

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Allami Amina

Hedjam Bouchra

Otmane chérif Nour el houda

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Etude de quelques analyses phytochimiques de
la pulpe des dattes de la région de Biskra
« *phoenix dactylifera L* » (Déglet noir) et
évaluation de son effet anti-inflammatoire**

-Etude *in vivo*-

Soutenue publiquement le 27/06/2019

DEVANT LE JURY

Présidente	Mme Douichene Salima	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Nouredine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Mme Ammari Nesrine	MCB	U. Mostaganem

Thème réalisé au laboratoire de recherche LPAP

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Allah, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche pharmacognosie et Api phytothérapie.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au recours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre reconnaissance.

*Nos vifs remerciements à tous les membres de jury, Mme «**Douïchen Salima**», maitre de conférence B au département de Biologie de l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'assurer la présidence de jury, pour ses conseils et sa gentillesse, et Mme «**Amarí Nesrineouda**» maitre de conférence B au département de Biologie d'avoir bien voulu honorer de sa présence et examiner notre travail.*

*Nous tenons également à présenter nos remerciements les plus distingués à notre professeur & encadreur monsieur «**Djebli Noureddine** » professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, et lui témoigner notre gratitude pour sa patience, son soutien, et surtout ses judicieux conseils, qui nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port.*

*On pense notamment à notre Co-encadreur «**Mme. Bendiab Hadjer**», qui nous a assisté tout au long de notre expérimentation, a répondu à nos questions et nous a donné accès à des informations utiles, pour son aide, sa disponibilité pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa compétence professionnelle et sa haute personnalité de nous avoir fait part de son expérience et partager avec nous ses astuces indispensables.*

*A «**Mme. Medjahed Wahiba**» l'ingénieur de laboratoire (LPAP) pour ses conseils avisés.*

Enfin, on remercie tout particulièrement nos proches, pour leur soutien et leur patience.

Dédicaces

A mes très chers parents, mon plus grand souhait est que vous soyez fiers de moi. Que dieu vous garde, vous protège et vous procure longue vie.

A ma belle mère, qui est toujours là pour mon encouragée. Que dieu vous procure longue vie et bonne santé.

*A mon très cher époux **El Moatazz Billah** que je remercie de tout mon cœur, pour m'avoir accompagné, encouragé, aidé et surtout soutenu moralement pendant ces années ; qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.*

*A mes frères et sœurs, **Baghded, Djamel, Seif el Isslam , Yasmine et Fatima**
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite*

*A mon trinômes **Bouchra et Noor El Houda** pour leurs soutiens moral, leurs patience et compréhension tout au long de ce travail*

*A toutes mes chères collègues, **Iman, Sabrina, Sihem, Amira, D.Amina et Nesrine***

A mes grandes parents, mes oncles mes tantes. Que dieu leur donne une longue et joyeux vie

A tout ceux que j'aime et ceux qui m'aiment

Amina

Dédicace

Je dédie ce travail avant tous à mes chère parents (Hedjam mohamed et Osmani.l) la prunelle de mes yeux en les remerciant pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté à qui je dois tout

A mon fiancé H pour son encouragement permanent, et son soutien moral.

A ma chère petite sœur Kawthar et mes deux frères.

A mes tantes Osmani et mes cousines surtout Bounader Sarah pour son aide.

et A toute ma famille, et ma belle famille.

A mes chères trinômes (Noor et Amina) pour leurs investissements et leurs dévouements qui ont permis la réussite de ce projet.

Et a toutes mes chères collègues (Iman,Sabrina,Sihem,Amira,D.Amina et Nesrine).

A mes amies (rahima, sarra, youssra, kaltoum)

A tous ceux qui tiennent une place dans mon cœur, avec les quels je partage les mots tendresse, amour et amitié

Bouchra

Dédicaces

A mes plus chers au monde, à mes parents. A mon père, grâce à ton soutien, tes conseils, tes orientations, ton aide et tes prières que je suis là.

Espérant que je suis à la hauteur de tes pensées. Que dieu te donne de la santé et te protège pour nous.

A ma mère, grâce à ton amour, tes inquiétudes, tes sacrifices, tes encouragements, et tes prières que j'arrive là.

Espérant que tu es satisfaite de ta fille. Que dieu te donne de la santé et te garde pour nous.

*A mes chères frères **Abdel Illah, Omar Farouk, Ben Ameer**, et sœurs **Saida et Manel**, puisse dieu vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

*A mon mari **Omar**, grâce à ta compréhension, tes encouragements, ton soutien, tes efforts et tes sacrifices, que j'aboutis à ça. Que dieu te garde pour moi.*

A mes grandes parents, mes oncles mes tantes. Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie

A mes beaux-parent. Que dieu vous procure longue vie et beaucoup de santé.

*A toutes mes chères collègues, **Iman, Sabrina, Sihem, Amira, D.Amina et Nesrine***

*A mes proches amies, **Rahima, Sarra, youssra, Amina***

*Sans oublier mon trinôme **Bouchra et Amina** pour leurs soutien moral, leurs patience et compréhension tout au long de ce projet*

A toute ma famille et à tous ceux que j'aime.

Noor al houda

ملخص

هنالك العديد من النباتات معروفة باستخدامها في الطب التقليدي لعلاج الكثير من الأمراض بما في ذلك الأمراض الالتهابية. تهدف هذه الدراسة إلى إجراء تحليل كيميائي نباتي وتقييم النشاط المضاد للالتهاب في الجسم الحي لمستخلصين من الجزء الصالح للأكل (اللحم) من تمر النخيل جزائري الأصل

في هذا العمل تم تحضير مستخلصين من لب التمر مائي وإيثانولي. كشف الفحص الكيميائي النباتي لهذه المقطعات عن العديد من المتقلبات الثانوية ، والتي من المحتمل أن تعطي لب التمر خواصه العلاجية الموضحة في العمل اللاحق. تم الانتهاء من هذا التحليل عن طريق التحديد الكمي للفينولات الكلي

تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات عن طريق قياس 1 % وذمة الناجم عن الكاراجينان في الجزء الفرعي من قدم الفئران كشفت نتائج النسبة المئوية لتنشيط وذمة قدم من الفئران تعامل مع المستخلص المائي ومستخلص الإيثانول في 100 و 200 و 300 ملغ / كغ زيادة كبيرة على الفئران تعامل مع دواء ديكلوفيناك 50 mg. بعد تحريض الالتهاب

أكدت دراسة علم أمراض الأنسجة التي أجريت على أنسجة جلد قدم الفئران التأثير المضاد للالتهابات للمستخلصين المائي والإيثانولي للجزء القابل للأكل من التمر. وبهذا فإن الفئران التي عولجت بهذه المستخلصات يكون فيها التهاب متناثر مع تسلل كريات الدم البيضاء المنتشر في الأدمة والشعيرات الدموية ذات الأحجام القريبة من المعتاد مقارنة بالفئران التي تعالج بدواء الديكلوفيناك وغير المعالجة.

يسمح لنا هذا البحث أخيراً بتأكيد التأثير المضاد للالتهابات للمستخلصين المائي والإيثانولي للهاب التمر دقلة نور (من أصل الجزائري) وفقاً لشروط تجربتنا

الكلمات المفتاحية : التمر ، النشاط المضاد للالتهابات ، الجسم الحي ، الفحص الكيميائي النباتي

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoire. Le but de cette étude est de réaliser une analyse phytochimique et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de deux extraits de la partie comestible (la pulpe) du fruit du palmier dattier *Phoenixdactylifera* L. la variété **Deglet-Nour** d'origine Algérienne.

Dans ce présent travail, Deux extractions ont été préparées à partir de la pulpe de dattes ; aqueuse et éthanolique. Un criblage phytochimique de ces extraits a permis de mettre en évidence plusieurs métabolites secondaires, qui probablement confèrent à la pulpe de dattes ses propriétés thérapeutiques élucidées par des travaux ultérieurs. Cette analyse a été complétée par une détermination quantitative des phénols totaux.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée en mesurant l'œdème induit par la carragénine 1% au niveau de la partie sub-plantaire de la patte des souris NMRI. Les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique à 100, 200 et 300mg/kg ont révélés une augmentation significative par rapport aux souris traitées avec le diclofénac à 50mg/kg après l'induction de l'inflammation.

Une étude histopathologique portée sur le tissu cutané de la patte des souris confirme l'effet antiinflammatoire des deux extraits aqueux et éthanolique de la partie comestible de dattes. Présentant ainsi chez les souris traitées avec ces extraits une inflammation discrète avec infiltrat leucocytaire disséminé au niveau du derme et des capillaires sanguins de tailles proche de la normale par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac et les non traitées (témoins positifs).

Cette recherche nous permet finalement d'affirmer l'effet antiinflammatoire des deux extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de datte (DegletNour) d'origine Algérienne, selon les conditions de notre expérimentation.

Mots clés : datte, activité antiinflammatoire, *in vivo*, screening phytochimique, extraction

Abstract

A lot of plants are known to be used in traditional medicine to treat many diseases including the inflammatory disease. This study is aimed at conducting a Chemical Botanical analysis and to evaluate the Anti-inflammatory activity *in Vivo* that is extracted from the edible part of the Algerian palm's Dates. The original of this work, we've made two extracts one of distilled water and the second ethanol by the pulp of Dates. The chemical botanical examination of these extracts has revealed many secondary compounds that probably give the pulp of Dates its therapeutic properties which are described in the subsequent work. We finished this analysis by quantifying total phenols quantity; we evaluated the Anti-inflammatory activity by measuring the percentage of edema caused by the carrageenan in the sub-section.

The percentage of inhibition of mouse foot edema had revealed an interaction between the water and ethanol extracts and the mouse foot in 100 and 200 and 300 mg/kg a significant increase on mice treated with diclofenac after the incitement on the inflammation 50mg/kg

A histopathological study was conducted on mouse-foot tissue confirmed the Anti-inflammatory effect on the distilled water and ethanol extracts of the edible part of Dates. So the mice that have been therapies with these extracts have a sporadic inflammation with white blood cells infiltration in the dermis and capillaries of near normal size comparing to mice treated with diclofenac and the untreated

Finally, this search allows us to confirm the Anti-inflammatory effect of the water and ethanol extracts of Date's pulp from Algerian Dates, According to the terms of the experiment (DeglatNoor)

Key words: date, Anti-inflammatory activity, *Vivo*, The chemical botanic analysis extraction

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abrégées

Introduction générale

Revue bibliographique

Chapitre I : l'inflammation et les maladies inflammatoires

I.1. Généralités sur l'inflammation	1
I.2. Types d'inflammation	1
I.2.1. Inflammation aiguë.....	1
I.2.1.1. La phase vasculo-sanguine.....	2
I.2.1.2. Phase cellulaire	3
I.2.1.3. Phase de régénération	3
I.2.2. Inflammation chronique.....	4
I.3. Cellules de l'inflammation.....	4
I.3.1. Les polynucléaires neutrophiles	4
I.3.2. Monocytes-macrophages	5
I.3.3. Mastocytes	5
I.3.4. Polynucléaires basophiles.....	5
I.3.5. Polynucléaires éosinophiles	6
I.3.6. Les plaquettes.....	6
I.3.7. Les lymphocytes T (LT)	6
I.4. Les médiateurs chimiques de l'inflammation	6
I.4.1. Médiateurs lipidiques	7
I.4.2. Médiateurs peptidiques	7
I.5. Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques	8
I.5.1. Inflammation congestive et œdémateuse.....	8
I.5.2. Inflammation hémorragique.....	8
I.6. Les marqueurs biologiques de l'inflammation.....	8

I.6.1. La vitesse de sédimentation (VS).....	8
I.6.2. La numération-formule sanguine (NFS).....	8
I.6.3. L'électrophorèse des protéines sériques.....	9
I.7. Certains organes touchés par l'inflammation.....	9
I.7.1. Inflammation des intestins.....	9
I.7.2. Inflammation du foie.....	10
I.7.3. Inflammation du poumon.....	10
I.7.4. Inflammation du pancréas.....	10
I.7.5. Inflammation de la peau.....	10

Chapitre II : Traitement et inflammations

II.1. Anti-inflammatoires.....	12
II.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (Les corticoïdes).....	12
II.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	12
II.1.3. Anti-leucotriènes.....	13
II.1.4. Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires.....	13
II.2. Effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.....	13
II.3. Anti-inflammatoires naturels.....	15

Chapitre III : Le fruit de *Phoenix dactylifera* L.

III.1. Le Palmier Dattier <i>Phoenix dactylifera</i> L.	18
III.1.1. Généralités.....	18
III.1.2. Systématique de palmier dattier <i>Phoenix dactylifera</i>	18
III.1.3. Description botanique.....	19
III.1.4. Répartition géographique du palmier dattier.....	19
III.2. Les dattes :.....	21
III.2.1. Description et caractéristiques morphologiques.....	21
III.2.2. Classifications.....	21
III.2.3. Stades d'évolution.....	22
III.2.4. Production des dattes dans le monde et en Algérie.....	23
III.2.5. Composition biochimiques de la pulpe de datte.....	24
III.2.6. Quelques compositions phytochimiques de la pulpe des dattes.....	25

III.2.6.1. Les caroténoïdes	25
III.2.6.2. Les polyphénols	26
III.2.6.3. Flavonoïdes	26
III.2.7. Activités biologiques des dattes.....	26
III.2.7.1. Activité antioxydant et antiinflammatoire	26
III.2.7. 2. Activité antibactérienne.....	27
III.2.7. 3. Activité protectrice gastro-intestinale.....	27
III.2.7. 4. Activité anti-hyperlipidémique.....	27
III.2.7. 5. Activité anti-hémolytique.....	27
III.2.7. 6. Activité anti-cancéreuse.....	28

Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I Etude phytochimique des extraits de la pulpe de dattes	29
I.1. Matériel végétal.....	29
I.1.1. choix et récolte de la plante.....	29
I.2. Certaines analyses morphologiques de la pulpe de dattes	30
I.2.1. La couleur	30
I.2.2. La consistance des dattes	30
I.2.3. Les dimensions :	31
I.2.4. Le poids.....	31
I.3. La préparation des extraits de la pulpe des dates.....	31
I.3.1. Extraction aqueux	32
I.3.2. Extraction alcoolique	32
I.4 . Analyses phytochimiques.....	32
I.4.1. Analyses qualitatives (screening phytochimique).....	34
I.4.1. Analyses qualitative phénols totaux.....	34
II Etude de l'activité anti-inflammatoire.....	36
II.1. Matériel animal.....	37
II.2. Test de toxicité aigue	37
II.3. Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire.....	38
II.3.1. Prétraitement par les extraits	38
II.3.2. Induction de l'inflammation	39

II.3.3. Expression des résultats de l'activité anti-inflammatoire	40
II.4. Etude histologique.....	41
II.4.1. Fixation.....	41
II.4.2. Décalcification.....	41
II.4.3. Macroscopie.....	41
II.4.4. Circulation.....	41
II.4.5. Inclusion (Enrobage)	42
II.4.6. Microtomie.....	43
II.4.7. Déparaffinage	43
II.4.8.Réhydratation.....	43
II.4.11. Examen microscopique	45
II.5. Analyses statistiques	45

Résultats et discussion

Résultats

III. Etude phytochimique des extraits de la pulpe de dattes (<i>Deglet-Nour</i>)	46
III. 1. Caractéristiques morphologiques de la datte.....	46
III. 2. Analyses phytochimiques.....	46
III.2.1. Analyses qualitatives.....	46
III.2.2. Analyse quantitative	48
IV. Etude de l'activité anti-inflammatoire	49
IV.1. Test de toxicité :.....	49
IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	50
IV.2.1. Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG).....	50
IV.2.2 Le pourcentage d'inhibitions du volume de la patte (% INH).....	54
V. Etude histologique.....	57
V.1 Histologie du tissu cutané sain (témoin négatif).....	57
V.2 Histologie de tissu cutané œdémateux (Témoin positif).....	59
V. 3 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac.....	61
V.4 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de la pulpe de datte.....	63
V.5 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait éthanolique de la pulpe de datte.....	65

Discussions	67
Conclusion & perspectives.....	74
Référence biobibliographiques	
Annexes	

Liste des figures

Figure 01 : La réaction inflammatoire	4
Figure 02 : (a) Jeune dattier palmier (Phoenix dactylifera L.) (b) : Dattier Palmier variété Déglet Nour	19
Figure 03 : Carte de répartition du genre Phoenix dans le monde	20
Figure 04 : Distribution géographique du palmier dattier en Algérie	20
Figure 05 : Coupe d'une datte	21
Figure 06 : Aspect générale des stades de maturation des dattes	22
Figure 07 : Superficie occupée par le palmier dattier par wilaya en 2012	23
Figure 08 : (a) carte géographique de la région de Tolga (Google maps, 2019). (b) : Palmier dattier de notre récolte	29
Figure 09 : Des dattes dénoyautées (pulpe) de Deglet-Nour.....	30
Figure 10 : Les dimensions de la pulpe de datte	31
Figure 11 : la pulpe de dattes découpée et broyées (pâte).....	31
Figure 12 : Schéma représentatif des deux extractions aqueuse et alcoolique.....	33
Figure 13 : La répartition des lots d'expérimentation	39
Figure14 : (a) Administration par gavage des extraits. (b)Injection subplantaire de la carragénine d'administration.....	40
Figure 15 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse. ..	41
Figure16 : La circulation	42
Figure17 : l'enrobage des moules par la paraffine	43
Figure 18 : Microtomie et préparation de coupes en paraffine	43
Figure 19 : La méthode de coloration	45
Figure 20 :Les lames après la coloration.....	45
Figure 21 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de phénols totaux.	48
Figure 22 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les souris traitées par l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparant aux souris témoins.....	50
Figure 23 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les souris traitées par l'extrait éthanolique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparant aux souris témoins.....	51
Figure24 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparativement aux souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg).....	52
Figure 25 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par l'extrait éthanolique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparativement aux souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg).....	53
Figure26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec l'extrait aqueux avec les dose 100, 200 et 300mg/kg comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (50mg/kg).	54

Figure 27: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées l'extrait éthanolique avec les doses 100,200 et 300mg/kg comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (50mg/kg).	55
Figure 29 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux comparativement aux des souris traitées par l'extrait éthanolique avec les dose 100, 200 et 300 mg/kg.....	57
Figure30 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin négatif (Coloration hématoxyline + éosine. X40).	58
Figure 31 : Aspect microscopique de la peau chez les souris témoins positifs (Coloration hématoxyline + éosine. X40).	59
Figure 31 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec le Diclofenac (Coloration hématoxyline + éosine. X40).....	61
Figure 32 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait Aqueux (Coloration hématoxyline + éosine. X40). (a) : 100 mg /kg ; (b) : 200 mg /kg ; (c) : 300 mg /kg.....	63
Figure 33 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait éthanolique (Coloration hématoxyline + éosine. X40). (a) : 100 mg /kg ; (b) : 200 mg /kg ; (c) : 300 mg /kg.....	65

Liste des tableaux

Tableau 01: Les principales plantes anti-inflammatoires et analgésiques inscrites à la Pharmacopée	17
Tableau 02: Classification de Palmier Dattier Phoenix dactylifera L.....	18
Tableau 03: Production annuelle du palmier dattier dans la région des Ziban (2012/2013) ..	24
Tableau 04 : Quelques composés chimiques des dattes	25
Tableau 05 : Caractéristiques morphologiques des dattes (Déglet-Nour)	46
Tableau 06: Screening phytochimique des deux extraits aqueux et alcoolique de pulpe de dattes étudié.....	47
Tableau 07: Teneurs en phénols totaux des extraits aqueux et alcoolique de la pulpe des dattes.....	48

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens

AUG : Pourcentage d'augmentation du volume de la patte

CM : Centimètre

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

FAO : Food and Agriculture Organisation of the United Nations

G : Gramme

INH : Pourcentage d'inhibition de l'œdème

LT : Lymphocytes

M.A.D.R : Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.

MICI : Maladie inflammatoire chronique des intestins

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

P.C : Poids corporel

PN : Polynucléaire neutrophiles

µm : Micro mètre

Introduction Générale

Introduction générale

La réponse inflammatoire est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste, du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Weill et al., 2003 ; Medzhitov, 2010**).

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

Actuellement les plantes jouent un rôle très important dans les traditions thérapeutiques et la vie quotidienne, mais les règles de leur utilisation manquent parfois de rigueur et ne tiennent pas compte des nouvelles exigences de la thérapeutique moderne. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes (**Meziti, 2011**).

En raison de sa large utilisation en médecine traditionnelle, le fruit du Palmier Dattier *Phoenix dactylifera L* ; a fait l'objet de plusieurs études phytochimiques, afin de caractériser ses constituants responsables éventuellement des propriétés pharmacologiques (**Romani et al., 2002**). La richesse de la pulpe des dattes. en polyphénols et en flavonoïdes lui confère plusieurs activités biologiques (**Manthey, 2000 ; Bozorgi et al., 2013**).

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail de recherche dont l'objectif essentiel consiste à évaluer l'effet anti-inflammatoire de deux extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de datte Algérienne (**Deglet Nour**).

Cette étude comporte deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois chapitres : inflammation, traitement de l'inflammation et la présentation du fruit de la plante choisie « Pulpe de dattes ». La seconde partie concerne l'étude expérimentale qui traite les deux procédés d'extraction aqueuse et alcoolique ainsi que les analyses phytochimiques,

suivie d'une évaluation de l'activité anti-inflammatoire de la pulpe de dattes in vivo par les mesures du pourcentage de l'augmentation, de l'inhibition de l'œdème (AUG, INH) analysées statistiquement et d'une étude histologique. Ces aboutissements sont développés et décortiqués par une discussion et finalisés par une conclusion générale.

Première partie

Revue biographique

Chapitre I

Inflammation & maladies
inflammatoires

I.1. Généralités sur l'inflammation

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression par une infection pathogène, ou par un traumatisme (**Rankin, 2004**). Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire (**Ashley et al., 2012**).

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation(**Cao et al., 2009**).

- ✓ Infection : contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons)
- ✓ Agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations.
- ✓ Agents chimiques : caustiques, toxines, venins.
- ✓ défaut de vascularisation : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie.
- ✓ Agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité).

L'agression qui cause l'inflammation peut être une infection, c'est-à-dire l'intrusion d'un agent pathogène comme une bactérie ou un virus. Cela peut aussi être une lésion physique, comme une blessure ou une pique d'insecte. L'inflammation peut également être causée par une fausse menace : c'est le cas lors des réactions allergiques par exemple, mais également dans les maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes. L'organisme de ceux qui en souffrent lutte en continu contre des menaces inexistantes portant préjudice à leur propre intégrité, et ultimement à leur survie(**Ahmad et al., 2002**).

I.2. Types d'inflammation

I.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses, par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire (**Serhan et al., 2010**). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Les étapes de la réponse inflammatoire

aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (**Dorward et al., 2012**) .

I.2.1.1. La phase vasculo-sanguine

Le déclenchement de cette phase vasculo-sanguine se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale (**Rousselet et al., 2005**). Trois phénomènes vont se succéder, une congestion active, un œdème et une diapédèse leucocytaire :

a) La congestion active

Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C3 et Cs du complément (**Raymondjea, 2007**).

b) L'œdème inflammatoire

Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un plasma riche en protéine provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins. Cet œdème inflammatoire est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses, immunoglobulines. L'œdème est responsable d'un gonflement local (**Raymondjea, 2007**).

c) La diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel

Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte trois étapes :

1. margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;

2. adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;

3. passage trans-endothélial des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes (Binard et Saraux, 2006).

