



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

N° de série :

N° d'ordre :

Département : Biologie Animale.

قسم : بيولوجيا الحيوان.

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire.**

L'intitulé:

**Etude de quelques effets biologiques de l'extrait *Phoenix dactylifera L*  
(variété de TOLGA).**

**Présenté et soutenu par :** *MOKRANE Meriem*

**Le :** 18/07/2019

*SAYOUD Samah*

*TELDJOUNE Amira*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** *MECHATI Chahinez* (M.A.A - UFM Constantine).

**Rapporteur :** *KEHILI Housseem Eddine* (M.C.B - C U Tissemsilt).

**Examineurs :** *MESSAOUDI Sabar* (M.A.A- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2018 - 2019*

*Merci Allah (mon dieu) de m'avoir  
donné la capacité d'écrire et de réfléchir.*

*La force d'y croire, la patience d'aller  
jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes  
mains vers le ciel et de dire*

*"Ya Karim ya Rahim"*



### **Remerciement**

*Nous remercions d'abord "DIEU" qui nous garde et nous donne la force et la volonté pour réaliser et achever ce modeste travail.*

*A l'occasion de la finition de la rédaction de notre mémoire, nous remercions notre encadreur Mr.KEHILI,*

*qui par ses remarques pertinentes, par une infinie patience et par ses bons conseils nous aidé efficacement a réalisé ce travail.*

*Je remercie Mlle. Mechati et Mr.Messaoudi , pour Avoir accepté de présider mon jury, et surtout sans oublier le chef du département de biologie animale Mr.Madassi*

*Nous remercions également tous nous enseignants du département de biologie animale, qui nous ont soutenus durant toutes nos années d'études universitaire.*

*J'exprime aussi ma gratitude à Professeur KABOUCHE. Z qui me permettant d'utiliser matériel de son laboratoire.*

*Mes vifs remerciements s'adressent famille **SAYOUD** et **TELDJOUNE** et **MOKRANE***

*Enfinement, un grand remerciement à toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



## **Dédicaces**

**Je dédie ce mémoire à ...**

*Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes*

*Études et m'inspiré les bons pas.*

*Mes chers parents Mohammed et Amel, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chères sœurs Chaima , Omaima, Rhofrane pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A mes chers frères Nadji et Jihade pour leur appui et leur encouragement,*

*A mon marie Abd Raouf*

*A mes plus chère collègue Sameh et Merieme*

*A toute mes amies Hiba, Amel, Inasse , Somiya... pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Tout ma famille, Teldjounne et Saidani et à ma nouvelle famille Boulkzaze.*

*A mon directeur de recherche Dr: KEHILI.H*

*À tous mes collègues de promotion de **master 2019**.*

*Et tout ce qui m'a encouragé tout au long de mes études.*

***Merci d'être toujours là pour moi.***

*Mira*





## **Dédicace**

### **Je dédie ce mémoire à ...**

*Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout  
au long de mes*

*études et m'inspiré les bons pas.*

*A ma fleur de mes espérances, la source de la tendresse à la plus  
personne, à ma mère YAMINA, je te dis que tu resteras toujours la  
plus adorable dans ma vie. Que dieu la bénir.*

*A celui qui a sert que donner l'espoir et le courage nécessaire  
pendant mon long trajet d'étude, à mon père ABD LKADER, je vous  
estime fort ainsi que je vous aime.*

*A mes chères sœurs IBTISSAM et RANYA, MANA, qui mon  
encouragées, qui mon données la force et la volonté de surmonter  
tous les obstacles et les difficultés.*

*A mes chères frères HOUSSAM et BADRO. Pour leurs amours et  
leurs encouragements.*

*À mon fiancé BADR EDDINE .*

*tout ma famille. SAYOUD ET MIMOUNE . et à ma nouvelle famille*

*BOULMOKH .*

*A mes amies plus chères AMIRA et MERIEM et FERIAL*

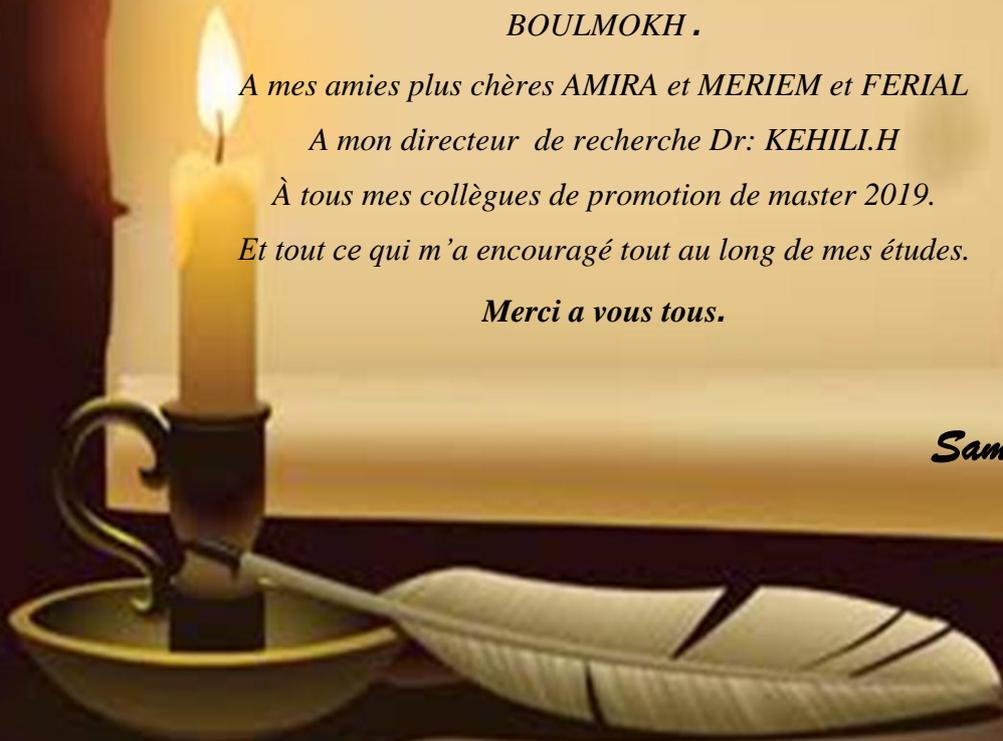
*A mon directeur de recherche Dr: KEHILI.H*

*À tous mes collègues de promotion de master 2019.*

*Et tout ce qui m'a encouragé tout au long de mes études.*

**Merci a vous tous.**

**Samah**





### *Dédicace*

#### *Je dédie ce mémoire à ...*

*Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin  
tout au long de mes études et m'inspiré les bons pas.*

*A ma mère : « Louiza », la tendresse, la sympathie et le sacrifice,  
qui m'a toujours orienté pour le meilleur*

*Amon père : « Hamid » qui m'a inculqué le courage, l'espoir et  
m'a permis d'atteindre mes objectifs, il a été  
d'un grand secours par son soutien et sa présence  
pendant les moments difficiles.*

*A mes chers sœurs : Asma, Manel et Maya*

*A mes chers frères : Doudou, Aymen*

*A tous mes chères amies Amira et Sameh*

*A mon encadreur de recherche Mr Kehili*

*A tous mes collègues de promotion 2019*

*A tous ceux que j'aime*

*A tous un grand Merci*

*Meriem*





# Résumé

---

## Résumé

La production mondiale de dattes est d'environ 7 million de tonnes par année. Cela place la datte au 5ème rang des fruits les plus produits dans les régions arides et semi-arides (FAO, 2010). L'objectif de cette étude était d'évaluer *in vivo* et *in vitro* respectivement les effets biologiques de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA.

La toxicité de l'extrait a été testée suivant la méthode "up and down" qui repose sur l'administration d'une dose « Limite » à des animaux et les suivie pendant 12 jours. L'activité immunomodulatrice des extraits utilisant le test de l'épuration sanguine d'une dose de carbone colloïdale. Les activités antioxydants ont été mesurées par détermination spectrophotométrique du glutathion à partir de l'homogénat du foie. Une autre étude a été effectuée sur l'activité anti-inflammatoire aigue et chronique induite par le formaldéhyde au niveau de la patte de la souris en comparant avec un médicament AINS (Diclofinac) qui est utilisé comme référence.

Les résultats montrent que l'extrait du *Phoenix dactylifera.L* ne présente aucun effet toxique à la dose de 2000mg/kg, aussi nous avons constaté que l'extrait est augmenté l'activité phagocytaire du system SER et la libération du GSH à partir du foie. Le taux de clairance du carbone a été significativement plus rapide lors de la concentration de 100 mg / kg lorsqu'il est comparé aux deux concentrations 150 et 200mg/kg ( $P < 0,05$ ), mais la libération du GSH du foie est significativement plus élevée à la concentration de 200mg/kg lorsqu'il est comparé aux deux concentrations 100 et 150 mg / kg ( $P < 0,05$ ). Par ailleurs, les extraits de *Phoenix dactylifera.L* étudiés révèlent un effet sur l'inflammation induit par le formol présentée par une diminution significative de la taille de l'œdème. Les résultats ont été nettement très proche entre le groupe traité avec l'extrait et le groupe traité par le Diclofenac. En conclusion, les résultats de ces travaux affirment que, La plante médicinale *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA" est une source prometteuse d'agent immunostimulant, antioxydants et anti inflammatoire ce qui est expliqué par la nature des composés présents dans cette plantes tel que: les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines, les terpénoïdes, les composés phénoliques et les vitamines qui sont potentiellement intéressants pour leur propriétés biologiques.

## Mots clés

*Phoenix dactylifera L*, activité immunomodulatrice, glutathion (GSH), inflammation, antioxydants, Anti-inflammatoire

## **Abstract**

World production of dates is about 7 million tonnes per year. This makes dates the 5th most widely produced fruit in arid and semi-arid regions (FAO, 2010). The objective of this study was to evaluate in vivo and in vitro respectively the biological effects of the extract of *Phoenix dactylifera.L* variety of TOLGA.

The toxicity of the extract was tested using the "up and down" method, which is based on the administration of a dose "Limit" to animals and followed them for 12 days. The immunomodulatory activity of extracts using the blood purification test of a colloidal carbon dose. Antioxidant activities were measured by spectrophotometric determination of glutathione from the homogenate of the liver. Another study was performed on the acute and chronic anti-inflammatory activity induced by formaldehyde in the mouse leg by comparing it with an NSAID drug (Diclofenac) that is used as a reference.

Our results show that the extract of *Phoenix dactylifera L* has no toxic effects at the dose of 2000mg/kg, so we found that the extract is increased the phagocytic activity of the SER system and the release of GSH from the liver. The rate of carbon clearance was significantly faster at the 100 mg / kg concentration when compared to both 150 and 200 mg / kg concentrations ( $P < 0.05$ ), but the release of GSH from the liver is significantly higher at the 200 Mg / kg concentration when compared to both 100 and 150 mg / kg concentrations ( $P < 0.05$ ). In addition, the *Phoenix dactylifera* extracts studied reveal an effect on formalin-induced inflammation presented by a significant decrease in the size of the edema. Our result was clearly very close between the group treated with the extract and the group treated with Diclofenac.

In conclusion, the results of this work affirm that, the medicinal plant *Phoenix dactylifera.L* variety of TOLGA is a promising source of immunostimulant, antioxidants and anti-inflammatory agents which is explained by the nature of the compounds present in this plant such as: flavonoids, alkaloids, saponins, terpenoids, phenolic compounds and vitamins which are potentially interesting for their biological properties.

## **Key words**

*Phoenix dactylifera L*, immunomodulatory activity, glutathione (GSH), inflammation, antioxidants, Anti-inflammatory.

## ملخص:

يبلغ الإنتاج العالمي للتمر حوالي 7 ملايين طن سنويًا. ولهذا فهي تحتل المرتبة الخامسة بين أكثر الفواكه المنتجة في المناطق القاحلة وشبه القاحلة (منظمة الأغذية والزراعة، 2010).. الهدف من دراستنا التجريبية هو تقييم الأثار البيولوجية لمستخلص التمر الجزائري. "*Phoenix dactylifera. L*" مجموعة متنوعة من تولغا في الجسم الحي وفي المختبر على التوالي.

تم اختبار سمية المستخلص وفقًا لطريق "up and down" التي تستند على إعطاء جرعة "الحد" الى الحيوانات و نقوم بمتابعتهم لمدة 12 يومًا. يتم تقييم النشاط المناعي للمستخلص باستخدام تقنية التخلص من جزيئات الكربون من الدم ، وتم قياس أنشطة مضادات الأكسدة عن طريق التحديد الطيفي للجلوتاثيون المختزل من الكبد. وقد أجريت دراسة أخرى على نشاط مضاد للالتهابات الحاد والمزمن بفعل الفورمالديهايد على مستوى قدم الفار وذلك بالمقارنة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (ديكلوفيناك) الذي يستخدم كمرجع.

من النتائج المتحصل عليها ان التمر الجزائري *Phoenix dactylifera.L* المستخدم في هذه الدراسة ليس له تأثير سام عند جرعة 2000 مغ / كغ حيث عمل هذا المستخلص على زيادة نشاط البلعمة لنظام SER و زيادة تحرير GSH المختزل في الكبد. حيث كان معدل التخلص من جزيئات الكربون أسرع بكثير عند تركيز 100 مغ / كغ عند مقارنته مع التراكيز الأخرى 150 و 200 مغ / كغ ، وكانت كمية افراز GSH المختزل في الكبد أعلى عند تركيز 200 مغ / كغ عند مقارنته مع التراكيز 100 و 150 مغ / كغ. ( $P < 0.05$ ) علاوة على ذلك ، فإن مستخلص التمر الجزائري الذي تمت دراسته يكشف عن وجود تأثير على الالتهاب بفعل formol حيث يكون هناك انخفاض معنوي في حجم قدم الفئران. حيث كانت نتائج المجموعة المعالجة عن طريق المستخلص متقاربة بشكل واضح مع نتائج المجموعة التي عولجت بمضاد الالتهاب (ديكلوفيناك الصوديوم).

وفي الختام ، تؤكد نتائج هذا العمل على أن النبات الطبي *Phoenix dactylifera.L* المجموعة المتنوعة من "TOLGA" هو مصدر من المنشطات المناعية ومضادات الأكسدة والعوامل المضادة للالتهابات التي تفسرها طبيعة المركبات الموجودة في هذه النباتات. : مركبات الفلافونويد ، فلويدات ، سابونين ، تريبنويد ، مركبات فينولية و فيتامينات قد تكون ذات أهمية لخصائصها البيولوجية.

## كلمات مفتاحية

التمر الجزائري *Phoenix dactylifera.L* ، نشاط مناعي ، جليثاسيون GSH، التهاب، مضادات الاكسدة ، مضادات التهاب

# *Liste des abréviations*

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AIS** : Anti-inflammatoires stéroïdiens

**Ag**: Antigène

**ANOVA**: Analysis of Variance

**BBC** : Le bleu de coomassie

**CD** : classe de différenciation

**CFU-GM** : Pour colonyforming unit – granulocyte monocyte

**COX** : Cyclooxygénases

**CSF** : Colonystimulatingfactors

**DO** : Densité optique

**DSA**: Direction des services agricoles

**DTNB** : L'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque

**EDTA** : Ethylène-diamine-tétraacétique acide édétique

**EOA** : Espèces oxygénées activée

**ERO** : Espèce réactives de l'oxygène.

**FAO**: Food and agriculture organization of the unitednations

**GPx** : Glutathion peroxydase.

**GR** : Glutathion réductase ou globule rouge

**GSH** : Glutathion réduit

**GSSG** : Glutathion oxydé.

**H2O2**: Peroxydase d'hydrogène.

**IAH**: International academy for homotoxicology

**IFN- $\gamma$** : Interferon  $\gamma$

**IL** : Interleukine

**iNOS** : Inducible nitric oxide synthase

**IP** : protéine induite

**LT** : Leucotriène

**MCP** : Monocyte Chemoattractant Protéine

**MEC**: Matrice extracellulaire

**MIP-1alpha** : Protéines inflammatoires macrophages-1 alpha.

**Na Cl** : Chlorure de sodium

**NADPH** : Nicotinamide dinucléotide phosphate.

**NOX** : NADPH oxydase

**OECD** : L'organisation de la coopération économique et développement

**PAF** : Facteur d'agrégation plaquettaire.

**PG** : Prostaglandine

**PH** : Potentiel hydrogène

**PNN** : Polynucléaires neutrophils

**RL** : Radical libre.

**RLO**: Radical libre oxygénée.

**ROS**:Reactive oxygen species.

**SPSS**: Statistical Package for Social Science

**SRE** : Système réticulo-endothélial

**TBS** : Tert-butyldiméthylsilyle

**TGF** : facteur de croissance transformant.

**TNF**: Tumor Necrosis Factor.

# *Liste des illustrations*

## Liste Des Figures

<b>Figure 1:</b> Classification des immunomodulateurs .....	10
<b>Figure 2:</b> Représentation schématique du processus de phagocytose .....	13
<b>Figure3:</b> Origine des différents radicaux libres oxygénés et les EOA .....	15
<b>Figure 4:</b> Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants .....	18
<b>Figure 5:</b> Schéma du fonctionnement de Glutathion peroxydase (GPx) et réductase.....	21
<b>Figure 6:</b> Pyramide des systèmes de défenses antioxydants .....	21
<b>Figure7:</b> La réponse inflammatoire. ....	22
<b>Figure 8:</b> L'articulation inflammatoire.....	33
<b>Figure 9:</b> Le model animale utiliser dans l'expérience (souris).....	35
<b>Figure 10:</b> Le matérielle utiliser dans l'expérience. ....	37
<b>Figure 11:</b> Injection intra-péritonéale des souris .....	40
<b>Figure12:</b> Prélèvement de sanguin .....	41
<b>Figure 13:</b> L'injection de formaldéhyde 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte de souris .....	44
<b>Figure 14:</b> administration par voie orale .....	46
<b>Figure 15:</b> Mesure du diamètre de la patte arrière droite de souris à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital .....	47
<b>Figure 16:</b> effet de l'extrait de <i>Phoenix dactylifera .L</i> sur l'activité phagocytaire.....	47
<b>Figure 17:</b> effet de l'extrait de <i>Phoenix dactylifera .L</i> sur taux de clairance du carbone $\frac{1}{2}$ .....	48
<b>Figure 18:</b> effet de l'extrait de <i>Phoenix dactylifera .L</i> sur l'indice phagocytaire .....	49
<b>Figure 19:</b> effet de <i>Phoenix dactylifera .L</i> sur les Valeurs de glutathion réduites. ....	50
<b>Figure 20:</b> L'effet de l'administration de l'extrait sur l'évolution del'œdème (mm) de la patte Arrière droite inflammée par le formaldéhyde en fonction des jours.....	51
<b>Figure 21:</b> L'effet de l'extrait P dactylifera.L sur le poids des souris inflammée pendant la période de l'expérience.....	52
<b>Figure 22:</b> consommation des souris pendant la période expérimentale.....	53

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Principales sources des ERO .....	16
<b>Tableau 2</b> Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires.....	29
<b>Tableau 3</b> : Traitement des souri .....	39
<b>Tableau 4</b> :Traitement des souris .....	45

# Table de matière

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Liste des abréviations**

**Liste des illustrations**

**Introduction..... 01**

## Partie bibliographique

### **Chapitre I : Le palmier dattier**

**I.1. Le palmier dattier 04**

I.1.1. Généralités..... 04

I.1.2. Position systématique ..... 04

I.1.3. Répartition géographique en Algérie et la production de dattes 05

**I.2. Le fruit « la datte ; Tmar » 05**

I.2.1. Définition ..... 05

I.2.2. Composants biochimique ..... 05

### **Chapitre II : L'immunomodulation**

II.1. Définition..... 09

II.2. Classification des immunomodulateurs..... 09

II.3. Le système phagocytaire..... 11

II.3.1. Définition de la phagocytose..... 11

II.3.2. Les cellules phagocytaires..... 12

II.3.3. Mécanismes de la phagocytose..... 12

## **Chapitre III : Les radicaux libre et le stress oxydatif**

<b>III.1. Radicaux libre.....</b>	<b>14</b>
III.1.1. Définition.....	14
III.1.2. Différents types des radicaux libres.....	14
III.1.3. L'origine des radicaux libres.....	15
III.1.4. Les rôles physiologiques des radicaux libres.....	17
<b>III.2. Le stress oxydatif.....</b>	<b>17</b>
III.2.1. Définition.....	17
III.2.2. Origine de stress oxydatif.....	18
<b>III.3. système anti oxydatif.....</b>	<b>19</b>
III.3.1. Définition de l'anti oxydant.....	19
III.3.2. Classification des antis oxydant .....	19
III.3.2.1. Les antis oxydants endogènes.....	19
III.3.2.2. Les antis oxydants exogènes.....	20

## **Chapitre IV : Inflammation**

IV.1. Définition de l'inflammation .....	22
IV.2. Acteurs déclenchant de l'inflammation .....	22
IV.3. Notions d'inflammation aiguë et inflammation chronique.....	23
IV.3.1. Inflammation aiguë.....	23
IV.3.2. Inflammation chronique.....	25
IV.4. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire .....	26
IV.5. Médiateurs inflammatoires.....	29
IV.6. L'inflammation au cours la Polyarthrite Rhumatoïde .....	31
IV.7. Traitement de maladies inflammatoires .....	33
IV.7.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens .....	34
IV.7.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	34

# Partie pratique

<b>I. Matériel et Méthode</b>	<b>35</b>
I.1. Animaux.....	35
I.2. Produit chimique et équipement .....	36
I.3. Préparation de l'extrait.....	38
I.3.1.Préparation des dattes (roube).....	38
I.3.2. Préparation de l'extrait.....	38
<b>II. Test de toxicité de l'extrait de <i>Phoenix dactylifera.L</i></b>	
<b>variété de TOLGA</b>	<b>38</b>
<b>III. Evaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait</b>	
<b><i>Phoenix dactylifera.L.</i></b>	<b>39</b>
III.1. Traitement des souris.....	39
III.2. Le prélèvement de sang et d'organe.....	40
III.3. Activité phagocytaire.....	41
<b>IV .Evaluation de l'activité antioxydant de l'extrait de</b>	
<b><i>Phoenix dactylifera.L</i> variété de TOLGA.</b>	<b>41</b>
IV.1. Dosage des protéines tissulaires.....	42
IV.2. Dosage du glutathion réduit.....	42
IV.2.1. Préparation de l'homogénat.....	42
IV.2.2. Dosage du glutathion du foie.....	43
IV.2.3. Méthode de dosage du glutathion.....	43
<b>V. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de</b>	
<b><i>Phoenix dactylifera.L</i> variété de TOLGA</b>	<b>44</b>
V.1. L'induction de l'inflammation par le formaldéhyde.....	44
V.2. Traitement des souris.....	44
V.3.Mode d'administration.....	45
V.4 Les paramètres suivis au cours du traitement anti-inflammatoire.....	46
V.4.1.Le poids.....	46
V.4.2. Evolution de l'œdème.....	46
<b>VI. Analyses statistiques</b>	<b>47</b>

# Résultat et discussion

<b>Résultat</b>	<b>48</b>
<b>I. Test de toxicité de l'extrait <i>Phoenix dactylifera.L</i> variété de (TOLGA).</b>	<b>48</b>
<b>II. Evaluation de l'activité immunomodulatrice d'extrait</b>	<b>48</b>
II-1 L'indice phagocytaire (K).....	48
II-2 Taux de clairance du carbone demi de vie.....	49
II-3 L'indice phagocytaire corrigée $\alpha$ .....	50
II-4 Valeurs de glutathion réduites GSH.....	51
<b>III. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait <i>Phoenix dactylifera.L</i> variété de (TOLGA).</b>	<b>52</b>
III.1. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse.....	52
III.2. Poids des Souris.....	53
III.3 Consommation des souris.....	54
<b>Discussion</b>	<b>55</b>
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>60</b>
<b>Références bibliographique</b>	
<b>Annexes</b>	

# *Introduction*

# Introduction

---

## **Introduction:**

De point de vue médicale, l'immunomodulation se réfère à l'action entreprise par le médicament sur les processus qui guident le système de défense immunitaire à l'autorégulation, cela permet soit de limiter et contrôler la réaction immunitaire soit de stimuler un système immunitaire déficient (**IAH ; 2007**).

