

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الجيلالي بونعامة
Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme de **Master** en

Domaine : Sciences de la nature et de la vie.

Filière : Sciences biologiques.

Spécialité : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Étude du pouvoir antiinflammatoire des extraits des
feuilles *d'Olea europaea L*

Présenté par :

- *Oulaziz Djamel*
- *Selim Mohamed Yassine*

Devant le jury :

LAISSAOUI. A	MCB	Présidente	(U.D.B Khemis Miliana)
CHEURFA .M	MCA	Promoteur	(U.D.B Khemis Miliana)
BENSEHAILA. S	MCA	Examinatrice	(U.D.B Khemis Miliana)

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Nos remerciements avant tout d'abord à ALLAH tout puissant pour nous avoir donnés le pouvoir, la volonté et le courage pour mener ce modeste

Travail à bout.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Monsieur CHEURFA Mohammed, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent à madame LAISSAOUI. A trouve ici l'expression de notre gratitude et avoir fait honneur de présider ce jury.

Que madame BENSEHAILA. S à exprimer notre vive reconnaissance de nous avoir fait accepté d'examiner et juger ce travail.

Finalement, nous remercions tous ceux ou celles pour leurs générosités et la grande patience à l'accomplissement de ce mémoire.

A vous tous, un grand merci

DÉDECACE

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.

Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher frère FODHIL et mes belles sœurs

A mon cher binôme DJAMEL et mes chers amis ABDELLAH, FOUAD, ZAKIE,
et ZENDA.

Yassine

DÉDECACE

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de ma chère des chère, ma mère que je ne l'oublie jamais,
présenté toujours dans mon cœur et dans mon esprit (que la clémence de dieu
sur elle)

A mon cher père, symbole des sacrifices et de tolérance, que dieu le garde pour
nous

A mes frères

A mes sœurs

A mon épouse et mes deux filles

A tout ma famille de côté père et mère

A tous mes amis, mes collègues et tous les étudiants de notre

Promotion physiologie cellulaire et physiopathologie

Tous mes enseignants sans exception

Résumé

En Algérie, beaucoup de plantes sont traditionnellement utilisées pour traiter les maladies inflammatoires. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ces médicaments bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables ou toxiques. C'est pour cela les plantes médicinales sont un alternatif excellent pour traiter ces maladies. Parmi les quelles, on trouve *Olea europaea* L, pour cela l'objectif de notre présente étude est évalué le pouvoir anti-inflammatoire des extraits aqueux et méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* L *in vivo* sur l'œdème de la patte de la souris induit par la carragénine, et la caractérisation quantitative et qualitative de chaque extrait. Les extraits d'*Olea europaea* ont montré une activité inhibitrice de l'inflammation due à la présence des composés phénoliques tels que les flavonoïdes et les tanins.

Mots clés : *Olea europaea* L, extrait aqueux, extrait méthanolique, inflammation, pouvoir anti inflammatoire, les flavonoïdes.

Abstract

In Algeria, many plants are traditionally used to treat inflammatory diseases. Current treatment for inflammation involves steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs. These drugs, although effective, most often have undesirable or toxic effects. This is why medicinal plants are an excellent alternative to treat these diseases. Among which, we find *Olea europaea* L, for this the objective of our present study is to evaluate the anti-inflammatory power of the aqueous and methanolic extracts of the leaves of *Olea europaea* L *in vivo* on the edema of the mouse paw induced by carrageenan, and the quantitative and qualitative characterization of each extract.

Olea europaea extracts showed inflammation inhibiting activity due to the presence of phenolic compounds such as flavonoids and tannins.

Keywords: *Olea europaea* L, aqueous extract, methanolic extract, inflammation, anti-inflammatory power, flavonoids.

المخلص

تستخدم العديد من النباتات في الجزائر تقليدياً لعلاج الأمراض الالتهابية. حيث يتمثل العلاج الحالي للالتهابات في الأدوية المضادة للالتهابات الستيرويدية وغير الستيرويدية، و على الرغم من فعاليتها، غالباً ما يكون لها تأثيرات غير مرغوب فيها أو سامة، و لهذا السبب إن النباتات الطبية هي بديل ممتاز لعلاج هذه الأمراض، و من بينها، نجد *Olea europaea L*. ولهذا الغرض من دراستنا الحالية هو تقييم القوة المضادة للالتهاب للمستخلصات المائية والميثانولية لأوراق *Olea europaea L in vivo* على انتفاخ الرجل اليسرى للفئران الذي تسببه مادة الكاراجينين ، كما نقوم أيضاً بالتحليل الكمي والنوعي لكل مستخلص. إن مستخلصات *Olea europaea L* أظهرت نشاطاً مثبطاً للالتهاب بسبب مركباتها الفينولية مثل الفلافونويد والعفص.

الكلمات المفتاحية: *Olea europaea L*، مستخلص مائي، مستخلص ميثانولي، قوة مضادة للالتهابات، التهاب، الفلافونويد.

Tables des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

1. Introduction générale	01
CHAPITRE I	
1. Inflammation et anti inflammatoire	04
1.1. Inflammation	04
1.2. Type de l'inflammation	05
1.2.1. L'inflammation aiguë	05
1.2.2. L'inflammation chronique	05
2. Pathologies inflammatoires	06
3. Les anti-inflammatoires	07
3.1. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens	07
3.1.1. Les effets indésirables des AINS	08
3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	09
4. Les anti-inflammatoires d'origine végétale	10
CHAPITRE II	
1. Généralités sur <i>Olea europaea</i> L	12
1.1. Description botanique	12
1.1.1. Le fruit de l'olivier	12
1.1.2. Les feuilles	13
1.1.3. Les fleurs	14
1.1.4. Le tronc	14
1.1.5. Les rameaux	14
1.1.6. Les racines	14
1.2. Classification botanique	15
1.3. Répartition géographique	15
2. Composes phénoliques	16
3. La structure chimique de certains composés phénoliques	17
4. Les effets biologiques d' <i>Olea europaea</i> L	18
4.1. Effet anti-inflammatoire	18
4.2. Effet anticancéreux	18

4.3. Effet antioxydant	18
4.4. Effet antimicrobien	19
4.5. Effet anti-athérosclérotique	19
4.6. Effet antidiabétique	20
4.7. Effet neuroprotecteur	20

CHAPITRE III

1. Matériels et méthodes	22
1.1. Matériel végétal	22
1.2. Matériel animal	22
1.3. Préparation des extraits	23
1.3.1. Préparation de l'extrait aqueux	23
1.3.2. Préparation de l'extrait méthanolique	23
1.3.3. Rendement d'extraction	23
1.4. Screening phytochimique	23
1.4.1. Les polyphénols	24
1.4.2. Saponosides	24
1.4.3. Les Alcaloïdes	24
1.4.4. Les Flavonoïdes	24
1.4.5. Les Anthocyanines	24
1.4.6. Les Tanins	24
1.4.7. Les Coumarines	25
1.4.8. Les Quinones libres	25
1.4.9. Les Stérols et triterpènes	25
1.4.10. Terpénoïdes	25
1.4.11. Composés réducteurs	25
1.5. Dosage des polyphénols totaux	25
1.6. Dosage des flavonoïdes	26

1.7. Activité anti-inflammatoire par carragénine <i>in vivo</i>	26
1.8. Analyses statistiques	27
CHAPITRE IV	
1. Résultat et discussion	29
1.1. Rendement d'extraction	29
1.2. Screening phytochimique	29
1.3. Dosage des polyphénols totaux	30
1.4. Dosage des flavonoïdes	30
1.5. Activité anti inflammatoire par carragénine <i>in vivo</i>	31
Conclusion	36
Références bibliographiques	

Liste des figures

Figure 01 : Principales étapes de la réaction inflammatoire	04
Figure 02 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë	05
Figure 03 : mécanisme d'action des AINS	07
Figure 04 : le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur	09
Figure 05 : <i>Olea europaea</i> L	12
Figure 06 : fruits d'olivier	13
Figure 07 : Feuilles, de l'olivier cultivé	13
Figure 08 : Fleurs d' <i>Olea europaea</i> L	14
Figure 09 : répartition de l'olivier dans le monde	16
Figure 10 : Structure chimique des composés phénoliques les plus abondants dans un extrait de feuilles d'olivier	17
Figure 11 : Souris de souche <i>Wistar Albinos</i>	22

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples des maladies liées à l'inflammation	06
Tableau 2 : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires	10
Tableau 3 : Résultats des tests phytochimiques des extraits des feuilles d' <i>Olea europaea</i> L	29
Tableau 4 : Réduction de l'inflammation au niveau des pattes postérieures gauches des souris	32
Tableau 5 : Effets des différentes doses d'extraits polyphénoliques de feuilles d' <i>Olea europaea</i> L	32

Liste des abréviations

ACTH : Adrenocorticotropie hormone

AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens

AIS : anti-inflammatoire stéroïdiens

AlCl₃ : chlorure d'aluminium.

ANOVA: Analysis of variance.

Cm : centimètre

C° : degré Celsius

COFER : Collège français des enseignants en rhumatologie

EVOO : l'huile d'olive extra vierge.

FeCl₃ : chlorure ferrique

G : gramme

GR : glucocorticoïdes

HCl : Acide chlorhydrique.

H₂O : l'eau.

ICAM-1 : les molécules d'adhésion intercellulaires

IL-1: l'interleukine-1

LTB₄ : leucotriène B₄

M_e : est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en g

M_{ech} : la masse sèche de l'échantillon végétal en g

Mg EAG / g : milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait

Mg EQ/g : milligramme d'équivalent de quercétine par gramme d'extrait.

NaOH : l'hydroxyde de sodium

Na₂CO₃ : carbonate de sodium anhydre à 20 %

NF-κB: Nuclear Factor –Kapp B.

NH₄OH : l'hydroxyde d'ammonium

NO : l'oxyde nitrique

PGI₂ : prostaglandines I₂

PGE₂ : Prostaglandine E₂.

PPG : pattes postérieures gauches

R : rendement en %

TNF-α : facteur de nécrose tumorale-α

Liste des abréviations

U.V: ultra-violet.

VCAM-1 : les molécules d'adhésion des cellules vasculaires

µg/ml: microgramme par millilitre.

µl: Microlitre.

Introduction Générale

1. Introduction

L'inflammation est une réponse biologique complexe des tissus vasculaires aux stimuli nuisibles. C'est aussi une tentative protectrice de l'organisme pour les éliminer et d'initier le processus de guérison (**Middleton et al ., 2000**).

Parfois, l'inflammation peut être néfaste en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Brand et al ., 1995**).

L'inflammation constitue une manifestation de multiples maladies. Les syndromes inflammatoires sont très fréquemment rencontrés en pratique courante. La réaction inflammatoire peut être associée à une très grande variété de situations pathologiques : infections, maladies de système, cancers, pathologies thromboemboliques (**Coussens et Werb , 2002 ; Dandona et al ., 2004 ; Karin et al ., 2006**).

