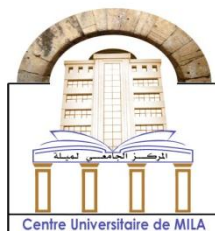


N° Ref :



Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie végétale

Thème :

Activités biologiques des extraits phénoliques de l'olivier « *Olea europaea* L. »

Présenté par :

Le : 14/07/2019

- BIOUD Siham
- HAMDELLOU Amal

Devant le jury composé de :

- Président : Mr. YAHIA Abd ElOuahab
- Examineur : Mr. MERZOUG Seyf Eddine
- Promotrice : Mme. HIMOUR Sara

- Pr - Centre universitaire de Mila
- MCB- Centre universitaire de Mila
- MCA- Centre universitaire de Mila

Année Universitaire: 2018/2019

Remerciements

On remercie avant tout ALLAH, le tout puissant, de nous avoir guidés toutes les années d'étude et qui nous a donné la force, la volonté, la patience et le courage pour continuer et terminer ce travail.

Monsieur, YAHIA Abd ElOuahab, Professeur au Centre Universitaire de Mila, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance. Nous tenons à signaler que votre présence en tant que président nous honore.

Nous exprimons nos profonds remerciements et notre gratitude à Dr MERZOUG Seyf Eddine Pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail

Grand remercie à notre promotrice Dr HIMOUR Sara, enseignante au Centre Universitaire de Mila, qui nous a guidé, surveillé le déroulement et l'exécution de ce travail en nous prodiguant toute aide disponible, et en nous consacrant de son temps précieux. Pour tous ce qui nous a appris durant toute cette année

Nous remercions également tous nos enseignants, Dr.Belattare, Dr.Barouk, Mr.Moussawi. Dr.Daoudi

*Nos collègues et les
Les techniciens de laboratoires particulièrement **zineb** et
nassima , tous les administrateurs du département des
Sciences de la Nature et de la Vie et tous les membres du
laboratoire d'hôpital les frères meghlawa surtout Halima
Responsable de l'laboratoire des analyses médicale
BEN SALEH Farah
Toute personne ayant participé de près ou de loin dans
l'élaboration de ce travail par un soutien moral ou
matériel.*

Merci à vous tous

Amal et Siham

DEDICACE

Avec l'aide de DIEU le tout puissant est achevé le présent travail que je dédie

Mon très cher père Azadín, que j'aime tant, sans lesquels je ne serai jamais arrivée là où j'en suis, A celui qui m'a toujours encouragée et soutenue moralement Que DIEU vous protéger vous garde pour nous.

A ma très chère mère Layla, toi qui as fait de moi ce que je suis. Avec abnégation, tu as bâti mon éducation. De ta forte affection, tes conseils, tes peines, tes inlassables efforts, voici la toute première couronne. Éternelle reconnaissance à toi maman chérie ;

À mes grands-parents que j'adore

À mes chers frères Amine et Alla Eddine

À ma sœur unique Amani

Tu Save que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limite. Je te remercie. J'implore Dieu de t'apporter le bonheur et t'aider à réaliser tes vœux

A toutes ma familles surtout mes chers oncles Houssam et Djamel

À toute mes amis chaïma, issam, zakaria, nadjla, cherifa, ilham, hayat, ilham, ikram, Farida, Assia, Rahma, bouchra.

*Une spéciale dédicace à ma magnifique copine et merveilleuse binôme qui compte énormément pour moi
«Siham »*

Amal

DEDICACE

À l'aide de Dieu tout puissant, qui a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie:

À mes chers parents Cherif et massouda pour leur amour et leur support continu,

Je vous dois tous mes succès, tous mes bonheurs et toutes mes joies.

Je suis très heureuse et fière de votre présence à mes côtés.

Que Dieu vous protège et vous garde pour moi.

À mes grands-parents que j'adore

À mon frère Abed aldjali

À Mes très chères sœurs wahiba, imane, khitem

À toute ma famille surtout Mohamed, Oussama, mes oncles Bachir, Manouba Hanane.

À Ma copine de chambre chaïma et toute mes amis belharbi chaïma, issam, zakaria, Ahlem, nadjla, cherifa, ilham, hayat, ilham, khouloude, khawla, nassrin, ghada, noussaïba, ayda, bouchra, manel, hadjer, faten, chahra, ibtissam

A ma chère Amel copine et meilleure amie, pour son soutien, son encouragement et pour sa présence dans ma vie.

Siham

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste d'abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
--------------------	---

Etude bibliographique

Chapitre I:Biologie et physiologie de l'olivier

I. Biologie de l'olivier	3
I.1. Origine d'olivier	3
I.2. Taxonomie de l'olivier.....	4
I.3. Caractéristiques morphologique	4
II. Physiologie de l'olivier	8
II.1. Caractéristiques physiologique	8
II.2. Exigences agro-écologiques.....	10
III. Répartition et production de l'olivier	11
III.1. Dans le monde	11
III.2. En Algérie	12
IV. Usages d' <i>Olea europaea</i> L.	13

Chapitre II:Biochimie de l'olivier

I. Biochimie de l'olivier <i>Olea europaeae</i> L.	15
I.1. Biochimie des feuilles et fruits de l'olivier <i>Olea europaeae</i> L.....	15
I.1.1. Métabolites primaires des feuilles et fruits de l'olivier <i>Olea europaeae</i> L... 15	
I.1.2.Métabolites secondaires des feuilles et fruits de l'olivier <i>Olea europaeae</i> L.....	16
I.1.2.1. Composés phénoliques des feuilles et fruits de l'olivier <i>Olea europaeae</i> L.	16
I.1.2.1.1. Généralités sur les composés phénoliques	16
I.1.2.1.2. Classification des composés phénoliques d' <i>Olea europaea</i> L.....	17
I.1.2.1.3. Localisation des composés phénoliques dans <i>Olea europaea</i> L.....	20
I.1.2.1.4. Oleuropeine le composé phénolique le plus important dans <i>Olea europaeae</i> L.	24

Chapitre III:Activités biologiques

I.	Activités biologiques.....	26
I.1.	Activité anti-inflammatoire.....	26
I.2.	Activité Antidiabétique.....	30
I.3.	Activité anticoagulante	34
I.4.	Activité Hémolytique.....	35

Etude expérimentale

Chapitre I:Materiel et méthodes

I.	Matériel	37
I.1.	Matériel végétal	37
I.1.1.	Description de la variété « Frantoye ».....	37
I.1.2.	Présentation de la zone de prélèvement et bioclimat.....	38
I.2.	Matériel animal	42
II.	Méthode.....	42
II.1.	Préparation des échantillons (fruits et feuilles de l'olivier).....	42
II.2.	Extraction des polyphénols (fruits et feuilles de l'olivier).....	43
II.3.	Etudes phytochimiques	44
II.3.1.	Analyse qualitative des composés phytochimiques (Screening phytochimique).....	44
II.3.2.	Analyse quantitative des composés phytochimiques.....	46
II.4.	Etudes des activités biologiques des feuilles et fruits de l'olivier	48
II.4.1.	Séchage de la matière extraite	48
II.4.2.	Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles) <i>in vivo</i>	48
II.4.3.	Évaluation de l'activité antidiabétique d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles) <i>in vivo</i>	50
II.4.3.1.	A court durée	50
II.4.3.2.	A longue durée.....	54
II.4.4.	Evaluation de l'activité anticoagulante d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles).....	56
II.4.5.	Analyse biochimique	58
III.	Analyses statistiques.....	58

Chapitre II:Résultats et discussion

I. Résultats et discussion de la biochimie de l'olivier	59
I.1. Résultats et discussions des analyses qualitatives des composées phytochimique (Screening phytochimique).....	59
I.2. Résultats et discussions des analyses quantitatives des composées phytochimique	69
II. Activités biologiques des feuilles et fruits de l'olivier.....	77
II.1. Activité anti-inflammatoire des extraits de l'olivier (fruits et feuilles) <i>in vivo</i> ...	77
II.2. Activité antidiabétique des extraits de l'olivier (fruits et feuilles) <i>in vivo</i>	82
II.2.1. A court durée	82
II.2.1.1. Effets dose-réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye sur la glycémie de souris normoglycémique.....	82
II.2.1.2. Effet dose-réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye lors du test de tolérance au glucose mesure de la glycémie chez les souris prétraités.....	86
II.2.2. A longue durée	91
II.2.2.1. Dosage de la glycémie	91
II.3. Activité anticoagulante des feuilles et fruits de l'olivier <i>in vitro</i>	94
II.4. Dosage du cholestérol total.....	98
II.5. Activité hémolytique.....	101
Conclusion et perspective.....	109
Bibliographie	111
Résumé	

Liste des abreviations

% : Pourcentage.

(-): Test négatif.

(+) : Faiblement présent.

(++) : Moyennement présent.

(+++) : Fortement présent.

(4S) + (4P) + (2E) + (2C) : 4 sépales+4 pétales+2 étamines+ 2 carpelles.

µg/mg: Microgramme par milligramme.

8-iso-PGF_{2α}: 8-iso Prostaglandin F_{2α}

ADP: Adénosine diphosphate.

AGMI: Acide gras mono-insaturé.

AGS : Acide gras saturé.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ALAT : Alanine Amin transférase.

AlCl₃: Trichlorure d'aluminium.

ANOVA : Analyse de la variance.

ans : Années.

ASAT: l'Aspartate aminotransférase.

AVI : Analyse de la variance.

C° : Degré celsius.

C6 : 6 atomes de carbone.

Chol : Cholestérol.

CK : Créatine kinase.

cm : Centimètre.

Coa : coagulation.

COI : Conseil Oléicole International.

Con : Concentration.

COX : Cyclo-oxygénase.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DO : Densité optique.

Dos ph : Dosage phénols.

Dos flav : Dosage flavonoïdes.

Dos tan : Dosage tanins.

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4.

Eau dis : Eau distillé.

EVOO : olive extra vierge.

FeCl₃ : Chlorure ferrique.

FX : Facteur X.

g : Gramme.

g/kg : Gramme par kilogramme.

g/l : Gramme par litre.

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1.

Gluc : Glucophage.

gluco : glucose.

GLUT₂ : Transporteur de glucose 2.

Gly : Glycémie.

h : Heure.

H₂O₂ : Le peroxyde d'hydrogène.

H₃PMo₁₂O₄₀ : Acide phosphomolybdique.

H₃PW₁₂O₄₀ : Acide phosphotungstique.

ha : Hectare.

HBMP : Héparines de bas poids moléculaire.

HCl : Acide chlorhydrique.

HMG-COA réductase : 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase.

HNF : Héparine non fractionnée.

HR : Humidité recueillie.

Hypo : Hypoglycémie.

Inf : inflammation.

Km : Kilo mètre.

L : litre.

L. : classification de Linné.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LDL: Low-density lipoprotein

m : Mètre.

m/s : Mètre par seconde.

Méch: Masse sèche la plante en g.

Mext: Masse de l'extrait après évaporation du solvant en g.

Mg/dl: Milligramme par décilitre.

mg/g : Mili gramme par gramme.

mg/Kg : Milligramme par kilogramme.

mg/l: Milligramme par litre.

mg/ml : Milligramme par millilitre.

mg: Mili gramme.

min : Minutes.

ml : Millilitre

mm /an : millimètre par année

mm : Milli mètre.

mmol /L: Milli mole par litre

mmol : Milli mole

Moy: Moyen.

MS : Matière sèche.

N : Normalité.

n : Facteur internationale.

Na₂CO₃ : Carbonate de sodium.

NaCl : Chlorure de sodium.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

NF-kppa B: Nuclear Factor –Kapp B.

NH₄OH: Hydroxyde d'ammonium.

nm: Nanomètre.

Nor: Normoglycémie.

P: Significative.

PA: phosphatases alcalines.

PAL: L-Phénylalanine Ammonia.

PC: Poids corporel.

PG: Prostaglandines.

PH: Potentiel Hydrogène.

PMNs: Polymorpho Nucléaire Neutrophile.

PP: Précipitation.

Ppm : une partie de million.

Qur : quercitrine.

R: Rendement en %.

R² : Correlation.

S.A.U: Surface Agricole Utilisé.

S: Seconde.

SD: Ecart-type.

Sig: signification.

SPSS: Statical package for the social sciences.

t0 : Glycémie initiale.

Ten Mat Ext : Teneur en matière extraite.

TF : Teneur en flavonoïdes.

TNF : Tumore Necrosis Factor.

TP : Taux de prothrombine.

TQ : Temps de Quick.

tr/min : Tour par minute.

TXA2 : Thromboxane A2.

U.E : Etats-Unis.

UV: Ultraviolet.

UV-B : Ultraviolet B.

Var : Variété.

µg/mg : Microgramme par milligramme.

µg/ml : Microgramme par milligramme.

µl: Micro litre.

µm : Micromètre.

R* : significative.

R :** hautement significative.

R* :** très hautement significative.

Liste des figures

Figure N°	Titres	Pages
1	Différentes caractères taxonomique du genre <i>Olea</i> .	05
2	Aspect morphologique de la plante <i>Olea europaea</i> L.	06
3	Aspect des fruits de la plante <i>Olea europaea</i> L.	07
4	Coupe longitudinale et transversale du fruit d'olivier.	07
5	Cycle biologique de la plante <i>Olea europaea</i> L.	09
6	Stades de cycle de développement et végétatif de la plante <i>Olea europaea</i> L.	10
7	Répartition de l'olivier dans le monde.	12
8	Formules brute et chimique d'une fonction phénol.	16
9	Principaux acides hydroxybenzoïques.	17
10	Principaux acides hydroxycinnamique.	18
11	Structure de base des flavonoïdes	19
12	Structure chimique de l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol.	24
13	Principales étapes de la réaction inflammatoire.	28
14	Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 et 2.	31
15	régulation de glycémie.	32
16	Feuilles et fruits de la variété frantoie.	37
17	Station Maazouzi Lakhdar.	38
18	Situation géographique de la station Maazouzi.	38
19	Précipitation dans la région de Mila en 2018 services de météorologie.	39
20	Températures dans la région de Mila en 2018 services de météorologie.	40
21	Vitesses des vents dans la région de Mila en 2018 services de météorologie.	41
22	Humidité dans la région de Mila en 2018 services de météorologie.	41

23	Souris de souche Wistar Albinos.	42
24	Représentation schématique des étapes réalisées dans l'extraction de polyphénols.	44
25	Dosage des polyphénols totaux.	47
26	Représentation schématique des étapes réalisée pour l'obtention d'un extrait poudre.	48
27	Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité anti-inflammatoire.	49
28	Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité anti-inflammatoire.	50
29	Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité hypoglycémiant et normoglycémie.	51
30	Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité normoglycémie.	52
31	Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité hypoglycémie.	53
32	Répartition des souris selon les extraits utilisés pour le dosage de la glycémie.	54
33	prélèvement du sang par la technique de ponction du sinus rétro-orbitaire.	55
34	Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité anticoagulante <i>in vitro</i> .	57
35	Résultats de test des quinones libres des feuilles et fruits de l'olivier.	60
36	Résultats de test des Anthraquinones des feuilles et fruits de l'olivier.	60
37	Résultats de test des flavonoïdes des feuilles et fruits de l'olivier.	61
38	Résultats de test des tanins des feuilles et fruits de l'olivier.	61
39	Résultats de test des Saponines des feuilles et fruits de l'olivier.	62
40	Résultats de test des triterpènes et stéroïdes des feuilles et fruits de l'olivier.	62

41	Résultats de test des Composés phénolique des feuilles et fruits de l'olivier.	63
42	Résultats de test des anthocyanes des feuilles et fruits de l'olivier.	64
43	Résultats de test des alcaloïdes des feuilles et fruits de l'olivier.	64
44	Résultats de test des glycosides des feuilles et fruits de l'olivier.	65
45	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.	70
46	Courbe étalonnage de la quercitrine.	71
47	Courbe étalonnage de Mimosa.	72
48	Variation de pourcentage d'inflammation chez les souris traités par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d' <i>Olea europaea</i> L.	79
49	Variation de la glycémie chez les souris traitées par l'extrait méthanolique des fruits des quatre doses d' <i>Olea europaea</i> L.	83
50	Variation de la glycémie chez les souris traités par l'extrait méthanolique de feuilles de dose 500, 350, 250; 50 mg/kg PC ; témoin négatif et positif d' <i>Olea europaea</i> L.	84
51	Variation de la glycémie chez les souris traités par l'extrait méthanolique de feuilles de dose 50, 250, 350, 500mg/kg PC d' <i>Olea europaea</i> L.	86
52	Variation de la glycémie a courte durée chez les souris traitées par l'extrait méthanolique de fruits d' <i>Olea europaea</i> L.	87
53	Effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d' <i>Olea europaea</i> L. var frantoye sur la glycémie à long duré.	92
54	Effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d' <i>Olea europaea</i> L. sur le cholestérol total plasmatique.	99
55	Sérum des souris traité par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits et le témoin.	101

Liste des tableaux

Tableau N°	Titres	Pages
I	Classification de l'olivier.	4
II	Utilisation d' <i>Olea europaea</i> L. dans la médecine traditionnelle.	13
III	Constituants phénoliques des fruits, graine, pulpe, l'huile d'olive et bois.	21
IV	Plantes médicinales à effets anti-inflammatoire.	29
V	Plantes médicinales à effets antidiabétiques.	33
VI	Facteurs de coagulation.	34
VII	Quelques exemples de plantes médicinales douées d'activité anti-hémolytique.	36
VIII	Mode d'opérateur de dosage de glucose.	57
IX	Mode d'opérateur de dosage de cholestérol.	58
X	Résultats des tests phytochimiques effectués sur les extraits hydro- Méthanolique des fruits et feuilles d' <i>Olea europaea</i> L, Var frantoye.	59
XI	Résultats des rendements d'extraction des extraits des feuilles et fruits d' <i>Olea europaea</i> L. (%).	69
XII	Teneur en phénols totaux dans l'extrait des fruits et feuilles (mg EAG /kg de poids sec).	70
XIII	Teneur en flavonoïde dans l'extrait des fruits et feuilles (mg Qur /mg de poids sec).	71
XIV	Teneur en tanin dans l'extrait des fruits et feuilles ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de poids sec feuilles et fruits).	73
XV	Pourcentage d'inflammation de l'œdème par l'extrait méthanolique des feuilles.	77
XVI	Pourcentage d'inflammation de l'œdème par l'extrait méthanolique des fruits.	78
XVII	Analyse de la variance à un crétere pour les deux organes (feuilles et fruits) dans les quatre doses chez les souris normoglycémie.	85

XVIII	Analyse de la variance à un critère pour les deux organes (feuilles et fruits) dans les quatre doses chez les souris prétraitée.	88
XIX	Activité anticoagulante des extraits des feuilles et fruits de l'olivier. (Le temps exprimé par la seconde).	94

Introduction

Introduction

En Algérie la phytothérapie est utilisée toujours dans le secteur de la médecine traditionnelle. Les pharmacopées régionales s'inspirent principalement de la médecine arabe classique et de l'expérience locale des populations en matière de soins. Aujourd'hui les plantes jouent encore un rôle très important dans les traditions thérapeutiques et la vie des habitants, mais les règles de leur utilisation manquent parfois de rigueur et ne tiennent pas compte des nouvelles exigences de la thérapeutique moderne (Maillard, 1975).