I.2.1.2. Phase cellulaire

Elle est caractérisée par la formation du granulome inflammatoire. Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang et du tissu conjonctif local. Les cellules infiltrées sont les mastocytes dégranulés, les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes. Ces cellules s'agrègent en raison de la forte production de facteurs chimioattractants (Rousselet et al., 2005).

I.2.1.3. Phase de régénération

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu; il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève et peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et les biosynthèses cellulaires. Les molécules d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion (Rousselet et al., 2005).

La figure 01 présente les différentes étapes de la réaction inflammatoire.

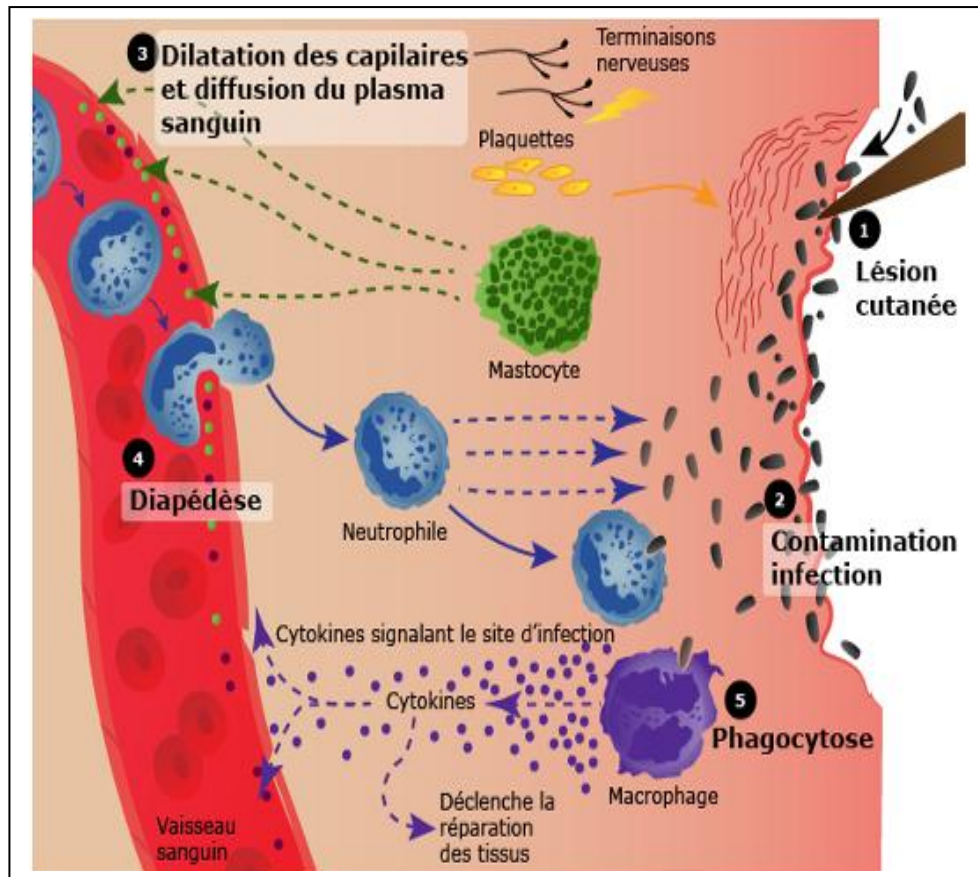


Figure 01 : La réaction inflammatoire d'après (Prin et al., 2009)

I.2.2. Inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation (Serhan et al., 2010). En effet, une infiltration excessive des leucocytes au niveau du site inflammatoire et une mauvaise élimination de l'agent causal de l'inflammation sont à l'origine du développement de l'inflammation chronique (Dorward et al., 2012). L'inflammation chronique est également provoquée dans le cas de certaines maladies auto-immunes, et ainsi caractérisée par une longue durée (Anzai et al., 2004).

I.3. Cellules de l'inflammation

I.3.1. Les polynucléaires neutrophiles

Les PN sont l'une des premières barrières de défense contre l'agent pathogène dans l'organisme. Ce sont des cellules mobiles recrutées très rapidement du sang circulant vers un foyer infectieux ou inflammatoire (**Asehnoune et al., 2006**). La migration des PNN est associée à la douleur inflammatoire en libérant des cytokines, des espèces réactives de l'oxygène et des molécules chimiotactiques (**Guillot et al., 2011**).

Leur fonction principale est la phagocytose de l'agent pathogène et digestion à l'aide d'enzymes lysosomales (**Scott et al., 2004**). Ils interviennent dans l'homéostasie tissulaire ainsi que dans la régulation des réponses immunitaires et le remodelage tissulaire au cours de la cicatrisation et régurgitation ; capacité à libérer dans la matrice extracellulaire des produits de phagocytose (**Asehnoune et al., 2006 ; Raynaud, 2008**).

I.3.2. Monocytes-macrophages

Gros leucocytes issus de la différenciation des monocytes, dotés d'un pouvoir phagocytaire important. Ils sont recrutés par certaines cytokines pro-inflammatoires après une lésion (**Foret, 2006 ; Guillot et al., 2011**).

Rôle dans l'élimination d'agent étrangers à l'organisme, elles sont nécessaires pour la présentation de l'antigène et conduire à la formation des anticorps et lymphocytes spéciales. Ils présentent aussi un rôle dans le recrutement des PNN suite à la libération de cytokines (**Bryan et al., 2005**). Le fonctionnement des macrophages repose sur la présence des molécules de CMH et des cytokines CD (**Bryan et al., 2005 ; Raynaud, 2008**).

I.3.3. Mastocytes

Des cellules conjonctives présentes sous l'épithélium et le long des vaisseaux sanguins. L'entrée d'un agent pathogène provoque la libération d'histamines et héparines pour déclencher le processus inflammatoire (**Foret, 2006**).

Ces produits issus de la dégranulation des mastocytes jouent un rôle important dans l'activation des nocicepteurs, la vasodilatation ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité (**Guillot et al., 2011**).

I.3.4. Polynucléaires basophiles

Présents dans le sang circulant, leur contenu enzymatique est comparable à celui des mastocytes. Ils jouent un rôle important dans les phénomènes vasomoteurs associés aux réactions inflammatoires grâce à la libération du contenu enzymatique de leurs granules cytoplasmiques ; histamine et héparine (**Raynaud, 2008**).

I.3.5. Polynucléaires éosinophiles

Complètent l'action des neutrophiles. Leurs différentes fonctions se résument à la phagocytose et la libération de protéines enzymatiques jouant un rôle dans la dégranulation des PN basophiles. En excès, ces enzymes peuvent former des pathologies à l'origine de dégranulation répétées de nombreux polynucléaires éosinophiles (**Raynaud, 2008**).

I.3.6. Les plaquettes

Jouent un rôle fondamental dans l'hémostase par leur agrégation, la protéolyse de la matrice extracellulaire au niveau du site inflammatoire par dégranulation de leurs enzymes lysosomales, la libération de dérivés de l'acide arachidonique (Prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) (**Raynaud, 2008**).

I.3.7. Les lymphocytes T (LT)

Contribuent également à la sensibilisation des nocicepteurs périphériques. Th1 favorisent la douleur en libérant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et interféron) tandis que les cellules Th2 l'inhibent en libérant des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-13) (**Guillot et al., 2011**).

I.4. Les médiateurs chimiques de l'inflammation

La présence de signaux de danger ou de motifs pathogéniques est perçue par les cellules immunitaires (**Espinosa et al., 2006**).

Les cellules présentes dans le tissu infecté ou lésé, telles que les phagocytes mononucléés résidents (macrophages et cellules dendritiques) et les mastocytes, sont les premières cellules activées par des signaux de dangers. En réponse à cette activation, elles libèrent de l'histamine, des cytokines pro-inflammatoires et d'autres composés actifs que nous regrouperons ici sous le terme général de médiateurs de l'inflammation. (**Autier et al.,**

2004) Les conséquences fonctionnelles de cette activation sont l'élimination du pathogène (par ex. par phagocytose) et/ou la réparation de la lésion (remodelage de la matrice extracellulaire).

I.4.1. Médiateurs lipidiques

Les éicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'enzymes; phospholipase A2 (cyclooxygénase des prostaglandines) et des thromboxanes (lipo-oxygénase des leucotriènes). Leur synthèse peut être induite par différents processus d'activation membranaire ("pontage" d'immunoglobulines de surface et dégranulation, activation des récepteurs de cytokines, action membranaire des protéines cationiques). Ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce sont de puissants facteurs spasmogènes (bronchoconstriction) et vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire) qui favorisent, en outre, la sécrétion de mucus, notamment dans l'asthme. Ils agissent aussi comme des facteurs chimiotactiques capables de préactiver les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs (**Zerbato, 2010**).

I.4.2. Médiateurs peptidiques

Les cytokines sont des protéines solubles de faible poids moléculaire impliquées dans la communication entre les cellules (**Male et al., 2007**). Trois grands groupes de cytokines ont été caractérisés, les cytokines inflammatoires/ anti-inflammatoires, les cytokines immunorégulatrices et les chimiokines. La balance entre les cytokines pro- inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) et anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur de l'IL-1, IL-10, TGF β) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire. Les cytokines Chapitre I synthèse bibliographique 14 immunorégulatrices interviennent dans la résistance aux agents infectieux, les mécanismes allergiques, et la régulation des cytokines inflammatoires (**Ravat et al., 2011**).

Les chimiokines définissent un sous-groupe d'une cinquantaine de médiateurs caractérisés par leurs propriétés chimioattractantes. Les cytokines agissent sur les cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques qui vont activer une cascade d'événements intracellulaires. La découverte de ces signaux intracellulaires a permis de mieux comprendre les mécanismes d'action des cytokines et de développer des molécules capables de bloquer à leur base la transcription de gènes induite par plusieurs cytokines (**Patel et al., 2009**).

I.5. Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

I.5.1. Inflammation congestive et œdémateuse

Elle est caractérisée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant.

(Dantzer, 2001; Dantzer *et al.*, 2008) Exemples :

- Réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique).
- Œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale.

I.5.2. Inflammation hémorragique

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales ou bien ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux (Streit *et al.*, 1988). Exemples :

- Infections virales (pneumonies, encéphalite).
- Purpura d'une septicémie à méningocoque.

I.6. Les marqueurs biologiques de l'inflammation

L'inflammation possède généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatiques d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (van Rossum *et al.*, 2004).

I.6.1. La vitesse de sédimentation (VS)

Examen simple et peu coûteux, la vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'agrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation (Brockhaus *et al.*, 1993).

I.6.2. La numération-formule sanguine (NFS)

L'hémogramme peut s'accompagner de certaines anomalies au cours d'un syndrome inflammatoire (Ginhoux *et al.*, 2013). L'hyperplaquettose est fréquente en cas d'inflammation

chronique, pouvant parfois atteindre jusqu'à 700 000 éléments par mm³. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est plutôt un marqueur d'infection notamment à pyogènes mais peut aussi se voir au cours de certaines maladies inflammatoires: polyarthrite rhumatoïde, vascularites (**Konsman et al., 1999**).

I.6.3. L'électrophorèse des protéines sériques

Il s'agit d'un examen simple qui donne un aperçu de l'état protéique d'un patient. La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation (**Laye et al., 2000**).

I.7. Certains organes touchés par l'inflammation

I.7.1. Inflammation des intestins

L'inflammation des intestins est une réaction du système immunitaire au niveau de la paroi intestinale. Elle est provoquée par une hyperactivité du système immunitaire. En fonction de son origine et de son évolution, elle est peut être considérée comme :

- une inflammation aiguë des intestins, lorsqu'elle est soudaine et transitoire
- une maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI), lorsque l'inflammation intestinale persiste. (**Punter et al., 2002**)

Une inflammation des intestins peut être très localisée. En fonction de la zone touchée au niveau des intestins, on peut notamment distinguer :

- l'entérite : une inflammation de l'intestin grêle
- la duodénite : une inflammation du duodénum
- l'iléite : une inflammation de l'iléon
- la jéjunite : une inflammation du jéjunum.
- la typhlite : qui est une inflammation du caecum
- l'appendicite : qui est une inflammation de l'appendice.
- la colite : qui est une inflammation du côlon. (**Punter et al., 2002**)

L'inflammation aiguë des intestins est souvent due à une infection. Celle-ci peut être d'origine virale, bactérienne ou parasitaire par contre les causes des maladies

inflammatoires chronique des intestins (MICI) sont quant à elles moins connues. (Desreumaux, 2016)

I.7.2. Inflammation du foie

La cirrhose est une maladie irréversible du foie, se caractérise par une inflammation chronique. Cette dernière qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique, sous forme de nodules. La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications. La consommation excessive et prolongée d'alcool, hépatites et obésité, sont les principaux responsables de cette maladie (Moreau, 2017)

I.7.3. Inflammation du poumon

La pneumonie est une inflammation des tissus pulmonaires. Elle peut prendre son origine dans les bronches (voies respiratoires à l'intérieur des poumons) et infester les segments environnants des poumons ou partir des alvéoles pulmonaires et envahir tout un lobe pulmonaire ou les deux côtés des poumons.

La pneumonie peut apparaître à tout âge de la vie, et qui cause le plus grand nombre de décès. Un grand nombre d'agents pathogènes entrent en ligne de compte à l'origine d'une pneumonie (bactéries, virus, allergie)(Hopp et al., 2018)

I.7.4. Inflammation du pancréas

L'inflammation du pancréas (pancréatite) est caractérisée par des douleurs abdominales, des troubles digestifs et dans certains cas d'un diabète sucré. La maladie peut être aiguë ou chronique. Les deux formes représentent dans les cas graves un danger de mort. Les causes les plus importantes sont les calculs biliaires et l'abus d'alcool (Hopp et al., 2018).

I.7.5. Inflammation de la peau

La peau est l'organe le plus étendu et le plus lourd du corps humain, qui représente environ 2 m² de surface et 5 kg chez un adulte. Sa fonction de protection contre les agressions externes est fondamentale ; elle nous protège des attaques microbiennes et parasitaires, des agressions chimiques et physiques (température, chocs, rayonnement UV). La peau a également une

fonction immunitaire ; elle possède un certain nombre de cellules sentinellescapables de renseigner notre système immunitaire sur la présence d'antigènes contre lesquels il faut induire une réponse.

Les pathologies cutanées d'origine inflammatoire sont très nombreuses ; on considère qu'il y en a environ 3 000, et que 70 % de la population est concernée par une pathologie en dermatologie au cours de sa vie par exemple l'acné, vitiligo, mélasma,psoriasis.(**Pélisson, 2016**).

Chapitre II

Traitement & inflammation

II.1. Anti-inflammatoires

II.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (Les corticoïdes)

Les glucocorticoïdes sont des hormones circulantes indispensables à la vie, élaboré par la zone fasciculée de la corticosurrénale, elles sont impliquées dans le métabolisme glucidoprotéique, exercent des effets anti-inflammatoires en inhibant l'entrée de l'eau dans la cellule, conduisant à la synthèse de molécules anti-inflammatoire, et une activité minéralocorticoïde réduite (**Foret, 2006**).

II.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'existence de substance anti-inflammatoire est connue de très longue date puisque c'est à la fin du premier siècle de notre ère qu'un médecin grec avait découvert les vertus antalgiques des feuilles de saule. C'est 1860 que l'acide salicylique était synthétisé et en 1875 utilisé pour la première fois dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. C'est en 1946 que sont découvertes les pouvoirs anti-inflammatoire de la phénylbutazone, celles de l'indométacine datant de 1963 (**Davalos et al., 2005; Nimmerjahn et al., 2005**). Ces molécules ouvrent la voie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi dénommés de par leurs propriétés anti-inflammatoires sans avoir l'action des stéroïdes, à la différence des glucocorticoïdes.

Les AINS peuvent être classés de plusieurs façons :

- La classification chimique : les AINS sont des composés dont certains présentent une analogie structurale, ils peuvent ainsi être classés par famille chimique. L'intérêt de cette classification pour le médecin, est de pouvoir éviter, devant un effet indésirable de nature immunoallergique, de réintroduire un AINS de structure trop semblable (**Guignard, 2004**).
- La classification pharmacocinétique : elle dépend de la demi-vie d'élimination des AINS qui conditionne directement leur rythme d'administration. On sépare classiquement les AINS à demi-vie courte (<6 heures : ex : Profénid®), des AINS à demi-vie intermédiaire (de 6 à 24 heures : ex: Apranax®) et des AINS à demi-vie longue (plus de 24 heures : ex: Feldène®). Il existe de plus les AINS à libération prolongée (ex: Voltarène LP®).

II.1.3. Anti-leucotriènes

Leur développement est directement lié à la mise en évidence du rôle de ces médiateurs dans l'inflammation. En effet, ils ont un rôle important sur le recrutement des cellules de l'inflammation (LT B4 surtout) et sur la vasodilatation et l'extravasation plasmatique au site de l'inflammation (LTC₄, D₄ et E₄) (**Vitkovic et al., 2000**). Au niveau des bronches, ils ont aussi un effet de stimulation des sécrétions et ce sont de puissants bronchodilatateurs. Les anti-leucotriènes actuellement utilisés en clinique agissent en bloquant les récepteurs cellulaires des cysteinyl-leucotriènes (LTC₄, D₄ et E₄). Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme où ils ont une action complémentaire des corticoïdes inhalés (**Perry et al., 2002**).

II.1.4. Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires

Ils sont directement issus des progrès des connaissances quant au rôle de différentes cytokines dites pro-inflammatoires, en particulier du TNF α et de l'IL-1. (**Dempsey et al., 2003**). Les molécules utiles au blocage de ces cytokines sont essentiellement représentées par des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes (**Scheller et al., 2006**).

II.2. Effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

➤ Effets indésirables des AIS

Ces médicaments sont rarement à l'origine de problèmes lorsqu'ils sont pris en traitement court (**Luo et al., 2005**). Par contre, en traitement au long cours, des effets secondaires se manifestent systématiquement. Les conséquences peuvent être variées :

- vis-à-vis de l'estomac
- Amincissement de la peau
- Régression des défenses immunitaires
- Répartition anormale des graisses, notamment une prise de poids au niveau du visage
- Fragilisation des os
- Certains phénomènes de cortico-dépendance (**Paolicelli et al., 2011**).

➤ Effets indésirables principaux des AINS

a) Troubles digestifs

Les AINS, en agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement (**Stevens et al., 2007**).

b) Réactions cutanéomuqueuses et allergiques

Elles peuvent apparaître sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruptions diverses ; mais également de rhinite, de bronchospasme voire d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique. Il existe également un risque, bien que rare, de dermites graves comme les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson (**Schafer et al., 2012**).

c) Troubles rénaux

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau (1,5). Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale. Il peut s'agir d'une rétention hydro-sodée, à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs, d'une hausse de la pression artérielle ou d'une décompensation cardiaque (**Linnartz, et al., 2012**).

d) Troubles cardiovasculaires

Les EI cardiovasculaires (CV) des AINS ont commencé d'être rapportés au début des années 2000, notamment avec les coxibs. Ces anti-COX 2 sélectifs, développés au départ pour réduire la toxicité digestive, se sont avérés associés à un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques (**Schafer et al., 2012**).

e) Complications obstétricales et fœtales

Les AINS augmentent le risque d'avortements spontanés durant le premier trimestre de grossesse (**Logan et al., 2012**). Ils sont contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (correspondant au 6ème mois de grossesse), également sur de courtes durées ou par voie locale, en raison d'une toxicité fœtale grave.

f) Troubles infectieux

En supprimant la réponse inflammatoire produite par une infection, les AINS peuvent en masquer les premiers signes, retarder le diagnostic et en assombrir le pronostic. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, ORL, cutanées, de pneumopathies, de varicelles ou zonas ont été décrits chez des patients sous AINS (**Matozaki et al., 2009**).

g) Interactions médicamenteuses

Dans certaines situations, les EI des AINS peuvent apparaître en raison d'interactions médicamenteuses avec des traitements courants (**Mi et al., 2000**). C'est le cas notamment des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires, des corticoïdes ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui majorent le risque hémorragique s'ils sont associés aux AINS.

h) Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables plus rares sont rapportés à travers la littérature. Certains peuvent être soulignés comme les troubles hématologiques (cytopénies, effets antiagrégants plaquettaires notamment avec l'aspirine à faible dose), neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes...) ou encore hépatiques (**Miyashita et al., 2004**).

II.3. Anti-inflammatoires naturels

La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. On peut la distinguer en trois types de pratiques :

- Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'organisation mondiale de la santé, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique (**Shankhajt et al., 2010**).
- Une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs dans les plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique débouche suivant les cas sur la fabrication de médicaments pharmaceutiques ou de phytomédicaments,

et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de mise sur le marché pour les produits finis, et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) pour les préparations magistrales de plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine (**Vijayalakshmi, 2011**). On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique.





- Une pratique de prophylaxie déjà utilisée dans l'antiquité. Nous sommes tous phytothérapeutes sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage de la ciboulette, de l'ail, du thym (**Male et al, 2007**).

II.3. Présentation des principales plantes anti-inflammatoires inscrites à la Pharmacopée Française 2016

A l'instar de certains médicaments comme l'aspirine, doués de propriétés analgésiques anti-inflammatoires, les plantes médicinales possèdent parfois ces deux activités thérapeutiques. Seule l'expérimentation pharmacologique permettra de leur attribuer l'une ou les deux propriétés (**Weill & Batteux, 2003**).

Les principales plantes anti-inflammatoires et analgésiques inscrites à la Pharmacopée et utilisées par voie orale sont : le saule (*Salix purpurea*, *S. daphnoides*, *S. fragilis*, *S. alba*), la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), le cassis (*Ribes nigrum*), l'ortie (*Urtica urens*, *U. dioica*) (**Kindt et al., 2007**) (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Les principales plantes anti-inflammatoires et analgésiques inscrites à la Pharmacopée Française 2016

Plante	Définition	Classification	Photo des plantes
Saule	Remède traditionnel contre les douleurs, la fièvre et les rhumatismes, le saule blanc renferme des substances qui agissent comme l'aspirine. On le considère souvent comme son équivalent naturel, mais son mode d'action n'est pas totalement identique et il ne peut donc pas remplacer l'aspirine (Carli et al., 2009)	Classe : Angiospermes Sous-classe : Triporées Ordres : Malpighiales Familles : Salicacées (Botineau et Pelt, 2010)	
Reine-des-prés	La reine-des-prés donnera son nom à l'aspirine. Grâce à la chimie, l'aldéhyde salicylique fut isolé en 1829 à partir du saule puis à partir d'un distillat de fleurs de reine- des prés. L'aldéhyde salicylique fut oxydé en acide salicylique puis acétylé (Debuigne et Couplan F, 2006).	Classe : Angiospermes Sous-classe : Triporées Ordre : Rosales Famille : Rosacées (Dupont et al., 2012)	
Cassis	Les feuilles de cassis sont recommandées dans les rhumatismes chroniques et dans la goutte. En usage externe, la décoction des feuilles appliquées en pansement humide est utile contre l'inflammation des plaies et des ulcères (Russo-Marie, 1998).	Classe : Angiospermes Sous-classe : Triporées Ordres : Saxifragales Familles : Grossulariacées (Dupont et al.,2012)	
Ortie	Les feuilles d'ortie sont actives contre les douleurs rhumatismales, possèdent des actions diurétiques et anti-inflammatoires (Ribes nigrum, 2010).	Classe : Angiospermes Sous-classe : Triporées Ordres : Rosales Familles : Urticacées (Dupont et al., 2012)	

Chapitre III

Le fruit de *phoenix*
dactylifera L

III.1. Le Palmier Dattier *Phoenix dactylifera* L.