Ainsi, bien qu'elle soit indispensable à la survie de l'organisme agressé, l'inflammation n'en est pas moins dangereuse (**Galanaud , 2003**). Les traitements utilisés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent des risques mais demeurent les médicaments les plus vendus (**Renfrey et al ., 2003**).

Cependant, l'utilisation de substances pharmaceutiques anti-inflammatoires est accompagnée toujours d'effets secondaires indésirables (**Chiolero et al ., 2000**). Alors que l'utilisation de composés phytochimiques s'avère bénéfiques, utile et sans effets secondaires.

Les plantes médicinales renferment un ou plusieurs principes actifs qui sont capables d'agir de façon préventive ou curative sur l'organisme, car elles ont la capacité de modifier le métabolisme. Cette diversité de composés chimiques pourrait justifier leurs utilisations traditionnelles.

En Algérie, les plantes ont une importance dans la médecine traditionnelle. Les remèdes utilisant les plantes, sont moins chères et sans effet indésirables. Parmi les plantes médicinales, se trouve l'espèce *Olea europaea* L, est une espèce largement cultivée dans le bassin méditerranéen depuis la plus haute antiquité. L'utilisation la plus courante de l'olivier est sans doute la production de l'huile d'olive utilisée à des fins alimentaires, cosmétiques et thérapeutiques (**Bisignano et al ., 1999**).

Par ailleurs, les propriétés médicinales de l'olivier sont également attribuées à ses feuilles qui font aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches scientifiques.

En effet, l'utilisation des feuilles d'olivier en phytothérapie remonte a très loin dans l'histoire. L'olivier est considéré donc comme étant une plante aromatique et médicinale, réservoir de composés naturels aux effets bénéfiques (**Bisignano et al ., 1999**).

Certains composés identifiés dans les extraits de feuilles d'olivier, tels que les composés phénoliques sont doués a des activités biologiques extrêmement importantes (**Bisignano et al ., 1999**) .

L'objectif de notre étude consiste à étudier *in vivo* le pouvoir anti-inflammatoire des extraits des feuilles d'*Olea europaea* L.

Chapitre I
Inflammation
et anti
Inflammatoire

1. Inflammation et anti inflammatoire

1.1. Inflammation

L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire (Lechat *et al.*,1990).

Le but est de neutraliser, de combattre ou d'éliminer l'agent pathogène (endogène ou exogène) et de préparer la réparation des tissus (Majno ,2004).

L'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation par anomalie de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenantes dans l'inflammation (Ruslan ,2008).

La réaction inflammatoire est provoquée par des agents endogènes ou des agents d'origine exogènes comme la chaleur, le froid, les radiations, les toxines.

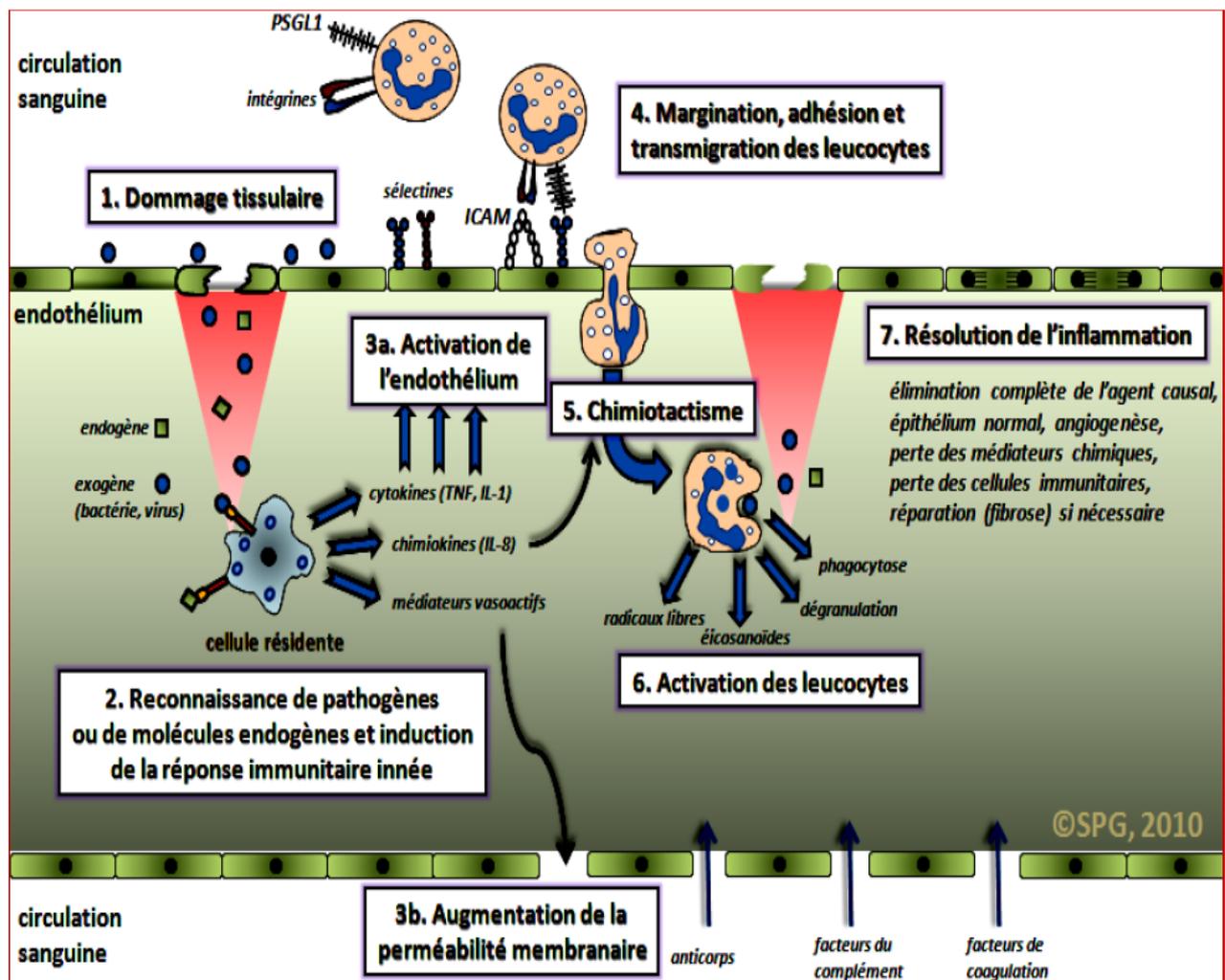


Figure 01 : Principales étapes de la réaction inflammatoire (Weill *et al.*, 2003).

1.2. Type de l'inflammation

On distingue deux types : L'inflammation chronique et aigue :

1.2.1. L'inflammation aigue

L'inflammation aigue est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'oedème la douleur, la chaleur et la rougeur. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression. Elle a trois phases (la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution) dure de quelques jours à quelques semaines. (Booting et Booting ,2000).

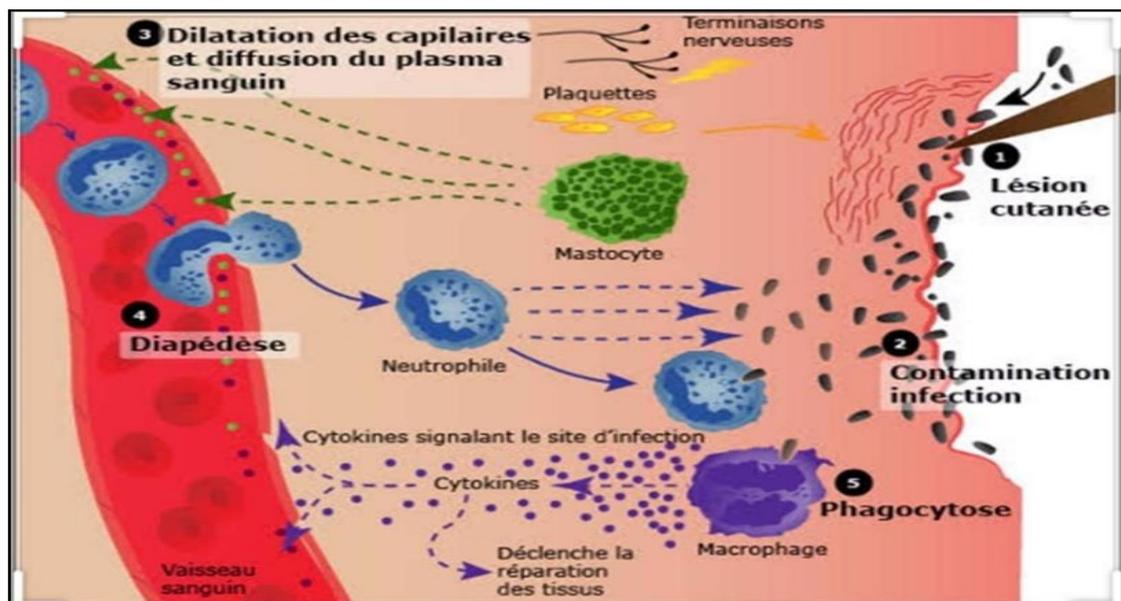


Figure 02 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (Patrice ,2014)

1.2.2. L'inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation.

L'inflammation chronique se produit lorsque les mécanismes inflammatoires aigus ne parviennent pas à éliminer les lésions tissulaires (Blake et al., 2000).

Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu.

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aigue, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation (Blake et al., 2000).

On distingue deux types d'inflammation chronique :

- L'inflammation chronique non spécifique

Son évolution est sous la dépendance de facteurs locaux et systémique (Guedj *et al.*, 2018).

- L'inflammation chronique spécifique

Elle peut être de morphologie granulomateuse ou non granulomateuse. Elle repose en partie sur l'activation des macrophages (Guedj *et al.*, 2018).

2. Pathologies inflammatoires

Les barrières anatomiques et physiologiques à savoir la peau et les muqueuses forment une Barrière physique qui protège efficacement l'organisme des agressions extérieures. Cette barrière est parfois franchie par des corps étrangers suite à une blessure, une brûlure, une attaque Microbienne, virale ou fongique ou un dysfonctionnement des cellules de l'organisme. En se faisant, l'organisme fait recours à des acteurs capables de combattre l'ennemi. En effet, les cellules de l'immunité qui sont en garde détectent automatiquement l'envahisseur et une série des réactions biochimiques est déclenchée pour empêcher l'agent agresseur de se propager en lançant une réparation (Guedj *et al.*, 2018) .

Tableau 1. Exemples des maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

Désordres dans les quelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	
Asthme	Polyarthrite rhumatoïde
Artériosclérose	Arthrose
Goutte	Thyroïdite d'Hashimoto
Maladie d'Alzheimer	Lupus érythémateux disséminé
Eczéma	Maladie de Crohn
Maladies d'origine infectieux dans les quelle l'inflammation contribue dans la pathologie	
Hépatite C	Tuberculose
Tuberculose	Dysenterie bactérienne
Maladies d'origines divers dans les quelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de la pathologie	
Fibrose pulmonaire idiopathique	Bilharziose
Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique	

3. Les anti-inflammatoires

3.1. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus Utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétique et Antalgiques. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS sur le marché mondial. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, il repose en Grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme Qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette Caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des Prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets Secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines (**Nicolas et al., 2001**).

Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation Pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité Capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale Permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux Sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en cas D'hypoperfusion en particulier). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS Semblait donc, jusqu'à récemment, devoir obligatoirement s'accompagner d'effets favorables Et délétères (**Blain et al., 2000**).

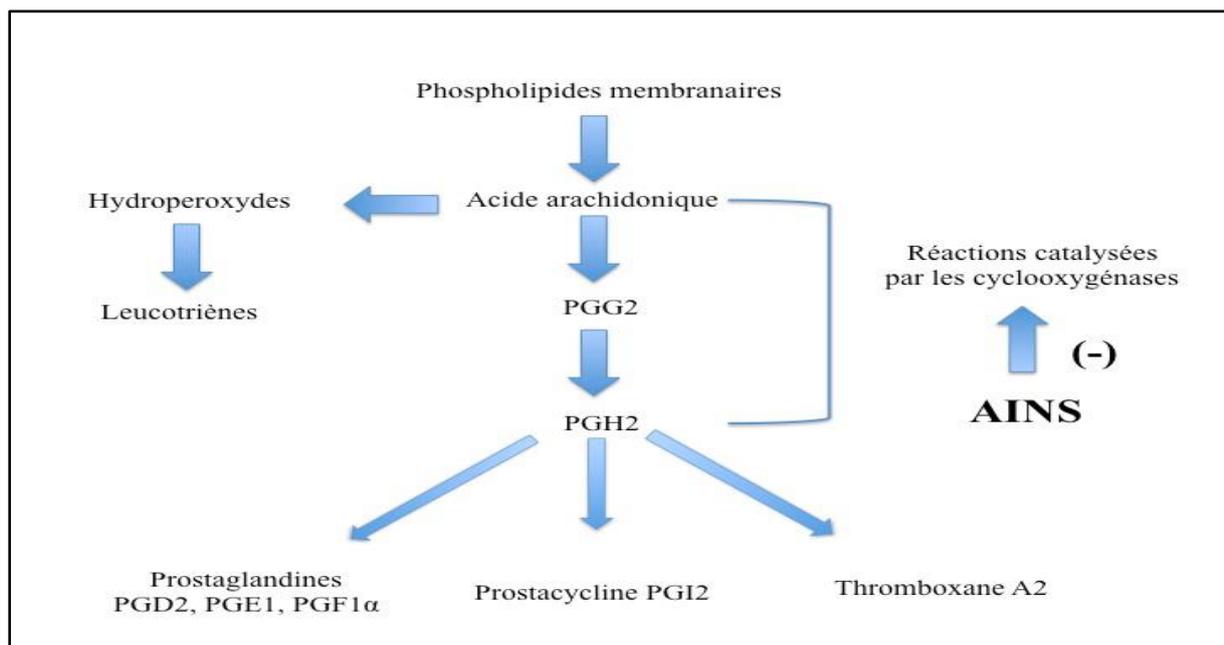


Figure 03 : mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001).

3.1.1. Les effets indésirables des AINS

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS (**COFER**).

➤ Toxicité rénale

Les effets rénaux des AINS peuvent être classés en 2 groupes (**Mounier, 2006**) :

- Les atteintes hémodynamiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales
- Les atteintes organiques toxiques ou immuno-allergiques

➤ Toxicité digestive

Il existe deux mécanismes responsables de la toxicité digestive des AINS (**Bastaki et Wallace,1999**)

- Effet topique irritatif sur l'épithélium secondaire à l'acidité des AINS
- Effet systémique secondaire à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui induit une diminution de la production et de la sécrétion de mucus, une diminution du flux sanguin muqueux gastrique et une inhibition du processus de restitution tissulaire.

3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments. Dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Après quoi, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN, interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé transactivation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes. Le mécanisme opposé est appelé transrépression. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (Barnes, 1998).

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de différence entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns "voulus" et ceux "non voulus" régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire (Heinz et al., 1999).

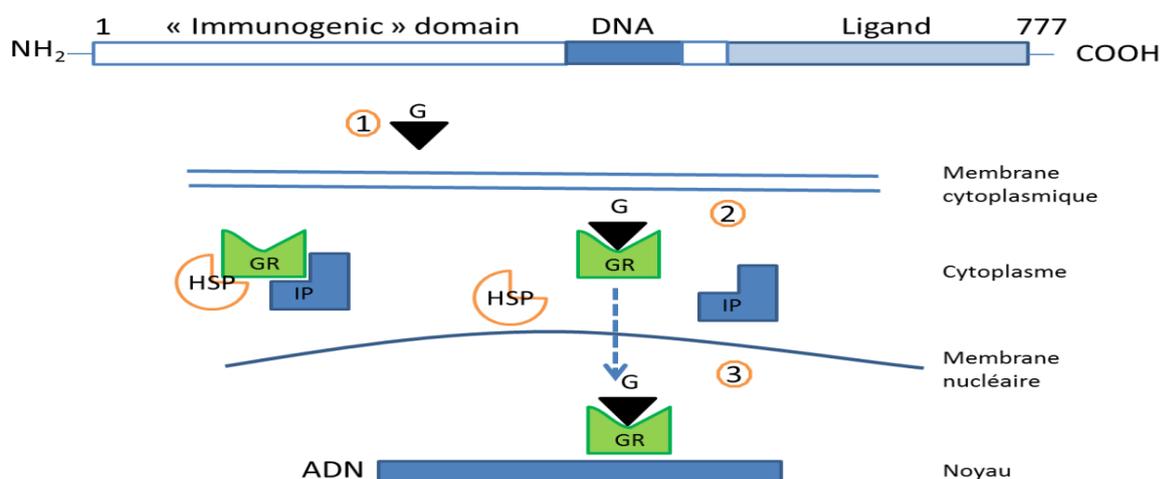


Figure 03 : le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur (<https://pharmacomedicale.org/>)

4. Les anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le tableau 2.

Tableau 2. Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires (**Barnes, 1998**).

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
<i>Helleborus orientalis</i>	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Oedemes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis R.</i>	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Curcuma	Douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales
<i>Nerium oleander L.</i>	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pédaliacées	Tubercule	Griffe du diable	Arthrose, lombalgie, névralgie, maux de tête, fièvre
<i>Rhododendron ponticum L.</i>	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	Oedèmes, états grippaux, mal de dents
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales,

Chapitre II

Olea europaea

L

1. Généralités sur *Olea europaea L*

1.1. Description botanique

L'olivier est une plante vivace à feuilles persistantes qui peut survivre dans de nombreux environnements, mais il est surtout distribué dans les zones tropicales et subtropicales, s'accommodant d'un environnement semi-aéré, y compris les pentes calcaires, sablonneuses et ensoleillées. Elle mesure de 3 à 12 mètres de haut, voire plus, et peut porter des fruits pendant plus de 1000 ans dans certains cas. (Raina, 1995 ; Crisosto et al., 2011 ; Ray et al., 2015).



Figure 05 : *Olea europaea L.* (photo originale)

1.1.1. Le fruit de l'olivier

Est un fruit à noyau globulaire, oblong ou parfois en forme de croissant, composé de :

- a) Le mésocarpe, la partie charnue, qui est comestible après transformation et dont on extrait l'huile comestible.
- b) L'exocarpe, la peau glabre, contenant des stomates, qui est également comestible après transformation.
- c) L'endocarpe renfermant la graine. (Raina, 1995 ; Ray et al., 2015 ; Crisosto et al., 2011)



Figure 06 : fruits d'olivier (photo originale)

1.1.2. Les feuilles

Sont opposées, simples et de 3 à 8 cm de longueur. Elles ont une forme oblongue à ovale lancéolée et une extrémité pointue. Leur limbe est entier, légèrement enroulé, raide, coriace et vert cendré à la face supérieure. La face inférieure a un aspect argenté et soyeux par l'abondance de poils testeurs et présente d'une nervure médiane saillante (Eberhard *et al.* , 2005).



Figure 07 : Feuilles, de l'olivier cultivé (photo originale)

1.1.3. Les fleurs

Les fleurs d'olivier sont groupées en inflorescence comportant un nombre de fleurs, variables d'un cultivar à un autre de 10 à plus de 40 par grappe en moyenne. Les fleurs individuelles peuvent être hermaphrodites ou staminées (**Loussert et Brousse, 1978**).



Figure 08 : Fleurs *d'Olea europaea* L. (photo originale)

1.1.4. Le tronc

Selon **Beck et Danks (1983)** le tronc est jaunâtre puis passe à la brune très claire. Il est très dur, compacte, court, trapu (jusqu'à 2m de diamètre), et port des branches assez grosses, tortueuses, et lisse.

1.1.5. Les rameaux

Ce sont des rameaux d'une année ou de l'année précédente. Ils sont de couleur grise verdâtre, leur croissance s'est poursuivie tout au long du printemps et de l'automne. Mesurant quelques dizaines de cm, selon la vigueur de l'arbre et de la variété, ils portent des fleurs puis des fruits (**Loussert et Brousse, 1978 ; Boukhezna, 2008**).

1.1.6. Les racines

L'olivier possède un système racinaire fasciculé très puissant, généralement situé sous le tronc dans une profondeur de 50 à 70 cm. Des rejets, assureront la pérennité de l'arbre (**Argenson et al ., 1999**).

A noter que dans les sols sablonneux, les racines se développent jusqu'à 6 m de profondeur (Civantos, 1998).

1.2. Classification botanique

L'olive est un membre de la famille des Oleaceae, qui comprend environ 30 genres et 600 espèces. Le genre *Olea L.* comprend plus de 30 espèces, qui sont réparties en Europe, en Asie, en Océanie et en Afrique, parmi lesquelles *Olea europaea L.* est la seule qui soit cultivée. Elle est divisée en cinq sous-espèces : *laperrinei* dans les massifs sahariens, *cuspidata* en Afrique du Sud jusqu'au sud de l'Égypte et de l'Arabie jusqu'au nord de l'Inde et au sud-ouest de la Chine, *guanchica* dans les îles Canaries, *maroccana* dans le sud-ouest du Maroc et *cerasiformis* à Madère (Fogher et al., 2010).

La classification botanique de l'arbre de l'olivier (Ghedira, 2008 ; Basim et al., 2017) est la suivante :

Règne : Plantae.

Embranchement : Magnoliophyta.

Sous - embranchement : Magnoliophytina.

Classe : Magnoliopsida.

Sous Classe : Dialypétales.

Ordre : Lamiales.

Famille : Oleaceae.

Genre : *Olea*.

Espèce : *Olea europaea L.*

1.3. Répartition géographique

Pour les botanistes, l'aire de répartition de l'olivier est synonyme de "région méditerranéenne". L'olivier (*Olea europaea L.*) est cultivé depuis très longtemps autour de la méditerranée et surtout en : Espagne, Italie, Grèce, Turquie, France, Tunisie, Algérie et Croatie. Aujourd'hui si l'on trouve des plantations en Californie, Australie, Afrique du Sud, cette répartition géographique est influencée par des facteurs climatiques et pédologiques (Gaussorgues, 2009 ; Carrion et al., 2010), où le pollen peut être distribué par le vent et les oiseaux (Lumaret et al., 2004).