Ces dernières années, beaucoup des recherches sont orientées vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des substances utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage Afin que d'orienter la recherche vers les nouveaux agents thérapeutiques anti-inflammatoires, antidiabétique, antibactérien qui présentent un minimum des effets indésirables, c'est la thérapie naturelle basée sur les métabolites secondaires tels que les polyphénols et les flavonoïdes des feuilles et fruits des nombreuse plante médicinale(Amane , 1999).

L'olivier (*Olea europaea* L. Oléacées) arbre dont la culture millénaire est traditionnelle dans le bassin méditerranéen, il est symbolique de paix et de fécondité. Son fruit, son huile et ses feuilles fournissent de innombrables bienfaits dans la prévention de plusieurs maladies telles que l'athérombose, le cancer, l'hypertension artérielle. Ses utilisations sont nombreuses et reconnues : nourriture pour la préparation culinaires des plats délicieux, antigrippale contre la toux et le rhume, combustible pour l'éclairage, en cosmétologie et en parfumerie pour le soin de la peau, les cheveux et les dents et aussi pour la décoration arbre ornementale, fabrication des produits artisanales) etc (Bianchi, 1999).

L'olivier cet arbre béni de dieu Sourat El Nur :

{اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ مِثْلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ نُوْرٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ

{ (35)

Différentes études ont démontré la présence des composés phénoliques dans les olives qui sont des produits du métabolisme secondaire des plantes allant des molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que les acides phénoliques , à des composés hautement polymérisés comme les tannins. Le principe composé qui existe dans

l'olivier est l'oleuropéine. Ils sont très variables sur le plan quantitatif et qualitatif (Shimon, 1997).

L'objectif de notre étude est l'étude phytochimique pour pouvoir connaître une éventuelle composition biochimique (caractérisation qualitative et quantitative) et l'évaluation l'activité antidiabétique, anti-inflammatoire, analyses biochimiques (glycémie et cholestérol) et activité hémolytique) *in vivo* des extraits méthanolique des feuilles et les fruits d'*Olea europaea* L. var frantoye sur des souris de souche « Wistar Albinos », ainsi que L'évaluation *in vitro* de l'activité anticoagulante des extraits méthanolique.

Notre étude comporte deux grandes parties, dont :

La première est consacrée à la synthèse bibliographique, elle est divisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre est employé à un aperçu bibliographique sur la plante étudié *Olea europaea* L. var frantoye (origine, taxonomie, Caractéristiques morphologiques, la physiologie et les exigences écologiques).
- Le deuxième chapitre est consacré à une généralité sur la biochimie de l'olivier *Olea europaea* L. et les Métabolites secondaires (les composés phénoliques, quinones, alcaloïdes, terpènes, saponines.....).
- Le troisième chapitre est consacré à un aperçu bibliographique sur l'activité anti-inflammatoire, antidiabétique, anticoagulation et activité hémolytique

Et la deuxième partie expérimentale est subdivisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre est employé aux matériels et méthodes utilisées pour L'extraction, les tests phytochimique, déterminer la teneur en polyphénols totaux, flavonoïdes et tanins, suivis l'évaluation d'activités anti-inflammatoire, l'activité antidiabétique et anti coagulation des extraits préparés des feuilles et fruits de l'olivier.
- Le deuxième chapitre (résultats et discussions) aborde les différents résultats obtenu et leurs discussions.

Enfin, une conclusion générale et perspective.

Première partie
Etude
bibliographique

Chapitre I

Biologie et physiologie de l'olivier



I. Biologie de l'olivier

I.1. Origine d'olivier

La famille des Oleaceae est une famille de plantes dicotylédones qui comprend 900 espèces réparties en 25 à 26 genres. Ce sont des arbres et des arbustes ou parfois des lianes, à feuilles entières opposées, simples ou composées pennées, sans stipules. L'inflorescence des fleurs de la famille est une cyme bipare, souvent modifiée dans son apparence en grappe ou en panicule (**Shimon, 1997**).

L'histoire de la présence de l'olivier est intimement liée aux civilisations qui ont vu le jour autour du bassin Méditerranéen (Grecques, Phéniciens, Carthaginois, Etrusques...). (**Palamarev ,1989**) considère que le genre *Olea* existait dans le bassin Méditerranéen depuis l'ère de l'Oligocène (plus de 23 millions d'années).

Selon **Artaud (2008)** bien que l'olivier soit originaire d'Asie mineure. Mais il s'est ensuite propagé à tout le bassin méditerranéen rapidement grâce aux Grecs et aux Romains lors de leur colonisation du bassin méditerranéen. Puis les européens qui sont partis à la découverte du nouveau monde, ont permis la culture de l'olivier aux Etats-Unis, en Amérique du Sud. Actuellement on le retrouve même au Japon. (**Zohary et Hopf, 2000**) considèrent que l'olivier sous sa forme sauvage était présent dans le bassin méditerranéen bien avant le Néolithique; mais soutiennent l'hypothèse d'un centre primaire de domestication à l'est.

Si on parle de l'origine génétique de l'olivier est jusqu'à présent imprécise, l'oléastre a toujours été considéré comme l'ancêtre de l'olivier (**Breton et al., 2006**). Les relations entre l'olivier et l'oléastre sont discutées depuis l'Antique, les grecs dont Théophraste s'interrogeaient sur la façon de passer de l'un à l'autre (**Amane , 1999**), et aussi l'olivier et l'oléastre sont considérés comme très proche botaniquement, les botanistes en ont fait deux variétés de la même sous espèce *europaea* de l'espèce *Olea europaea* L. (**Tessier et al.,1999 ; Breton et al.,2006**) vues que l'olivier et l'oléastre sont génétiquement très proches.

Une étude, par les marqueurs moléculaires, de la diversité génétique de l'olivier cultivé et des formes sauvages apparentées effectuée par (Besnard ,2009), montre que la sélection des variétés que l'on trouve aujourd'hui serait le résultat d'un isolement ancestral (dernière glaciation) de 3 populations d'oliviers Afrique du Sud, Asie et Bassin Méditerranéen.

I.2. Taxonomie de l'olivier

L'espèce *Olea europaea* L. a été nommée par Linné en raison de son aire géographique. C'est l'unique espèce du bassin méditerranéen représentative du genre *Olea*.

On distingue deux sous-espèces, l'olivier cultivé ou olivier commun (*Olea europaea Sativa*) et l'olivier sauvage ou oléastre (*Olea europaea sylvestris*) (Bianchi, 1999).

Selon les systématiques moléculaires de (Claros et al., 2000 ; Carrion et al., 2010) la classification de l'olivier est la suivant (tableau I)

Tableau I : Classification de l'olivier (Claros et al., 2000).

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Scrophulariales
Famille	Oleaceae
Genre	<i>Olea</i>
Espèce	<i>Europaea</i>
Sous-espèce	<i>Europaea</i>

I.3. Caractéristiques morphologique

D'après Shimon (1997) l'olivier est un arbre vigoureux qui peut atteindre non taillé 10 à 15 m de haut. Des branches tortueuses aux nombreux rameaux arrondis à feuilles oblongues, lancéolées. (Figure 01).



Figure 01: Différentes caractères taxonomique du genre Olea (Google Image , 2012).

- **Système racinaire** D'après **Maillard (1975)** le système racinaire s'adapte à la structure des sols et n'émet des racines profondes que si les conditions d'alimentation sont difficiles. Il reste généralement, à une profondeur de 50 à 70 cm. Ce système racinaire de l'olivier forme sous le tronc une souche ligneuse très importante dans laquelle s'accumule des réserves, surtout si les conditions de son alimentation sont difficiles, après 4 à 5 ans, il développe un système racinaire latéral (**Shimon, 1997**).
- **Tronc** Selon **Beck et Danks (1983)** le tronc est jaunâtre puis passe au brun très clair. Il est très dur, compacte, court, trapu (jusqu'à 2m de diamètre), et porte des branches assez grosses, tortueuses, et lisse. (Figure 02)
- **Charpentières** : Ce sont de grosses branches qui forment l'ossature servant de support aux autres ramifications et au feuillage. L'ensemble des charpentières, des ramifications et du feuillage forment la frondaison de l'arbre (**Pagnol, 1996**).
- **Ecorce** : L'écorce est très mince, percevant le moindre choc mécanique et sous le coup se déchire facilement. L'épiderme devient épais, rude, crevassé et se détache en plaque (**Belhoucine, 2003**).

- **Rameaux** : Les jeunes pousses ont une écorce claire avec une section quadrangulaire, mais elles s'arrondissent en vieillissant et leur couleur passe au vert gris puis au gris brun. Elles donnent ensuite un bois très dur, compact, de couleur jaune fauve marbrée de brun (Maillard, 1975).

- **Feuilles** : Amouritti et Comet (1985) souligne que les feuilles sont persistantes, opposées, coriaces, ovales oblongues, à bord entiers et un peu enroulés, portées par un court pétiole. Elles ont une couleur vert grisâtres à vert sombre dessus blanchâtre et à une seule nervure dessous. (Figure 02)

- **Fleurs** : Elles sont gamopétales, très petites, d'un blanc tirant vers le vert, réunies en grappes auxiliaires inversés de chaque côté à base de chaque pédoncule. La formule florale est de 4 sépales incomplètement soudés; 4 pétales linéaires; 1 androcée à 2 carpelles concrescents en un ovaire à 2 loges et 2 ovules, la formule florale est de type : $4S+4P+2E+2C$ (Roque, 1959). (Figure 02)

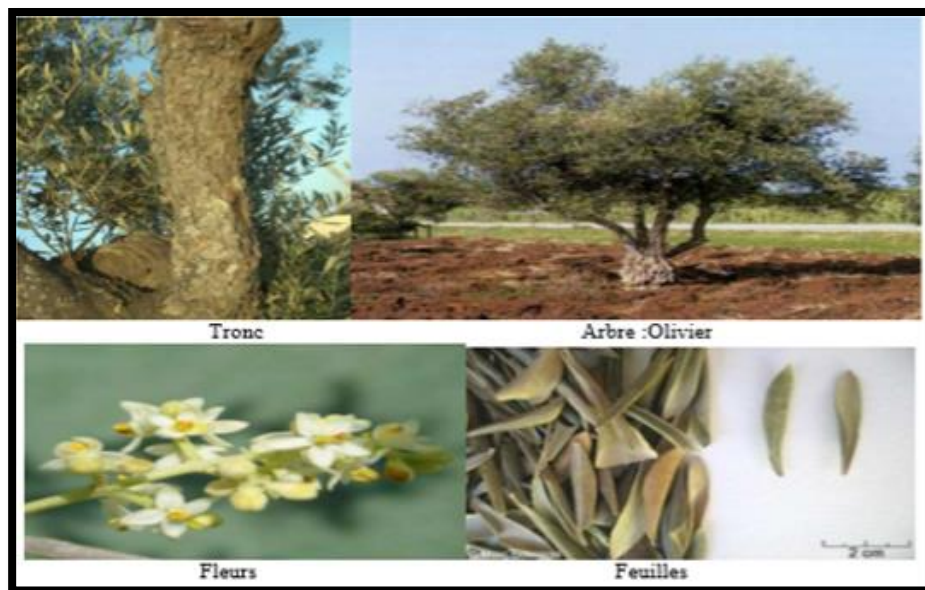


Figure 02 : Aspect morphologique de la plante *Olea europaea* L. (Roque, 1959).

- **Fruit** : La période de la mise à fruit s'étale d'octobre à novembre les fruits sont ovoïdes gros (1,5 à 2 cm), longtemps verts, puis noirs à complète maturité, de forme variable suivant les variétés à pulpes charnue huileuse (Rol et Jacamon, 1988). (Figure 03)



Figure 03 : Aspect des fruits de la plante *Olea europaea* L. (Roque, 1959).

Sa composition physique est comme suit (Figure 04)

- ✚ Epicarpe : représente la partie dermique du fruit, généralement imperméable à l'eau.

- ✚ Mésocarpe : c'est la partie la plus intéressante du fruit, elle est composée de cellules dans lesquelles sont stockées les gouttes de graisses qui formeront l'huile d'olive, elle est dite aussi la pulpe du fruit.

- ✚ Endocarpe : qui est le noyau, dont la surface porte des sillons, elle peut être lisse, rugueuse ou raboteuse.

- ✚ Semence ou amande: composée de l'albumen, tissu de réserve entourant l'embryon (Roque, 1959).

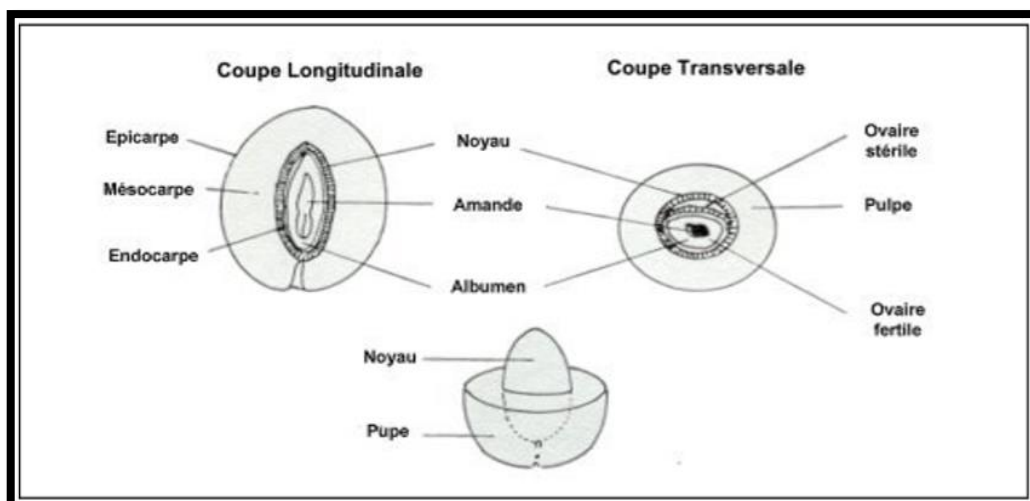


Figure 04 : Coupe longitudinale et transversale du fruit d'olivier (Yassa et Touazi, 2005).

II. Physiologie de l'olivier

II.1. Caractéristiques physiologique

Le déroulement annuel du cycle végétatif de l'olivier est en étroite relation avec les conditions climatiques de son aire d'adaptation (**Loussert et Brousse, 1978**). D'après **Boulouha (1995)** le cycle biologique de l'olivier est caractérisé par le chevauchement de deux fonctions physiologiques différentes:

- La floraison et la fructification de l'année en cours qui se manifestent sur les rameaux d'un an.
- La croissance végétative des nouvelles ramifications qui naissent sur les rameaux d'un an ou sur d'autres âges différents (Figure 05).
- **Repos hivernal** : Selon **Loussert et Brousse (1978)**, le repos hivernal s'étend de novembre à février. A ce stade, les bourgeons terminaux et les yeux axillaires sont en repos végétatif. Certaines variétés ont besoin d'un repos hivernal pour fleurir et se fructifier. Pendant cette période, l'arbre reconstitue ses réserves et accumule une certaine quantité de froid nécessaire à l'évolution des bourgeons (**Daoudi, 1994**).
- **Reprise de végétation** : Le réveil printanier est entre mars et avril. Il y'a allongement des pousses terminaux, le développement en des bourgeons axillaires en boutons floraux ou en yeux à bois. Les bourgeons végétatifs sorte vers la fin du mois de Mars, un peu après les bourgeons floraux (**Argenson et al., 1999**).
- **Floraison** : La floraison est entre mai et juin, dans cette étape on remarque la formation de grappes florales (**Loussert et Brousse, 1978**). Le nombre des fleurs par arbre est considérable et on admet que 2 à 5% d'entre elles suffisent pour assurer la récolte. Pendant cette phase se produit la pollinisation et la fécondation de la fleur (**Argenson et al, 1999**).
- **Nouaison** : La nouaison est contrôlée par plusieurs facteurs : le climat, la nutrition, l'irrigation et la fécondation (**Argenson, 1999**).Après la nouaison, les fruits grossissent pour atteindre la taille normale (environ fin septembre au début d'octobre).

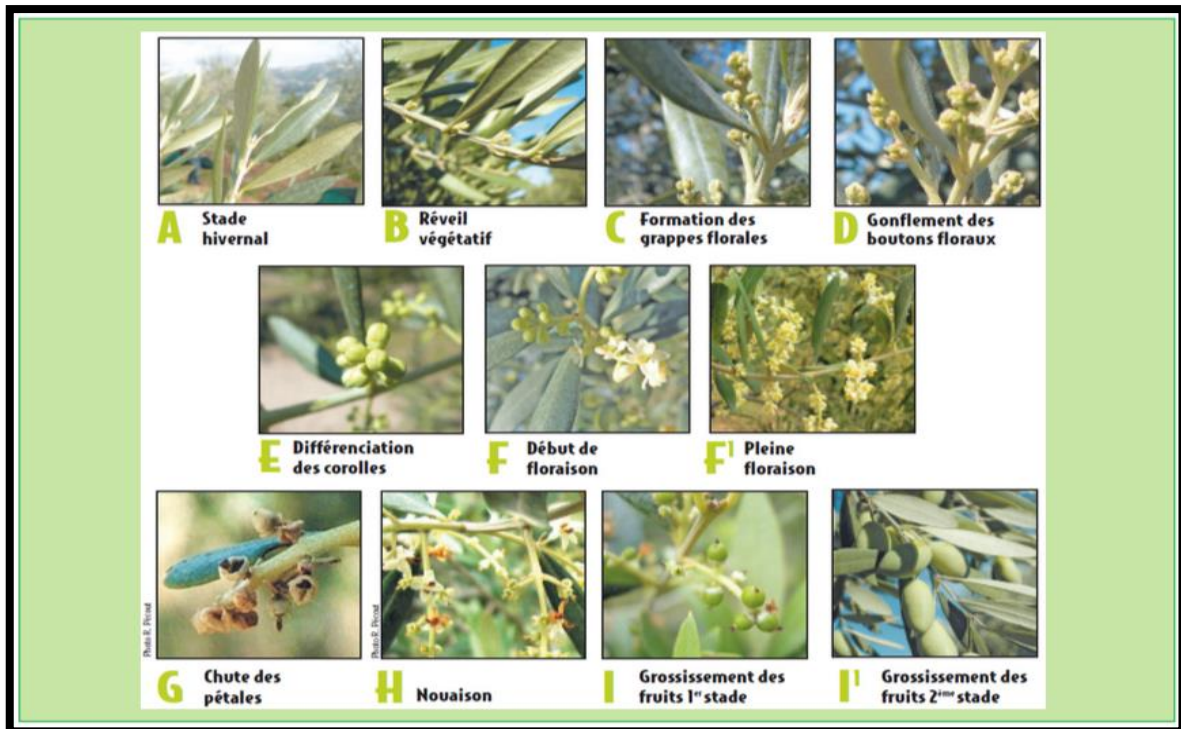


Figure 05 : Cycle biologique de la plante *Olea europaea* L. (Argenson, 1999).

