Mao QQ, Wang YF, Shang A, Meng JM, Xu XY, Wei XL, Li HB (2020).** The *In Vivo* Antioxidant and Hepatoprotective Actions of Selected Chinese Teas. *Foods.* 9(3): 262. DOI: 10.3390/foods9030262.
- Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P (2008).** Cytokine Dysregulation in Chronic Kidney Disease: How Can We Treat It? *Blood Purificat.* 26(3): 291-9. DOI: 10.1159/000126926.
- Castagné V, Moser P, Porsolt RD (2009).** Chapter 6: Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* 2nd edition. Editor: Jerry J Buccafusco. ISBN-13: 978-1-4200-5234-3.
- Castro-Vazquez L, Alañón ME, Rodríguez-Robledo V, Pérez-Coello MS, Hermosín-Gutierrez I, Díaz-Maroto MC, Jordán J, Galindo MF, Arroyo-Jiménez MDM (2016).** Bioactive flavonoids, antioxidant behaviour, and cytoprotective effects of dried grapefruit peels (*Citrus paradisi* Macf.). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016: 8915729. DOI: 10.1155/2016/8915729.
- Catelan SC, Belentani RM, Marques LC, Silva ER, Silva MA, Caparroz-Assef SM, Cuman RKN, Bersani-Amado CA (2006).** The role of adrenal corticosteroids in the anti-inflammatory effect of the whole extract of *Harpagophytum procumbens* in rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 13(6): 446-51. DOI: 10.1016/j.phymed.2005.06.004.
- Ceriello A (2005).** Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. *Diabetes.* 54: 1–7. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.1.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M (2003).** Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. *Circulation.* 108(19): 2317-22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC.
- Chaira N, Smaali MI, Martinez-Tomé M, Mrabet A, Murcia MA, Ferchichi A (2009).** Simple phenolic composition, flavonoid contents and antioxidant capacities in water–methanol extracts

- of Tunisian common date cultivars (*Phoenix dactylifera* L.). *Int J Food Sci Nutr.* 60(7): 316–329. DOI: 10.1080/09637480903124333.
- Chaitanya TV, Mallipeddi K, Bondili JS, Nayak P (2012).** Effect of aluminum exposure on superoxide and peroxide handling capacities by liver, kidney, testis and temporal cortex in rat. *Indian J Biochem Biophys.* 49(5): 395-8.
- Chandrasekaran M et Bahkali AH (2013).** Valorization of date palm (*Phoenix dactylifera*) fruit processing by-products and wastes using bioprocess technology – Review. *Saudi J Biol Sci.* 20(2): 105–120. DOI: 10.1016/j.sjbs.2012.12.004.
- Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Prasad Lohani G, Mirza W (2017).** Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol.* 2017; 8: 6. DOI: 10.3389/fendo.2017.00006.
- Chen H, Liao H, Liu Y, Zheng Y, Wu X, Su Z, Zhang X, Lai Z, Lai X, Lin ZX, Su Z (2015).** Protective effects of pogostone from *Pogostemonis herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia.* 100: 110-7. DOI: 10.1016/j.fitote.2014.11.017.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L (2017).** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 9(6): 7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
- Chertov O, Yang D, Howard O, Oppenheim JJ (2000).** Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev.* 177: 68-78. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17702.x.
- Chidi US, Nnenna AO, Kelechi AK, Chijindu MF, Nebolisa OC (2020).** *In-vitro* and *In-vivo* Antioxidant Activity of Ethanol Leaf Extract of *Justicia carnea*. *International Journal of Biochemistry Research & Review.* 29(4): 48-60. DOI: 10.9734/IJBCRR/2020/v29i430185.
- Chis IC, Ungureanu MI, Marton A, Simesdrea R, Muresan A, Postescu ID, Decea N (2009).** Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 6: 200–4. DOI : 10.1177/1479164109336692.
- Chmelova H, Cohrs CM, Chouinard JA, Petzold C, Kuhn M, Chen C, Roeder I, Kretschmer K, Speier S (2015).** Distinct roles of β -cell mass and function during type 1 diabetes onset and remission. *Diabetes.* 64: 2148–60. DOI: 10.2337/db14-1055.
- Cho JY, Kim HS, Kim DH, Yan JJ, Suh HW, Song DK (2005).** Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on astrocyte activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(6): 901-7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.022.
- Choi K, Son Y, Hwang J, Kim BT, Chae M, Lee JC (2017).** Antioxidant, anti-inflammatory and anti-septic potential of phenolic acids and flavonoid fractions isolated from *Lolium multiflorum*. *Pharm. Biol.* 55(1): 611-619. DOI: 10.1080/13880209.2016.1266673.
- Chukwunwike Uzuegbunam B, Librizzi D, Hooshyar Yousefi B (2020).** PET Radio pharmaceuticals for Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease Diagnosis, the Current and Future Landscap. *Molecules.* 25(4): 977. DOI: 10.3390/molecules25040977.
- Colomina MT, Roig JL, Sanchez DJ, Domingo JL (2002).** Influence of age on aluminum-induced neurobehavioral effects and morphological changes in rat brain. *Neurotoxicology.* 23(6): 775-81. DOI: 10.1016/S0161-813X(02)00008-6.

- Cooper MS et Stewart PM (2003).** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 348(8): 727–734. DOI: 10.1056/NEJMra020529.
- Cordeiro JM, Silva VS, Oliveira CR, Gonçalves PP (2003).** Aluminium-induced impairment of Ca²⁺ modulatory action on GABA transport in brain cortex nerve terminals. *J Inorg Biochem.* 97(1): 132-42. DOI: 10.1016/s0162-0134(03)00256-3.
- Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J (2018).** The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr.* 5: 87. DOI: 10.3389/fnut.2018.00087.
- Costall B, Jones BJ, Kelly ME, Naylor RJ, Tomkins DM (1989).** Exploration of mice in a black and white test box: validation as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 32(3): 777-85. DOI: 10.1016/0091-3057(89)90033-6.
- Crawley J et Goodwin FK (1980).** Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav.* 13(2): 167-70. DOI: 10.1016/0091-3057(80)90067-2.
- Cui Q, Li X, Zhu H (2016).** Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep.* 13(2): 1381-8. DOI: 10.3892/mmr.2015.4657.
- Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, Kovac SH, Spettell CM, Saag KG (2006).** Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 55(3): 420–426. DOI: 10.1002/art.21984.
- Cuzzocrea Set Reiter RJ (2001).** Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Pharmacol.* 426(1-2): 1-10. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01175-x.
- Dasgupta A et Klein K (2014).** Antioxidants in food, vitamins and supplements: Prevention and treatment of disease. Academic Press. 1ère édition. ISBN: 9780128101049.
- Dashputre NL et Naikwade NS (2011).** Evaluation of the anti-ulcer activity of methanolic extract of *Abutilon Indicum* Linn leaves in experimental rats. *Int J Pharm Sci Drug Res.* 3(2): 97–100.
- Datilo MN, SantAna MR, Formigari GP, Rodrigues PB, de Moura LP, da Silva ASR, Ropelle ER, Pauli JR, Cintra DE (2018).** Omega-3 from faxseed oil protects obese mice against diabetic retinopathy through GPR120 receptor. *Sci Rep* 8(1): 14318. DOI: 10.1038/s41598-018-32553-5.
- Davidson MB (1981).** Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment. New York: John Wiley medical publication. pp. 480. ISBN-13: 978-0471095439.
- De Araújo RFF, Martins DBG, Borba MA (2016).** Oxidative Stress and Disease. DOI: 10.5772/65366.
- De Jesus NZT, Falcão HDS, Gomes IF, Leite TJDA, Lima JRDM, Barbosa-Filho JM, Tavares JF, da Silva MS, de Athayde-Filho PF, Batista LM (2012).** Peptic ulcers and related mechanisms. *Int J Mol Sci.* 13(3): 3203-28. DOI: 10.3390/ijms13033203.
- Debbache-Benaida N, Berboucha M, Ayouni K, Atmani-Kilani D, Cherift N, Boudaoud-Ouahmed H, Djebli N (2016).** Anti-hyperuricemic and neuroprotective effects of *Populus nigra* L. (Saliaceae) flower buds used in Algerian folk medicine. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research.* 6(6): 471-482.
- DeFronzo RA (2004).** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 88(4): 787-835. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.

- Dehghanian F, Kalantaripour TP, Esmaeilpour K, Elyasi L, Oloumi H, Pour FM, Asadi-Shekaari M (2017).** Date seed extract ameliorates β -amyloid-induced impairments in hippocampus of male rats. *Biomed Pharmacother.* 89: 221–226. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.037
- De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV (2012).** Alzheimer's disease. *Sub-Cell. Biochem.* 65: 329–352. DOI: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.
- Dewanjee S, Maiti A, Sahu R, Dua TK, Mandal V (2011).** Effective control of type 2 diabetes through antioxidant defense by edible fruits of *Diospyros peregrina*. *Evid Based Complement Alternat Me.* 2011: 675397. DOI:10.1093/ecam/nep080.
- Dhevi RVS, Segaran G, Shankar S, Settu S, Ravi (2017).** Bioactivity of *Phoenix dactylifera* seed and its phytochemical analysis. *International Journal of Green Pharmacy.* 11(2): S292-S297. DOI: 10.22377/ijgp.v11i02.1037.
- Diab KAS et Aboul-Ela EI (2012).** *In vivo* Comparative Studies on Antigenotoxicity of Date Palm (*Phoenix Dactylifera* L.) Pits Extract Against DNA Damage Induced by N-Nitroso-N-methylurea in Mice. *Toxicol Int.* 19(3): 279-86. DOI: 10.4103/0971-6580.103669
- Diallo A (2005).** Thèse de doctorat. Etude de la phytochimie et des activités Biologique de *Syzygium guineense* willd. (myrtaceae). Université de bamako. Mali.
- Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T (2010).** Role of IL-1 β in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol.* 17(4): 314–321. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833bf6dc.
- Djaoudene O, López V, Cásedas G, Les F, Schisano C, Bey MB, Tenore GC (2019).** *Phoenix dactylifera* L. seeds: A by-product as a source of bioactive compounds with antioxidant and enzyme inhibitory properties. *Food & function.* 10(8): 4953-4965. DOI: 10.1039/c9fo01125k. Epub 2019 Jul 25.
- Djebli N, Rais Mustafa M, Keskin M, Kolayli S (2021).** Anti-Ulcerogenic and Cytoprotective Effects of Saharian (Sidr) Honey from Algeria. *Comb Chem High Throughput Screen.* 24 (10): 1664-1670. DOI: 10.2174/1386207323999201117114008.
- Dohou N, Yamni K, Tahrouch S, Idrissi Hassani LM, Badoc A, Gmira N (2003).** Screening phytochimique d'une endémique ibéro-marocaine, *Thymelaea lythroides*. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux.* 142: 61-78.
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA (2008).** Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes care.* 31(2): S161–S164. DOI: 10.2337/dc08-s243.
- Dos Reis Nunes C, Arantes MB, Pereira SMF, Leandro da Cruz L, de Souza Passos M, de Moraes LP, Vieira IJC, de Oliveira DB (2020).** Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents. *Molecules.* 25(16): 3726. DOI: 10.3390/molecules25163726.
- Douaouri NEH et Djebi N (2018).** *In vivo* anti-inflammatory activity and chemical composition of Algerian pomegranate (*Punica granatum* L.). *Int. J. Biosci.* 12(2): 76-90. DOI: 10.12692/ijb/12.2.76-90
- Dubey S, Ganeshpurkar A, Shrivastava A, Bansal D, Dubey N (2013).** Rutin exerts antiulcer effect by inhibiting the gastric proton pump. *Indian J. Pharmacol.* 45(4): 415–417. DOI: 10.4103/0253-7613.115011.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavedo E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni JB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM,**

- Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici JD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack Jr CR (2016).** Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement. J. Alzheimer's Assoc.* 12: 292–323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
- Durazzo A, D'Addezio L, Camilli E, Piccinelli R, Turrini A, Marletta L, Marconi S, Lucarini M, Lisciani S, Gabrielli P, Gambelli L, Aguzzi A, Sette S (2018).** From plant compounds to botanicals and back: A current snapshot. *Molecules.* 23(8):1844. DOI: 10.3390/molecules23081844.
- Eisenbarth GS (2007).** Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 2403–7. DOI:10.1210/jc.2007-0339.
- Ekor M (2014).** The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 4: 177. DOI: 10.3389/fphar.2013.00177.
- El Abed H, Chakroun M, Abdelkafi-Koubaa Z, Drira N, Marrakchi N, Mejdoub H, Khemakhem B (2018).** Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antitumoral Effects of Aqueous Ethanolic Extract from *Phoenix dactylifera* L. Parthenocarpic Dates. *Biomed Res Int.* 2018: 1542602. DOI: 10.1155/2018/1542602.
- El Modafar C et El Boustani E (2001).** Cell wall-bound phenolic acid and lignin contents in date palm as related to its resistance to *Fusarium oxysporum*. *Biol. Plantarum.* 44(1): 125–130. DOI: 10.1023/A:1017942927058.
- Eldufani J et Blaise G (2019).** The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimers Dement.* 5: 175–183. DOI: 10.1016/j.trci.2019.03.004.
- Eleazu CO, Iroaganachi M, Eleazu KC (2013).** Ameliorative potentials of cocoyam (*Colocasia esculenta* L.) and unripe plantain (*Musa paradisiaca* L.) on the relative tissue weights of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes research.* 2013: 160964. DOI: 10.1155/2013/160964
- El-Far AH, Oyinloye BE, Sepehrimanesh M, Gab Allah MA, Abu-Reidah I, Shaheen HM, Razeghian-Jahromi I, Alsenosy AEWA, Noreldin AE, Al Jaouni SK, Mousa SA (2019).** Date Palm (*Phoenix dactylifera*): Novel Findings and Future Directions for Food and Drug Discovery. *Current Drug Discovery Technologies.* 16(1): 2-10. DOI: 10.2174/1570163815666180320111937.
- El-Fouhil AF, Ahmed AM, Atteya M, Mohamed RA, Moustafa AS, Darwish HH (2013).** An extract from date seeds stimulates endogenous insulin secretion in streptozotocin-induced type I diabetic rats *Functional. Foods in Health and Disease.* 3(11): 441-46. DOI: 10.31989/ffhd.v3i11.33.
- Elguerrouj M, Paquot M, Robert C, Benjouad A, Bouakka M, Hakkou A (2011).** Physicochemical composition of two varieties of Moroccan palm date fruit. *Asian J Chem.* 23(5): 1932–1936.
- El-Mergawi R, Al-Humaid A, El-Rayes D (2016).** Phenolic profiles and antioxidant activity in seeds of ten date cultivars from Saudi Arabia. *J Food Agric Environ.* 14(2): 38–43.
- El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, Williams C, Ardill JE, McColl KE (1997).** *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* 113: 15–24. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70075-1.
- El-Rahman SNA et AlMulhem SI (2017).** Characteristic analysis, antioxidant components and antioxidant activity of date fruits, Date Seeds and palm shell. *Clin. Med. Case Rep.* 9 (10).

- Emanuelli T, Rocha JB, Pereira ME, Porciuncula LO, Morsch VM, Martins AF, Souza DO (1996).** Effect of mercuric chloride intoxication and dimercaprol treatment on delta-aminolevulinatase from brain, liver and kidney of adult mice. *Pharmacol Toxicol.* 79(3): 136-43. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1996.tb00257.x.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J (2010).** C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 375(9709): 132-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- Eoin LN (2016).** Systematics: blind dating. *Nat Plants* 2(5): 16069. DOI: 10.1038/nplants.2016.69.
- Ericson-Neilsen W et Kaye AD (2014).** Steroids: Pharmacology, Complications, and Practice Delivery Issues. *Ochsner J.* 14(2): 203–207.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N (2014).** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.* 105(2): 141–150. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
- Fadel MA, Kurmestegy L, Rashed M, Rashed Z (2006).** Fruit color properties of different cultivars of dates (*Phoenix dactylifera* L.). *Int Comm Agric Eng* 8:E05005.
- Fahmi AA, Abdur-Rahman M, Aboul Naser AF, Hamed MA, Abd-Alla HI, Shalaby NMM, Nasr MI (2019).** Chemical composition and protective role of *Pulicaria undulata* (L.) C.A. Mey. subsp. undulata against gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Int J Pharm.* 5 (3): e01359. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01359.
- Farid M, Aly AAT, Ghaly MSA, Hussein RH, Aljarari RM, Alamoudi MO (2020).** Phytochemical Content and *in Vitro* Antioxidant, Antibacterial and Antitumor Activities of *Phoenix dactylifera* Fruit Extract. *Eurasian Journal of Analytical Chemistry.* 15 (2): 21-30.
- Farima MF, Soares A, Zeni G, Souza DO, Rocha JB (2004).** Additive prooxidative effect of methylmercury and ebselen in liver from suckling rat pups. *Toxicol let.* 146(3): 227-235. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.10.001.
- Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R (2015).** Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J Gastroenterol.* 21(21): 6499-517. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6499.
- Felig P, Marliss E, Ohman JL, Cahill CF (1970).** Plasma amino acid levels in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 19: 727-8. DOI: 10.2337/diab.19.10.727.
- Feng L, Wang X, Peng F, Liao J, Nai Y, Lei H, Li M, Xu H (2018).** Walnut Protein Hydrolysates Play a Protective Role on Neurotoxicity Induced by d-Galactose and Aluminum Chloride in Mice. *Molecules.* 23(9): 2308. DOI: 10.3390/molecules23092308.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM (2016).** Alzheimer’s disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr. Neuropharmacol.* 14: 101–115. DOI: 10.2174/1570159X13666150716165726.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, Girardin S (2007).** Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol.* 147(2): 227-35. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x
- Finkel T et Holbrook NJ (2000).** Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 408(6809): 239-47. DOI: 10.1038/35041687.
- Fossati P et Prencipe L (1982).** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem.* 28(10): 2077-2080.

- Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza I (2010).** Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med.* 31(6): 435–45. DOI: 10.1016/j.mam.2010.09.006.
- Frankel EN et Meyer AS (2000).** The problems of using onedimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J Sci Food Agric.* 80 (13): 1925–1941. DOI: 10.1002/1097-0010(200010)80:13<1925::AID-JSFA714>3.0.CO;2-4.
- Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD, CaMos Research Group (2013).** The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 24(4): 1161-8. DOI: 10.1007/s00198-012-2112-9.
- Frayling TM (2007).** Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet.* 8(9): 657-62. DOI: 10.1038/nrg2178.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972).** Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18 (6): 499-502.
- Fu AKY, Hung KW, Yuen MYF, Zhou X, Mak DSY, Chan ICW, Cheung TH, Zhang B, Fu WY, Liew FY, Ip NY (2016).** IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA.* 113(19): E2705–E2713. DOI: 10.1073/pnas.1604032113.
- Fujiki H, Sueoka E, Watanabe T, Suganuma M (2015).** Primary cancer prevention by green tea, and tertiary cancer prevention by the combination of green tea catechins and anticancer compounds. *J Cancer Prev.* 20(1): 1–4. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.1.
- Fukumoto LR et Mazza G (2000).** Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *J Agric Food Chem.* 48(8): 3597–3604. DOI: 10.1021/jf000220w.
- Furman BL (2015).** Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology.* 70: 1–5. DOI:10.1002/0471141755.ph0547s70.
- Gado AM et Aldahmash BA (2013).** Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Des Devel Ther.* 7: 1245-52. DOI: 10.2147/DDDT.S50928.
- Galati EM, Mondello MR, Giuffrida D, Dugo G, Miceli N, Pergolizzi S, Taviano MF (2003).** Chemical characterization and biological effects of *Sicilian Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice: Antioxidant and antiulcerogenic activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 51(17): 4903–4908. DOI: 10.1021/jf030123d.
- Gambini J et Granier R (2013).** Effets indésirables des rayons X. EMC – Radiologie et imagerie médicale : Principes et techniques – Radioprotection. 35-090-A-10. DOI : 10.1016/S1879-8497(13)43580-X.
- Ganogpichayagrai A, Palanuvej C, Ruangrunsi N (2017).** Antidiabetic and anticancer activities of *Mangifera indica* cv. Okrong leaves. *J Adv Pharm Technol Res.* 8(1): 19–24. DOI: 10.4103/2231-4040.197371.
- Gardier AM et Bourin M (2001).** Appropriate use of "knockout" mice as models of depression or models of testing the efficacy of antidepressants. *Psychopharmacolog.* 153(3): 393-4. DOI: 10.1007/s002130000560.
- Gerber M, Rault MCB, Herberg S, Riboli A, Scalbert A, Siess MH (2002).** Food and cancer state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. *Bulletin Cancer.* 89 (3): 293-312.

- Gerster H (1997).** The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr.* 16(2): 109-26. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718661.
- Gharib E et Kouhsari SM (2019).** Study of the Antidiabetic Activity of *Punica granatum* L. Fruits Aqueous Extract on the Alloxan-Diabetic Wistar Rats. *Iran J Pharm Res.* 18(1): 358-368.
- Ghnimi S, Umer S, Karim A, Kamal-Eldin A (2017).** Date fruit (*Phoenix dactylifera* L.): An underutilized food seeking industrial valorization. 6: 1-10. DOI: 10.1016/j.nfs.2016.12.001.
- Giorgianni CM, D'Arrigo G, Brecciaroli R, Abbate A, Spatari G, Tringali MA, Gangemi S, De Luca A (2014).** Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium. *Toxicol Ind Health.* 30(4): 347-56. DOI: 10.1177/0748233712456062.
- Glezeva N et Baugh JA (2014).** Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev.* 19(5): 681-94. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
- Golden JM, Escobar OH, Nguyen MVL, Mallicote, M.U, Kavarian P, Frey MR, Gayer CP (2018).** Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration *via* EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Liver Physiol.* 315(2): 259–271. DOI: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS (2009).** Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psych.* 70(8): 1078-90. DOI: 10.4088/JCP.08r04505.
- Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B (2016).** Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 73(4): 410-6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4791.
- Gonzalez-Gallego J, Sanchez-Campos S, Tunon MJ (2007).** Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutr Hosp.* 22(3): 287–293.
- Gorrini C, Harris IS, Mak TW (2013).** Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nature Reviews. Drug Discovery.* 12(12): 931–947. DOI: 10.1038/nrd4002.
- Graf E (1992).** Antioxidant potential of ferulic acid. *Free Radic Biol Med.* 13(4):435-48. DOI: 10.1016/0891-5849(92)90184-i.
- Gray AM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR (2000).** The traditional plant treatment, *Sabucus nigra* (Elder), exhibits insulin-like and insulin releasing actions *in vitro*. *J Nutr.* 130: 15 –20. DOI: 10.1093/jn/130.1.15.
- Griffin AL (2015).** Role of the thalamic nucleus reuniens in mediating interactions between the hippocampus and medial prefrontal cortex during spatial working memory. *Front Syst Neurosci.* 9: 29. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00029.
- Guo C, Yang J, Wei J, Li J, Xu J, Jiang Y (2003).** Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutr Res.* 23 (12): 1719– 1726. DOI: 10.1016/j.nutres.2003.08.005.
- Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS, CRIC Study Investigators (2012).** Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol Cjasn.* 7(12): 1938-46. DOI: 10.2215/CJN.03500412.

- Gupta SC, Pandey MK, Tyagi AK, Deb L, Prasad S (2016).** Oxidative stress and cancer: advances and challenges. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016: 5010423. DOI: 10.1155/2016/5010423.
- Habib HM et Ibrahim WH (2009).** Nutritional quality evaluation of eighteen date pit varieties. *Int J Food Sci Nutr*. 60(1): 99–111. DOI: 10.1080/09637480802314639.
- Hacısevki A (2009).** An overview of ascorbic acid biochemistry. *Journal of Faculty of Pharmacy*. 38(3): 233-255. DOI: 10.1501/Eczfak_0000000528.
- Hall CS (1934).** Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 18(3): 385–403. DOI: 10.1037/h0071444.
- Halliwell B et Gutteridge JM (2015).** Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, USA. ISBN-13: 9780198717478. DOI:10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001.
- Hamad I, Abdelgawad H, Al Jaouni S, Zinta G, Asard H, Hassan S, Hegab M, Hagagy N, Selim S (2015).** Metabolic analysis of various date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars from Saudi Arabia to assess their nutritional quality. *Molecules* 20: 13620–13641. DOI: 10.3390/molecules200813620.
- Hamaguchi T, Ono K, Yamada M (2010).** Review: Curcumin and Alzheimer’s disease. *CNS Neurosci Ther*. 16(5): 285-97. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00147.x.
- Hammouda H, Cherif J K, Trabelsi-Ayadi M, Baron A, Guyot S (2013).** Detailed polyphenol and tannin composition and its variability in Tunisian dates (*Phoenix dactylifera* L.) at different maturity stages. *J Agric Food Chem*. 61: 3252–3263. DOI: 10.1021/jf304614j.
- Hamzaha NN, Ferdosha S, Sarker ZI, Ghafoor K, Yunus K, Chowdhury AJK, Abdul Bari NA (2018).** Biological Activities and Extraction Technologies of *Phoenix dactylifera*: A Review. *The Natural Products Journal*. 8: 1-11. DOI:10.2174/2210315508666180327152800
- Han SY, Kim J, Kim E, Kim SH, Seo DB, Kim JH, Shin SS, Cho JY (2018).** AKT-targeted anti-inflammatory activity of *Panax ginseng* calyx ethanolic extract. *J Ginseng Res*. 42(4): 496-503. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.06.003.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F (2013).** Advers effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 16(5): 821-47. doi: 10.18433/j3vw2f.
- Harris ED (1992).** Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J*. 6(9): 2675-83. DOI: 10.1096/fasebj.6.9.1612291.
- Hasan M et Mohieldein A. (2016).** *In vivo* evaluation of antidiabetic, hypolipidemic, antioxidative activities of Saudi date seed extract on streptozotocin induced diabetic rats. *J Clin Diagn Res*. 10(3): 06-12. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16879.7419.
- Hasan NS, Amom ZH, Nor AI, Mokhtarrudin N, Esa NM, Azlan A (2010).** Nutritional composition and *in vitro* evaluation of the antioxidant properties of various dates extracts (*Phoenix dactylifera* L.) from Libya. *Asian J Clin Nutr* 2(4): 208–214. DOI: 10.3923/ajcn.2010.208.214.
- Haslam E (1965).** Galloyl esters in the Aceraceae. *Phytochemistry*. 4: 495–498
- Hazzouri KM, Flowers JM, Visser HJ, Khierallah HS, Rosas U, Pham GM, Meyer RS, Johansen CK, Fresquez ZA, Masmoudi K, Haider N, El Kadri N, Idaghdour Y, Malek JA, Thirkhill D, Markhand GS, Krueger RR, Zaid A, Purugganan MD (2015).** Whole

- genome re-sequencing of date palms yields insights into diversification of a fruit tree crop. *Nat. Commun.* 6: 8824. DOI: 10.1038/ncomms9824.
- He G et Karin M (2011).** NF- κ B, STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res.* 21(1): 159-68. DOI: 10.1038/cr.2010.183.
- Hong YJ, Tomas-Barberan FA, Kader AA, Mitchell AE (2006).** The flavonoid glycosides and procyanidin composition of deglet noor dates (*Phoenix dactylifera*). *J Agric Food Chem.* 54(6): 2405–2411. DOI: 10.1021/jf0581776.
- Horl WH (2010).** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*.3(7): 2291–2321. DOI:10.3390/ph3072291.
- Huang Y, Jin M, Pi R, Zhang J, Chen M, Ouyang Y, Liu A, Chao X, Liu P, Liu J, Ramassamy C, Qin J (2013).** Protective effects of caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester against acrolein-induced neurotoxicity in HT22 mouse hippocampal cells. *Neurosci Lett.* 535: 146-51. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.12.051.
- Hussein AM, El-Mousalamy AMD, Hussein SAM, Mahmoud SA (2015).** Effects of palm dates (*Phoenix dactylifera* L.) extracts on hepatic dysfunctions in type 2 diabetic rat model. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 4(7): 62-79.
- Hussein AS, Alhadrami GA, Khalil YH (1998).** The use of dates and date pits in broiler starter and finisher diets. *Bioresource Technology.* 66(3):219-223.DOI: 10.1016/S0960-8524(98)00054-6.
- Hyun DH, Hernandez JO, Mattson MP, de Cabo R (2006).** The plasma membrane redox system in aging. *Aging Res Rev.* 5(2): 209-20. DOI: 10.1016/j.arr.2006.03.005.
- Inas ZA, Hala AK, Gehan HH (2011).** Gastroprotective effect of *Cordiamyxa* L. fruit extract against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Life Sci J.* 8(3): 433–445.
- Inotai A, Hanko B, Meszaro A (2010).** Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six central-eastern european countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 19: 183–190.
- International Diabetes Federation (2019).** IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR (2018).** Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J.* 42(1): 3–18. DOI: 10.4093/dmj.2018.42.1.3.
- Ismail B, Haffar I, Baalbaki R, Mechref Y, Henry J (2006).** Physicochemical characteristics and total quality of five date varieties grown in the United Arab Emirates. *Int J Food Sci Technol.* 41(8): 919–926. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2005.01143.x.
- Iyama T, Takasuga A, Azuma M (1996).** Beta-Carotene accumulation in mouse tissues and a protective role against lipid peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res* 66(4): 301–305, 1996.
- Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE (2009).** Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 138(6): 903-19. DOI: 10.1530/REP-09-0247.
- James JC, Andrew SR, Charles FS, Jr, Annie N (2016).** PA-C diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016; American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med.* 164(8): 542-52. DOI: 10.7326/M15-3016.
- Jassim SAA et Naji MA (2010).** *In vitro* evaluation of the antiviral activity of an extract of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) pits on a pseudomonas phage. *Evi Based Complement Altern Med.* 7(1): 57-62. DOI: 10.1093/ecam/nem160.

- Jayachitra C, Jamuna S, Ajmal Ali M, Paulsamy S, Al-Hemaid FMA (2018).** Evaluation of traditional medicinal plant, *Cissus setosa* Roxb. (Vitaceae) for antiulcer property. Saudi J Biol Sci. 25(2): 293-297. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.03.007.
- John JA et Shahidi F (2019).** Phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory activities of seeds and leaves of date palm (*Phoenix dactylifera* L.). J Food Bioact. 5: 120–130.
- Johnson AM (2008).** Amino acids and protein. Tietz Fundamentals of clinical chemistry, 6th edition, Burtis CA & Ashwood ER (W.B Saunders eds. Philadelphia USA).
- Julia V, Macia L, Dombrowicz D (2015).** The impact of diet on asthma and allergic diseases. Nat Rev Immunol. 15(5): 308–322. DOI: 10.1038/nri3830.
- Julkunen-Titto R (1985).** Phenolics constituents in the leaves of northern willows: Methods for the analysis of certain phenolics. J Agric Food Chem. 33: 213-217. DOI: 10.1021/jf00062a013.
- Justin TA, Dhivyabharathi M, Manivasagam T, Essa MM (2016).** Tannoid principles of *Embllica officinalis* attenuated aluminum chloride induced apoptosis by suppressing oxidative stress and tau pathology via Akt/GSK-3beta signaling pathway. J Ethnopharmacol. 194: 20–29. DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.047.
- Juteau F, Masotti V, Jean M B, Michel D, Josette V (2002).** Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil. Fitoterapia. 73(6): 532-5. DOI: 10.1016/s0367-326x(02)00175-2.
- Kahaly GJ et Hansen MP (2016).** Type 1 diabetes associated autoimmunity. Autoimmun Rev. 15(7): 644-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.017.
- Kaizer RR, Correa MC, Gris LR, Da RC, Bohrer D, Morsch VM, Schetinger MAC (2008).** Effect of long-term exposure to aluminum on the acetylcholinesterase activity in the central nervous system and erythrocytes. Neurochem Res. 33 (11): 2294–2301. DOI: 10.1007/s11064-008-9725-6.
- Kalra S, Bahendeka S, Sahay S, Ghosh S, Md F, Orabi A, Ramaiya K, Al Shammari S, Shrestha D, Shaikh K, Abhayaratna S, Shrestha PK, Mahalingam A, Askheta M, Rahim AAA, Eliana F, Shrestha HK, Chaudhary S, Ngugi N, Mbanya JC, Aye TT, Latt TS, Akanov ZA, Syed AR, Tandon N, Unnikrishnan AG, Madhu SV, Jawa A, Chowdhury S, Bajaj S, Kumar Das A (2018).** Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus – Indian J Endocrinol Metab. 22(1): 132-157. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_556_17.
- Kamanyi A, Djamen D, Nkeh B (1994).** Hypoglycemic properties of the aqueous root extract of *Morinda lucida* (Rubiaceae) study in the mouse. Phytother Res. 8: 369-371. DOI:10.1002/ptr.2650080612.
- Kametani F et Hasegawa M (2018).** Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. Front. Neurosci. 2018: 12:25. DOI: 10.3389/fnins.2018.00025.
- Kedare SB et Singh RP (2011).** Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. J Food Sci Technol. 48(4): 412–422. DOI: 10.1007/s13197-011-0251-1.
- Kehili HE, Zerizer S, Beladjila KA, Kabouche Z (2016).** Anti-inflammatory effect of Algerian date fruit (*Phoenix dactylifera*). Food Agric. Immunol. 27 (6): 820–829. DOI: 10.1080/09540105.2016.1183597
- Khalid S, Ahmad A, Masud T, Asad MJ, Sandhu M (2016).** Nutritional assessment of ajwa date flesh and pits in comparison to local varieties. Journal of Plant and Animal Sciences. 26(4):1072-1080.