III.1.1. Généralités

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) constitue l'une des espèces fruitières dont la culture existe depuis la plus haute antiquité (**Munier, 1973**). C'est un arbre d'un grand intérêt non seulement par sa productivité élevée et la qualité de ses fruits très recherchés, mais également grâce à ses facultés d'adaptation aux régions sahariennes, où il permet de créer, au milieu du désert des oasis à mésoclimat favorable à la culture de plusieurs espèces arboricoles, céréalières, fourragères et marakhères, qui lui sont associées chaque fois que les disponibilités en eau le permettent (**Saaidi, 1990**).

L'appellation botanique de palmier dattier, *Phoenix dactylifera* L., est vraisemblablement dérivé du nom Phénicien « Phoenix », qui signifie palmier dattier, et le mot « dactylifera » est dérivé du mot Grec « daktulos » signifiant « doigt » ce qu'illustre la forme du fruit (**Linné, 1734**). C'est dans le bassin de l'Euphrate, où furent créées les plus vieilles oasis, que se concentreraient les origines géographiques de l'arbre. C'est là qu'il y aurait été domestiqué et cultivé. De ces régions, il s'est répandu à l'ouest dans toute l'Afrique du Nord et vers l'est jusqu'en Inde (**Benchelah et Maka, 2008**).

III.1.2. Systématique de palmier dattier *Phoenix dactylifera*

De la famille des Arécacées (Palmacées) appartenant aux Angiospermes- Monocotylédones, le dattier palmier est classé selon (**Dransfield et Uhl, (1986)**) comme suit (**Tableau2**) :

Tableau 02 : Classification de Palmier Dattier *Phoenix dactylifera* L (**Dransfield et Uhl, 1986**)

Groupe	Spadiciflora
Ordre	Palmea
Famille	Palmaceae
Sub-famille	Coryphoideae
Tribu	Phoeniceae
Genre	Phoenix
Espèce	Dactylifera L.

III.1.3. Description botanique

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est une monocotylédone arborescente dont la tige monopodiale couverte des bases des feuilles mortes, porte le nom de stipe qui peut atteindre 30 à 40 m. Sur le stipe, par arbre, on compte environ 50 à 200 palmes (Ben Abdallah, 1990). Le palmier dattier est une plante dioïque à reproduction allogame. Les palmiers mâles sont appelés communément dokkars ou pollinisateurs (Chaibi et al., 2002) (Figure 02).

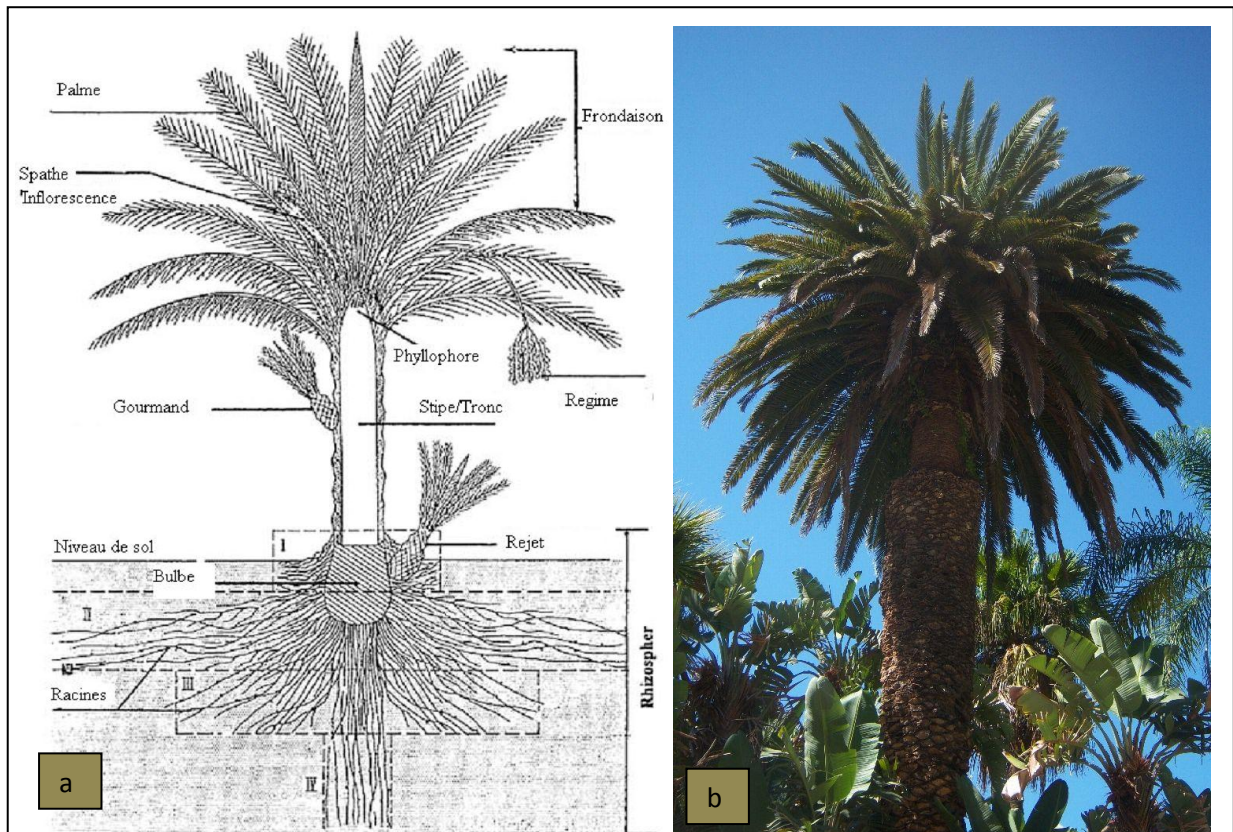


Figure 02 : (a) Jeune dattier palmier (*Phoenix dactylifera* L.) (Munier, 1973)

(b) : Dattier Palmier variété Deglet Nour (Zaid and P.F. de Wet, 1999)

III.1.4. Répartition géographique du palmier dattier

➤ Dans le monde : le palmier dattier est cultivé principalement en Afrique du Nord mais aussi en sud de l'Asie, en USA et en Australie (Ghiaba et al., 2011). Le dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est exploité et cultivé depuis plusieurs millénaires au Moyen-Orient et dans le nord de l'Afrique (Figure 03) (Munier, 1973).

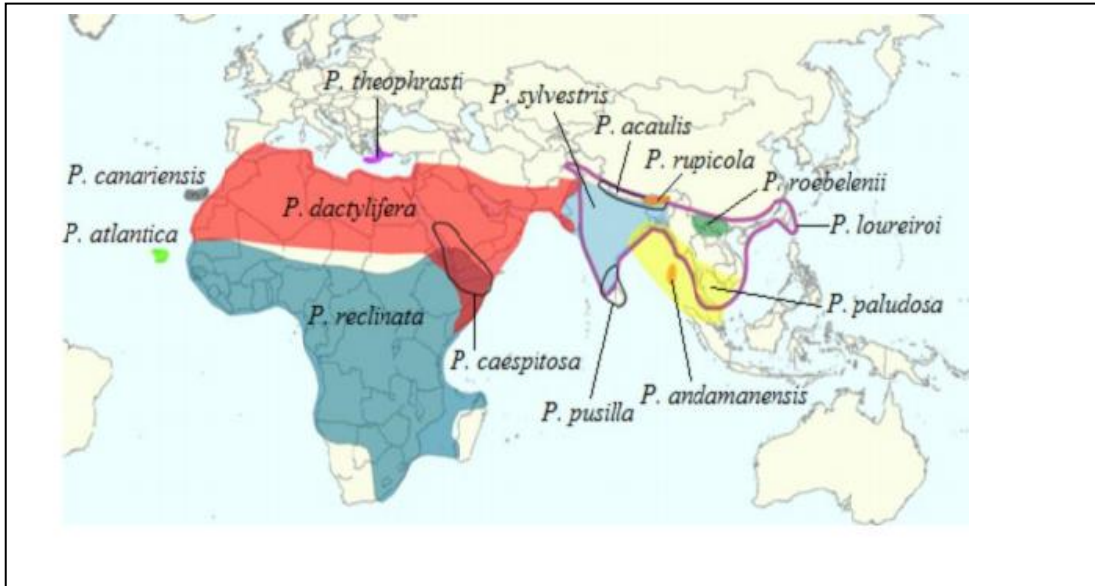


Figure 03 : Carte de répartition du genre Phoenix dans le monde (Munier, 1973).

- En Algérie : le palmier dattier est établi en plusieurs oasis réparties sur le sud du pays où le climat est chaud et sec (zone saharienne) (Frédérique, 2010). Sa culture s'étend depuis la frontière Marocaine à l'ouest jusqu'à la frontière tuniso-libyenne à l'est et depuis l'Atlas Saharien au nord jusqu'à Reggane (sud-ouest), Tamanrasset (centre) et Djanet (sud-est) (Frédérique, 2010) (Figure 04).

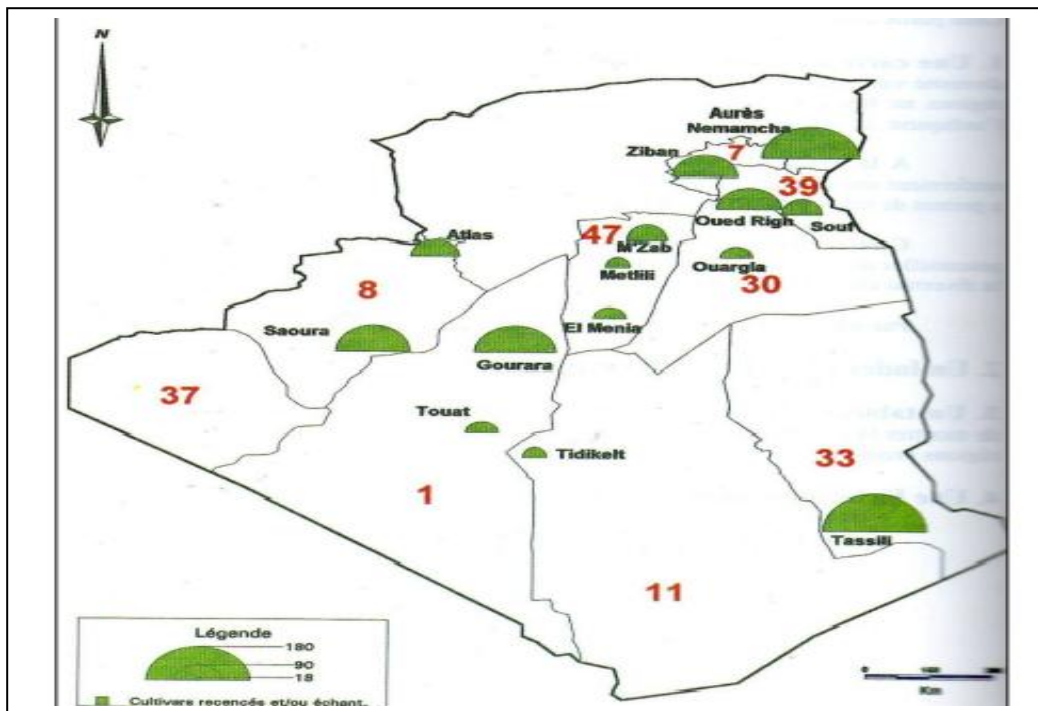


Figure 04 : Distribution géographique du palmier dattier en Algérie (Bougedoura, 1991)

III.2. Les dattes :

III.2.1. Description et caractéristiques morphologiques

La datte fruit du palmier dattier est une baie contenant une seule graine, appelée noyau. Elle est dans la plupart du temps de forme allongée, mais le fruit peut avoir différentes formes et couleurs, selon les espèces elle comporte de trois tissus : Une enveloppe fine cellulosique, l'épicarpe ou peau. Le mésocarpe est plus ou moins charnu et de consistance variable. Il présente une zone périphérique de couleur plus soutenue et de texture compacte. Une zone interne de teinte plus claire et de texture fibreuse, l'endocarpe. Le péricarpe, le mésocarpe et l'endocarpe sont confondus par les conditions sous l'appellation chair ou pulpe (**Figure 05**) (**Munier, 1973**).

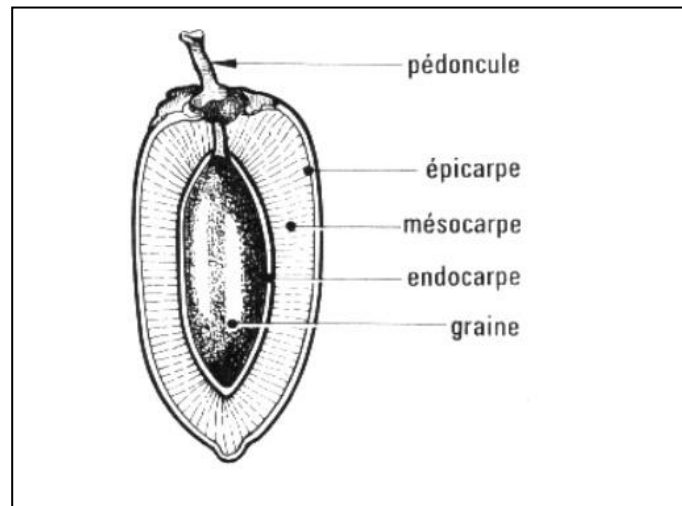


Figure 05 : Coupe d'une datte (Munier, 1973)

La consistance de la datte est variable. Selon cette caractéristique, les dattes sont réparties en trois catégories: dattes sèches, demi-molles et molles (**Munier, 1973**). Leurs dimensions sont très variables de 1,5 à 7 ou 8 cm de longueur et d'un poids de 2 à 7 ou 8 g selon les variétés (**Djerbi, 1994**).

III.2.2. Classifications

D'après **Munier (1973)** les dattes sont classées en trois catégories, selon leur consistance:

- Dattes sèches: de consistance dure comme Degla-Beida.
- Dattes demi-molles : comme Déglet-Nour.

- Dattes molles : comme Ghars.

III.2.3. Stades d'évolution

On distingue cinq stades qui sont:

1. **Bounoune**: ce stade commence juste après la fécondation. Le fruit pèse 1 gramme et la croissance est lente.
2. **Kimri**: il est caractérisé par une élévation rapide du poids et de la taille, une accumulation des sucres réducteurs et des sucres totaux, une grande acidité active et une teneur en eau élevées.
3. **Bser** : on assiste à un poids et une taille maximale du fruit, une augmentation de la concentration du saccharose et une diminution de la teneur en eau.
4. **Routab**: est caractérisé par une augmentation de la teneur des monosaccharides et les dattes deviennent molles.
5. **Tamar**: c'est la maturité commerciale du fruit. Le fruit a perdu une quantité importante d'eau ce qui permettra d'éviter la fermentation et d'assurer la conservation du fruit (**Figure 06**) (**Djerbi, 1994**).

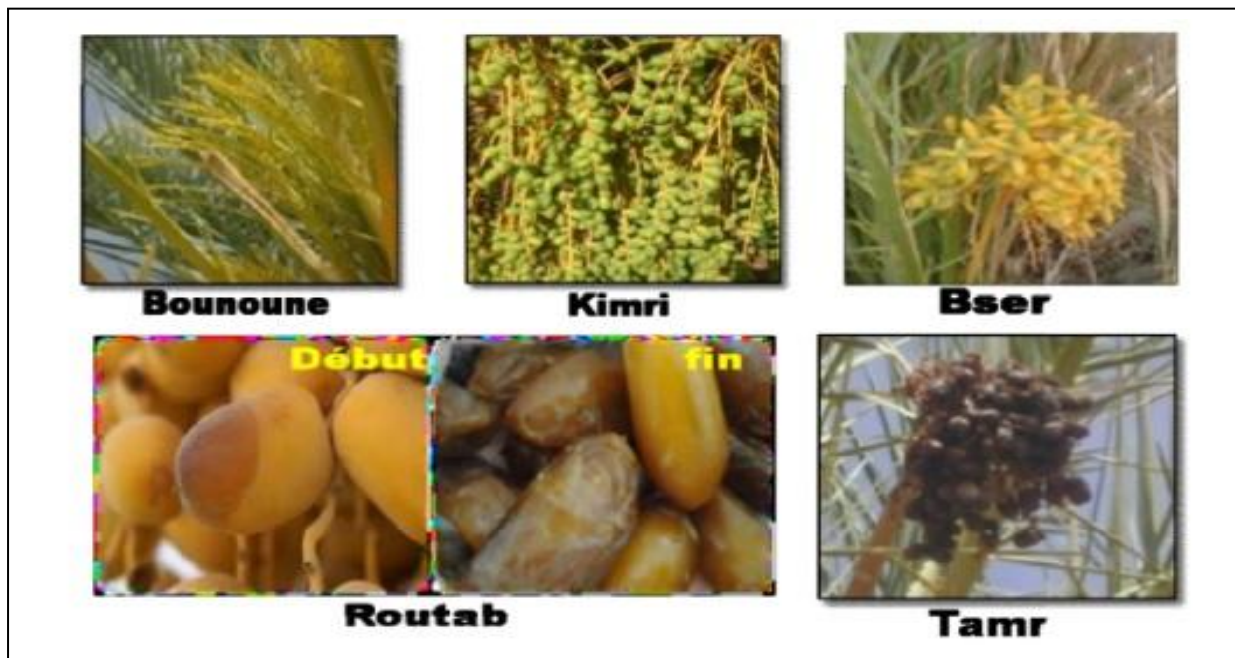


Figure 06 : Aspect générale des stades de maturation des dattes (**Djerbi, 1994**)

III.2.4. Production des dattes dans le monde et en Algérie

En 2007, la production mondiale des dattes était d'environ 7 millions tonnes et le moyen orient et l'Afrique du nord sont les principales régions productrices. Les dix premiers pays producteurs des dattes sont : l'Egypte, Iran, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, Algérie, Pakistan, Iraq, Soudan, Oman et Libye (FAO, 2008).

L'Algérie est classée la cinquième au monde dans la production de dattes avec environ 710 000 tonnes occupant une superficie de 170 000 hectares (FAO, 2013)

La superficie de cette culture, dans notre territoire est estimée à 163.985 ha avec plus de 18 millions de dattiers en 2011/2012, toutes variétés confondues, dont 6.998.143 palmiers de Deglet-Nour, répartis avec un grand nombre à Biskra, El-Oued et Ouargla (Figure 07) (M.A.D.R, 2013).

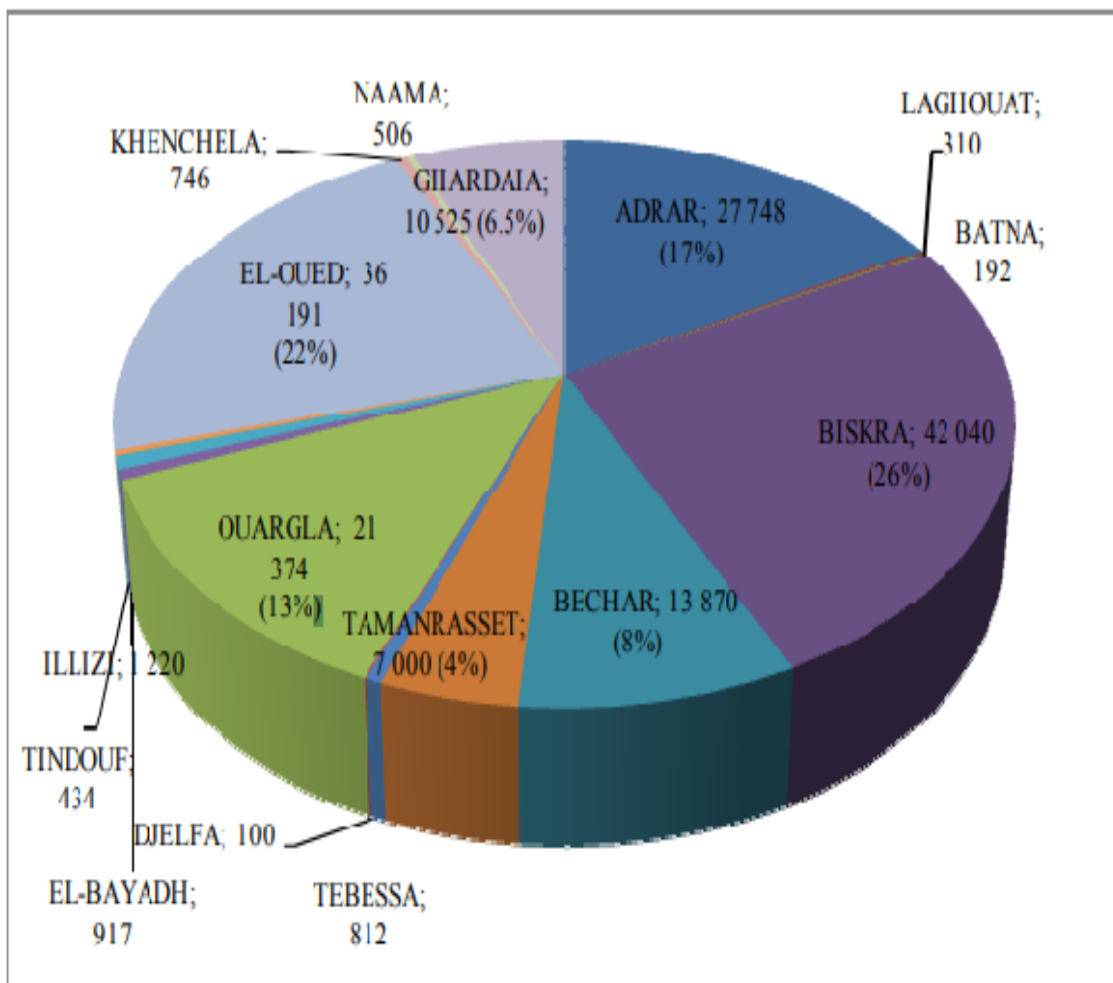


Figure 07 : Superficie occupée par le palmier dattier par wilaya en 2012 (M.A.D.R, 2013)

Durant la campagne agricole 2011/2012, la superficie agricole totale utile de la wilaya de Biskra s'étend sur 185.473 ha dont 98.478 ha sont irrigués ; parmi lesquels 22,66 % sont cultivés par le palmier dattier (D.S.A, 2012). 42.339 ha, c'est à dire 22,83 % sont cultivés par le palmier dattier en 2013 (D.S.A, 2013). Le tableau ci-dessous indique le nombre total de palmiers et le nombre de palmiers productifs pour les principales variétés. La production en Deglet-Nour représente plus de la moitié de la production totale en dattes. Ceci nous renseigne sur l'intérêt qu'on donne à l'extension de cette variété (**Tableau 03**).

Tableau 03 : Production annuelle du palmier dattier dans la région des Ziban (2012/2013)

Variétés	Nombre totale de palmier	Nombre de palmier productif	Production (Qx)	Production (%)
Deglete -Nour	2.612.862	2.271.422	1.973.002	61.38
Ghars et analogues	545.626	504.188	402.566	12.52
Mechdegla et analogue	1.090.812	1.043.253	838.834	26.10
Totale	4.249.300	3.818.863	3.214.402	100

III.2.5. Composition biochimiques de la pulpe de datte

La chair de la datte mure (stade V, Tmar) est composée de sucre, d'eau de cellulose, d'éléments minéraux et de produits divers: protides, lipides, pectine, tanins, vitamine, produit aromatiques (**Tableau 04**).

Les sucres et l'eau sont les constituants les plus importants et ces éléments confèrent, par leur proportion, la consistance de la chair **Munier (1973)**.