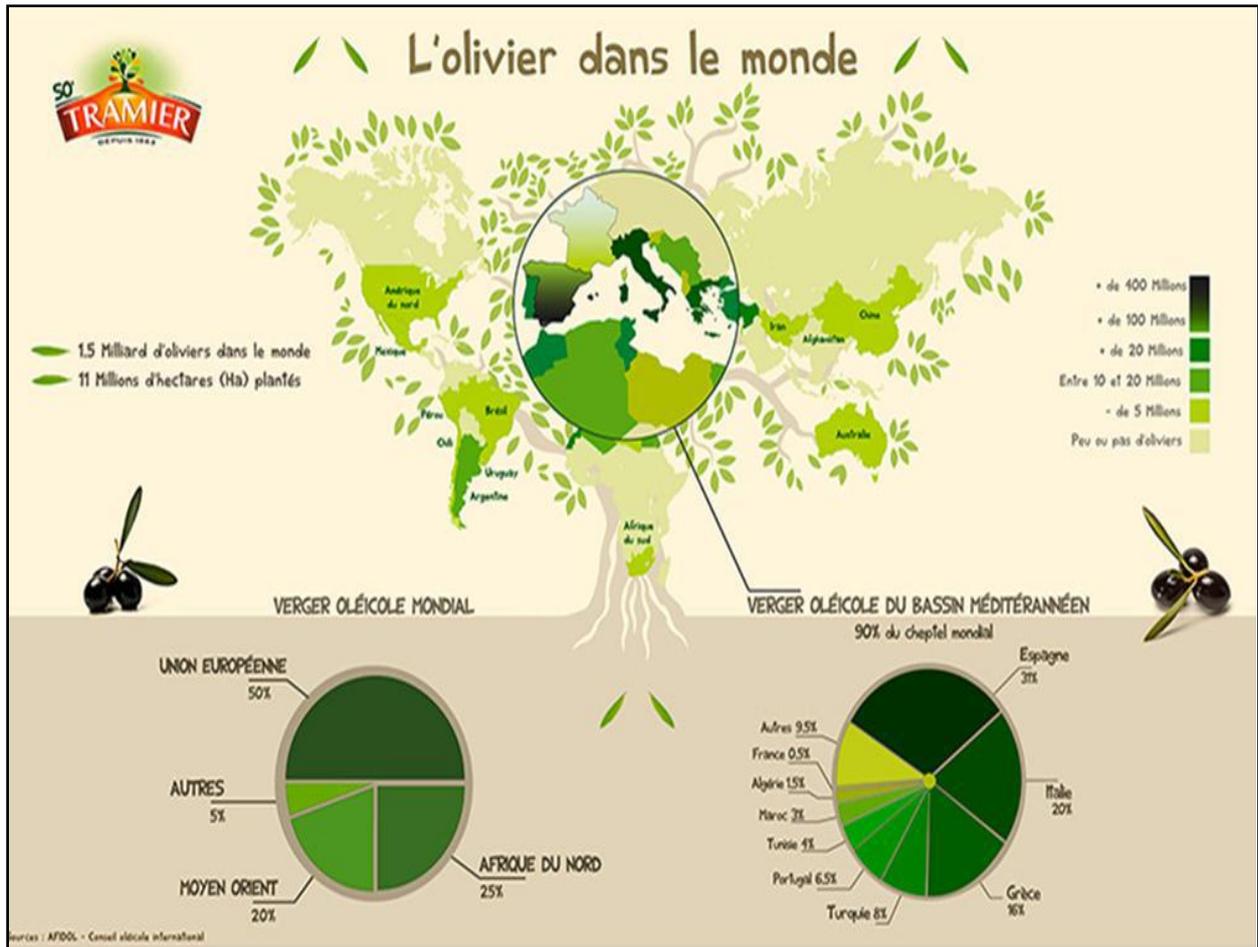


Figure 09 : répartition de l'olivier dans le monde (F.A.O., 2003)

2. Composés phénoliques

Les feuilles d'olivier ont fait l'objet de nombreuses études récemment, en raison de leurs nombreux effets bénéfiques sur la santé humaine. La plupart de ces effets ont été attribués aux composés phénoliques des feuilles d'olivier. Les polyphénols de l'olive sont produits en réponse aux attaques de pathogènes et aux blessures des insectes dans les oliviers (El et Karakaya, 2009).

Les composés polyphénoliques présents dans les feuilles d'olivier sont divisés en cinq groupes principaux (El et Karakaya, 2009) :

a) les oleuropéosides, constitués d'oleuropéine (le composant le plus abondant dans les feuilles d'olive), et de verbascoside (un glucoside conjugué de l'hydroxytyrosol et de l'acide caféique)

b) les flavones, constitués de lutéoline-7-glucoside, d'apigénine-7-glucoside, de diosmétine-7-glucoside, de lutéoline et de diosmétine ;

c) les flavonols (rutine) ;

d) les flavan-3-ols (catéchine) ;

e) les phénols substitués, constitués de tyrosol et d'hydroxytyrosol (un précurseur de l'oleuropéine) sont les composants responsables du goût amer, de l'astringence et de la résistance à l'oxydation de l'olive, de vanilline, d'acide vanillique et d'acide caféique (**Singh et al.,2008**).

En outre, la feuille d'olivier contient des triterpènes (acide oléanolique et maslinique) et des chalcones (olivine, olivine- diglucoside) (**Dekanski et al ., 2011**).

3. La structure chimique de certains composés phénoliques

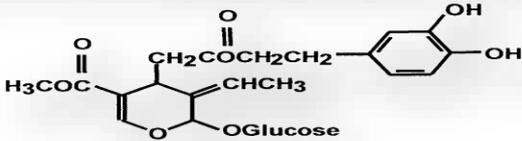
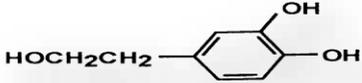
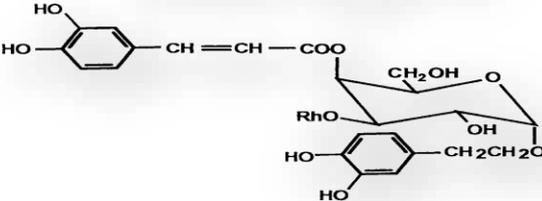
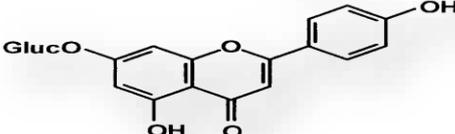
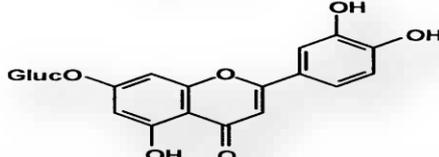
Phenolic Compound	Chemical Formula
Oleuropein	
Hydroxytyrosol	
Verbascoside	
Apigenin-7-glucoside	
Luteolin-7-glucoside	

Figure 10 : Structure chimique des composés phénoliques les plus abondants dans un extrait de feuilles d'olivier (**Benavente-Garcia et al., 2000**).

4. Les effets biologiques d'*Olea europaea* L.

4.1. Effet anti-inflammatoire

Les feuilles d'olivier sont utilisées depuis longtemps en médecine traditionnelle pour leurs propriétés anti-inflammatoires dans le traitement de la fièvre, des douleurs articulaires et de la goutte (**Dekanski et al., 2011 ; Esmaeili-Mahani et al., 2010**). Le régime méditerranéen, riche en olives et ses dérivés, a été associé à une diminution des incidents cardiovasculaires. Le rôle anti-inflammatoire de ces composés dans la diminution de la formation d'athérome et la prévention de l'athérosclérose pourrait être un facteur contributif (**Richard et al., 2011**).

L'huile d'olive extra vierge a montré une activité anti-inflammatoire remarquable due à oléocanthal (**Ali-Shtayeh et al., 2012**). Un composé présent dans l'huile d'olive extra vierge (EVOO) qui a un profil remarquablement similaire à l'ibuprofène, un médicament anti-inflammatoire synthétique (**Beauchamp et al., 2005**).

4.2. Effet anticancéreux

Les composés végétaux ont été utilisés pour la première fois pour leurs effets anticancéreux par Hartwell en 1967, qui a utilisé la podophyllotoxine et ses dérivés comme agents anticancéreux (**Markin et al., 2003**).

Les polyphénols se sont également avérés avoir des propriétés de prévention du cancer, comme le prouvent un grand nombre de données épidémiologiques et d'études animales et in vitro (**Bouallagui et al., 2011**).

L'oleuropéine, l'un des principaux composants de l'olive et de ses dérivés, bien qu'elle ait été étudiée depuis longtemps pour ses diverses caractéristiques bénéfiques pour la santé, n'a commencé que récemment à être étudiée pour ses effets anticancéreux, les effets antioxydants de l'extrait de feuille d'olive, expliqués précédemment, pourraient être considérés comme l'un des facteurs contribuant à ses effets anticancéreux (**Goulas et al., 2009**).

4.3. Effet antioxydant

Les inconvénients des antioxydants synthétiques, notamment les effets toxiques possibles, ont suscité un intérêt croissant pour la recherche d'antioxydants naturels d'origine végétale, et dans des études récentes, ces composés ont été largement étudiés (**Kiritsakis, et al., 2010**).

Les composés phénoliques de l'olive ont présenté de puissantes activités antioxydantes, tant in vitro qu'in vivo. Les effets bénéfiques des régimes riches en végétaux, comme l'olive et

ses produits, ont été (Fitó et al., 2007) largement attribués aux effets antioxydants exercés par ces composés. En raison d'une teneur très élevée en oleuropéine, les feuilles d'olivier ont le plus haut pouvoir antioxydant et piègeur parmi les différentes parties de l'olivier (l'oleuropéine représente jusqu'à 264 mg/g de feuille sèche lorsqu'elle est exprimée en équivalent tyrosol (El et Karakaya, 2009).

Il est connu que la structure des composés phénoliques est un déterminant important de leur capacité antioxydante ; par conséquent, il est suggéré que la forte capacité antioxydante et de piégeage de l'olive pourrait être due à la teneur élevée en plusieurs composés phénoliques et en groupes hydroxyle dans leur structure (Dekanski et al., 2011).

4.4. Effet antimicrobien

L'*Olea europaea* a été utilisé comme un remède populaire pour la guérison de nombreux troubles infectieux d'origine bactérienne, fongique et virale. Plusieurs études ont été effectuées dans le passé en validant le potentiel antimicrobien et antiviral d'*Olea europaea* (Adnan et al., 2014).

Les composés phénoliques des feuilles d'olives ont également été évalués contre plusieurs microorganismes qui sont des agents causaux d'infections intestinales et respiratoires humaines, y compris des bactéries Gram positives (*Bacillus cereus*, *B. subtilis* et *Staphylococcus aureus*), des bactéries Gram négatives (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) et des champignons comprenant *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* (Sudjana et al., 2009).