Concernant le cycle de développement d'après (Loussert et Brousse 1978.)L'olivier comprend quatre périodes essentielles (Figure 06)

- **Période de jeunesse:** C'est la période de croissance du jeune plante, elle commence en pépinière pour se terminer au verger. Elle est caractérisée par une multiplication cellulaire très active, surtout au niveau du système racinaire. Elle s'étend de la première à la septième année.
- **Période d'entrée en production:** Elle s'étend de l'apparition des premières productions fruitières jusqu'à l'aptitude de l'arbre à établir une production régulière et importante.
- **Période adulte:** C'est la période de pleine production, car l'olivier atteint sa taille normale de développement ; et il y'a un équilibre entre la végétation et la fructification.
- **Période de sénescence:** C'est la phase de vieillissement qui se caractérise par une diminution progressive des récoltes.

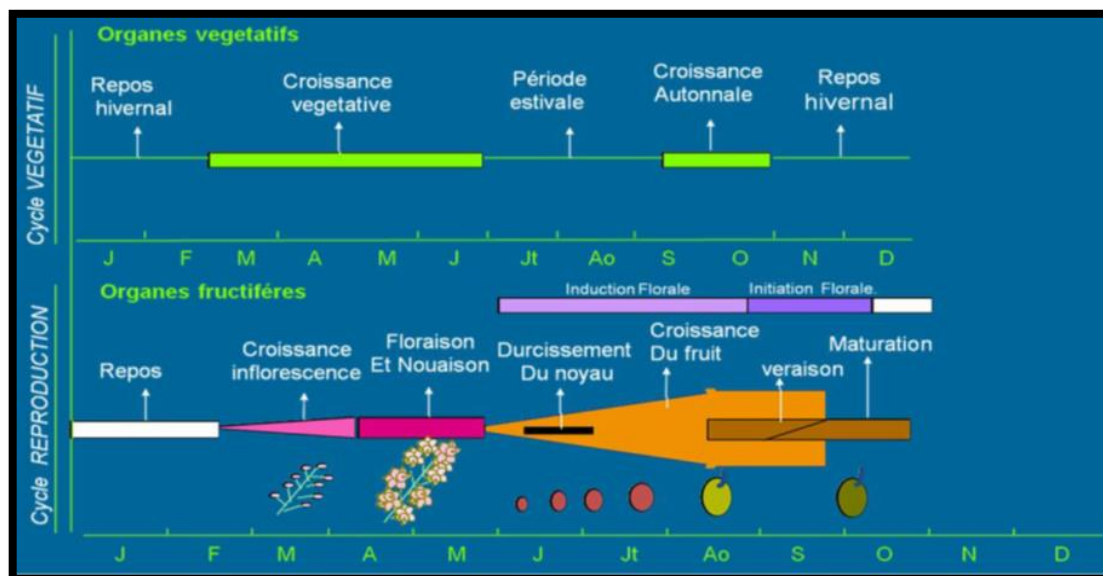


Figure 06 : Stades de cycle de développement et végétatif de la plante *Olea europaea* L. (Loussert et Brousse 1978).

II.2. Exigences agro-écologiques

- Température** : La culture de l'olivier est très sensible aux températures hivernales inférieures à 0 C° et même pour celles inférieures à 10 C° qui contribuent à l'arrêt du processus de fécondation pendant la période de floraison. Ceci a pour effet une mauvaise fécondation des fleurs, par conséquent une réduction de l'arbre (Ahmidou et Hammadi, 2007). La température moyenne du développement de l'olivier se situe entre 12 C° et 22C° (Maillard, 1975).
- Pluviométrie** : Avec 600mm de pluie bien réparties, l'olivier végète et produit normalement. Entre 450mm et 600mm, la production est possible à condition que les capacités de rétention en eau du sol soient suffisantes (sol profond argilo limoneux). Toutefois, avec une pluviométrie inférieure à 200mm, l'oléiculture est économiquement non rentable.
- Hygrométrie** : L'humidité excessive de l'air est l'un des facteurs défavorables à la floraison et à la fructification de l'olivier, Concernant le sol olivier adapte à tous les types de sols, excepté les sols humides. Néanmoins, il préfère les sols caillouteux . Selon Pagnol (1985), les taux élevés d'humidité de l'aire et le sol provoquent la chute des fruits et diminuent le rendement en huile.
- Lumière** : Les rayonnements solaires sont indispensables, soit pour la croissance ou pour la fructification. (Baldy, 1979 ; Baldy et al., 1985) ont montré que les feuilles

d'olivier sont des organes de pleine lumière. C'est-à-dire que leur photosynthèse nette n'est importante qu'avec une forte énergie incidente.

- **Exposition :** Selon **Geraud (2006)**, l'olivier résiste au gel à condition de bénéficier d'un hiver sec. Les meilleurs lieux de cultures se situent sur les pentes orientées au sud des coteaux, mais il faut éviter les zones aux risques élevés de gel. Dans ces conditions qu'il fournit la meilleure huile.

III. Répartition et production de l'olivier

III.1. Dans le monde

Les pays méditerranéens produisent 98% de la production mondiale d'huile d'olive en 2018 principalement la Tunisie qui représente près de 9%, ce qui lui confère le rang de quatrième producteur mondial après l'Espagne, l'Italie et la Grèce. Aussi on le trouve même dans les pays du l'U.E réalisent 80% de la production mondiale (**Benhayoun et Lazzeri, 2007**).

La production mondiale d'huile d'olive pour la campagne 2017–18 est estimée à 2,8 millions de tonnes, 89 L par seconde, dont 1,89 million de tonnes pour les pays de l'Union européenne, en augmentation de 8,7 %.

L'Espagne, L'Italie et la Grèce produisent 97 % de la production totale de l'U.E. et 75% de la production mondiale d'huile d'olive (**Benhayoun et Lazzeri, 2007**).

Selon l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, l'Espagne, l'Italie, la Grèce et le Portugal sont les principaux pays européens producteurs d'huile d'olive. Ces 4 pays produisent la quasi-totalité de l'huile d'olive européenne et 80% de la production mondiale la figure (07) montre la répartition de l'olivier dans le monde.

Les principaux pays consommateurs sont également les principaux pays producteurs, l'ensemble des pays de l'Union européenne représentent 71% de la consommation mondiale. Les pays du pourtour méditerranéen représentent 77% de la consommation mondiale. Les autres pays consommateurs sont les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et le Japon

L'évolution de la production et de la consommation depuis 1970 montre une faible croissance jusqu'au début des années 90, puis une brusque augmentation à la fois de la production et de la consommation pour les années 1996, 1997 et 1998. Malgré la chute de la production qui s'en est suivie, la consommation semble ne pas diminuer.

Le parallélisme des courbes de consommation mondiale et européenne, indique l'importance de la consommation européenne. Cependant, l'écart entre ces courbes s'est amplifié au cours des dernières années du fait de l'ouverture de nouveaux marchés pour l'huile d'olive (Benhayoun, 2018).



Figure 07 : Répartition de l'olivier dans le monde (Onfaa, 2016).

III.2. En Algérie

Selon le **Ministère de l'agriculture (2005)** l'oliveraie algérienne se répartit sur trois zones oléicoles importantes : La zone de la région Ouest, représentant 31400 h répartis entre 5 wilayas : Tlemcen, Ain Timouchent, Mascara, Sidi Belabes et Relizan. Cette zone représente 16,40 % du verger oléicole national.

La zone de la région centrale du pays de loin la plus importante, couvre une superficie de 110200 hectares répartis entre les wilayas d'Ain Defla, Blida, Boumerdès, TiziOuzou, Bouira et Bejaia, cette zone représente 57,5 % du verger oléicole national. La région du centre, Kabylie (Bouira, Bejaia et Tizi-Ouzou) détient à elle seule près de 44% de la superficie oléicole nationale, il s'agit surtout des vergers extensifs situés sur des

sols à forte déclivité, ce qui constitue une contrainte à tout recours à l'intensification.

La zone de la région Est représentée par des oliveraies de 49900 hectares, représentant 26,1% du patrimoine national, et répartis entre les wilayas de Jijel - Skikda - Mila et Guelma. Même avec ces superficies assez importantes et malgré l'importance du patrimoine oléicole, qui constitue 40 % du verger arboricole national, et qui occupe 2,5% de la S.A.U du pays, cette culture ne participe pas suffisamment aux besoins de la consommation nationale en huile, car elle ne représente que 4 % des besoins en huile d'olive, de ce fait le recours aux importations massives d'huile à graines est important.

La production d'huile d'olive en Algérie atteindre les 80 000 tonnes durant la campagne 2017/2018, en hausse de 27% par rapport à la période précédente, selon les calculs du **Conseil Oléicole International (COI)** en 2018.

IV. Usages d'*Olea europaea* L.

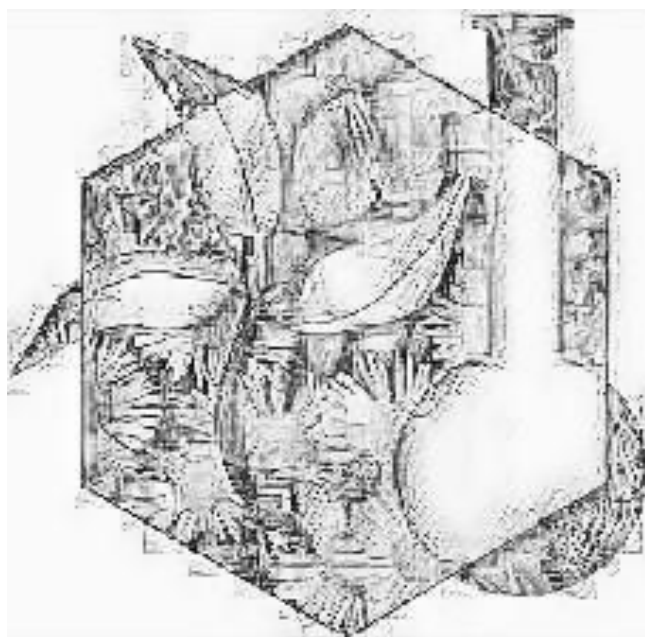
L'*Olea europaea* L. est largement utilisé dans la médecine traditionnelle pour un large éventail de maladies dans divers pays. L'écorce, les fruits, les feuilles, le bois, les graines et l'huile sont utilisés sous différentes formes, seuls ou parfois en combinaison avec d'autres herbes. (Tableau II).

Tableau II: Utilisation d'*Olea europaea* L. dans la médecine traditionnelle (Kanakis et al., 2013).

Partie/préparation utilisation	Maladie/utilisation	Référence
Fruits et feuilles	Hypoglycémie, Hypotension	(Amel, 2013).
Infusion des fruits et feuilles	Antibiotique	(Sheth et al., 2005).
Décoctions de feuilles séchées et de fruits / usage oral	Diarrhée, infections respiratoires et urinaires	(Sheth et al. 1991).
Huile d'olive / appliquée sur le cuir chevelu	Pour prévenir la perte de cheveux	(Zargari, 1997).

Extrait bouilli de feuilles fraîches / prises par voie orale	Traiter l'asthme	(Lawrendiadis, 1961).
Extrait bouilli de feuilles séchées / prises par voie orale	Traiter l'hypertension	(Ribeiro et al., 1988).
Feuilles extraites dans de l'eau chaude	Diurétique	(Vardanian, 1978).
Huile d'olive	Appliqué sur les membres fracturés	(Ghazanfar et Al-ALSabahi, 1993)
Infusion de feuilles / usage oral	Antipyrétique	(Gastaldo, 1974).
Fruits d'olive	Nettoyant pour la peau	(Fujita et al., 1995).
Infusion de feuilles / usage oral	Anti-inflammatoire, tonique	(Sánchez-González et al., 2013).
Préparation des feuilles	Traiter la goutte	(Flemmig et al., 2011).
Feuilles d'O. europaea	Antibactérien	(Haloui et al., 2010.)
Décoction des feuilles	Antidiabétique, antihypertenseur	(Tahraoui et al., 2007).
Fruits et feuilles	Hémorroïdes, rhumatismes et vasodilatateurs	(Süntar et al., 2010).
Infusions de feuilles	Traitement des infections oculaires	(Guerin et Reveillere, 1985).

Chapitre 02
Biochimie de l'olivier



I. Biochimie de l'olivier *Olea europaeae* L.

I.1. Biochimie des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaeae* L.

Nous connaissons actuellement plus de 250000 espèces végétales, parmi ces espèces *Olea europaeae* L., qui réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protides, lipides, acide nucléiques) qui participent à la structure de la cellule végétale ainsi qu'à son fonctionnement de base (**Hopkins, 2003**). Ils sont souvent produits en grande quantité mais présentent une valeur ajoutée relativement basse. Ces métabolites sont aussi définis comme des molécules qui se trouvent dans toutes les cellules végétales, nécessaires à leur croissance et à leur développement, ils accumulent fréquemment des métabolites dits "secondaires" dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents en pharmacologie ou l'agroalimentaire (**Macheix et al., 2005**).

I.1.1. Métabolites primaires des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaeae* L.

Selon nombreux facteurs comme la variété, conditions climatiques, époque de prélèvement, âge des plantations et plusieurs autres facteurs la composition chimique des feuilles et fruits sont variés (**Nefzaoui, 1995**).

Les feuilles fraîches de l'olivier sont caractérisées par une matière sèche aux alentours de 50%. Elles sont particulièrement riches en carbohydrates avec une quantité varie de 37 à 42.5 mg/g, matière organique est constituée par des protéines (5.0 à 7.6 mg/g), des lipides entre (1.0 et 1.3 mg/g), des monomères et polymères phénoliques varient de (1.3 à 2.3 mg/g), le composant minéraux le plus abondant dans les feuilles est le fer avec une concentration de 273 g/ Kg de matière sèche (**Nefzaoui, 1995**).

Concernant les fruits de l'olivier, Selon **Maillard (1975)** l'olive, est une drupe, à mésocarpe charnu riche en matière grasse reformant un noyau se composent de 24.2 % d'eau, 56.40 % lipides, 6.8 % protides, 9.9 % glucides, et 2.66 % cendres, la coque du noyau se compose de 4.2 % d'eau, 5.25 % lipides, 15.6 % protides, 70.3 % glucides, et 4.16 % cendres. Pour l'amande, il se compose de 6.2 % d'eau, 12.26 % lipides, 13.8 % protides 65.6 % glucides, et 2.16 % cendres.

I.1.2. Métabolites secondaires des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaeae* L.

Depuis des milliers d'années, l'homme a utilisé diverses plantes trouvées dans son environnement, afin de traiter et soigner toutes maladies, ces plantes représentent un réservoir immense de composés potentiels attribués aux métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structures chimiques et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques (**Hartmann, 2007**).

Parmi ces composés on trouve des composés phénoliques, le terpène et les alcaloïdes. Ces composés se trouvent dans toutes les parties des plantes mais ils sont distribués selon leurs rôles défensifs. Cette distribution varie d'une plante à l'autre. (**Laurent, 2012**)

I.1.2.1. Composés phénoliques des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaeae* L.**I.1.2.1.1. Généralités sur les composés phénoliques**

Les composés phénoliques, sont des métabolites secondaires, forment le groupe des composés organiques phytochimiques le plus important dans les végétaux avec plus de 8000 structures phénoliques présents dans tous les organes de la plante. L'élément structural de base est un noyau benzoïque auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles, libres ou engagés dans une autre fonction chimique (éther, méthylique, ester, sucre...) (**Bruneton, 1999**). (Figure 08)

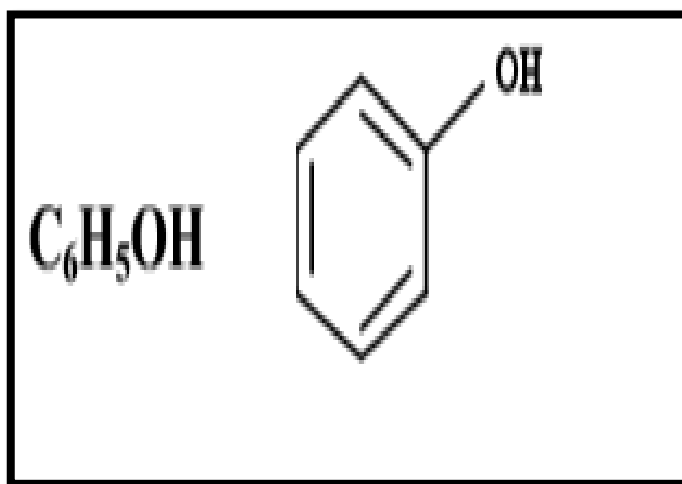


Figure 08 : Formules brute et chimique d'une fonction phénol (Bruneton, 1999).

I.1.2.1.2. Classification des composés phénoliques d'*Olea europaea* L

Les composés phénoliques dans les feuilles et fruits de l'olivier sont très divers, et leurs structures sont très variables. D'abord selon la complexité du squelette de base (allant de simple C6 à des formes très polymérisées), ensuite par le degré de modification de ce squelette (degrés d'oxydation, d'hydroxylation ...), enfin par les liaisons possible de ces molécules de base avec d'autre molécules (glucides, lipides, protéines ...) (**Harborne, 1989; Marcheix et al., 1990**) peuvent être regroupés en de nombreuses classes :

- **Acides phénoliques ou phénol simple** : l'olivier sont riches en acide phénolique, ce dernier comporte deux groupes : les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (**Sarni-Manchado et Cheynier, 2006**).