- Khalid S, Khalid N, Khan RS, Ahmed, Ahmad A (2017).** A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit. *Trends Food Sci Technol.* 63: 60–69. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.02.009.
- Khaliq T, Sarfraz M, Ashraf MA (2016).** Recent Progress for the Utilization of *Curcuma longa*, *Piper nigrum* and *Phoenix dactylifera* Seeds against Type 2 Diabetes. *West Indian Med J.* 64: 527-532. DOI: 10.7727/wimj.2016.176.
- Khan F, Aldhahri M, Hussain MA, Gauthaman K, Memic A, Abuzenadah A, Kumosani T, Barbour E, Alothmany NS, Aldhaheri RW (2018).** Encapsulation of 5-fluorouracil into PLGA nanofibers and enhanced anticancer effect in combination with Ajwa-dates-extract (*Phoenix dactylifera* L.). *J Biomed Nanotechnol.* 14(3): 553–563. DOI: 10.1166/jbn.2018.2515.
- Kikuchi N et Miki T (1978).** The separation of date (*Phoenix dactylifera*) sterols by liquid chromatography. *Microchim Acta.* 69: 89–96. DOI: 10.1007/BF01196983.
- Kim HS, Cho JY, Kim DH, Yan JJ, Lee HK, Suh HW, Song DK (2004).** Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on microglial activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Biol Pharm Bull.* 27(1):120-1. DOI: 10.1248/bpb.27.120.
- Kim JH, Choi SK, Choi SY, Kim HK, Chang HI (2005).** Suppressive effect of astaxanthin isolated from the *Xanthophyllomyces dendrorhous* mutant on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 69(7): 1300–1305. DOI:10.1271/bbb.69.1300.
- Kim JH, Jin S, Kwon HJ, Kim BW (2016).** Curcumin blocks naproxen-induced gastric antral ulcerations through inhibition of lipid peroxidation and activation of enzymatic scavengers in rats. *J Microbiol Biotechnol.* 26(8): 1392–1397. DOI:10.4014/jmb.1602.02028.
- Kim KH, Lee D, Lee HL, Kim CE, Jung K, Kang KS (2018).** Beneficial effects of *Panax ginseng* for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: past findings and future directions *J. Ginseng Res.* 42(3): 239-247. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.03.011.
- Kim SH, Jun CD, Suk K, Choi BJ, Lim H, Park S, Lee SH, Shin HY, Kim DK, Shin TY (2005).** Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells. *Toxicol. Sci.* 91(1): 123–131. DOI: 10.1093/toxsci/kfj063.
- Kim SH et Sharma RP (2005).** Mercury alters endotoxin induced inflammatory cytokine expression in liver: differential role of P38 and extra cellular signal-regulated mitogen activated protein kinases. *Immunopharmacol and Immunotoxicol.* 27(1): 123-135. DOI: 10.1081/iph-51757.
- Kinnula VL et Crapo JD (2004).** Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic Biol Med.* 36 (6): 718–744. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.12.010.
- Knip M et Siljander H (2008).** Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 7(7): 550-7. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.04.008.
- Kokate CK, Purohit AP, Gokhale SB (2004).** Text book of Pharmacognosy. 56ème edition. Pp 317-318, 336-337. ISBN10:8196396155
- Kowalczyk E, Kopff A, Kędziora J, Blaszczyk J, Kopff M, Niedworok J, Fijalkowski P (2004).** Effect of Long-Term Term T Aluminium Chloride Intoxication on Selected Biochemical Parameters and Oxidative -Antioxidative Balance in Experimental Animals. *Polish Journal of Environmental Studies.* 3(1): 41-43.

- Kuedo Z, Sangsuriyawon A, Klaypradit W, Tipmanee V, Chonpathompikunlert P (2016).** Effects of astaxanthin from *Litopenaeus Vannamei* on carrageenan-induced edema and pain behavior in mice. *Molecules* 21 (3): 382. DOI: 10.3390/molecules21030382.
- Kulkarni AC, Kuppusamy P, Parinandi N (2007).** Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal.* 9(10): 1717-30. DOI: 10.1089/ars.2007.1724.
- Kumar A, Dogra S, Prakash A (2009).** Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: possible behavioural and biochemical alterations in rats. *Behav Brain Res.* 205(2): 384-90. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.07.012.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A (2020).** StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2020. [(accessed on 8 December 2020)]. Alzheimer Disease. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- Kumar Bhandary SK, Kumari NS, Bhat VS, Sharmila KP, Bekal MP (2012).** Preliminary phytochemical screening of various extracts of *Punica granatum* peel, whole fruit and seeds. 2(4): 34-38. DOI: 10.1055/s-0040-1703609.
- Kumar Soni L, Prasad Dobhal M, Arya D, Bhagour K, Parasher P, Gupta RS (2018).** *In vitro* and *in vivo* antidiabetic activity of isolated fraction of *Prosopis cineraria* against streptozotocin-induced experimental diabetes: mechanistic study. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 108: 1015-1021. DOI:10.1016/j.biopha.2018.09.099.
- Kumar V et Gill KD (2014).** Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review. *Neurotoxicology.* 41: 154-66. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.02.004.
- Kuns B, Rosani A, Varghese D (2020).** StatPearls. Publishing; Treasure Island, FL, USA. [(accessed on 8 December 2020)]. Memantine. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
- Lal B, Gupta A, Gupta A, Murthy RC, Ali MM, Chandra SV (1993).** Aluminum ingestion alters behaviour and some neurochemicals in rats. *Indian J Exp Biol.* 31(1): 30-5.
- Laloo D, Prasad SK, Krishnamurthy S, Hemalatha S (2013).** Gastroprotective activity of ethanolic root extract of *Potentilla fulgens* Wall. ex Hook. *J. Ethnopharmacol.* 146(2): 505-14. DOI: 10.1016/j.jep.2013.01.015.
- Lanas A et Chan FKL (2017).** Peptic ulcer disease. *Lancet.* 390: 613–624. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY (2007).** Interleukin-1–receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 356(15): 1517–1526. DOI: 10.1056/NEJMoa065213.
- Lawrence T (2009).** The Nuclear Factor NF-κB Pathway in Inflammation. *CSH Perspect Biol.* 1(6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
- Leahy JL (2005).** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 36(3): 197-209. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.003.
- Lee DS, Ko W, Song BK, Son I, Kim DW, Kang DJ, Lee HS, Oh H, Jang JH, Kim YC, Kim S (2016).** The herbal extract KCHO-1 exerts a neuroprotective effect by ameliorating oxidative stress *via* heme oxygenase-1 upregulation. *Mol Med Rep.* 13(6): 4911-9. DOI: 10.3892/mmr.2016.5129.

- Lee SC et Chan JC (2015).** Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer. *Chinese Medical Journal*. 128(11): 1543–1548. DOI: 10.4103/0366.
- Leitao HS, Doblas S, Garteiser P, D'Assignies G, Paradis V, Mouri F, Geraldès CFGC, Ronot M, Van Beers BE (2016).** Hepatic Fibrosis, Inflammation, and Steatosis: Influence on the MR Viscoelastic and Diffusion Parameters in Patients with Chronic Liver Disease. *Radiology*. 283(1): 98–107. DOI: 10.1148/radiol.2016151570.
- Lemine FMM, Mohamed Ahmed MVO, Ben Mohamed Maoulainine L, Bouna ZEAO, Samb A, Boukhary AOMSO (2014).** Antioxidant activity of various Mauritanian date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits at two edible ripening stages. *Food Sci. Nutr*. 2(6): 700–705. DOI: 10.1002/fsn3.167.
- Li G, Yu J, Zhang L, Wang Y, Wang C, Chen Q (2018).** Onjisaponin B prevents cognitive impairment in a rat model of D-galactose-induced aging. *Biomed Pharmacother*. 99: 113–120. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.006.
- Li J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, Booth SL, Volpe JJ, Rosenberg PA (2003).** Novel role of vitamin k in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *Journal of Neuroscience*. 23(13): 5816–5826. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-13-05816.2003.
- Li S, Gan LQ, Li SK, Zheng JC, Xu DP, Li HB (2014).** Effects of herbal infusions, tea and carbonated beverages on alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase activity. *Food Funct*. 5(1): 42–9. DOI: 10.1039/c3fo60282f.
- Libby P (2007).** Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 65 (12): S140–S146. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x.
- Libby P (2012).** History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 32(9): 2045–2051.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E (2010).** Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circulation J*. 74(2): 213–20. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0706.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P (2018).** Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
- Liu C, Duan Z, Guan Y, Wu H, Hu K, Gao X, Yuan F, Jiang Z, Fan Y, He B, Wang S, Zhang Z (2018).** Increased expression of tight junction protein occludin is associated with the protective effect of mosapride against aspirin-induced gastric injury. *Exp Ther Med*. 15(2):1626–1632. DOI:10.3892/etm.2017.5550.
- Liu CH, Abrams ND, Carrick DM, Chander P, Dwyer J, Hamlet MRJ, Kindzelski AL, PrabhuDas M, Tsai SYA, Vedamony MM, WangC, Tandon P (2019).** Imaging inflammation and its resolution in health and disease: current status, clinical needs, challenges, and opportunities. *FASEB J*. 33(12): 13085–13097. DOI: 10.1096/fj.201902024
- Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y (2019).** The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci*. 13: 43. DOI: 10.3389/fnins.2019.00043.
- Liu R, Hao YT, Zhu N, Liu XR, Kang JW, Mao RX, Hou C, Li Y (2020).** The gastroprotective effect of small molecule oligopeptides isolated from Walnut (*Juglans regia* L.) against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Nutrients*. 12 (4): 1138. DOI: 10.3390/nu12041138.

- Liu SH, Lu TH, Su CC, Lay IS, Lin HY, Fang KM, Ho TJ, Chen KL, Su YC, Chiang WC, Chen YW (2014).** Lotus Leaf (*Nelumbo nucifera*) and its Active Constituents Prevent Inflammatory Responses in Macrophages *via* JNK/NF- κ B Signaling Pathway. *Am. J. Chin. Med.* 42 (4): 869–889. DOI: 10.1142/S0192415X14500554.
- Liu W, Wang J, Zhang Z, Xu J, Xie Z, Slavin M, Gao X (2014).** *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of a fructan from the roots of *Arctium lappa* L. *Int J Biol Macromol.* 65: 446–453. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.062.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N (2020).** Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 396 (10248): 413–446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- Lushchak VI (2014).** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions.* 224: 164–175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016
- Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P (2016).** Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Translat Res J La Clin Med.* 167(1): 204-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.06.012.
- Madugula P, Reddy S, Koneru J, Srinivasa Rao A, Sruthi R, Dalli DT (2017).** "Rhetoric to Reality"- Efficacy of *Punica Granatum* Peel Extract on Oral Candidiasis: An *in vitro* Study. *J Clin Diagn Res.* 11(1): ZC114-ZC117. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22810.9304.
- Mahesh G, Kumar KA, Reddanna P (2020).** Overview on the Discovery and Development of Anti-Inflammatory Drugs: Should the Focus Be on Synthesis or Degradation of PGE2? *Journal of Inflammation Research.* 14: 253-263. DOI: 10.2147/JIR.S278514.
- Mahmoud AM, Wilkinson FL, Lightfoot AP, Dos Santos JM, Sandhu MA (2021).** The Role of Natural and Synthetic Antioxidants in Modulating Oxidative Stress in Drug-Induced Injury and Metabolic Disorders 2020 *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021:9892021. DOI: 10.1155/2021/9892021.
- Makhlouf-Gafsi I, Krichen F, Mansour RB, Mokni A, Sila A, Bougateg A, Blecker C, Attia H, Besbes S (2018).** Ultrafiltration and thermal processing effects on Maillard reaction products and biological properties of date palm sap syrups (*Phoenix dactylifera* L.). *Food Chem.* 256: 397–404. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.02.145.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KEL (2009).** Peptic ulcer disease. *Lancet.* 374(9699): 1449-1461. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7.
- Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC (2010).** Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage *via* activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic Biol Med.* 48(11):1465-84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.025.
- Marck V (2010).** Anatomy and pathological cytology. In: V. Marck, (Ed.), *Manual of Anatomopathology Techniques*, Masson SAS. Elsevier, Paris, France, pp. 35-132.
- Markovits N, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnický J, Kurnik D (2014).** The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 54(8): 889-95. DOI: 10.1002/jcph.316.

- Martin-Pelaez S, Covas M, Fito M, Kusar A, Pravst I (2013).** Health effects of olive oil polyphenols: recent advances and possibilities for the use of health claims. *Mol Nutr Food Res.* 57(5): 760–71. DOI: 10.1002/mnfr.201200421.
- Martín-Sánchez AM, Cherif S, Ben-Abda J, Barber-Vallés X, Pérez- Álvarez JA, Sayas-Barberá E (2014).** Phytochemicals in date co-products and their antioxidant activity. *Food Chem.* 158: 513–520. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.02.172.
- Masood MI, Qadir MI, Shirazi JH, Khan IU (2011).** Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Crit Rev Microbiol.* 37(1): 91-8. DOI: 10.3109/1040841X.2010.536522.
- Medzhitov R (2010).** Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 140(6): 771-6. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
- Mekonnen AN, Asrade Atnafie S, Atta WMA (2020).** Evaluation of Antiulcer Activity of 80% Methanol Extract and Solvent Fractions of the Root of *Croton macrostachyus* Hocsht: Ex Del. (Euphorbiaceae) in Rodents. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020: 2809270. DOI: 10.1155/2020/2809270.
- Melek RH, Saleh DO, Medhat A, Farrag ARH, Farrag H, Ghaly NS, Baraka SM (2019).** Antidiabetic and antioxidant activities of *Phoenix dactylifera* L. seed extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *MJBMB.*1: 53–59.
- Merghem M, Dahamna S, Khennouf S (2019).** *In Vivo* Antioxidant Activity of *Ruta montana* L. Extracts. *J Mater Environ.* 10(2): 470-477. DOI: 10.22270/jddt.v10i2.3919.
- Metoui M, Essid A, Bouzoumita A, Ferchichi A (2019).** Chemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Activity of Tunisian Date Palm Seed. *Pol J Environ Stud.* 28(1): 267-274. DOI: 10.15244/pjoes/84918.
- Mianabadi M, Hoshani M, Salmanian S (2015).** Antimicrobial and anti-oxidative effects of methanolic extract of *Dorema aucheri* boiss. *J Agric Sci Tech.* 17(3): 623–634.
- Michel J, Abd Rani NZ, Husain K (2020).** A Review on the Potential Use of Medicinal Plants From Asteraceae and Lamiaceae Plant Family in Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 11: 852. DOI: 10.3389/fphar.2020.00852.
- Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J (1994).** Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 17(3): 235–248. DOI: 10.1016/0891-5849(94)90079-5.
- Migdal C et Serres M (2011).** Reactive oxygen species and oxidative stress. *Med Sci.* 27(4): 405–412. DOI:10.1051/medsci/2011274017.
- Millan MJ (2003).** The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol.* 70(2):83-244. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00087-x.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009).** Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psych.* 65(9): 732-41. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
- Mishra AP, Sharifi-Rad M, Shariati MA, Mabkhot YN, Al-Showiman SS, Rauf A, Salehi B, Župunski M, Sharifi-Rad M, Gusain P, Sharifi-Rad J, Rasul Suleria HA, Iriti M (2018).** Bioactive compounds and health benefits of edible *Rumex* species-a review. *Cell Mol Biol (Noisy Le Grand).* 64(8):27-34.
- Mishra S et Palanivelu K (2008).** The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer’s disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 11(1):13-9. DOI: 10.4103/0972-2327.40220.

- Mitra SK, Gopumadhavan S, Muralidhar TS, Anturlikar SD, Sujatha MB (1995).** Effect of D-400, a herbomineral preparation on lipid profile, glycosylated haemoglobin and glucose tolerance in streptozotocin induced diabetes in rats. *Indian J Expository Biol.* 33(10): 798-800.
- Mokhtari M, Sharifi, I, Sabzevari Fard A (2008).** Effects of palm seed alcoholic extract on glucose and lipid concentrations in diabetic male rats. *Kurdistan J Med Sci.*12(4): 8-15.
- Molyneux P (2004).** The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology.* 26(2): 211–219.
- Monczor M (2005).** Diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease. *Curr Med Chem. Cent Nerv Syst Agents.* 5: 5–13. DOI: 10.2174/1568015053202723.
- Morris R (1984).** Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 11(1): 47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4.
- Moss JWE et Ramji DP (2016).** Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 13(9): 513–532. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.103.
- Moss SF, Legon S, Bishop AE, Polak JM, Calam J (1992).** Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet.* 340: 930–932. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92816-X.
- Mrabet A, Jiménez-Araujo A, Fernández-Bola-os J, Rubio-Senent F, Lama-Muñoz A, Sindic M, Rodríguez-Gutiérrez G (2016).** Antioxidant phenolic extracts obtained from secondary Tunisian date varieties (*Phoenix dactylifera* L.) by hydrothermal treatments. *Food Chem.* 196: 917–924. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.026.
- Munier P (1973).** Le pays de Dilmoun et la culture du palmier-dattier. *Fruits.* 28 (9) : 641-642.
- Munier P (1981).** Origine de la culture du palmier-dattier et sa propagation en Afrique : notes historiques sur les principales palmeraies africaines. *Fruits.* 36 (9): 531-556.
- Muoio DM et Newgard CB (2008).** Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 9(3): 193-205. DOI: 10.1038/nrm2327.
- N’Guessan K, Kadja B, Zirihi G, Traoré D, Aké-Assi L (2009).** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d’Ivoire). *6(1):* 1-15. DOI: 10.4314/scinat.v6i1.48575
- Nagy M et Sersen F (2006).** Free radical scavenging activity of different extracts and some constituents from the leaves of *Ligustrum vulgare* and *L. delavayanum*. *Fitoterapia.* 77(5): 395-7. DOI: 10.1016/j.fitote.2006.04.010.
- Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E (2018).** Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med.* 115: 219–224.
- Nathan C et Ding A (2010).** Nonresolving inflammation. *Cell.* 140(6): 871-82. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B (2005).** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 353(25): 2643–53. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- Nawale S, Priyanka N, Das S, Ganga Raju M (2019).** Data of *in vivo* screening of antiulcer activity for methanolic extract of *Vernonia elaeagnifolia* DC. 23: 103753. DOI: 10.1016/j.dib.2019.103753.