Les extraits de feuilles d'olive présentaient une activité antimicrobienne relativement élevée contre *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* et *Pseudomonas aeruginosa* en utilisant la méthode de diffusion du disque (Ko et al., 2009).

Les activités bactéricides et fongicides des solutions d'olives de table sans sel ont été évaluées contre plusieurs microorganismes phytopathogènes (Medina et al., 2011).

4.5 Effet anti-athérosclérotique

Les composés phénoliques des feuilles d'olivier et des huiles d'olive du dans le régime méditerranéen ont été associés à une incidence réduite des maladies cardiaques. Par conséquent, ces antioxydants pourraient prévenir les effets délétères du métabolisme

Oxydatif en piégeant les radicaux libres, inhibant ainsi l'oxydation et retardant l'athérosclérose.

Ce processus pourrait impliquer l'activation de la phospholipase C et le métabolisme de l'acide arachidonique et cette activité a été attribuée aux principaux composants des feuilles d'olivier dont l'oleuropéine et l'oléacéine (**Singh et al., 2008**).

4.6. Effet antidiabétique

Les feuilles d'olivier sont bien connues comme un médicament traditionnel à base de plantes, antidiabétique et antihypertenseur (**Pereira et al., 2006**).

Les feuilles d'olivier ont également été utilisées comme plante médicinale pour traiter le diabète, l'hypertension et les maladies infectieuses, et elles sont particulièrement reconnues comme un remède traditionnel contre le diabète et l'hypertension en Europe (**Komaki et al., 2003**). Deux mécanismes ont été suggérés pour l'effet hypoglycémique de l'oleuropéine dans le diabète :

- La possibilité d'affecter la libération d'insuline induite par le glucose.
- Un effet d'augmentation de l'absorption périphérique du glucose (**Al-Azzawie et Alhamdani, 2006**).

En outre, une partie de l'effet de l'oleuropéine sur le diabète et ses complications provient de ses propriétés antioxydantes. Diabète et ses complications découlent de son activité antioxydante (**Sato et al., 2007**).

4.7. Effet neuroprotecteur

Il a été signalé que le régime méditerranéen a un effet sain sur ses personnes et qu'ils ont un risque réduit de risques neurodégénératifs (**Iriti et al., 2010 ; Trichopoulou et al., 2000**).

L'extrait de feuille d'olivier a été étudié pour la douleur neuropathique diabétique sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. Selon les résultats obtenus, l'extrait a réduit le volume d'infarctus, la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique, l'œdème cérébral et l'amélioration du déficit neurologique après l'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (**Mohagheghi et al., 2011**).

Ainsi, les résultats ont suggéré l'utilisation d'extrait de feuilles d'olivier et d'oleuropéine dans le traitement de la maladie de Parkinson (**Pasban-Aliabadi et al., 2013**).

Chapitre III

Matériel et méthodes

1. Matériels et méthodes

1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des feuilles de la plante *Olea europaea* L. Les feuilles sont récoltées et nettoyées à l'eau distillée pour enlever la poussière puis séchées à l'ombre et à température ambiante dans un endroit sec et aéré.

Le matériel végétal séché est par suite réduit en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique. La poudre résultante est conservée à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière dans des flacons en verre hermétiquement fermés.

1.2. Matériel animal

Dans cette étude on a utilisé des souris de souche *Wistar Albinos*, dont le poids est varié entre 25 et 30 grammes.

Les souris ont été placées dans des cages en plastique où chaque cage regroupe 5 souris où elles ont l'accès libre à l'eau et à l'alimentation.

Les souris sont maintenues à une température ambiante 25-28 C° et photopériode de 8h à 16h. Elles ont été traitées conformément aux principes énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.



Figure 11 : Souris de souche *Wistar Albinos*

1.3. Préparation des extraits

1.3.1. Préparation de l'extrait aqueux

L'extrait aqueux des feuilles d'*Olea europaea* L a été préparé selon la méthode décrite par (Boubakeur et al., 2017) avec une légère modification : 50 g du matériel végétal broyé est mis à macérer dans 500 ml d'eau distillée sous agitation magnétique et à une température ambiante.

Cette macération est répétée trois fois successivement avec renouvellement du solvant chaque 24 heure. Les macérats aqueux obtenus sont soumis à la double filtration sur coton hydrophile et sur papier-filtre.

Après séchage à l'étuve (45°C) pendant 48 heures, l'extrait obtenu est conservés à 4°C pour les travaux ultérieurs.

1.3.2. Préparation de l'extrait méthanolique

Vingt grammes (20 g) de poudre des feuilles d'*Olea europaea* a été mélangée dans 600 ml de méthanol absolu pendant 48 heures à température ambiante du laboratoire. L'opération de macération est répétée trois fois avec renouvellement du solvant pour extraire le maximum du produit bioactif. Après filtration sur papier filtre, le méthanol est éliminé du filtrat par évaporation sous pression réduite dans un rotavapeur à 40 C°. Le résidu sec pesé est conservé à 4 °C (Lakache et al., 2019).

1.3.3. Rendement d'extraction

Le rendement de l'extraction est calculé via la formule suivante :

$$R (\%) = (M_e / M_{ech}) \times 100$$

Où

R (%) : rendement en %

M_e : est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en g

M_{ech} : la masse sèche de l'échantillon végétal en g (Mahmoudi et al ., 2013).

1.4. Screening phytochimique (analyse qualitative)

Le screening phytochimique met en évidence la présence des familles de molécules actives, c'est une étude qualitative utilisée pour connaître la composition chimique globale des extraits des feuilles *Olea europaea* L.

1.4.1. Les polyphénols

La caractérisation des polyphénols est basée sur une réaction au chlorure ferrique (FeCl_3), à 2 ml de l'extrait, une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2% est ajoutée. L'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence des polyphénols (**Békro et al ., 2007**).

1.4.2. Saponosides

10 ml de l'extrait sont agités pendant 15 secondes puis laissés au repos pendant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieurs a 1 cm indique la présence de saponosides (**N' Guessan et al ., 2009**).

1.4.3. Les Alcaloïdes

10 ml de l'extrait sont évaporés a sec. Le résidu obtenu est repris dans 1.5 ml d'acide chlorhydrique 2% sous agitation au bain marie a chaud. Apres refroidissement et filtration. Le filtrat est traité par le réactif de Mayer. La formation d'un précipite blanc indique la présence d'alcaloïdes (**Majob, 2003**).

1.4.4. Les Flavonoïdes

1 ml de chaque extrait est ajouté à 100 μl de HCl concentré et quelques copeaux de magnésium. La présence de flavonoïdes est confirmée par l'apparition de la couleur rouge ou orange (**Karumi et al., 2004**).

1.4.5. Les Anthocyanines (Leuco anthocyanes)

A 1 ml de l'extrait sont ajoutés 1 ml d'alcool chlorhydrique et 1 ml d'alcool iso-amylique. Le mélange est chauffé pendant 15 min. Coloration : Rouge-cerise violacée : leuco anthocyanes ; brun-rouge : catéchols (**Himour et al., 2016**).

1.4.6. Les Tanins

A 1 ml de l'extrait sont ajoutés 200 μl de FeCl_3 à 1 %. La présence de tanins est indiquée par une coloration verdâtre ou bleu-noir (**Karumi et al., 2004**).

1.4.7. Les Coumarines

Le résidu de chaque extrait est dissout dans 2 ml d'eau chaude. Le mélange est partagé dans deux tubes. On ajoute a un des tubes 0.5 ml de NH₄OH 25 %, ensuite, une goutte de chaque tube est prélevée puis déposée sur un papier filtre qui sera observe sous U.V. a 366 nm Une fluorescence intense est observée pour le tube contenant le NH₄OH. (**Bruneton, 1999**).

1.4.8. Les Quinones libres

Sur un volume de chaque extrait, on ajoute quelques gouttes de NaOH 1%. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence de quinones libres (**Oloyde, 2005**).

1.4.9. Les Stérols et triterpènes

Le résidu de chaque extrait est dissout dans 1 ml d'anhydride acétique et 0.5 ml d'acide concentre. L'apparition à l'interface d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu où au vert indique leurs présences (**Edeoga et al ., 2005**).

1.4.10. Terpénoïdes

Cinque (0 5) ml de chaque extrait sont ajoutés a 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentre. La formation d'un anneau marron-rouge a l'interface indique la présence de terpénoïdes (**Khan et al ., 2011**).

1.4.11. Composés réducteurs

1 ml de l'extrait est chauffé dans un bain marie, puis 200 µl de réactif de Fehling sont ajoutés a l'extrait. Un test positif est obtenu par la présence d'un précipité rouge brique (**Cai et al ., 2011**).

1.5. Dosage des polyphénols totaux

À 0.25 ml de chaque extrait, 0.25 ml du réactif de Folin Ciocalteu et 3.5 ml de H₂O sont ajoutés. Le mélange est incubé à température ambiante pendant trois minutes. Ensuite 1 ml de la solution de carbonate de sodium anhydre (Na₂CO₃) à 20 % est ajouté au mélange.

Après 40 minutes d'incubation à la température du laboratoire, l'absorbance est lue à 685 nm contre un blanc sans extrait (**Singleton et Rossi ,1965**).

La concentration des polyphénols est déduite à partir d'une gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique (0–40 µg/ml). Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG / g d'extrait).

1.6. Dosage des flavonoïdes

Un millilitre de chaque échantillon est ajouté à 1 ml de la solution d'AlCl₃ (2 % dans le méthanol), le mélange est vigoureusement agité. Après dix minutes d'incubation, l'absorbance est lue à 430 nm. La concentration des flavonoïdes est déduite à partir d'une gamme d'étalonnage établie avec la quercétine (0–40 µg/ml) et est exprimée en milligramme d'équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait) (**Bahorun et al ., 1996**).

1.7. Activité anti-inflammatoire par carragénine *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire est évaluée par la méthode de l'inhibition de l'œdème de la patte de souris induit par la carragénine (**Sy et al ., 2009**). Les animaux ont été mis à jeun 12 heures avant l'expérimentation et pesés. Au moment de l'expérimentation, cinq lots de six souris ont été constitués de façon aléatoire. L'épaisseur initiale de la patte postérieure de chaque souris est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique avant d'administrer l'extrait méthanolique par voie orale. Les souris ont été traitées avec les concentrations suivantes :

- lot témoin : la solution d'eau physiologique ;
- lot de référence : la solution de DICLOFENAC@ à la concentration de 100 mg/kg ;
- lot traité 1 : la solution de l'extrait à la concentration de 200 mg/kg ;
- lot traité 2 : la solution de l'extrait à la concentration de 400 mg/kg ;

Une heure après l'administration, 5 µl d'une solution de carragénine à 1 % est injectée par voie sous-cutanée au niveau de l'aponévrose de la patte postérieure gauche de la souris. L'épaisseur de la patte a été mesurée toutes les heures jusqu'à la quatrième heure.