Pour le premier groupe l'acide hydroxybenzoïque forme une famille importante des acide phénolique parmi les composées présentent dans les organes de l'olivier sont l'acide gallique (**Briante et al., 2004**) l'acide protocatechique, l'acide syringique (**Mourtizino et al., 2007**) acide vanillique, ont également été mentionnés par (**Benavente-Garcia et al., 2000 ; Briante et al., 2004; Artajo et al. 2006 ; Altiok et al., 2008 ; Jermanklen , 2014**) les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque les plus répandus sont illustrés dans la (Figure 09)

	R1	R2	R3	R4	Acides phénoliques
	H	H	H	H	Acide benzoïque
	H	H	OH	H	Acide p hydroxy benzoïque
	H	OH	OH	H	Acide protocatechique
	H	OCH3	OH	H	Acide vanillique
	H	OH	OH	OH	Acide gallique
	H	OCH3	OH	OCH3	Acide syringique
	OH	H	H	H	Acide salicylique
	OH	H	H	OH	Acide gentisique

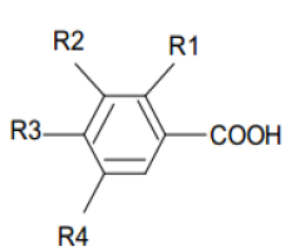


Figure 09 : Principaux acides hydroxybenzoïques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Le deuxième groupe est les acides hydroxycinnamiques, ces composés ont une distribution très large rarement libres, ils sont souvent estérifiés et peuvent également être amidifiés ou combinés avec des sucres (O-acylglucosides, O-arylglucosides) ou des polyols tels que l'acide quinique, selon **Baldi et al.,1995; Benavente-Garcia et al., 2000 ; Briante et al., 2004; Mourtzinis et al.,2007 ; Altiok et al., 2008**) l'olivier contient acide caféique, tyrosol et hydrotyrosol ,Hydroxytyrosolrhamnoside , hydroxytyrosolglucosid, l'hydroxytyrosolélenolate (**Baldi et al.,1995 ; Mourtzinis et al., 2007**) ont également mentionné présence de la molécule de coumarine dans l'olivier, également (**Obied et al., 2005**) ont signalé la présence de la acide coumarique dans l'olivier, (**Innocenti et al., 2006**) ont mentionné la présence de β -OH verbascoside et verbascoside/aceteoside, les dérivés de l'acide les plus répandus sont illustrés dans la (Figure10)

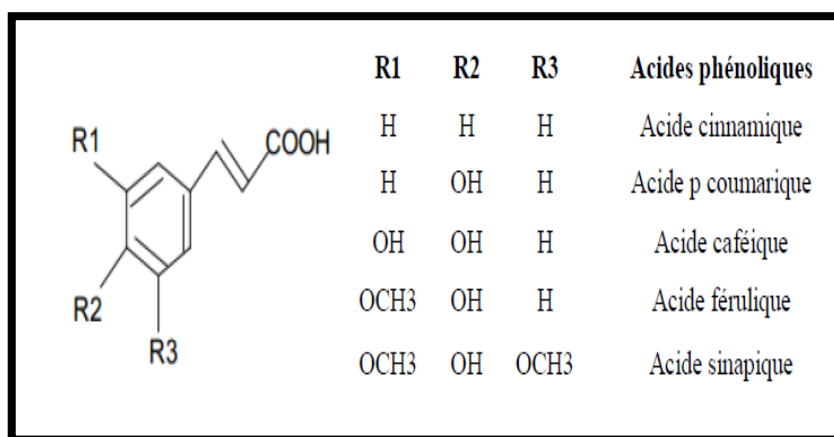


Figure 10: Principaux acides hydroxycinnamique (Sarni-Manchado2006).

- **Flavonoïdes** : désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux. Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules. En effet plus de 6500 structures ont été identifiées (**Bruneton, 1999 ; Harborne, 2000**).

Leur structure de base est celle d'un diphenylpropane à 15 atome de carbone (C6-C3-C6) constitué de deux noyaux aromatiques (ou anneaux), que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, que désigne la lettre C comme le montre (Figure11) (**Harborne et Williams, 2000**).

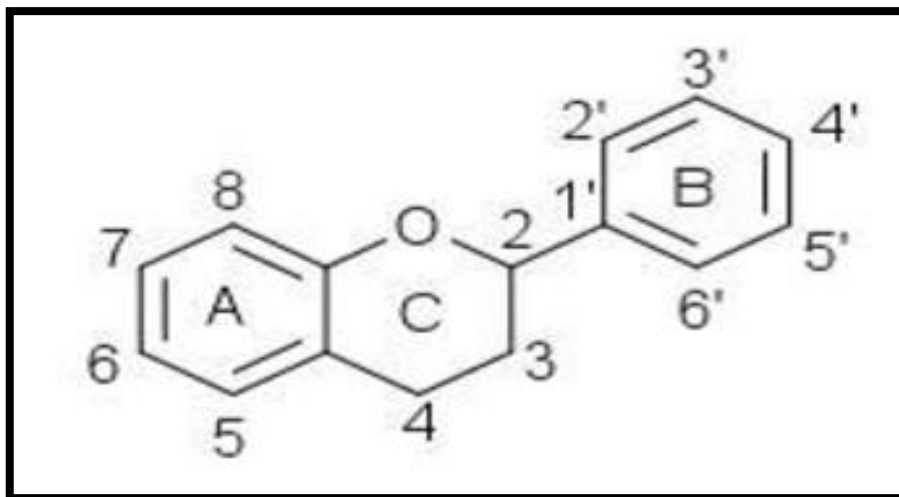


Figure 11 : Structure de base des flavonoïdes (Harborne, 2000).

Selon **Movsumov et al.**, (1987) l'olivier contient apigénine, (**Rovellini et al.**, 1997) ont mentionné la présence de apigénine-glucoside, et l'apigénine-7-glycoside a été signalé par plusieurs chercheurs (**Le Tutour et Guedon**, 1992; **Baldi et al.**, 1995 ; **Zunin et al.**, 1995; **Benavente-Garcia et al.**, 2000; **Japon-Lujan et al.**, 2006; **Altiok et al.**, 2008; **Hayes et al.**, 2009). La présence des flavonoïdes a été signalé par plusieurs chercheurs telle 3,4-dihydroxyphényléthyl- [(2,6diméthoxy-3-éthylidène) tétrahydropyranne-4-yl] acétate, verbascoside, (**Obeid et al.**, 2005) ont signalé la présence de rutin, luteoline-4'-glucoside, luteoline-4-O-glucoside et la quercétine, (**Ryan et al.**, 2002a) ont montré la présence principalement Luteoline 7-O-glucoside, Luteoline, 7-O-rutinoside, 7-O-glucoside d'apigénine, rutine, Luteoline et apigénine.

- **Terpénoïdes ou isoprénoïdes** constituent une classe de substances naturelles extrêmement abondante. Plus large famille de métabolisme secondaire, en nombre et en diversité, plus de 22 000 composés ont été répertoriés (**Connolly et Hill**, 1992) parmi eux les dérivés sécoïridoides qui comprend le composé phénolique majoritaire dans l'olivier (L'oléuropéine) (**Benavente-Garcia et al.**, 2000 ; **Japon-Lujan et al.**, 2006) et plusieurs autres composées comme 10-hydroxyoléuropeine aglycone, .oléuropeine-3'-O-β-Dglucopyranoside, L'oléuropeine-3'' - éther méthylique, 7'' - S-hydroxyoléuropeine, 10-hydroxy-10-méthyloléuropeine aglycone (**Altiok et al.**, 2008) .

- **Tanins** : sont des composés polyphénoliques ayant une masse moléculaire entre 500 et 3000, qui présentent à côté des réactions des phénols des propriétés de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (**Bruneton**, 2009). on trouve deux types des

tanins, les tannins hydrolysables possèdent une teneur de 0,3% par rapport à la matière sèche (Ben Saleh et al., 2012) et condensés sont présents avec un pourcentage de 1% par rapport à la matière sèche (Garcia-Gomez et al., 2003).

I.1.2.1.3. Localisation des composés phénoliques dans *Olea europaea* L.

D'après Boskou et al. (2006), les polyphénols représentent 1 à 3 % du poids frais de l'olive drupe à maturité. En quantité variable (entre 1 et 10 g/kg d'olives) dans la pulpe, selon la variété et du degré de maturité à la récolte (Léger, 2008). La teneur en composés phénoliques dans les feuilles de l'olivier varie entre 2,8 mg/g de matière sèche (Altiok et al. 2008) et 44,3 mg/g de matière sèche (boudhrioua et al. 2009). Elle peut même dépasser les 250 mg/g de matière sèche (Mylonaki et al., 2008). Les composés phénoliques dans les feuilles de l'olivier sont très divers et leurs structures sont très variables. Les feuilles de l'olivier contiennent des monomères et des polymères phénoliques (Aouidi, 2012). Les Phénols simples sont présents à la concentration de 4.2mg/100g dans l'huile d'olive vierge extra et de 0.47mg/100g dans l'huile raffiné par ailleurs, l'huile de l'olivier contient des sécoiridoïdes comme l'oleuropéine et le ligstroside (respectivement 2.8mg/100g dans l'huile raffinée), ou des molécules plus complexes comme des lignanes (4.15mg/100g dans l'huile vierge extra et 0.75mg/100g dans l'huile raffinée) et des flavonoïdes comme l'apigénine ou la lutéoline (Owen, 2000).

• Constituants des fruits, graine, pulpe, l'huile d'olive et bois.

La variation de la concentration des composés phénoliques dans les organes de l'olivier, citée dans la littérature, dépend de la variété de l'olivier, des conditions climatiques, de l'époque de prélèvement des échantillons, de l'âge des plantations. En plus de ces facteurs de variabilité, il s'ajoute l'effet de la méthode de préparation des échantillons de l'olivier (déshydratation et broyage), du procédé et des techniques d'analyses qualitative et quantitative des composés phénoliques (Servilli et al., 2004).

Les secoiridoïdes constituent une partie importante des fruits d'*Olea europaea* L. L'oléuropeine, le glycoside de secoiridoïde le plus abondamment trouvé dans les fruits d'*Olea europaea* L (Grohmann, 1981). Dans les fruits et graines d'olives un grand nombre de flavonoïdes tels que la quercétine (Bianco et al., 2004), Les sécoiridoïdes, leurs glycosides et hydroxytyrosol/3,4-DHPEA/DOPET (Gariboldi et al., 1986; Baldi et al., 1995; Servilli et al., 2004; Briante et al., 2004; Mourtzinos et al., 2007; Altiok et al.,

2008 ; Hayes et al., 2009) ont montré la présence de Hydroxytyrosol.3,4-DHPEA-AC (Gordon et al., 2001) ont été signalés à partir des fruits l'acide vanillique (Obied et al., 2005).

Un certain nombre de composés phénoliques incluant l'acide 7-désoxylogogique (Sakouhi et al., 2010) et l'acide gallique (de Feo et Senatore, 1993) ont été identifiés dans les pulpe des olives (Peralbo-Molina et al., 2012).

L'huile d'olive est une source très riche en composés biophénoliques et possède de nombreuses propriétés biologiques intéressantes (Kuwajima et al., 1988). la présence de l'hydroxytyrosol (Grohmann, 1981). Hydroxytyrosol acétate (Golubev et al., 1987) et 3,4-dihydroxyphényléthyl - [(2,6-diméthoxy-3-éthylidène) tétrahydropyran-4-yl] acétate (Obied et al., 2005) a été rapportée dans l'huile d'olive extra vierge (EVOO), l'hydroxytyrosol (Gil et al., 1998). les flavonoides comme l'apigénine et luteoline (Vlahov et al., 1999) ont été rapportés à partir de L'huile d'olive et EVOO. Quatre composés phénoliques majeurs présents dans l'huile d'olive, à savoir l'hydroxytyrosol (Léger, 2008). L'oleuropeine (Grohmann, 1981). L'hydroxy-triesololénoate (Kanakis et al., 2013). Et le 3,4-dihydroxyphényléthanol-acide élénique dialdéhyde (Wise, 1967).

De nombreux métabolites secondaires importants ont été signalés à partir du bois d'*Olea Europaea L.* Le ligostroside (Cronquist, 1981). un composant majeur de fruits et de graines d'olives, est également présent dans le bois (Hennebelle et al., 2007), un nouveau composé connu sous le nom d'acide oléanolique diméthyle a été signalé à partir de la tige d'*Olea europaea L.* (Khlif et al., 2012). (Tableau III).

Tableau III : Constituants phénoliques des fruits, graines, pulpes, l'huile d'olive et bois (Khlif et al., 2012).

Partie	Composé phénolique
fruits et graine	Hydroxytyrosol , Hydroxytyrosolrhamnoside (Bianchi et al., 1992) .hydroxytyrosol glucoside (Vlahov et al 2008) .tyrosol, l'hydroxytyrosololénoate (Kanakis et al., 2013). - 3,4-dihydroxyphényléthyl- [(2,6diméthoxy-3-éthylidène)

	<p>tétrahydropyranne-4-yl] acétate (Shu,1996). Oléoside (Sibbett et al.,2005). Quercétine-7-O-glucoside (Maestroduran et al.,1994). le luteolin-7-O-rutinoside (Bastoni et al.,2001). Apigénine-7-O-rutinoside (Bianco et al., 2003). rutine (Bianco et al.,2003). vicénine-2 (Procopio et al.,2009). luteolin-7-O-glucoside (Bianchi et Pozzi,1994). l'apigénine (Vlahov et al.,1999).</p>
pulpe des olives	<p>L'acide rosmarinique (Pieroni et al.,1996). acide ferulique (Darias et al.,1986). l'acide cinnamique (Darias et al.,1996). acide shikimique (Giordano et Levine,1989). l'acide protocatéchuique (Gastaldo,1974) et l'acide gallique (de Feo et Senatore,1993).</p>
l'huile d'olive et EVOO Acétate	<p>d'hydroxytyrosol (Golubev et al.,1987). Hydroxytyrosol-élenolate (Kanakis et al.,2013). oleuropein aglycone (USDA,2003). ligstroside aglycone (Gooch,2005) 10-hydroxy oleuropein aglycone (Kalua et al.,2007). 10-hydroxy-10-méthyl oleuropein aglycone (Cicerale et al.,2009). vanillic acid (Ribeiro et al.,1988). p-coumaric acid (Zargari,1997).</p>
Bois	<p>L'oléuropeine-3'' - éther méthylique (Pérez et al.,2005). 7'' - S-hydroxyoléuropeine (Gooch,2005). oleuropeine-3'-O-β-D-glucopyranoside (Médail et al.,2001). ligstroside-3'-O-β-D-glucopyranoside (Bracci,2011).</p>

- **Constituants phénolique des feuilles d'olives.**

Les feuilles sont particulièrement riches en composés phénoliques. L'oléuropeine a été rapportée à partir de l'extrait méthanolique de feuilles (**Kuwajima et al., 1988**). Autres secoiridoïdes tels que le sérolinguide (**Parras Rosa, 1996**). l'oléoside (**Sibbett et Ferguson, 2005**). le 6'-Ep-coumaroyl-secologanoside (**Soler-Rivas et al., 2000**). et le 6'-O - [(2E) -2,6-diméthyl-8- Hydroxy-2-octénoyloxy] secologanoside (**Ayerza et Coates, 2004**) .et l'hydroxytyrosol ont été isolés de l'extrait méthanolique de feuilles (**Karioti et al., 2006**). (Figure12).

Les feuilles de l'olivier sont riches en acide gallique et l'acide protocatechique ont signalés par (**Mourtizino et al., 2007**).

Selon **Benavente-Garcia et al., (2000)** les données qualitatives et quantitatives des principaux composés phénoliques identifiés dans un extrait des feuilles de l'olivier sont Hydroxytyrosol avec un pourcentage d'abondance dans un extrait (1,46%) ,Tyrosol (0,71%) ,Catéchine (0,04%) Acide caféique (0,34%) ,Acide vanillique (0,63%) ,Vanilline(0,05%), Rutine(0,05) ,Luteolin-7-glucoside (1,38%), Verbascoside (1,11%), Apigenin-7-glucoside (1,37%) ,Diosmetin-7-glucoside (0,54 %) , Oleuropéine (24,54%), Lutéoline(0,21%),Diosmetin(0,05%).

Les flavonoïdes constituent également une partie des feuilles d'*Olea Europaea* L. principalement Luteolin 7-O-glucoside, Luteolin, 7-O-rutinoside, 7-O-glucoside d'apigénine, rutine, Luteolin et apigénine ont été identifiés dans des feuilles d'olive (**Benavente-Garcia et al., 2000**) En outre, des alcools linéaires terpéniques et des dialcools terpéniques ont également été rapportés à partir de l'extrait d'hexane des feuilles d'*Olea europaea* L. (**Altiok et al., 2008**).

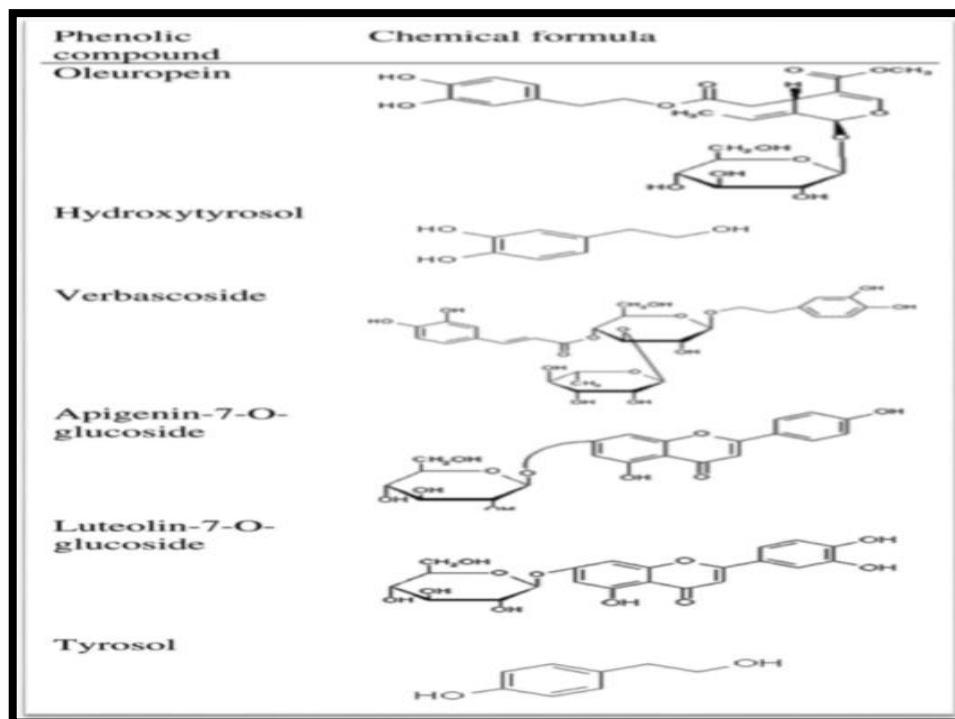


Figure 12 : Structure chimique de l'oleuropeine et l'hydroxytyrosol

(Haloui et al., 2010).