Tableau04: Quelques composés chimiques des dattes (AL FARSI et LEE, 2008)

Composé	Teneures
Glucose (g/100 g)	17.6 - 41.4
Fructose (g/100 g)	13.6 - 36.8
Fibres (g/100 g)	3.57-10.9
Lipides (g/100 g)	01-1.4
Protéine (g/100 g)	1.1-2.6
A (Rétinol) (µg/100g)	3.0-44.7
B ₁ (Thiamine) (µg/100g)	50-120
B ₂ (Riboflavine) (µg/100g)	60-160
B ₃ (Niacine) (µg/100g)	1274-161
B ₆ (pyridoxal) (µg/100g)	165-249
B ₉ (Folate) (µg/100g)	39-65
C (acide Ascorbique) (µg/100g)	400-16.000

II.2.6. Quelque composition phytochimique de la pulpe des dattes

Ces composés sont très nombreux et variés, et certains sont largement répandus, comme les alcaloïdes, les terpènes et les tanins. Ils ont suscité un très grand intérêt parmi plusieurs chercheurs dont les cliniciens en raison de leur activité antioxydante, leurs propriétés hypocholestérolémiantes, et d'autres avantages pour la santé telles que la prévention du cancer, celle du diabète et des maladies cardiovasculaires. La datte fraiche est réputée contenir de nombreuses classes de composés bioactifs tels que les caroténoïdes, les polyphénols particulièrement les acides phénoliques, les isoflavones, les lignanes, les flavonoïdes, les tanins, et les stérols (Maier et Metzler, 1963; Maier et Metzler, 1965; Kikuchi et Miki, 1978; Regnault-Roger et al., 1987; Duke, 2001; Al-Farsi et Lee, 2008; Duke et Beckstrom-Sternberg, 2007). Quelques métabolites secondaires sont cités comme suite :

II.2.6.1. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments naturels rencontrés dans les dattes à des teneurs importante allant de 913 pour les dattes fraiches à 973 µg/100 g pour les dattes sèches (Al-Farsi et Lee, 2008). Les principaux caroténoïdes trouvés dans la datte fraiche sont le βcarotène (3,3-146 µg/100 g), la lutéine (28-541 µg/100 g) et la néoxanthine (230-381

µg/100g) (**Gross et al., 1983; Boudries et al., 2007**). La consommation des aliments riches en caroténoïdes a été liée à la prévention du cancer, des maladies cardiovasculaires et d'autres processus dégénératifs impliquant le stress oxydatif (**Stahl et Sies, 2005**).

II.2.6.2. Les polyphénols

La datte fraîche est une bonne source en polyphénols, elle contient 3g/100g (**Duke, 2001**). L'analyse qualitative des composés phénoliques de la datte a révélée la présence des acides cinnamiques, p- coumarique, férulique, sinapique et des flavonoïdes, y compris procyanidines(**Al-Farsi et al.,2005 ; Hong et al., 2006**). En plus de leur rôle important dans certaines propriétés sensorielles, plusieurs études ont souligné que beaucoup d'entre eux montrent des activités biologiques liées à leurs propriétés antioxydantes et antiradicalaires, capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par l'organisme ou formés en réponse à des agressions de l'environnement (**Kanner et al.,1994 ; Vinson et Hontz, 1995**)

II.2.6.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes présentent la plus grande classe de polyphénols. Plusieurs études ont soulignés que les flavonoïdes de différentes sources botaniques agissent comme antioxydants puissants encore plus que la vitamine C. Différents types de flavonoïdes ont été identifiés dans la pulpe fraîche de la datte : flavanes, flavones, flavanones, flavonols et glycosides (lutéoline, lutéoline de méthyle, la quercétine, et quercétine de méthyle) (**Vyawahare et al., 2009 ;Mansouri et al., 2005**). Ces substances interviennent dans la réduction de certaines maladies chroniques, la prévention de certains troubles cardiovasculaires et processus cancéreux (**Tapas et al., 2008**).

III.2.7. Activités biologiques des dattes

III.2.7.1. Activité antioxydant et antiinflammatoire

La datte est un fruit riche en polyphénols qui sont susceptibles d'assurer la protection des tissus contre les effets nocifs comme la reproduction excessive des radicaux libres qui induit une activité inflammatoire dans les cellules leucocytes. Des études réalisé montré que les extraits méthanoliques et aqueux de la pulpe de la datte et les extraits méthanoliques des graines de datte possèdent une activité antiinflammatoire dans un modèle auxiliaire d'arthrite chez les rats. Ces extraits augmentent les niveaux antioxydants du plasma (vitamine C, E, A et β-carotène) et diminuent les niveaux des peroxydes de lipide. Des études réalisées montre que

les constituants de datte : les proanthocyanidine(**Subarnas et Wagner, 2000**), les flavonoïdes (**Robak et Gryglewski, 1996**), polyphénols (**Gescher, 2004**), le β -carotène (**Uteshev et al, 2000**), et le sélénium (**Roberts, 1963**) possèdent des effets anti-inflammatoires et peut contribuer pour les effets bénéfiques.

III.2.7. 2. Activité antibactérienne

La datte est considérée comme un aliment ayant des propriétés antimicrobiennes contre les bactéries pathogènes qui causent plusieurs infections telles que la bronchite. Plusieurs auteurs rapportent que la datte a des effets antibactériennes directs sur certains bactéries tels que, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les extraits de datte empêche presque totalement la croissance de ces bactéries dans le milieu nutritif, ainsi que la germination des spores de *B. subtilis*(**Sallal et Ashkenani, 1989**).

Plusieurs composés actifs dans la datte ont été identifiés. Les composés phytochimiques non identifiés peuvent être impliqués dans les activités antimicrobiennes. Les extraits de datte stimulent également l'immunité cellulaire chez les souris qui peuvent les aider à se protéger contre les diverses infections (**Puri et al., 2000**).

III.2.7. 3. Activité protectrice gastro-intestinale

Les dattes sont connues pour leurs activités contre les ulcères peptiques. Les musulmans consomment d'habitude plus de dattes pendant le mois de Ramadan, ce qui peut protéger la muqueuse gastrique contre les effets nuisibles de l'acide gastrique (**Al Qarawi et al., 2005**). Plusieurs études montrent que l'extraits aqueux et éthanoliques des dattes peuvent être efficaces en améliorant l'ulcération gastrique chez les rats. Plusieurs constituants de la datte comme les proanthocyanidines(**Iwasaki et al., 2004**), les flavonoides(**Mota et al., 2009**), la cyanidine 3- glucoside (Li et al., 2008), le β carotène (**Garamszegi et al., 1989**), le β -sitostérol (**Xiao et al., 1992**) et le sélénium (**Parmar et al., 1988**) possèdent une activité protectrice contre les différent ulcères.

III.2.7. 4. Activité anti-hyperlipidémique

Les maladies du cœur coronaire sont fortement liées à la diminution des concentrations du cholestérol de lipoprotéine de haute densité et à l'augmentation du cholestérol de lipoprotéine de faible densité. **Salah et Al-Maiman (2005)** rapporte que l'alimentation des rats avec une farine dégraissée des graines de datte réduits le taux de triglycérides dans le plasma, le

cholestérol et la lipoprotéine de faible densité. **El-Mougy et al ; (1991)** ont également observé des résultats similaires quand les fibres de graine de datte ont été données aux rats.

III.2.7. 5. Activité anti-hémolytique

L'extrait de datte neutralise l'activité hémolytique de Streptocoque exotoxine, le streptolysine O, probablement dû à la stabilisation de membrane d'érythrocyte et à l'inhibition de l'enzyme du streptolysine O. D'autres études montrent que la substance inhibitrice était de nature stéroïdienne et non protéique car la déprotéinisation de l'extrait n'a pas diminué son effet inhibiteur (**Abuharfeil et al., 1999**). D'autres travaux montrent que les anthocyanines, les caroténoïdes, les procyanidines et les flavonoïdes de dattes sont connus pour leurs effets protecteurs de membrane d'érythrocyte (**Hocman, 1988; Tapas et al., 2008**).

III.2.7. 6. Activité anti-cancéreuse

La datte contient des composés phytochimiques qui possèdent des effets bénéfiques pour la santé contre beaucoup de types de cancers. Ces composés phytochimiques ont été étudiés pour leur activité chimio-préventive et anticancéreuse. Ces derniers incluent les phytoestrogènes tels que le génistéine, glycitéine et daidzéine, les acides phénoliques tels que les acides galliques et féruliques, et d'autres composés polyphénoliques comprenant les tannins, les anthocyanines, les flavonoïdes et les phytostérols (**Surh, 2003**).

Deuxième partie

Etude expérimentale

Matériels
&
Méthodes

Notre étude expérimentale s'est déroulée suivant deux principaux axes ; le premier concerne les préparations des extraits et des analyses phytochimiques qui est réalisée au niveau du laboratoire de recherche « pharmacognosie et Api phytothérapie » de l'université de Mostaganem. Le deuxième se rapporte à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de la pulpe des dattes in vivo effectuées au niveau de l'animalerie de l'université de Mostaganem

Cette expérimentation a été finalisée par une étude histologique qui s'est déroulée également au niveau du laboratoire de recherche « pharmacognosie et Api phytothérapie » de l'université de Mostaganem

I. Etude phytochimique des extraits de la pulpe de dattes

I.1. Matériel végétal

I.1.1. choix et récolte de la plante

Les dattes utilisées dans cette étude sont de la variété de *Deglet-Nour*, très répandues dans le sud d'Algérie. Ces dattes sont récoltées au niveau de la région de Tolga wilaya du Biskra en décembre 2018 (**Figure 08**)

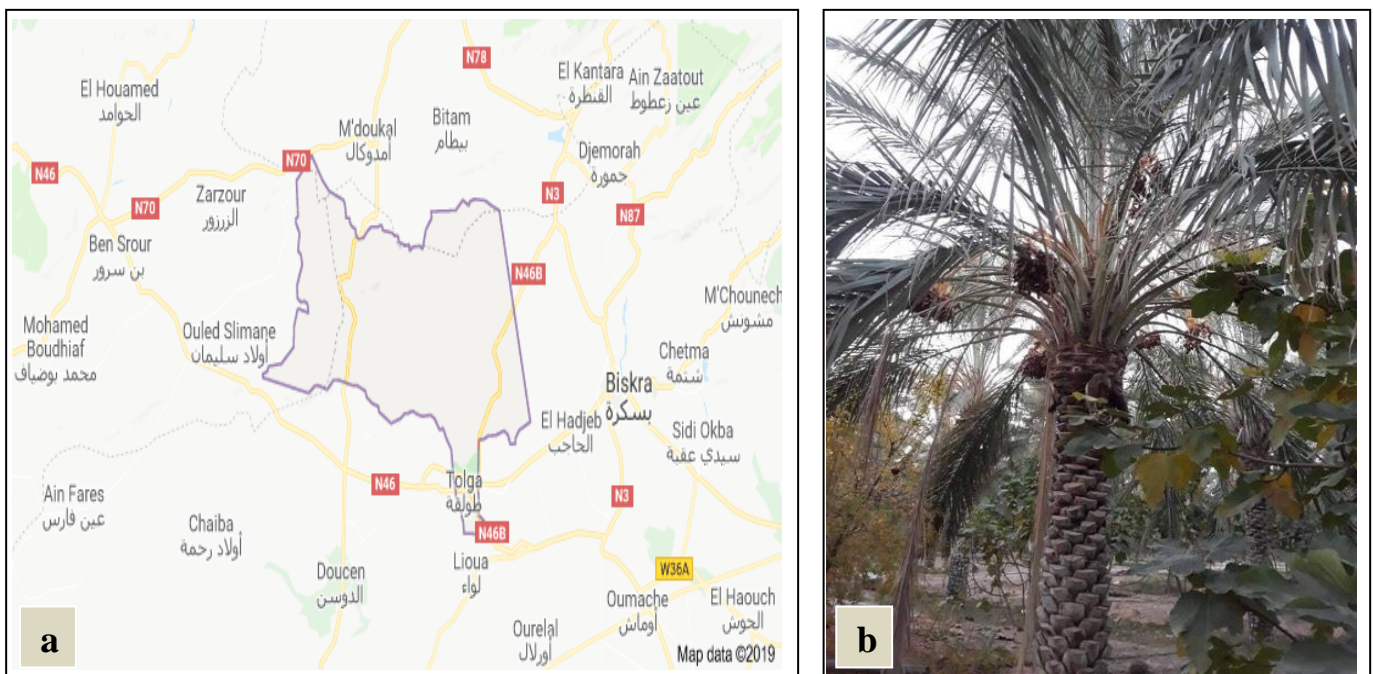


Figure 08 : (a) Carte géographique de la région de Tolga (Google maps, 2019). (b) : Palmier dattier de notre récolte

Avant d'entamer les analyses morphologiques, les dattes sont dénoyautées, ensuite la partie comestible (pulpe) est bien nettoyée et séchée à température ambiante (**Figure 09**)



Figure 09 : Des dattes dénoyautées (pulpe) de *Deglet-Nour*.

I.2. Certaines analyses morphologiques de la pulpe de dattes

Les analyses qui suivent ont été réalisées sur un lot de 10 dattes prélevé aléatoirement. Nous nous sommes intéressés à quelques aspects morphologiques des pulpes de dattes :

I.2.1. La couleur

La couleur a été appréciée visuellement

I.2.2. La consistance des dattes

Les dattes sont réparties en trois catégories en fonction de leur consistance d'après **Espiard (2002)**

- **Les dattes molles** : taux d'humidité supérieur ou égal à 30%, elles sont à base de sucres invertis (fructose, glucose) tel que Ghars, Hamraia, Litima.
- **Les dattes demi-molles** : de 20 à 30% d'humidité, elles occupent une position Intermédiaire à l'exception de la Deglet-Nour, datte à base de saccharose par excellence.
- **Les dattes sèches** : dures, avec moins de 20% d'humidité, riche en saccharose. Elles ont une texture farineuse telle que Meche-Degla, Degla Beida.

I.2.3. Les dimensions :

Les dimensions du fruit de datte (longueur et largeur) sont mesurées en centimètre (cm) à l'aide d'un pied à coulisse (**Figure10**).



Figure 10 : Les dimensions de la pulpe de datte

I.2.4. Le poids

Le poids de la pulpe des dattes est mesuré chez 10 dattes prélevées aléatoirement.

I.3. La préparation des extraits de la pulpe des dates

Dans notre travail, deux extractions (aqueuse et alcoolique) ont été effectués par macération, selon la méthode de **Walaa H Khalifa (2018)** et **EL Abed (2018)** respectivement.

Pour réaliser ces extractions les dattes sont dénoyautées et découpées en petits morceaux, puis écrasées à l'aide d'un mortier afin d'obtenir une pâte (**Figure 11**).

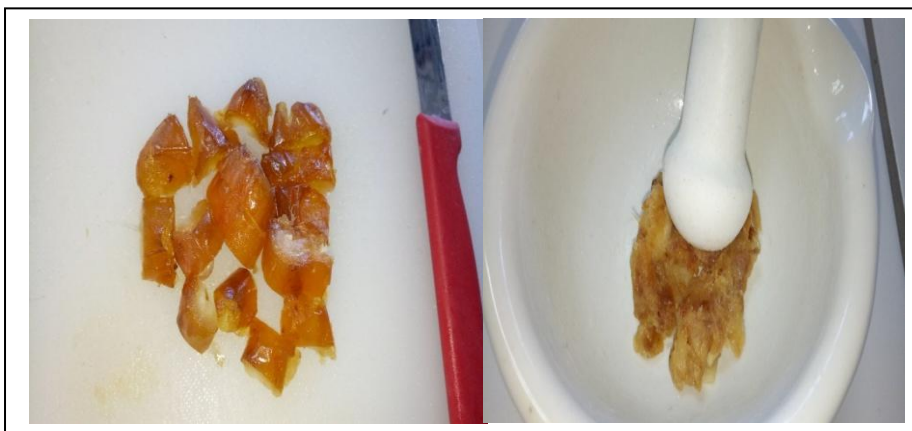


Figure 11 : La pulpe de dattes découpée et broyée (pâte)

I.3.1. Extraction aqueuse

Une macération aqueuse a été effectuée à 5°C pendant 48h concernant 150 g de pulpe de datte broyée (pâte) additionné à 300 ml d'eau distillée et mise sous une agitation de quelques minutes. Après le temps d'incubation, la solution obtenue est mixée jusqu'à son homogénéisation.

Elle est ensuite centrifugée à 4°C pendant 20 minutes à 4000 tour

Le surnagent est récupérée afin d'être concentrés sous vide en éliminant le solvant par évaporateur rotatif et conservés à 4°C jusqu'à utilisation

I.3.2. Extraction alcoolique

A 15 g de pulpe de dattes dénoyautées et broyées a été rajouté 100 ml d'éthanol à 70%. Cette préparation est mise sous incubation pendant 24 heures à 50°C avec une agitation continue.

La solution entière est mixée jusqu'à homogénéisation, puis centrifugée pendant 20 minutes à 4000 tour.

- La figure 12 récapitule le mode opératoire des deux extractions (aqueuses et alcooliques)

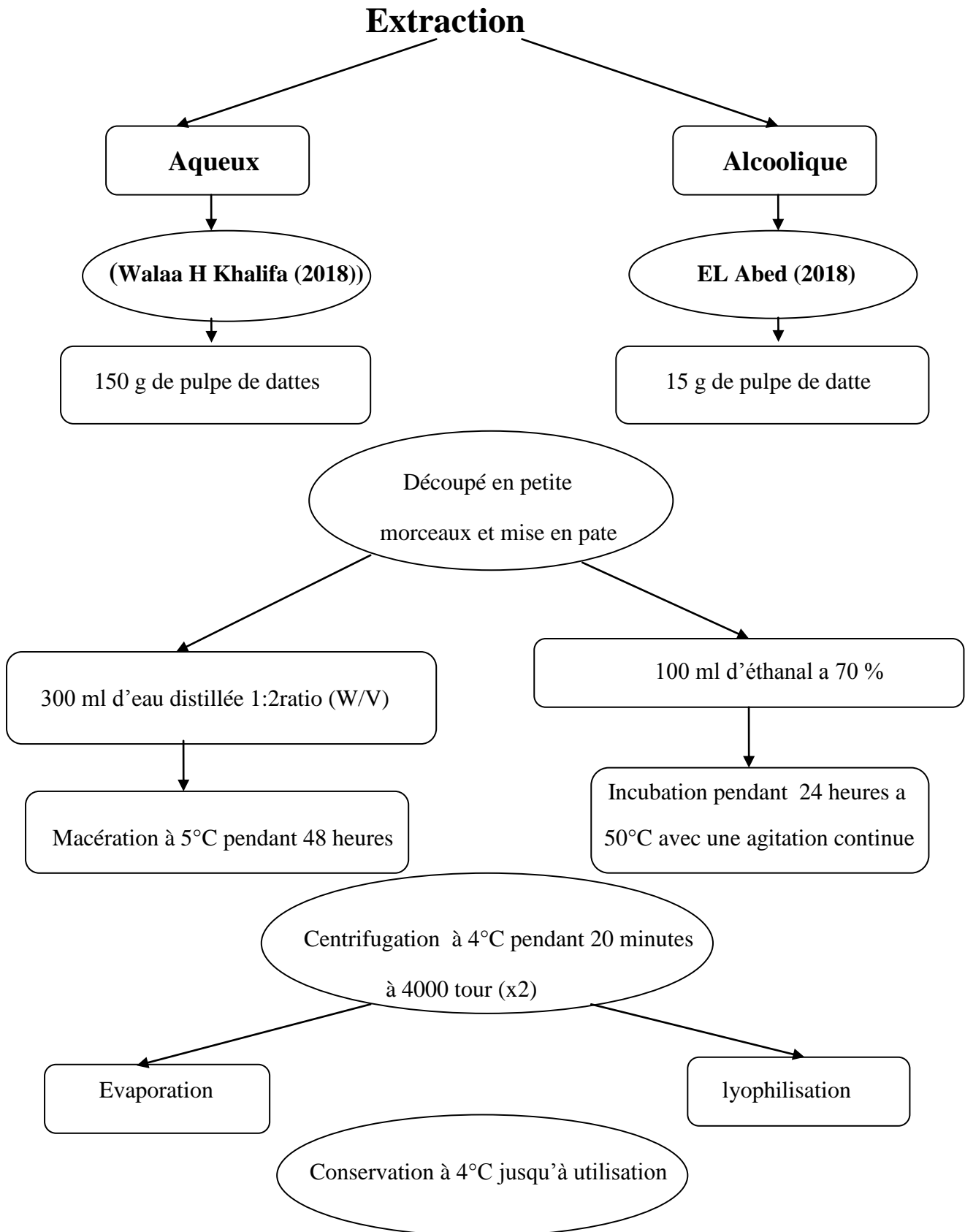


Figure 12 : Schéma représentatif des deux extractions aqueuse et alcoolique

I.4. Analyses phytochimiques

I.4.1. Analyses qualitatives (screening phytochimique)

Les analyses qualitatives réalisées dans notre étude permettent la détection de quelques composants chimiques contenus dans les extraits étudiés. Ces analyses sont basées sur des réactions chimiques colorées.

a) Test des tanins

2.5 ml d'extraits sont mélangés à 0.5 ml de solution de FeCl_3 (1%). Après agitation, l'apparition d'un couleur bleu-noirâtre indique la présence de tanins galliques ou bleu-verdâtre indique la présence de tanins catéchiques (**Hussain et Algt, 2011**).

➤ Test de stiasny

Le test est réalisé à partir d'un mélange de 2ml d'extrait avec 2ml de réactif Stiasny (1ml de formol+1ml de HCl) avec un chauffage au bain marie à 90°C pendant 15 minutes. La formation d'un précipité rouge indique la présence des tanins catéchique, ainsi que l'apparition d'une teinte bleu noir indique la présence des tanins gallique (**Diallo, 2005**)

b) Test des flavonoïdes

A un mélange d'extrait et d'acide chlorhydrique (HCL) à 2% sont rajoutées quelques gouttes de chlorure ferrique (Fe Cl_3). La formation d'une coloration verdâtre indique la présence des flavonoïdes (**Khan et al., 2011**).

c) Test des coumarines

2ml d'extrait sont dissout dans 3 ml de NaOH à 10%. La formation d'une couche jaune indique la présence des coumarines (**Brunuton, 1999**).

d) Test des anthocyanes

Dans un tube, additionner H_2SO_4 (10%) à 1ml d'extrait. Après agitation, ajouter au mélange 1ml de NH_4OH (10%). La présence d'anthocyanes est affirmée par une coloration bleue (**diallo, 2005**).

e) Test des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont mis en évidence par les réactifs de Mayer, Dragendorff ou Wagner ; les trois réactions débutent par un mélange de 1 ml de HCl (1%) avec 1ml d'extrait, ensuite dans chaque tube sont ajoutées :

-quelques gouttes de réactif de Mayer. L'apparition d'un précipité jaune indique la présence d'alcaloïdes (**Chitradavida et al., 2009**).

- quelques gouttes de réactif de Wagner. La présence des alcaloïdes est confirmée par un précipité blanc jaune (**Benzahi, 2001; Chaouch, 2001**).

- quelques gouttes de réactif de Dragendorff. Cette réaction engendre un précipité rouge orange indiquant la présence d'alcaloïdes (**Wagner et Bladt, 1996 in Hajoori et al, 2014**)

f) Test des terpénoïdes

Le test de **Sakawski** est effectué par un mélange de l'extrait, de 1ml de chloroforme et 1 ml d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4). L'apparition d'une couche de couleur brun-rougeâtre à l'interphase indique la présence des terpénoïdes (**KHAN et al., 2011**).

g) Test des saponosides

Les saponosides ont été révélés par une agitation rigoureuse de l'extrait. L'apparition d'une mousse persistante supérieure à 1 cm après agitation pendant 15 secondes indique la présence de saponosides (**HUSSAIN et al., 2009**).

h) Test de stérols et triterpènes

Un volume de 0.5ml d'extrait est additionné à 0.5ml de d'anhydride acétique ($C_4H_6O_3$) avec une agitation puis chauffage jusqu'à ébullition. L'apparition d'un anneau rouge brunâtre ou violet, avec coloration de la couche surnageante de vert ou de violet, traduit la présence de stérols et de triterpènes (**Roopalatha et Nair, 2013**).

i) Test de sucre réducteurs

1 ml d'extraits a mélangés à 1 ml de solution (A+B) du réactif Fehling. Après chauffage au bain marie pendant 10 minutes, l'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des Carbohydrates (**Roopalatha et Nair, 2013**)

I.4.2. Analyse quantitative (phénol totaux)

La teneur en composés phénoliques est déterminée par la méthode Folin-Ciocalteu décrite par **Singlton et al. (1999)**.