- Necib Y, Bahi A, Zerizer S, Abdennour C, Boulakoud MS (2013).** Hepatoprotective Role of Sodium Selenite Against Oxidative Damage Induced by Mercuric Chloride in Rat Albinos Wistar. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 9(4): 230-240.
- Nehdi IA, Sbihi HM, Tan CP, Rashid U, Al-Resayes SI (2018).** Chemical composition of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) seed oil from six Saudi Arabian cultivars. *J Food Sci*. 83(3): 624–630. DOI: 10.1111/1750-3841.14033.
- Nelson PT, Soma LA, Lavi E (2002).** Microglia in diseases of the central nervous system. *Annals Med*. 34(7-8): 491–500. DOI: 10.1080/078538902321117698.
- Nematallah KA, Ayouba NA, Abdelsattar E Meselhy MR, Elmazar MM, El-Khatib AH, Linscheid MW, Hathout RM, Godugu K, Adel A, Mousah SA (2018).** Polyphenols LC-MS2 profile of Ajwa date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) and their microemulsion: Potential impact on hepatic fibrosis. *Journal of Functional Foods*. 49: 401–411. DOI: 10.1016/j.jff.2018.08.032.
- Nichols CG et Remedi MS (2012).** The diabetic beta-cell: hyperstimulated vs. hyperexcited. *Diabetes, obesity & metabolism*. 14(3): 129-35. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01655.x.
- Nile SH, Ko EY, Kim DH, Keum YS (2016).** Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with antiinflammatory activity. *Rev. Bras. Farmacogn*. 26(1): 50–55. DOI:10.1016/j.bjp.2015.08.013.
- Oates PJ et Hakkinen JP (1988).** Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* .94 (1): 10–21. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90604-x.
- OECD (2008).** Test no. 425: Acute oral toxicity-up-and-down procedure. In *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4* (pp. 4–5).
- Ofusori AE, Moodley R, Jonnalagadda SB (2020).** Antiulcerogenic effects of *Celosia trigyna* plant extracts on ethanol-induced gastric ulcer in adult Wistar rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 10(6): 586-593. DOI: 0.1016/j.jtcme.2019.11.004.
- Okuda T, Yoshida T, Hatano T (1995).** Hydrolyzable tannins and related polyphenols. *Fortschr Chem Org Naturst*.66:1-117. DOI: 10.1007/978-3-7091-9363-1_1.
- Okwuosa C, Kachi UT, Umeifekwem JE, Onuba AC, Anioke IC, Madubueze RE (2014).** Hepatoprotective Effect of Methanolic Fruit Extracts of *Phoenix dactylifera* (Arecaceae) on Thioacetamide Induced Liver Damage in Rats. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2(3): 290-300.
- Oliveira A, Pinho C, Sarmiento B, Dias ACP (2016).** Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components. *Front Plant Sci*. 7: 1004.DOI: 10.3389/fpls.2016.01004.
- Olton DS et Feustle WA (1981).** Hippocampal function required for nonspatial working memory. *Exp Brain Res*. 41(3-4): 380-9. DOI: 10.1007/BF00238896.
- Onasanwo SA, Singh N, Olaleye SB, Mishra V, Palit G (2010).** Anti-ulcer & antioxidant activities of Hedrantherabarteri {(Hook F.) Pichon} with possible involvement of H+, K+ ATPase inhibitory activity. *Indian J Med Res*. 132(4):442-9.
- Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R (2004).** NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*. 64(23): 2619-27. DOI: 10.2165/00003495-200464230-00001.
- Ozaki Y (1992).** Antiinflammatory effect of tetramethyl pyrazine and ferulic acid. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.40(4): 954-6. DOI: 10.1248/cpb.40.954.

- Packard RRS et Peter L (2008).** Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 54(1): 24-38. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097360.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB (2004).** Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Engl J Med.* 351(25): 2599-610. DOI: 10.1056/NEJMoa040967.
- Pan R, Qiu S, Lu DX, Dong J (2008).** Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin Med J.* 121(9): 832–839.
- Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK (2014).** The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 9(11): e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558.
- Paroni G, Bisceglia P, Seripa D (2019).** Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer’s disease. *J Alzheimer’s Dis Jad.* 68: 493–510. DOI: 10.3233/JAD-180802.
- Parvizi F, Yaghmaei P, Haeri Rohani SA, Mard SA (2020).** Hepatoprotective properties of p-coumaric acid in a rat model of ischemia-reperfusion,” *Avicenna Journal of Phytomedicine.* 10: 633–640.
- Pawlowska E, Szczepanska J, Koskela A, Kaarniranta K, Blasiak J (2019).** Dietary Polyphenols in Age-Related Macular Degeneration: Protection against Oxidative Stress and Beyond. *Oxid Med Cell Longev.* 2019: 9682318. DOI: 10.1155/2019/9682318.
- Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P (2003).** Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 41(6): 1212-8. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00353-6.
- Pehlivan FE (2017).** Vitamin C: An Antioxidant Agent. DOI: 10.5772/intechopen.69660.
- Pellow S et File SE (1986).** Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 24(3): 525-9. DOI: 10.1016/0091-3057(86)90552-6.
- Penley SC, Gaudet CM, Threlkeld SW (2013).** Use of an eight-arm radial water maze to assess working and reference memory following neonatal brain injury. *J Vis Exp.* (82): 50940. DOI: 10.3791/50940.
- Pepato MT, Migliorini RH, Goldberg AL, Kettelhut IC (1996).** Role of different proteolytic pathways in degradation of muscle protein from streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 271: E340 –347. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E340.
- Périco LL, Emílio-Silva MT, Ohara R, Rodrigues VP, Bueno G, Barbosa-Filho JM, da Rocha LRM, Batista LM, Hiruma-Lima CA (2020).** Systematic Analysis of Monoterpenes: Advances and Challenges in the Treatment of Peptic Ulcer Diseases. *Biomolecules.* 10(2): 265. DOI: 10.3390/biom10020265.
- Perron NR et Brumaghim JL (2009).** A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding, *Cell Biochem. Biophys.* 53(2): 75-100. DOI: 10.1007/s12013-009-9043-x.
- Perveen S, Fawzy GA, Al-Taweel AM, Orfali RS, Yusufoglu HS, Abdel-Kader MS, Al-Sabbagh RM (2018).** Antiulcer Activity of Different Extracts of *Anvillea garcinii* and Isolation of Two New Secondary Metabolites. *Open Chemistry* 16(1): 437-445. DOI: 10.1515/chem-2018-0037.

- Piedrola G, Novo E, Escobar F, Garcia-Robles R (2001).** White blood cell count and insulin resistance in patients with coronary artery disease. *Ann Endocrinol.* 62: 7 -10.
- Pittaras (2016).** Marqueurs comportementaux et neurochimiques individuels de la prise de décision chez la souris et effets d'une dette de sommeil. Thèse de doctorat. École doctorale n°568. Université Paris-saclay, Paris sud.
- Platt Bettina, Haas H, Büsselberg D (1994).** Aluminium reduces glutamate-activated currents of rat hippocampal neurones. *NeuroReport.* 5(17): 2329-2332.
- Ponsar C, Florence A, Gauthier A, Crichton R, van den Bosch de Aguilar P (1993).** Degenerative changes induced in the rat brain by administration of aluminium citrate: a model for the study of cerebral ageing involution. *Behav Process.* 29(1-2): 139-40. DOI: 10.1016/0376-6357(93)90063-w.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977).** Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 266(5604): 730-2. DOI: 10.1038/266730a0.
- Poyton RO, Castello PR, Ball KA, Woo DK, Pan N (2009).** Mitochondria and hypoxic signaling: a new view. *Ann NY Acad Sci.* 1177: 48-56. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05046.x.
- Pritchard Jr KA, Ackerman AW, Gross ER, Stepp DW, Shi Y, Fontana JT, Baker JE, Sessa WC (2001).** Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* 276(21): 17621-4. DOI: 10.1074/jbc.C100084200.
- Priyanka V (2015).** Some of the medicinal plants with anti-ulcer activity – a review. *J Pharm Sci Res.* 7(9): 772–775.
- Puglisi A, Spencer J, Oliveri V, Vecchio G, Kong X, Clarked J, Milton J (2012).** Synthesis, physicochemical properties and antioxidant activity of deferiprone-cyclodextrin conjugates and their iron (III) complexes. *Dalton Trans.* 41(10): 2877–2883. DOI: 10.1039/c1dt11677k.
- Pujari RR, Vyawahare NS, Kagathara VG (2011).** Evaluation of antioxidant and neuroprotective effect of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against bilateral common carotid artery occlusion in rats. *Indian Journal of Experimental Biology.* 49: 627-633.
- Pujari RR, Vyawahare NS, Thakurdesai PA (2014).** Neuroprotective and antioxidant role of *Phoenix dactylifera* in permanent bilateral common carotid occlusion in rats. *J Acute Dis.* 3(2): 104-14. DOI: 10.1016/S2221-6189(14)60026-3.
- Qadir A, Shakeel F, Ali A, Faiyazuddin Md (2019).** Phytotherapeutic potential and pharmaceutical impact of *Phoenix dactylifera* (date palm): current research and future prospects. *J Food Sci Technol.* 57: 1191–1204. DOI: 10.1007/s13197-019-04096-8.
- Quillen DM, Samraj G, Kuritzky L (1999).** Improving Management of Type 2 Diabetes Mellitus: 2. Biguanides. *Hosp Pract.* 34(11): 41-4. DOI: 10.1080/21548331.1999.11443925.
- Ragab AR, Elkablawy MA, Sheik BY, Baraka HN (2013).** Antioxidant and tissue-protective studies on Ajwa extract: dates from Al Madinah Al-Monwarah, Saudia Arabia. *J Environ Anal Toxicol.* 3: 1–8.
- Ragab AR, Elkablawy MA, Sheik BY, Baraka HN (2012).** Antioxidant and Tissue-Protective Studies on Ajwa Extract: Dates from Al Madinah Al-Monwarah, Saudia Arabia. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology.* 12(1): 201-223. DOI: 10.12816/0005068.
- Rahman S et Parvin R (2014).** Therapeutic potential of *Aegle marmelos* (L.) -An overview. *Asian Pac J Trop Dis.* 4(1): 71–77. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60318-2.

- Rahmani AH, Aly SM, Ali H, Babiker AY, Srikar S, Khan AA (2014).** Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity. *Int J Clin Exp Med.* 7(3):483–491.
- Raish M, Shahid M, Bin Jordan YA, Ansari MA, Alkharfy KM, Ahad A, Abdelrahman IA, Ahmad A, Al-Jenoobi FI (2021).** Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF-κB Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol.* 12: 622815. DOI: 10.3389/fphar.2021.622815.
- Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV (1963).** Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep.* 29: 91-98.
- Ramakrishna BS, Varghese R, Jayakumar S, Mathan M, Balasubramanian KA (1997).** Circulating antioxidants in ulcerative colitis and their relationship to disease severity and activity. *J Gastroenterol. Hepatol.* 12(7): 490-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00471.x.
- Ramesh B, Viswanathan P, Pugalendi KV (2007).** Protective effect of Umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 566 (1-3): 231-9.
- Rao AV et Balachandran B (2002).** Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutritional Neuroscience.* 5: 291–309. DOI: 10.1080/1028415021000033767.
- Rao AV et Rao LG (2007).** Carotenoids and human health. *Pharmacol Res.* 55(3): 207-16. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.012.
- Rebai O et Djebli NE (2008).** Chronic exposure to aluminium chloride in mice: Exploratory behaviors and spatial learning. *Adv Biol Res* 2(1-2): 26–33.
- Ricciarelli R et Fedele E (2017).** The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer’s disease: It’s time to change our mind. *Curr Neuropharmacol.* 15: 926–935. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743.
- Risher JF et Amler SN (2005).** Mercury exposure: evaluation and intervention, the inappropriate use of chelating agents in diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicol.* 26(4): 691-9. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.05.004.
- Robak J, Marcinkiewicz E (1995).** Scavenging of reactive oxygen species as the mechanism of drug action. *Polish Journal of Pharmacology.* 47 (2): 89-98.
- Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG (2016).** Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 38(4): 425-48. DOI: 10.1007/s00281-016-0560-6.
- Rock W, Rosenblat M, Borochoy-Neori H, Volkova N, Judeinstein S, Elias M, Aviram M (2009).** Effects of date (*Phoenix dactylifera* L., Medjool or Hallawi Variety) consumption by healthy subjects on serum glucose and lipid levels and on serum oxidative status: a pilot study. *J Agric Food Chem.* 57(17): 8010-7. DOI: 10.1021/jf901559a.
- Rodgers R et Johnson N (1995).** Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 52 (2): 297-303. Doi: 10.1016/0091-3057(95)00138-m.
- Roli OI, Adetunji CO, Mishra RR, Adetunji JB, Mishra P, Fatoki TH (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. pp:125-145. DOI: 10.1007/978-981-15-6121-4_9.
- Roopalatha UC et Mala V (2013).** Phytochemical analysis of successive reextracts of the leaves of *Moringa oleifera* Lam. *Int J Pharm Pharmaceut Sci.* 5(3): 629-634.

- Ross AC (2009).** Relationship between Inflammatory Markers, Endothelial Activation Markers, and Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 49(7): 1119-27. DOI: 10.1086/605578.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J (2002).** Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4): CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
- Roussel AM et Ferry M (2002).** Oxidative stress, nutrition and aging. *Nut Clin Metabol.* 16: 285–291.
- Rubiño E, Carrillo E, Alcalá G, Domínguez-Martín A, Marchal J, Boulaiz H (2019).** Phenformin as an Anticancer Agent: Challenges and Prospects. *Int J Mol Sci.* 20(13): 3316. DOI: 10.3390/ijms20133316.
- Saafi EB, El Arem A, Issaoui M, Hammami M, Achour L (2009).** Phenolic content and antioxidant activity of four date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruit varieties grown in Tunisia. *Int J Food Sci Technol.* 44 (11): 2314–2319. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2009.02075.x
- Saafi EB, Louedi M, Elfeki A, Zakhama A, Najjar MF, Hammami M, Achour L (2011).** Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced oxidative stress in rat liver. *Exp Toxicol Pathol.* 63(5):433-41. DOI: 10.1016/j.etp.2010.03.002
- Saddi AA, Mohamed AM, Shaikh AM (2018).** Prophylactic mechanisms of Cucumismelo var. flexuosus and *Phoenix dactylifera* fruit extracts against diabetic cardiomyopathy in streptozotocin induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 31(2):S699–S707.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R, IDF Diabetes Atlas Committee (2019).** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Saija A, Scales M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castelli F (1995).** Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radical Biol Med.* 19(4): 481-6. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00240-k.
- Saleh DO, Bayoumi AR, El-Eraky WI, El-Khatib AS (2013).** Streptozotocin-induced vascular and biochemical changes in rats: Effects of rosiglitazone vs. metformin. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* 51(2): 131-138. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2013.03.002
- Salehi B, Ata A, Kumar NVA, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K, Ruiz-Ortega A, Ayatollahi SA, Tsouh Fokou PV, Kobarfard F, Zakaria ZA, Iriti M, Taheri Y, Martorell M, Sureda A, Setzer WN, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Capasso R, Ostrander EA, Atta-ur-Rahman, Choudhary MI, Cho WC, Sharifi-Rad J (2019).** Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules.* 9(10): 551. DOI: 10.3390/biom9100551.
- Salem GA, Shaban A, Diab HA, Elsaghayer WA, Mjedib MD, Hnesh AM, Sahu RP (2018).** *Phoenix dactylifera* protects against oxidative stress and hepatic injury induced by paracetamol intoxication in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 104: 366-374. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.049.
- Salomon-Torres R, Ortiz-Urbe N, Valdez-Salas B, Rosas-González N, García-González C, Chávez D, Córdova-Guerrero I, Díaz-Rubio L, Del Pilar Haro-Vázquez M, Mijangos-Montiel JL, Morales-Maza A, Mahadevan P, Krueger R (2019).** Nutritional assessment,

- phytochemical composition and antioxidant analysis of the pulp and seed of medjool date grown in Mexico. *Peer J.* 7: e6821. DOI: 10.7717/peerj.6821.
- Samanta S, Chanda R, Ganguli S, Gopi Reddy A, Banerjee J (2019).** Anti-diabetic activity of mango (*Mangifera indica*): a review. *MOJ Bioequiv Availab.* 6(2): 23–26.
- Sanchez-Moreno C (2002).** Review: Methods Used to Evaluate the Free Radical Scavenging Activity in Foods and Biological Systems. *Int J Food Sci Technol.* 8: 121-137. DOI: 10.1106/108201302026770.
- Sanchez-Rangel E et Inzucchi S (2017).** Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 60(9): 1586-1593. DOI: 10.1007/s00125-017-4336-x.
- Sannomiya M, Fonseca VB, Da Silva MA, Rocha LRM, Dos Santos LC, Hiruma-Lima CA, Souza Brito ARM, Vilegas W (2005).** Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *J Ethnopharmacol.* 97(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.jep.2004.09.053.
- Saryono S (2019).** Date Seeds Drinking as Antidiabetic: A Systematic Review. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ Sci.* 255-012018. DOI:10.1088/1755-1315/255/1/012018.
- Saryono S, Rahmawati A, Proverawati, Hisni D (2017).** “Effect of Antioxidant Status and Oxidative Stress Products in Pre-menopausal Women after Treatment with Date Seed Powder (*Phoenix dactylifera* L.): A Study on Women in Indonesia,” *Pak. J. Nutr.* 16(4): 477–481.
- Saryono S, Warsinah W, Isworo A, Efendi F (2018).** Anti-inflammatory effect of date seeds (*Phoenix dactylifera* L) on carrageenan-induced edema in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 17 (12): 2455-2461.
- Sas K, Robotka H, Toldi J, Vecsei L (2007).** Mitochondrial, metabolic disturbances, oxidative stress and kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci.* 257(1-2): 221-39. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.033.
- Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K, Taniguchi K, Tsuda S (2002).** The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 519(1-2): 103-19. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00128-6.
- Saxena B et Singh S (2011).** Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers. *Pharmacol Rep.* 63(6): 1413-26. DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70705-8.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2015).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 45(4): 287-306. DOI: 10.1080/1040869059096.
- Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanasa A, Patrono C, Baigent C (2018).** Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 3(4): 231-241. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
- Schauss AG (2013).** Polyphenols and Inflammation. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases.* Chapter 28: 379-392.
- Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H (2016).** Diabetes dyslipidemia, *Diabetes Ther.* 7(2): 203 –219. DOI: 10.1007/s13300-016-0167-x.

- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, Franck PFH, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TPJ, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schiele F, Schimmel HG, Weidemann G, Siekmann L, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (2002).** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med.* 40(7): 725-33. DOI: 10.1515/CCLM.2002.125.
- Scott BC, Butler J, Halliwell B, Aruoma OI (1993).** Evaluation of the antioxidant actions of ferulic acid and catechins. *Free Radic Res Commun.* 19(4): 241-53. DOI: 10.3109/10715769309056512.
- Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H (2017).** β -Cell signalling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy. *Diabetes Obes Metab.* 19(1): 22-29. DOI: 10.1111/dom.12995.
- Senecha C, Shama PK, D'Souza UP, Shastry CS (2012).** Anticholesteremic and Antilipidemic activity of Stem bark extracts of *Moringa oleifera* in Diet induced hyperlipidemia model in rats. *Int J pharmaceutical chem sci.* 1: 916-923.
- Sener G, Sehirli AO, Ayanoglu-Dulger G (2003).** Melatonin protects against mercury (II)-induced oxidative tissue damage in rats. *Pharmacol Toxicol* 93(6): 290–296. DOI:10.1111/j.1600-0773.2003.pto930607.x
- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT (2011).** Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1(1): a006189. DOI: 10.1101/cshperspect.a006189.
- Setty AR et Sigal LH (2005).** Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 34(6): 773-84. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.011.
- Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ (2015).** Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One.* 10(6):e0124653. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653.
- Shang HM, HZ, Yang JY, Li R, Song H, Wu HX (2018).** *In vitro* and *in vivo* antioxidant activities of inulin. *PLoS One.* 13(2): e0192273. DOI: 10.1371/journal.pone.0192273.
- Sharifi-Rad J, Tayeboon GS, Niknam F, Sharifi-Rad M, Mohajeri M, Salehi B, Iriti M, Sharifi-Rad M (2018).** Extract–antibacterial, antifungal and scolicedal activities, and inhibitory potential on acetylcholinesterase, tyrosinase, lipoxygenase and xanthine oxidase. *Cell Mol Biol (Noisy Le Grand).* 64(8):50-56.
- Sharma K (2019).** Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 20(2): 1479–1487. DOI: 10.3892/mmr.2019.10374.
- Shaw CA et Petrik MS (2009).** Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem.* 103(11): 1555-62. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2009.05.019.
- Sheikh BY, Elsaed WM, Samman AH, Sheikh BY, Bin Ladin A-MM (2014).** Ajwa dates as a protective agent against liver toxicity in rat. *European Scientific Journal, ESJ.* 10(7). DOI: 10.19044/esj.2014.v10n7p%p.

- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ (2014).** Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 177(1): 292-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036.
- Shinmoto H, Dosako S, Nakajima I (1992).** Antioxidant activity of bovine lactoferrin on iron/ascorbate induce lipid peroxidation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 56(12): 2079–2080. DOI: 10.1271/bbb.56.2079.
- Shraideh ZA, Abu-Elteen KH, Sallal AK (1998).** Ultrastructural effects of date extract on *Candida albicans*. *Mycopathol.* 142(3): 119–123. DOI: 10.1023/a:1006901019786.
- Siddiq M, Aleid SM, Kader AA (2013).** Dates Postharvest Science, Processing Technology and Health Benefits, 1st Edn. New Delhi: WileyBlackwell. pp: 328. ISBN: 978-1-118-29237-2.
- Singab A, Youssef F, Ashour M (2014).** Medicinal plants with potential antidiabetic activity and their assessment. *Med Aromat Plants.* 3: 1–12. DOI: 10.4172/2167-0412.1000151.
- Singh R et Sadiq NM (2020).** StatPearls. Publishing ; Treasure Island, FL, USA. [(accessed on 8 December 2020)]. Cholinesterase Inhibitors. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544336/>
- Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G (2016).** Overview of Alzheimer’s disease and some therapeutic approaches targeting abeta by using several synthetic and herbal compounds. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016: 7361613. DOI: 10.1155/2016/7361613.
- Singh U et Jialal I (2006).** Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 13(3): 129–142. DOI: 10.1016/j.pathophys.2006.05.002.
- Slinkard K et Singleton VL (1977).** Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods. *Am J Enol Vitic.* 28: 49-55.
- Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Perry G (2000).** Oxidative stress in Alzheimer’s disease. *Biochim Biophys Acta.* 1502 (1): 139–144. DOI: 10.1016/S0925-4439(00)00040-5.
- Soreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Møller MH, Ohene-Yeboah M, Søreide JA (2015).** Perforated peptic ulcer. *Lancet.* 386(10000): 1288–1298. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
- Spinas GA (1999).** The Dual Role of Nitric Oxide in Islet beta-Cells. *News Physiol Sci.* 14:49-54. DOI: 10.1152/physiologyonline.1999.14.2.49.
- Spires-Jones TL et Hyman BT (2014).** The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer’s disease. *Neuron.* 82: 756–771. DOI 10.1016/j.neuron.2014.05.004.
- Sroka Z et Cisowski W (2003).** Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. *Food Cheml Toxicol.* 41(6): 753–8. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00329-0.
- Stacey NH et Kappus H (1982).** Cellular toxicity and lipid peroxidation in response to mercury. *Toxicol and App Pharmacol.* 63(1): 29-35. DOI: 10.1016/0041-008x(82)90023-0.
- Stagos D (2020).** Antioxidant activity of polyphenolic plant extracts. *Antioxidants.* 9(1): 19. DOI: 10.3390/antiox9010019.
- Stewart PM et Krone NP (2011).** The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders; In. eds.

- Stramer BM, Mori R, Martin P (2007).** The inflammation-fibrosis link? A Jekyll and Hyde role for blood cells during wound repair. *J Invest Dermatol.* 127(5): 1009-17. DOI: 10.1038/sj.jid.5700811.
- Struys-Ponsar C, Florence A, Gauthier R, Crichton RR, van den Bosch de Aguilar P (1994).** Ultrastructural changes in brain parenchyma during normal aging and in animal models of aging. *J Neural Transm Suppl.* 44: 111-32. DOI: 10.1007/978-3-7091-9350-1_9.
- Subash S, Essa MM, Braidy N, Awlad-Thani K, Vaishnav R, Al-Adawi S, Al-Asmi A, Guillemin GJ (2015).** Diet rich in date palm fruits improves memory, learning and reduces beta amyloid in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine.* 6(2): 111- 120. DOI: 10.4103/0975-9476.159073.
- Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J (2019).** Peptic ulcer disease. *BMJ.* 367: 15495. DOI: 10.1136/bmj.l5495.
- Swallah MS, Sun H, Affoh R, Fu H, Hansong Yu H (2020).** Antioxidant Potential Overviews of Secondary Metabolites (Polyphenols) in Fruits. *Int J Food Sci.* 7: 2020: 9081686. DOI: 10.1155/2020/9081686
- Swindle EJ et Metcalfe DD (2007).** The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes. *Immunol Rev.* 217: 186 –205.
- Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR (2009).** Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 373(9682): 2215–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X.
- Tair K, Kharoubi O, Tair OA, Hellal N, Benyettou I, Aoues A (2016).** Aluminium-induced acute neurotoxicity in rats: Treatment with aqueous extract of *Arthrophytum (Hammada scoparia)*. *Journal of Acute Disease.* 5(6):470-482. DOI: 10.1016/j.joad.2016.08.028.
- Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T (1998).** Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 350(1): 21-29. DOI: 10.1016/s0014-2999(98)00223-4.
- Takeuchi O et Akira S (2010).** Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 140(6): 805-20. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
- Taleb H, Maddocks SE, Morris RK, Kanekanian AD (2016).** Chemical characterisation and the anti-inflammatory, anti-angiogenic and antibacterial properties of date fruit (*Phoenix dactylifera* L.). *J Ethnopharmacol.* 194: 457-468. DOI: 10.1016/j.jep.2016.10.032.
- Tanaka-Kagawa T, Suzuki M, Naganuma A, Yamanaka N, Imura N (1998).** Strain difference in sensitivity of mice to renal toxicity of inorganic mercury. *J Pharmacol Exp Ther.* 285(1): 335–341.
- Tao J, Li Y, Li S, Li HB (2018).** Plant foods for the prevention and management of colon cancer. *J Funct Foods.* 42:95–110. DOI: 10.1016/J.JFF.2017.12.064.
- Taskinen MR (2002).** Diabetic dyslipidemia, *Atheroscler.* 3: 47-51. DOI: 10.1016/s1567-5688(01)00006-x.
- Tayeby F, Salman AAA, Kamran S, Khaing SL, Salehen NB, Duchiyanda Mohan GM (2017).** Ulcer prevention effect of 3,4,5-tihydroxy-N0-[(2-methyl-1H-Indol-3yl)Methylidene] Benzohydrazide in HCl/Ethanol-Induced gastric mucosal damage in rats. *Int J Med Sci.* 14(13): 1317–1326. DOI:10.7150/ijms.20984.

- Temitope Olabisi O et Ojotule O (2017)**. Phytochemical, Proximate and Antifungal Studies on *Phoenix dactylifera* L. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences 12(03):78-83. DOI: 10.9790/3008-1203047883.
- Thaipong K, Unaroj Boonprakob U, Crosby K, Cisneros-Zevallos L, Byrne DH (2006)**. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. J. Food Compos. Anal. 19 (6-7): 669–675. DOI: 10.1016/j.jfca.2006.01.003.
- Thangarajan S, Deivasigamani A, Natarajan SS, Krishnan P, Koombankallil Mohanan S (2014)**. Neuroprotective activity of L-theanine on 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rat striatum. Int J Neurosci. 124(9): 673-84. DOI: 10.3109/00207454.2013.872642.
- Thangavel R, Stolmeier D, Yang X, Anantharam P, Zaheer A (2012)**. Expression of glia maturation factor in neuropathological lesions of Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 38(6): 572–581. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01232.x.
- Thévenod F (2008)**. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: Roles of obesity, insulin resistance and B-cell dysfunction. Front Diabetes Basel Karger. 19: 1-18. DOI:10.1159/000152019.
- Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N (2006)**. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. Nutr Cancer. 54(2): 184–201. DOI: 10.1207/s15327914nc5402_5.
- Tiong SH, Looi CY, Hazni H, Arya A, Paydar M, Wong WF, Cheah SC, Rais Mustafa M, Awang K (2013)**. Antidiabetic and Antioxidant Properties of Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Molecules. 18: 9770-9784. DOI: 10.3390/molecules18089770.
- Tolbert BM, Downing M, Carlson RW (1975)**. Chemistry and metabolism of ascorbic acid and ascorbate sulfate. Ann N Y Acad Sci. 258: 48-69. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb29267.x.
- Traber MG et Atkinson J (2007)**. Vitamin E, antioxidant and nothing more. Free Radic Biol Med. 43(1):4-15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.
- Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA (2019)**. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. Biomed. Res. Int. 2019(2): 1-9. DOI: 10.1155/2019/9171424.
- Trinder P (1969)**. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem. 6: 24. DOI: 10.1177/000456326900600108.
- Tsai DS, Huang MH, Tsai JC, Chang YS, Chiu YJ, Lin YC, Wu LY, Peng WH (2015)**. Analgesic and anti-Inflammatory activities of *Rosa taiwanensis* Nakai in mice. J. Med. Food 18 (5): 592–600. DOI: 10.1089/jmf.2014.3197.
- Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A (2018)**. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: an overview. Medicines 5 (3): 93. DOI: 10.3390/medicines5030093.
- Turner MD (2017)**. The identification of TNFR5 as a therapeutic target in diabetes. Taylor Francis. 21: 349–351. DOI: 10.1080/14728222.2017.1297426.
- Ugwah MO, Ugwah-Oguejiofor CJ, Etuk EU, Bello SO, Aliero AA (2019)**. Evaluation of the antiulcer activity of the aqueous stem bark extract of *Balanites aegyptiaca* L Delile in Wistar rats. J Ethnopharmacol. 239: 111931. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111931.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J (2007)**. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 39(1): 44-84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

- Van Acker SA, Koymans LM, Bast A (1993).** Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity. *Free Radic Biol Med.* 15(3): 311-28. DOI: 10.1016/0891-5849(93)90078-9.
- Van Dam D, Lenders G, De Deyn PP (2006).** Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiol Learn Mem.* 85(2): 164-72. DOI: 10.1016/j.nlm.2005.09.006.
- Van LS, Miteva K, Tschöpe C (2014).** Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res.* 102(2):258-69. DOI: 10.1093/cvr/cvu062.
- Vandenbergh J (1996).** Hepatotoxicology: Mechanisms of liver toxicity and methodological aspects. In *Toxicology, Principles and Applications* (Niesink, R. J. M., De Vries, J., Hollinger, M. A., eds.). CRC Press, Boca Raton, FL. 703–23.
- Vasiliades J (1976).** Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. *Clin Chem.* 22(10):1664-71.
- Vayalil PK (2002).** Antioxidant and antimutagenic properties of aqueous extract of date fruit (*Phoenix dactylifera* L. Arecaceae). *J Agric Food Chem.* 50(3): 610-617. DOI: 10.1021/jf010716t.
- Vayalil PK (2012).** Date fruits (*Phoenix dactylifera* Linn): an emerging medicinal food. *Crit Rev Food Sci.* 52: 249–471. DOI: 10.1080/10408398.2010.499824.
- Veza T, Rodríguez-nogales A, Algieri F, Utrilla MP, Rodríguez-cabezas ME, Galvez J (2016).** Flavonoids in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients.* 8(4): 211. DOI: 10.3390/nu8040211.
- Vezzani A et Granata T (2005).** Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia.* 46(11): 1724–1743. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x.
- Virshette SJ, Patil MK, Somkuwar AP (2019).** A review on medicinal plants used as anti-inflammatory agents. *J Pharmacogn Phytochem.* 8: 1641–1646.
- Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, Brouwers JR, van de Laar MA (2007).** Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs Aging.* 24(8):681-90. DOI: 10.2165/00002512-200724080-00005.
- Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession C, Cate RL, Tizard R, Sinclair LK, Foeller C, Chow EP, Browning JL, Ramachandran KL (1986).** Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature.* 320(6057): 77–81. DOI: 10.1038/320077a0.
- Wan RQ, Pang K, Olton DS (1997).** Nonhippocampal muscarinic receptors are required for nonspatial working memory. *Pharmacol Biochem Behav.* 58(2): 361-7. DOI: 10.1016/s0091-3057(97)00146-9.
- Wang R et Reddy PH (2017).** Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer’s disease. *J Alzheimer’s Dis.* 57: 1041–1048. DOI: 10.3233/JAD-160763.
- Wasman S, Mahmood A, Salehuddin H, Zahra A, Salmah I (2010).** Cytoprotective activities of *Polygonum minus* aqueous leaf extract on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Med Plants Res.* 4(24): 2658-2665. DOI: 10.5897/JMPR09.412.
- Wattmo C, Minthon L, Wallin AK (2016).** Mild versus moderate stages of Alzheimer’s disease: Three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimer’s Res Ther.* 2016: 8:7. DOI: 10.1186/s13195-016-0174-1.

- West IC (2000).** Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet med.* 17: 171-80. DOI:10.1046/j.1464-5491.2000.00259.x.
- Wi JK, Kim JK, Youn JH (1998).** Reduced glucose clearance as the major determinant of postabsorptive hyperglycemia in diabetic rats. *The American journal of physiology.* 274(2): E257-64. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.274.2.E257.
- Wiat C (2006).** *Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific.* Humana Press. 228pp. ISBN: 1588297489.
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W (2017).** Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 62(10): 2821-2827. DOI: 10.1007/s10620-017-4725-5.
- Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG (2009).** Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 155(2): 173-81. DOI:10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x
- Willis RB et Allen PR (1998).** Improved method for measuring hydrolysable tannins using potassium iodate. *Analyst.* 123: 435-439. DOI:10.1039/A706862J.
- Winter CA, Risley GA, Nuss GW (1962).** Carrageenan- induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 3:544-547.
- Wittenberg GM et Tsien JZ (2002).** An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends Neurosci.* 25(10): 501-5. DOI: 10.1016/s0166-2236(02)02231-2.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J (2018).** A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 9(1): 143-150. DOI: 10.14336/AD.2017.0306.
- World Health Organisation-Alzheimer's Disease International (2012).** *Dementia: A Public Health Priority;* WHO: Geneva, Switzerland.
- Wrolstad R (2004).** Anthocyanin pigments – bioactivity and coloring properties. *J Food Sci.* 69(5): C419-C425. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2004.tb10709.x.
- Wu HB (2006).** *General clinical tests. Tietz clinical guide to laboratory tests.* 4th edition (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA). 190-191.
- Wu KK et Huan Y (2008).** Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol.* 2008: 5.47.1-5.47.14. DOI: 10.1002/0471141755.ph0547s40.
- Wu X, Huang Q, Xu N, Cai J, Luo D, Zhang Q, Su Z, Gao C, Liu Y (2018).** Antioxidative and Anti-Inflammatory Effects of Water Extract of *Acrostichum aureum* Linn. against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2018-3585394. DOI: 10.1155/2018/3585394.
- Wuytac T, Abdelgawad H, Staelens J, Asard H, Boeckx P, Verheyen K, Samson R (2013).** The response of the foliar antioxidant system and stable isotopes ($\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$) of white willow to low-level air pollution. *Plant Physiol. Biochem.* 67: 154-161. DOI: 10.1016/j.plaphy.2013.03.007.
- Xiao JB et Hogger P (2015).** Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Curr Med Chem.* 22(1): 23-38. DOI: 10.2174/0929867321666140706130807.