I.1.2.1.4. Oleuropeine le composé phénolique le plus important dans *Olea europaea* L.

L'intérêt thérapeutique des feuilles de l'olivier a été corrélé, principalement, à sa teneur en oleuropeine. Ce composé est responsable du goût amer des feuilles d'olivier, de l'huile d'olive et des olives non fermentées. Enormément de travaux ont étudié le rôle thérapeutique de l'oleuropeine et de ses mécanismes d'action. Des recherches scientifiques poussées ont prouvé que l'oleuropeine possède une activité antioxydante (Visioli et al., 1994 ; Coni et al., 2000 ; Benavente-Garcia et al., 2000), antimicrobienne (Bisignano et al., 1999), anti-inflammatoire (Puel et al., 2006), hypoglycémique (Al Azzawie et Alhamdani, 2006), hypotensive (Panizzi, 1960), hypolipidémique (Andreadou et al., 2006), anti-mycoplasmal (Furneri et al., 2002), immunomodulateur et anti-tumeur (Giamarellos-Bourboulis et al., 2006).

La concentration en oleuropeine dans les feuilles de l'olivier peut atteindre jusqu'à 6,8 g par 100 g de feuilles fraîches (Bouaziz et Sayadi, 2005). Ceci fait que les feuilles de l'olivier sont considérées comme source naturelle renouvelable pour l'extraction de

l'oleuropeine (**Benavente-Garcia et al., 2000 ; Savournin et al., 2001; Briante et al., 2002 ;Briante et al.,2002 ; Bouaziz et Sayadi ,2005**) ont comparé les teneurs en oleuropéine dans les fruits et feuilles de l'olivier montrent que les feuilles sont plus riches en oleuropéine que les fruits.

Les grandes variations des teneurs en oleuropéine dans les feuilles de l'olivier trouvées dans la littérature peut être expliqué par l'effet de variété (**Savornin et al., 2001**), de l'âge des feuilles (**Ranalli et al., 2006**), mais aussi des procédés de préparation de l'échantillon et d'extraction et des méthodes de quantification (**Bouaziz et Sayadi, 2005 ; Japon-Lujan et al., 2006**).

Chapitre 03

Activités biologiques de l'olivier



I. Activités biologique

Depuis des milliers d'années, l'homme a utilisé diverses plantes médicinales trouvées dans son environnement, afin de traiter et soigner plusieurs maladies, ces plantes représentent un réservoir immense des composés naturels bioactives. En effet, les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses études *in vivo* et *in vitro*, notamment dans la recherche des nouveaux composés naturels tels que les composés phénoliques. Au cours de ces dernières années, les résultats des recherches conduites par des spécialistes concourent à démontrer les valeurs de ces plantes pour valider ces vertus médicinales.

Plusieurs études épidémiologiques et travaux expérimentaux ont établi que l'alimentation méditerranéenne traditionnelle est la meilleure alternative pour une meilleure santé (Keys, 1995), le bénéfice de cette alimentation est lié à sa composition principalement de l'olive, comme source d'au moins de 30 composés phénoliques (El-Boustani et al., 2004).

Cependant, les professionnels modernes de la santé ont commencé à utiliser l'extrait des feuilles et fruits de l'olivier, en 1995, les premiers résultats furent très positifs, depuis, il a été démontré que les feuilles de l'olivier possèdent de nombreux avantages thérapeutiques contre de nombreuses maladies et des vertus dans le maintien de la santé globale (Iwalewa et al., 2007).

I.1. Activité anti-inflammatoire

Les utilités thérapeutiques d'*Olea europaea* L. ont été indiquées en médecine traditionnelle. Il a été utilisé pour traiter plusieurs maladies comme l'inflammation (Bouallagui et al., 2011). Concernant les feuilles et les fruits de l'olivier, elles font actuellement l'objet de recherches dans les vastes domaines de la médecine et la pharmacologie. L'utilisation des feuilles et fruits de l'olivier en phytothérapie par la population locale se fait à l'état naturel (infusion ou décoction). Les feuilles ont été utilisées pour désinfecter les blessures cutanées, les anciens leur attribuaient des vertus antiseptiques et aussi la propriété de lutter contre toutes sortes d'inflammation (Arab et al., 2013).

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène ou endogène dont le but d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires et favoriser le retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé (Ryan et Majno, 1977 ; Iwalewa *et al.*, 2007 ; Barton, 2008).

D'après Weill et Bteux (2003) les principaux facteurs qui déclenchent les phénomènes inflammatoires peuvent être très diverses

- Eléments physiques comme la chaleur (brûlure), le froid (gelure), les rayonnements ionisants qui vont entraîner des lésions tissulaires et la libération des produits de dégradation comme le collagène ;
- Eléments solides microbiens exogènes ou endogènes ;
- Dn dard des insectes ou des microcristaux (cristaux d'urate) ;
- Des produits chimiques (toxines) et produits de dégradation tissulaire des composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines).

Il existe deux types des inflammations le premier c'est l'inflammation aigue qui définit comme une réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle dure de quelques jours à quelques semaines et peut être divisée en trois grandes phases ; une phase vasculaire immédiate ; une phase cellulaire consécutive et une phase de résolution et de cicatrisation (Weill *et al.*, 2003), ces étapes sont représentées dans la figure (13). Le deuxième type c'est l'inflammation chronique (prolongée), est définie morphologiquement par la présence des lymphocytes, des macrophages, et des cellules de plasma dans les tissus. Dans beaucoup de cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pour de longues périodes (un mois ou une année). On la considère comme étant provoqué par l'enclenchement persistant de réactions immunitaires innées et acquises, comme dans le rhumatisme articulaire. L'inflammation chronique est divisée en trois types, l'inflammation chronique non spécifique qui fait suite à une inflammation aigue non guéri, L'inflammation chronique spécifique (primaire) survient d'emblée en réponse à certains types d'agressions et l'inflammation granulomateuse est un sous-type d'inflammation chronique spécifique caractérisé par la présence de granulomes (Medzhitov, 2010).

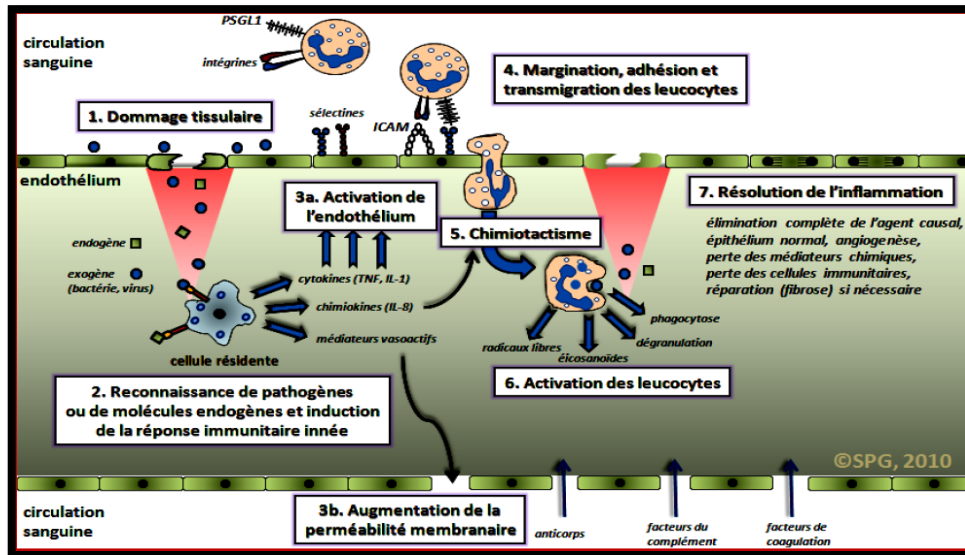


Figure 13: Principales étapes de la réaction inflammatoire (Weill et al., 2003).

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires d'origine médicamenteuse soit stéroïdiens (glucocorticoïdes) par des produits pharmaceutiques qui constitue une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol (Faure, 2009). Il existe plusieurs variétés d'anti-inflammatoires stéroïdiens : le prednisone, méthylprednisolone, dexaméthasone, et le bêtaméthasone, etc. Chaque classe distingue par la durée de leur effet (court/intermédiaire/prolongé) (Hawkey, 1999). Selon Blétry et al., (2006) leur mécanisme d'action caractérisés par la fixation des glucocorticoïdes sur leurs récepteurs intracellulaires distribués de façon ubiquitaire, il s'ensuit une translocation intranucléaire du récepteur ainsi activé ce qui aboutit à la modulation positive ou négative des gènes cibles qui codent les protéines responsable de l'action des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes agissent sur tous les types cellulaires et tissulaires de l'organisme dans le cadre de la réaction inflammatoire, ils inhibent les migrations leucocytaires vers le site inflammatoire.

Les (AINS) comme l'aspirine sont des médicaments dépourvus du noyau stéroïde, ayant une action anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique, les AINS ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des Prostaglandines PG par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) (Medzhitov, 2010).

D'après Blain et al (2000) à l'échelle cellulaire, des stimuli variés (mécaniques, chimiques...) activent les phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires

entraînant la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est métabolisé en prostaglandines et Thromboxane A₂ (TXA₂) grâce à l'enzyme cyclo-oxygénase.

Dans le monde les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques ce type appelé l'anti-inflammatoire naturel (Khalil *et al.*, 2006).

Tableau IV : Plantes médicinales à effets anti-inflammatoire (Khalil *et al.*,2006).

Plantes	Parties utilisées	Activités	Références
<i>Green tea</i>	Catéchine, acide Gallique	Stabilisation de la membrane d'érythrocytes en inhibant la peroxydation lipidique	Ma <i>et al.</i>, 2000.
<i>Tripterygium Wilfordii Hook F</i>	Racines	Anti-inflammatoire et antirhumatisme	Chou, 1997.
<i>Oxalis corniculata</i> Linn. (Oxalidaceae)	Plante entière	Antioxydant et anti- inflammatoire	Sakat <i>et al.</i>, 2010.
<i>Cuminum cyminum</i> L. (Apiacées)	Graines	Antioxydant et anti- inflammatoire	Athamena <i>et al.</i>, 2010.
<i>Cedrus deodara</i> (Pinacea)	Huile essentielle	Anti-inflammatoire et antirhumatisme	Shinde <i>et al.</i>, 1999.
<i>Plumbago zeylanica</i> (Plumbaginaceae)	Racines	Ulcères, fièvre, antioxydant et anti-inflammatoire	Raimi et Oyedapo, 2009.
<i>Olea europaea</i> L.	Feuilles	Anti-inflammatoire	Deghdegh <i>et al.</i>, 2017

I.2. Activité Antidiabétique

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le principal, voire l'unique recours de la médecine. En Algérie comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base des plantes utilisés individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner le diabète sucré (Marles, 1995).

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est plus capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie). Le dépistage du diabète est réalisé grâce à une prise de sang à jeun. On parle de diabète lorsque la concentration de glucose à jeun dans le sang veineux est supérieure à 1,26 g/l. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de nombreuses complications touchant le cœur, les reins ou les yeux (Scheen et Luyckx , 2010).

Le diabète est imputable à de nombreux facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et biologiques sur lesquels les personnes qui sont touchées n'ont bien souvent aucun contrôle. Ses risques varient en fonction des populations, l'obésité, la surnutrition, la malnutrition (y compris la sous-nutrition dans l'utérus et dans les premiers moments de la vie), la sédentarité, l'avancement de l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux liés au diabète (Racciah, 2004).

L'association American du diabète a classifié le diabète en 4 catégories importantes depuis 1997. On distingue : le diabète de type 1 anciennement connu sous le nom de Diabète insulino-dépendant DID, résulte d'une destruction auto-immune au cours de laquelle les défenses de l'organisme, en particulier des anticorps produit par des lymphocytes, détruisent les cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de l'individu atteint à sécréter de l'insuline représentés dans la Figure (14). (Efrat, 2008). Cette maladie peut toucher les personnes de tout âge mais affecte surtout les enfants et les jeunes adultes (IDF, 2013) et de type 2 qui représente la forme de diabète la plus fréquente ou diabète non insulino-dépendant (DNID) représentant près de 90% des cas diagnostiqués, est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut évoluer vers une insulino-pénie, c'est-à dire une trop faible production d'insuline par le pancréas, dû à

un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique (Figure14) (Haffner, 1998). Mais le diabète gestationnel caractérisé par une hyperglycémie chez la femme pendant la période de grossesse. Il se développe chez presque 4% des femmes enceintes dans le monde (Kim et Lee, 2005; IDF,2013), pour les autres types spécifiques de diabète(diabète secondaire) qui définit comme un ensemble hétérogène d'affections du pancréas, d'endocrinopathies, de diabètes médicamenteux ou chimiques et d'affections génétiques en particulier au niveau de la cellule β (Benhamou, 2005)

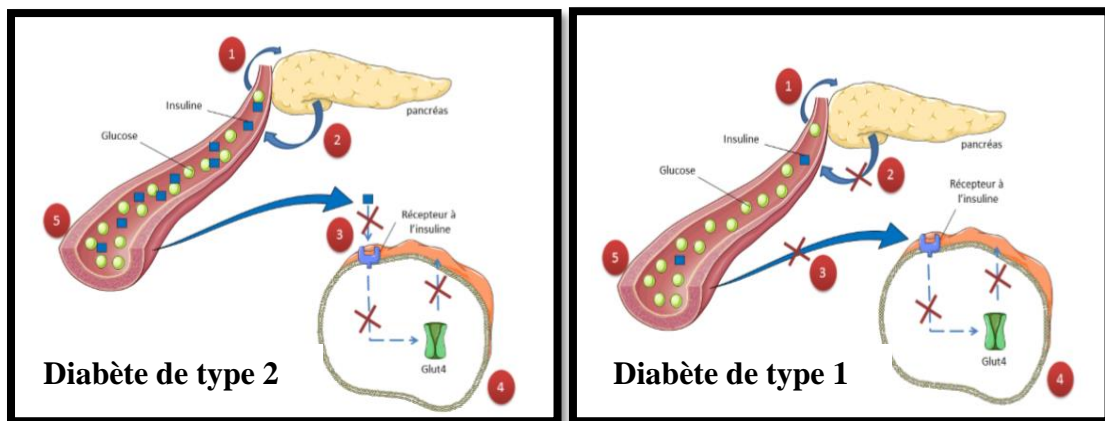


Figure 14: Mécanisme de fonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 et 2 (Haffner, 1998)

Physiologiquement, la glycémie ne varie que dans des limites étroites: 0,85 à 1,10 mmol /L à jeun et de 1,10 à 1,65 mmol /l après un repas. La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline et les hormones de contre-régulation telle que le glucagon. Les principales hormones d'origine pancréatique sont au nombre de trois: l'insuline (synthétisée par les cellules β , qui est une hormone hypoglycémiant), le glucagon (synthétisé par les cellules α , est une hormone hyperglycémiant (Drucker, 2007). La régulation du taux de glucose dans le sang représente dans la figure(15).

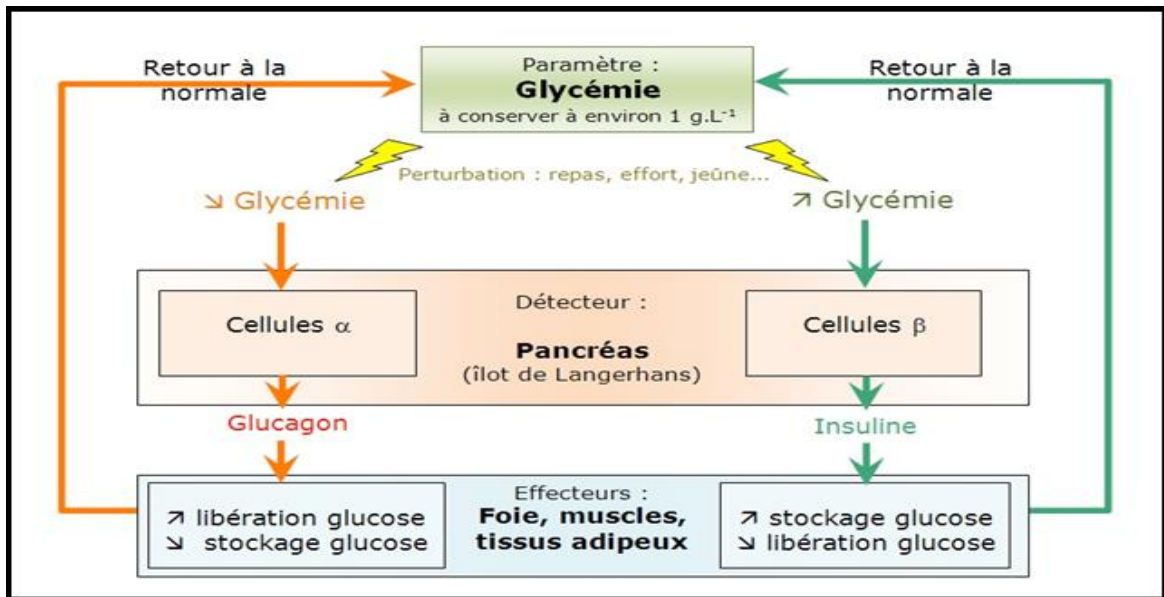


Figure 15: Régulation de glycémie (Drucker, 2007).

Lorsque les règles hygiéno-diététiques, les activités physiques ne sont pas suivies ou insuffisantes, deux types de traitements sont suivis soit un traitement médicamenteux qui peut devenir nécessaire ou par la médecine traditionnelle. Les médicaments agissent par différents mécanismes d'actions : augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline, diminution de l'absorption de glucose ou augmentation de la sécrétion de l'insuline. Plusieurs classes d'antidiabétiques sont utilisées comme les inhibiteurs d' α glucosidases, analogues de l'amyline, Dérivés du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), glinides, inhibiteurs de transporteur du glucose et insuline (Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004).