La phagocytose est un processus de défense immunitaire vital dans lequel les leucocytes englobent des cellules malignes, des microorganismes pathogènes, des débris tissulaires et des particules inorganiques. L'amélioration de l'activité phagocytaire du macrophage mononucléaire et de l'immunité non spécifique, qui comprend l'opsonisation des particules étrangères avec des anticorps et un complément C3b, entraînant un dégagement plus rapide des particules étrangères du sang (**Furthvan et Bergvanden ; 1991**). La mesure de l'activité des SRE dépend de l'estimation du taux de la clairance du sang de matériaux étrangers, tels que le carbone colloïdal (**Sigurd *et al* ; 1965**).

Il est connu que les antioxydants naturels des plantes telles que les polyphénols jouent un rôle important la protection des cellules contre les dommages oxydatifs et par conséquent induire des activités anticancéreuses (**Leong *et al* ; 2010**).

Le glutathion (GSH) est le principal thiol non protéique impliqué dans la défense cellulaire antioxydant. Il s'agit d'un tripeptide composé de cystéine, d'acide glutamique et de glycine, et son groupe actif est représenté par le thiol (-SH) du résidu de cystéine (**Pastore *et al* ; 2003**).

Le GSH joue un rôle important dans le métabolisme des cellules cancéreuses ,d'une part , peut fixer les ORS ,moyennant l'intervention d'une enzyme comme le glutathion peroxydase .il constitue par le fait même un acteur important dans la protection contre les ROS ( **Pennington *et al* ; 2005**).

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme. Elle peut être définie comme la réponse locale des tissus à toute sorte d'agression, qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse (**Cheriti *et al* ; 2016**).C'est une réponse protectrice qui implique des cellules, des vaisseaux sanguins, des protéines et d'autres médiateurs son but qui éliminent l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Elle se caractérise par quatre phénomènes typiques; la chaleur, la douleur,

## Introduction

---

le gonflement et l'érythème à diverses agressions. L'inflammation est cliniquement classée en deux types : inflammation aiguë, qui définit comme une forme d'inflammation règlementé est rapide et à courte période et inflammation chronique est une forme dérégulée ou bien c'est un échec de l'inflammation aigue (**Murakami et Hirano ; 2012**).

Les inflammations aiguës peuvent se guérir de manière spontanée ou avec un traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits en raison de leur efficacité dans la prise en charge de la douleur, de la fièvre, de l'inflammation et des troubles rhumatismaux. Ces traitements médicamenteux, bien qu'efficaces sont associées à des effets secondaire, indésirables et toxiques ; surtout en cas d'utilisation à longue durée, particulièrement dans le traitement des inflammations chroniques, parmi ses effets indésirables on trouve des dommages digestifs, des toxicités rénales et même des complications cardiaques (**Soubrier et al ; 2013, Yougbaré-Ziébro et al ; 2016**). Face à ce constat, afin de contrecarrer aux effets négatifs des médicaments, les chercheurs scientifiques tentent d'explorer d'autres moyens thérapeutiques plus naturels, en particulier ceux issus des plantes (**Bellamine ; 2017**).

On parle de phytothérapie clinique pour désigner le soin par les plantes. Elle est considérée comme médecine complémentaire voire alternative pour certains, et elle est souvent perçue comme moins nocive et iatrogène que les médicaments issus de l'industrie chimique (**Bellamine ; 2017**).

La plante, étudié dans le présent travail est la datte, fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera.L*) provient des oasis algériennes, avec une production de 516 milles tonnes (**FAO ; 2007**). Elle suscite un intérêt de plus en plus croissant aussi bien chez les consommateurs que chez les diététiciens et les nutritionnistes. Le palmier dattier constitue l'une des cultures les plus importantes dans les zones arides de l'Afrique du Nord. Cependant divers travaux ont été menés pour déterminer la composition chimique de la datte en : sucres, protéines, lipides, fibres et minéraux tandis que les études sur les effets biologique restent peu nombreuse (**Ben Abbes ; 2011**).

Les objectifs de notre étude étaient : d'évaluer *in vivo* et *in vitro* respectivement, les effets biologiques de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA, mettre en lumière la phytothérapie et sa bivalence, discipline à la fois très ancienne mais qui offre pourtant de

# Introduction

---

nombreuses perspectives d'avenir, d'encourager les médecins et pharmaciens à puiser dans les pratiques traditionnelles pour la recherche d'autres ressources thérapeutiques.

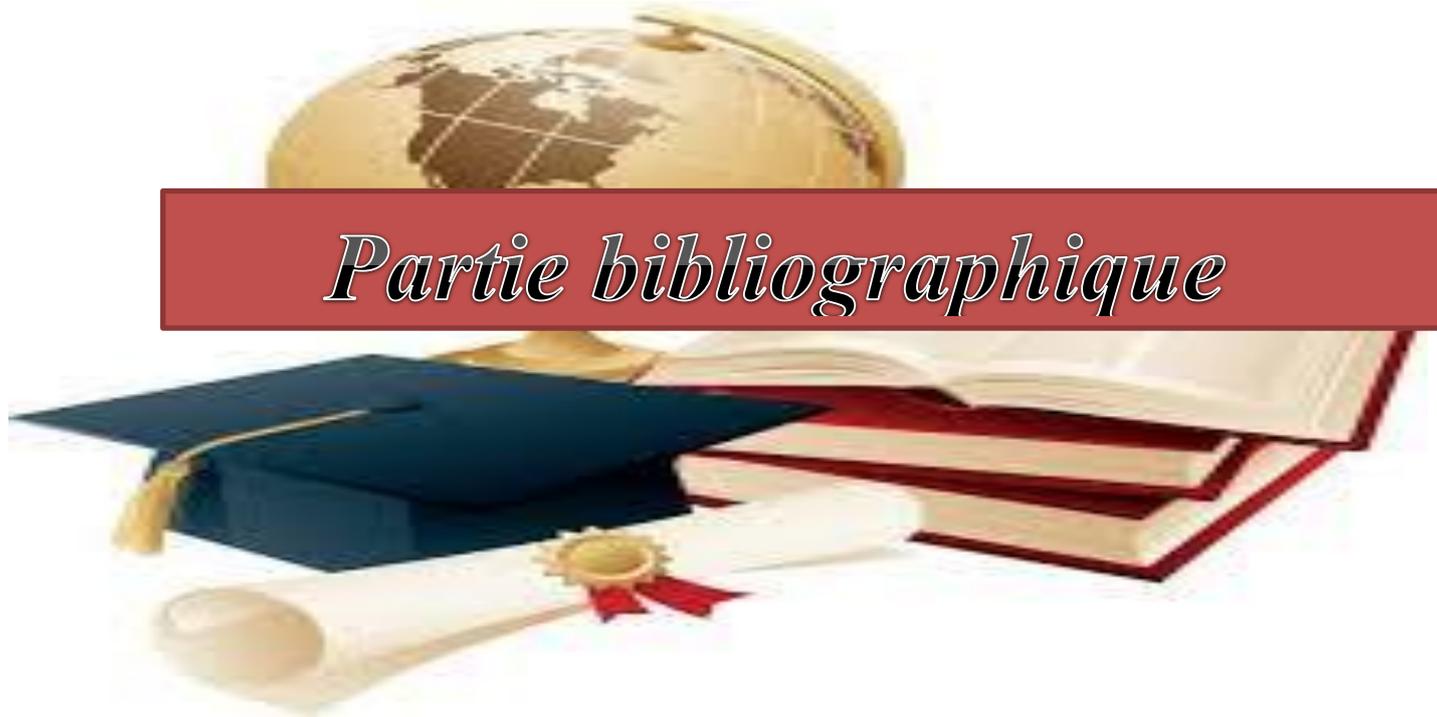
✓ **Ce travail comporte trois parties essentielles.**

- **La 1<sup>er</sup>** partie théorique est consacrée à :

Une étude bibliographique sur le palmier dattier, la datte et de ses constituants, et leur intérêt. Ainsi L'immunomodulation, les Antioxydants et le stress oxydatif. Enfin nous citerons l'inflammation

- **La 2<sup>ème</sup>** partie pratique:

dont le but est d'évaluer l'activité immunomodulateurs, antioxydant et anti-inflammatoire de notre plante (*Phoenix dactylifera.L*) variété de TOLGA.

A collage of academic symbols including a globe, a graduation cap, a stack of books, and a diploma. The globe is at the top, the graduation cap is on the left, the stack of books is on the right, and the diploma is at the bottom. A red banner with white text is overlaid in the center.

*Partie bibliographique*

*Chapitre I :*  
*Le palmier dattier...*

## Chapitre I : Le palmier dattier

### I.1. Le palmier dattier

#### I. 1.1. Généralités

Le palmier dattier comme le précise son nom, appartient à une grande famille d'arbres à palmes et produit des dattes. Le palmier dattier est aussi date palm en anglais, Nakhil ou Tamar en arabe (**Peyron ; 2000**). Le palmier dattier a été dénommé *Phoenix dactylifera* par **Linné1734** .C'est Linné qui a fait la description morphologique complète de cette espèce. Par ailleurs, plusieurs auteurs (**Munier ; 1973, Djerbi ; 1994, Peyron ; 2000**). ont décrit la signification de *Phoenix dactylifera* , dans la l'étymologie, du mot "*Phoenix*" dérive de nom de Dattier chez les Grecs, qui considéraient comme l'arbre des phéniciens et "*dactylifera*" vient de latin "dactylus" dérivant du grec dactylis, signifiant doigt, en raison de la forme du fruit .

Cependant, l'origine géographique précise du Palmier dattier paraît très controversée, mais toujours ont révélé que son origine fréquemment dans la Bible 4 000 ans avant J.C (**Absi ; 2013**). La majorité des botanistes sont d'accord pour considérer la zone désertique orientale (Iraq, Mésopotamie) comme sa partie originelle (**Allam ; 2008**).

#### I.1.2. Position systématique

La plante *Phoenix dactylifera L.* fait partie de la classe des monocotylédones, d'une famille de plantes tropicales (Arecaceae), la mieux connue sur le plan systématique. Elle est représentée par 200 genres et 2700 espèces réparties en six sous familles (**Riedacker et al ; 1990**).

La classification botanique du palmier dattier, donnée par (**Djebri ; 1994**) est la suivante :

- Groupe : Spadiciflores
- Embranchement : Angiospermes
- Classe : Monocotylédones

# Le palmier dattier

---

- Ordre : Arécales
- Famille : Arecaceae
- Sous famille : Coryphoideae
- Tribu : Phoenicées
- Genre : *Phoenix*
- Espèce : *Phoenix dactylifera L.*

## I.1.3. Répartition géographique en Algérie et la production de dattes

L'origine du palmier dattier en Algérie, vient de la « péninsule arabe » ; à travers les commerçants qui ont propagé du palmier autour de la méditerranée, il était introduit spécialement dans les lieux disposant d'eau dans le Sahara (**Absi ; 2013**). En général les palmeraies algériennes sont localisées au Nord-Est du Sahara, au niveau des oasis. Le palmier dattier est cultivé au niveau de 16 wilayas seulement, pour une superficie de 164695 hectares, et de 21515 hectares à Ouargla (**DSA ; 2015**). Parmi ces zones potentielles, à savoir : Souf, Ziban, Oued Righ, Cuvette de Ouargla, M'Zab, El-Goléa, Tamanrasset, Illizi et Tindouf (**Absi ; 2013**).

## I.2. Le fruit « la datte ; Tamar »

### I.2.1. Définition

La datte, fruit du palmier dattier, est une baie de forme allongée, oblongue ou arrondie. Elle est composée d'un noyau, ayant une consistance dure, entouré de chair. La datte constitue un excellent aliment, de grande valeur nutritive et énergétique (**Peyron ; 2000, Espiard ; 2002**).

### I.2.2. Les composants biochimiques

La littérature, au cours de ces dernières décennies, a montré l'importance d'études sur la composition biochimique (**Gourchala ; 2015**).

# Le palmier dattier

---

## 1. Les sucres

Les sucres majoritaires sont le fructose, le glucose (75%), qui sont rapidement absorbés par l'organisme, le rapport de leur teneur varie entre 1 et 2 selon le cultivar et le stade de maturation. En petite quantité, le mannose, le maltose et d'autres sucres non réducteurs tels que saccharose sont présents (**Gourchala ; 2015**).

Les dattes sont considérées comme une bonne source en fibres alimentaires. Leurs teneurs totales varient de 6.04 à 11.05%, selon la variété et le degré de maturité (**Gourchala ; 2015**).

## 2. L'eau

La teneur en eau est en fonction des variétés, du stade de maturation et du climat. Elle varie entre 8 % et 30% du poids de la chair fraîche avec une moyenne d'environ 19% (**Noui ; 2007**).

## 3. Les protéines

Les dattes contiennent en moyenne 2.5% de protéines, bien que ces quantités de protéines soient faibles, les dattes sont considérées comme une source nutritionnelle importante car elles contiennent des acides aminés essentiels (**Gourchala ; 2015**).

L'acide glutamique, l'acide aspartique, la lysine, la leucine, la glycine ont les acides aminés prédominants dans des dattes fraîches tandis que l'acide glutamique, l'acide aspartique, la glycine, la proline sont les dattes sèches (**Gourchala ; 2015**).

D'autres auteurs ont rapporté que l'extrait de la datte contient des concentrations élevées en acide aspartique, en proline, en glycine, en histidine, en valine, en leucine et en arginine mais a moindre concentration la thréonine, la sérine, la méthionine, l'isoleucine, la tyrosine, la phénylalanine, la lysine et en plus faible concentration l'alanine (**Gourchala ; 2015**).

# Le palmier dattier

---

## 4. Les fibres

La datte est riche en fibres, elle en apporte 8.1 à 12.7 % du poids sec, (**Al-Shahib et Marshall ; 2002**). Selon (**Benchabane ; 1996**), les constituants pariétaux de la datte sont : la pectine, la cellulose, l'hémicellulose et la lignine. Les dattes fines, comme la Deglet- Nour, ne contiennent qu'une faible proportion en cette substance, mais des proportions plus élevées atteignant parfois plus de 10 % dans le cas des dattes communes particulièrement fibreuses (**Munier ; 1973**).

## 5. Les polyphénols

### 5.1. Tanins

Ils constituent plus de 3% du poids de la datte; l'un des principaux effets de ces derniers intervient lors du processus de maturation par la variation de leurs solubilité (texture) : ils passent de la forme soluble (astringente) à la forme insoluble (Insipide), résultant probablement de leur combinaison avec les protéines (variation du Goût). Les tanins jouent également un rôle dans le brunissement non enzymatique (**Maier et al ; 1964**), c'est pourquoi, des traitements thermiques sont réalisés afin de retarder le phénomène de brunissement lors du stockage des dattes.

### 5.2. Flavones

Ces composés sont essentiellement impliqués dans le phénomène de brunissement enzymatique qui est responsable de la coloration de la datte au cours de la maturation (**Barreveld ; 1993, Cheftel et al ; 1977**).

## 6. Les vitamines

La pulpe de dattes contient des vitamines en quantités variables avec les types de dattes et leur provenance. En général, elle contient des caroténoïdes et des vitamines du groupe B en quantités appréciables, mais peu de vitamine C (**Munier ; 1973**).

# Le palmier dattier

---

## 7. Les Matières grasses

La pulpe de la datte contient peu de matière grasse. Celle-ci est concentrée dans la peau (2.5% à 7.5%) et joue un rôle plus physiologique que nutritionnelle. Ce rôle se traduit par la protection du fruit (**Barreveld ; 1993, Yahiaoui ; 1998**), a indiqué la présence 6 acides gras dans la datte Deglet-Nour.

## 8. Les éléments minéraux

La datte est l'un des fruits les plus riche en élément minéraux essentiellement le potassium, le magnésium, le phosphore et le calcium le taux des cendres est compris entre 1.10 à 3.69% (**Acouréne *et al* ; 2001**).

## 9. Les lipides

La datte renferme une faible quantité de lipide, le taux varie entre 0.43 et 1.9% du poids frais (**Djouab ; 2007**).

*Chapitre II :*  
*L'immunomodulation*

## Chapitre II : l'immunomodulation

### II.1. Définition

Le processus d'immunomodulation modifie le système immunitaire d'un individu en induisant ses fonctions habituelles (**Ganeshpurkar *et al* ; 2017**). Il peut être définie aussi comme une substance biologique ou synthétique, qui peuvent stimuler, supprimer ou moduler tous système immunitaire, y compris les innés et adaptatifs de la réponse immunitaire (**Kumar *et al* ; 2012**).

Dans le cas où l'activité du système immunitaire est renforcée, on l'appelle effet immunostimulant qui est observé par la promotion dans l'activité des macrophages, granulocytes, lymphocytes tandis que l'immunosuppression s'observe par une diminution de l'affrontement contre le stress et les infections.

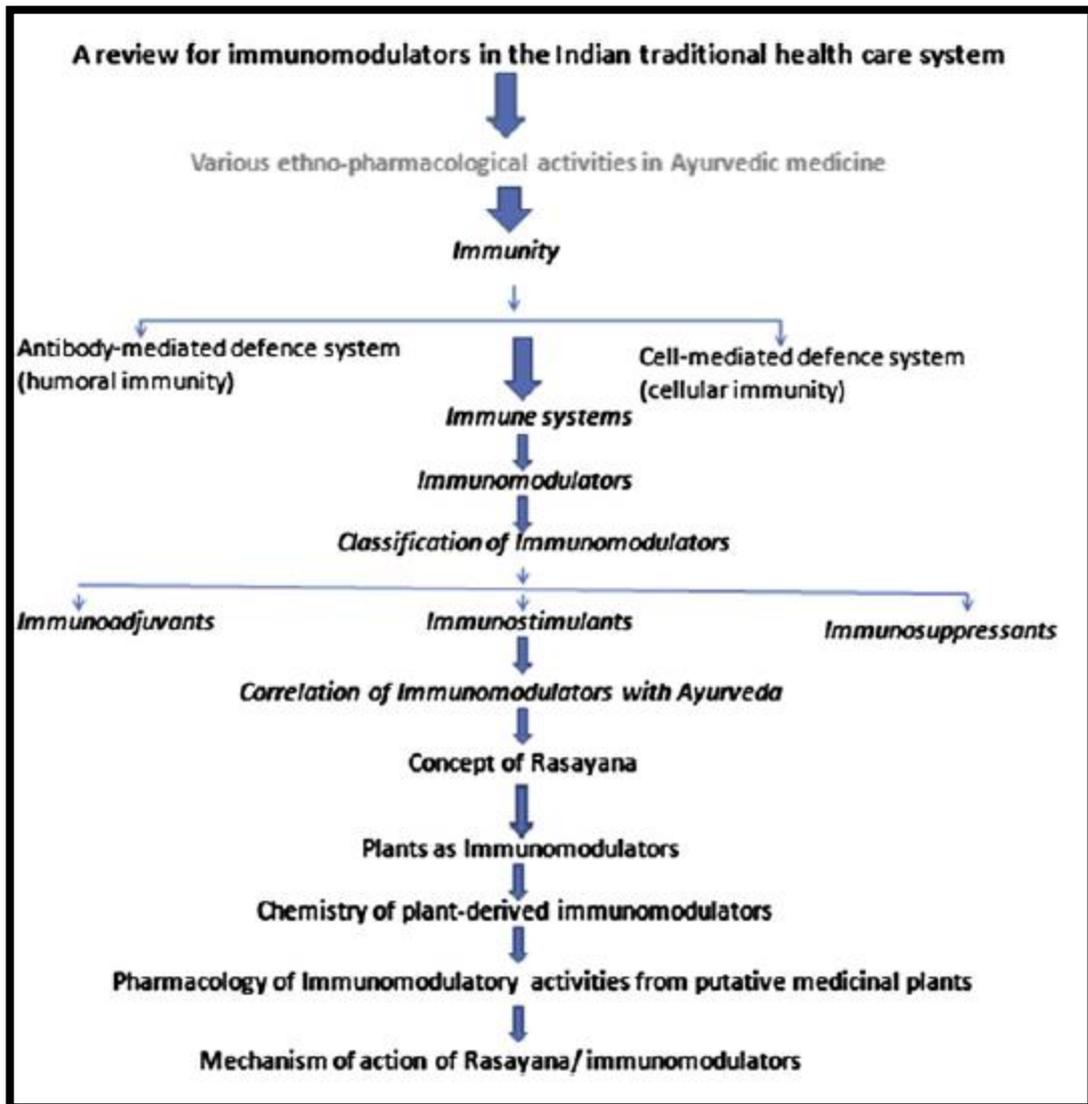
Le processus d'immunostimulation et l'immunosuppression est désirée pour maintenir l'équilibre immunologique normal (**Ganeshpurkar *et al*; 2017**).