Principe

Le réactif de Folin-Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et phosphomolibdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}), (**Ribéreau-Gayon, 1972**).

Cette coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle aux taux de composés phénoliques présents dans le milieu donne un maximum d'absorption à 760 nm.

a) Réalisation de la gamme d'étalonnage

Une gamme de 6 concentrations d'acide gallique allant de 0.003 à 0.008% a été préparée à partir d'une solution mère de 0.011 % de concentration

b) analyse des extrait

Mettre 1ml de chaque extrait de datte dans 3 tubes à essais pour 3 répétition ; ajouter 5ml de réactif de Folin-Ciocalteu (1/10) dans chaque tube ; agiter vigoureusement puis laisser agir quelques minutes avant d'ajouter 4ml de carbonate de sodium à 7.5%

Après incubation de 1 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière, lecture des absorbances à 760 nm.

Les concentrations des polyphénols totaux contenus dans les extraits de dattes sont calculées en se référant à la courbe d'étalonnage obtenue en utilisant l'acide gallique comme standard.

II. Etude de l'activité anti-inflammatoire

II.1. Matériel animal

Pour réaliser cette étude, des souris femelles de souche NMRI dont le poids varie entre 20 à 25 grammes, provenant de l'institut Pasteur, ont été expérimenté selon notre protocole de travail au sein de l'animalerie de l'université de Mostaganem,

Ces animaux d'expérimentation ont été soumis à une période d'adaptation et préparation, où ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard et ont notamment été adaptées selon le rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) avec une température ambiante et favorable

II.2. Test de toxicité aigue

➤ Principe

Le test de toxicité aigüe de l'extrait a été réalisé selon la méthode décrite par l'Organisation de la coopération Economique et Développement (**OECD, 2008 N°425**). Ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux (les souris) et observer toute manifestation de toxicité, augmentation dans l'activité, salivation, convulsion coma et mort. Ces observation sont faites régulièrement a partir de 30 min, 24h, 48h jusqu'à 14 jours

➤ Protocole

Les souris sont réparties en deux groupes selon l'extrait (aqueux et alcoolique), chaque groupe est divisé en 3 lots. Ces souris sont privées de nourriture et d'eau 15 heures avant le test de toxicité. Chaque lot reçoit l'extrait par gavage intra-gastrique à l'aide d'une sonde comme suit:

Groupe traité par l'extrait aqueux :

Lot 1 :l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 300 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

Lot 2 :l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 1000 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

Lot 3 :l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 2000 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

Groupe traité par l'extrait alcoolique :

Lot 4 : l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 300 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

Lot 5 : l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 1000 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

Lot 6 : l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 2000 mg/Kg de poids corporel dissous dans du NaCl 0,9%

II.3. Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de notre plante médicinale, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris induit par la carragénine a été sélectionné (OECD, 2008. Essai N°425)

II.3.1. Prétraitement par les extraits

Les souris sont privées de nourriture et d'eau pendant 15 heures avant d'établir le prétraitement.

Une heure avant l'injection de la carragénine, les souris sont répartir en 8 groupes, dont chacun reçoit par gavage gastrique les solutions expérimentales comme suit (**Figure 13**) :

- 1) **Groupe témoin (n=5):** une solution de NaCl (0,9%).
- 2) **Groupe standard (n=5):** reçoit une solution de l'anti-inflammatoire diclofénac(50 mg/Kg) dissous dans du NaCl 0,9%

Groupe de l'extrait aqueux de la pulpe des dattes (E1)

- 3) **Groupe E₁ D₁ (n=5):** l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 100 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.
- 4) **Groupe E₁ D₂ (n=5):** l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 200 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.
- 5) **Groupe E₁ D₃ (n=5):** l'extrait aqueux de la pulpe des dattes à la dose de 300 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.

Groupe de l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes (E2)

6) **Groupe E₂D₁ (n=5)**: l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 100 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.

7) **Groupe E₂ D₂ (n=5)**: l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 200 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.

8) **Groupe E₂D₃ (n=5)**: l'extrait alcoolique de la pulpe des dattes à la dose de 300 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.



Figure 13:La répartition des lots d'expérimentation

II.3.2. Induction de l'inflammation

Un œdème au niveau des pattes de souris est induit après injection sub-plantaire (interarticulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière droite des souris, une heure après l'administration des extraits par voie orale. L'inflammation causée sera diminuée en présence de l'extrait ayant une activité anti-inflammatoire (**Winter et al., 1962**).

Chaque animal reçoit par injection sub-plantaire dans la patte arrière droite, 0,1 ml d'une suspension de carragénine à 1% dissoute dans du NaCl 0,9%. (**Figure14**)

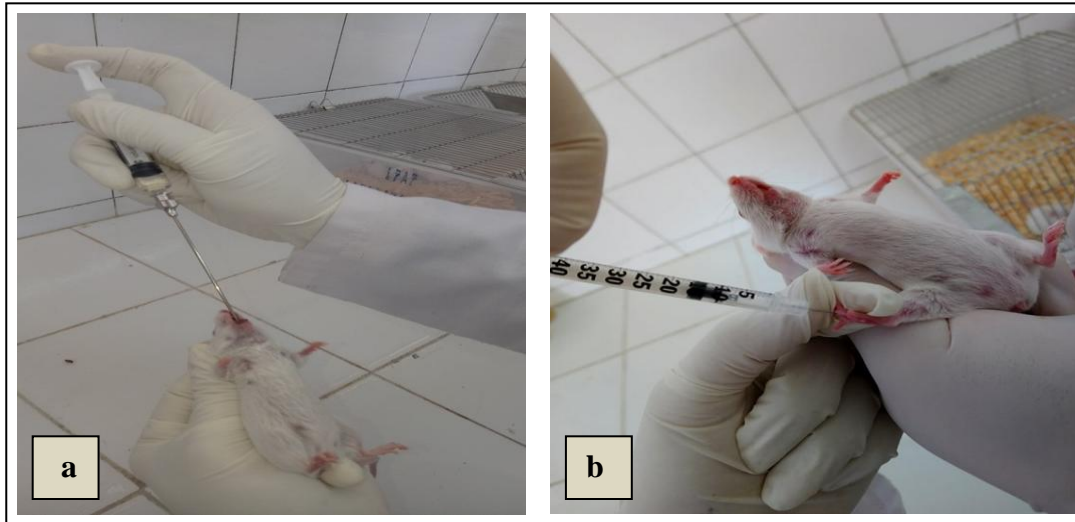


Figure 14 : (a) Administration par gavage des extraits. (b) Injection subplantaire de la carragénine d'administration

II.3.3. Expression des résultats de l'activité anti-inflammatoire

➤ Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un pied de coulisse digitale avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure pendant six heures. L'évolution de l'œdème de la patte a été déterminée chaque heure jusqu'à 6 heures. (**Figure 15**)

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

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

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

Dn : diamètre de la patte l'ième heure après l'injection de la carragénine.

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

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

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

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

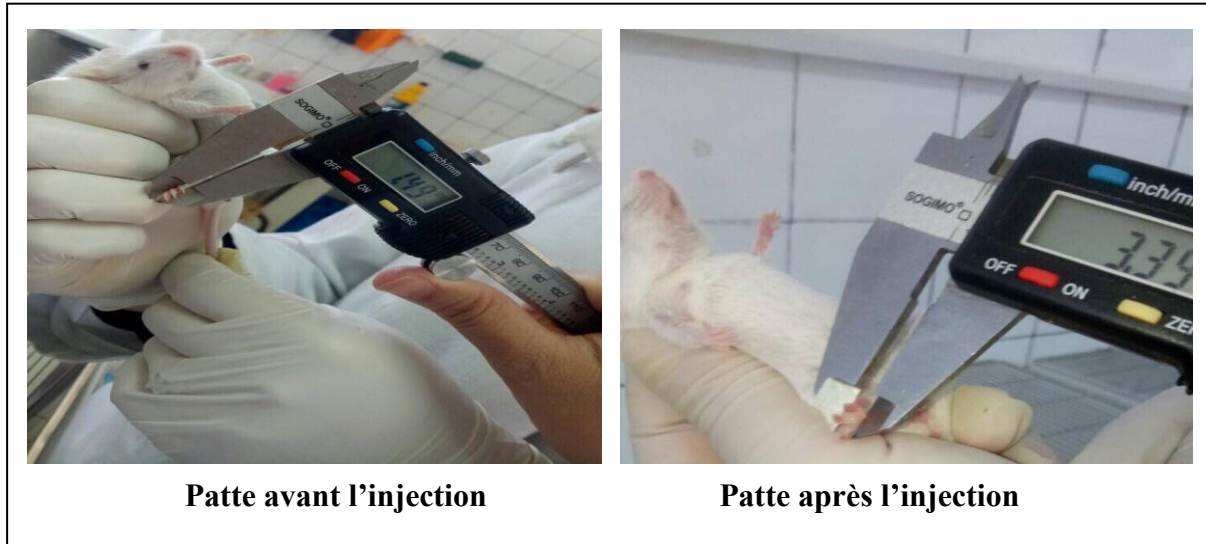


Figure 15 : Mesure du diamètre de gonflement de la patte à l'aide d'un pied de coulisse.

II.4. Etude histologique

L'étude histologique a été réalisée à la fin des expérimentations, les souris sont anesthésiées au chloroforme, et les pattes sont prélevées. Ces organes sont mis directement dans le formol à 10%.

II.4.1. Fixation : les organes prélevés sont fixés avec du formol dilué à 10%

II.4.2. Décalcification

La décalcification facilite l'obtention de coupes fines exploitables d'un point de vue microscopique. Durant cette étape on introduit les pattes dans une solution d'acide nitrique pendant quelques heures.

II.4.3. Macroscopie

- Réalisation des fragments pour chaque organe,
- Introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord

II.4.4. Circulation

Cette étape repose sur la substitution de l'eau qui est dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine. Plusieurs étapes successives sont réalisées comme suite (**Figure 16**) :

➤ Déshydratation

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

➤ Substitution

- 1 bac de toluène / xylène durant 2 heures

➤ Imprégnation

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



Figure16 : la circulation

II.4.5. Inclusion (Enrobage)

Mise de la pièce prélevée dans un moule en acier et son enrobage avec de la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, il est stocké dans un congélateur (-20°C) (**Figure17**).



Figure17 : l'enrobage des moules par la paraffine

II.4.6. Microtomie

Cette étape permet la réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (2 à 4 μ m). Les coupes sont ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant une plaque chauffante afin d'éviter la formation de plis et de stries (**Figure 18**).



Figure 18 : Microtomie et préparation de coupes en paraffine

Avant l'étape de déparaffinage, un séchage des lames est nécessaire pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre. Cette cuisson est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure.

II.4.7. Déparaffinage

La première étape de toute coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer.

- 1 bac de toluène / xylène durant 10 mn .

II.4.8.Réhydratation

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

- 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 mn
- 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 mn
- 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 mn
- Rinçage à l'eau durant 10 mn

II.4.9. Coloration

- 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'eau acidifié
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'eau mélangé au carbonate de lithium
- 1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage
- 1 bac d'éthanol 96% durant 2 mn
- 1 bac d'éosine (1 cuillère d'éosine dans 1 bac d'éthanol à 96%) durant 5 mn
- 1 bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames
- 1 bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames
- 1 bac de toluène/xylène, juste pour un trempage
- 1 bac de toluène/xylène, en laissant les lames dans le bac pour le montage (**Figure 19**)

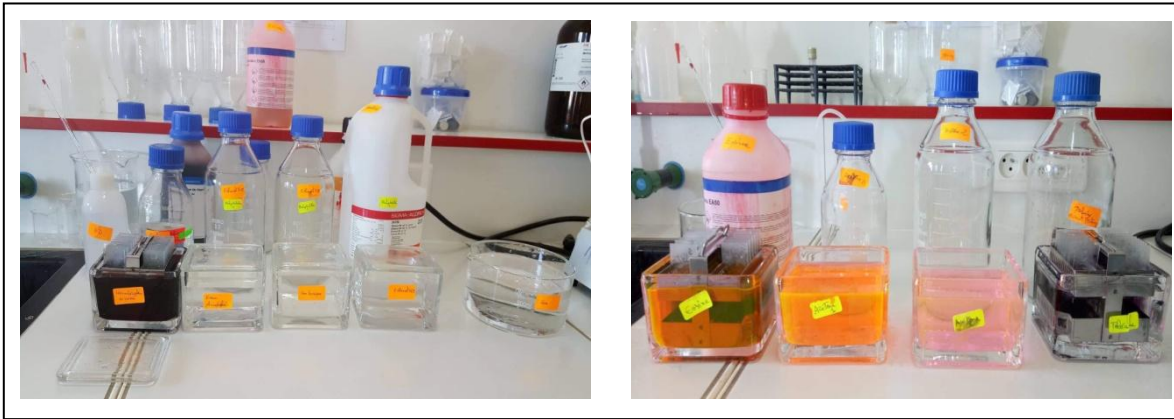


Figure 19: la méthode de coloration

II.4.10. Montage

Cette opération consiste à fixer à l'aide d'une résine synthétique (goutte de solution EUKITT) une lamelle couvre-objet sur la coupe (la lame) afin de la protéger de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques (**Figure 20**).

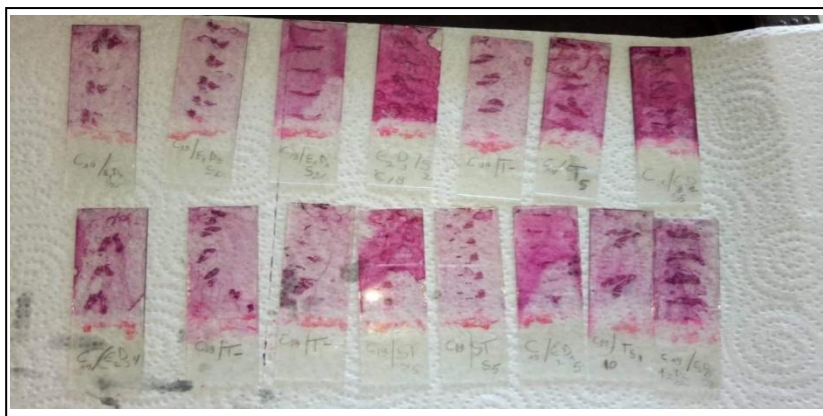


Figure 20: Les lames après la coloration

II.4.11. Examen microscopique

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

II.5. Analyses statistiques

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Et analysés par le test t de Student. Les valeurs de $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs (*), très significatifs (**) et hautement significatif (***) respectivement.


Résultats
&
Discussion

III. Etude phytochimique des extraits de la pulpe de dattes (Deglet-Nour)

III. 1. Caractéristiques morphologiques de la datte

Les caractéristiques morphologiques observées de la datte étudiée sont reportées dans le tableau 05.

Tableau 05 : Caractéristiques morphologiques des dattes *Phoenix dactylifera .L* (Déglet-Nour)

		Les dattes Déglet-Nour	
Aspect morphologiques	La couleur	Marron miel	
	La consistance	Demie-molle	
	La forme	Ovale	
	Aspect épicarpe	lisse légèrement plissé et brillant	
Le poids (g)		13,666 ± 1.293	
La longueur (cm)		1,799 ± 0.072	
La largeur (cm)		0,9022 ± 0.080	

III. 2. Analyses phytochimiques

III.2.1. Analyses qualitatives

Le screening phytochimique réalisé sur les extraits étudiés a mise en évidence les différents métabolites secondaires : **(Tableau 06)**

Tableau 06: Screening phytochimique des deux extraits aqueux et alcoolique de pulpe des dattes étudié

+ : Présence faible

++ : Présence moyenne

+++ : Présence forte

± : Présence discrète

- : Absence

Groupes chimiques	Les extraits	
	Aqueux	Ethanolique
Tanins	+	±
Tanins galliques	-	-
Tanins catéchiques	+	±
Coumarines	±	+
Flavonoïdes (FeCl₃)	+++	±
Flavonoïdes (AlCl₃)	+	-
Anthocyanes	-	-
Alcaloïdes (Varger)	+	-
Alcaloïdes (Meyer)	+	-
Alcaloïdes (Dragondrof)	+	-
Terpenoïdes	±	-
Saponosides	+	+
Stéroles et tritérpréne		-
Sucre réducteur	+++	+++

III.2.2. Analyse quantitative (phénols totaux)

La spectrophotométrie a permis de quantifier le taux des polyphénols dans les deux extraits : aqueux et éthanolique. La courbe d'étalonnage est effectuée par l'acide gallique à différentes concentrations, et les résultats sont exprimés en milligrammes équivalent acide gallique par gramme d'extrait brut (mg EAG/g EB) (**Figure 21**)

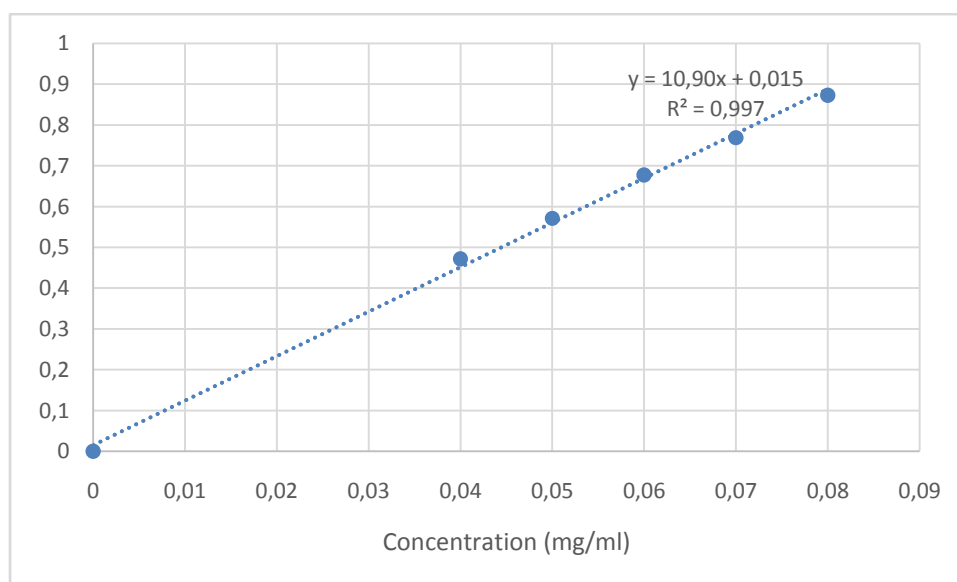


Figure 21 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de phénols totaux.

Le tableau 07 résume les résultats obtenus des teneurs en phénols totaux des extraits aqueux et alcoolique des dattes.

Tableau (07) : Teneurs en phénols totaux des extraits aqueux et alcoolique de la pulpe des dattes

Extrait	Teneur de polyphénols (mg EAG/g EB)
Extrait aqueux	1.314 ± 0.069
Extrait éthanolique	2.576 ± 0.25

IV. Etude de l'activité anti-inflammatoire

IV.1. Test de toxicité :

L'administration intra-gastrique de l'extrait aqueux et éthanolique de la pulpe des dattes aux doses 300 , 1000 et 2000mg/kg P.C chez les souris n'a induit aucun signe de toxicité aigue, de troubles de comportement, de convulsion ou de mort au cours des premières heures, 24 heures, 48 heures ,7 jours et jusqu'aux 14 jours d'observation quotidienne.

IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

IV.2.1. Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG)

L'administration de la carragénine chez les souris témoins entraîne une augmentation distincte du %AUG au cours de l'expérimentation par rapport aux souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et celles traitées par l'extrait aqueux avec les doses choisies ; 100, 200 et 300mg/kg. Cependant cette augmentation rencontre une légère diminution au cours des six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.

En effet les résultats obtenus montrent que l'administration de l'anti-inflammatoire (Diclofénac) provoque une diminution significative ($p \leq 0.05$) du volume de la patte des souris à partir de la 4^{ème} heure jusqu'à atteindre une différence hautement significative à la 6^{ème} heure ($p \leq 0.001$) par rapport aux souris témoins.

Les valeurs du % AUG des lots traités par les doses de l'extrait aqueux (100, 200 et 300mg/kg) comparant au lot témoin, démontrent une diminution très significative ($p \leq 0.01$) à partir de la 4^{ème} heure, jusqu'à aboutir à une différence hautement significative ($p \leq 0.001$) à la 6^{ème} heure (**Figure 22**).

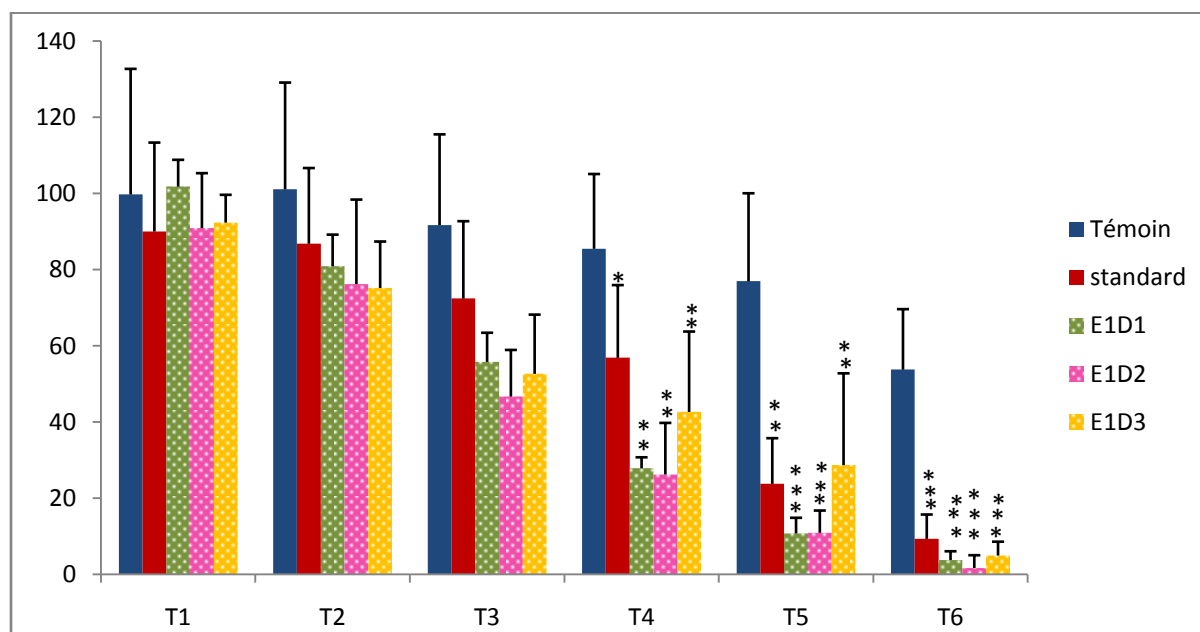


Figure 22: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les souris traitées par l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparant aux souris témoins.* $p \leq 0.05$;** $p \leq 0.01$;*** $p \leq 0.001$

Concernant l'extrait éthanolique, le %AUG des souris traitées avec les doses 100 et 200 mg/kg révèle des résultats très significative ($p \leq 0.01$) et significative ($p \leq 0.05$) à la 2^{ème} heure respectivement par rapport aux souris témoins.