Mais le deuxième type de traitement basé sur l'usage des plantes médicinales peut apporter directement des réponses à certains problèmes de santé. Dont le diabète sucré, est une pratique ancestrale qui continue à être utilisée. Au cours de ces dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter. Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1123 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes (Bailey, 1989; Marles, 1995). Les principales plantes antidiabétiques représentent dans le Tableau V.

Tableau V: Plantes médicinales à effets antidiabétiques (Bailey, 1989;Marles, 1995).

Nom scientifique	Nom Commun	Partie et Mode d'utilisation	Référence
<i>Allium sativum</i>	Ail	Consommer les gousses d'ail cru 1 à 2 gousses par jour (écrasée ou finement hachée), ou en poudre 0,5 à 1g par jour (en gélules gastrorésistantes), ou en teinture alcoolique (20 à 30 gouttes parjour)	Fort, 1976
<i>Azadirachta indica</i>	Margousier	les feuilles, graines et les ramilles .Décoction, macération, jus. L'extrais des feuilles sont employer pour le traitement du diabète.	Mutalik et al, 2005
<i>Cannelle de Ceylan</i>	Cannelle	La prise de la cannelle par voie orale de1, 3, ou 6g par jour réduit le taux sérique de glucose	Goetz, 2007
<i>Ajugaiva</i>	Ivette	Les feuilles : macération pendant une nuit des feuilles du laurier noble avec la plante de l'ivette. 2 verres par jour à jeun avant les repas	Bennaghmouch et al., 2002
<i>Olea europaea</i>	Olivier	Feuilles, huile : en infusé ou même en décoction, à raison de 20 à 50g/L d'eau. On peut utiliser la poudre des feuilles d'olivier en gélules.par pression, l'huile qui est très digestible non cuite.	Moatti et al., 2012

I.3. Activité anticoagulante

L'hémostase concerne l'ensemble des phénomènes qui contribuent à l'arrêt du saignement (lutte contre l'hémorragie) et ceux qui maintiennent le sang à l'état fluide dans les vaisseaux (lutte contre la thrombose). Elle résulte de trois processus complémentaires : L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse (**Harif, 2007**).

La coagulation est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il s'agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives (**Plaziat-Decourcel, 2009**). Elle est divisée en deux voies, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque, suivie d'une voie commune après l'activation du Facteur X (FX) (**De Caterina et al., 2012**). Elle nécessite l'intervention de nombreux facteurs plasmatiques, nommés de I à XIII. Ces facteurs sont présents sous forme de précurseurs inactifs dans le sang. Lorsqu'ils sont activés par protéolyse, on leur adjoint la lettre « a ». Les facteurs sont synthétisés par le foie (**Penche, 2015**).

Tableau VI: Facteurs de coagulation (Penche, 2015).

Numéro de Facteurs de coagulation	Le nom de facteur	Fonction
I	Fibrinogène	Formation du caillot
II	Prothrombine	Activation de IV, VII, VIII, XI, XIII et plaquettes
III	Facteur 3 plaquettaire	Cofacteur du VIIa
IV	Calcium	Facilite la liaison des facteurs aux phospholipides
V	Proaccéléline	Co facteur de la X-prothrombinase complexe
VII	Proconvertine	Activation des facteurs IX et X
VIII	Antihémophilique A	Cofacteur du complexe IX-tenase
IX	Antihémophilique B	Activation de X
X	Stuart	Prothrombinase complexe avec le facteur V qui active le facteur II

XI	Rosenthal	Active le facteur IX
XII	Hageman	Activation des facteurs XI et VII
XIII	Stabilisant la fibrine	Liaison des fibrines

Les thromboses sont les maladies vasculaires les plus fréquentes (**Lacutet *al.*, 2008**) qui résultent d'une interaction complexe entre les protéines circulantes de la coagulation, les plaquettes et la paroi vasculaire (**Jensen, 2002**). Selon le site de leurs formations on distingue deux types des thromboses : thromboses artérielles et thromboses veineuses, deux entités distinctes différent entre elles dans les facteurs de risque, les mécanismes physiopathologiques et les manifestations cliniques (**Jensen, 2002 ; Lacutet *al.*, 2008 ; Franchini et *al.*, 2008**). Il existe trois classes d'agents pharmacologiques antithrombotiques utilisables, les antiagrégants, (aspirine, ticagrelor, clopidogrel...) représentent à l'heure actuelle le traitement de référence des thromboses artérielles (**Aubry, et *al.*, 2010**), les anticoagulants représentent le traitement principal de la maladie veineuse thrombo-embolique. De nombreux anticoagulants agissant à différents niveaux de la cascade de la coagulation sont utilisés et ils sont regroupés en trois classes, deux classes des anticoagulants classiques le premier héparines c'est le types utilisé et administrées par voie intraveineuse ou sous cutanée, l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBMP) (**Batty et Smith, 2010**). Les anti vitamines K concèdent comme un élément nécessaire dans la synthèse au niveau du foie de quatre facteurs de la coagulation, la prothrombine II, la proconvertine VII, le facteur Stuart X, et le facteur antihémophilique B (le facteur IX). Et la classe des nouveaux anticoagulants (**Batty et Smith, 2010**) et les fibrinolytiques (**Aubry et *al.*, 2010**).

I.4. Activité Hémolytique

L'hémolyse (hémo : sang ; lyse : perturbation) est un phénomène physiologique irréversible qui aboutit à la rupture de la membrane des hématies provoquant la libération des éléments intra-érythrocytaires dans le plasma notamment l'hémoglobine, Ce phénomène est détecté visuellement en montrant une teinte rose à rouge dans l'échantillon après centrifugation ou en mesurant la densité optique de surnageant (hémoglobine) par spectrophotométrie (**Mezzou et *al.*, 2006**). L'hémolyse est manifestée par une augmentation des taux sériques en hémoglobine associée à une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH), de phosphate et de la créatine kinase (CK) et aussi par une

diminution du taux d'haptoglobine et d'hémoglobine glycosylée. L'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse est dégradée en bilirubine non conjuguée, ou bien sous forme d'un complexe avec l'haptoglobine qui est éliminée rapidement (Ali *et al.*, 2014).

Le traitement des anémies hémolytiques passe inexorablement par le traitement des causes de cette anémie. Il y a donc presque autant de traitements qu'il y a de causes. Un certain nombre de médicaments anti-hémolytiques, substances qui présentent la capacité à retarder ou à inhiber la lyse des globules rouges, sont disponibles. L'acide folique, un complément de fer, des corticoïdes et des suppléments de vitamine B peuvent être utilisés pour traiter les anémies hémolytiques.

Les dernières années, le domaine de la recherche de nouvelles substances anti-hémolytiques d'origine végétale est en plein essor. Des investigations dans ce sens sont entreprises par de nombreux laboratoires de recherches à travers le monde. Le tableau ci-dessous (Tableau VII) représente quelques exemples de plantes testés à cet effet (Brahmi *et al.*, 2016).

Tableau VII: Quelques exemples de plantes médicinales douées d'activité anti-hémolytique (Mezzou *et al.*, 2006)

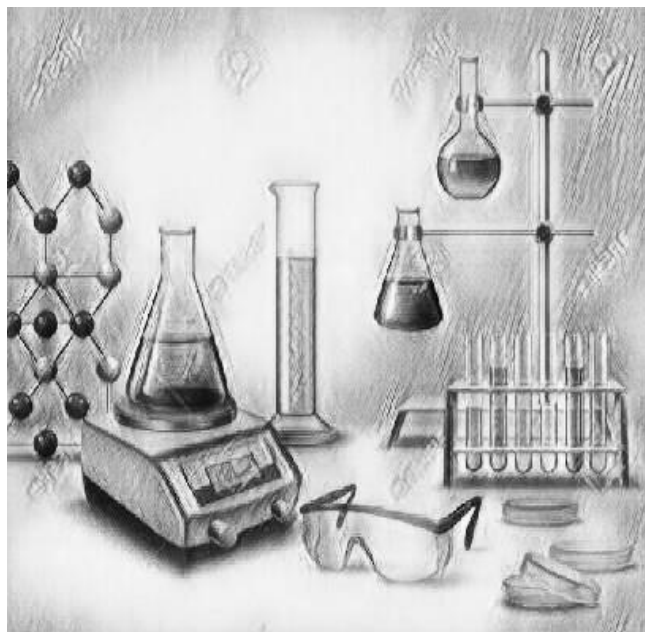
Matériel végétale	Tests utilisés	Effets	Références
Fleur de <i>Albutinus indicum</i>	Hémolyse induite par Na Cl	Activité Anti-hémolytique :70,24% à 1mg/ml d'extrait	(Vuorela <i>et al.</i> , 2005)
Feuilles, tige, fleur de <i>Gymnemas ylvestre</i>	Hémolyse induite par le H2O2	Activité anti hémolytique : 29,83 g/ml	(James et Alewo, 2014)
Fleur de <i>Cassia auriculata</i>	Hémolyse induite par le Na Cl	Activité Anti-hémolytique :64% à 500µg/ml d'extrait	(Rani <i>et al.</i> , 2014)
Extrait de <i>Annona muricata</i>	Hémolyse par TritonX100	Activité Anti-hémolytique :85,7% à500 µg/ml d'extrait	(Muthu et Duraira, 2015)
Extraits de <i>Oryza sativa</i>	Hémolyse induite par le Na Cl	Effet Anti-hémolytique :63,77% à 500µg/ml	(Rahman, Eswaraiah <i>et al.</i> , 2015)

Deuxième partie

Etude Expérimentale

Chapitre 01

Matériel et méthodes



Notre étude expérimentale a été réalisée au sein de l'animalerie, les laboratoires pédagogique du centre universitaire Abdelhafid Boussouf et le laboratoire des analyses médicales ben asker Mila.

I. Matériel

I.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans notre étude est constitué des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaea* L. var Frantoye. Elles sont échantillonnées au niveau de station Maazouzi Lakhdar le 06 novembre 2018.

I.1.1. Description de la variété « Frantoye »

Il existe près de 2000 variétés de l'olivier répertoriées dans le monde, notre variété frantoye est l'une des principales variétés de l'olivier cultivées dans de nombreuses oliveraies de l'Italie dont elle est originaire, elle s'adapte facilement aux conditions climatiques de notre région (**Ruby, 1917**).

Cette variété est aussi dénommée Bresa, Correggiolo, Crognolo, Frantoio, Infrantoio, Laurin, Pignatello, Radius, Raggiolo, Rajo, Solciaro et Stringona.

Ses fruits de taille moyenne, de forme ovale légèrement allongée, couleur vert foncé avec des reflets dorés (Figure 16) le rendement entre 20 et 22% est apprécié pour la production de l'huile caractérisé par excellente qualité alliant finesse, arômes, acidité et fruité, où percent des pointes d'ardente et d'amertume (**Krapac et al.,2011**).



Figure 16: Feuilles et fruits de la variété frantoye (Bioud et Hamdellou).

I.1.2. Présentation de la zone de prélèvement et bioclimat

La station de Maazouzi Lakhdar (1094 hectares) a été créée en période de la coloniale, c'est une ferme nationalisée. Le rôle de cette ferme est la production des céréales (576 ha entre le blé dure qui superficie (233 ha) de blé tendre (283 ha), la lentille (60 ha), les oliviers (180 ha (100 arbre / ha) de l'huile d'olive. (Figure 17).



Figure 17 : Station Maazouzi Lakhdar (Bioud et Hamdellou).

La station se localise au niveau de $36^{\circ}26'0.6''$ de latitude Nord et $6^{\circ}9'0.36''$ de longitude Est, avec une altitude moyenne de 318 m. Elle est située à 10,3 Km à l'Ouest du chef-lieu de la wilaya de Mila exactement entre la région de Zeghaya et Radjas (Oued Endja) Figure (18).

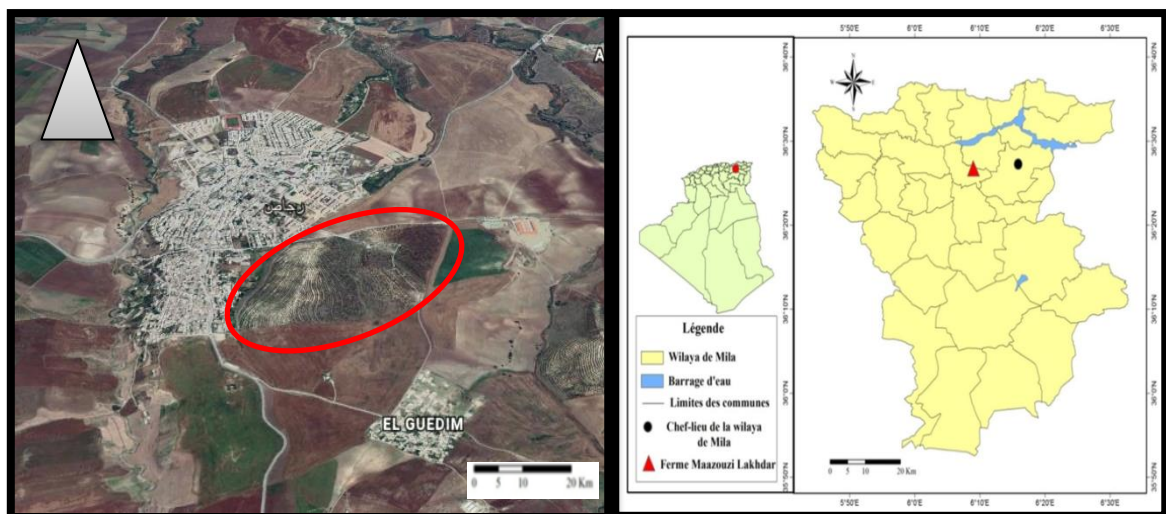


Figure 18: Situation géographique de la station Maazouzi Lakhdar (Google Earth, 2019).

Toute plante a des exigences vis-à-vis du climat du milieu de culture. Celles-ci se traduisent par un certain nombre de besoins climatiques : besoins en rayonnement solaire intercepté par le feuillage, besoins thermiques pour l'accomplissement de son développement, besoins en eau pour sa croissance essentiellement.

C'est pourquoi les différents éléments du climat peuvent constituer un facteur influençant sur la production agricole soit par excès ou par défaut.

Selon l'administratif de la station Maazouzi Lakhdar elle est située dans le Nord de la wilaya de Mila avec un étage bioclimatique sub-humide. La précipitation dans cette région reçoit une moyenne de 639,56 mm /an.

La figure (19) représente les précipitations moyennes mensuelles enregistrées durant l'année d'étude (2018) selon le service de météorologie (Station de Ain Tine Mila)

Nous constatons que la répartition mensuelle des pluies au cours de cette Période est irrégulière, le maximum de pluies a été atteint au mois de mars (136.2 mm), tandis que les trois mois d'été juin, juillet et août n'ont reçu que de faibles quantités entre 0 et 14.5mm.

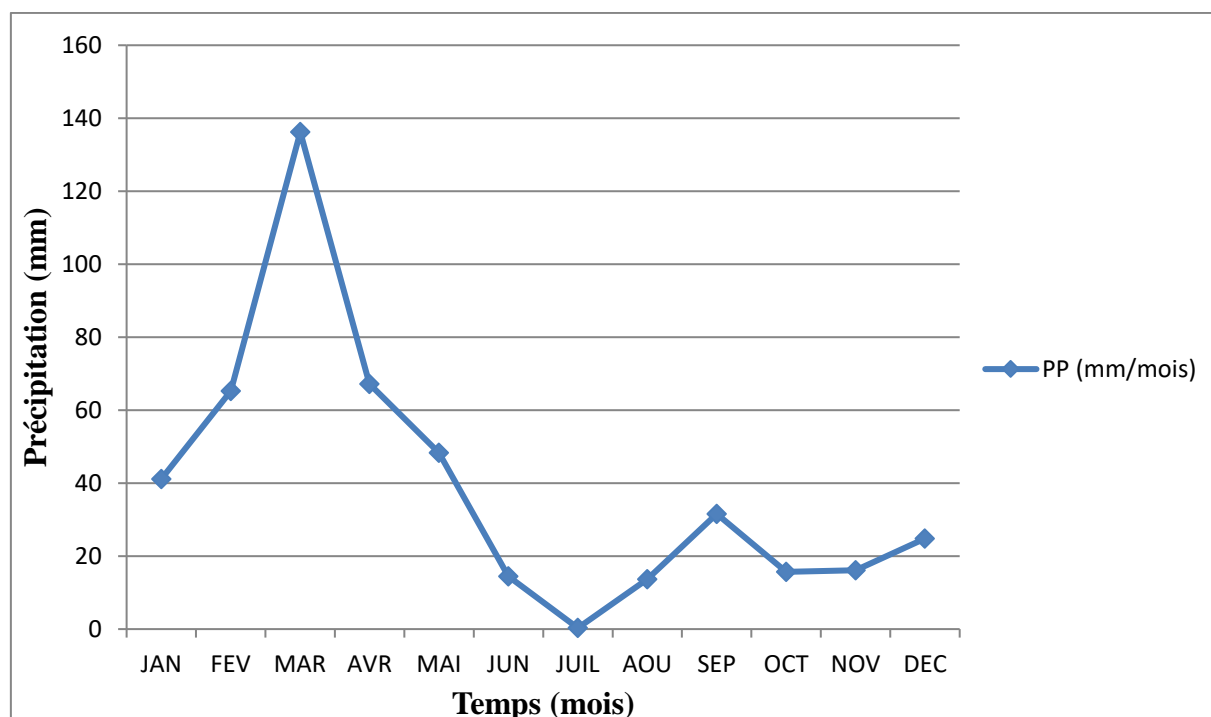


Figure 19: Précipitation dans la région de Mila en 2018 services de météorologie (Station de Ain Tine Mila).

Les massifs montagneux au Nord du bassin de Mila bloquent les influences méditerranéennes adoucissantes. La température est donc de type continental et change avec les saisons, elle est très basse en hiver en décembre et janvier, et est très élevée en juillet et août.

La représentation graphique des températures dans la région de Mila en 2018 selon le service de météorologie est portée sur le graphe de la figure (20). En examinant ces trois courbes, nous constatons que les valeurs des températures moyennes minimales varient de 5.9 C° décembre à 21.6 C° juillet par contre les valeurs des températures moyennes maximal varient de 14.5 C° janvier à 36.2 C° durant juillet les températures moyennes sont varié de 9.2 C° et 28,1C° au mois de janvier et juillet respectivement.