### II.2. Classification des immunomodulateurs

En clinique Les immunomodulateurs peuvent être divisé en trios catégories :

- a. **Les adjuvants immunitaire** : ces agent sont utilisés pour améliorer l'efficacité des vaccins et par conséquent, pourraient être stimulants immunitaires spécifique (**Kumar *et al*; 2012**).L'un des exemples le plus connus est l'adjuvant de Freund.
- b. **Immunostimulants** : selon la définition, sont des substances qui peuvent stimuler le bras inné ou adaptatif du système immunitaire, en renforçant la résistance du corps contre les infections, ces agent sont intrinsèque de nature non spécifique (**Talmale *et al*; 2014, Kumar *et al*; 2012**).
- c. **Les immunosuppresseurs** : Sont des éléments structurel et fonctionnel présentent un groupe hétérogène de médicaments. Ils sont souvent concomitants administrés en association pour traiter divers types de rejet de greffe d'organes et des maladies auto-immunité (**El-Sheikh ; 2008**).

# Immunomodulation



**Figure1** : Classification des immunomodulateurs

(Kumar *et al*; 2012).

## II.3. Le système phagocytaire

Notre environnement est peuplé par des micro-organismes comme les virus et les bactéries qui peuvent entrer dans l'organisme et engendrer des pathologies.

Dans la plupart des cas, ces pathogènes sont éliminés par des cellules du système de l'immunité innée, dites effectrices, spécialisées dans l'ingestion et la destruction des micro-organismes, les phagocytes. Ces cellules phagocytaires appelées aussi « phagocytes professionnels » comprennent les neutrophiles présents dans le sang et les macrophages qui résident dans les tissus. Ces cellules portent à leurs surfaces des récepteurs qui leur permettent de distinguer les motifs du « non soi », qui sont des structures moléculaires exprimés à la surface des pathogènes, des motifs du « soi ». Le processus biologique par lequel les phagocytes peuvent ingérer et éliminer des micro-organismes est appelé phagocytose (**Ben M'Barek ; 2015**).

### II.3.1. Définition de la phagocytose

La phagocytose est un processus biologique complexe induit par un certain nombre de mécanismes variables selon la nature du récepteur impliqué dans la signalisation. Il définit aussi comme un mécanisme de défense immunitaire vital dans lequel les leucocytes englobent des cellules malignes, des microorganismes pathogènes, des débris tissulaires et des particules inorganiques. Le processus de phagocytose joue un rôle important dans la réponse immunitaire et représente la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes (**Ben M'Barek ; 2015, Zhang *et al* ; 2014**).

### II.3.2. Les cellules phagocytaires

- **Monocyte/Macrophage**

En immunologie, on appelle communément macrophages toutes ces cellules du système phagocytaire mononucléé. Ces macrophages proviennent de la différenciation dans la moelle hématopoïétique, d'un précurseur cellulaire commun aux lignées monocytaires et granulocytaires appelé CFU-GM (pour colony forming unit – granulocyte monocyte), sous l'influence de facteurs dénommés colony stimulating factors (CSF), cette cellule souche donne naissance à des monoblastes, qui se transforment en pro-monocytes, puis en monocytes qui passent alors dans le sang circulant (**Philippe ; 2007**). Les macrophages sont issus de la différenciation des monocytes qui quittent le flux sanguin et migrent vers les divers

tissus sous forme de macrophages matures (**Ben M'Barek ; 2015**). Ce sont des cellules phagocytaires qui ont une durée de vie très longue pouvant aller jusqu'à plusieurs mois (**Murphy *et al* ; 2008**).

Généralement les macrophages sont les premières cellules phagocytaires qui rencontrent les micro-organismes pathogènes dans les tissus, viennent ensuite les neutrophiles en renfort. Grâce à des récepteurs portés à leurs surfaces, les macrophages reconnaissent l'agent infectieux pour entraîner sa destruction par un processus actif : la phagocytose (**Ben M'Barek ; 2015**).

- **Les granulocytes**

Les granulocytes sont des globules blancs majoritaires du sang. On distingue trois types de granulocytes différents par leur granulation interne et par leur fonctionnement, les éosinophiles, les basophiles et les neutrophiles. Les granulocytes ont un rôle central dans l'immunité innée particulièrement dans la défense antibactérienne (**Rinaldi *et al* ; 2007**).

### II. 3.3. Mécanismes de la phagocytose

Le processus de phagocytose tel que définit aujourd'hui est caractérisé par trois étapes principales ;

**1. phase d'adhésion** qui s'effectue grâce à des récepteurs des micro-organismes étrangers ou de cellules sénescents présents à la surface du macrophage, ou par l'intermédiaire des récepteurs aux opsonines.

**2. la phase d'internalisation** ou ingestion qui aboutit à la formation du phagosome.

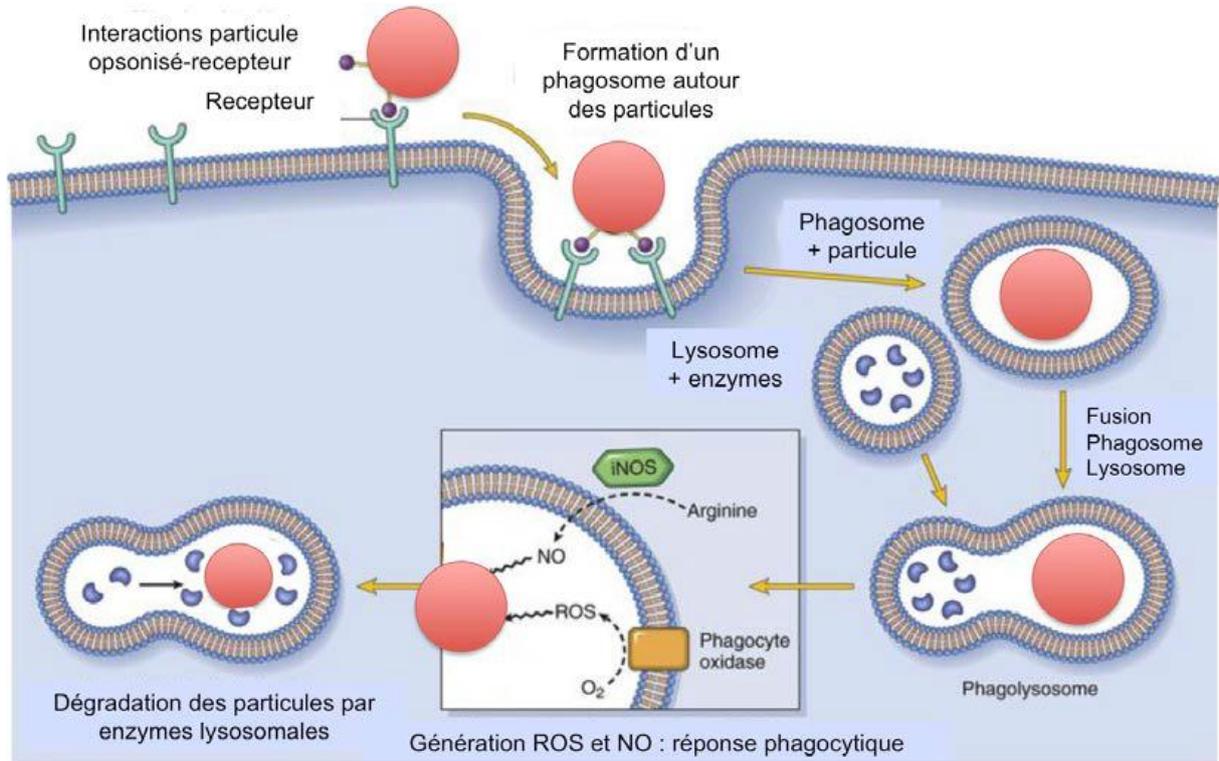
**3. la phase de dégradation** par divers enzymes qui s'accumulent dans le phagosome suite à sa fusion avec les lysosomes.

C'est la reconnaissance de la particule qui permet d'enclencher la cascade de signaux qui aboutissent à la polymérisation de l'actine, la production de divers produits toxiques et la synthèse de cytokines et de chémokines anti-inflammatoires.

Tous les récepteurs de phagocytose activent la polymérisation de l'actine qui sert de moteur à l'extension de la membrane. En quelques secondes, après la reconnaissance par les récepteurs, il y a formation de filaments d'actine qui se dépolymérise très rapidement pour

# Immunomodulation

donner naissance au phagosome libre d'entreprendre son processus de maturation (**Ben M'Barek ; 2015**).



**Figure2** : Représentation schématique du processus de phagocytose. Après reconnaissance de la particule, il y a ingestion et création du phagosome, qui mature en phagolysosome pour la dégradation par des enzymes et des espèces radicalaires

(**Robbins et al ; 2012**).

## *Chapitre III*

# *Les radicaux libres et le stress oxydatif*

## Chapitre III : Les radicaux libres et le stress oxydatif

### III.1. les radicaux libres :

#### III.1.1. Définition :

Un radical libre (RL) est un espèce chimique, molécule morceau de la molécule ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante (« libre ») en contenant un ou plusieurs électrons célibataire (électron non apparié sur une orbitale). Cela lui confère une grande réactivité donc une demi – vie très courte.

En effet, ce RL aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable (**Helliwell; 1996**).

La formation de RL est une conséquence normale du métabolisme aérobie chez l'homme (**Gaudable et Favier ; 1997**).

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés (**Espinosa ; 2010**).

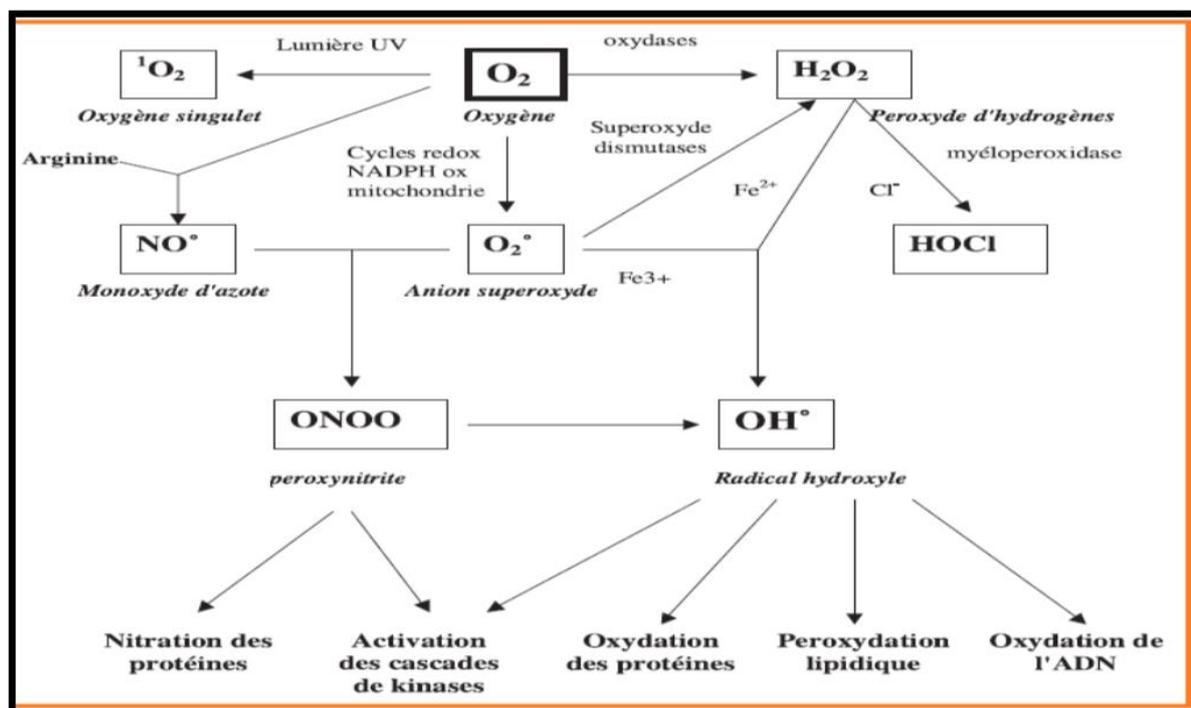
#### III.1.2. Différents types des radicaux libres

RL est un espèce caractérisée par une instabilité et /ou un pouvoir oxydant fort, Il se différencie par la présence d'un électron non apparié sur la couche électronique la plus externe. Parmi les composés oxydants formés après réduction de l'oxygène que nous respirons (**Derbal et Fedali ; 2015**). On distingue :

- a. **Les radicaux libres primaires** : ils dérivent directement de l'O<sub>2</sub> par une réaction de réduction (**Derbal et Fedali ; 2015**).
- b. **les radicaux libres secondaires** : ils sont formés par la réaction des RL primaires sur des composés biochimiques cellulaires (**Derbal et Fedali ; 2015**).
- c. **Les espèces actives de l'oxygène** : ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres (**Derbal et Fedali ; 2015**).

## Les radicaux libres et le stress oxydatif

Les RL primaires et secondaires et les espèces actives de l'oxygène sont regroupées sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène ou ERO ou EOA (ou « ROS » en anglais pour réactive oxygen species (Menasria et kihal ; 2017). (Figure 03).



**Figure 03** : Origine des différents radicaux libres oxygénés et les EOA.

(Menasria et Kihal; 2017).

### III.1.3. L'origine des radicaux libres

Les RL nocifs sont produits dans l'organisme au cours du métabolisme normal. Cette production augmente en rapport avec l'élévation de la consommation d'oxygène. Parce que l'organisme a besoin d'O<sub>2</sub> pour produire de l'énergie au cours des réactions dites de respirations oxydatives. Cependant, une faible partie de l'oxygène échappe à sa réduction en eau, au niveau de la mitochondrie. Elle peut alors être à l'origine de la production de RLO (Derbal et Fedali ; 2015).

Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en deux facteurs endogènes et exogènes (Durackova *et al* ; 2008) (Tableau 01).

**Tableau 01** : Principales sources des ERO

(Durackova *et al* ; 2008).

Source endogènes	Source exogènes
NADPH oxydases	Tabagisme
Etat d'ischémie-reperfusion	Xénobiotiques pro-oxydant
Chaîne respiratoire mitochondrial	Cytokine pro-inflammatoire
Xanthine oxydase	Chimiothérapie
Athérogènes	Radiation ionisantes
Lipoxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques

## III.1.4 - Les rôles physiologiques des radicaux libres

Les ERO jouent divers rôles physiologique importants, elles constituent l'arsenal de la défense contre les agents pathogènes comme dans la phagocytose des bactéries par les cellules polynucléaires et seraient impliquées dans la régulation des réponses de la croissance cellulaire comme seconds messagers.

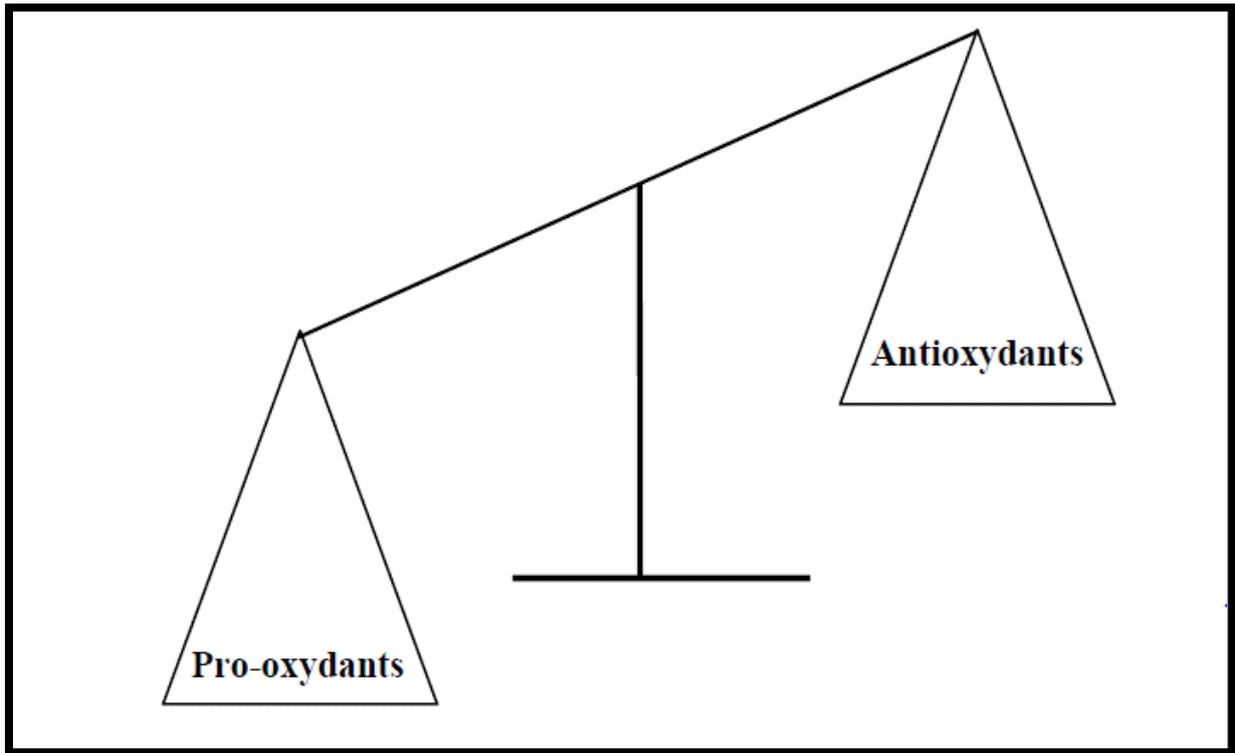
Elles sont utiles aussi dans la régulation des gènes et participent au fonctionnement de certains enzymes, la vascularisation capillaire, le fonctionnement de certains neurones, ou encore la fécondation de l'ovule et enfin la destruction par apoptose des cellules tumorales sont des processus naturels nécessitant la présence de RL (Djouadi et Kaci ; 2017).

## III.2. Stress oxydatif :

### III .2.1.Définition :

Lorsque l'un des systèmes protectifs de l'organisme contre la toxicité des radicaux libre (RL) montre un échec, l'action des radicaux libres devient incontrôlable, ce qui conduit à des dommages au niveau des molécules, des cellules, des organes et potentiellement à la mort de l'organisme (Durackova *et al* ; 2008).

Ce terme est défini initialement comme étant « Un déséquilibre profond de la balance entre les peroxydant et les antioxydants en faveur des premiers » (Rabhi et Bachiri ; 2016) (Figure 04).



**Figure 04** : Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants

**(Haioun et Hamoudi ; 2015).**

### **III.2.2. Origine de stress oxydatif**

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont Utiles pour l'organisme à dose raisonnable. Cette production physiologique est Parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense. Dans les circonstances normales, la balance antioxydants/peroxydant est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » (yassia ; 2016).

### **III.3. système anti oxydatif**

#### **III.3.1. Définition de l'anti oxydant**

Un antioxydant est toute substance capable de retarder ou de prévenir l'oxydation des substrats. Les antioxydants sont des composés puissants qui peuvent neutraliser les radicaux libres impliqués dans la dégradation cellulaire, et nous aident ainsi à garder une vie active et saine. Certains antioxydants sont fabriqués par le corps humain, d'autres telles les vitamines et polyphénols, doivent être apportés par notre alimentation (**Ait brihmat et Massoudi ; 2013**).

#### **III.3.2. Classification des antioxydants**

Selon (**Milane ; 2004**), les antioxydants sont classés en :

##### **III.3.2.1. Les antioxydants endogènes**

Ce sont des agents réducteurs ou des enzymes qui participent :

- Un système de défense primaire : composés d'enzymes et de substances oxydantes (la catalase, superoxyde dismutase (SOD), et glutathion peroxydase (GPx).
- Un système de défense secondaire : composé d'enzymes protéolytiques, des phospholipases, ADN endonucléases et ligase.

##### **- Exemples des antioxydants endogènes**

- **Glutathion peroxydase (GPx) et réductase (GR)**

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du  $H_2O_2$  en  $H_2O$  et  $O_2$ . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, le phospholipide hydro peroxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique.

La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction (**Menassria et Kihal ; 2017**).



**Figure 05** : schéma du fonctionnement de Glutathion peroxydase (GPx) et réductase (GR)

(Menassria et Kihal ; 2017).

### III.3.2.2. Les anti- oxydants exogènes

- **le glutathion**

Le GSH est le substrat indispensable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la GPx, et de la GR, impliqué ainsi dans la régénération de la vitamine E. (Kheddache et Hamlaoui ; 2017).

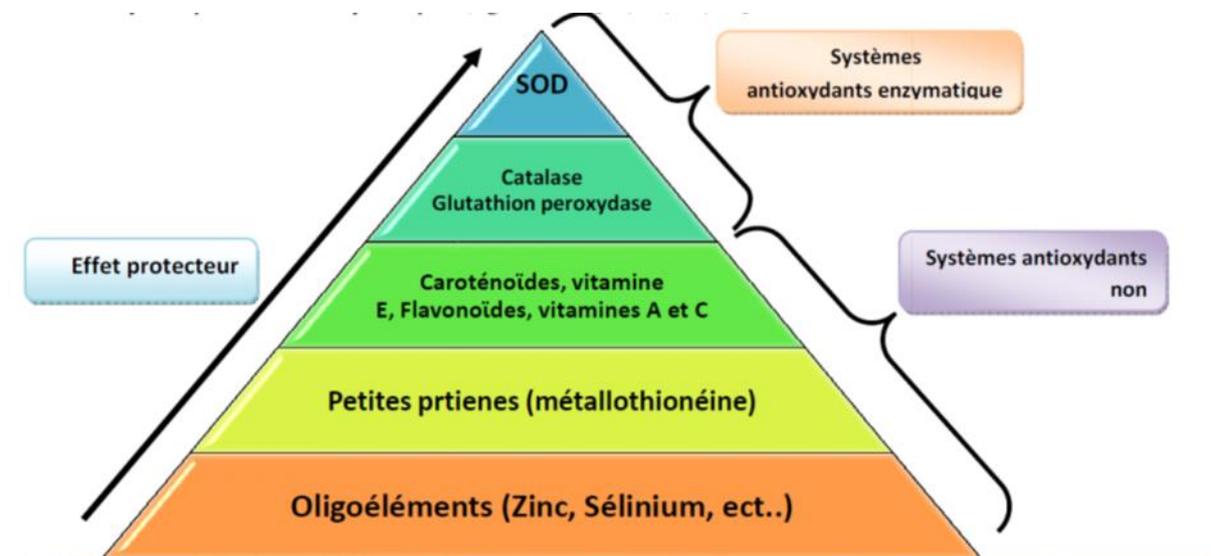
Le GSH est substrat indésirable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GP<sub>x</sub>), de la glutathion transférase (GST) et de glutathion réductase (GR).