- Xing Z, He Z, Wang S, Yan Y, Zhu H, Gao Y, Zhao Y, Zhang L (2018).** Ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fi brauretine from *Fibraurea recisa* Pierre on D-galactose/AlCl₃-mediated Alzheimer's disease. RSC Advances. 8(55): 31646-31657. DOI: 10.1039/C8RA05356A.
- Yadav K, Kadam P, Patel J, Patil M (2014).** Strychnos potatorum: Phytochemical and pharmacological review. Pharmacogn Rev. 8(15): 61-6. DOI: 10.4103/0973-7847.125533.
- Yadav M, Saraswat N, Wal P, Rai AK, Singh D (2018).** A comparative study of drug interaction and side-effect of drug for treatment of diabetes mellitus: a review. Int Res J Pharm. 9(6): 14-16. DOI: 10.7897/2230-8407.09682.
- Yamamoto K et Niki E (1988).** Interaction of alpha-tocopherol with iron: antioxidant and prooxidant effects of alpha-tocopherol in the oxidation of lipids in aqueous dispersions in the presence of iron. Biochim Biophys Acta. 958(1): 19–23. DOI: 10.1016/0005-2760(88)90241-X.
- Yang WN, Hu XD, Han H, Shi L, Feng GF, Liu Y, Qian YH (2014).** The effects of valsartan on cognitive deficits induced by aluminum trichloride and d-galactose in mice. Neurol Res 36(7): 651–658. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000295.
- Yasin BR, El-Fawal HAN, Mousa SA (2015).** Date (*Phoenix dactylifera*) polyphenolics and other bioactive compounds: a traditional islamic remedy's potential in prevention of cell damage, cancer therapeutics and beyond. Int J Mol Sci. 16(12): 30075-90. DOI: 10.3390/ijms161226210.
- Yehiyan A, Barman S, Varia H (2017).** Pettit S. Short-course high-dose ibuprofen causing both early and delayed jejunal perforations in a non-smoking man. BMJ Case Rep. bcr-2017-223644. DOI: 10.1136/bcr-2017-223644.
- Yiannopoulou KG et Papageorgiou SG (2020).** Current and future treatments in alzheimer disease: An update. J Cent Nerv Syst Dis 2020: 12. DOI: 10.1177/1179573520907397.
- Yildirim A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algur OF, Bilaloglu V (2000).** Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of tilia (*Tilia argentea* Desf ex DC), sage (*Salvia triloba* L.), and black tea (*Camellia sinensis*) extracts. J Agric Food Chem. 48 (10): 5030–5034. DOI: 10.1021/jf000590k.
- Yismaw YE, Abdelwuhab M, Ambikar DB, Yismaw AE, Derebe D, Melkam W (2020).** Phytochemical and Antiulcer Activity Screening of Seed Extract of *Cordia africana* Lam (Boraginaceae) in Pyloric Ligated Rats. Clin Pharmacol. 12: 67-73. DOI: 10.2147/CPAA.S245672.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC (2011).** Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med. 124(6): 519-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.
- Zaid A et de Wet PF (1999).** Date palm cultivation. In: Zaid A, Arias Jimé´nez EJ (eds) Chapter II: Origin, geographical distribution and nutritional values of date palm, food and agriculture organization of the United Nations (FAO), plant production and protection. 156 pp 29–44.
- Zaki M, Coudron PE, McCuen RW, Harrington L, Chu S, Schubert ML (2013).** *H. pylori* acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 304(8): G715–G722. DOI: 10.1152/ajpgi.00187.2012.
- Zalups RK (1993).** Early aspects of the intrarenal distribution of mercury after the intravenous administration of mercuric chloride. Toxicology. 79(3): 215–228. DOI: 10.1016/0300-483x(93)90213-c.

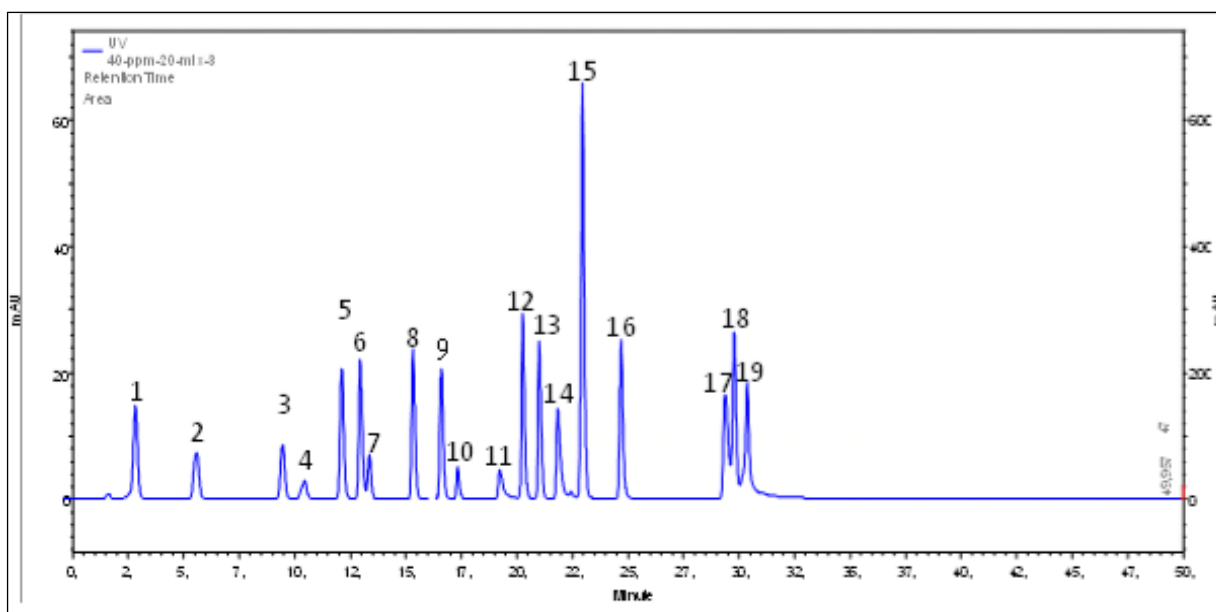
- Zalups RK (2000).** Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev.* 52(1): 113–143.
- Zang LY, Cosma G, Gardner H, Vallyathan V (1998).** Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochim Biophys Acta.* 1425(3): 469-477. DOI: 10.1016/s0304-4165(98)00099-3.
- Zangiabadi N, Asadi-Shekaari M, Sheibani V, Jafari M, Shabani M, Asadi AR, Tajadini H, Jarahi M (2011).** Date Fruit Extract Is a Neuroprotective Agent in Diabetic Peripheral in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Multimodal Analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2011: 976948. DOI: 10.1155/2011/976948.
- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PIW, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, Ardlie K, Bengtsson Boström K, Bergman RN, Bonnycastle LL, Borch-Johnsen K, Burtt NP, Chen H, Chines PS, Daly MJ, Deodhar P, Ding CJ, Doney ASF, Duren WL, Elliott KS, Erdos MR, Frayling TM, Freathy RM, Gianniny L, Grallert H, Grarup N, Groves CJ et al. (2008).** Meta-analysis of genomewide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet.* 40(5):638-45. DOI: 10.1038/ng.120.
- Zeghad N et Merghem R (2013).** Antioxidant and antibacterial activities of *Thymus vulgaris* L. *Medicinal and Aromatic Plant Research Journal.* 1(1): 5-11.
- Zerrouki K, Djebli N, Gadouche L, Erdogan Orhan I, Sezer Senol Deniz F, Aslan Erdem S (2021).** Protective Effect of *Boswellia Resin* Against Memory Loss and Alzheimer's Induced by Aluminum Tetrachloride and D-Galactose (Experimental study in Mice). *Phytothérapie.* 19 (5-6): 306-315. DOI: 10.3166/phyto-2020-0222.
- Zhang BB, Li Y, Liu XQ, Wang PJ, Yang B, Bian DL (2014).** Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: A meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 41: 7241–7254. DOI: 10.1007/s11033-014-3610-y.
- Zhang CR, Aldosari SA, Vidyasagar PS, Nair KM, Nair MG (2013).** Antioxidant and anti-inflammatory assays confirm bioactive compounds in Ajwa date fruit. *J Agric Food Chem.* 61(24): 5834-40. DOI: 10.1021/jf401371v.
- Zhang P et Omaye ST (2000).** Beta-carotene and protein oxidation: effects of ascorbic acid and alpha-tocopherol. *Toxicology.* 146(1): 37-47. DOI: 10.1016/s0300-483x(00)00160-8.
- Zhou Y, Hong Y, Huang H (2016).** Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF-κB Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Res.* 41(6): 901-910. DOI: 10.1159/000452591.
- Zhou Y, Jiang Z, Lu H, Xu Z, Tong R, Shi J, Jia G (2019).** Recent Advances of Natural Polyphenols Activators for Keap1-Nrf2 Signaling Pathway. *Chem Biodivers.* 16(11): e1900400. DOI: 10.1002/cbdv.201900400.
- Zhu M, Lew TH, Leung PL (2002).** Protective effect of a plant formula on ethanol-induced gastric lesions in rats. *Phytother Res.* 16(3):276-80. DOI: 10.1002/ptr.839.
- Zhu ZZ, Ma KJ, Ran X, Zhang H, Zheng CJ, Han T, Zhang QY, Qin LP (2011).** Analgesic, antiinflammatory and antipyretic activities of the petroleum ether fraction from the ethanol extract of *Desmodium podocarpum*. *Journal of Ethnopharmacology* 133(3): 1126-1131. DOI: 10.1016/j.jep.2010.11.042.
- Żukowski P, Maciejczyk M, Matczuk J, Kurek K, Waszkiel D, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A (2018).** Effect of N-Acetylcysteine on Antioxidant Defense, Oxidative Modification, and Salivary Gland Function in a Rat Model of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 6581970. DOI: 10.1155/2018/6581970.

Annexes

Annexes A : compositions phytochimique

➤ Figure 1 : Chromatogramme des standards phénoliques

1-Acide gallique, 2-Acide Protocatechuique, 3-Acide p-OH Benzoïque, 4-Catéchine, 5-Acide Caffeique, 6-Acide Syringique, 7-Epicatéchine, 8-Acide p-Coumarique, 9-acide Férulique, 10-Rutine, 11-Myricétine, 12-Resveratrole, 13-Daidzeine, 14-Luteoline, 15-Acide t-Cinnamique, 16-Hesperétine, 17-Chryisine, 18-Pinocebrine, 19-CAPE.



Annexes B : Evaluation de l'activité antioxydante

➤ **Tableau 1** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur de la protéine C-réactive (CRP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	CRP ($\mu\text{g/ml}$)
C	3,645 \pm 1,68
T-Hg	9,805 \pm 2,07
Hg-EPD1	3,65 \pm 1,86
Hg-EPD2	4,358 \pm 3,52
Hg-STD	7,383 \pm 0,72

➤ **Tableau 2 :** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur de la protéine C-réactive (CRP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	CRP (μ g/ml)
C	3,645 \pm 1,68
T-Hg	9,805 \pm 2,07
Hg-END1	4,49 \pm 2,014113
Hg-END2	3,622 \pm 1,824067
Hg-STD	7,383 \pm 0,72

➤ **Tableau 3 :** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	TGO UI/L	TGP UI/L
C	113,2 \pm 8,70	71,2 \pm 6,06
T-Hg	225,25 \pm 22,93	53,75 \pm 13,40
Hg-EPD1	175,333 \pm 20,62	57,25 \pm 2,27
Hg-EPD2	209,5 \pm 10,35	63,6 \pm 6,98
Hg-STD	214 \pm 8,60	67,2 \pm 13,22

➤ **Tableau 4 :** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate transaminase (TGP). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)
C	113,2 \pm 8,70	71,2 \pm 6,06
T-Hg	225,25 \pm 22,93	53,75 \pm 13,40
Hg-END1	170,25 \pm 10,40	65 \pm 6,12
Hg-END2	206,667 \pm 6,41	61,5 \pm 7,83
Hg-STD	214 \pm 8,60	67,2 \pm 13,22

➤ **Tableau 5 :** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : Hg-EPD1 (150mg/kg), Hg-EPD2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/L)
C	50,5 \pm 7,08	5,785 \pm 0,41
T-Hg	122 \pm 2,74	20,54 \pm 3,46
Hg-EPD1	34,5 \pm 5,68	6,44 \pm 0,75
Hg-EPD2	53 \pm 13,55	8,118 \pm 2,069
Hg-STD	42,667 \pm 4,08	8,11 \pm 1,45

➤ **Tableau 6 :** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le taux sérique de l'urée et la créatinine. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : Hg-END1 (150mg/kg), Hg-END2 (300mg/kg), Groupe traité avec l'acide ascorbique à 50mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/L)
C	50,5 \pm 7,08	5,785 \pm 0,41
T-Hg	122 \pm 2,74	20,54 \pm 3,46
Hg-END1	44,333 \pm 5,89	7,483 \pm 1,55
Hg-END2	70 \pm 3,94	10,675 \pm 1,54
Hg-STD	42,667 \pm 4,08	8,11 \pm 1,45

Annexes C : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

➤ **Tableau 7 :** Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
TI	104,02 \pm 5,10	103,22 \pm 6,69	86,64 \pm 4,97	72,38 \pm 6,18	49,49 \pm 4,94	29,99 \pm 7,78
STD	98,71 \pm 10,41	80,91 \pm 11,70	56,08 \pm 8,33	45,55 \pm 6,33	26,73 \pm 3,88	10,21 \pm 3,05
EPD1	94,01 \pm 7,16	80,90 \pm 8,41	55,39 \pm 7,73	27,54 \pm 3,01	10,45 \pm 4,19	3,05 \pm 3,19
EPD2	90,92 \pm 14,44	76,22 \pm 22,20	46,68 \pm 24,22	26,22 \pm 13,55	10,90 \pm 5,85	1,66 \pm 3,36
EPD3	92,37 \pm 7,31	75,19 \pm 12,21	52,64 \pm 13,49	42,64 \pm 21,12	17,57 \pm 11,06	4,93 \pm 3,64

➤ **Tableau 8 :** Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : EPD1 (100mg/kg), EPD2 (200mg/kg), EPD3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
STD	5,10 \pm 10,01	21,62 \pm 11,34	35,28 \pm 9,62	37,06 \pm 8,75	45,99 \pm 7,84	65,94 \pm 10,16
EPD1	9,03 \pm 7,81	21,08 \pm 9,29	35,50 \pm 10,20	61,40 \pm 4,59	78,18 \pm 9,60	87,29 \pm 10,40
EPD2	12,59 \pm 13,88	26,16 \pm 21,50	46,12 \pm 27,95	63,77 \pm 18,73	77,98 \pm 11,82	94,47 \pm 11,19
EPD3	11,20 \pm 7,02	27,16 \pm 11,83	39,25 \pm 15,56	41,08 \pm 29,18	62,09 \pm 22,35	83,56 \pm 12,15

➤ **Tableau 9** : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte (%AUG) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupe témoin (TI), Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
TI	104,02 \pm 5,10	103,22 \pm 6,69	86,64 \pm 4,97	72,38 \pm 6,18	49,49 \pm 4,94	29,99 \pm 7,78
STD	98,71 \pm 10,41	80,91 \pm 11,70	56,08 \pm 8,33	45,55 \pm 6,33	26,73 \pm 3,88	10,21 \pm 3,05
END1	76,60 \pm 9,07	52,68 \pm 3,56	42,73 \pm 3,21	23,01 \pm 6,12	6,23 \pm 5,28	1,81 \pm 3,34
END2	96,27 \pm 12,30	73,19 \pm 14,23	52,36 \pm 16,47	32,80 \pm 10,69	14,75 \pm 11,02	0,95 \pm 2,13
END3	83,58 \pm 12,11	66,06 \pm 14,69	51,79 \pm 16,64	29,56 \pm 14,81	13,46 \pm 7,03	2,10 \pm 2,34

➤ **Tableau 10** : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) durant les six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Groupes traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : END1 (100mg/kg), END2 (200mg/kg), END3 (300mg/kg). Groupe traité avec le Diclofénac à 50mg/kg (STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	1H	2H	3H	4H	5H	6H
STD	5,10 \pm 10,01	21,62 \pm 11,34	35,28 \pm 9,62	37,06 \pm 8,75	45,99 \pm 7,84	65,94 \pm 10,16
END1	26,36 \pm 8,72	48,97 \pm 3,45	50,68 \pm 3,71	68,21 \pm 8,45	87,42 \pm 10,67	93,97 \pm 11,14
END2	7,45 \pm 11,82	29,09 \pm 13,79	39,57 \pm 19,01	54,68 \pm 14,77	70,20 \pm 22,26	96,82 \pm 7,10
END3	19,65 \pm 11,64	36,00 \pm 14,23	40,22 \pm 19,21	59,16 \pm 20,46	72,80 \pm 14,21	93,01 \pm 7,81