A noté qu'à la 3^{ème} heure, les résultats (%AUG) des trois doses sont très significatives ($p \leq 0.01$) comparativement aux souris témoins. Ces résultats atteignent des différences hautement significatives ($p \leq 0.001$) à partir de la 4^{ème} heure et garde ce seuil jusqu'au dénouement de l'expérimentation (**Figure 23**).

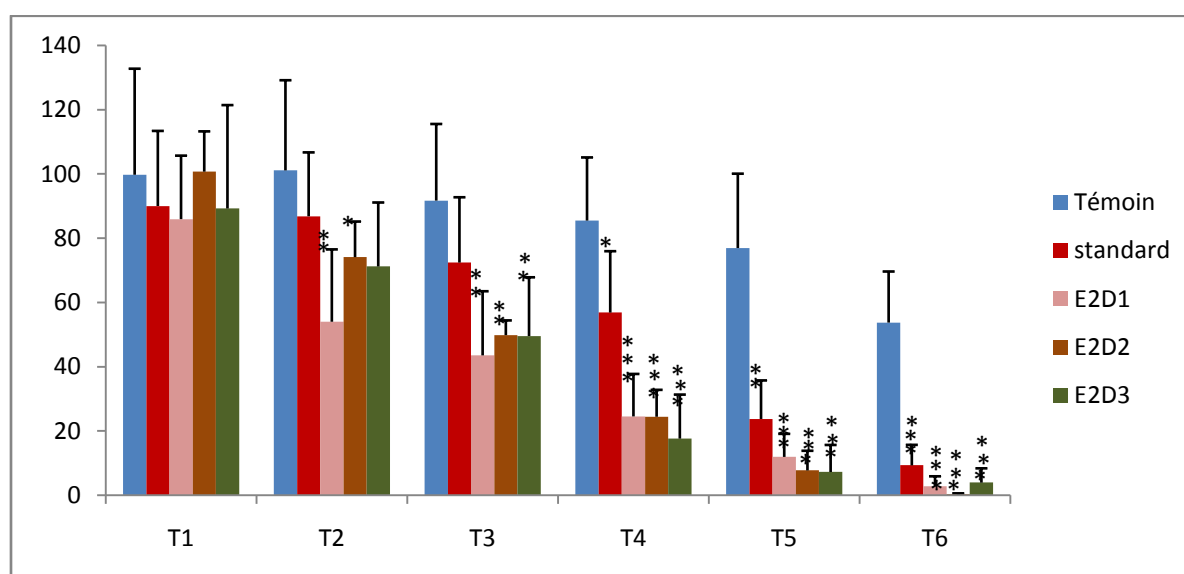


Figure 23: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les souris traitées par l'extrait éthanolique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparant aux souris témoins.* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

Après induction de la carragénine, les données du pourcentage d'augmentation de la patte chez les souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et les souris traitées par l'extrait aqueux avec les doses ; 100, 200 et 300mg/kg, se sont révélées différentes.

En effet à la 4^{ème} heure les valeurs du %AUG des dose 100 et 200mg/kg sont très significatives ($p \leq 0.01$), et significatives ($p \leq 0.05$) à la 5^{ème} heure par rapport aux standards. De plus les résultats à la sixième heure affichent une différence significative ($p \leq 0.05$) chez les souris traitées avec 100mg/kg de l'extrait aqueux par rapport aux souris traité avec du Diclofénac (**Figure24**)

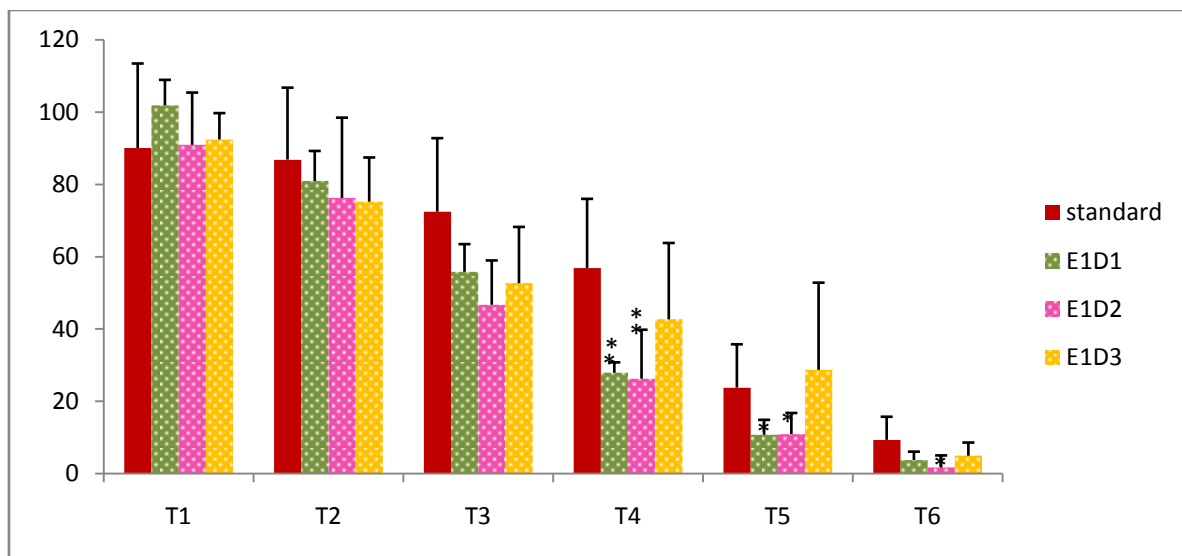


Figure24 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparativement aux souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg). * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

Néanmoins, l'extrait éthanolique présente des résultats légèrement différents que ceux de l'extrait aqueux. Ceci se traduit par une différence significative ($p \leq 0.05$) à la première heure du volume d'augmentation des souris traitées avec la dose 100mg/kg par rapport aux standards. La 3^{ème} heure montre également une différence significative ($p \leq 0.05$) chez les souris traitées avec 200mg/kg de l'extrait alcoolique comparativement aux souris traitées par diclofénac. Dès la 4^{ème} heure, le pourcentage d'augmentation de l'œdème affiche des valeurs significatives pour la dose de 100mg/kg ($p \leq 0.05$) et très significative pour les doses 200 et 300mg/kg. Ces différences diminuent à la 5^{ème} heure puis s'estompe à la 6^{ème} heure pour les trois doses étudiées (**Figure25**).

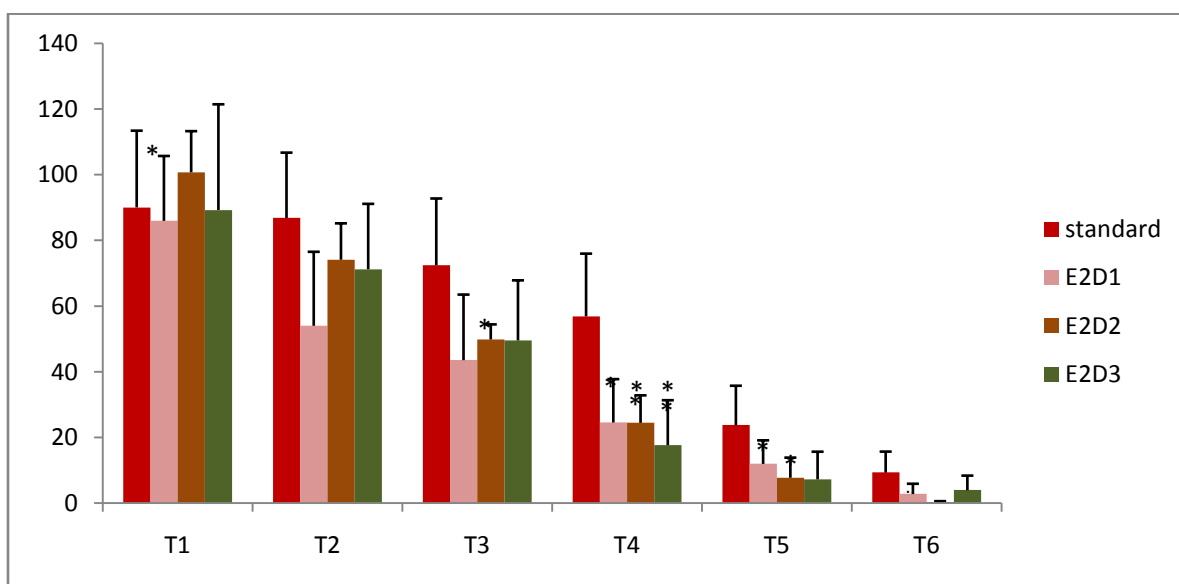


Figure 25 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte chez les souris traitées par l'extrait éthanolique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C comparativement aux souris traitées par le Diclofénac (50mg/kg). * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

IV.2.2. Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH)

La réponse aux traitements des souris ayant reçu du Diclofénac, l'extrait aqueux et alcoolique de la pulpe de dattes avec les doses (100, 200 et 300 mg/kg), présente une évolution progressive au cours des 6 heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation.

Cependant, le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec l'extrait aqueux à 100mg/kg durant la 4^{ème} heure, montre une augmentation très importante par rapport aux souris traitées avec le Diclofénac. (Différence hautement significative $p \leq 0.001$). Cette différence diminue à la 5^{ème} heure (Différence significative $p \leq 0.05$) et s'estompe à la 6^{ème} heure.

Par contre à la 4^{ème} heure, la valeur du %INH des souris traitées avec l'extrait aqueux à 200mg/kg s'avère très significative ($p \leq 0.01$) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac, et se résorbe à la 6^{ème} heure (Différence significative. ($p \leq 0.05$)) (**Figure 26**).

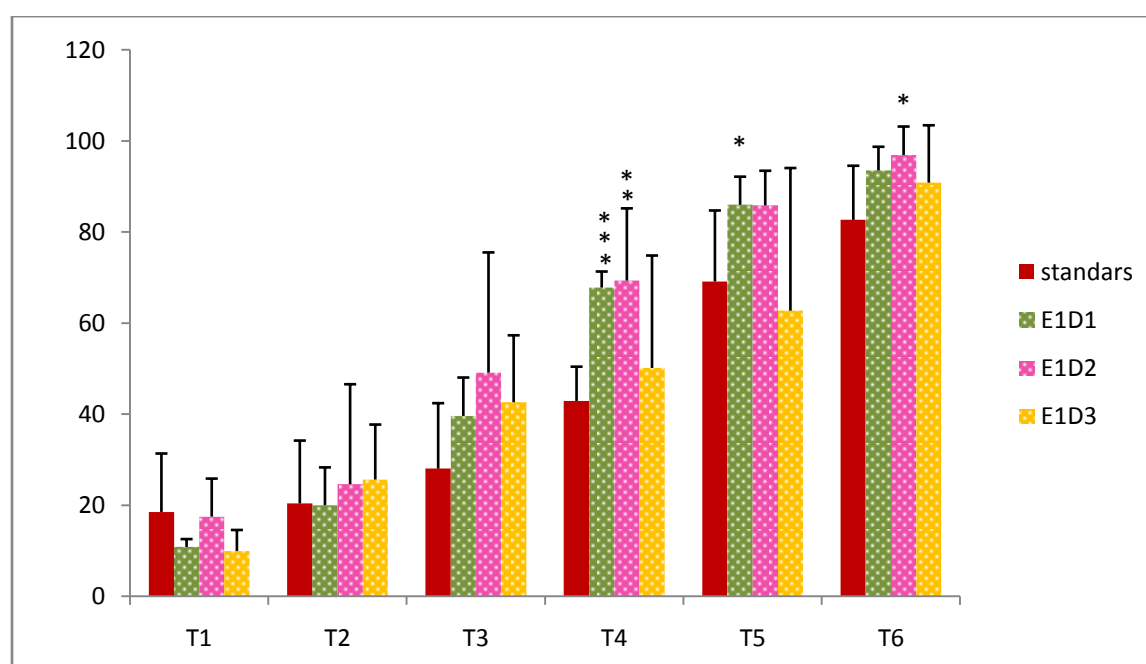


Figure26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (50mg/kg). * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

Le traitement avec l'extrait éthanolique à 300 mg/kg engendre durant la 2^{ème} heure une augmentation de l'inhibition de l'œdème de la patte des souris comparativement aux souris traitées par le diclofénac. (Différence très significative. $p \leq 0.01$). Cette augmentation persiste à la 3^{ème} et 4^{ème} heure (Différence hautement significative. $p \leq 0.001$ et Différence très significative $p \leq 0.01$ respectivement).

En ce qui concerne les souris traitées avec l'extrait éthanolique à 200mg/kg, leur % INH révèle une augmentation importante à partir de T4 par rapport aux souris traitées avec la référence. En effet cette différence est hautement significative ($p \leq 0.001$) à la 4^{ème} heure, et devient très significative ($p \leq 0.01$) à la 5^{ème} et 6^{ème} heures de l'expérimentation.

Cependant le traitement de l'extrait éthanolique à 100mg/kg entraine une seule augmentation distincte à la 4^{ème} heure par rapport aux souris traitées par le diclofénac (Différence très significative $p \leq 0.01$) (**Figure27**).

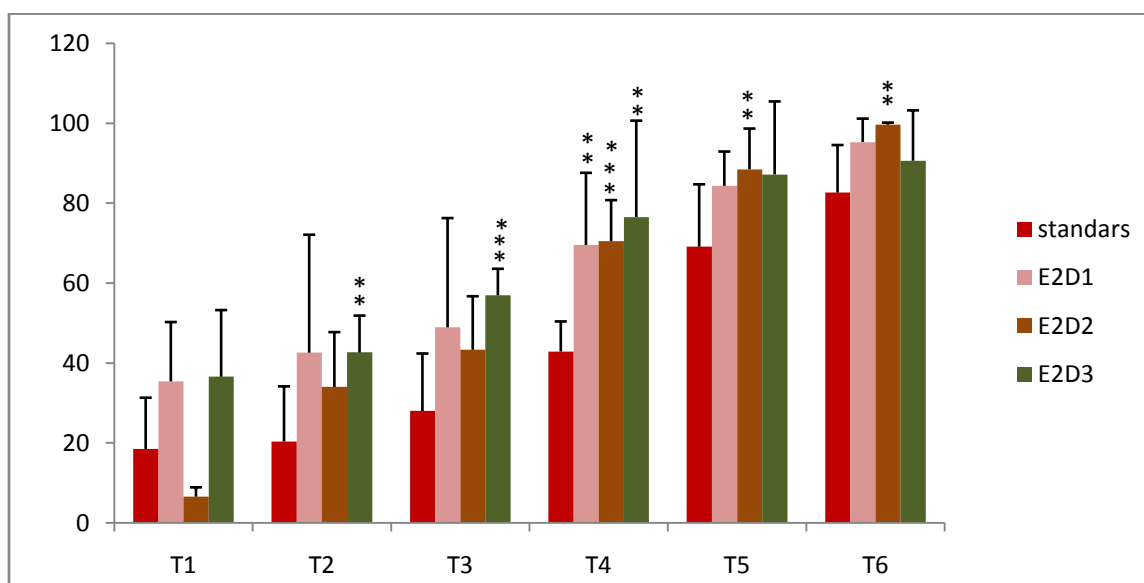


Figure 27: Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées l'extrait éthanolique avec les doses 100,200 et 300mg/kg comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac (50mg/kg). * $p \leq 0.05$;** $p \leq 0.01$;*** $p \leq 0.001$

Les traitements avec les extraits aqueux et alcoolique apparaissent évoluer parallèlement tout le long de l'expérimentation, en se basant sur le calcul du pourcentage de l'inhibition de l'œdème de la patte chez les souris traitées.

Toutefois, en comparant de près les résultats des trois doses de l'extrait aqueux avec ceux de l'extrait éthanolique, ils semblent afficher de légères différences. En effet, le %INH de l'extrait éthanolique à 100mg/kg marque une augmentation appréciable par rapport à l'extrait aqueux à la même dose au cours des trois heures après l'injection de la carragénine. Cette augmentation devient ensuite discrète durant la 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} heure de l'expérimentation.

Cependant, les résultats des souris traitées avec la dose de 200mg/kg des deux extraits, le %INH affiche des valeurs pratiquement semblables tout le long des six heures qui ont suivi l'induction de l'inflammation. Contrairement aux souris traitées avec la dose de 300mg/kg de l'extrait éthanolique qui révèlent une augmentation accentuée de %INH comparativement à l'extrait aqueux durant les cinq heures suivant l'injection de la carragénine, puis s'estompe à la 6^{ème} heure (**Figure 28**).

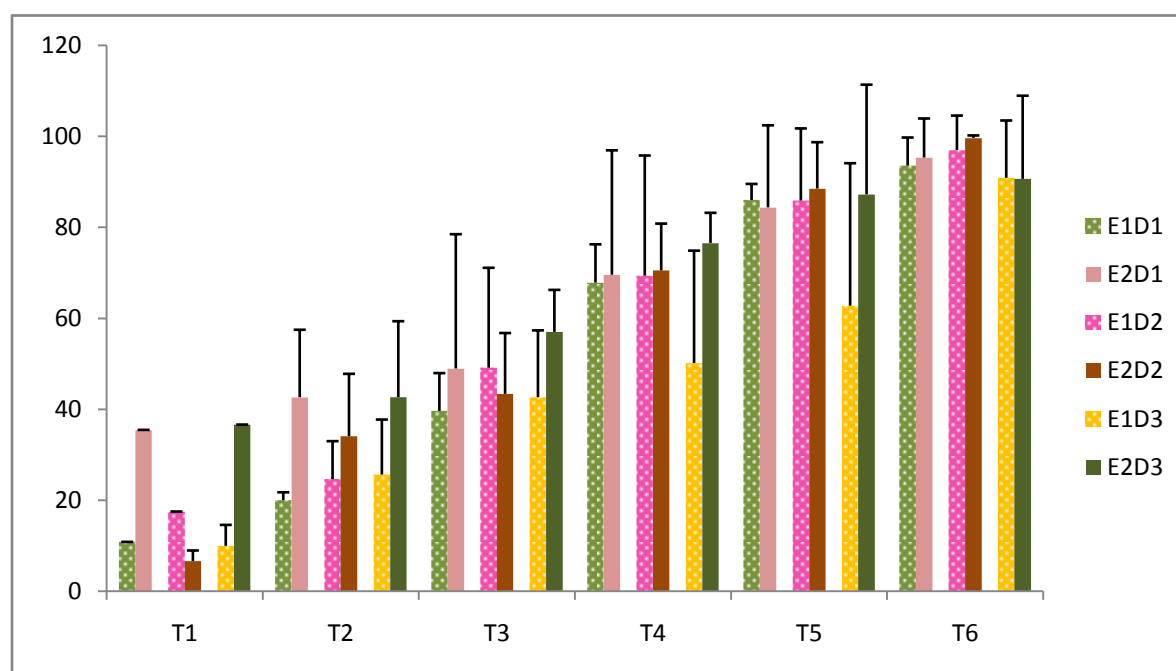


Figure 28 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées par l'extrait aqueux comparativement aux des souris traitées par l'extrait éthanolique avec les dose 100, 200 et 300 mg/kg.

V. Etude histologique

V.1 Histologie du tissu cutané sain (témoin négatif)

L'observation microscopique du tissu cutané chez les souris (témoin négatif) n'ayant subi aucune induction de l'inflammation, ni de traitement, démontre un aspect normale de la peau.

Correspondant du superficiel au profond : à un épiderme régulier avec une répartition des différentes couches (Couche cornée, couche granuleuse, corps muqueux, couche basale), un derme se constituant de fibres de collagène qui sont séparées par des fibroblastes, de la substance fondamentale et des fibres d'élastine. Ainsi qu'une couche hypodermique présentant un tissu adipeux normale (**Figure 29**).

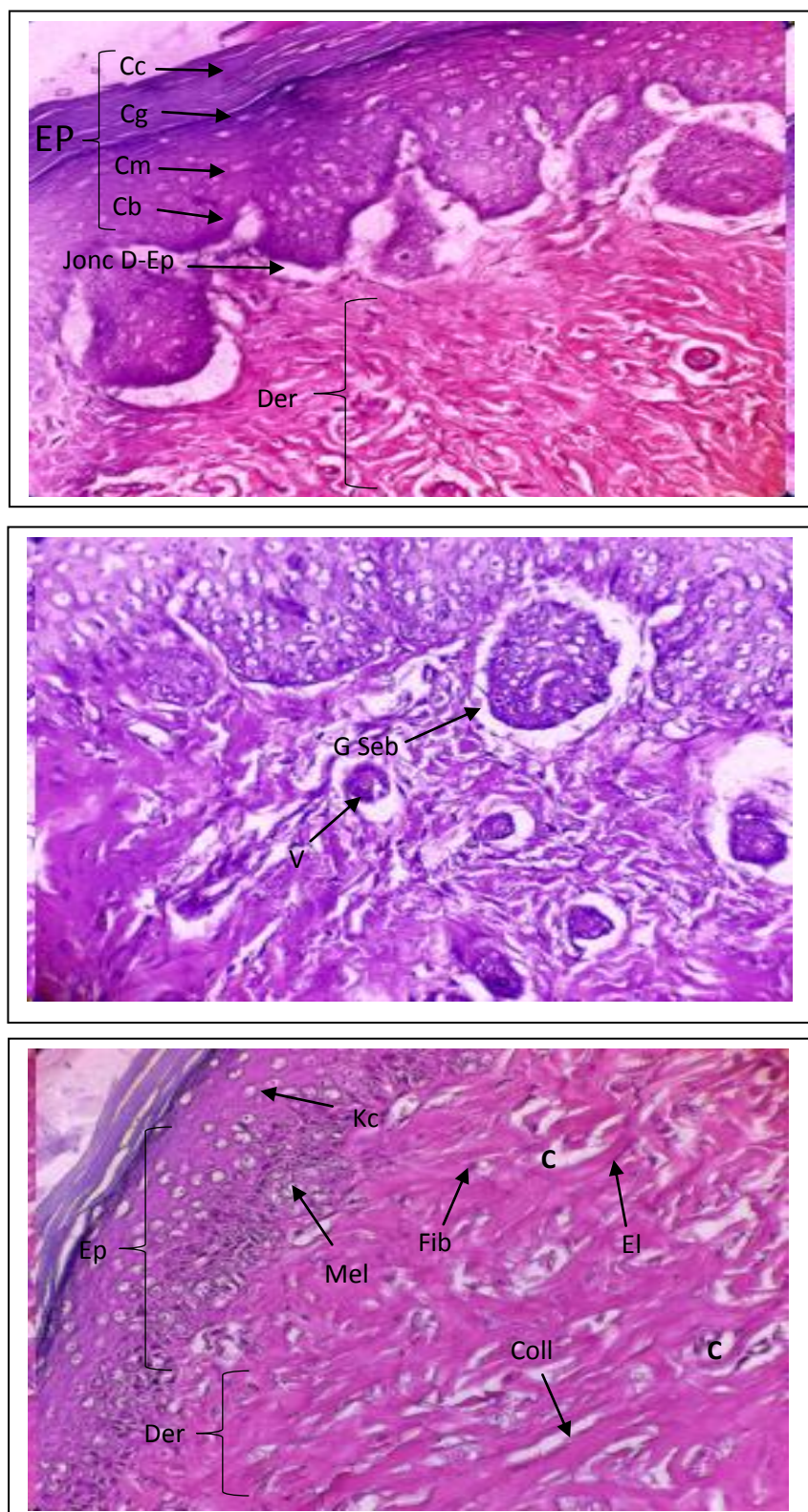


Figure 29 : Aspect microscopique de la peau chez la souris témoin négatif (Coloration hématoxyline + éosine. X40).