Au cours de l'oxydation du glutathion, deux molécules de GSH se lient en fortement un pont disulfure (S-S) par l'oxydation du groupement -SH de chaque cystéine de cette réaction résulte la formation de glutathion oxydé ou disulfure (GSSG).

Le GSH pourrait agir comme pro-oxydant à cause de son pouvoir réducteur vis-à-vis du fer (Tessier et Marconnet ; 1994).

- **Flavonoïdes :**

Inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3OH) fortement réactif (Kheddache et Hamlaoui ; 2017).



**Figure 06:** Pyramide des systèmes de défenses antioxydants

(Haioun et Hamoudi ; 2015).

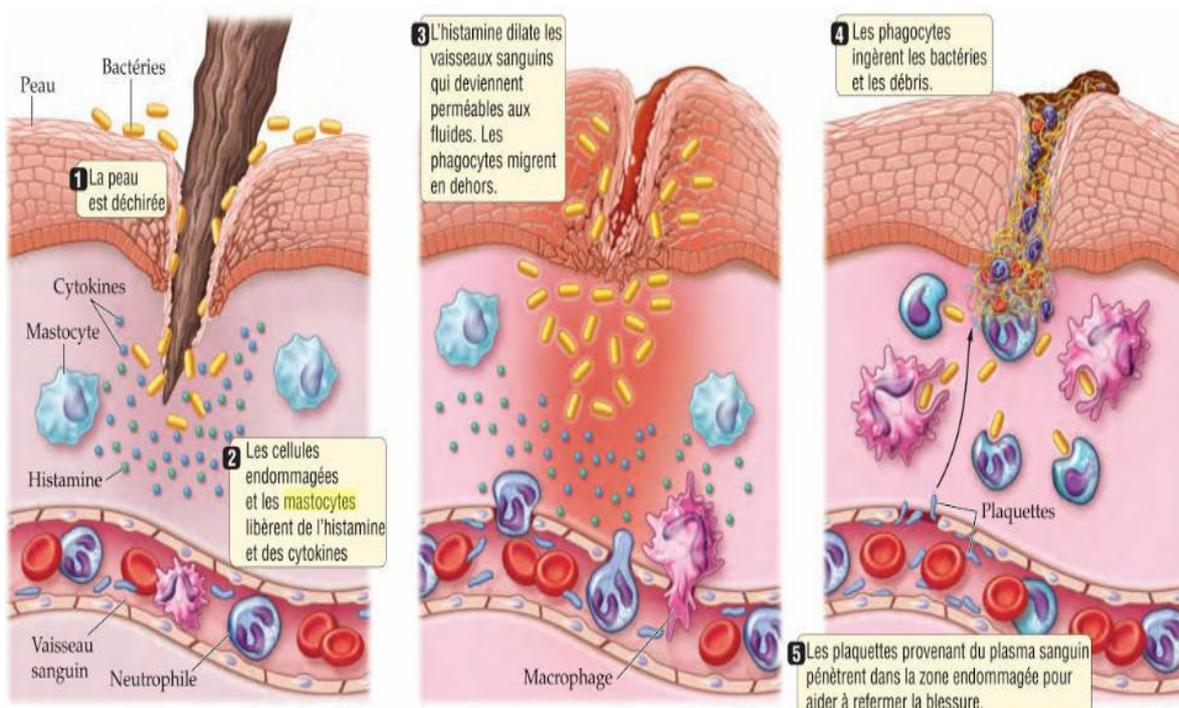
*Chapitre IV :*  
*Inflammation*

## Chapitre IV : L'inflammation

### IV.1. Définition

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense non spécifique d'un tissu vivant à une agression, (Somogyi ; 2017). Elle est impliquée dans l'immunité naturelle et favorise l'induction de la réponse immune spécifique (Blétry *et al* ; 2006). La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, tissu lésé...) et de permettre le plus rapidement la réparation des tissus. Elle est considérée comme une réaction de surface, locale, rapide et ne peut avoir lieu que dans les tissus vascularisés et prend place au sein du tissu conjonctif (Postiaux ; 2016).

La réponse inflammatoire commence lorsque le tissu endommagé ou le pathogène présent dans la blessure libèrent des signaux chimiques. Ces derniers actifs plusieurs types des cellules et des protéines qui agissent contre les agents pathogènes (Figure 7). (Signh-cundy et Shin; 2017).



**Figure7:**La réponse inflammatoire

(Signh-cundy et Shin; 2017).

## IV.2. Facteurs déclenchant de l'inflammation

Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire. Les agents initiateurs le plus souvent rencontrés sont:

- Élément physique comme chaleur, froid, les radiations et les traumatismes (**weill et Batteux ; 2003**).
- Élément chimiques comme toxines bactériennes, des composés acides, basique et venins (**kumar et al ; 2013**).
- Infections en rapport avec la pénétration des micro-organismes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons (**Postiaux; 2016**).
- Corps étrangers : endogènes ou exogènes.
- Les dysfonctionnements immunitaires comme les pathologies immunitaires, le phénomène auto-immune, les troubles allergiques (**Postiaux; 2016**).
- Defaut de vascularisation: réaction inflammatoire secondaire à une nécrose (**Duyckaerts et al; 2002**).

## IV.3. Notions d'inflammation aiguë et inflammation chronique

L'inflammation se décline en deux types: inflammation aiguë, qui peut être définie comme une forme d'inflammation réglementée et inflammation chronique, qui peut être définie comme une forme dérégulée (**Murakami et Hirano; 2012**).

### IV.3.1. L'inflammation aiguë

La réponse inflammatoire aiguë est le premier système de signaux d'alarme, qui vise à isoler et à éliminer les envahisseurs pathogènes. Elle est définie comme une série de réactions cellulaires, qui peuvent survenir dans les premières heures suivant la blessure (**Peter; 2010**). Et qui peut durer de quelques jours à quelques semaines.

L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques: la chaleur, la douleur, le gonflement et l'érythème et peut être divisée en trois grandes phases: une phase vasculaire, une phase cellulaire et une phase de résolution (**Weill et al; 2003**).

## IV.3.1.1. Phase vasculaire

Caractérisée par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire et du débit sanguin dans la microcirculation. Elle comporte 3 phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire et une diapédèse leucocytaire.

**La congestion :** Il s'agit d'une vasoconstriction artériolaire, très brève de quelques secondes entraîne une activation des plaquettes, et permet de colmater les brèches spontanées, à vasoconstriction va fait suite une vasodilatation due à la libération locale d'histamine et de sérotonine. Le débit sanguin augmente expliquant la rougeur et la chaleur observées cliniquement (**Nathan; 2002 , Sherwood; 2015**).

**L'œdème inflammatoire :** Suite à la vasodilatation, une phase d'augmentation de la perméabilité vasculaire débute, elle se fait sous l'influence des médiateurs tels que l'histamine, la bradykinine, les leucotriènes (LT), les prostaglandines (PG) et le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF), entraînent une augmentation de la pression sanguine locale, provoquant une fuite de plasma vers les espaces interstitiels l'augmentation de la pression sanguine hydrostatique et la baisse de la pression colloïde osmotique (à cause de la fuite des protéines) aboutissent à l'accumulation massive dans les espaces interstitiels du tissu conjonctif, d'eau et de protéines plasmatiques, en particulier du fibrinogène, des fractions du complément et des immunoglobulines (**Kumar et al; 2014 ,Sherwood; 2015**).

**La diapédèse leucocytaire:** c'est la migration des leucocytes en dehors du vaisseau sanguin et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes (**Kindt et al; 2008**).

La vasodilatation entraîne l'augmentation du flux sanguin qui explique la chaleur la rougeur observée au site inflammatoire ; elle diminue le débit sanguin dans les vaisseaux favorisant le contact des leucocytes avec les cellules endothéliales vasculaires. L'augmentation de la perméabilité vasculaire conduit à l'œdème donc à la douleur et favorise le passage de molécule effectrice comme les immunoglobulines et les protéines du complément sur le lieu de l'inflammation En fin l'expression de molécules d'adhérences à la surface des cellules endothéliales permet l'interaction entre l'endothélium et les leucocytes circulante favorisant la diapédèse (**Weill et Batteux; 2003**).

## IV.3.1.2.Phase cellulaire

La phase cellulaire est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel des leucocytes. Elle se met en place dans les premières minutes de la réaction inflammatoire et à pour fonction d'éliminer les micro-organismes pathogènes et les tissus lésés (**Weill et al; 2003**). L'étape initiale de cette phase consiste à une margination des leucocytes, qui adhèrent à la paroi endothéliale grâce à l'interaction des molécules d'adhérence spécifiques, présentent à la surface des cellules endothéliales et des leucocytes. Ensuite ces leucocytes migrent dans le tissu conjonctif, grâce à l'effet chimiotactique des molécules appelées chimiokines (IL-8, MCP-1, IP-10) sécrètent par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes dans le site d'infection (**Espinosa et Chillet ; 2010**). Les leucocytes vont donc migrer vers le siège de lalésion où ils englobent les agents pathogènes et éliminent les débris cellulaires, dans ce qui est connu sous le nom de phagocytose (**Postiaux; 2016**).

## IV.3.1.3.Phase de résolution

Le rôle principal d'une réaction inflammatoire est d'éliminer l'infection ou de réparer les lésions causées et retourner de ce fait au stade d'homéostasie (**Mekenza et Medjmedj ; 2018**).

La phase de résolution dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaire sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaires, Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine) (**Mekenza et Medjmedj; 2018**).

Si l'atteinte est plus importante et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu

## IV.3.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est la réaction qui survient lorsque les réponses aiguës sont insuffisantes pour éliminer les agents pro-inflammatoires. Elle comprend une prolifération des

fibroblastes et une infiltration de neutrophiles avec exsudation de fluides. Elle se produit à cause de la prolifération et le développement des cellules immunitaires qui peuvent se propager ou former un granulome (**Foughalie; 2017**).

## IV.4. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

De nombreuses cellules immunitaires qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation. Généralement les cellules circulantes libérant des substances appelées médiateurs inflammatoires dans le sang migrent vers le tissu blessé.

### Les leucocytes

Les leucocytes ou cellules blanches jouent un rôle fondamental dans l'immunité et dans l'inflammation. Ils regroupent les polynucléaires et les granulocytes. Les polynucléaires rassemblent les neutrophiles, les éosinophiles, et les basophiles, les granulocytes rassemblent les monocytes et les lymphocytes (**Schmidt et al; 2013**).

### 1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les PNN représentent 75% des leucocytes circulants et restent en moyenne 24h dans la circulation, Les PNN 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**). Leur fonction principale est la phagocytose de l'agent pathogène et digestion à l'aide d'enzymes lysosomales (**Scott et al; 2004**). 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**).

La migration des PNN est associée à la douleur inflammatoire en libérant des cytokines pro-inflammatoires, les radicaux libres oxygénés, enzymes protéolytique, métabolites de l'acide arachidonique (**Guillot et al ; 2011**).

### 2 . Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ne représentent que 1 à 3 % des leucocytes, 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 PNN

# Inflammation

---

basophiles. les médiateurs chimiques sécrétés sont : leucotriènes (LT), interleukines (IL)-1,2,3,4,5,6,8,9,10, 11, 12, 13, 16, 17 , GM-CSF,TGF- $\alpha$ ,TGF- $\beta$ 1, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interferon-alpha (INF- $\alpha$ ) (**Raynaud; 2008**).

### 3. Polynucléaires basophiles

Les basophiles sont rares dans la circulation, ils libèrent des médiateurs qui contribuent à l'inflammation, les granules de ces cellules contiennent de l'histamine, de l'héparine, des cytokines (**Abbas *et al* ; 2006 , Silverthorn *et al* ; 2007**).

### 4 .Les mastocytes

un type de globules blancs qui ne circulent pas dans le sang mais sont dispersés dans le tissu conjonctif (**Sherood ; 2015**). Ils sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins .Les mastocytes jouent un rôle très important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire, ils contiennent de nombreux granules chargés de médiateurs inflammatoires comme l'histamine, la sérotonine, l'héparine et les cytokines. Ces médiateurs déclenchant les trois signes classiques de l'inflammation; la rougeur, la chaleur et le gonflement (**Signh-cundy et Shin ; 2017**).

### 5. Les monocytes

Les monocytes ne sont pas très nombreux dans le sang (1 à 6 % des leucocytes) ils ne restent que 1-2jours dans le système vasculaire et migre ensuite dans different organes où ils se transforment en macrophage (**Silverthorn *et al* ; 2007**).

### 6 .Les Macrophages

Les macrophages représentent 4% des leucocytes circulants, ont un rôle dans la phase aiguë et chronique de l'inflammation par principalement leur activité phagocytaire. Ils synthétisent de nombreux médiateurs tels que ; des protéines (cytokines, chimiokines, fragments du complément et protéinases), des lipides (PAF, prostaglandines et leucotriènes), qui activent d'autres leucocytes et fibroblastes. ils synthétisent également des facteurs de croissance permettant la réparation et la régénération des tissus altérés. Ils agissent aussi comme présentateurs d'antigènes (**Callahanet *et al* ; 2014**).

## 7. Les lymphocytes

Il existe deux populations de lymphocytes (B et T) dont les rôles sont fondamentalement différents. Les lymphocytes B sont essentiellement impliqués dans la synthèse d'anticorps et dans l'immunité spécifique. D'autre part les précurseurs des lymphocytes T donnent naissance à des lymphocytes CD4 (régulateurs) et CD8 (cytotoxiques ou suppresseurs). Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité et ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines (**Aymeric et Gérard ; 2009**).

## 8. Les plaquettes

vont jouer 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**).

## 9. Les cellules endothéliales

L'endothélium est une surface d'échange entre le plasma et les tissus (**Aird ; 2007**). Le déclenchement de l'inflammation active les cellules endothéliales. Trois principales modifications se mettent en place (**Busse et al ; 2006**) :

- ✓ Une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable des signes de rougeur et de chaleur des tissus inflammatoires.
- ✓ Un passage de plasma et de ses protéines dans le tissu participant ainsi à l'exsudation et à l'oedème .
- ✓ Un recrutement local et une activation des leucocytes circulants.

Enfin, les cellules endothéliales possèdent un potentiel prolifératif important et participant à la cicatrisation (**Pober et Sessa ; 2007**).

## 10. Les fibroblastes

Les fibroblastes sont des cellules permettant la synthèse des macromolécules extracellulaires (collagène, élastine, protéoglycanes et glycoprotéines de surface) qui sont participant aux phénomènes de cicatrisation. Lors de l'inflammation, les enzymes des

# Inflammation

fibroblastes (collagénases, gélatinase...) interviennent et lysent les macromolécules et les débris cellulaires (Akdis et Blaser ; 2003 , Rousset ; 2005).

## IV.5.Médiateurs inflammatoires

La réaction inflammatoire est sous la dépendance de médiateurs cette médiateurs ce sont des messagers chimiques doués d'une activité pharmacologique et qui agissent sur les vaisseaux et les cellules pour induire une réponse inflammatoire.

**Tableau 02:** Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires

(Sayah *et al* ; 1998, Adam *et al* ; 2000, Cavaillon ; 2005, Goda *et al* ; 2006, Michel ; 2007, Male;2005).

Médiateur	Origine	Action
<b>Histamine</b>	Mastocytes Basophiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Augmentation de la perméabilité vasculaire.</li> <li>✓ Contraction des muscles lisses.</li> <li>✓ Vasodilatation.</li> <li>✓ Activation des cellules endothéliales.</li> </ul>
<b>Sérotonine</b>	Plaquettes Mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Augmentation de la perméabilité vasculaire.</li> <li>✓ Contraction des muscles lisses.</li> </ul>
<b>Leucotriènes</b>	Mastocytes basophiles Eosinophile neutrophile monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ augmentation de la perméabilité vasculaire .</li> <li>✓ chimiotactisme.</li> <li>✓ activation et adhésion des leucocytes.</li> <li>✓ vasodilatation.</li> <li>✓ transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique.</li> </ul>

## Inflammation

<b>Prostaglandine</b>	Essentiellement par les leucocytes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vasodilatation.</li> <li>✓ Renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes.</li> <li>✓ responsable de la douleur.</li> </ul>
<b>Bradykinine</b>	Système des kinines (kininogène)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vasodilatation</li> <li>✓ Contraction des muscles lisse.</li> <li>✓ Augmentation de la perméabilité vasculaire</li> <li>✓ Douleur.</li> </ul>
<b>Chimiokines, par ex:</b> <b>IL-8 (cxcl 8)</b> <b>IP-10 (cxcl 10)</b> <b>MCP-1(ccl-2)</b> <b>MIP-1 alpha (ccl 3)</b>	Endothélium Mastocytes Leucocytes Tissus	Chimiotactisme pour: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Neutrophiles</li> <li>✓ Cellules T, macrophages</li> <li>✓ Neutrophiles, macrophages</li> <li>✓ Granulocytes, macrophages</li> <li>✓ Lymphocytes</li> <li>✓ Eosinophile</li> </ul>
<b>Facteurs d'activation des plaquettes PAF</b>	Basophiles Neutrophiles Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Production de médiateurs par les plaquettes.</li> <li>✓ Augmentation de la perméabilité vasculaire.</li> <li>✓ Contraction des muscles lisses.</li> <li>✓ Activation des neutrophiles.</li> </ul>

## Inflammation

<b>C3a</b>	Facteur C3 du complément	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dégranulation des mastocytes.</li> <li>✓ Contraction des muscles lisses.</li> </ul>
<b>C5a</b>	Facteur C5 du complément	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dégranulation des mastocytes.</li> <li>✓ Chimiotactismes de neutrophiles et de macrophages.</li> <li>✓ Activation des neutrophiles.</li> <li>✓ Contraction des muscles lisses.</li> <li>✓ Augmentation de la perméabilité vasculaire.</li> </ul>
<b>Thrombin et fibrin</b>	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La thrombine convertit la fibrinogène en fibrine qui induit une agrégation plaquettaire, formant un caillot sanguin.</li> </ul>

### IV.6. L'inflammation au cours la Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique, qui affecte principalement les articulations, les os, les tendons et les muscles est le plus fréquent des rhumatismes évoluant par poussées susceptibles d'entraînent des déformation et des destruction articulaires de gravité très .

Cette pathologie touche environ 0,5 % à 1% de la population, 2 à 3 fois plus souvent la femme que l'homme (**Mekenza et Medjmedj ; 2018**).

## Inflammation

---

Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans mais qui peut également se déclarer aux extrêmes de la vie (**Smolen *et al* ; 2018**).

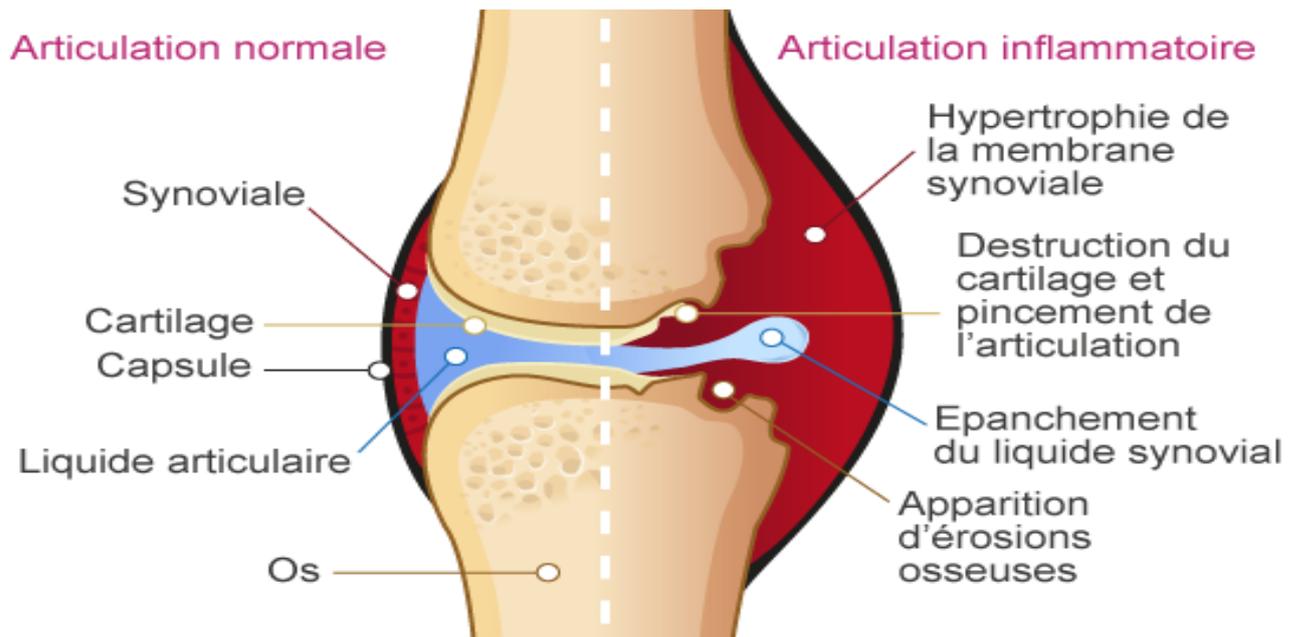
La cause de la PR reste inconnue mais certains facteurs en font augmenter la survenue, des facteurs hormonaux, des facteurs génétiques et environnementaux (**Mekenza et Medjmedj ; 2018**).

La PR est l'arthropathie inflammatoire la plus fréquente, elle se caractérise par une synovite des affections systémiques du système vasculaire et osseux, la présence d'auto-anticorps circulants, une augmentation de la concentration de chimiokines et de cytokines inflammatoires. Les différentes stratégies de traitement ont des résultats cliniques améliorés, mais aucun traitement n'existe pour le moment (**Firestein et McInnes ; 2017**).