Le pourcentage (%) de réduction de l'œdème = $[(\Delta T - \Delta E) / \Delta T] \times 100$

ΔT : différence entre la moyenne des pattes postérieures (droites– gauches) pour le lot témoin (eau physiologique 0.9 % NaCl).

ΔE : différence entre la moyenne des pattes postérieures (droites– gauches) pour le lot essai (extrait ou standard).

1.8. Analyses statistiques

Les expériences ont été triplées, les résultats ont été présentés par la moyenne avec leur déviation standard. Les analyses de variance ont été effectuées par le logiciel statistique XL stat pro 7.5.

La détermination des taux de sens est effectuée par l'ANOVA suivie du test de Tukey.

Les différences ont été considérées statistiquement significatives dans $p < 0.05$.

Chapitre IV

Résultats et

discussion

1. Résultat et discussion

1.1. Rendement d'extraction

Selon (Aissaoui et al., 2021), Les meilleurs rendements en termes d'extraction des composés phénoliques ont été obtenus avec les feuilles d'olivier séchées à 40 °C, avec un rendement maximal d'environ 48% par rapport à la matière sèche.

1.2. Screening phytochimique (analyses qualitatives)

Le criblage phytochimique qualitatif est une méthode simple, rapide et peu coûteuse qui nous fournit une réponse rapide sur les différents types de molécules phytochimiques dans un extrait (Sasidharan et al., 2011).

D'après les résultats obtenus dans l'étude de (Himour et al., 2016), nous avons remarqué la présence de flavonoïdes, de tanins, de stérols et de triterpènes. Nous avons noté aussi la présence de coumarines, de quinones libres, de saponosides et de composés réducteurs.

Nous avons observé l'absence d'alcaloïdes et de terpénoïdes dans les deux extraits aqueux et l'hydrométhanolique. (Tableau 3).

Ces résultats sont similaires avec les résultats de (Kaskoos, 2013) et (Nahal Boudierba et al., 2012), mais ces dernières ont mentionné l'absence de tanins.

Dans les études phytochimiques réalisées sur l'extrait hydrométhanolique de feuilles d'*Olea europaea* par (Mezouar et al., 2022), nous avons remarqué la présence de flavonoïdes, tanins, stérols et triterpènes, terpénoïdes et saponines. Les tests pour les coumarines, les composés réducteurs et les alcaloïdes ont été négatifs.

Tableau 3 : Résultats des tests phytochimiques des extraits des feuilles d'*Olea europaea* L. (Himour et al., 2016).

Familles chimiques	Aqueux (Himour et al., 2016)	Hydrométhanolique (Himour et al., 2016)	Hydrométhanolique (Mezouar et al., 2022)
Alcaloïdes	-	-	-
Flavonoïdes	+	+	+
Tanins	+	+	+++
Coumarines	+	+	-
Quinones libres	+	+	-
Stérols et triterpènes	++	++	++
Terpénoïdes	-	-	++
Saponosides	+	-	++ +
Composés réducteurs	+	+	-

(+++): Fortement présent ; (++) : Moyennement présent ; (+) : Faiblement présent ; (-) : test négatif

1.3. Dosage des polyphénols totaux

Les résultats des polyphénols totaux des feuilles d'olivier sont exprimés en mg EAG/g d'extrait plante. Dans l'étude de (**Lakache et al., 2019**) l'estimation quantitative des polyphénols totaux montre que l'extrait de méthanolique d'*Olea europaea* est riche en composés phénoliques (115.35 ± 2.24 mg EAG/g d'extrait).

Dans l'étude faite par (**Ben Salah et al., 2012**) sur huit variétés d'olivier a déterminé la teneur des composés phénoliques des feuilles de l'extrait éthanolique est variée entre 73 et 144 mg EAG/g. Ces teneurs sont relativement élevées par rapport à l'étude de **Lakache et al., 2019**.

Nashwa et Abdel-Aziz (2014) montrent que les teneurs des polyphénols totaux dans l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* sont de 90.48 mg EAG/g. Ce résultat est relativement similaire à celui trouvé dans l'étude de **Lakache et al., 2019**.

Dans une étude faite sur la même espèce végétale pour un extrait méthanolique, (**Abaza et al., 2011**) ont déterminé la teneur en polyphénols totaux (24 mg EAG/g).

1.4. Dosage des flavonoïdes

Les résultats du dosage des flavonoïdes sont exprimés en mg EQ/g d'extrait.

Les résultats de (**Lakache et al., 2019**) montrent que l'extrait de méthanol d'*Olea europaea* (7.19 ± 0.19 mg EQ/g d'extrait) est riche en flavonoïdes.

Dans une étude de (**Edziri et al., 2019**) ont rapporté que les quantités de flavonoïdes de l'extrait méthanolique du cultivar Meski d'*Olea europaea* obtenu dans le nord-ouest de la Tunisie sont de 5.34 mg CE/g.

Ben Salah et al (2012) ont déterminé que les teneurs des flavonoïdes varient entre 56 et 125 mg EQ/g.

Dans une étude faite sur *Olea europaea* pour un extrait méthanolique, (**Abaza et al., 2011**) ont trouvé des teneurs en flavonoïdes varié de 3.42 à 21.47mgEQ/g d'extrait.

Lors des études portant sur la détermination des teneurs en polyphénols totaux de l'olivier, les auteurs ont révélé que la composition des feuilles des oliviers en composés bioactifs varie selon l'origine, le mode de séchage, le temps, le type de solvant d'extraction et les conditions de stockage (**Baccouri et al., 2007 ; Rotondi et Magli, 2004**).

Les teneurs en polyphénols totaux varient qualitativement et quantitativement d'une plante à une autre, cela peut être attribué aux facteurs climatiques et environnementaux (saison de croissance courte, température chaude, sécheresse, forte exposition solaire), la composition du sol (Miliauskas et al., 2004 ; Alupului, 2012).

1.5. Activité anti inflammatoire par carragénine *in vivo*

Le modèle d'inflammation (œdème de la patte induit par le carragénine) a été fréquemment utilisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire des produits naturels (Winter et al., 1962). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme d'action du carragénine. En fait, divers médiateurs sont libérés par la carragénine. La phase initiale est principalement médiée par la libération d'histamine et de sérotonine, la seconde phase est due à la libération de prostaglandines, de protéases et de lysosomes (Di Rosa et al., 1971).

Selon l'étude de (Lakache et al., 2019), les résultats de l'activité anti-inflammatoire sont rapportés dans le **tableau 4** qui présentent les variations de la cinétique de réduction de l'œdème des pattes postérieures gauches (PPG) des souris des différents essais (témoin positif l'aspirine, les doses d'extrait méthanolique) par rapport au témoin négatif (eau physiologique).

L'injection de 100 µl de carragénine à 0.6 %, au niveau de la patte postérieure gauche de souris, provoque une inflammation visible dans les différents lots. Une heure après l'injection,

Le témoin négatif, traité avec l'eau physiologique, est le lot qui a présenté l'épaisseur de gonflement le plus important. Durant cette étude cinétique, le prétraitement des souris par L'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* a induit une forte inhibition de l'inflammation avec un pourcentage de réduction de 96 % à la concentration de 400 mg/kg.

Pour le lot de témoin positif, lors du traitement de souris par 100 mg/ kg de l'aspirine, il est induit une inhibition significative de l'inflammation avec un pourcentage de 71.42 %.

Tableau 4 : Réduction de l'inflammation au niveau des pattes postérieures gauches des souris (Lakache et al., 2019)

Traitements	Dose (mg/kg)	Réduction de l'œdème (%)
Extrait méthanolique d' <i>Olea europaea</i>	200	93.71
	400	96.00
Aspirine	100	71.42

L'analyse des résultats obtenus par (Aissaoui et al., 2021) ont montré que l'extrait de feuilles d'*Olea europaea* à une dose de 150 mg/kg a une activité anti-inflammatoire similaire à celle exercée par l'anti-inflammatoire de référence Diclofenac à une dose de 50 mg/kg, avec des pourcentages d'inhibition de 88.76 et 97.78% respectivement.

Tableau 5 : Effets des différentes doses d'extraits polyphénoliques de feuilles d'*Olea europaea* L. sur l'œdème induit par le carragénine : pourcentage de volume moyen de l'œdème et pourcentage d'inhibition après 3 heures. (Aissaoui et al., 2021).

volume de l'œdème	1 Heure	3 Heure	Pourcentage d'inhibition
Le lot témoin	46.24 ± 23.81	90.31 ± 46.51	–
Lot 50 mg/kg	19.96 ± 9.31	39.28 ± 21.99	60.310%
lot 150 mg/kg	10.42 ± 0.20	08.98 ± 0.10	88.76%
Le lot de référence dose de 50 mg/kg de diclofenac	0.47 ± 0.20	0.32 ± 0.15	97.78%

Cette activité anti-inflammatoire peut être liée aux polyphénols présents dans les feuilles d'*Olea europaea* : l'hydroxytyrosol, et le tyrosol et l'oleuropéine dans une moindre mesure qui peuvent inhiber la formation du leucotriène B4 ou LTB4 qui a un rôle chimiotactique pour les leucocytes (macrophages, neutrophiles) aux sites d'inflammation en réduisant l'activité de la 5-lipoxygénase (De la Puerta et al., 1999).

De plus, l'hydroxytyrosol et l'oleuropéine peuvent bloquer l'embrasement respiratoire des neutrophiles, un phénomène qui entraîne la surproduction de radicaux libres au cours de l'inflammation (**Visioli et al ., 1998**).

L'étude **Sánchez -González et al., 2013** a montré que l'infusion de feuilles d'olivier *Olea europaea* L. a un effet anti-inflammatoire très puissant, l'effet anti-inflammatoire des feuilles d'olivier *Olea europaea* L. serait lié au profil chimique des polyphénols et des flavonoïdes.

L'inflammation aiguë induite chez la souris par l'injection de la carragénine est un modèle standard et pratique, largement utilisé pour l'évaluation des propriétés anti inflammatoires de différents agents (**Cuzzocrea et al., 1998**).

La carragénine stimule la libération de l'histamine et de la sérotonine par les mastocytes, débutant par cela une cascade d'événements produisant d'autres médiateurs qui contribuent à l'établissement de la réaction inflammatoire aiguë.

De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire, par l'inhibition des enzymes de régulation.

Par ailleurs, l'acide arachidonique peut être métabolisé par la voie de la lipo-oxygénase pour aboutir à la formation de leucotriènes et par la voie de la cylo-oxygénase pour produire des thromboxanes et des prostaglandines, molécules fortement impliquées dans le processus inflammatoire.

En effet, certains flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la production des prostaglandines, molécules pro-inflammatoires très actives. Cet effet serait dû à la réduction du métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la lipo-oxygénase, de la cyclo-oxygénase et de la phospholipase A2 (**Viji et Helen, 2008 ; Anilkumar ,2010**).