Annexes D : Evaluation de l'activité antidiabétique

➤ **Tableau 11** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), Groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	J72H	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
C	211,29 \pm 11,60	222,57 \pm 8,06	241,57 \pm 8,96	253,43 \pm 10,06	261,43 \pm 11,69	270,71 \pm 13,23	287,43 \pm 15,99	298,17 \pm 16,70	301,67 \pm 15,82
TD	236,33 \pm 4,97	219,17 \pm 13,44	195,83 \pm 21,46	180,60 \pm 17,59	177,20 \pm 18,93	179,80 \pm 16,41	179,60 \pm 18,20	166,00 \pm 11,83	174,00 \pm 13,09
D-EPD1	203,50 \pm 11,81	186,17 \pm 12,72	174,40 \pm 21,92	159,40 \pm 26,60	158,80 \pm 27,03	158,40 \pm 30,45	160,20 \pm 34,52	168,00 \pm 29,81	175,25 \pm 29,36
D-EPD2	209,00 \pm 12,43	195,50 \pm 20,80	170,40 \pm 22,88	166,25 \pm 23,99	164,25 \pm 23,87	170,00 \pm 26,94	169,50 \pm 23,19	163,75 \pm 26,16	176,00 \pm 27,68
D-STD	212,00 \pm 21,21	207,25 \pm 26,03	189,25 \pm 35,59	184,75 \pm 31,95	189,50 \pm 40,12	200,75 \pm 42,87	202,75 \pm 48,00	177,33 \pm 31,53	188,67 \pm 34,31

➤ **Tableau 12** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur le poids corporel chez les rats diabétiques induit par la streptozotocine. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	J72H	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
C	211,29 \pm 11,60	222,57 \pm 8,06	241,57 \pm 8,96	253,43 \pm 10,06	261,43 \pm 11,69	270,71 \pm 13,23	287,43 \pm 15,99	298,17 \pm 16,70	301,67 \pm 15,82
TD	236,33 \pm 4,97	219,17 \pm 13,44	195,83 \pm 21,46	180,60 \pm 17,59	177,20 \pm 18,93	179,80 \pm 16,41	179,60 \pm 18,20	166,00 \pm 11,83	174,00 \pm 13,09
D-END1	202,67 \pm 17,67	194,00 \pm 16,72	177,40 \pm 18,49	165,00 \pm 25,91	165,00 \pm 22,59	166,80 \pm 25,47	171,00 \pm 25,97	171,00 \pm 25,76	179,20 \pm 31,52
D-END2	201,17 \pm 12,92	192,60 \pm 9,63	175,40 \pm 13,46	155,60 \pm 15,50	153,00 \pm 14,65	155,25 \pm 19,94	157,25 \pm 24,54	154,00 \pm 27,14	169,33 \pm 35,23
D-STD	212,00 \pm 21,21	207,25 \pm 26,03	189,25 \pm 35,59	184,75 \pm 31,95	189,50 \pm 40,12	200,75 \pm 42,87	202,75 \pm 48,00	177,33 \pm 31,53	188,67 \pm 34,31

➤ **Tableau 13 :** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la consommation d'eau chez les rats diabétique induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), Groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Avant traitement	Durant traitement	Après traitement
C	182,45 \pm 1,84	171,46 \pm 15,06	213,93 \pm 10,61
TD	656,41 \pm 25,68	743,89 \pm 34,81	875,43 \pm 7,48
D-EPD1	598,02 \pm 10,93	692,46 \pm 40,81	840,50 \pm 26,77
D-EPD2	680,30 \pm 63,01	774,25 \pm 45,17	846,36 \pm 27,98
D-STD	691,07 \pm 41,11	732,36 \pm 42,56	778,14 \pm 3,64

➤ **Tableau 14:** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la consommation d'eau chez les rats diabétique induit par la STZ durant les trois périodes d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Avant traitement	Durant traitement	Après traitement
C	182,45 \pm 1,84	171,46 \pm 15,06	213,93 \pm 10,61
TD	656,41 \pm 25,68	743,89 \pm 34,81	875,43 \pm 7,48
D-END1	718,14 \pm 10,10	742,04 \pm 21,42	816,71 \pm 39,40
D-END2	675,86 \pm 52,12	750,68 \pm 16,92	808,43 \pm 13,33
D-STD	691,07 \pm 41,11	732,36 \pm 42,56	778,14 \pm 3,64

➤ **Tableau 15 : (A)** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie à jeun (mg/dl) durant l'expérimentation (8 semaines). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Avant induction du diabète	Avant traitement	Durant traitement	Après traitement
C	127,86	126,10 \pm 10,02	129,89 \pm 10,26	133,67 \pm 6,47
TD	125,17	411,56 \pm 149,81	397,45 \pm 106,76	426,13 \pm 102,36
D-EPD1	118,83	368,53 \pm 138,7	278,15 \pm 99,1	306,85 \pm 119,17
D-EPD2	115,67	393,66 \pm 136,9	365,19 \pm 92,1	384,63 \pm 102,23
D-STD	120,75	382,08 \pm 117,43	338,31 \pm 106,2	457,00 \pm 77,7

➤ **Tableau 16: (B)** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur la glycémie plasmatique à jeun (mg/dl) après 8 semaines d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Glycémie plasmatique (mg/dl)
C	240 \pm 37
TD	515 \pm 19
D-EPD1	375 \pm 6
D-EPD2	384 \pm 85
D-STD	551,5 \pm 12,5

➤ **Tableau 17 : (A)** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie à jeun (mg/dl) durant l'expérimentation (8 semaines). Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Avant induction du diabète	Avant traitement	Durant traitement	Après traitement
C	127,86	126,10 \pm 10,02	129,89 \pm 10,26	133,67 \pm 6,47
TD	125,17	411,56 \pm 149,81	397,45 \pm 106,76	426,13 \pm 102,36
D-END1	115,83	406,06 \pm 140,04	291,90 \pm 76,12	366,92 \pm 132,76
D-END2	114,50	375,38 \pm 68,26	302,25 \pm 72,13	413,96 \pm 144,8
D-STD	120,75	382,08 \pm 117,43	338,31 \pm 106,2	457,00 \pm 77,7

➤ **Tableau 18 : (B)** Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur la glycémie plasmatique (mg/dl) après 8 semaines d'expérimentation. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

	Glycémie plasmatique (mg/dl)
C	240 \pm 37
TD	515 \pm 19
D-END1	245,5 \pm 89,5
D-END2	452,66 \pm 148,37
D-STD	551,5 \pm 12,5

➤ **Tableau 19** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), lipoprotéines de haute densité (HDL) et lipoprotéines de basse densité (LDL) sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EP) : D-EPD1 (150mg/kg), D-EPD2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

Groups	TC	TG	C-HDL	C-LDL
C	51,33 \pm 4,04	45,33 \pm 11,68	19,67 \pm 0,58	23 \pm 1,73
TD	70,5 \pm 9,5	43,5 \pm 16,5	27 \pm 5,2	34,5 \pm 3,5
D-EPD1	49,5 \pm 4,5	41,5 \pm 3,5	23 \pm 3	18 \pm 1
D-EPD2	47,67 \pm 8,14	43 \pm 11,14	22,33 \pm 8,08	17 \pm 7,81
D-STD	60 \pm 5,57	52 \pm 9,54	25,67 \pm 2,08	23,67 \pm 5,13

➤ **Tableau 20** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) sur les taux de : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), lipoprotéines de haute densité (HDL) et lipoprotéines de basse densité (LDL) sériques chez des rats diabétiques induits par le STZ. Groupe contrôle (C), témoin diabétique (TD), groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN) : D-END1 (150mg/kg), D-END2 (300mg/kg), groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=7).

Groups	TC	TG	C-HDL	C-LDL
C	51,33 \pm 4,04	45,33 \pm 11,68	19,67 \pm 0,58	23 \pm 1,73
TD	70,5 \pm 9,5	43,5 \pm 16,5	27 \pm 5,2	34,5 \pm 3,5
D-END1	59,67 \pm 15,31	45,67 \pm 2,31	20,67 \pm 9,02	29,33 \pm 9,50
D-END2	50,00 \pm 19,97	31,00 \pm 19,00	22,00 \pm 12,12	17,67 \pm 0,58
D-STD	60 \pm 5,57	52 \pm 9,54	25,67 \pm 2,08	23,67 \pm 5,13

Annexes E : Evaluation de l'activité antiulcéreuse

➤ **Tableau 21** : Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les groupes traités avec l'extrait de pulpes de dattes à 150mg/kg (U-EPD1) , 300mg/kg (U-EPD2) et le Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	IU%	%Protection
TU	58,13 \pm 7,12	-
U-EPD1	34,73 \pm 15,17	40,26 \pm 23,34
U-EPD2	23,88 \pm 10,11	58,92 \pm 15,55
U-STD	21,96 \pm 15,67	62,23 \pm 24,10

➤ **Tableau 22** : Indice d'ulcère et pourcentage de protection chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (U-END1) , 300mg/kg (U-END2) et le Lansoprazole à 30mg/kg (U-STD) comparativement au groupe témoin (TU). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	IU%	%Protection
TU	58,13 \pm 7,12	-
U-END1	20,76 \pm 9,74	64,29 \pm 14,99
UEND2	14,93 \pm 8,80	74,31 \pm 13,54
U-STD	21,96 \pm 15,67	62,23 \pm 24,10

Annexes F : Evaluation de l'activité anti-Alzheimer (Neuroprotectrice)

➤ **Tableau 23** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5)

	Evolution pondérale (période pré-thérapeutique)	Evolution pondérale (période thérapeutique)
C	31.57 \pm 0.93	32.45 \pm 1.82
C-EP	32.26 \pm 0.83	35.00 \pm 1.20
T-Alz	31.14 \pm 0.88	31.49 \pm 1.14
Alz-EP	31.64 \pm 0.50	32.00 \pm 0.67
Alz-STD	29.60 \pm 1.18	32.05 \pm 0.62

➤ **Tableau 24** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la consommation de solution. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EP : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EP : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5)

	Consommation de solutions (ml) (période pré-thérapeutique)	Consommation de solutions (période thérapeutique)
C	212.6 \pm 10.09	217.40 \pm 37.96
C-EP	235.6 \pm 40.89	186.37 \pm 34.99
T-Alz	230.1 \pm 15.11	275.85 \pm 48.00
Alz-EP	223.5 \pm 26.14	182.43 \pm 26.26
Alz-STD	189.5 \pm 19.41	263.91 \pm 56.66

➤ **Tableau 25** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur l'évolution pondérale. (A) : période pré-thérapeutique. (B) : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5)

	Evolution pondérale (période pré-thérapeutique)	Evolution pondérale (période thérapeutique)
C	31.57 \pm 0.93	32.45 \pm 1.82
C-EN	31.31 \pm 1.38	32.97 \pm 1.16
T-Alz	31.14 \pm 0.88	31.49 \pm 1.14
Alz-EN	32.23 \pm 1.54	33.86 \pm 1.26
Alz-STD	29.60 \pm 1.18	32.05 \pm 0.62

➤ **Tableau 26** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la consommation de solution. A : période pré-thérapeutique. B : période thérapeutique. C : groupe contrôle, C-EN : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, T-Alz : groupe témoin du modèle Alzheimer, Alz-EN : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, Alz-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Consommation de solutions (ml) (période pré-thérapeutique)	Consommation de solutions (période thérapeutique)
C	212.6 \pm 10.09	217.40 \pm 37.96
C-EN	222.9 \pm 30.59	169.76 \pm 29.67
T-Alz	230.1 \pm 15.11	275.85 \pm 48.00
Alz-EN	216.2 \pm 20.77	182.45 \pm 21.63
Alz-STD	189.5 \pm 19.41	263.91 \pm 56.66

➤ **Tableau 27** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	115,75 \pm 11,62	52,33 \pm 13,77	37,00 \pm 6,48	32,50 \pm 20,44	107 \pm 16,05	63,5 \pm 8,87	37 \pm 3,54	23 \pm 2,55
C-EP	-	-	-	-	69,75 \pm 8,29	45,75 \pm 16,21	24,4 \pm 5,98	11,5 \pm 1,80
T-Alz	88,50 \pm 6,40	36,00 \pm 4,83	32,00 \pm 3,99	11,50 \pm 8,23	101,5 \pm 8,20	78,5 \pm 6,87	46,75 \pm 11,84	17,33 \pm 4,32
Alz-EP	118 \pm 10,40	89,30 \pm 3,70	87,00 \pm 13,42	30,00 \pm 11,90	103,67 \pm 16,54	71,33 \pm 8,06	25,33 \pm 4,78	19 \pm 0,82
Alz-STD	111,00 \pm 22,25	67,00 \pm 21,93	24,00 \pm 11,00	27,00 \pm 7,00	62,75 \pm 10,69	54,25 \pm 10,28	24,75 \pm 7,50	12,75 \pm 2,49

➤ **Tableau 28** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique			Après la période thérapeutique		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 1	Phase 2	Phase 3
C	28,33 \pm 6,34	15,46 \pm 3,48	17,50 \pm 0,41	23,6 \pm 1,52	8,75 \pm 2,17	9,08 \pm 2,61
C-EP	-	-	-	24,6 \pm 4,98	11,6 \pm 1,14	8 \pm 1,41
T-Alz	16,33 \pm 1,70	11,67 \pm 1,70	5,00 \pm 1,41	14,6 \pm 2,88	9 \pm 2,24	5,25 \pm 1,92
Alz-EP	21,10 \pm 5,98	10,73 \pm 3,77	7,00 \pm 2,55	15 \pm 3,74	12 \pm 1,41	7 \pm 1,63
Alz-STD	14,67 \pm 4,51	10,33 \pm 2,08	10,17 \pm 2,02	12,87 \pm 2,07	6,75 \pm 1,09	7,94 \pm 2,58

➤ **Tableau 29** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du double compartiment noir/blanc). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	160,75 \pm 19,02	160,89 \pm 11,41	204,56 \pm 13,78	265 \pm 10,61	157,8 \pm 8,58	208,5 \pm 11,01	259,5 \pm 30,42	228,6 \pm 29,91
C-EP	-	-	-	-	138 \pm 22,44	159 \pm 28,78	244,67 \pm 12,17	242,4 \pm 36,45
T-Alz	134 \pm 10,71	151,33 \pm 3,40	164,89 \pm 8,85	157,92 \pm 11,77	116,25 \pm 26,89	138 \pm 27,18	133,25 \pm 31,16	160,67 \pm 5,67
Alz-EP	136,2 \pm 18,51	130,25 \pm 8,95	150,5 \pm 11,46	156,33 \pm 26,18	126,75 \pm 16,68	144,5 \pm 9,40	138,5 \pm 23,91	176,25 \pm 12,92
Alz-STD	155,50 \pm 1,50	133,00 \pm 15,00	138,50 \pm 4,50	132,00 \pm 12,00	145,8 \pm 20,84	152,4 \pm 26,75	167,5 \pm 28,37	218,5 \pm 13,96

➤ **Tableau 30** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	212,33 \pm 6,80	283,78 \pm 13,67	286,67 \pm 11,47	286 \pm 12,33	213,75 \pm 3,90	235 \pm 17,16	247,6 \pm 9,94	260,5 \pm 6,42
C-EP	-	-	-	-	171 \pm 8,77	195,5 \pm 15,60	213,2 \pm 21,65	257 \pm 10,93
T-Alz	156 \pm 10,98	223,11 \pm 30,64	232,44 \pm 14,76	186,5 \pm 33,88	161,75 \pm 16,87	203,33 \pm 38,05	210,33 \pm 15,51	212,67 \pm 23,76
Alz-EP	157,75 \pm 18,74	218,5 \pm 29,37	243,33 \pm 16,35	231,79 \pm 26,74	169 \pm 17,63	184,67 \pm 20,27	194 \pm 26,55	216 \pm 46,54
Alz-STD	146,67 \pm 22,90	209,50 \pm 7,50	189,00 \pm 25,00	181,50 \pm 3,50	201,75 \pm 28,89	204,5 \pm 41,94	233,75 \pm 31,40	251,6 \pm 15,58

➤ **Tableau 31** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Temps d'immobilité (Sec)
C	187,59 \pm 65,65
C-EP	125,75 \pm 10,21
T-Alz	93,75 \pm 24,72
Alz-EP	131 \pm 27,82
Alz-STD	138 \pm 37,44

➤ **Tableau 32** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	115,75 \pm 11,62	52,33 \pm 13,77	37,00 \pm 6,48	32,50 \pm 20,44	107 \pm 16,05	63,5 \pm 8,87	37 \pm 3,54	23 \pm 2,55
C-EN	-	-	-	-	66,25 \pm 14,50	40,75 \pm 3,96	25,25 \pm 4,15	11,67 \pm 1,08
T-Alz	88,50 \pm 6,40	36,00 \pm 4,83	32,00 \pm 3,99	11,50 \pm 8,23	101,5 \pm 8,20	78,5 \pm 6,87	46,75 \pm 11,84	17,33 \pm 4,32
Alz-EN	103,25 \pm 13,22	50,00 \pm 16,08	37,00 \pm 5,52	26,33 \pm 9,60	71,67 \pm 3,30	49,5 \pm 1,29	26,25 \pm 5,12	11,25 \pm 1,26
Alz-STD	111,00 \pm 22,25	67,00 \pm 21,93	24,00 \pm 11,00	27,00 \pm 7,00	62,75 \pm 10,69	54,25 \pm 10,28	24,75 \pm 7,50	12,75 \pm 2,49

➤ **Tableau 33** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de curiosité). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique			Après la période thérapeutique		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 1	Phase 2	Phase 3
C	28,33 \pm 6,34	15,46 \pm 3,48	17,50 \pm 0,41	23,6 \pm 1,52	8,75 \pm 2,17	9,08 \pm 2,61
C-EN	-	-	-	24,2 \pm 4,82	14,8 \pm 3,49	7,25 \pm 1,48
T-Alz	16,33 \pm 1,70	11,67 \pm 1,70	5,00 \pm 1,41	14,6 \pm 2,88	9 \pm 2,24	5,25 \pm 1,92
Alz-EN	22,10 \pm 6,50	12,50 \pm 6,42	2,75 \pm 0,43	16,5 \pm 3,51	10,67 \pm 0,94	5,33 \pm 2,62
Alz-STD	14,67 \pm 4,51	10,33 \pm 2,08	10,17 \pm 2,02	12,87 \pm 2,07	6,75 \pm 1,09	7,94 \pm 2,58