Lorsqu'un phénomène inflammatoire dans le cas de polyarthrite rhumatoïde survient trois phases se succèdent comme expliqué au une sur production d'EAO (Espèces oxygénées activées) survient lors de l'inflammation car :

- ✓ Il y a stimulation de l'expression d'enzymes constitutives comme les NOS (nitric oxide synthase) endothéliales et neuronales, certaines NADPH oxydase (NOX) et cyclooxygénase-1 (COX1).
- ✓ Il y a activation des enzymes inductibles comme iNOS (inducible nitric oxide synthase) et COX2 (cyclooxygénase).
- ✓ Les mécanismes à l'origine de la surproduction d'EAO sont initiés par des cytokines produites lors de l'inflammation et les cellules phagocytaires en sont les principales productrices même si les cellules endothéliales, les fibroblastes et les chondrocytes peuvent également produire des EAO. De plus, il a été montré que les EAO interviennent dans la régulation de l'inflammation par la stimulation de la synthèse de molécules d'adhérence et médiateurs de l'inflammation (**Menasria et Kihal ; 2017**).

# Inflammation



**Figure 8:** l'articulation inflammatoire

( Menasria et kihal ; 2017).

## IV.7.Traitement de maladies inflammatoires

Les anti inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction (Nardi *et al*; 2003).

Les anti-inflammatoires comprennent deux grandes familles de médicaments, les anti-inflammatoires stéroïdiens encore appelés communément glucocorticoïdes (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Bernard ; 2014).

### IV.7.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes sont des dérivés des hormones naturelles; cortisol et cortisone. Ils interfèrent avec de la synthèse de l'ARN messenger dans leurs cellules cibles entraînant une modification de la production de cytokines et autres médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire. Les AIS ont une activité anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive, ils sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années dans la prise en charge de nombreuses pathologies présentant une composante inflammatoire (Bernard ; 2014).

## IV.7.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe médicamenteuse hétérogène du point de vue chimique avec quelques actions thérapeutiques communes. Ils ont une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique puissante. Les AINS sont les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde et l'un de leurs principaux mécanismes d'action est l'inhibition de la COX, enzyme responsable de la biosynthèse de prostaglandine et de thromboxane (**Bacchi *et al* ; 2012**).



*Partie pratique*

## Matériel et méthode

---

### I.1. Matériel et méthode

La partie expérimentale a été réalisée dans la période 10 mars 2019 jusqu'à 13 mai 2019 à l'université des Frères Mentouri Constantine, département de la biologie animale et laboratoire de recherche et l'animalerie centrale.

#### I.1. Animaux

Afin d'évaluer *in vivo* les propriétés immunostimulantes et antioxydantes et l'activité anti-inflammatoire de notre extrait *Phoenix dactylifera*. L'expérience a été réalisée sur 50 souris mâles blanches appartenant à la race albinos, espèce *Mus Musculus*, (2-3 mois) et ayant un poids entre (20-34 g) en présence de l'institut central de pharmacie de Constantine 3.

Les souris ont été maintenues dans des conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie centrale de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

Tous les animaux étaient logés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois avec un accès facile à l'eau et à l'alimentation quotidienne sachant que la température de l'animalerie est de (25 C°). Le régime alimentaire est composé de vitamine, soya, Cellulose... (**Annexe n°3**).



**Figure 09:** le modèle animal utilisé dans l'expérience.

### I.2. Produits chimiques et équipement

#### ➤ **Produits chimiques**

- Méthanol
- Ethanol
- Chloroforme
- Formol
- Tris
- EDTA
- DTNB
- Acide ortho- phosphorique
- Acide sulfosalicylique
- Bleu de Coomassie
- BSH
- Eau distillée
- NaCl
- HCl
- NaOH

#### ➤ **Équipement**

- Balance
- Balance de précision
- Agitateur
- Etuve
- PH mètre
- Trousse de dissection
- Centrifugeuses
- Homogénéisateur
- Spectrophotomètre
- Tubes héparines, sec
- Tubes eppendorfs

## Matériel et méthode



**Figure 10:** Le matériel utilisé dans l'expérience.

### I.3. Préparation de l'extrait

#### I.3.1. Préparation des dattes (robe)

L'extrait utilisé dans cette étude est le robe de Daglet-Nore, elle est très répandue dans les palmeraies des Sud-Est de l'Algérie et plus exactement Tolga (Biskra).

La première étape de la récolte des dattes consiste à déterminer la qualité des fruits. En effet les fruits récoltés d'une manière propre et adéquate permettent une grande économie de temps lors du nettoyage, la collecte, la manutention et le transport des dattes lors de la récolte sont effectuées dans des corbeilles, les dattes récoltées sont ensuite lavées, essuyées et conservées à température de réfrigération.

#### I.3.2. Préparation de l'extrait

La première étape de la préparation consiste à faire bouillir le fruit totale de la datte avec suffisamment d'eau jusqu'à ce qu'il apparaisse une couleur blanche sur les graines en signe de bonne cuisson. Ensuite, le mélange a été pressé et clairement séparé de la solution qui a été cuisinée une fois de plus avec des pièces rondes en blé pour l'absorption de l'eau supplémentaire. (kehili ; 2016).

## II. Test de toxicité de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA

Pour évaluer et tester la toxicité de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA, la méthode « Up-and-Down » a été appliquée, cette méthode est considérée comme une bonne méthode pour tester la toxicité aiguë selon l'Organisation de la coopération Economique et Développement (OECD) (BRUCE ; 1987, YAM et al ; 1991).

Une dose limite de 2000 mg/kg d'extraits de *Phoenix dactylifera* a été utilisée chez 6 souris mâles en bonne santé. Les souris ont été au préalable mises à jeun 18 heures avec accès libre à l'eau avant le traitement.

Le test de toxicité préliminaire consiste à administrer par voie orale la dose incorporée de l'extrait *Phoenix dactylifera.L* dans la boule de farine à la première souris, puis cette souris a été placée dans une cage individuelle pour observations. Ces observations ont concerné le comportement, l'état générale de la souris et tout signes de mortalité (agressivité inhabituelle, sédation somnolence, tic, tremblement, catatonie, paralysie, convulsion, prostration et locomotion insolite) durant la première heure, et ensuite à chaque heure pendant trois heures et finalement après 24 heures du traitement.

## Matériel et méthode

Si la première souris a survécu, la même dose du traitement (2000mg/kg) est administrée aux 5 souris qui restent.

Toutes les souris ont été soumises à une observation durant 14 jours, et le nombre de souris mortes a été calculé durant cette période. Si trois souris ou plus restent en vie, on peut dire que la LD50% est supérieur à 2000mg/kg.

### III. Evaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait *Phoenix dactylifera.L*

#### III.1. Traitement des souris

Le but de traitement pour évaluer l'activité immunomodulatrice de l'extrait des dattes de *Phoenix Dactylifera .L* a différentes concentrations.

Après une période d'adaptation de 10 jours. Les souris ont été Répartir en 4 lots de 5 souris par lot. La répartition et le traitement des souris est résumé dans le tableau ci-après:

**Tableau 03 :** Traitement des souris.

Groupe expérimentale	Traitement	Dose quotidienne	Mode d'administration
Groupe 1	NaCl	0.5 ml	Voie intra péritonéale
Groupe 2	Extrait	100 mg/kg	Voie intra péritonéale
Groupe 3	Extrait	150 mg/kg	Voie intra péritonéale
Groupe 4	Extrait	200 mg/kg	Voie intra péritonéale

Après 48 h d'injection intra péritonéale, les souris ont été administrées avec une suspension d'encre de chine à une dose de 0.1 ml/10 g du poids de souris à travers la veine de queue. Le mélange consistait au carbone noir 3 ml, solution saline 4ml et solution à 3% de gélatine 4 ml (**kehili et al ; 2014**).



**Figure 11:** injection intra-péritonéale des souris.

### III.2. Le prélèvement de sang et d'organe

Après 3 jours de traitement, le sang est prélevé pour mesurer l'activité phagocytaire du système réticulo-endothéliale.

Le prélèvement sanguin effectué a partir de la zone rétro-orbitaire parce qu'elle possède le haut débit sanguin.

25 $\mu$ l de sang (environ 14 goutte) étaient alors retiré du plexus rétro-orbitaire à 5 et 15 minutes après injection d'encre de carbone colloïdale par l'intermédiaire d'un capillaire de verre d'héparine et lysés dans une solution de carbonate de sodium à 0.1% (4 ml) . La densité optique a été mesurée par spectrophotométrie à 676 nm.

Après une dissection, le foie de chaque souris de groupe traité est pesé immédiatement pour dosage de paramètre de stress oxydatif GSH.



**Figure 12 :** Le prélèvement sanguin.

### III.3. Activité phagocytaire

Dans cette étude, le test de clairance du carbone a été effectué pour évaluer l'effet de phagocytose du *phoenix dactylifera.L* chez la souris. Lorsque les particules de carbone entrent dans la circulation systémique, elles sont éliminées par un système réticulo-endothélial impliquant des phagocytes.

Le taux de clairance de carbone a été mesuré en utilisant la méthode de **Biozzi et al**. Les souris ont été divisées en quatre groupes et réparties sur 4 lots.

L'activité phagocytaire est exprimée par l'indice phagocytaire K qui mesure tout la fonction du système réticulo-endothélial (SRE) dans le contact avec le sang circulant et par l'indice phagocytaire  $\alpha$  corrigé qui exprime cette activité par unité de poids d'Organes actifs foie et rate. Le taux de liquidation est exprimé comme la demi-vie de carbone dans le sang ( $T_{1/2}$ , min.). Ceux-ci sont calculés au moyen des équations suivantes (**Biozzi et al ; 1970**).

$$K = \frac{\ln DO1 - \ln DO2}{T2 - T1}$$

$$\alpha = x = \sqrt[3]{K \left( \frac{\text{Poids du corps}}{\text{Poids du foie}} \right)}$$

$$T^{1/2} = 0.693/K$$

### IV. Évaluation de l'activité antioxydant de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA

#### IV.1. Dosage des protéines tissulaires

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de **Bradford (1976)**. Les protéines réagissent avec un réactif coloré contenant de l'acide ortho phosphorique, de l'éthanol ainsi que le bleu de Coomassie (BBC). Ce réactif réagit avec le groupement amines (-NH<sub>2</sub>) des protéines. L'intensité de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et correspond à la concentration des protéines (**Bradford ; 1976**).

Pour cela nous avons procédés aux étapes suivantes :

- ✓ Prélever 20µl de l'homogénat
- ✓ Ajouter 1 ml du réactif coloré (BBC).
- ✓ Agiter et laisser 5 min pour la stabilisation de couleur.
- ✓ Mesurer l'absorbance optique à 595nm contre un blanc contenant l'eau distillée à la place de l'homogénat. La densité optique obtenue est rapportée sur la courbe d'étalonnage.

$$R^2 = 0,9887 / Y = 1,2923x + 0,0692$$

#### IV.2. Dosage du glutathion réduit

##### IV.2.1 Préparation de l'homogénat

On prend 0.5g de foie des différents groupes étudiés. Après broyage et homogénéisation des tissus dans 2 ml d'une solution tampon de TBS, on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire à 9000 tours / minutes pendant 15 minutes à 4°C.

## Matériel et méthode

Puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes eppendorfs puis conservés à -20°C pour a détermination du paramètres du glutathion (GSH).

### IV.2.2 Dosage du glutathion du foie

Le taux de glutathion réduit dans le foie a été mesuré par spectrophotométrie en utilisant de l'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB) en tant qu'agent colorant, en suivant le procédé de la concentration du GSH sont mesurés par la méthode **Weckbecker et Cory(1988)**. La méthode d'analyse spectrophotométrique pour GSH implique l'Oxydation de GSH par le réactif sulfhydryle acide 5,5'-dithio-bis2-nitrobenzoïque (DTNB) pour former l'acide 5-thio-2-nitrobenzoïque dérivé jaune, mesurable à 412 nm.

### IV.1.3 Méthode de dosage du glutathion

L'échantillon d'homogénat de foie 0,8 ml a été déprotéiné avec 0,2 ml d'acide 5-sulfosalicylique Solution (0,25%) et a été laissé dans un bain de glace pendant 10 min. Après centrifugation à 1000Tours / mn, pendant 5 min pour éliminer la protéine précipite. 0,5 ml de surnageant a été mélangé avec 1 ml de tampon Tris / EDTA (pH = 9,6) et 0,025 ml de réactif DTNB (0,01 M 5,5'-dithio-bis2-Acide nitrobenzoïque) et laissé à température ambiante pendant 5 min. Ensuite, l'absorption à 412 nm était mesurée parspectrophotomètre en comparant à la réaction en blanc. La concentration de glutathion a été obtenue en calculant directement la formule suivante:

$$[GSH] = \frac{DO \times 1 \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times mg_{protéine}} \text{ nmol GSH/mg prt}$$

**DO** : densité optique.

**1** : Volume total des solutions utilisées de la déprotéinisation (0.8 ml homogénat + 0.2 ml SSA).

**1.525** : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du Surnageant (0.5 ml surnageant + 1 ml Tris –EDTA + 0.025 ml DTNB).

**13100** : Coefficient d'absorbance (contenant le groupement –SH à 412 nm).

**0.8**: Volume de l'homogénat après déprotéinisation trouvé dans un 1 ml.

**0.5**: Volume du surnageant trouvé dans un 1.525 ml.

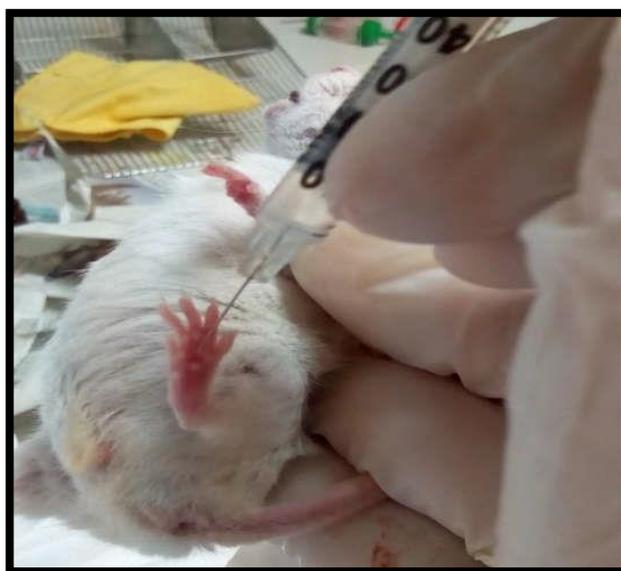
### V. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *Phoenix dactylifera*.L variété de TOLGA.

#### V.1. L'induction de l'inflammation par le formaldéhyde

L'activité anti inflammatoire a été analysé *in vivo* en utilisant le formaldéhyde à 1% (Uma *et al* ; 2014, Rahmani *et al* ; 2016).

L'injection de 100µl formaldéhyde (1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière droite de la souris a été réalisée avant 30 minutes de l'administration du traitement et elle a été effectuée deux fois, une dans le premier jour et l'autre dans le troisième jour de l'expérience.

L'utilisation du formaldéhyde induisant un œdème au niveau de la patte a été utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire.



**Figure 13** : L'injection de formaldéhyde 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte de souris (Foughalia ; 2017).

#### V.2. Traitement des souris

Les souris ont été réparties en 4 groupes de 6 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans **le tableau**:

"CN" contrôle négative, "FF" groupe contrôle Farine+ Formol et les groupes traité "P" par l'extrait, "D " par le Diclofinac sodique.

## Matériel et méthode

**Tableau 04 :** Traitement des souris

Groupe expérimentale	Traitement	Voie d'administration	Injection de formaldéhyde	Dose quotidienne
CN (négative)	/	/	---	/
FF (non traité)	/	/	+++ 1%	/
P	Extrait phoenix dactylifera .L	Voie orale	+++ 1%	100mg/kg
D	Diclofinac sodique	Voie orale	+++ 1%	50mg/kg

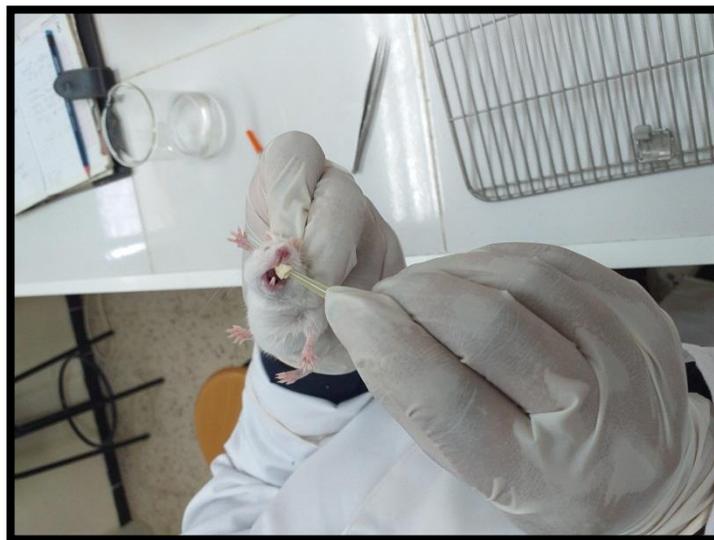
/ : Non traité      + + + : injection      - - - : pas d'injection

Le traitement a été appliqué une fois par jour pendant 7 jours à un intervalle de temps régulier.

### V.3. Mode d'administration

L'extrait de *phoenix dactylifera.L* et le traitement anti-inflammatoire de référence (le Diclofénac sodique) ont été administrés par voie orale.

Les doses de Diclofénac Sodium et de l'extrait sont calculées par rapports au poids de chaque souris à traiter (mg/kg/jour) (**Eldahshan et Abdel-Daim ; 2015**). On a utilisé la balance de précision pour peser la dose, puis on a incorporé cette dose aux boules de farine, ensuite chaque souris a reçu le traitement (la boule) par voie orale.



**Figure 14** : administration par voie orale.

### **V.4. Les paramètres suivis au cours du traitement anti-inflammatoire**

#### **V.4.1. Le poids**

Le poids vif des animaux est mesuré tous les jours à l'aide d'une balance Sartorius, précision:0,01 g).

#### **V.4.2. Evolution de l'œdème**

Le suivie de l'évolution de l'œdème est fait par mesure du diamètre de la patte arrière droite (mm) de chaque groupe chaque jour pendant toute la période de l'essai (7 jours) à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm).



**Figure 15 :** Mesure du diamètre de la patte arrière droite de souris à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital.

### **VI. Analyses statistiques**

Les données ont été analysées à l'aide de logiciel (**SPSS**), versions 20. Dans chaque essai, les données expérimentales représentent la moyenne  $\pm$  écarts-types. Les résultats ont été analysés pour déterminer les différences entre les groupes à travers les traitements alimentaires en utilisant le test **ANOVA** et le test de comparaison multiple de **Tukey**. Les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

## *Résultat et discussion*

# *Résultats*

### Résultat

Les résultats sont présentés sous formes des graphes, Les valeurs sont représentées en moyennes  $\pm$  l'écart type pour un nombre connu des souris dans les groupes .La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit :

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

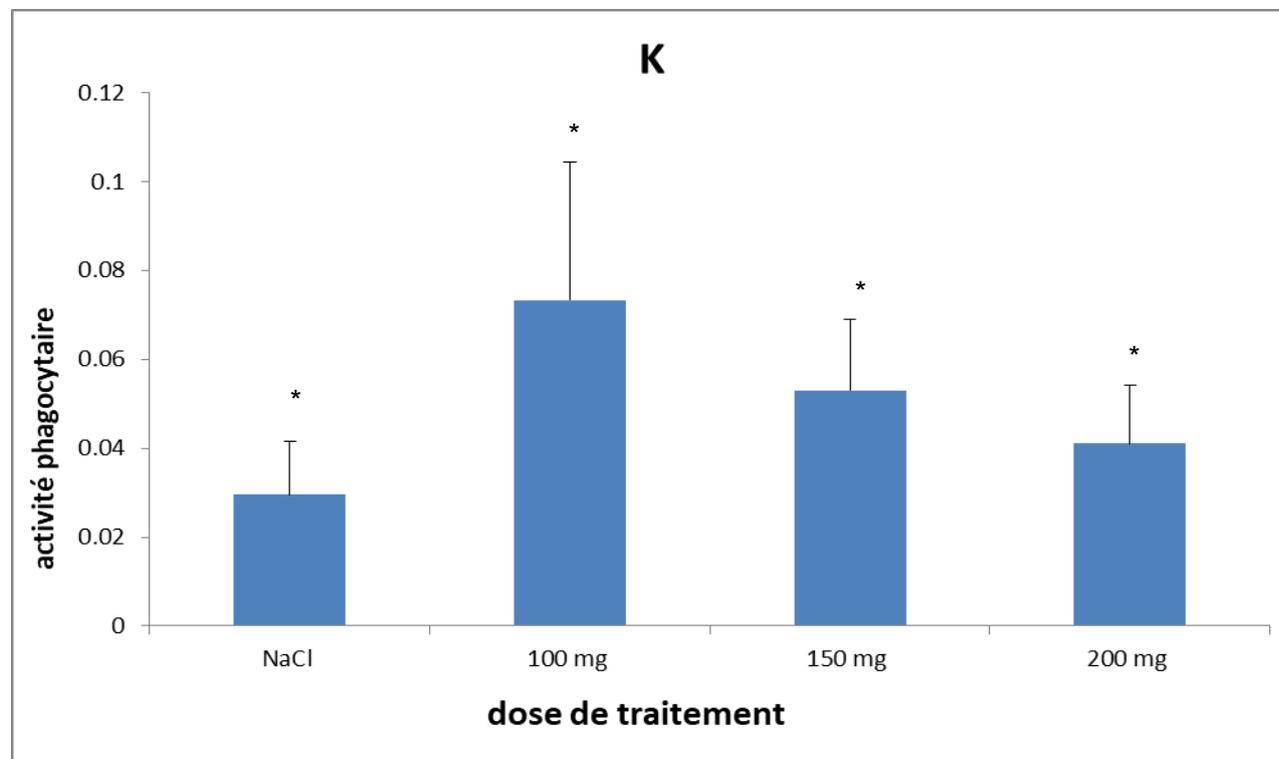
#### I. Test de toxicité de l'extrait

A partir de l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait la dose 2000mg/Kg s'est avérée non toxique. L'ensemble des animaux utilisés a resté en vie et n'a présentés aucun signe de toxicité tout au long de la période d'observation.

Etant donné que la dose 2000mg/Kg n'a produit aucun signe clinique de toxicité tels que l'hyperactivité et la sédation, donc ce produit présente un large écart d'utilisation avec un minimum de risques de toxicité.