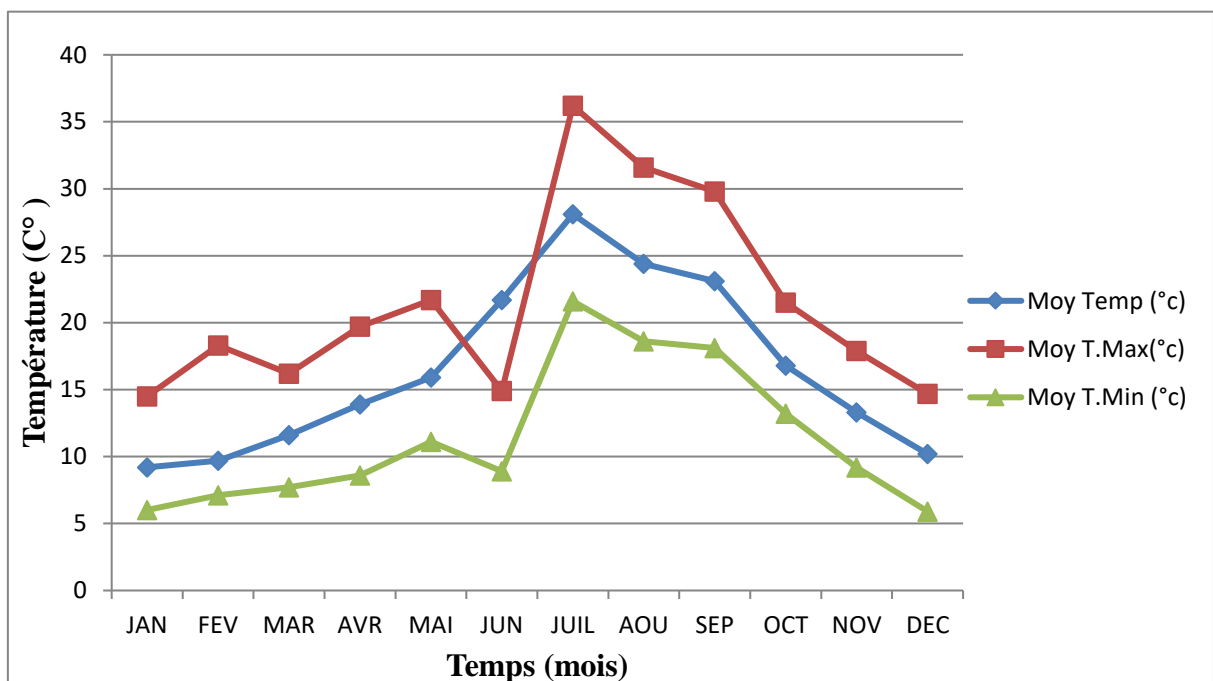


Figure 20 : Températures dans la région de Mila en 2018 services de météorologie (Station de Ain Tine Mila).

La figure (21) représente les vitesses des vents moyens mensuels enregistrés durant l'année d'étude (2018).

Nous constatons que les valeurs des vitesses des vents moyens sont perturbées et varient de 0.4 (m/s) au mois d'Août à 7.7 (m/s) au mois de juillet.

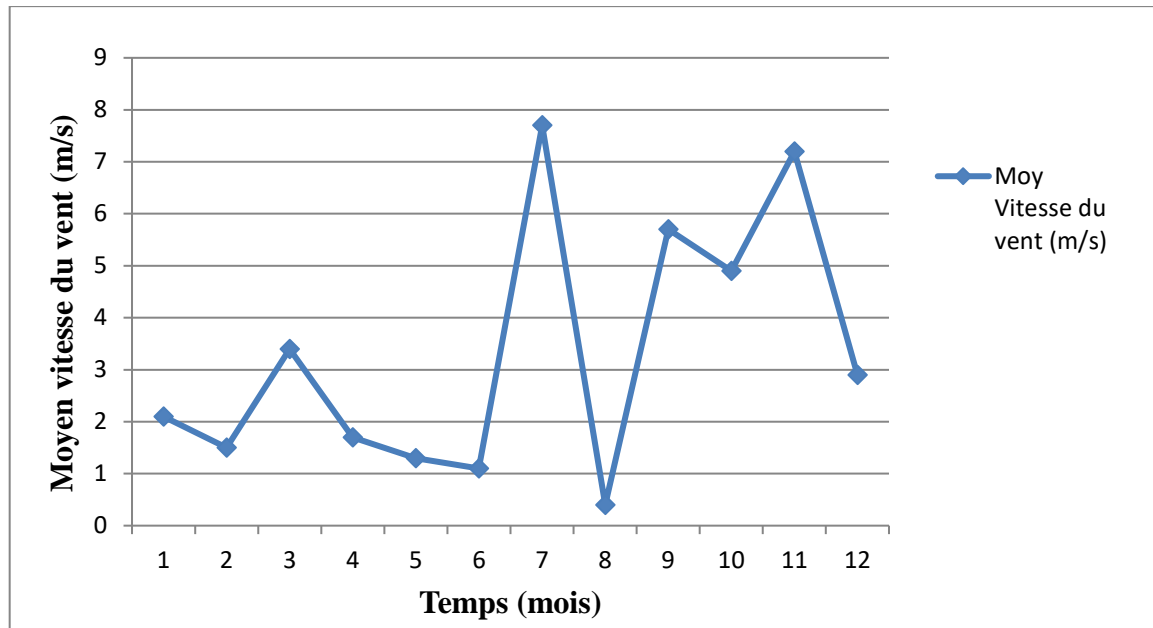


Figure 21: Vitesses des vents dans la région de Mila en 2018 services de météorologie (Station de Ain Tine Mila).

Les données concernant l'humidité recueillie par ce station sont illustrées dans la figure 22

Nous remarquons que les pourcentages de moyen d'humidité sont variés durant l'année 2018 entre 40 % dans le mois de juillet et 80 % dans le mois de décembre.

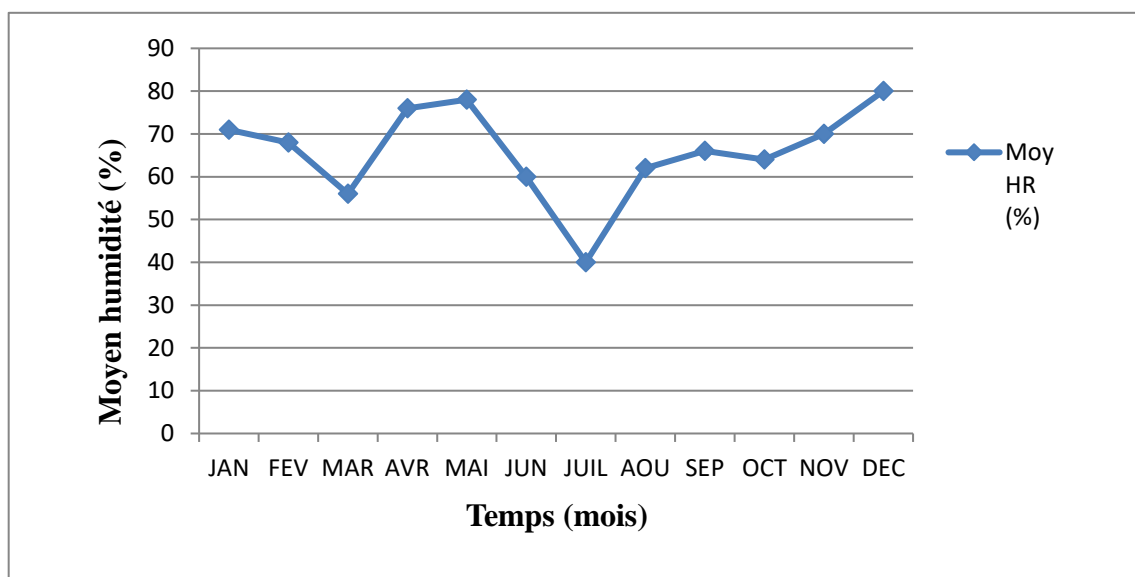


Figure 22: Humidité dans la région de Mila en 2018 services de météorologie (Station de Ain Tine Mila).

I.2. Matériel animal

Dans Cette étude on a utilisé 86 souris de souche Wistar Albinos (figure 23), dont les poids varient entre 22 et 32 g, fournis par l'institut Pasteur de Constantine.

Elles sont utilisées après une période d'adaptation de 15 jours au sein de l'animalerie. Les souris étaient réparties dans des cages en plastiques en fonction de 3 souris par lots où elles ont l'accès libre à l'eau et l'alimentation.

Les souris sont maintenues à une température ambiante 25-28 C° et photopériode de 12h jour et 12h nuit. Elles ont été traitées conformément aux principes énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.



Figure 23 : Souris de souche Wistar Albinos (Bioud et Hamdellou).

II. Méthode

La préparation des échantillons est d'une importance capitale pour toute analyse fiable. Dans notre étude, nous sommes intéressés à deux parties de l'arbre feuilles et fruits.

II.1. Préparation des échantillons (fruits et feuilles de l'olivier)

Pour faciliter l'extraction des composés biochimique à partir des fruits et feuilles de l'olivier deux opérations de prétraitement de ce matériel ont été effectuées séchage et broyage

- **Séchage** : Le séchage des feuilles et fruits de l'olivier a été effectué à l'aire libre à une température ambiante, puis dans une étuve portée à une température voisine de 45°C pendant trois jours
- **Broyage**: Les fruits et feuilles séchés sont ensuite broyés à l'aide d'un moulin à café (**Annexe 01**).

II.2. Extraction des polyphénols (fruits et feuilles de l'olivier)

Pendant l'étape d'extraction, certaines précautions ont été prises afin de protéger les polyphénols et d'autres biomolécules particulièrement sensibles à toute dégradation éventuelle, en particulier en les protégeant de la lumière.

Prenons 5 g de matériel végétal sèches et broyé (feuilles, fruits) dans des fioles jaugées, on ajoute à chaque fiole 100 ml méthanol/eau (80/ 20%) en obscurité à une température ambiante, le mélange a été soumis à une macération avec agitation, pendant 5 jours.

Ensuite, on a filtré la solution en utilisant un papier filtre de 0,45 µm, la filtration permet de récupérer le solvant riche en polyphénols (figure 24). Le résidu subit un séchage dans une étuve à 60C° durant 24 h ; en suit on a calculé la teneur en matière extraite ou rendement d'extraction selon la formule suivant : Le rendement d'extraction est calculé par la formule donnée par (**Falleh et al., 2008**) : (**Annexe 01**)

$$R(\%)=100M_{ext}/M_{éch}$$

R: le rendement en %

M_{ext}: la masse de l'extrait après évaporation du solvant en g

M_{éch}: la masse sèche de la plante en g.

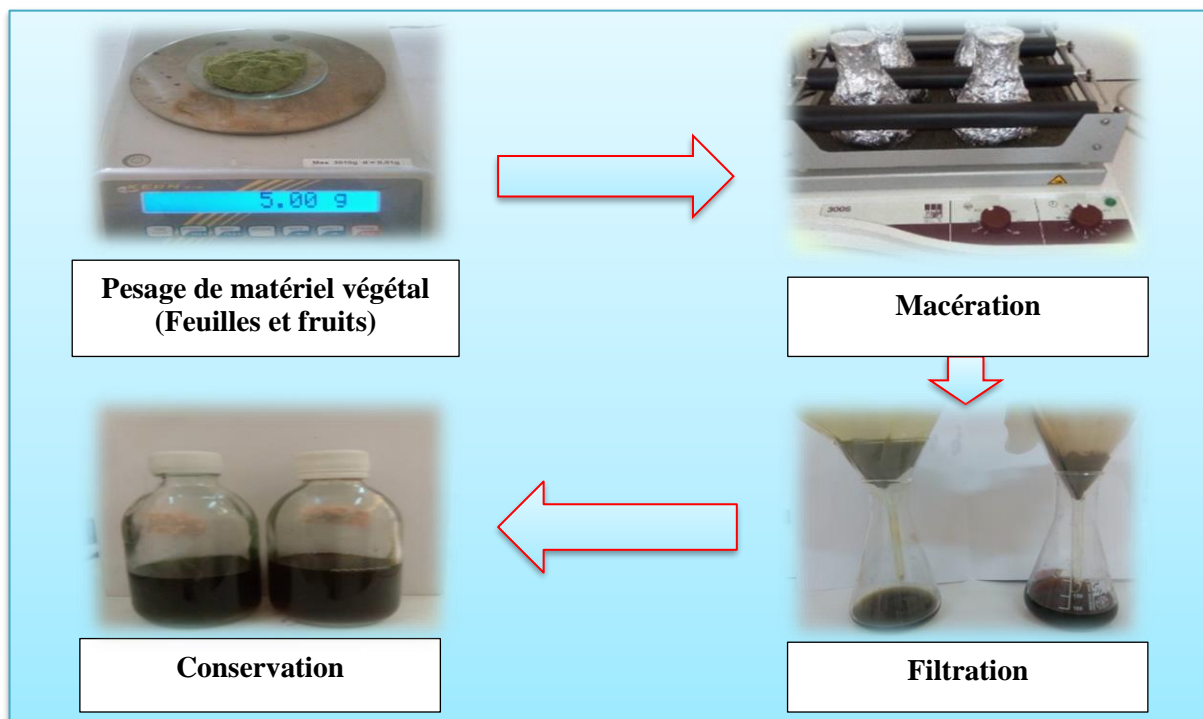


Figure 24: Représentation schématique des étapes réalisées dans l'extraction de polyphénols.

II.3. Etudes phytochimiques

II.3.1. Analyse qualitative des composés phytochimiques (Screening phytochimique)

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. Elle est basée sur des réactions de coloration et/ou de précipitation, des observations sous lampe UV peuvent être aussi utiles en (+ et -) selon la teneur.

- **Recherche des substances polyphénoliques**

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**).

- **Recherche des saponines : test de mousse**

On macère 2 g de la poudre avec 80 ml d'eau distillée pendant quelques minutes après on agite le filtrat obtenu. L'apparition d'une mousse stable dans le milieu prouve la présence des saponosides (**Kalla, 2012**).

- **Recherche des tanins**

La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant, 1 ml de l'extrait méthanolique, 1ml d'eau distillée et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl₃ diluée. L'apparition d'une coloration vert foncée ou bleu-vert indique la présence des tanins (**Trease et Evans, 1987**).

- **Recherche des flavonoïdes**

On trempe 10 g de la plante dans 150 ml d'acide chlorhydrique à 1 % pendant 24 heures, on filtre et on procède aux tests suivants: On ajoute à 10 ml du filtrat, du NH₄OH jusqu'au pH basique. L'apparition d'une couleur jaune prouve la présence des flavonoïdes (**Benwqhi, 2001 ; Chaouch ,2001**).

- **Recherche des anthocyanes**

La présence des anthocyanes dans un décocté ou un infusé est indiquée par une coloration rouge qui s'accroît par l'addition de HCl dilué et vire au bleu-violacé-verdâtre par l'ajout d'ammoniaque (**Wagner et Blatt, 1984**).

- **Recherche des triterpènes et stéroïdes**

On agite le filtrat obtenu par macération de 5 g de la poudre dans 20 ml de chloroforme pendant quelques minutes. On ajoute 1 ml d'acide sulfurique sur les parois du ballon. L'apparition d'une couleur verte qui se transforme au fur et à mesure au rouge sur les points de contact de l'acide sulfurique avec la solution prouve la présence des stéroïdes et triterpènes (**Kalla, 2012**).

- **Recherche des alcaloïdes**

On prend 1 ml de l'extrait à analyser dans un tube à essai et ajouter 5 gouttes de réactif de Wagner, l'apparition d'un précipité marron chocolat révèle la présence des alcaloïdes (**Trease et Evans, 1989; Harborne, 1998**).

- **Recherche des composés réducteurs (les glycosides)**

Pour détecter ces molécules, un mélange constitué de 1 ml d'extrait, 2 ml d'eau distillée et 20 gouttes de liqueur de Fehling est chauffé à 90°C dans un bain marie, un test positif est révélé par la formation d'un précipité rouge brique (**Trease et Evans, 1987**).

- **Recherche des coumarines**

Le résidu de chaque extrait est dissout dans 2 ml d'eau distillée chaude. Le mélange est partagé dans deux tubes. On ajoute à un des tubes 0.5 ml de NH_4OH 25 %, ensuite, une goutte de chaque tube est prélevée puis déposée sur un papier filtre qui sera observé sous U.V. à 366 nm (Bruneton, 1999). Une fluorescence intense est observée pour le tube contenant le NH_4OH .

- **Recherche des quinones libres**

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

- **Recherche des anthraquinones**

Pour la détection des anthraquinones, à 10 ml d'extrait sont ajoutés 5 ml de NH_4OH à (10%). Après agitation, l'apparition d'un anneau rouge indique la présence d'anthraquinones (Oloyede, 2005).

II.3.2. Analyse quantitative des composés phytochimiques

Cette analyse quantitative se fait par la spectrométrie UV-Visible qui est utilisée pour la lecture des densités optiques des échantillons à des longueurs d'onde dans la région de l'UV-Visible.

- **Dosage des polyphénols totaux**

Le dosage des phénols totaux dans les extraits de feuilles et fruits de *Olea europaea* L a été effectué spectrophotométriquement selon la méthode au réactif de Folin Ciocalteu (Singleton et al., 1999).

0.2 ml d'extrait est ajouté à 0.8 ml de la solution de Na_2CO_3 (75 mg/ml d'eau distillée), formé une solution jaune acide contenant un complexe polymérique d'ions (hétéro polyacides). Après agitation de 1ml de réactif de Folin Ciocalteu (dilué dix fois dans l'eau distillée) acide de couleur jaune constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$), Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols et formé un complexe bleu alcalin de tungstène et de molybdène (Daels-rakotoarison, 1990), après 2 h d'incubation à la température du laboratoire, l'absorbance est lue à 765 nm contre un blanc sans extrait (figure 25).

Le taux de phénols totaux dans nos extraits, a été calculé à partir d'une courbe d'étalonnage linéaire, établie avec des concentrations précises d'acide gallique (0- 200 mg/l) comme standard de référence dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalent de l'acide gallique par milligramme d'extrait des feuilles et fruits en poudre.