➤ **Tableau 34** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test du double compartiment noir/blanc). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	160,75 \pm 19,02	160,89 \pm 11,41	204,56 \pm 13,78	265 \pm 10,61	157,8 \pm 8,58	208,5 \pm 11,01	259,5 \pm 30,42	228,6 \pm 29,91
C-EN	-	-	-	-	162,4 \pm 7,89	180 \pm 12,19	204,6 \pm 13,16	222,8 \pm 27,56
T-Alz	134 \pm 10,71	151,33 \pm 3,40	164,89 \pm 8,85	157,92 \pm 11,77	116,25 \pm 26,89	138 \pm 27,18	133,25 \pm 31,16	160,67 \pm 5,67
Alz-EN	136,2 \pm 17,25	162,5 \pm 17,04	139,67 \pm 17,91	150 \pm 20,87	171,5 \pm 3,70	193,25 \pm 8,26	243,25 \pm 24,06	272 \pm 18,09
Alz-STD	155,50 \pm 1,50	133,00 \pm 15,00	138,50 \pm 4,50	132,00 \pm 12,00	145,8 \pm 20,84	152,4 \pm 26,75	167,5 \pm 28,37	218,5 \pm 13,96

➤ **Tableau 35** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de croix surélevée). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				Après la période thérapeutique			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
C	212,33 $\pm 6,80$	283,78 $\pm 13,67$	286,67 $\pm 11,47$	286 $\pm 12,33$	213,75 $\pm 3,90$	235 $\pm 17,16$	247,6 $\pm 9,94$	260,5 $\pm 6,42$
C-EN	-	-	-	-	185,5 $\pm 15,50$	212,75 $\pm 16,08$	255 $\pm 21,31$	281,2 $\pm 9,96$
T-Alz	156 $\pm 10,98$	223,11 $\pm 30,64$	232,44 $\pm 14,76$	186,5 $\pm 33,88$	161,75 $\pm 16,87$	203,33 $\pm 38,05$	210,33 $\pm 15,51$	212,67 $\pm 23,76$
Alz-EN	147,25 $\pm 28,51$	219,25 $\pm 11,12$	230,92 $\pm 31,14$	238 $\pm 21,58$	176,25 $\pm 7,18$	181 $\pm 19,17$	209 $\pm 8,04$	262,5 $\pm 26,85$
Alz-STD	146,67 $\pm 22,90$	209,50 $\pm 7,50$	189,00 $\pm 25,00$	181,50 $\pm 3,50$	201,75 $\pm 28,89$	204,5 $\pm 41,94$	233,75 $\pm 31,40$	251,6 $\pm 15,58$

➤ **Tableau 36** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de Persolt). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Temps d'immobilité (Sec)
C	187,59 \pm 65,65
C-EN	113,33 \pm 4,32
T-Alz	93,75 \pm 24,72
Alz-EN	137,33 \pm 30,34
Alz-STD	138 \pm 37,44

➤ **Tableau 37 :** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5)

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	16,5 \pm 3,32	14 \pm 2,94	13,75 \pm 1,71	10 \pm 1,83	10 \pm 1,41
C-EP	-	-	-	-	-
T-Alz	27 \pm 7,35	22,33 \pm 4,64	21,33 \pm 4,11	13 \pm 1,41	18,25 \pm 1,50
Alz-EP	21,60 \pm 3,78	17,75 \pm 2,28	16,50 \pm 4,03	12,60 \pm 1,67	14,20 \pm 2,68
Alz-STD	22,00 \pm 5,00	18,50 \pm 5,50	17,50 \pm 5,50	10,50 \pm 0,50	10,33 \pm 1,15

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	13,25 \pm 4,44	11 \pm 6,63	13,75 \pm 0,43	8 \pm 1,22	6,5 \pm 2,5
C-EP	14,2 \pm 1,64	13,8 \pm 3,03	12,2 \pm 1,92	12,25 \pm 3,49	7,5 \pm 1,12
T-Alz	21,5 \pm 4,5	25,25 \pm 6,18	17 \pm 2,56	17,25 \pm 0,83	16,8 \pm 4,21
Alz-EP	16,25 \pm 2,22	16,25 \pm 4,35	18,75 \pm 4,79	13,00 \pm 2,94	7,67 \pm 0,94
Alz-STD	15,00 \pm 4,95	12,75 \pm 2,28	11,00 \pm 3,39	8,25 \pm 2,17	10,00 \pm 3,08

➤ **Tableau 38:** Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	75,67 \pm 14,43	65,25 \pm 6,18	85,60 \pm 8,32	63,78 \pm 6,81	60,89 \pm 10,09
C-EP					
T-Alz	111,67 \pm 15,11	91,00 \pm 13,64	140,00 \pm 14,14	151,33 \pm 17,91	67,00 \pm 11,00
Alz-EP	112,60 \pm 16,79	124,25 \pm 24,99	156,69 \pm 36,86	134,00 \pm 21,85	144,67 \pm 19,16
Alz-STD	150,67 \pm 33,01	93,00 \pm 5,00	103,33 \pm 5,77	140,75 \pm 17,25	139,75 \pm 17,25

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	100,2±18,3	92,8±19,25	127,2±22,43	163,8±29,55	131,8±30,51
C-EP	117,8±8,41	116,2±15,02	121,6±11,93	139,4±14,84	120,8±5,49
T-Alz	137,2±35,04	133,8±35,36	127,2±27,98	125±26,70	235±24,75
Alz-EP	131,25±18,66	133,75±26,54	121,25±28,08	131,25±29,04	117,00±15,51
Alz-STD	110,00±12,57	119,60±14,84	116,20±20,52	109,20±23,95	95,20±17,57

➤ **Tableau 39** : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Distinction de position). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	14,00 ±1,41	11,25±1,26	9,00±2,16	7,25±2,22	8,25±2,22
C-EP	-	-	-	-	-
T-Alz	9,50±1,73	10,00±0,82	7,00±1,83	6,33±0,94	7,67 ±0,47
Alz-EP	8,25±1,48	12,20 ±1,64	8,25±0,83	8,00 ±1,00	8,00±1,41
Alz-STD	4,50 ±0,50	4,00±1,00	4,67±1,53	5,33±1,15	7,00±1,00

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	9,6±2,30	6±1,87	8±2,12	6±2,34	6±1,22
C-EP	12±1,22	10±0,71	9±0,71	8,4±1,14	7±1,22
T-Alz	11,4±2,60	12,2±1,48	10,2±0,83	9,6±2,30	8±1,22
Alz-EP	12,00±2,45	10,00±0,82	10,25±2,06	8,75±1,71	7,75±0,96
Alz-STD	8,00±1,73	8,80±1,30	8,00±1,00	8,00±1,22	6,60±1,95

Tableau 40 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	16,6 \pm 1,82	10,58 \pm 1,51	6,664 \pm 1,47	4,664 \pm 1,47	4,5 \pm 1,50
C-EP	7 \pm 1,87	6,664 \pm 1,78	4,598 \pm 1,46	3 \pm 0,71	3,5 \pm 1,12
T-Alz	25,3 \pm 4,08	16,25 \pm 1,64	16,67 \pm 2,68	12,336 \pm 3,91	15 \pm 2,24
Alz-EP	15,50 \pm 3,67	11,50 \pm 2,86	12,42 \pm 3,34	6,55 \pm 1,03	4,00 \pm 1,63
Alz-STD	15,25 \pm 3,27	12,75 \pm 4,71	16,22 \pm 4,35	6,00 \pm 2,55	7,00 \pm 2,55

Tableau 41 : Effet de l'extrait aqueux de pulpes de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire de référence conditionnée (MSR)). **C** : groupe contrôle, **C-EP** : groupe contrôle traité avec l'extrait de pulpes de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EP** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	5,75 \pm 1,48	7,5 \pm 3,04	5,312 \pm 2,10	5 \pm 1,58	4,5 \pm 1,12
C-EP	4,2 \pm 0,84	3,8 \pm 1,48	2,5 \pm 0,50	6,66 \pm 2,27	5,2 \pm 1,30
T-Alz	37,58 \pm 6,01	22,5 \pm 4,60	14 \pm 2,83	11,5 \pm 2,06	11,562 \pm 5,13
Alz-EP	4,75 \pm 1,26	6,00 \pm 1,41	7,67 \pm 2,05	11,00 \pm 1,63	7,65 \pm 1,70
Alz-STD	13,41 \pm 3,36	6,25 \pm 2,28	3,75 \pm 0,83	7,00 \pm 2,12	7,50 \pm 1,66

➤ **Tableau 42** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	16,5 \pm 3,32	14 \pm 2,94	13,75 \pm 1,71	10 \pm 1,83	10 \pm 1,41
C-EN	-	-	-	-	-
T-Alz	27 \pm 7,35	22,33 \pm 4,64	21,33 \pm 4,11	13 \pm 1,41	18,25 \pm 1,50
Alz-EN	23,00 \pm 1,87	18,75 \pm 2,95	20,40 \pm 5,08	11,28 \pm 2,19	14,20 \pm 1,30
Alz-STD	22,00 \pm 5,00	18,50 \pm 5,50	17,50 \pm 5,50	10,50 \pm 0,50	10,33 \pm 1,15

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	13,25 \pm 4,44	11 \pm 6,63	13,75 \pm 0,43	8 \pm 1,22	6,5 \pm 2,5
C-EN	18,5 \pm 4,55	10,75 \pm 2,38	13,25 \pm 1,64	7,75 \pm 1,30	6,8 \pm 1,79
T-Alz	21,5 \pm 4,5	25,25 \pm 6,18	17 \pm 2,56	17,25 \pm 0,83	16,8 \pm 4,21
Alz-EN	15,75 \pm 2,63	10,00 \pm 2,16	9,33 \pm 2,49	8,33 \pm 1,25	7,33 \pm 1,25
Alz-STD	15,00 \pm 4,95	12,75 \pm 2,28	11,00 \pm 3,39	8,25 \pm 2,17	10,00 \pm 3,08

➤ **Tableau 43** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	75,67 \pm 14,43	65,25 \pm 6,18	85,60 \pm 8,32	63,78 \pm 6,81	60,89 \pm 10,09
C-EN					
T-Alz	111,67 \pm 15,11	91,00 \pm 13,64	140,00 \pm 14,14	151,33 \pm 17,91	67,00 \pm 11,00
Alz-EN	124,75 \pm 16,59	73,50 \pm 20,16	113,50 \pm 29,61	128,50 \pm 12,38	99,75 \pm 22,15
Alz-STD	150,67 \pm 33,01	93,00 \pm 5,00	103,33 \pm 5,77	140,75 \pm 17,25	139,75 \pm 17,25

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	100,2±18,3	92,8±19,25	127,2±22,43	163,8±29,55	131,8±30,51
C-EN	104,4±6,11	68,8±21,90	81,4±13,46	104,8±7,63	119,6±15,44
T-Alz	137,2±35,04	133,8±35,36	127,2±27,98	125±26,70	235±24,75
Alz-EN	96,00±6,48	140,25±26,15	100,75±17,15	100,75±7,37	105,00±23,76
Alz-STD	110,00±12,57	119,60±14,84	116,20±20,52	109,20±23,95	95,20±17,57

➤ **Tableau 44** : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Distinction de position). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=5).

	Avant la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	14,00 ±1,41	11,25±1,26	9,00±2,16	7,25±2,22	8,25±2,22
C-EN	-	-	-	-	-
T-Alz	9,50±1,73	10,00±0,82	7,00±1,83	6,33±0,94	7,67 ±0,47
Alz-EN	8,25 ± 1,30	9,00±2,12	7,50±0,87	7,81±1,11	10,00±1,00
Alz-STD	4,50 ±0,50	4,00±1,00	4,67±1,53	5,33±1,15	7,00±1,00

	Après la période thérapeutique				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	9,6±2,30	6±1,87	8±2,12	6±2,34	6±1,22
C-EN	10±3,94	9±1,22	7±1,41	6,76±2,28	5,5±1,12
T-Alz	11,4±2,60	12,2±1,48	10,2±0,83	9,6±2,30	8±1,22
Alz-EN	12,00±1,63	12,75±2,75	10,00±2,94	7,68±0,47	5,75±0,50
Alz-STD	8,00±1,73	8,80±1,30	8,00±1,00	8,00±1,22	6,60±1,95

Tableau 45 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	16,6 \pm 1,82	10,58 \pm 1,51	6,664 \pm 1,47	4,664 \pm 1,47	4,5 \pm 1,50
C-EN	10 \pm 2,12	4 \pm 0,71	7 \pm 1,22	5,64 \pm 0,41	3,8 \pm 1,92
T-Alz	25,3 \pm 4,08	16,25 \pm 1,64	16,67 \pm 2,68	12,336 \pm 3,91	15 \pm 2,24
Alz-EN	11,42 \pm 3,12	12,00 \pm 4,32	10,00 \pm 0,82	7,00 \pm 2,45	5,50 \pm 2,04
Alz-STD	15,25 \pm 3,27	12,75 \pm 4,71	16,22 \pm 4,35	6,00 \pm 2,55	7,00 \pm 2,55

Tableau 46 : Effet de l'extrait aqueux de noyaux de dattes sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)). **C** : groupe contrôle, **C-EN** : groupe contrôle traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **T-Alz** : groupe témoin du modèle Alzheimer, **Alz-EN** : groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 250mg/kg, **Alz-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec du Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5).

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5 (Test)
C	5,75 \pm 1,48	7,5 \pm 3,04	5,312 \pm 2,10	5 \pm 1,58	4,5 \pm 1,12
C-EN	7,332 \pm 4,08	6 \pm 1,87	3,5 \pm 0,50	10 \pm 1,22	8,25 \pm 2,49
T-Alz	37,58 \pm 6,01	22,5 \pm 4,60	14 \pm 2,83	11,5 \pm 2,06	11,562 \pm 5,13
Alz-EN	15,77 \pm 2,68	5,67 \pm 2,36	4,75 \pm 1,50	4,00 \pm 0,82	5,67 \pm 1,25
Alz-STD	13,41 \pm 3,36	6,25 \pm 2,28	3,75 \pm 0,83	7,00 \pm 2,12	7,50 \pm 1,66

Productions scientifiques

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- ❖ **Hadjer Chenini-Bendiab**, Nouredine Djebli, Yakub Kara, Meltem Uçar, Sevgi Kolayli. 2021. An investigation of algerian dates (*Phoenix dactylifera L.*) ; antioxidant, anti-inflammatory properties and phenolic compositions. Emirates Journal of Food and Agriculture. 33(8): 1-10
- ❖ Rabia El Adaouia Taleb, Nouredine Djebli, **Hadjer Chenini**, Huseyin Sahin, Sevgi Kolayli. 2020. In vivo and in vitro anti-diabetic activity of ethanolic propolis extract. J Food Biochem. DOI: 10.1111/jfbc.13267.
- ❖ Hanane Ben Menni, Meriem Belarbi, Dounia Ben Menni, **Hadjer Bendiab**, Yamina Kherraf, Riadh Ksouri, Nouredine Djebli & Francesco Visioli. 2019. Anti-inflammatory activity of argan oil and its minor components. International Journal of Food Sciences and Nutrition. DOI: 10.1080/09637486.2019.1650005

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

1- Hadjer Chenini-Bendiab and Nouredine Djebli, (2021)

Phytochemical composition and in vivo assessment of antidiabetic effect of Algerian date extract (*Phoenix dactylifera L.*). QUO VADIS Life Sciences conference. June 23-27, 2021. Opole, POLAND

2- Hadjer Chenini-Bendiab and Nouredine Djebli, (2021)

In vivo Evaluation of Antidiabetic activity of Algerian Date Extract (*Phoenix dactylifera L.*). III. International Turkic World Congress on Science and Engineering (TURK-COSE). June 14-15, 2021. Niğde, TURKEY

3- Hadjer Chenini-Bendiab, Nouredine Djebli, Yakub Kara and Sevgi Kolayli, (2021)

Phenolic profile and in vivo anti-inflammatory activity of aqueous seed extract of date fruit (*Phoenix dactylifera L.*). Global Congress on Plant Biology and Biotechnology (GPB) – Magnus Group conferences. March 22-23, 2021. Valancia, SPAIN

4- Hadjer Chenini-Bendiab, Rabia El Adaouia Taleb and Nouredine Djebli, (2020).

Activité antioxydante et anti-inflammatoire de l'extrait hydrocetonique de dattes ; *Phoenix dactylifera L.* de la région de Biskra (Deglet Nour). 1st International Symposium 'Environment & Sustainable Development'. February 10-11, 2020. Relizane, ALGERIA

5- Hadjer Chenini-Bendiab, Rabia El Adaouia Taleb and Nouredine Djebli, (2019).

Phytochemical Composition and Anti-Inflammatory Effect of Aqueous and Hydrocetic Extracts of Algerian Dates (*Phoenix dactylifera* L.). Eurasian Congress on Molecular Biotechnology (ECOMB2019). September 19 – 21, 2019. Trabzon, TURKEY

COMMUNICATIONS NATIONALES

1- Hadjer Chenini-Bendiab, Rabia El Adaouia Taleb and Nouredine Djebli, (2019).

Contribution à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de la pulpe de dattes *Phoenix dactylifera* L. de la région de Biskra (Deglet Nour). 1st National Seminar on Nutrition and Health (NSNH1). December 16-17, 2019. Chlef- ALGERIA