#### II. Evaluation de l'activité immunomodulatrice d'extrait

##### II.1.l'indice phagocytaire K



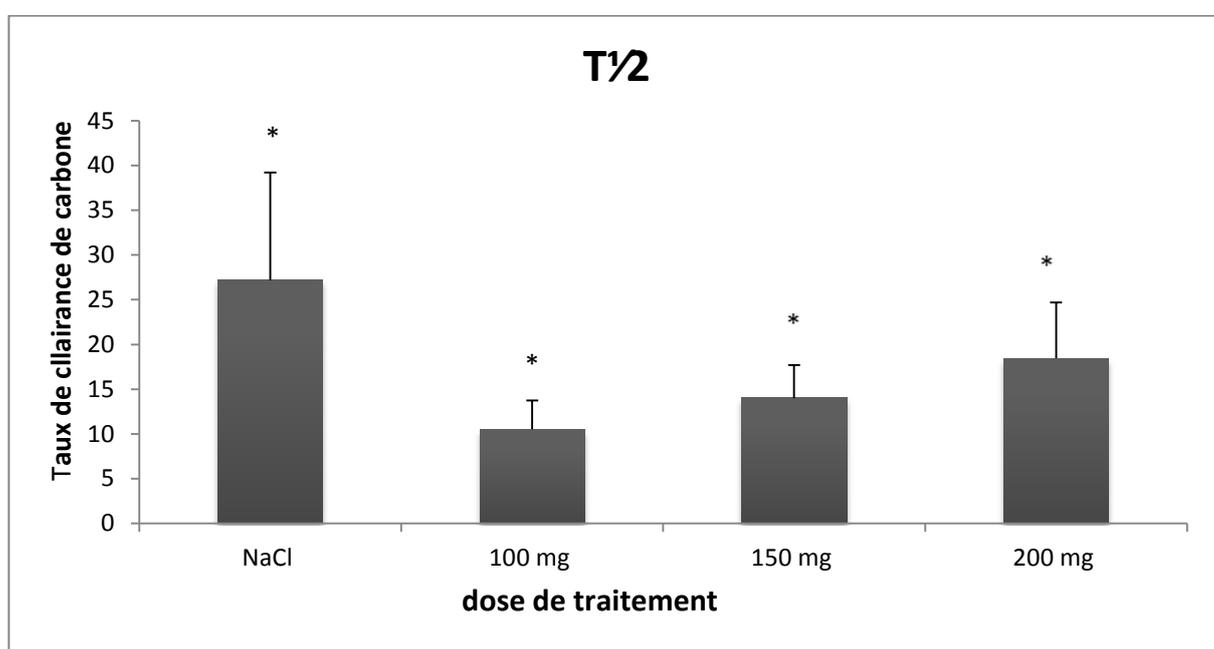
**Figure 16:** effet de l'extrait de *Phoenix dactylifera* .L sur l'activité phagocytaire ( $p < 0.05$ ).

## Résultats et discussion

Les résultats ont montrées qu'il existe une différence significative entre les groupes dont les moyennes pour l'indice phagocytaire (K) (NaCl, 100 mg, 150 mg et 200 mg)  $P = 0.30$ .

L'indice phagocytaire du groupe 100 mg/kg ( $0.073 \pm 0.031$ ) a été augmenté de manière significative en comparaison avec le groupe NaCl ( $0.029 \pm 0.012$ ). Ensuite, l'indice phagocytaire a été diminué aussi de manière significative dans le groupe 150 mg/kg ( $0.053 \pm 0.016$ ) et dans le groupe 200 mg/kg ( $0.041 \pm 0.013$ ).

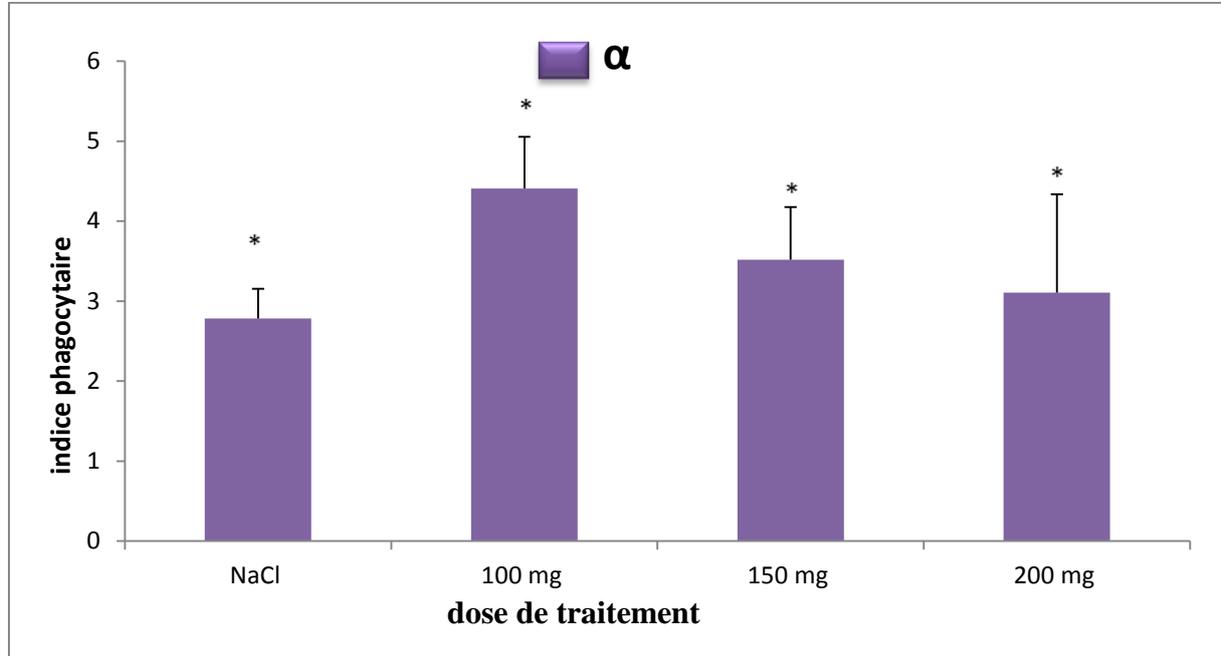
### II.2. Taux de clairance du carbone (temps de demi de vie)



**Figure 17 :** effet de l'extrait de *Phoenix dactylifera* .L sur taux de clairance du carbone (temps de demi- de vie) ( $p < 0.05$ ).

Les données ont montrées qu'il y avait une différence significative entre les groupes (NaCl, 100 mg, 150 mg et 200 mg)  $P = 0.033$ , les moyennes pour les taux de clairance du carbone dans les résultats montre que le taux d'épuration de carbone était significativement plus rapide dans le groupe 100 mg/kg ( $10.517 \pm 3.23$ ) comparé aux groupes contrôle NaCl ( $27.179 \pm 12.05$ ), 150 mg/kg ( $14.006 \pm 3.7$ ) et 200 mg/kg ( $18.43 \pm 6.24$ ).

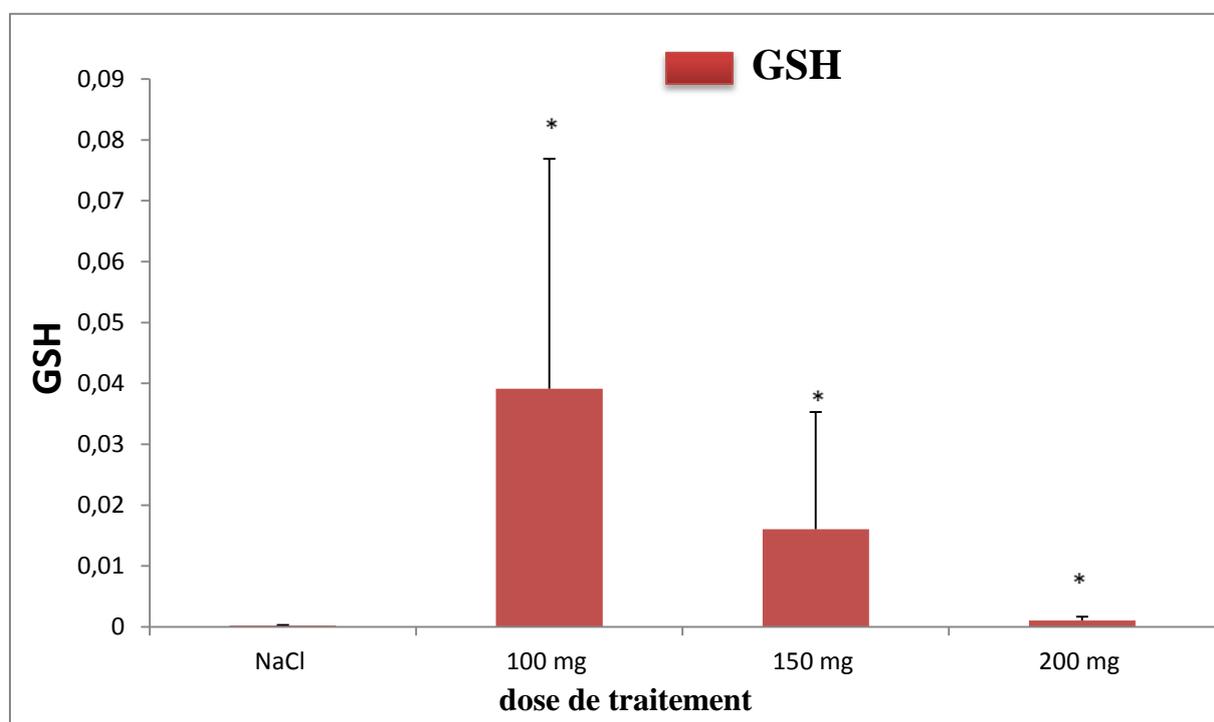
### II.3. L'indice phagocytaire corrigée $\alpha$



**Figure 18:** effet de l'extrait de *Phoenix dactylifera* .L sur l'indice phagocytaire ( $p < 0.05$ ).

Les résultats de cette étude montrent qu'il existe une différence significative entre les moyennes de l'indice phagocytaire corrigée  $\alpha$  entre les groupes (NaCl, 100 mg, 150 mg et 200 mg). L'indice phagocytaire corrigée  $\alpha$  du groupe 100mg / kg ( $4.406 \pm 0.65$ ) a été plus élevée que le sautres groupes 150 mg/kg ( $3.506 \pm 0.65$ ) et 200 mg/kg ( $3.143 \pm 0.624$ ) de façon significative.

### II.4. Valeurs de glutathion réduites GSH

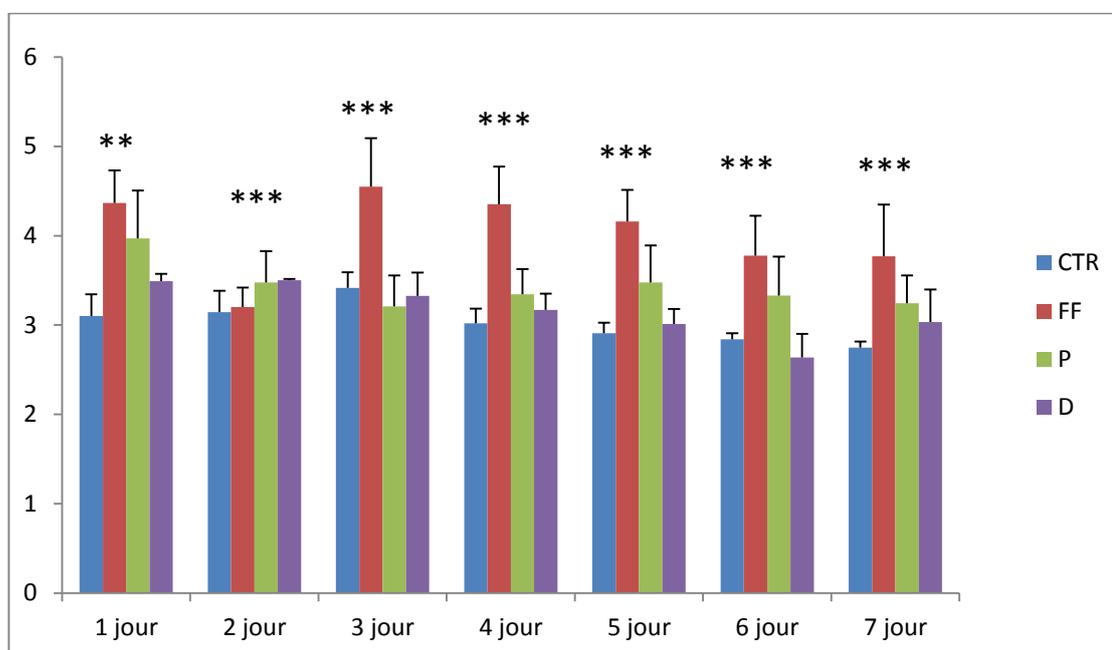


**Figure 19:** effet de *Phoenix dactylifera .L* sur les valeurs de glutathion réduite GSH ( $P < 0.05$ ).

Les résultats a révélé qu'il existe une importance différence entre les moyennes pour les valeurs du glutathion entre les groupes (NaCl, 100 mg, 150 mg et 200 mg)  $P = 0.035$ . La valeur de glutathion a été augmenté de manière significative dans les groupes 100mg/kg ( $0.039 \pm 0.037$ ), par apport au groupe contrôle NaCl ( $0.000 \pm 9.515$ ), et une diminution significative dans le groupe 150 mg/kg ( $0.016 \pm 0.019$ ) par apport au groupe NaCl, et aucune différence significative entre le groupe 200 mg/kg ( $0.001 \pm 0.000$ ) et le groupe contrôle.

### III. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait *Phoenix dactylifera L* variété de (TOLGA).

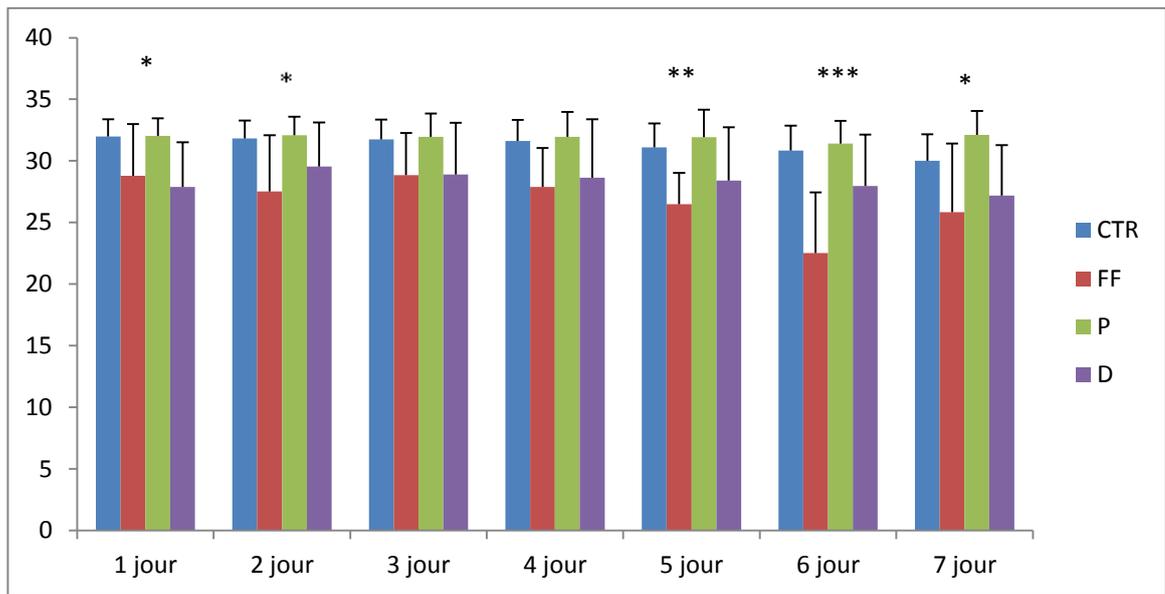
#### III.1. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse



**Figure 20:** L'effet de l'administration de l'extrait sur l'évolution de l'œdème (mm) de la patte arrière droite inflammée par le formaldéhyde en fonction des jours ( $p < 0,001$ ).

Les résultats ont montré qu'il y a une réduction de l'œdème des pattes représenté par la différence entre les diamètres des pattes –inflammée et non inflammée traités par l'extrait P et le standard D, on a observé une diminution très hautement significative de la taille de l'œdème entre les groupes ( $P = 0,000$ ) pendant les 7 jours de l'expérience. Aussi une diminution très hautement significative de la taille des œdèmes des groupes P et D, à partir du 4<sup>ème</sup> jour d'inflammation jusqu'à ce qu'il atteigne sa valeur la plus basse au 7<sup>ème</sup> jour avec un résultat très proche entre le groupe traité avec l'extrait et le groupe traité par Diclofénac [jour 4 : P ( $3.34 \pm 0.281$ ), D ( $3.169 \pm 0.181$ )] [jour 7 : P ( $3.245 \pm 0.310$ ), D ( $3.031 \pm 0.364$ )]. Avec une augmentation très hautement significative de la taille de l'œdème dans le groupe FF par rapport au groupe contrôle négative CTR.

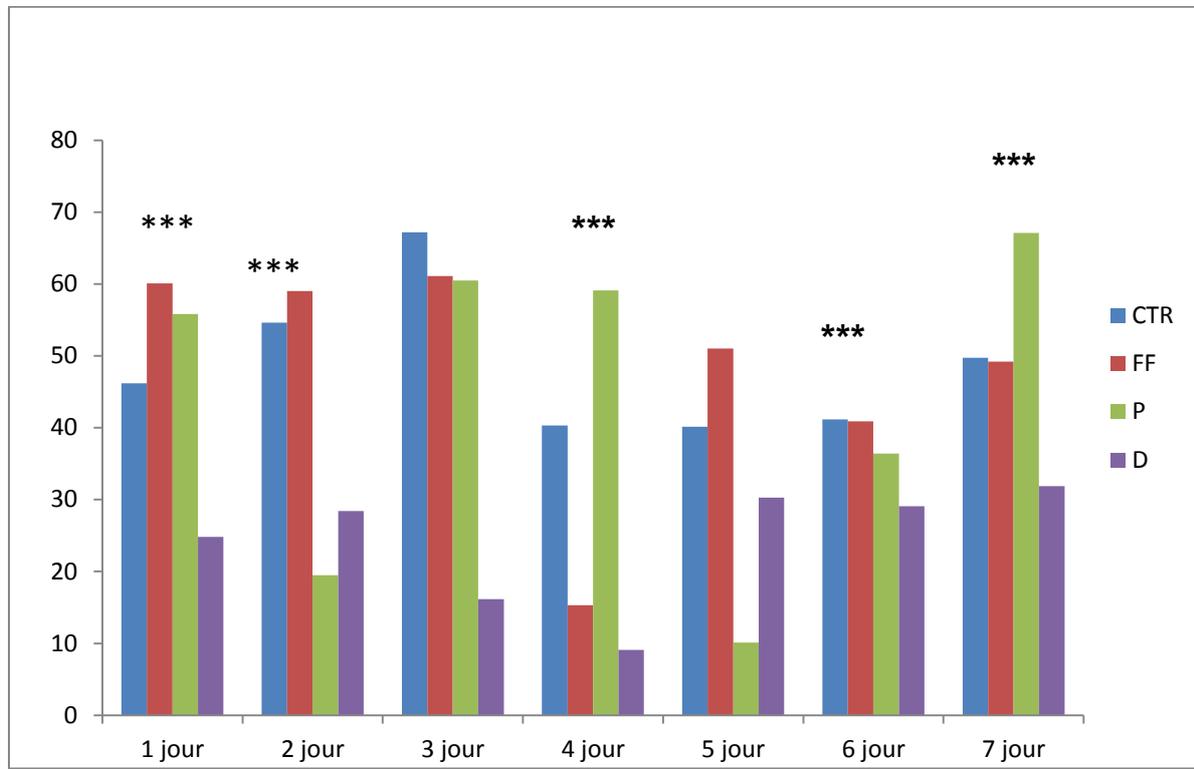
### III.2. Poids des Souris



**Figure 21:** L'effet de l'extrait *P dactylifera*. Lsur le poids des souris inflammée pendant la période l'expérience (7 jours) ( $p < 0,001$ ).

Les résultats montrés que il y a une diminution significative de groupe non traité FF de 1<sup>er</sup> jours ( $28.78 \pm 4.207$ ) jusqu'à le dernier jour de l'expérience ( $25.833 \pm 5.583$ ) par rapport aux groupes traité par l'extrait P [1<sup>er</sup> ( $32.031 \pm 1.414$ ) et 7<sup>ème</sup> jour ( $32.1 \pm 1.946$ )] et le standard D [1<sup>er</sup> ( $27.883 \pm 3.632$ ) et 7<sup>ème</sup> jour ( $27.2 \pm 4.073$ )] qui représenté une différence significative.

### III.3 Consommation des souris



**Figure22:** consommation des souris pendant la période expérimentale ( $P < 0.001$ ).

Les résultats présents la consommation de souris utilisées dans l'expérience en fonction des jours (7 jours) il y a une différence très hautement significative entre les groupes non traités et traités par l'extrait de *Phoenix dactylifera .L* et le standard Diclofénac sodique.

# *Discussion*

## Discussion

---

### Discussions

Les plantes médicinales paraissent inoffensives et sont considérées par la population comme une médecine douce à l'opposé d'une médecine constituée de médicament chimique le patient n'informe pas systématiquement son médecin de sa consommation de plantes, celle-ci banalisée et considérée comme une médecine sans risque (**Martin ; 2017**).

La phytothérapie présente également un bénéfice des effets de synergie et potentialisation de l'action thérapeutique de la plante, une excellente tolérance la plante médicinale qui permet de minimiser les effets secondaires, dans les conditions normales de son utilisation, est susceptible de générer des effets secondaires généralement indésirables. Mais dans certaines circonstances, l'usage de plantes peut même être à l'origine d'intoxications. Parfois, ce sont des substances non végétales, contaminant des plantes, ou encore leur interaction avec les médicaments qui peuvent présenter un risque pour la santé (**Bellamine ; 2017**).

La réalisation de test de la toxicologie est nécessaire pour assurer l'innocuité de la plante et pour choisir la dose sécuritaire à l'aide d'un modèle animal « souris » pendant une période définie.

Dans l'étude de toxicité aiguë représentée dans notre étude par la méthode ascendante et descendante, nos extraits de *Phoenix dactylifera.L* (variété de TOLGA) à la dose de 2000 mg/kg n'ont provoqué ni signes visibles de toxicité ni mortalité. Au total, 6 souris mâles ont été traitées par voie intra péritonéale avec le même extrait à la même dose et observées pendant 12 jours. Les 6 souris ont survécu jusqu'à la fin de la période d'observation.