Ep :Epiderme. Der :Derme. Cc : Couche cornée. Cg : Couche granuleuse. Cm : Corps muqueux. Cb : Couche basale. Jonc D-Ep : Jonction (Dermo-Epidermique). G Seb : glonde sébacé. V : Vaisseaux. C : Capillaire. Coll : collagène. El : Elastine. Kc : Kératinocyte. Mel : Mélanocyte. Fib : Fibroblaste.

V.2 Histologie de tissu cutané œdémateux (Témoin positif)

Ce lot représente des souris qui ont subi une injection de la carragénine, provoquant ainsi une inflammation aigue. L'examen histologique de la peau de ce groupe de souris révèle un tissu conjonctif lâche qui correspond à un œdème au niveau du derme profond avec infiltration des cellules inflammatoires (polynucléaires) au niveau du foyer lésionnel. Cette inflammation est accompagnée également d'une dilatation des capillaires avec congestion gorgée d'hématies (**Figure 30**).

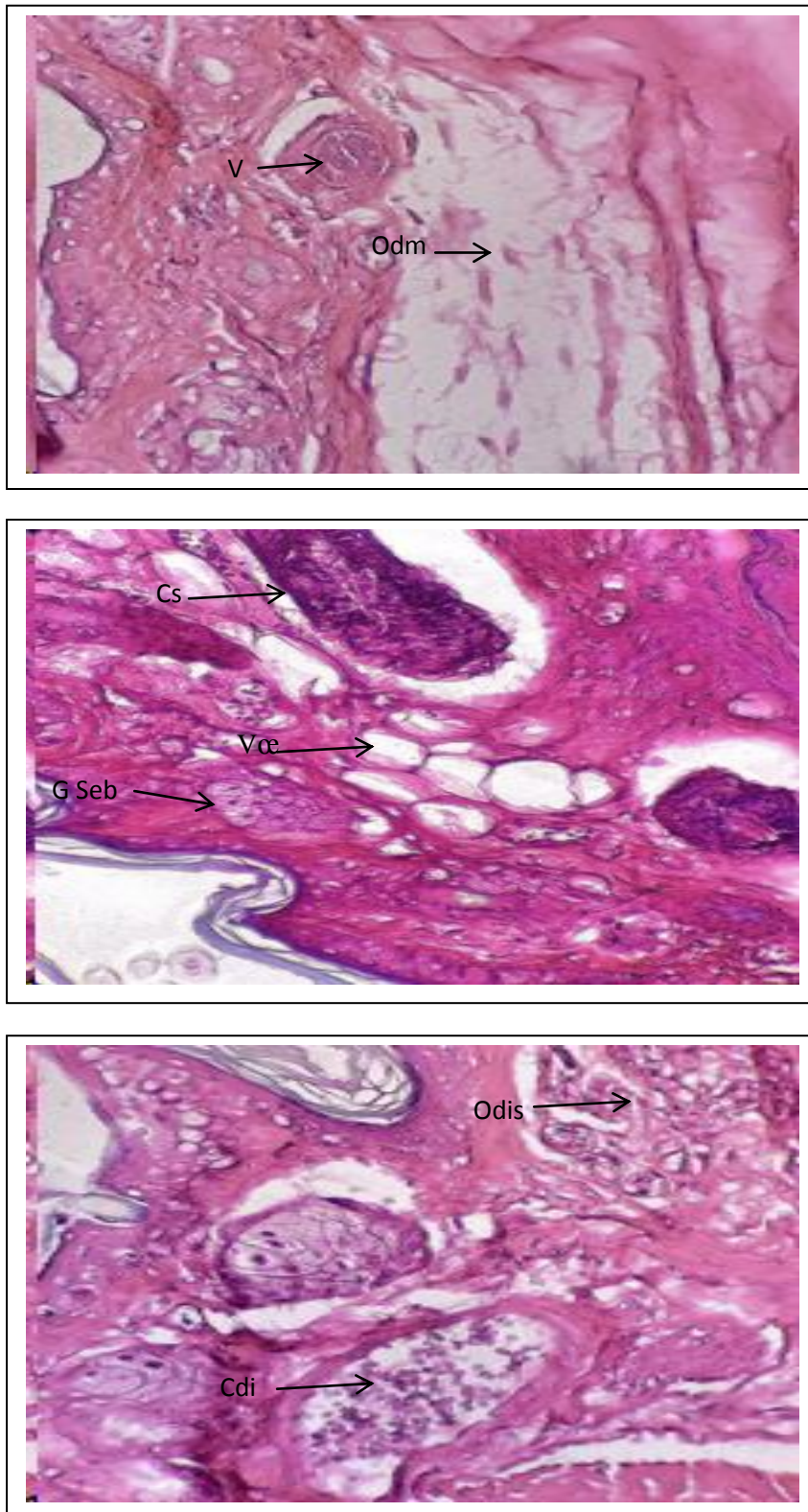


Figure 30: Aspect microscopique de la peau chez les souris témoins positifs (Coloration hématoxyline + éosine. X40).

Odm : œdème du derme moyen et profond. Cs : capillaire sanguin avec congestion gorgée hématies. G Seb: glande sébacée. V œ : vésicule œdémateuse. Cdi : capillaire dilaté avec infiltrat leucocytaire. Odis : œdème dispersé au niveau de derme profond. V : vaisseau sanguin.

V. 3 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec le Diclofénac

Les souris de ce lot ont reçu un prétraitement avec le Diclofénac (50mg/kg) après avoir subi une induction de l'inflammation au niveau de la partie sub-plantaire de la patte. Ces animaux d'expérimentation ont répondu positivement au traitement sur le plan macroscopique. Cependant l'aspect microscopique du tissu cutané démontre un œdème modéré au niveau du derme profond accompagné d'un léger infiltrat leucocytaire comparativement aux souris témoins positifs (enflammés, sans traitement). Nous remarquons également une dilatation discrète des capillaires avec atténuation des congestions (**Figure 31**).

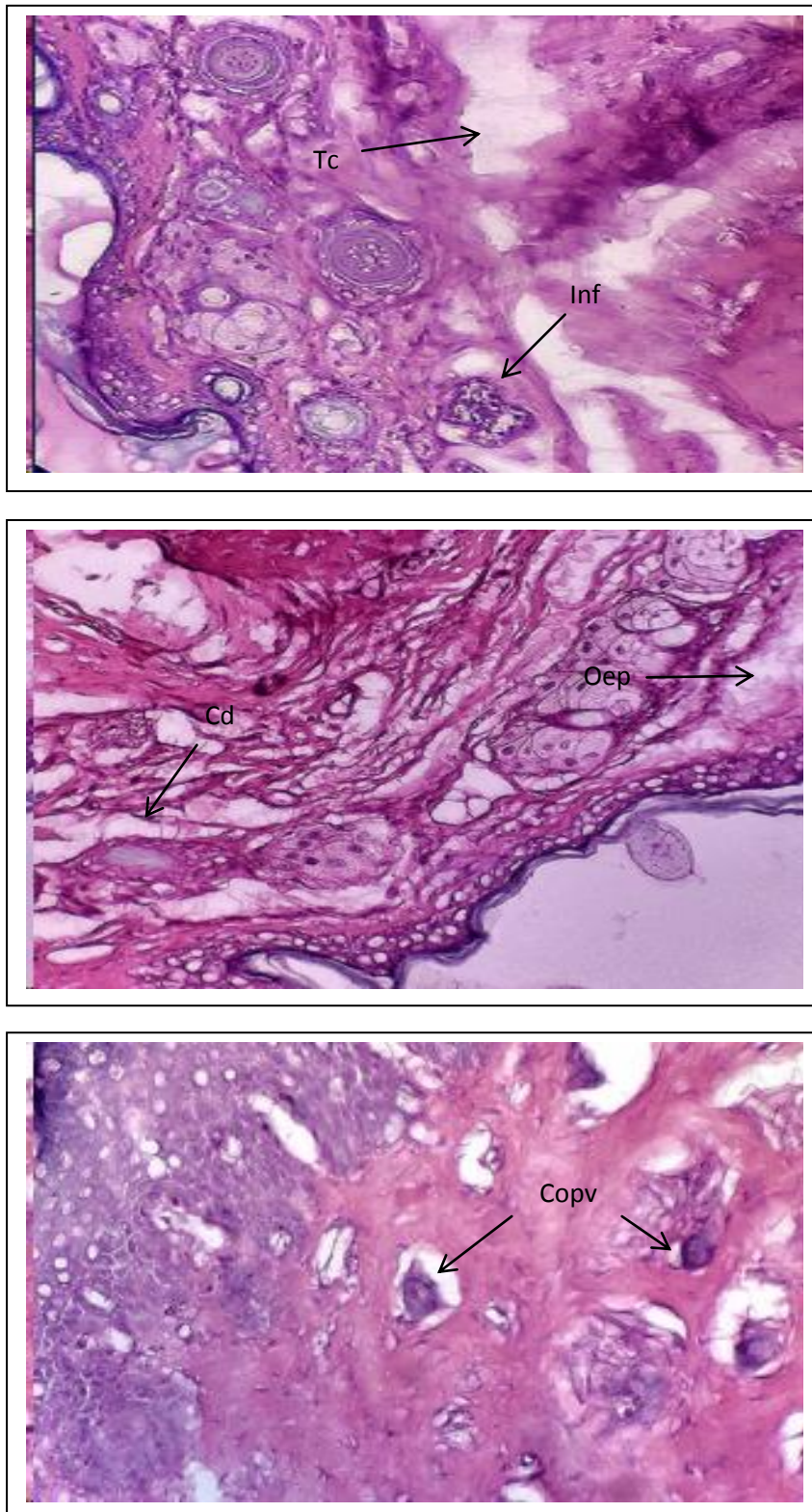


Figure 31 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec le Diclofenac (Coloration hématoxyline + éosine. X40).

Tc : tissu conjonctif lâche (œdème). Inf : infiltrat de cellules inflammatoire. Oep : œdème de la région épidermique. Cp : capillaire dilaté. Copv : congestion œdémateuse péri-vasculaire.

V.4 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de la pulpe de datte

L'étude histopathologique des tissus cutanés chez les souris traitées avec l'extrait aqueux a révélé un aspect morphologique différent selon les trois doses analysées (100, 200 et 300mg/kg P.C).

Effectivement un tissu conjonctif rencontré chez les souris traitées avec les doses 100 et 200mg/kg, présente une apparence irrégulière altérée par un œdème dispersé discrètement au niveau du derme profond. Cette inflammation modérée est accompagnée par léger infiltrat leucocytaire pré-vasculaire avec une dilatation atténuée des capillaires sanguins. Néanmoins, cette morphologie anatomopathologique semble être moins sévère que celle retrouvée chez les souris témoins positifs.

Par contre le lot de souris traitées avec la dose 300 mg/kg, démontre un aspect de la peau proche de la normale, avec une manifestation de l'inflammation plus discrète que celle retrouvée chez les souris traitées avec du Diclofénac (**Figure 32**).

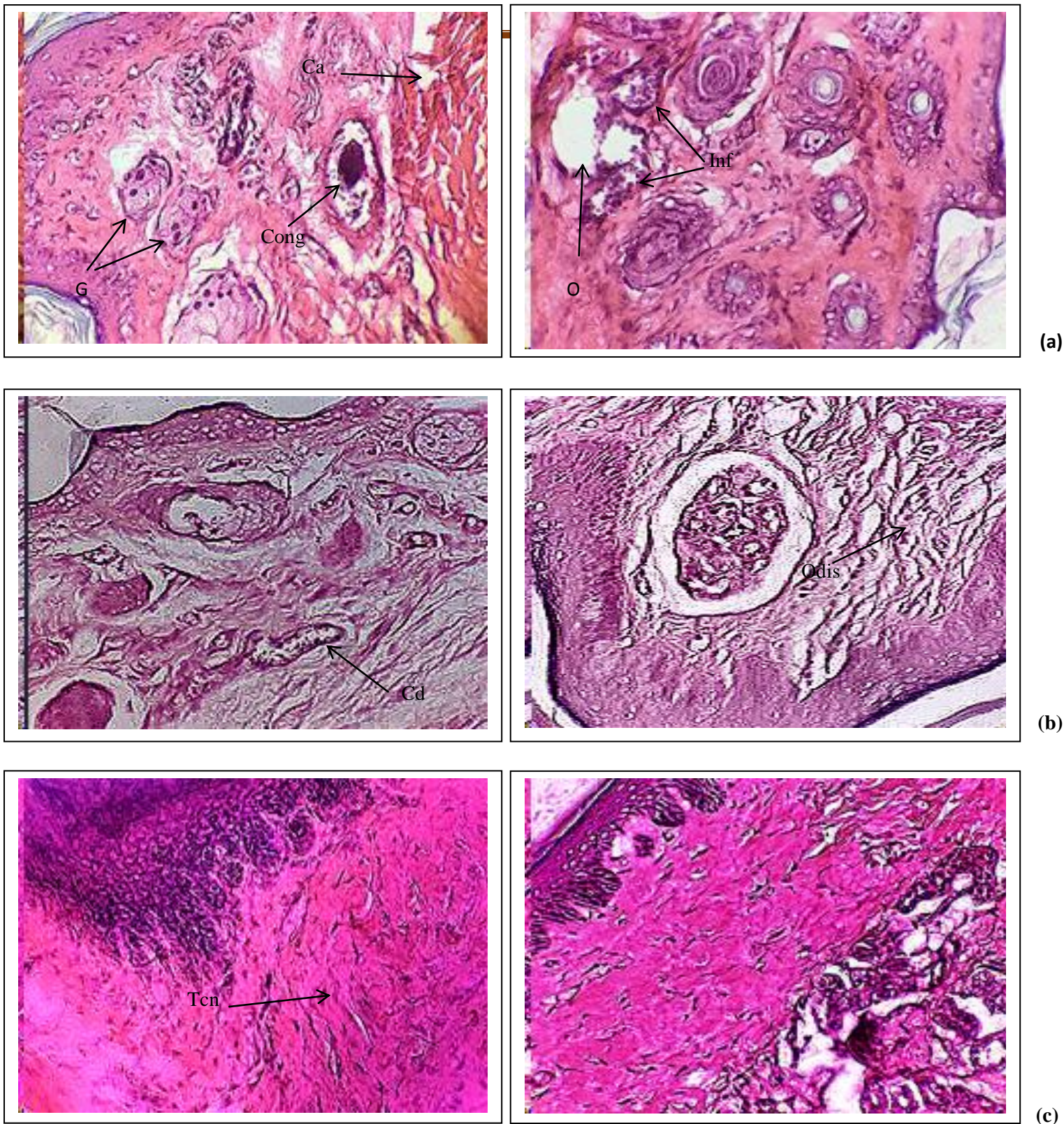


Figure 32 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait Aqueux (Coloration hématoxyline + éosine. X40). (a) : 100 mg /kg ; (b) : 200 mg /kg ; (c) : 300 mg /kg.

Conj :congestion. G :glandes. Ca :cartilage. Inf :infiltrat leucocytaire. O : œdème .Cd :capillaire dilaté .

Tcn : tissu conjonctif normal .

V.5 Histologie du tissu cutané chez les souris traitées avec l'extrait éthanolique de la pulpe de datte

Les résultats histopathologiques obtenus chez les souris traitées avec l'extrait alcoolique, démontre des manifestations de l'inflammation moins sévère que chez les souris traitées avec le Diclofénac, l'extrait aqueux et les témoins positifs.

Ces constatations sont affirmées par une présence atténuée de l'œdème au niveau du derme et une absence d'infiltrat des cellules inflammatoires chez les souris traitées avec les doses 100 et 300mg/kg. A propos de, la dose 200mg/kg, elle présente un tableau morphologique le plus proche de la normale comparativement aux souris témoins négatifs (**Figure 33**).

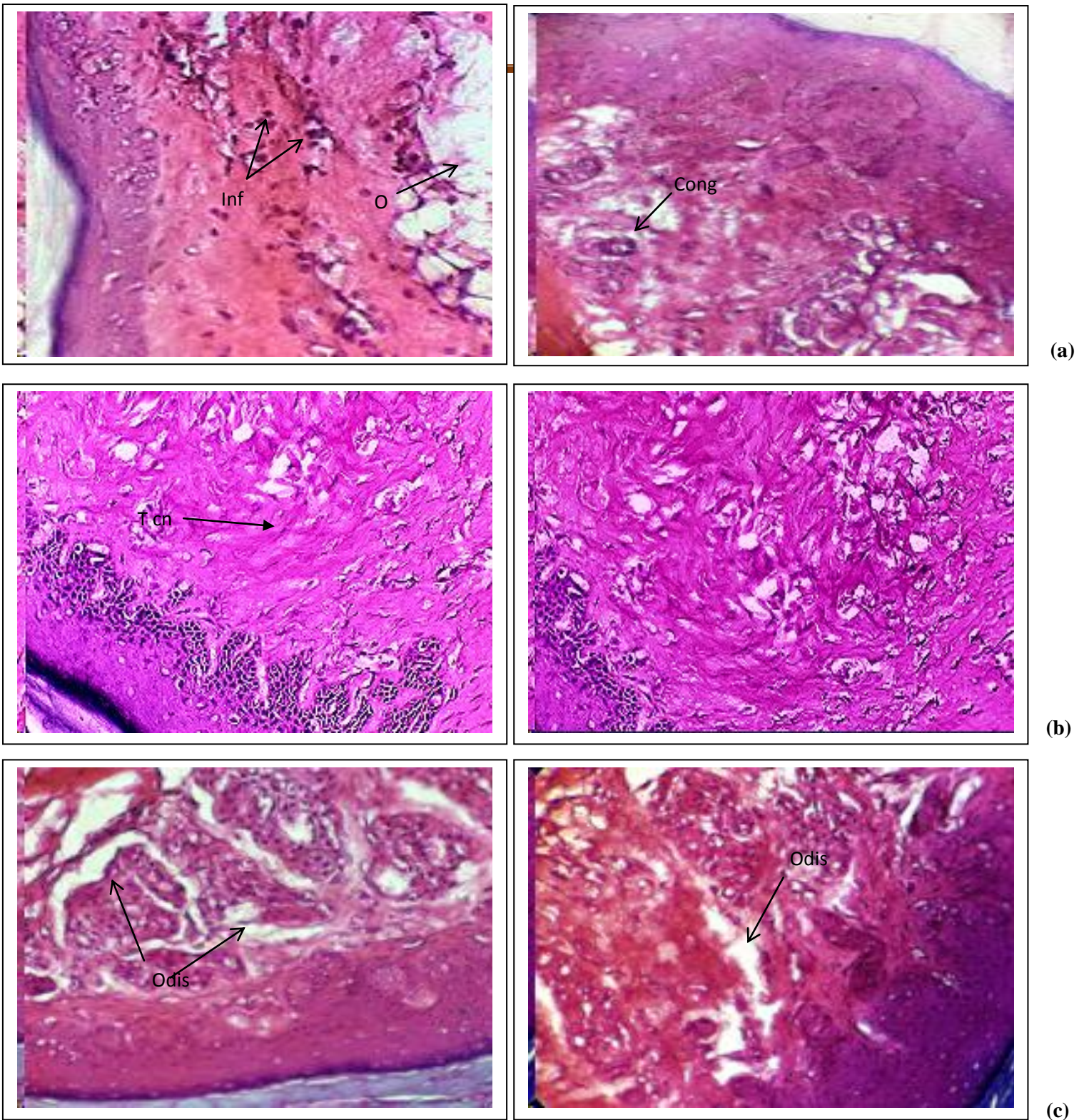


Figure 33 : Aspect microscopique de la peau chez les souris traités avec extrait éthanolique (Coloration hématoxyline + éosine. X40). **(a)** : 100 mg /kg ; **(b)** : 200 mg /kg ; **(c)** : 300 mg /kg.

Inf : infiltrat de cellules inflammatoires. Cong : congestion. Odis : œdème disséminé. Tcn : tissu conjonctif normal

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et cause des effets délétères (**Iwalewa et al., 2007 ; Medzhitov, 2010**).

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés, mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (**Das et al., 2010**). Dans le but de minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale.

L'étude que nous avons effectuée consiste à évaluer l'effet anti-inflammatoire de deux extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de dattes de la variété **Deglete Nour**, dans un cadre d'expérimentation *in vivo* (souris de souche NMRI). Les paramètres que nous avons étudiés sont : les analyses phytochimiques des extraits, les mesures du pourcentage de l'augmentation, de l'inhibition de l'œdème (AUG, INH) et une étude histopathologique.

Avant d'entamer ces paramètres, certaines caractéristiques morphologiques ont été analysées. Les résultats obtenus se traduisent par des dimensions de la pulpe de datte (**Deglet Nour**) estimées à 1.799 ± 0.072 cm de longueur et 0.902 ± 0.08 cm de largeur. Ces valeurs s'approchent de celles trouvées par **Bezato (2013)** qui a enregistré une longueur de 2,5 à 6 cm et une largeur de 1 à 2,8 cm. Par contre elles sont légèrement différentes par rapport à celles affichées par le Centre de Recherche Scientifique et Technique sur les régions Arides (CRSTRA) sur cette même variété (Longueur= 4.34cm, largeur= 1.7cm).

Le poids de 13.666 ± 1.293 g est noté pour la pulpe de dattes choisies, il s'est révélé supérieure aux résultats trouvés par **Amellal (2006)** (5,10g à 5,86g) et à ceux trouvés par **Messaïde (2007)** cette différence peut être expliquée par la diversité génétique des dattes et de son origine géographique.

De plus, après une détermination visuelle, la couleur de la datte **Déglet-Nour** étudiée est marron miel et sa consistance est demi-molle. D'après **Munier (1973)** les constatations retrouvées dans nos analyses morphologiques reflètent la bonne qualité des dattes de notre variété choisie.

Les analyses phytochimiques des extraits des plantes médicinales est une étape préliminaire et d'une grande importance, puisqu'elle révèle la présence des constituants bioactives responsables des vertus thérapeutiques.

Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques qualitatives réalisés sur les extraits de la pulpe de dattes, mentionnés dans le tableau 06, montrent que l'extrait aqueux est plus riche en composés chimiques actives que l'extrait éthanolique. Ceci confirme les travaux de **Taïba et al (2017)**. En effet l'extrait aqueux contient des tanins catéchiques, des flavonoïdes, des coumarines, des alcaloïdes, des terpenoïdes, et des saponosides avec des intensités variables par contre l'extrait éthanolique est dépourvu des flavonoïdes, des alcaloïdes, des terpenoïdes. Tandis que ces deux extraits contiennent des grandes quantités de sucres réducteurs, ce qui est trouvé par **Abou-Zeid et al (1991)**.

Les deux extraits étudiés ne renferment pas des anthocyanes. Leur absence est confirmée par l'absence de la couleur bleu avec l'ammoniac NH_4OH . On peut constater d'après ces résultats que les anthocyanes sont présents dans les dattes fraîches seulement comme a été signalé par **Al-Farsi et al (2005)**.

En ce qui concerne les testes phytochimiques quantitative l'évaluation du contenu en phénols totaux en adoptant la méthode de Folin- ciocalteu indique que, les deux extraits de la pulpe des dattes (aqueux et éthanolique) sont riches en composées phénoliques mais avec des valeurs variables en fonction des solvants d'extraction (éthanol et l'eau distillé)

Les résultats de dosage montrent approximativement que l'extrait éthanolique de la pulpe des dattes possède une teneur plus élevée en phénols totaux de 2.576 ± 0.25 mg EAG/1g de EB par rapport à l'extrait aqueux 1.314 ± 0.069 mg EAG/1g de EB. Nos valeurs obtenues sont légèrement inférieures à celles trouvées par **Mansouri et al (2005)** et **Biglari et al (2008)**, qui estiment que les dattes renferment des teneurs en polyphénols comprises entre 2 et 8,36 mg EAG/100g MF, respectivement pour des dattes Algériennes et Iraniennes. Par contre ces résultats s'approchent de celles trouvées par **Khalil et al (2002)**, et qui sont encore plus faibles de 1,8 et 2,35 mg EAG /100g MF pour les variétés Egyptiennes **Siwi et Amhat Barreveled (1993)**

Avant l'expérimentation in vivo, nous avons testé la toxicité des deux extraits aqueux et alcoolique avec les doses de 300 et 1000mg/kg en plus d'une dose limite égale à 2000mg/kg. Les résultats du comportement observés quotidiennement et jusqu'à 14 jours n'ont révélés

aucun troubles comportemental ni mortalité. Ce qu'il signifie que les extraits testés sont dépourvues de propriétés toxiques.