Les flavonoïdes inhibent la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire. Cet effet serait dû à l'inhibition de la synthèse de l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), principaux inducteurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaire. L'acide gallique, à son tour, inhibe la migration des leucocytes en inhibant les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1), les molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) et la sélectine-E dans les cellules endothéliales vasculaires. Cette inhibition est due à l'inhibition de l'IL-1, le TNF- α , et le NF- κ B. Il a été rapporté, en effet, que la quercétine bloque aussi l'adhésion des leucocytes à la paroi endothéliale des veines ombilicales par l'inhibition de l'expression des ICAM-1

(Napimoga *et al.*, 2013 ; Gustavo *et al.*, 2015).

La présence de tanins, de flavonoïdes, et d'anthocyanes dans les feuilles d'olivier contribue à cet effet anti-inflammatoire. Ces composés ont le pouvoir d'inhiber la production de médiateurs pro inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines (PGI₂, PGD₂ et PGE₂). Cependant, la différence des niveaux d'inhibition entre les deux extraits alcooliques est probablement due à la différence de la composition chimique (Chebbi *et al.*, 2011 ; Giner *et al.*, 2013).

De nombreuses études *in vivo* ont montré l'effet inhibiteur de l'hydroxytyrosol sur les cyclooxygénases 1 et 2 et la réduction des niveaux de prostaglandines chez les rats Wistar suite à un œdème plantaire provoqué par l'injection de carragénine, et l'effet suppresseur des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) et la diminution de l'expression de la cyclooxygénases-2 (Procopio *et al.*, 2009).

Visioli *et al.*, 1998 ont montré que l'oleuropéine augmente la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages confrontés au lipopolysaccharide par l'induction de la forme inductible de l'enzyme oxyde nitrique synthase, augmentant ainsi l'activité fonctionnelle de ces cellules immunocompétentes. Il est bien connu que l'oleuropéine exerce des effets anti-inflammatoires en inhibant l'activité lipoxygénase et la production de leucotriène B₄ (Visioli *et al.*, 1998).

Conclusion

Conclusion

La préparation des extraits à partir des feuilles d'*Olea europaea* a montré que le rendement de l'extrait aqueux est très important par rapport à l'extrait méthanolique.

Le criblage phytochimique de l'extrait d'*Olea europaea* a mis en évidence la présence de plusieurs composés polyphénoliques tel que les flavonoïdes, les tanins et d'autres.

Les analyses quantitatives par la méthode colorimétrique des différents extraits affirment la richesse des feuilles d'*Olea europaea* en composés phénoliques et plus particulièrement en flavonoïdes et les polyphénols totaux.

L'extrait aqueux de feuilles d'*Olea europaea* à une dose de 150 mg/kg a présenté une activité anti-inflammatoire similaire à celle exercée par l'anti-inflammatoire de référence Diclofénac à une dose de 50 mg/kg, avec des pourcentages d'inhibition de 88.76 et 97.78% respectivement.

L'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* a induit une forte inhibition de l'inflammation avec un pourcentage de réduction de 96 % à la concentration de 400 mg/kg et Pour le lot de témoin positif, 100 mg/ kg de l'aspirine, il est induit une inhibition significative de l'inflammation avec un pourcentage de 71.42 %.

L'étude de l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea* montre que les extraits de feuilles d'olives, et les molécules phénoliques l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol, tyrosol possèdent un pouvoir anti-inflammatoire qui est bien contrôlé par des mécanismes d'action multiples comme l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages, et l'inhibition de l'activité de la lipoxigénase.

D'après les résultats des travaux extérieurs il est montré que les feuilles d'*Olea europaea* ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient justifier l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle contre les maladies inflammatoires. Les feuilles d'olivier peuvent être considérées comme une source potentielle de produits naturels et de composés à activités biologiques et pharmacologiques pouvant être utilisés dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique.

Conclusion

Les effets des feuilles d'olivier sur la santé humaine sont prometteurs, mais de grands défis restent à relever, comme la nécessité de mieux comprendre les interactions possibles entre les différents composants des feuilles d'olivier et les autres constituants alimentaires, ainsi que la nécessité d'évaluer la dose la plus efficace d'extrait de feuilles d'olivier pour obtenir divers effets bénéfiques chez les sujets humains.

Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour examiner le profil de sécurité de diverses doses de feuilles d'olivier, et davantage de recherches scientifiques fondamentales sont nécessaires pour améliorer notre compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent toute efficacité thérapeutique des feuilles d'olivier.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A

Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 2006;78:1371–1377.

Adnan M., Baby R., Mussarat S., Tariq A., Shinwari Z K. (2014). Ethnomedicinal and Phytochemical review of Pakistani medicinal plants used as antibacterial agents against *Escherichia coli*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* (13):1- 40.

Ali-Shtayeh MS., Jamous R M., Jamous R M. (2012). Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice,* 18 :16–21.

Argenson C., Régis S., Jourdain J. M., Vaysse P. (1999). *L'olivier.* Ed. Centre technique interprofessionnel des fruits et légumes. 204.

Abaza L, ben Youssef N, Manai H, et al (2011) Chetoui olive leaf extracts: influence of the solvent type on phenolics and antioxidant activities. *Grasas Aceites* 62:96–104

Aissaoui .Y, Boukhari. Y, Mahi M. A. (2021) The Anti-inflammatory Effect of Polyphenolics Olive Leaf Extracts *Olea europaea* L. *Phytothérapie* DOI 10.3166/phyto-2021-0251

Alupului A. Microwave extraction of active principles from medicinal plants. *U.P.B. Science Bulletin, Series B* 2012.74(2).

Anilkumar M (2010) Ethno medicinal plants as anti-inflammatory and analgesic agents. In *Ethnomedicine: a source of complementary therapeutics.* Chattopadhyay D (ed). Research Signpost, Kerala India, pp 267–93

B

Brand-WilliamsW, CuperlierME, Berset C.1985. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *FoodSci.Technol.,* 28: 25-30.

Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A.(1999). On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* Vol. 51.(1999).pp. 971-974.

Barnes Peter J (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science,* 94, 557-572.

Barnes Peter J (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572.

Booting R.M.et Botting J.H.(2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain:Anoverview .*Clinical Drug Investigation*,19:1-7.

Blake DR., Bodamyali Stevens., CR and Winyard PG.(2000). Inflammation in Free radical sand inflammation Winyard PG, Blake DR and Evans CHE ds, Birkhauser (Berlin), pp: 11-17.

Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne*, 21, 978-88.

Bastaki SM, Wallace JL. Pathogenesis of non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy : clues to preventive therapy . *Can J. Gastroenterol.* 1999 mars; 13(2) :123-7

Basım E., Basım H., Abdulai M., Baki D ., OztürkN. (2017). Identification and characterization of *Alternaria alternata* causing leaf spot of olive tree (*Olea europaea*) in Turkey. *Crop Protection*,92 :79-88.

Benavente-Garcia J, Castillo J, Lorente A, Ortuno A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.* 2000;68:457–462.

Bouallagui, Z., et al., Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2011: 49(1);179-184.

Beck J.S. et Danks F. (1983). Determinación del umbral de tratamientos para lamosca del olivo *Bactrocera oleae* Gmel, Diptera, Tephritidae) en olivar destinado a la producción de aceite. *Bol.Sanid. Vegetal Plagas* 21,577-588.

Boukhezna B. (2008). Contribution à l'étude de l'oléiculture dans les zones arides: Cas de l'exploitation de Dhaouia (Wilaya d'El -Oued). Université Kasdi Merbah-Ouargla. Mémoire d'Ingénieur d'Etat en Agronomie Saharienne. 77p.

Beauchamp G K., Keast R. S. J., Morel D., et al. (2005). Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, 437 :45–46.

Bahorun T, Gressier B, Trotin F, et al (1996) Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arznei-Forschung* 46:1086–9

Békro Y.A., Békroj A.M., Bouab B., Trab F.H. and Ehilé E.E (2007). Etude ethnobotanique et Screening phytochimique de *Caesalpinia benthiana*. (Bai) Herend et Zarucchi (caesalpinaceae). *Rev. Sci. Nat*, **4 (2)**: P 217-225.

Boubakeur H., Rebbas K., Belhattab R. 2017 . Activités antioxydante et antibactérienne des extraits d'*Helichrysum stoechas* (L.) Moench *Phytothérapie* : 1-11 p.

Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, (3e édition). 1120 p

Baccouri B, Zarrouk W, Krichene D, Nouairi I, Ben Youssef N, Daoud D, Zarrouk M. Influence of fruit ripening and Crop yield on chemical properties of virgin olive oils from seven selected Oleasters (*Olea europaea* L.). *J. Agro* 2007. **6 (3)**: 388-396.

Ben Salah M, Abdelmelek H, Abderraba M (2012) Study of phenolic composition and biological activities assessment of olive leaves from different varieties grown in Tunisia. *Med Chem* **2**:107–11

C

Coussens LM, Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*, **420(6917)**: 860-867.

Chiolero A., Würzner G., Burnier M. (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques? *Néphrologie*, **21** : 425-430.

COFER, Collège français des enseignants en rhumatologie.

Civantos L. (1998). L'olivier, l'huile d'olive et l'olive, Ed, Conseil oléicole international, 130.

Carrion, Y., Ntinou, M., Badal, E. 2010 . *Olea europaea* L. in the North Mediterranean Basin during the Pleniglacial and the Early–Middle Holocene. *Quaternary Science Reviews* **29**.p 952–968

Crisosto, C., L. Ferguson, and G. Nanos, Olive (*Olea europaea* L.), in *Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits*. Elsevier 2011:1; 63-87.

Cai L.Y., Shi F.X., Gao X. 2011. Preliminary phytochemical analysis of *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr. *Journal of Medicinal Plants Research*. **5** : 4059–4064.

Chebbi MR, Khemiss M, Dhidah M, et al (2011) Chloroformic and methanolic extracts of *Olea europaea* L. leaves present anti-inflammatory and analgesic activities. *Pharmacology* **6**:1–5

Cuzzocrea S, Constantino G, Caputi AP (1998) Protective effect of melatonin on cellular energy depletion mediated by peroxynitrite and poly (ADP-ribose) synthetase activation in a non-septic shock model induced by zymosan in the rat. *J Pineal Res* 25:78–85

D

Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. 2004. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*, 25(1): 4-7.

Dekanski, D., et al., Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. *Phytomedicine* 2011; 18(13):1137- 1143.

De la Puerta R, Guttierrez VR, Hout JRS (1999) Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem Pharmacol* 57:445–9. doi:10.1016/S0006-2952(98)00320-7

Di Rosa M, Giroud JP, Willoughby DA (1971) Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 104:15–29

Dounia Mezouar , Mohammed Aissaoui, Amina Benmessaoud, Farid Boucif Lahfa.(2022) Phytochemical analysis and alpha-amylase inhibitory property of olive (*Olea europaea* L.) leaves extracts. *J Nat Prod Res App* 2022, 1 (3): 56-67

E

Esmaceli-Mahani, S., et al., Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits anti nociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *J ethnopharmacol* 2010: 132(1); 200-205.

El, S.N. and S. Karakaya, Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev* 2009: 67(11); 632-8.

Eberhard. T., Robert. A., Annelise L. (2005). Plantes aromatiques (épices, aromates, condiments et huiles essentielles). Edition Tec et Toc. PP : 355- 356.