Nous pouvons donc en conclure que la dose létale minimale des extraits végétaux testés dans notre étude est supérieure à 2000 mg/kg, de sorte que nos extraits obtenus à partir de *Phoenix dactylifera.L* (variété de TOLGA) présentent un large écart d'utilisation avec un minimum de risques de toxicité. Cela confirme son innocuité d'après son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies sans risque de mortalité, ni de toxicité.

La deuxième partie de l'étude consistait à évaluer l'effet immunomodulateur de l'extrait de dattes algériennes *Phoenix dactylifera.L* (variétés de TOLGA). Les immunostimulants sont des substances qui peuvent stimuler l'immunité innée ou adaptative du système immunitaire. De nombreux immunostimulants synthétiques sont lancés par les compagnies pharmaceutiques mais avec de nombreux effets secondaires. De l'autre côté, on pense que

## Discussion

---

certaines produits végétaux renforcent la résistance naturelle de l'organisme aux infections sur la base de leurs constituants tels que les polysaccharides, les lectines, les saponines et les flavonoïdes. Certains d'entre eux stimulent à la fois "l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire", tandis que d'autres activent uniquement les composantes cellulaires du système immunitaire. Les molécules immunostimulantes s'intensifient et modifier la réponse immunitaire à médiation lymphocytaire et sa durée. De telles molécules peuvent donc potentiellement être utilisées comme adjuvants dans les vaccins et les préparations contre les allergies (**Kehili ; 2016**).

Les résultats ont montré que la meilleure concentration de l'extrait *phœnix dactylifera.L* pour l'élimination rapide des molécules de l'encre est à 100 mg /kg par rapport au groupe témoin (Na Cl). L'augmentation du taux de dégagement du carbone a indiqué l'augmentation de l'activité phagocytaire dans élimination des particules étrangers .Ces résultats est en accord Avec ceux de (**George et al ; 2014**) qui rapport que le traitement par l'extrait aqueux de *P. Munis* après injection des particules de carbone directement dans la circulation sanguine stimule le système réticuloendothélial qui joue un rôle important dans l'élimination de ces particules nous avons également constaté que ces résultats sont compatibles avec ceux de (**Maouche; 2017**) et (**Benmebarek et al ; 2013**) et (**Bouratoua et al ; 2016**) qui ont signalé que l'administration de l'extrait *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA et l'extrait *S. mialhesi* et l'extrait butanolique d' *Hypericum tomentosum subsp* dans les souris sont augmentés l'indice phagocytaire à différentes concentrations et amélioré le taux de dégagement de carbone .

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires et macrophages induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation des radicaux libres oxygénés (**Espinosa ; 2010**). L'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » (**Yassia ; 2016**). De nombreuses maladies sont associées à la production d'espèces oxydantes réactives qui endommagent les molécules physiologiquement essentielles. Le point de vue classique est que les antioxydants éliminent ces molécules oxydantes réactives et offrent ainsi une protection contre les maladies (**Guido et al ; 2014**).

Un antioxydant est toute substance capable de retarder ou de prévenir l'oxydation des substrats. Les antioxydants sont des composés puissants qui peuvent neutraliser les radicaux libres impliqués dans la dégradation cellulaire, et nous aident ainsi à garder une vie active et Saine. Certains antioxydants sont fabriqués par le corps humain, d'autres telles les vitamines

## Discussion

---

et polyphénols, doivent être apportés par notre alimentation (**Ait brihmat et Massoudi ; 2013**).

Dans la deuxième partie de l'étude, nous avons évalué l'effet du *Phoenix dactylifera.L* (variétés de TOLGA) sur les valeurs réduites de glutathion (GSH) de l'indice l'homogénat du foie. Le GSH est un antioxydant majeur et un élément vital de l'hôte défenses. En plus de se protéger contre les blessures par radicaux libres (**kehili ; 2016**). Le GSH joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant résulte principalement de sa fonction de coenzyme des GSHPX. Il fait aussi l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydant tels que la vitamine C ou la vitamine E. (**Goudable et al ; 1997**).

Les résultats ont montré qu'il y a une relation proportionnelle entre l'augmentation de la dose d'extrait de *Phoenix dactylifera.L* et la libération du GSH dans le sang. Si le taux de GSH dans l'homogénat du foie est élevé ça implique que la libération de ce dernier est faible donc automatiques implique une faible activité antioxydante.

La dernière partie de cette étude a révélé qu'il existe une importance différence entre les moyennes pour les valeurs du GSH entre les groupes (NaCl ,100 mg, 150 mg et 200 mg) présenté par une forte augmentation significative des valeurs de GSH du foie dans les groupes traités par les doses 100 mg/kg et 150 mg/kg d'extraits de *Phoenix dactylifera.L* (variété de TOLGA), et aucune différence significative entre le groupe 200 mg/kg et le groupe contrôle.

Cela indique que la libération des particules de glutathion du foie est en fonction des Concentrations de l'extrait *Phoenix dactylifera .L* Variété de (TOLGA). Ces résultats montrent que notre extrait est capable d'améliorer l'activité antioxydant. Ce résultat est confrérie à (**Hasan et al ; 2010**) qui a rapporté que des concentrés de divers extraits de dattes *Phoenix dactylifera .L* de Lybie ont une haute propriété antioxydant.

La partie suivante de l'étude consistait à évaluer l'effet anti-œdémateux et anti – inflammatoire de notre extrait.

Les activités anti arthritiques sont été testées par le test de l'œdème de la patte induit par formol (**Hemamalini et al ; 2010**).

L'inflammation est considérée principalement comme une défense physiologique, mécanisme qui protège le système de l'organisme contre les infections, toxines, allergènes ou autres stimuli nocifs (**Omowumi et al ; 2017**).

## Discussion

---

Après l'injection sous-cutanée de formol dans la patte arrière droite des souris produit une inflammation et une douleur localisées. On a noté une augmentation de volume de la patte de tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin (contrôle) à été plus importante que les groupes traités.

Les résultats ont montré aussi que le poids de l'œdème du groupe contrôle positif reçu uniquement le formol a été réduit par le Diclofénac et également par l'extrait *P dactylifera.L*.

Notre étude *in vivo* sur les anti-inflammatoires a montré que l'extrait supprimées l'épaisseur de l'œdème de la patte de souris induit par le formol et le résultat était comparable à la dose standard de 50 mg/jour. Kg p.c. de Diclofénac sodique. Les résultats montrent que l'extrait de *Phoenix dactylifera. L* a réduit de façon significative l'œdème induit par le formaldéhyde à partir du deuxième jour de l'essai. En plus à la fin de l'expérimentation.

En effet l'injection de modèle inflammatoire formaldéhyde 1% dans l'animale a provoqué une inflammation localisée (libération d'histamine, de sérotonine et de kinine) et une douleur (**Kehili ; 2016**). Les résultats obtenus lors de ce test peuvent s'expliquer par l'influence des extraits sur la sécrétion des médiateurs inflammatoires et avoir un effet similaire aux anti-inflammatoires non stéroïdes (NSAID) lors des deux phases inflammatoires. Ainsi, les prostaglandines agissent relativement tard dans le processus de la développement de l'inflammation. Il est bien établi que les AINS préviennent l'inflammation en bloquant la synthèse des prostaglandines (**Hunskaar et Hole ; 1987**). La dernière phase est sensible à la plupart des anti-inflammatoires conventionnels (**Chaudhari et al ; 2012**). L'un des principaux mécanismes d'action de AINS est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la biosynthèse de prostaglandine et de thromboxane (**Bacchi et al ; 2012**). Cela suggère que le mécanisme d'action anti-inflammatoire de *phoenix dactylifera.L* peut être lié à l'inhibition des prostaglandines.

Les résultats montrent que l'extrait de *Phoenix dactylifera .L* (variétés TOLGA) à réduit de façon significative l'œdème induit par le formaldéhyde à partir du deuxième jour de l'essai. En plus à la fin de l'expérimentation.

En outre, les récentes découvertes des plantes ont révélés de nombreux composés comme les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines, les terpénoïdes, les composés phénoliques et les vitamines ayant été prononcés antioxydant, anti-inflammatoire et immunostimulant (**Wagner ; 1990**).

# *Conclusion et perspectives*

### Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pendant plusieurs années, elles représentent toujours des sources essentielles de médicaments. De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt et devient aussi importante dans la recherche biomédicale ( **Benalileche et Derafa;2018**). Ce travail a été orienté pour évaluer l'influence de la phytothérapie base de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA. Les différents tests réalisés *in vitro* et *in vivo* ont porté sur l'évaluation de l'activité immunomodulatrice et antioxydant, ainsi que l'activité anti-inflammatoire.

Plusieurs études récentes montrent que la *Phoenix dactylifera L* est riche en flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines, les terpénoïdes, les composés phénoliques et les vitamines qui sont potentiellement intéressants pour leurs propriétés biologiques.

La toxicité évaluée chez les souris en utilisant le test « up and down » a montré que l'extrait *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA n'induit aucun effet toxique à la dose de 2000 mg/Kg du poids corporel.

L'étude de l'activité immunomodulatrice démontre que les dattes algériennes *Phoenix dactylifera .L* "variété de TOLGA" sont des agents immunomodulateurs et agissent comme des immunostimulants dans le système réticuloendothéliale. Les résultats obtenus indiquent que l'extrait de *Phoenix dactylifera .L* variété de (TOLGA) a augmenté l'activité phagocytaire à 100 mg/kg par la stimulation du système réticulo-endothélial (SRE) et ensuite à 150 et 200 mg/kg. En effet, Le taux de clairance du carbone a été significativement plus rapide lors de la concentration de 100 mg / kg lorsqu'il est comparé aux deux concentrations 150mg/kg et 200mg/kg.

Concernant l'activité antioxydante de l'extrait de *Phoenix dactylifera .L*, les résultats obtenus, nous pouvons dire que L'extrait donne une bonne activité antioxydant soit une capacité de piégeage de radicaux libres.Cette étude a révélé qu'il existe une relation proportionnelle entre la libération du glutathion dans le sang et les concentrations de l'extrait. Ces résultats montrent que notre extrait est capable d'améliorer l'activité antioxydant. Nous pouvons affirmer que l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA présentait un effet immunostimulant et antioxydant dépendant de la dose sur le système réticuloendothélial.

## Conclusion et perspectives

---

L'évaluation *in vitro* de l'activité anti-inflammatoire, permet de conclure que l'extrait *Phoenix dactylifera .L* variété de TOLGA possède des propriétés anti-inflammatoires importante, ceci est confirmé *in vivo* par le résultat du test de l'inhibition du développement de l'œdème de la patte arrière droite induit par le formol chez la souris.

En conclusion, La plante médicinale *Phoenix dactylifera .L* variété de TOLGA est une source prometteuse d'agents immunostimulants 'antioxydants et anti inflammatoire ce qui est expliqué par la nature des composants présents dans cette plantes.

Par ailleurs, cette étude ouvre de nouvelles voies d'investigation pour ;

- ✓ Analyses chimique de l'extrait utilisé.
- ✓ Etude histologie et immunohistochimique du foie.
- ✓ Appliquer l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA comme un agent liant dans l'industrie pharmaceutique et comme un agent antioxydants dans l'industrie agroalimentaire.
- ✓ Déterminer le mécanisme d'action des substances à activité inhibitrice de l'inflammation.
- ✓ Utiliser d'autres modèles expérimentaux pour confirmer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait et évaluer d'autres activités biologiques (antimicrobienne, anti-tumorale, antiparasitaire,..).
- ✓ Déterminer l'effet de l'extrait sur d'autres mécanismes immunitaires innée ou adaptatif (action sur les neutrophiles, action sur les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires,..).

# *Références bibliographiques*

## Références

---

### Les références

- Abbas A; Andrew H; Lichtman A H. (2006).** Bases de l'immunologie fondamentale et clinique.
- Absi R. (2013).** Analyse de la diversité variétale du palmier dattier (*Phoenix dactylifera L.*): Cas des Ziban (Région de Sidi Okba). spécialité : Agriculture et environnement en régions arides. Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature. Université Mohamed Khider Biskra.
- Acourene S; Tama M. (1997).** Caractérisation physicochimique des principaux cultivars de datte de la région de Ziban. Revue recherche Agronomique, Ed. INRAA, N° 1, pp 59-66.
- Adam A; Blais CH; Loute G. (2000).** Les kinines : leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Université de Montréal (Canada) Hôpital Princesse Paola (Belgique) ,21 :163-172.
- Aird W C. (2007).** Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. Circulation research, 100(2) : 158–173.
- Ait braham K; Messoudi S. (2013).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols des graines de *Trigonella foenum-graecum L.* Spécialité : Biochimie appliquée. Faculté des sciences de la nature et de la vie. Université Abderrahmane mira de Bejaïa.
- Akdis CA; Blaser K. (2003).** Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. Journal of allergy and clinical immunology, 112(1): 15-22.
- Allam A. (2008).** Etude de l'évolution des infestations du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* Linné ,1793) par *Parlatoria blanchardi* Targ. (*Homoptera diaspididae* Targ .1892) dans quelques biotopes de la région de Touggourt. Spécialité : entomologie appliquée. Institut national agronomique El-Harrach Alger.
- Al-Shahib W; Marshall R.J. (2003).** The fruit of the date palm: its possible use as the best food for the future .International Journal of Food Sciences and Nutrition, 54, pp 247-259.
- Amorsi G. (1975).** Le palmier dattier en Algérie, Ed, Tlemcen, p :131.
- Asehnoune K; Édouard A. (2006).** Réponse inflammatoire et polytraumatisme : mise au point. Réanimation, 15 : 568–575.
- Avimadj M. (2008).** Oxidants, Antioxydants and oxidative stress. Mitochondrial médecine. Gvozdkakova A, (ed), pp :19-43.

## Références

---

- Avimadj M. (2008).** Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. Mitochondrial médecine. Gvozdzakova A (ed) pp 19-43.
- Avimadj N M. (2008).** Oxidants, antioxidants and oxidative stress. Mitochondrial medicine. Gvozdzakova A, (ed), pp: 19-43.
- Aymeric J L; Gérard L. (2009).** Immunologie humain. 1st Ed, De Boeck .Université de Paris, P : 85-90.
- Bacchi S; Palumbo P; Sponta A; Coppolino M F. (2012).** Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 11(1): 52-64.
- Barreveld W H. (1993) .** Date palm products. Agricultural services bulletinN°101. FAO Food and agriculture organization of the United Nation Rome
- Bellamine K. (2017).** La phytothérapie clinique dans les Affections dermatologiques .Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Université Mohammed V – Rabat .
- Ben Abbas F. (2011).** Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d’extraits de dattes « *Phoenix dactylifera L* ». Université Ferhat Abbas-Sétif.
- Ben M’Barek k. (2015).** Adhésion et phagocytose de gouttes d’émulsions fonctionnalisées. Chimie analytique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI Français.
- Benchabane A. (1996).** Rapport de synthèse de l’atelier "Technologie et qualité de la datte". In options méditerranéennes, série A, N° 28. Séminaires méditerranéens. Ed. IAM, Zaragoza, Spain, p :205-210.
- Benhamida Kh ; Slimani S. (2016).** Etude de quelques températures sur la germination des graines du palmier dattier (*Phoenix dactylifera L.*) Cultivar Deglet Nour. Spécialité : Biotechnologie végétale. Faculté des sciences de la nature et de la vie .Université kasdi Merbah Ouargla.
- Bernard B; Bontoux D; Debiais F; Azais I.(2014).** In: anti- inflammatoires Rhumatologie. 2nd Ed, Lavoisier (Paris), P : 697-704.
- Benalileche A; Derafa R.(2018).** Activité antioxydante, analgésique et anti-inflammatoire de l’extrait méthanolique des fleurs de la plante *Hypericum perforatum L.* Spécialité: Immunologie. Université Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des sciences de laNature et de la vie
- Billiau A; Mattys P. (1999).** Mode of action of freund’s adjuvants in expérimental models of autoimmune diseases.J. Leukoc.Biol,70: 849-860.

## Références

---

- Biozzi G; Benacerraf B; Halperm B N. (1970).** Effet de la vaccination par *Plasmodium berghei* irradié sur l'activité phagocytaire du système réticuloendothéliale au cours de l'infection du rat par ce plasmodium. Bull world health organ, 42(1): 163–168.
- Blétry O; Kahn J ; Somogyi A. (2006).** Immunopathologie, réaction inflammatoire. 2nd Ed, Masson (Paris), P : 5-7.
- Bouratoua A ;Ouassila T; Kabouche A; Zerizer S ; Kabouche Z.(2016) .** Activities Of *Hypericum tomentosum* subsp. *Pubescens* In *Chemistry of Natural Compounds*, 016, 18061.
- Bradford M. (1976).** Anal. Biochem. Description originale de la méthode de Bradford, 72 : 248- 254.
- Bruce R D. (1987).** Aconfirmatory stady of the Up-and-Down Method for acute Oral Toxicity Testing. *Fondamental and Appled Toxicology*, 8: 97-100.
- Busse R; Fleming I.(2006).** Vascular endothelium and blood flow. *Handbook of experimental pharmacology*. 176 (2), 43–78. Cabinet de pédiatrie. Faculté de pharmacie . Université Henri Poincaré - NANCY 1.
- Callahan GN; Yates RM ; Warren AL. (2014).** Basic Veterinary Immunology. University Press of Colorado.
- Cavaillon J M. (2005).** Médiateurs de l'inflammation Dans Sepsis sévère et choc septique Paris . Springer Paris, p : 23-49.
- Chaudhari S; Chaudhari SR; Chavan; Analgesic MJ. (2012).** Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of *Cassia uniflora* Mill. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*, 2 : 181–186.
- Cheftel J; Cheftel C. (1977).** Introduction à la biochimie et à la technologie des aliments. 4ème tirage .Ed. Tec & doc, Paris, Vol I, p :367.
- Cheriti A; Rahmani S; Belboukhari N et al. (2016).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (PLUMBAGINACEA). *Algerian Journal of Arid Environment "AJAE"*, 6(1), 80-86.
- Clos J. (2012).** L'immunité chez les animaux et les végétaux. Paris : Lavoisier, P : 283,285, 286, 291.
- Derbal N; Fedali H. (2015).** L'activité antioxydants, anti-inflammatoire et analgésique de la plante médicinale Algérienne *Inula-viscosa*. Spécialité : Toxicologie et santé. Faculté des sciences de la nature et de la vie. Université des Frères Mentouri Constantine1.

## Références

---

- Djerbi M. (1994).** Précis de phoenici culture pub, FAO Rome, p : 191.
- Djouab A. (2007).** Préparation et incorporation dans la margine d'un extrait de dattes des variétés sèches .Université Mohamed Bougara- Boumerdes.
- Djouadi N; Kaci M. (2017).** Evaluation du potentiel antioxydant et de la cytotoxicité des
- Driss S. (2010).** Effet d'un apport exogène en resvératrol sur le stress Oxydatif induits par un exercice physique intense chez des Cyclistes. L'université du québec à trois-Rivières.
- Durackova Z; Djrolo F; Hougbe H; Avode G; Attoulou V; Addra B; Kodjoh; Duyckartsch ; Ouret P; Hauw J. (2002).** Chapitre 13: L'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie .Université Paris ,VI ,p : 60-98.
- Eldahshan O; Abdel-daim M. (2015).** Phytochemical study, cytotoxic, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities of *Strychnos nux-vomica*. *Cytotechnology*, 67(5),p: 831-844.
- Elhadrami I; Elhadrami A. (2009).** Breeding date palm. Université de Marrakech ,pp: 191-195.
- El-Sheikh ALK. (2008).** Renal transport and drug interactions of immunosuppressants [thesis].Nijmegen, Netherlands: Radbound .University.62.
- Espiard E. (2002).** Introduction à la transformation industrielle des fruits. Ed. Tech et Doc. Lavoisier, Paris. pp : 147-155.
- Espinosa E. (2010).**Immunologie, 511 :89-131.
- Espinosa EC; hillet P. (2010).** La réponse inflammatoire. In : Immunologie. 1st Ed, Elliposes Edition Marketing (Paris), P: 123-153.
- Estanove P. (1990).** Note technique : Valorisation de la datte. In options méditerranéennes, série A, N°11. Systèmes agricoles oasiens. Ed. Ciheam, p:301-318.
- feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219.
- Firestein GS; McInnes L B.(2017).** Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity - Cell Press 46; 183-196.
- Foughalia A.(2017).** Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle murin d'arthrite expérimentale. Spécialité : Immunologie et Oncologie. Université des Frères Mentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

## Références

---

- Furthvan R; Bergvanden B M. (1991).** Clinical immunology.1st edition. London: Gower Medical Publishing, 67.
- Ganeshpurkar A; Saluja AK. (2017).** Experimental animal models used for evaluation of potential immunomodulators: A mini review Bulletin .Faculty pharmacy Cairo university. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.08.002>
- Gaudable J; Favier A. (1997).** Nutr Clin Métabole ,11 :115-20.
- George A; Chinnappan1 S; Choudhary Y; Bommu P; Sridhar M. (2014).** Immunomodulatory activity of an aqueous extract of *Polygonum minus Huds* on Swiss albino mice using carbon clearance assay. Asian Pac J Trop Dis, 4(5): 398-400.
- Goda C; Marcus J; Schultza C; Marcel L; Tomvander P. (2006).** The relation ship between inflammation and the coagulation system. Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, 136: 139–144.
- Goudable J; Favier A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants .Nutr clin mdtabol ,11 :115-20.
- Gourchala F. (2015).**caractérisation physicochimique et biochimique de cinq variétés de datte d'Algérie, *Phoenix dactylifera L.*. Spécialité : biochimie appliquée. Faculté des sciences. Université Badji Mokhtar – Annaba
- Guido R; Haenen MM; Bast A. (2014).** Glutathione revisited: a better scavenger than previously thought. Frontiers in Pharmacology, 5: 1-5.
- Guillot X ; Semerano L; Decker P; Falgarone G ; Boissier M-C. (2011).** Douleur et immunité. Revue du rhumatisme, 78: 503–511.
- Hallowell B. (1996).** Mechanisms involved in the generation of free radicals .Pathologie biologie, 44:6-13
- Hamoudi F; Haioun A. (2015).** Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne *Anethium graveolens* et leur effet cardio protectrice contre la toxicité de la Doxorubicine. Spécialité : toxicologie et la santé. Faculté : science de la nature et de la vie. Université des Frères Mentouri Constantine.
- Hasan NS; Amom ZH; Nor A.I; Mokhtarrudin N; Mohd Esa N; Azlan A. (2010).** Nutritional composition and *in vitro* evaluation of the antioxidant properties of various dates extract (*Phoenix dactylifera L.*) from Lybia. Asian .Journal of clinical nutrition, 2: 208-214.