Dans notre étude, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire est basée sur l'estimation de l'œdème de la patte des souris induit par la carragénine, selon la méthode de **Winter et al (1962)**. La carragénine est un produit naturel qui provoque l'inflammation locale lorsqu'il est injecté dans l'aponévrose de la plante du pied (**Sen et Nag, 1991; Singh et al.,1997; Suzuki; Kishimoto; Misawa, 1996**) se manifestant par un gonflement et une rougeur.

Le produit anti-inflammatoire de référence utilisé dans notre protocole est le Diclofénac, c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le prétraitement établi par les deux extraits aqueux et alcoolique de la pulpe de dattes chez les souris, est évalué par rapport au pourcentage d'augmentation et d'inhibition de l'œdème (AUG, INH) comparativement aux souris traités par le Diclofénac et celles n'ayant reçu aucun prétraitement (Témoins positifs).

En effet, l'induction de l'inflammation par injection de la carragénine chez les souris, est précédée par un prétraitement intra-gastrique des deux extraits aqueux et alcoolique aux doses de 100, 200 et 300mg/kg, ainsi que le Diclofénac à 50mg/kg. Les mesures de l'œdème sont prises une heure avant et les six heures qui ont suivies l'injection de la carragénine.

Les résultats obtenus une heure après l'induction de l'inflammation par la carragénine montrent une augmentation importante du volume de la patte chez les souris témoins et ceux traités par rapport à l'heure qui a précédé l'injection. Cette observation prouve l'efficacité de la carragénine qui a induit un œdème localisé.

A propos des souris traitées avec le Diclofénac à 50 mg/kg, les valeurs révèlent une diminution significative du % AUG à partir de la 3^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure ($72,42 \pm 20,32$ à $9,32 \pm 6,38$) après injection de la carragénine comparativement aux souris témoins ($91,71 \pm 32,83$ à $53,74 \pm 15,89$). Cela authentifie l'action anti-inflammatoire du Diclofénac. Ces résultats sont en concordance avec les travaux établis par **Kehili et al (2016)**.

A partir de la 3^{ème} heure qui a suivi l'induction de l'inflammation, une diminution du %AUG hautement significative est également observée chez les souris traités avec l'extrait aqueux à 100, 200 et 300mg/kg jusqu'à la fin de l'expérimentation ($55,78 \pm 7,66$ à $3,75 \pm 12,31$, $46,68 \pm 12,25$ à $1,66 \pm 3,28$, $52,64 \pm 15,57$ à $4,93 \pm 3,64$ respectivement), par rapport aux souris témoins ($91,71 \pm 32,83$ à $53,74 \pm 15,89$). Ces résultats affirment l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la pulpe de datte.

Cette action antiinflammatoire est confirmée par la diminution significative du %AUG à partir de la 4^{ème} heure jusqu'à la 6^{ème} heure de l'inflammation chez les souris traitées avec l'extrait aqueux à 100mg/kg ($27,86 \pm 2.28$ à $3,75 \pm 12.31$) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac ($56,86 \pm 19.10$ à $9,32 \pm 6.39$). Cet effet est également appuyé par le %INH qui s'avère significative pour la même dose et les mêmes heures ($67,79 \pm 3.53$ à $93,51 \pm 5.20$) par rapport au groupe standard ($42,89 \pm 7.53$ à $82,6 \pm 11.88$).

Concernant l'extrait éthanolique, c'est la dose de 200mg/kg qui semble avoir un effet thérapeutique plus efficace que le reste des traitements. En effet, les valeurs du %AUG de cette dose sont significatives à partir de la 3^{ème} heure ($43,55 \pm 19.99$) jusqu'à la 5^{ème} heure ($11,96 \pm 7.18$) par rapport au standard (Diclofénac) ($72,42 \pm 19.70$ à $23,76 \pm 12$). Cependant, le %INH de la même dose thérapeutique affiche un résultat significatif à la 4^{ème} heure jusqu'à la fin de l'expérimentation ($70,49 \pm 10.38$ à $99,61 \pm 0.54$) comparativement aux souris traitées avec le Diclofénac ($42,89 \pm 7.53$ à $82,66 \pm 11.80$). Ces résultats concordent avec ceux apportés par : **Kehili et al (2016)**.

Après une analyse comparative des résultats obtenus du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte des souris traitées avec l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique. Nous constatons que l'extrait éthanolique présente un effet antiinflammatoire plus efficace que l'extrait aqueux. En effet on observe une diminution significative de l'œdème dès la 2^{ème} heure pour l'extrait éthanolique à 300mg/kg ($42,6 \pm 9.23$) par rapport au standard ($20,38 \pm 10.80$), comparativement à l'extrait aqueux qui manifeste une diminution significative de l'œdème qu'à partir de la 4^{ème} heure pour la dose de 100mg/kg ($67,79 \pm 3.53$) par rapport au standard ($42,89 \pm 7.53$)

De plus, si on observe de près les résultats entre le %INH de l'extrait aqueux et alcoolique, nous relevons dès la première heure après l'induction de l'inflammation que les valeurs du %INH à la dose de 100mg/kg sont plus élevées pour l'extrait éthanolique ($17,49 \pm 8.35$) que pour l'extrait aqueux ($10,82 \pm 1.73$), et cette différence se poursuit à la 2^{ème} et 3^{ème} heure ($24,61 \pm 21.96$ et $49,10 \pm 26.41$ par rapport à $19,98 \pm 8.32$ et $39,60 \pm 8.43$ respectivement).

Dans la mesure où aucune étude antiinflammatoire *in vivo* ne semble être réalisée préalablement sur la pulpe de dattes de la variété **deglet Nour** ou autre d'origine Algérienne, il serait dans l'impossibilité de comparer nos résultats.

Notre présente recherche a été finalisée avec une étude histopathologique de la patte des souris qui a subi une injection de la carragénine provoquant ainsi un œdème localisé.

L'analyse histologique a révélé un tissu cutané enflammé présentant ainsi un œdème au niveau du derme profond avec infiltration des cellules inflammatoires (polynucléaires) au niveau du foyer lésionnel chez la patte des souris ayant reçu une injection de la carragénine sans être traitées (témoins positifs), par rapport au tissu sain retrouvé chez les souris témoins négatifs (sans inflammation, ni prétraitement). Cette constatation microscopique confirme l'action inflammatoire de la carragénine.

A propos de la patte des souris traitées avec le diclofénac, leur examen histologique révèle une atténuation de l'œdème accompagné d'un léger infiltrat leucocytaire par rapport aux souris non traitées. Ce qui prouve que les souris ont répondu positivement au traitement antiinflammatoire.

Cependant cette atténuation de l'inflammation chez les souris standards reste plus prononcée comparativement aux souris traitées avec l'extrait aqueux à la dose de 300 mg/kg et l'extrait éthanolique à la dose de 200mg/kg. Effectivement ces deux doses thérapeutiques présentent un tableau morphologique de la peau le plus proche de la normale.

Ces résultats histologiques confirment l'action antiinflammatoire des deux extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de dattes de la variété **deglet Nour**.

Conclusion
&
Prescriptives

Dans le cadre de la médecine alternative qui présente des propriétés thérapeutiques sans effets secondaires et sans toxicité contre différentes pathologies, notre recherche s'est orientée vers l'évaluation phytothérapeutique : antiinflammatoire de deux extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de dattes Algérienne (**Deglet Nour**)

De cette étude ressort plusieurs résultats selon les paramètres étudiés :

En premier lieu, les caractéristiques morphologiques indiquent une qualité très satisfaisante du fruit du Palmier Dattier *Phoenix dactylifera* L de notre choix. Les résultats phytochimiques des deux extraits étudiés démontrent également une richesse diversifiée en métabolites secondaires notamment les flavonoïdes, les tannins catéchiques, les alcaloïdes et les saponines, sans doute garantissant les propriétés thérapeutiques de la pulpe de dattes (**Deglet Nour**). En revanche, l'extrait éthanolique de la pulpe de dattes renferme une teneur en phénols totaux plus importante que l'extrait aqueux.

En second lieu, l'évaluation de l'activité antiinflammatoire *in vivo* réalisée sur un modèle de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine n'a révélé aucun effet de toxicité pour les extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de dattes. Les résultats ont démontré également que les deux extraits étudiés présentent une action antiinflammatoire plus efficace que le Diclofénac.

Effectivement, les souris traitées avec les doses de 100 et 200 mg/kg de l'extrait aqueux présentent une augmentation significative du pourcentage de l'augmentation de l'œdème de la patte par rapport aux souris traitées avec le diclofénac. Ce même pourcentage affiche une augmentation significative entre les souris traitées avec les doses de 200, 300 mg/kg de l'extrait alcoolique et les souris traités avec la même référence.

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

L'aspect microscopique du tissu de la patte des souris traitées par le Diclofénac présente une inflammation modérée par rapport aux souris non traitées (témoins positif). Toutefois, cette inflammation semble persistante et un peu plus accentuée comparativement aux souris traitées avec la dose de 300mg/kg de l'extrait aqueux et la dose de 200mg/kg de l'extrait alcoolique.

L'ensemble des résultats obtenus selon les conditions de notre recherche nous permet de considérer les extraits aqueux et éthanolique de la pulpe de dattes de la variété **Deglet Nour** d'origine Algérienne comme étant un traitement préventif contre l'inflammation.

Différentes propositions sont envisagées en perspective afin de compléter cette étude et élargir son horizon thérapeutique. Selon le cadre phytochimique il serait recommandé de déterminer les teneurs de plusieurs métabolites secondaires, à savoir : les flavonoïdes, les tannins catéchiques et hydrolysables et les caroténoïdes. Une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) serait également intéressante afin d'identifier les composés phytochimiques des deux extraits aqueux et éthanolique de dattes.

Du point de vue de l'évaluation anti-inflammatoire des extraits de dattes, il serait certainement intéressant d'explorer :

- Des paramètres biologiques tels que : FNS, dosage de la CRP ou électrophorèse des protéines sériques.
- Etablir d'autres voies d'administration du traitement
- Tester des doses inférieures à celles étudiées dans notre recherche (< 100mg/kg)
- Confirmer nos résultats *in vivo* avec une étude *in vitro* de l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire
- Déterminer le mécanisme d'action des molécules actives contenues dans les extraits de la pulpe de datte par les méthodes de biologie moléculaire.

En fin, entreprendre plus de travaux sur les différentes activités thérapeutiques de la pulpe de dattes (**Deglet Nour**) telles que, les activités antidiabétiques, hépatoprotectrices ou neuroprotectrices.

*Références
bibliographiques*

(A)

- **Amellal-Chibane H., Noui Y., Djouab A., Benamara S., 2014.** Compositional and Morphological Characteristics of the Tissues of Three Common Dates Grown in Algeria International Journal of Biological, Veterinary, Agricultural and Food Engineering. 8 (10): 1068-1071
- **Abuharfeil N. M., Saeb El S., Yousef M. et Abdul-Karim J. S. 1999.** Effect of date fruits, (*Phoenix dactylifera* L.), on the hemolytic activity of Streptolysin O. Pharmaceutical Biology, 37: 335-339 p.
- **Al-Farsi M. A. and Lee C.Y. (2008).** Nutritional and functional properties of dates: a review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 48: 877-87.
- **Al-Qarawi A. A., Abdel-Rahman H., Ali B. H., Mousa H. M. et El-Mougy S. A. 2005.** The ameliorative effect of dates (*Phoenix dactylifera* L.) on ethanol-induced gastric ulcer in rats. Journal of Ethnopharmacology, 98(3): 313–317 p

(B)

- **Ben Abdallah, A., 1990.** La phoeniciculture. Centre de Recherche Phoenicicole Institut National de la Recherche Agronomique de Tunisie (INRAT). Page 106.
- **Brissonet f., Bouix m., Loiseau g., Russel a., Leveauj., (1994).**Le stress Compositional and Sensory Characteristics of Three Native Sun-Dried Date (*Phoenix dactylifera* L.) Varieties Grown in Oman. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 53, pp 7586-7591.
- **Con 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. Journal of Agricultural and Food Chemistry, Vol (53): pp 7592-7599.
- **Conservation des produits à humidité intermédiaire. APRIA. pp 21-28.**

(C)

- **Chaibi, N., Ben Abdallah, A., Harzallah, H., Lepoivre, P., 2002.** Potentialités androgénétiques du palmier dattier *Phoenix dactylifera* L. et culture in vitro d'anthères. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 6 (4), 201–207.

(D)

- **Das K., Tiwari R.K.S. and Shrivastava D.K. (2010).** Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. Journal of Medicinal Plants Research, 4(2); 104-111

- **Djerbi, M., 1994.** Précis de phoéniciculture. FAO, pp 192.
- **Dr Jesus Cardenas,** Directeur médical de Doctissimo, 20 juillet 2017. Doctissimo santé Révision médicale Dr Ute Hopp, PD Dr Jürg Baltensweiler ; médecine Lexique de la santé. Inflammation des poumons, Pneumonie. Office fédéral de la santé (OFS/BAG). 3003 Berne. 2018 Delphine Waquier .Avril 2017. Péricardite - Causes, symptômes, traitements .Passeport santé

(E)

- **El-Mougy S. A., Abdel-Aziz S. A., Al-Shanawany M. et Omar A. 1991.** The gonadotropic activity of Palmae in mature male rats. Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 5: 156-159 p.

(F)

- **FAO (Food and Agricultural Organizations of the United Nations) (2008),** FAO year book production, FAO Statistics Series No II 7, FAO, Rome.
- **FAO. Statistical Databases (2013):** www.FAO.org Accessed 20.01.2013.

(G)

- **Gescher A. 2004.** Polyphenolic phytochemicals versus non-steroidal anti-inflammatory drugs: which are better cancer chemopreventive agents, Journal of Chemotherapy, 16: 3-6 p.
- **Ghiaba, Z., Boukouada, M., Djeridane, A., Saidi, M., Yousfi, M., 2011.** Screening of antioxidant activity and phenolic compounds of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Algeria. Mediterr J Nutr Metab , 5:119–126.
- **Guignard J L. (2004)** -Biochimie végétale. Edition DUNOD, 2eme édition. Paris.
- **Gy S, Wélé A, Ndiaye M, Diatta W, Barbosa F S, Dièye A M, Touré M T, Bassène E, Faye B. (2008)** -Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (Annonaceae) sur l'œdème aigue de la patte de rat induit par la carragénine. Pharmacopée et Médecine traditionnelle Africaines, 15.

(H)

- **Hocman G. 1988.** Chemoprevention of cancer: selenium. The International Journal of Biochemistry, 20: 123-132 p.
- **Houghton P. J. & Raman A (1998)** - Laboratory Hand book for Fractionation of Natural Extracts. Chapman et Hall, Londres, 1ère éd.

(J)

- **JM Punter**, Dictionnaire des termes et techniques de radiologie conventionnelle: A l'usage des manipulateurs de radiologie générale, Springer Science & Business Media, 1 juin 2002 - 369 pages.

(K)

- **Karawya M S, Nagwa M A, Hifnawy M S, Al-Okbi S Y, Mohamed D, El-Anssary A A.** (2010) -Phytochemical Study and evaluation of the anti-inflammatory activity of some medicinal plants growing in Egypt, Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences 18:4,
- **Khan S, Mehmood M H, Anita Naushir A, Fahad Shabbir A, Dar A, Gilani A H.** (2011) - Studies on anti-inflammatory and analgesic activities of betel nut in rodents. Journal of Ethnopharmacology 135,
- **Kindt T J, Goldsby R, Osborne B A.** (2007) -Immunologie. Edition W&H . Lafuente A, Guillamon E, Villares A, Rostagno M A, Martinez J A. (2009) -Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflammation Research review, 58:537–552,

(L)

- **Lakshmi T, Geetha R V, Anitha R.** (2012) -Crataegus oxycantha linn commonly known as hawthorn. International Journal of PharmTech Research. A Scientific Review. ISSN : 0974- 4304. Vol.4, No.1,
- **Long S R., Carey R A., Crofoot R M., Proteau P J., Filtz T M.** (2006) -Effect of hawthorn (Crataegus oxycantha) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay. Edition Elsevier.
- **Lucienne A D.** (2010) -Les plantes médicinales d'Algérie. Edition BERTI. 2ème édition . Alger.

(M)

- **MUNIER P., (1973).** Le palmier dattier. Techniques agricoles et productions tropicales Ed. Larousse, Paris: 221p

(N)

- **Nserm** (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), Dossier réalisé en collaboration avec P. Desreumaux, février 2016, www.inserm.fr [Consulté le 19 juillet 2017]

(R)

- **Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N.** (2011) -La brûlure : une pathologie inflammatoire. Edition Elsevier.
- **Raymondjean M.** (2007) -Les mécanismes de l'inflammation périphérique. Edition Elsevier. p21 Rotelli A E, Guardia T, Juárez A O, Rocha N E, Pelzer L E. (2003) - Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. Pharmacological Research 48.
- **REVIEWREVIEW Rousselet M C, Vignaud J M, Hofman P, Chatelet F P.** (2005) - Inflammation et pathologie inflammatoire. Edition AFECAP.
- **Robard K. et Antolovich M.** 1997. Analytical chemistry of fruit bioflavonoids. Analyst, 122: 11-34 p.
- **Roberts M. E.** 1963. Antiinflammation studies. II. Antiinflammatory properties of selenium. Toxicology and Applied Pharmacology, 5: 500-506 p.
- **Roux D.** (2009) -Les nouvelles plantes qui soignent. Edition alpen. Manaco.
- **Russo-Marie F, Peltier A, Polla BS.** 1998. L'inflammation. Paris: John Libbey Eurotext.

(S)

- **Salah A. et Al-Maiman.** 2005. Effect of date palm (Phoenix dactylifera) seed fibers on plasma lipids in rats. Journal of King Saud University, 17: 117-123 p.
- **Sallal A. K et Ashkenani A.** 1989. Effect of date extract on growth and spore germination of Bacillus subtilis. Microbios, 59(240-241): 203-210 p.
- **Sanogo R, Maiga A, Diallo D.** (2006) -Activité analgésique et anti-inflammatoire des extraits de Maytenus Senegalensis, Stereospermum Kuntrianum et Tricrila EmeticAa utilisées dans le traitement traditionnelle des dysenteries au Mali , Pharm. Méd. Trad. Afr. Vol. XIV.
- **Schnebelen A B , Goetz P.** (2007) -A propos de quatre plantes sédatives dans le traitement du stress féminin. Phytothérapie

- **Sen, T.; Nag C. A.K.** Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indica* root extract 1. of *Ethnopharmacology* 1991; 33: 135-141.
- **Shraideh Z. A., Khaled H., Abu-Elteen. et Sallal A. K. J. 1998.** Ultrastructural effects of date extract on *Candida albicans*. *Mycopathologia*, 142: 119-123 p.
- **Subarnas A. et Wagner H. 2000.** Analgesic and anti-inflammatory activity of the proanthocyanidin shelleagueain A from *Polypodium feei* METT. *Phytomedicine*, 7: 401-405 p.
- **Surh Y. J. 2003.** Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*, 3(10): 768-780 p.

(T)

- **Thompson D, Pepys MB, Wood S.** 1999. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine *Structure* 7(2):

(V)

- **Villiamier F.** 1989. La C réactive protéine. Paris: Faculté de Pharmacie de Paris V.
- **Volanakis J.** 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function *Mol Immunol* 38(2-3):

(W)

- **Weill B, Batteux F.** 2003. Immunopathologie et réaction inflammatoire. Bruxelles: De Boeck
- **Wollner A, Cohen R.** 2007. Utilisation des tests de dépistage rapide du streptocoque A dans les infections inhabituelles à streptocoque du groupe A. *Arch Ped* 14(6):527-8.

Annexes

Annexe 01 : Composition de l'aliment (EPE Groupe Avicole de l'Ouest) : Céréales, tourteaux de soja, calcaire, phosphate, sel, acides aminés, oligo-éléments, polyvitamines antioxydant, anticoccidien, facteur de croissance (antibiotiques).

Annexe 02 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris non traitées (témoins positifs) et les traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C

MOYENNE	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Témoin	99,75± 32.99	101,10± 28.02	91,71± 32.83	85,49±23.14	76,94 ± 23.14	53,75± 15.89
standard	90,03±23.37	86,83 ±19.88	72,42± 20.32	56,86± 19.10	23,76±12.00	9,32± 6.39
E1D1	101,83±7.04	80,90 ±8.31	55,78±7.66	27,86±2.28	10,73± 4.12	3,75± 12.31
ED2	90,92± 14.44	76,22 ± 22.20	46,68± 12.25	26,22± 13.55	10,90± 5.85	1,66± 3.28
E1D3	92,37 ± 7.31	75,19 ± 12.21	52,64±15.57	42,64 ±21.12	28,68 ± 24.10	4,93± 3.64

Annexe 03: Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) chez les souris non traitées (témoins positifs) et les traitées par le Diclofénac (50mg/kg) et l'extrait éthanolique avec les doses 100, 200 et 300mg/kg P.C

MOYENNE	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Témoin	99,75± 32.99	101,10 ± 28.06	91,71± 23.83	85,49± 19.64	76,94± 23.14	53,75 ± 15.89
standard	90,03 ±23.37	86,83± 19.88	72,42± 19.70	56,86± 19.10	23,76± 12	9,32± 6.39
E2D1	85,94± 19.75	54,01±22.51	43,55 ±19.99	24,56 ±13.95	11,96±7.18	2,79 ±3.13
E2D2	100,71±12.53	74,11±11.08	49,84±4.59	24,45±8.38	7,75±6.12	0.36±0.26
E2D3	89,25 ±32.17	71,21 ±19.91	49,55 ±18.29	17,65±13.69	7,26±4.41	3,96 ±4.45

Annexe 04 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) des souris traitées avec le diclofénac et l'extrait aqueux avec les doses 100, 200 et 300mg/kg

MOYENNE	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Standards	18,52±12.83	20,38±13.8	28,02±14.38	42,89±7.53	69,1±15.59	82,6±11.88
E1D1	10,82±1.73	19,98 ±8.32	39,60±8.43	67,79±3.53	85,96 ±6.18	93,51±5.20
E1D2	17,49±8.35	24,61±21.96	49,10 ±26.41	69,33±15.85	85,84±7.31	96,91±6.25
E1D3	9,95 ±4.60	25,63 ±12.8	42,60 ±14.70	50,12±24.74	62,72±31.3	90,83±12.60

Annexe 05 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte (%INH) des souris traitées avec le diclofénac et l'extrait éthanolique avec les doses 100,200 et 300mg/kg

MOYENNE	T1	T2	T3	T4	T5	T6
standars	18,52±12.83	20,38±10.80	28,02±14.38	42,89±7.53	69,12±15.59	82,66±11.80
E2D1	35,43±14.84	42,60±29.51	27.3 48,93±	69,54±18.06	84,33±8.59	95,28±5.87
E2D2	6,60±2.33	34,04±13.72	43,35±13.38	70,49±10.38	88,48±10.19	99,61±0.54
E2D3	36,6±16.66	42,6 ±9.23	56,8± 6.61	76,53±24.12	87,19±18.26	90,62±12,66