Edeoga H.O., Okwu D.E., Mbaebie B.O. 2005. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*. 4: 685-688.

Edziri, H., Jaziri, R., Chehab, H., Verschaeve, L., Flamini, G., Boujnah, D. Mastouri, M (2019). A comparative study on chemical composition; antibiofilm and biological activities of leaves extracts of four Tunisian olive cultivars. *Heliyon*, 5(5), e01604. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01604>

F

FAO, 2003. (Food and Agriculture Organization). In thèse de master. Université des Frères Mentouri Constantine. Anti-inflammatoire et antioxydantes propriétés des extraits des feuilles d'olivier récoltées de différentes régions, P : 4.

Fitó, M., R. de la Torre, and M.I. Covas, Olive oil and oxidative stress. *Molecular Nut Food Res* 2007;51(10); 1215-1224.

Fogher, C., et al., Olive genomics, in *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*. Academic press elsevier 2010;1; 17-24.

G

Galanaud P. 2003. Inflammation et anti inflammatoires. *La Revue du Praticien*, 53(5): 476-477.

Guedj, J., Piorkowski, G., Jacquot, F., Madelain, V., Nguyen, T. H. T., Rodallec, A., ... & DeLamballerie, X. (2018). Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS medicine*, 15(3).

Gaussorgues, R., 2009 . L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique ? *Revue française d'allergologie*, 49 .p 2–6.

Ghedira, K. (2008). L'olivier phytothérapie.6 : 83-89 springer.

Goulas, V., et al., Phytochemical in olive-leaf extracts and their anti proliferative activity against cancer and endothelial cells. *Mol nut food res* 2009: 53(5); 600-608.

Giner E, Recio MC, Ríos JL, et al (2013) Oleuropein protects against dextran sodium sulfate-induced chronic colitis in mice. *J Nat Prod* 76:1113–20

Gustavo SQ, Melina H, Fábí A, et al (2015) Antibacterial and anti-inflammatory activities of *Bunchosia armeniaca*. *Rec Nat Prod* 9:419–3

H

Heinz L., Klaus M. (1999).Atlas de poche de pharmacologie. Edition moniteur des pharmacies.3eme edition. Paris

I

Iriti M., Vitalini S., Fico G., Faoro F. (2010). Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules*, 15 :3517–3555.

K

Karin M, Lawrence T, Nizet V. 2006. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*, 124(4): 823-835.

Komaki E, Yamaguchi S, Maru I, et al. Identification of anti-amylase components from olive leaf extracts. *Food Sci Technol Res.* 2003;9:35–39.

Ko K-W., Kang H J., Lee B Y. (2009). Antioxidant, Antimicrobial, and Antiproliferative activities of olive (*Olea europaea* L) Leaf extracts. *Food Science and Biotechnology*, 18 : 818-821.

Kiritsakis, K., et al., Composition and antioxidant activity of olive leaf extracts from Greek olive cultivars. *J Am Oil Chem Soc* 2010: 87(4); 369-376.

Karumi Y., Onyeyili P.A., Ogugb uaja V.O. 2004. Identification of active principals of *M balsamina* (Balsam apple) leaf extract. *Journal of Medical Sciences.* 4: 179-182.

Khan A.M., Qureshi R.A., Ullah F., Gilani S.A., Nosheen A., Sahreen S. 2011. Phytochemical analysis of selected medicinal plants of Margalla Hills and surroundings. *Journal of Medicinal Plants Research.* 5 : 6017-6023.

Kaskoos R.A. 2013. Pharmacognostic Specifications of leaves of *Olea europea* Collected from Iraq. *American journal of phytomedicine and clinica Therapeutics.* 2: 153-160.

L

Lechat P. CalvoF., Crémoux P., Girard J., Georges Lagier Philippe Lechat., Rouveix B., We Weber S. (1999). Pharmacologie médicale. pp: 288-319.

Lumaret, R., Ouazzani, N., Michaud, H., Vivier, G., Deguilloux, M. F., & Di Giusto, F. 2004. Allozyme variation of oleaster populations (wild olive tree)(*Olea europaea* L.) in the Mediterranean Basin. *Heredity*, 92(4), 343.

Loussert R et Brousse E., 1978. L'olivier. Ed. Maisonneuve et Lose, Paris.464 p.

Lakache Z ., Tigrine C ., Aliboudhar H ., Kameli A.2019 Composition chimique, activités anti-inflammatoire, antalgique et cytotoxique in vivo de l'extrait méthanolique des feuilles d' *Olea europaea*. Doi 10.3166/phyto-2019-0195

M

Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev.*, 52: 673-839.

Mounier G, Guy C, Berthoux F, Beyens MN, Ratrema M, Ollagnier M. Atteintes rénales graves au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens arylcarboxyliques : bilan d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Severe renal events with Arylcarboxylic Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Results of Eight Years French National Survey. *Thérapie*. 2006; 61 (3):12.

MajnoG., et Jori.(2004). Cellules, tissus et maladies. Oxford univ. Press.

Mohagheghi F., Bigdeli M R., Rasoulia B., Hashemi P., Pour M R. (2011). The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine*, 18 :170–175.

Medina E., Romero C., de Los Santos B., et al. (2011). Antimicrobial Activity of Olive Solutions from Stored Alpeorujo against Plant Pathogenic Microorganisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 :6927-6932.

Mahmoudi , S., Khali , M ., &Mahmoudi , N. 2013. Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynarascolymus* L.). *Nature &Technology*, (9), 35

Majob F., Kamalinejab M., Ghaderi N., Vahidipour H.R. 2003. Phytochemical screening of some species of Iranian plants. Iranian Journal of Pharmaceutical Research.77-82.

Miliauskas G, Venskutonis PR, Van Beek TA. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. Food chemistry 2004. 85 (2): 231-237.

Markin, D., L. Duek, and I. Berdicevsky, In vitro antimicrobial activity of olive leaves. Antimikrobielle Wirksamkeit von Olivenblättern in vitro. Mycoses 2003;46(3-4); 132-136.

N

Nathan C (2002). Points of control in inflammation. Nature, 420, 846-852.

Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 2001, 55-58.

Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 2001, 55-58.

N'Guessan K., Kadja B., Zirihi G., Traore D., Ake-Assi L. 2009. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Cote-d'Ivoire). Science & Nature. 6: 1-15.

Nahal Boudarba N., Kadi H., Mohgtet S., Meddah B., Moussaoui A. 2012. Antibacterial Activity and Phutochemical Screening of *Olea Europaea* Leaves from Algeria. The open conference proccedngs journal, 3, (suppl 1- M 11). Pp 66-69.

Napimoga MH, Clemente-Napimoga JT, Macedo CG (2013) Quercetin inhibits inflammatory bone resorption in a mouse periodontitis model. J Nat Prod 76:2316–21

Nashwa FSM, Abdel-Aziz ME (2014) Efficiency of olive (*Olea europaea* L.) leaf extract as antioxidant and anticancer agents. J Agroalimnt Processes Technol 20:46–53

O

Oloyede O.I. 2005. Chemical profile of Unripe Pulp of *Carica papaya*. Pakistan Journal of Nutrition. 4: 379-381.

P

Patrice Magnard. (2014). La réaction inflammatoire aiguë. Copyright. 2000-2014 Maxicours RCS PARIS B432623429.

Pasban-Aliabadi H., Esmaeili-Mahani S., Sheibani V., Abbasnejad M., Mehdizadeh A., Yaghoobi M M. (2012). Inhibition of 6-hydroxydopamine-induced PC12 cell apoptosis by olive (*Olea europaea* L.) leaf extract is performed by its main component oleuropein. *Rejuvenation Research*, 16:134–142.

Pereira JA, Pereira APG, Ferreira ICFR, et al. Table olives from Portugal: phenolic compounds, antioxidant potential and antimicrobial activity. *J Agric Food Chem.* 2006; 54:8425– 8431.

Procopio A, Alcaro S, Nardi M, et al (2009) Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of oleuropein and its semisynthetic derivatives as cyclooxygenase inhibitors. *J Agric Food Chem* 57:11161–7.

R

Renfrey S, Downton C, Featherstone J. 2003. The painful reality. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2(3): 175-176.

RuslanM.(2008).Origin and physiological roles of inflammation *Nature*,454:428-435.

Richard, N., et al., Hydroxytyrosol is the major anti-inflammatory compound in aqueous olive extracts and impairs cytokine and chemokine production in macrophages. *Planta me* 2011: 77(17); 1890-1897.

Raina, B., Olive, in *Handbook of Fruit Science and Technology.* 1995, CRC Press. p. 481-490.

Ray, N.B., et al., Cellular and molecular effects of bioactive phenolic compounds in olives and olive oil, in *Olive and Olive Oil Bioactive Constituents.* Elsevier 2015: 1;53-91.

Rotondi A, Magli M. Ripening of olives var. Correggiolo: Modification of oxydative stability of oils during fruit ripening and oil storage. *J. Food Agric* 2004. 2:193-199.

S

Sato H, Genet C, Strehle A, et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 362:793–798.

- Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA.** The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:127–132.
- Sudjana A N., D’Orazio C., Ryan V., Rasool N., Ng J., Islam N., et al. (2009).** Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33, 461e463.
- Singleton VL, Rossi JA (1965)** Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic – phosphotungstic acid reagents. *ASEV* 16:144–58
- Sy GY, Fall AD, Diatta W, et al (2009)** Analgesic and anti-inflammatory activity of aqueous root extract of *Cassia sieberiana* D. C. (Caesalpinaceae). *AFR J Pharm Pharmacol* 3:651–3
- Sánchez-González M, Lozano-Mena G, Juan ME, et al (2013)** Assessment of the safety of maslinic acid, a bioactive compound from *Olea europaea* L. *Mol Nutr Food Res* 57:339–46
- Sara Himour , Abdlouhab Yahia , Hakima Belattar , Leila Bellebcir. 2016.** Etude phytochimique de feuilles d’*Olea europaea* L. var *Chemlel* ISSN 2490-4392, *Journal of Bioresources Valorisation*, 2016 Vol. 1 (1), pp (34-38), <http://www.biolival.com/index.php/revue/archives-jvb>
- Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K.M., & Yoga Latha, L. (2011).** Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants extracts. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 8 (1), 1 – 10. <https://doi:10.4314/ajtcam.v8i1.60483>

V

- Viji V, Helen A (2008)** Inhibition of lipoxygenases and cyclooxygenase-2 enzymes by extracts isolated from *Bacopa monniera* (L.) Wettst. *J Ethnopharmacol* 118:305–11.
- Visioli F, Bellosta S, Galli C (1998)** Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci* 62:541–6. doi:10.1016/S0024-3205 (97) 01150- 8.
- Visioli F, Bellosta S, Galli C (1998)** Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci* 62:541–56.

W

Weill B., Btteux F. (2003).Immun pathologie et réaction inflammatoire. Edition De Boeck.

1ère Edition .Bruxelle,P :18-19.

Winter CA, Risley EA, Nuss GW (1962) Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti inflammatory drugs. Proc Soc Exp Bio l Med 111:544–47