## Références

---

- Hemamalini K; Om Prasad Naik K; Ashok P. (2010).** Anti-inflammatory and analgesic effect of methanolic extract of *Anogeissusa cuminata* leaf. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*, 1: 98-101.
- Hunnskaar S; Hole K. (1987).** The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, 30: 103-114.
- Immunologie le cours de Janis Kyby avec question de révision (éd. 6). Paris: DUNOD.
- IAH. (2007).** Immunomodulation. *International academy for homotoxicologie*.
- Kehili HE; Zerizer S; Kabouche Z. (2014).** Immunostimulatory activity of *Phoenix dactylifera* "AZARZA". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 73-76.
- Kheddache Z; Hamlaoui A. (2017).** L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar. Université des frères Mentouri Constantine.
- Kheddache Z; Hamlaoui A. (2017).** L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar. Spécialité : Biochimie moléculaire et santé .Faculté : science de la nature et de la vie. Université des frères Mentouri Constantine.
- Kehili H. (2016).** Biological activities of *Phoenix dactylifera* and Treg in Rheumatoid arthritis induced by hyperhomocysteinemia and formalin and on tumoral process. *Option: Immuno-Oncology*. University of Frères Mentouri Constantine 1.
- KINDT; Thomas J; GOLDSBY; Richard A; OSBORNE; Barbara A. (2008).** Immunologie le cours de Janis Kyby avec question de révision (éd. 6). Paris: DUNOD.
- Kodjoh N; Avimadj M. (2008).** Oxidants, Antioxidants and oxidative stress .*Mitochondrial medicine* Gvozdkakova. 19-43.
- Koechlin C; Ramonatxo. (2006).** In / *Nutrition clinique et métabolisme* ,20: 165–177.
- Kumar D; Arya V; Kaur R; Bhat ZA; Kumar GV; Kumar V.(2012).** A review of immunomodulators in the Indian traditional health care system .*Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 45: 165-184.
- Kumar V; Abbas A K; Fausto N ; Aster J C. (2014).** Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book. Elsevier Health Sciences.

## Références

---

- Leong A C N; Kinjo Y; Tako M; Iwasaki H; Oku H; Tamaki H. (2010).** Flavonoid glycosides in the shoot system of okinawataumu (*Colocasia*). *Food Chem*, 119:630-5.
- Linne. (1734).** Cited in T.H.Keaney.1906.date verities and date cultures in tunis. Washington,U.S.D.A : Bulletin No.92.
- Maier V P; Metzler D M. (1964).** Phenolic constituents of the date (*Phoenix Dactylifera*) and their relation to browning. Paper presented at first international congress of food science and technology. *Science Publishers Inc.*, New York.
- Maier VP; Metzler D M. (1964).** Phenolic constituents of the date (*Phoenix dctylifera*) and their relation to browning. Paper presented at first international congress of food science and technology. *Science Publishers Inc.*, New York.
- Male D. (2005).** Immunologie : aide-mémoire illustré. 4th Ed, De Boek .Université de Paris. ,P : 15-80.
- Maouche S. (2017).** Contribution à l'étude biologique des dattes « *Phoenix dactylifera .L* » variété de TOLGA. Spécialité : Qualité des produits et sécurité alimentaire. Faculté : des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. Université de Larbi Tébéssa –Tébéssa.
- Martin J.(1981).** La présentation sociales de la phytothérapie chez les patients en médecine générale .Faculté de Médecine . Université François – Rebelais.
- Mariab E; Hoehn K . (2014).** Anatomie et physiologie humaines. 9th Ed, Pearson Education, (Canada), P: 900-903.
- Mekenza N; Medjmedj O. (2018).** Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle murin d'inflammation aiguë. Spécialité : Immunologie et oncologie. Faculté des sciences de la nature et de la vie. Université des frères Mentouri Constantine1.
- Menasri A; Kihal CH. (2017).** Etude du stress oxydatif dans la polyarthrite rhumatoïde. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Spécialité : Biochimie de la nutrition et santé. Université des Frères Mentouri Constantine.
- Michel R. (2007).** Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des laboratoires* ,389 : 21-28.

## Références

---

- Milane H. (2004).** La quercétine et ses dérivés: molécules à ou captcaractère pro-oxydanteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Strasbourg. Mise au point. Réanimation, 15 ,568–575. Mitochondrial medicine Gvozdjakova ,p : 19-43.
- Munier P. (1973).** Le palmier dattier. Edition G-P Maison neuve et Larousse. Paris, p:367.
- Murakami M; Hirano T. (2012).** The molecular mechanisms of chronic inflammation development.Frontiers inimmunology, 3: 1-2.
- Murphy J; Summer R; Wilson A; Kotton D N; Fine, A. (2008).**The prolonged life-span of alveolar macrophages.Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 38: 380–5.
- Nardi G M; Felippi R; DalBó S; Siqueira-Junior J M; Arruda D C; Delle Monache F; Timbola A K; Pizzolatti M G; Ckless K; Ribeiro-do-Valle R M.(2003).** Anti-inflammatory and antioxidant effects of Croton celtidifolius bark. Phytomedicine, 10, 176–184
- Nathan C. (2002).** Points of control in inflammation.Nature, 420(6917):846-852.
- Noui Y. (2007).** Caractérisation physico-chimique comparative des deux tissus constitutifs de la pulpe de datte Mech-Degla. Spécialité : génie alimentaire .Université de Boumerdès..
- Omowumi O; Akinnawo God’swill N; Anyasor Odutola Osilesi.(2017).**Aqueous fraction of Alstonia boonei de Wild leaves suppressed inflammatory responses in carrageenan and formaldehyde induced arthritic rats.Biomedicine& Pharmacotherapy.86, 95–101
- Pastore A; Federici G; Bertini E ; Piemonte F. (2003).** Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clinica Chimica Acta, 333: 19–39.
- Pennington J; Wang P; Nguyen L; Sun K; Bisht D; Smart D; Gius. (2005).** Redox-sensitive signaling factors as a novel molecular target for cancer therapy. Drug resistance updates, 8(5): 322-330.
- Peter AW.(2010).** Acute and chronic inflammation. In: Charles NS, Peter AW and Derek WG. Fundamentals of inflammation. 1st Ed, Cambridge University Press (Cambridge).
- Peyron G. (2000).** Cultiver le palmier dattier. Ed. Gridao. Montpellier, pp: 11-67.
- Philippe L. (2007).** In : immunologie générale – édition ,8 : 15 – 53.
- Pober J; SetSessa WC. (2007).** Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nature ReviewsImmunology, 7(10) : 803-815.

## Références

---

- Postiaux G. (2016).** Mucus et obstruction multifactorielle. In : Kinésithérapie et bruits respiratoires : nouveau paradigme. 1st Ed, De Boeck Supérieur (Paris), P : 48-50.
- Rabhi H ; Bachiri KH. (2016).** Etude de l'activité anti oxydante *in vitro* extraites a partir des plantes. Spécialité : biochimie moléculaire et santé. Faculté des sciences de la nature et de la vie . Université des frères Mentouri Constantine.
- Rahmani S; Belboukhari N; CHERITI A. (2016).** Evaluation de l'activité anti inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *limonias trumfeeii* (*Plumbaginacea*). Algerian journal of arid environment, 6(1): 80-86.
- Ranta K; Nieminen K.S; Ekholm F; Poláková MU. (2012).** Evaluation of Immunostimulatory activities of synthetic Mannose containing structures mimicking the  $\beta$ -(1 2)-Linked Cell Wall Mannans of *Candida albicans*. Clinical and Vaccine Immunology, 19 (11): 1889–1893.
- Raynaud P. (2008).** Anatomie pathologique et inflammation : Conception d'ensemble. Support de cours : Anatomie pathologique.
- Riedacker A. (1990).** Physiologie des arbres et arbustes en zones arides. Ed .J. Libbey, Paris, pp : 323-327.
- Rinaldi M; Moroni P; Paape MJ; Bannerman DD. (2007).** Evaluation of assays for the measurement of bovine neutrophil reactive oxygen species. Vet Immunol Immunopathol ,115: 107–125.
- Robbins SL;Kumar V; Abbas A K; Aster JC.(2012).** Robbins basic pathology. Elsevier Health Sciences.
- Rodrigo A; Saray Q; Rocio I L; Enrique O F; Juan P R; Lucrecia C; Daniel O. (2015).** Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds, J.Immunol. Res. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/401630>.
- Rousselet MC ;Vignaud JM; Hofman P; Chatelet FP. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire. Copyright AFECAP.
- Sayah S; Leon P; Chan P; Fontaine M. (1998).** Les récepteurs des anaphylatoxines C3a (C3aR) et C5a (C5aR). Médecine/sciences, (14): 291-299.
- Schmidt S; Moser M; Sperandio M. (2013).** The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. Molecular immunology, 55(1): 49-58.

## Références

---

- Scott A; Khan K.M; Roberts C R; Cook J L; Duronio V. (2004).**What do we mean by the term “inflammation’ A contemporary basic science update for sports medicine.Br J Sports Med, 38:372–380.
- Sherood L. (2015).** Physiologie humain. 3rd Ed, De Boeck Supérieur (Paris), P : 310-312.
- Signh-cundy A ; Shin G. (2017).** Découvrir la biologie. 2nd Ed, De Boeck Supérieur (Paris), P : 527-727.
- Sigurd J; Normann MD; Earl P; Benditt MD.(1965).** Function of the reticuloendothelial System. Seattle. Department of Pathology. University of Washingt.
- Silverthorn U; Ober W; Garrison C; Silverthorn A ;Johnson B.(2007).** Physiologie humaine. 4eme édition. France: Pearson, P: 748-749.
- Silverthorn U; Ober W ; Garrison C ; Silverthorn A ; Johnson A. (2007).** Physiologie humaine. 4e edition. France : Pearson. P748-749.
- Smolen JS; Aletaha D;Barton A; Burmester GR; Emery P; Firestein GS; Kavanaugh A; McInnes LB; Somolon DH.(2018).** Strand V and Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. Nature reviews disease primers ,4: 1-23.
- Somogyi A. (2017).** Ecni LE TOUT-EN-UN. 1st Ed, Elsevier Masson SAS (Paris), P :12-54.
- Sorg O. (2004).** Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. Comptes Rendu Biol, 327 : 649-662.
- Soubrier M; Rosenbaum D; Tatar Z et al. (2013).** Anti inflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. Revue du rhumatisme, 80(3), 204-208.
- Stellman J M. (2000).** Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. (éd 3). International labour organization.Genève: 33.
- Talmale S; Bhujade A; Patil M. (2014).** Immunostimulatory Activity of Flavonoids Isolated From Stem Bark of ZizyphusMauritiana. International journal of innovative research in science, engineering and technology, 3:14285- 14296.
- Tessier F; Marconnet P. (1994).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercices. Science et Sports, 10:1-13.
- Uma G; Balasubramaniam V; Kumar J. (2014).** *In-vivo* screening of anti-inflammatory activity in methanolic extract of corbichonia decumbens (forsk.) using various animal models of paw edema. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, (6): 146-148.

## Références

---

- Viswanatha GL; Akinapally N; Shylaja H; Nandakumar K; Srinath R; Janardhanan S.(2011).** Analgesic, Anti-Inflammatory and Antiarthritic Activity of Newly Synthesized Bicyclothieno 1, 2, 3 – Triazines. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4:131-138.
- Weckbeker G; Cory J. (1988).** Ribonucleotide reductase activity and growth of Glutathione depleted mouse leukemia L1210 cells *in vitro*. *Cancer letter*, 40: 257-260.
- Weill B; Batteux F; Dhanaut J. (2003).** Immunopathologie et réaction inflammatoires. 1st Ed, De Boeck .Université de Paris, P : 12-138.
- Yahiaoui. (1998).** Caractérisation physico-chimique et l'évolution du brunissement de la datte Deglet-Nour au cours de la maturation . El-Harrach, Alger, p:103 .
- Yam J; Reer PJ; Bruce RD. (1991).** Comparison of the up-and-down method and the fixed-dose procedure for acute oral toxicity testing .*Food and chemical toxicology*, 29(4): 259-263.
- Yassia H. (2016).** Propriétés antioxydants de différents produits issus de formulation alimentaire d'un mélange de miels de dattes et de courbe. Spécialité : biotechnologie alimentaire. Institut de la nutrition. Université des frères Mentouri Constantine 1.
- Yougbaré-Ziébro M N; Ouédraogo N; Lompo M et al. (2016).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219.
- Zhang Y; Guijie M; Fang L; Wang L; Junbo X. (2014).** The Immunostimulatory and Anti-tumor Activities of Polysaccharide from *Agaricus bisporus* (brown).*Journal of Food and Nutrition Research*, Vol 2, No : 3: 122-126.

# *Annexes*

# Annexe

---

## Annexe 1 : Préparation des solutions

### 1. Préparation de brade Foreed

- 0,1 g de bleu de Comassi +50 ml éthanol (96 %).
- Agitation pendant 2 h.
- Ajoutez 100 ml acide Orthophosphorique.
- Filtration à l'aide de papier filtre (Wattman).

### 2. Préparation d'Acide sulfosalisilique

- Dissoudre 250 mg (acide silfosalisilique) dans 100 ml H<sub>2</sub>O distillé.

### 3. Préparation de tris + EDTA

- Dissoudre 12,114 g Tris + 1,87 g de EDTA dans 250 ml de H<sub>2</sub>O distillée et en ajustez le pH en ajoute (HCL + NaOH)

### 4-Préparation de DTNB

- Dissoudre 200 mg DTNB dans (50 ml de Méthanol (96 %)).

### 5. Préparation de TBS

- 8,775 g de NaCl + 1 L de H<sub>2</sub>O distillée (PH : 7,4).
- 6,057 tris et complète jusque 1L par NaCl.

### 6. Préparation et injection de l'extrait

- Solubilise l'extrait dans 10 ml NaCl

Exemple :

50 mg → 10 ml NaCl

La dose à injecter est 50 mg \ kg

50 mg → 1000 g

1,5 mg → 30 g poids de souris

La plante on a 50 mg → 10 ml

1,5 mg → x c'est le volume à injecter

X = 0,3 ml de la solution extrait + NaCl

#### ▪ NaCl 0,9 %

0,9 g NaCl + 100 ml eau distillée

#### ▪ Gélatine 3%

3 g gélatine + 100 ml eau distillée Carbonate de Sodium 0,1 % (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

#### ▪ K<sub>3</sub> Fe(CN) 6

2g dans 100 ml eau distillée

10g dans 100 ml eau distillée

# Annexe

- **Acide trichloracétique**

10g dans 100 ml eau distillé

- **FeCl<sub>3</sub>**

1g dans 100 ml eau distillé

## Annexe 2 : les graphes

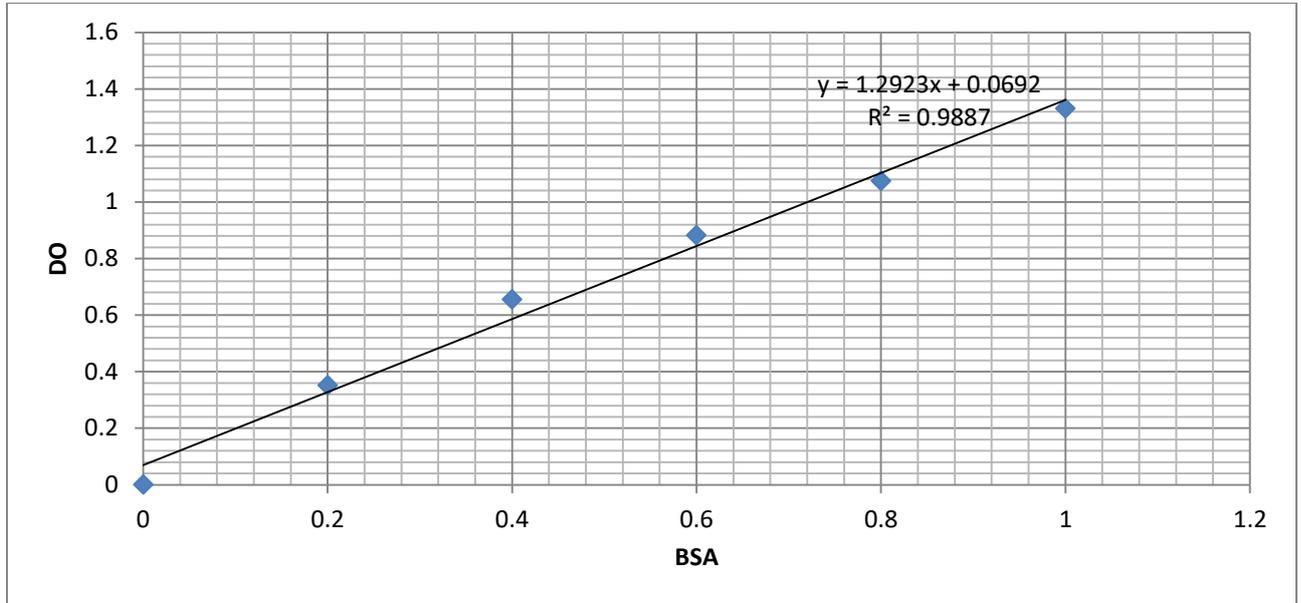


Figure .1 : courbe d'étalonnage des protéines tissulaire.

$$R^2 = 0,9887 / Y = 1,2923x + 0,0692$$

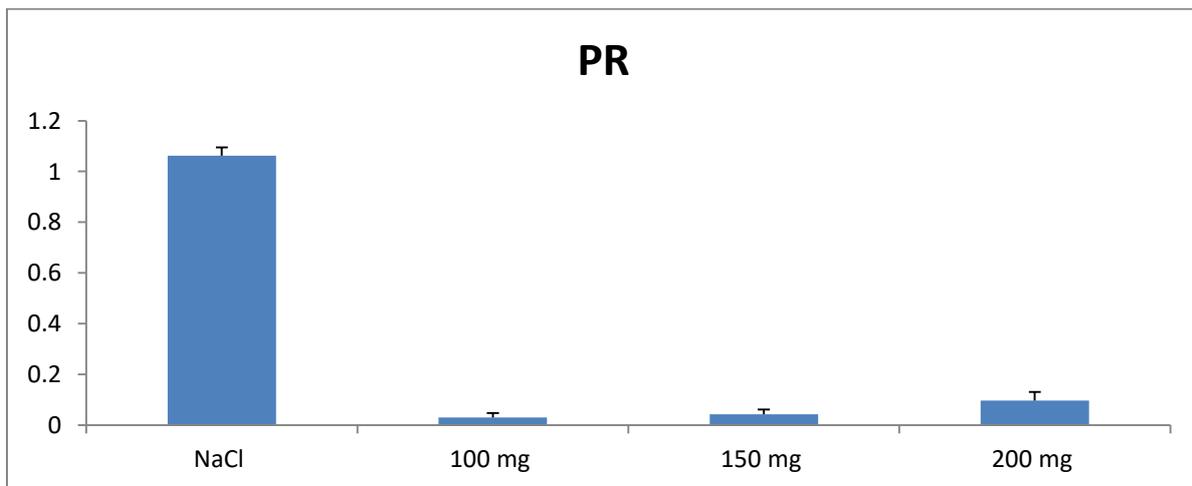


Figure 2 : effet de phœnix dactylifera .L sur la dose des protéines tissulaires

# Annexe

## Annexe (03) : Alimentation des souris

**Tableau :** Composition de l'alimentation des souris pour 1 kg d'aliment (Source : ONAB)

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment	Pourcentage %
Maïs	620	62
soja	260	26
Phosphate	16	1.6
Calcaire	9	0.9
Cellulose	10	1
Minéraux	10	1
Vitamines	10	1

## Annexe (4) : les figures



**Figure :** Mode d'administration de l'extrait au cours de traitement

Intitulé : Etude de quelques effets biologiques de l'extrait *Phoenix dactylifera L*  
(variété de TOLGA).

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie  
moléculaire et cellulaire

### Résumé

La production mondiale des dattes est d'environ 7 millions de tonnes par année. Cela place la datte au 5ème rang des fruits les plus produits dans les régions arides et semi-arides (FAO, 2010). L'objectif de cette étude était d'évaluer in vivo et in vitro respectivement les effets biologiques de l'extrait de *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA.

La toxicité de l'extrait a été testée suivant la méthode "up and down". Pour évaluer l'activité immunomodulatrice de l'extrait en utilisant le test de l'épuration sanguine d'une dose de carbone colloïdale. Les activités antioxydants ont été mesurées par détermination spectrophotométrique du glutathion à partir de l'homogénat du foie. Une autre étude a été effectuée sur l'activité anti-inflammatoire aigue et chronique induite par le formaldéhyde au niveau de la patte de la souris en comparant avec un médicament AINS (Diclofénac) qui est utilisé comme référence.

Les résultats montrent que l'extrait du *Phoenix dactylifera.L* ne présente aucun effet toxique à la dose de 2000mg/kg, aussi nous avons constaté que l'extrait est augmenté l'activité phagocytaire du système et la libération du GSH à partir du foie. Le taux de clairance du carbone a été significativement plus rapide lors de la concentration de 100 mg / kg lorsqu'il est comparé aux deux concentrations 150 et 020 mg / kg ( $P < 0,05$ ), mais la libération du GSH du foie est significativement plus élevée à la concentration de 022 mg / kg ( $P < 0,05$ ). Par ailleurs, les extraits étudiés révèlent un effet sur l'inflammation induit par le formol présentée par une diminution significative de la taille de l'œdème. Les résultats ont été nettement très proche entre le groupe traité avec l'extrait et le groupe traité par le Diclofenac. En conclusion, les résultats de ces travaux affirment que, la plante médicinale *Phoenix dactylifera.L* variété de TOLGA" est une source prometteuse d'agent immunostimulants, antioxydants et anti inflammatoires ce qui est expliqué par la nature des composants présents dans cette plantes.

**Mots clés :** *Phoenix dactylifera.L*, activité immunomodulatrice, glutathion (GSH), inflammation, antioxydants, Anti-inflammatoire

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques et l'animalerie, Université des Frères Mentouri Constantine

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** MECHATI Chahinez (M.A.A - UFM Constantine).

**Rapporteur :** KEHILI Housseem Eddine (M.C.B - C U Tissemsilt).

**Examineur :** MESSAOUDI Sabar (M.A.A- UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 18/07/2018