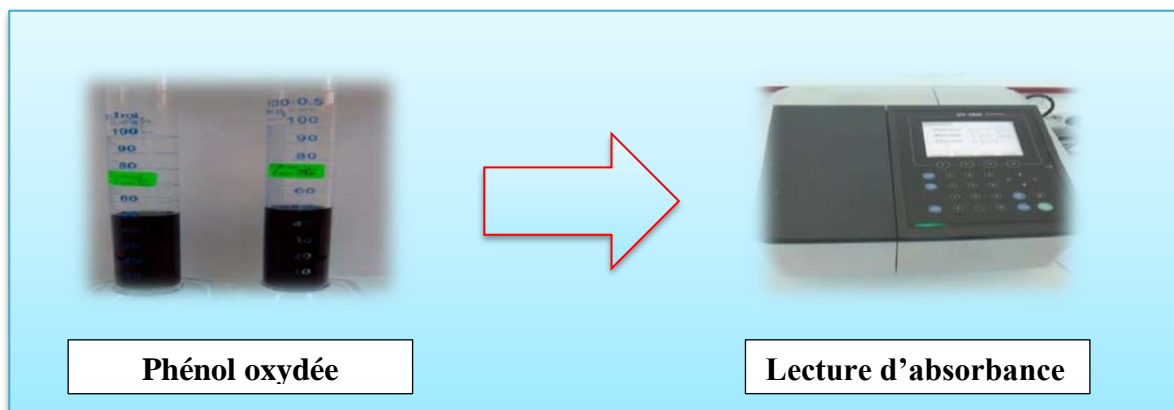


Figure 25 : Dosage des phénols totaux.

- **Dosage de la concentration en flavonoïde**

La méthode du trichlorure d'aluminium (**Bahorun et al., 1996**) est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans les extraits. À 1 ml d'échantillon ou standard (préparés dans le méthanol) est ajouté 1 ml de la solution de trichlorure d'aluminium $AlCl_3$ (10 % dans l'eau distillé). Après 10 minutes de réaction. Une lecture de la densité optique à 430 nm est effectuée. La quercitine est utilisé comme standard pour préparer une gamme étalon dans la marge de concentration 0 -10mg/ml.

- **Dosage des tannins condensés**

Le dosage des tannins condensés est effectué par la méthode n-butanol-HCl décrite par (**Peronny, 2005**) . Le milieu réactionnel est composé de 0,5 ml de l'extrait, 3 ml de la solution n-butanol-HCl (95 %) et de 0,1 ml du réactif ferreux (sulfate d'ammonium ferrique 2% dilué dans HCl, 2N). Les échantillons sont agités puis incubés une heure dans un bain marie à 100°C. L'absorbance est mesurée à 550 nm après refroidissement des tubes. Les résultats sont exprimés en se référant à une courbe d'étalonnage de mimoza.

II.4. Etudes des activités biologiques des feuilles et fruits de l'olivier

II.4.1. Séchage de la matière extraite

L'extrait obtenue après filtration été séchée à l'étuve sous 45C ° dans des boites de Pétrie en verre pour avoir l'extrait poudre de chaque concentration en fonction du poids des souris les étapes montrés dans la figure (26)

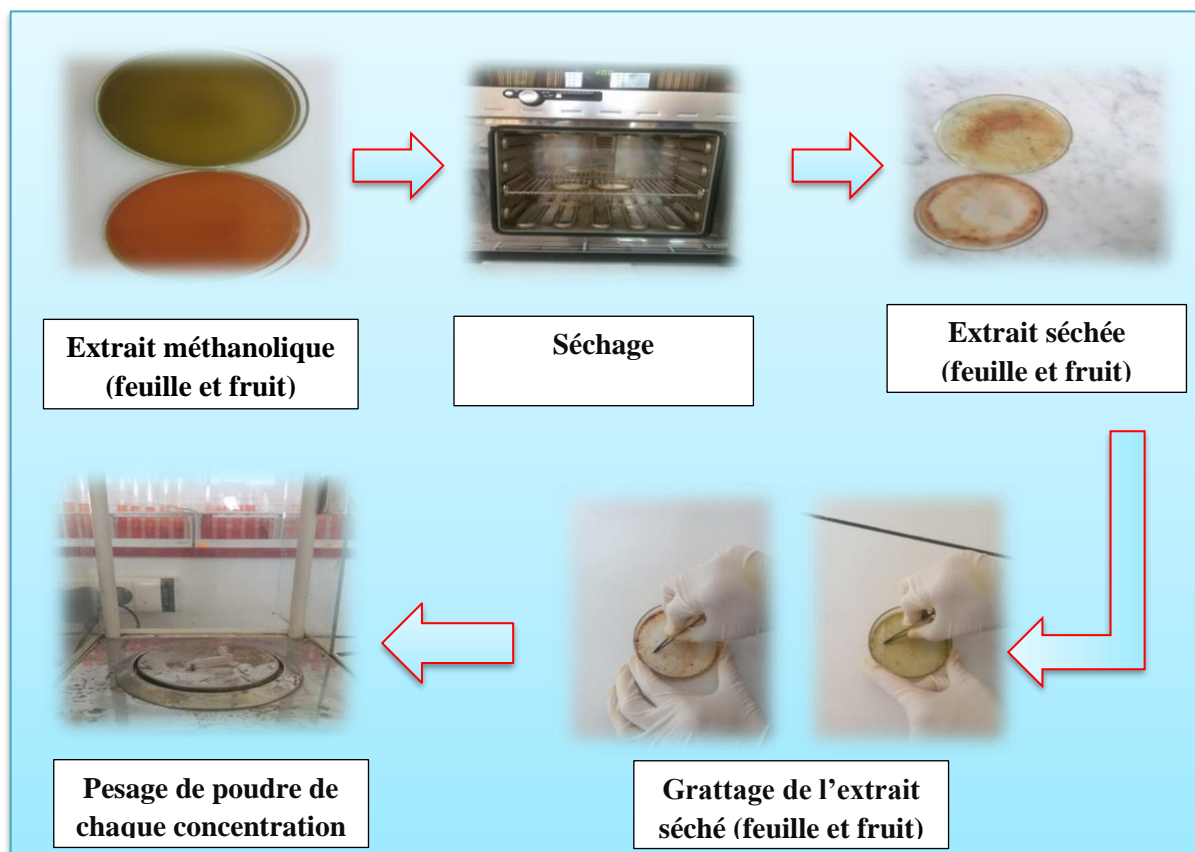


Figure 26 : Représentation schématique des étapes réalisée pour l'obtention d'un extrait poudre.

II.4.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles) *in vivo*

Pour évaluer l'effet anti œdémateux de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L., l'œdème de l'oreille est induit par le xylène selon la méthode de **Rotelli et al (2003)**. La répartition des 18 souris dans 6 lots chacun présente 3 souris comme suit et mentionnée dans la Figure 27.

Lot1 : Souris contrôles négatives reçoivent 0,2 ml d'une solution de NaCl 0.9%.

Lot2 : Souris recevant 500mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot3 : Souris recevant 350mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 4 : Souris recevant 250mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 5 : Souris recevant 50mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 6 : Souris contrôles positives recevant l'indométacine (anti inflammatoire de référence) 25mg/KG PC.

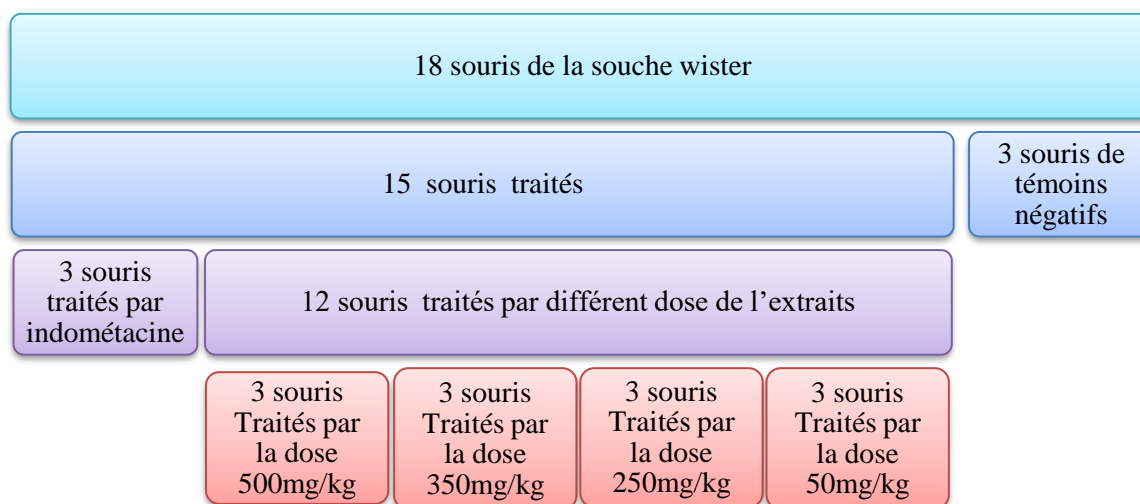


Figure 27 : Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité anti-inflammatoire.

Ces doses prennent respectivement par voie orale une demi-heure avant l'induction de l'œdème.

L'œdème de l'oreille est induit par l'application topique de 30µl de xylène sur la face interne de l'oreille droite de chaque souris des six lots à l'aide d'une micropipette après le gavage de l'extrait méthanolique feuilles et fruits. L'épaisseur de l'oreille est mesurée avant et une demi-heure après l'induction de l'inflammation par un pied à coulisse digital (Delaporteet *al.*, 2004) ces étapes présente dans la figure (28). La différence de l'épaisseur

avant et après l'application du xylène est calculée. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est défini par rapport au groupe témoin selon la formule suivante

$$\text{Inflammation (\%)} = (\Delta \text{ traité} - \Delta \text{ Témoin} / \Delta \text{ traité}) \times 100$$

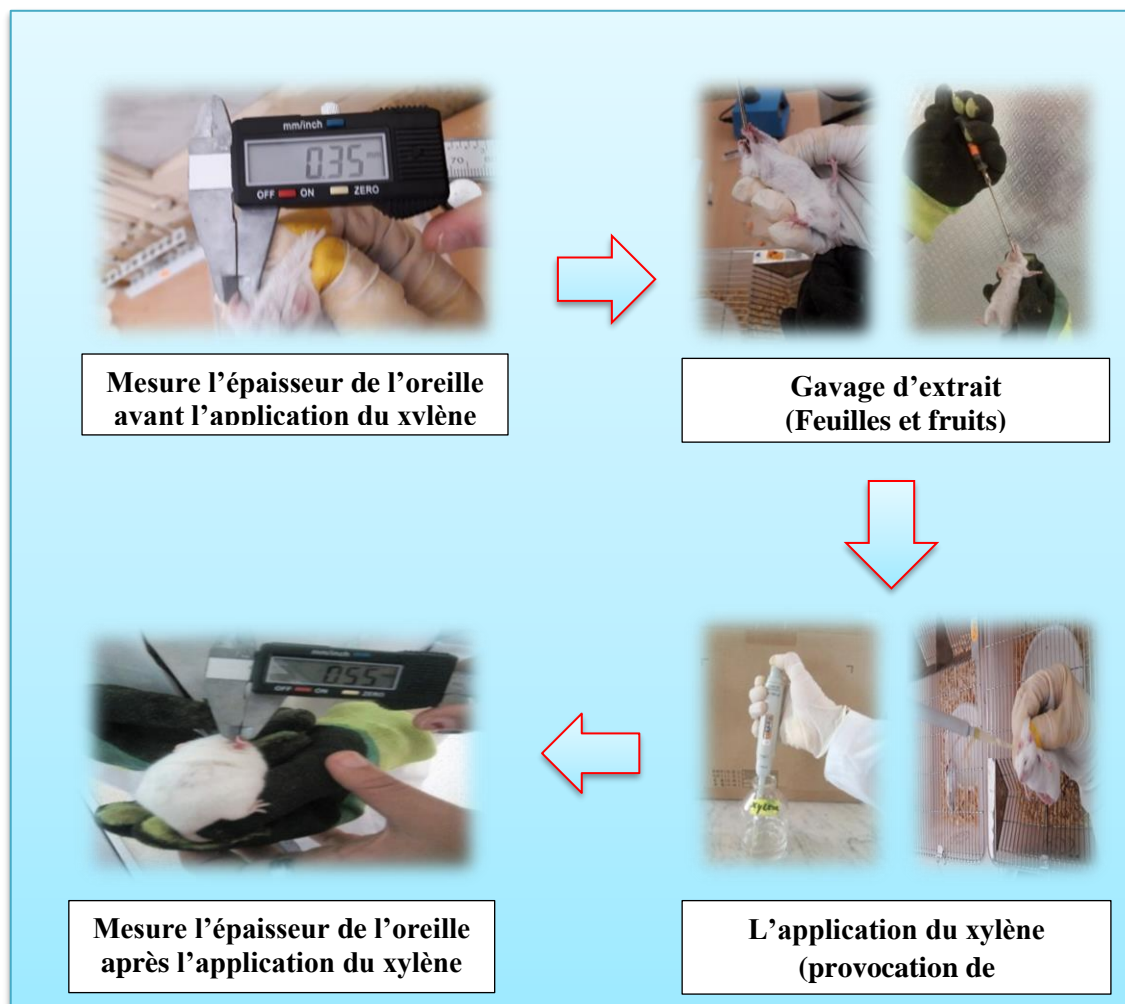


Figure 28: Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité anti-inflammatoire.

II.4.3. Évaluation de l'activité antidiabétique d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles) *in vivo*

II.4.3.1. A court durée

Les souris sont mises à jeun pendant 12 heures avant les expériences. Les substances sont administrées par voie orale. La mesure de la glycémie est effectuée au niveau de la

queue des rats. Après nettoyage de la queue à l'alcool, les rats sont piqués à l'aide d'une fine aiguille, une goutte de sang est récupérée puis déposée sur une bandelette pour lecture de la glycémie à l'aide d'un glucomètre de marque ONTOUCHE VERIO les étapes suivies sont illustrée dans la Figure (29).

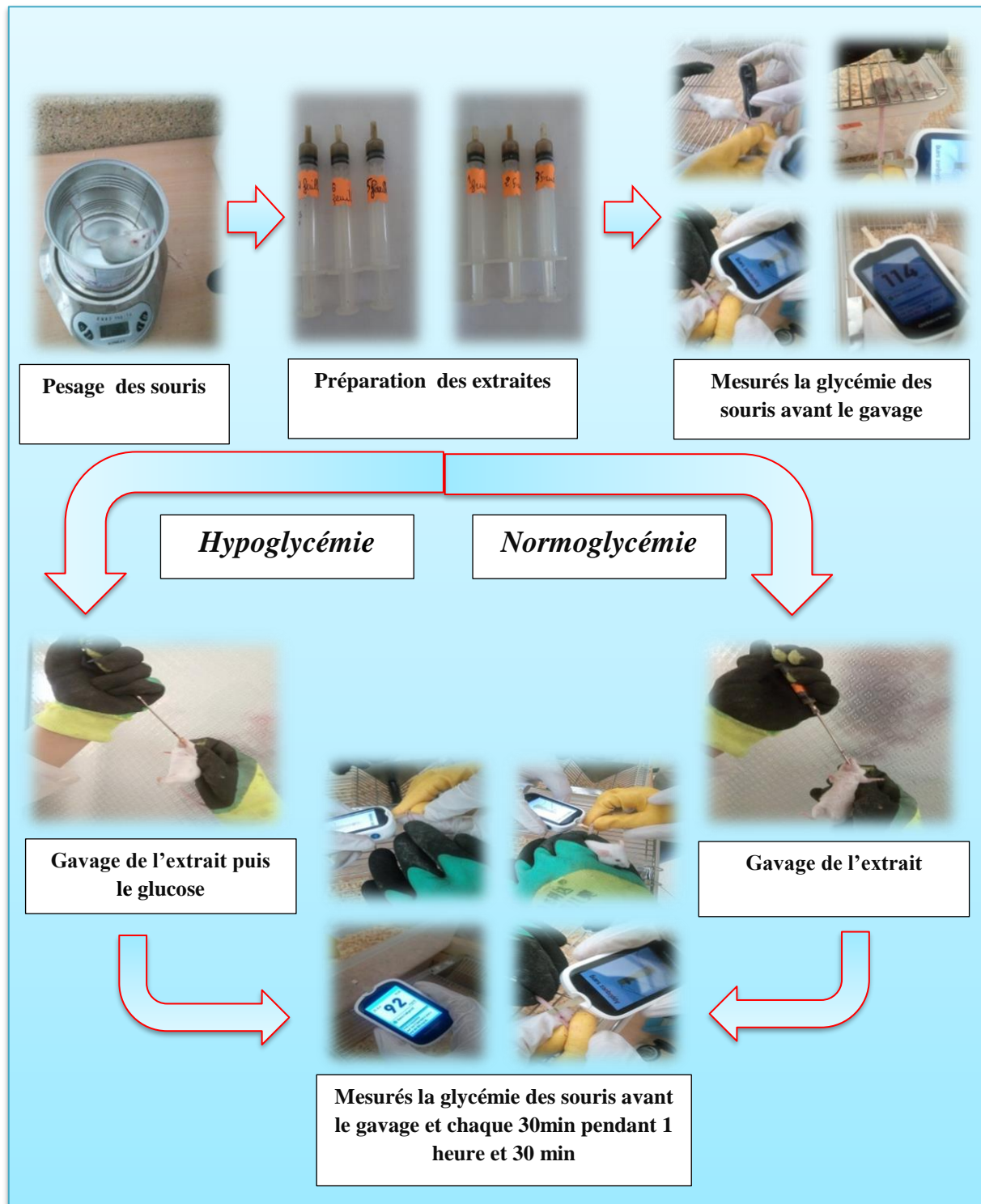


Figure 29 : Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité hypoglycémique et normoglycémique.

• **Effet dose-réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye sur la glycémie de souris normoglycémique**

Pour cette étude, 18 souris sont utilisés, ils sont repartis en 6 lots de 3 souris montrées sur la figure (30).

Lot1 : Souris contrôles négative recevant de l'eau distillée.

Lot2 : Souris recevant 500mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot3 : Souris recevant 350 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 4 : Souris recevant 250 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 5 : Souris recevant 50 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits.

Lot 6 : Souris contrôles positive recevant le Glucophage 10mg/KG PC.

La glycémie est d'abord déterminée juste avant les traitements ; c'est la glycémie initiale (t₀).après le traitement des souris (gavage de l'extrait) la glycémie est mesurée toutes les 30 minutes, pendant 1 heure et 30 min

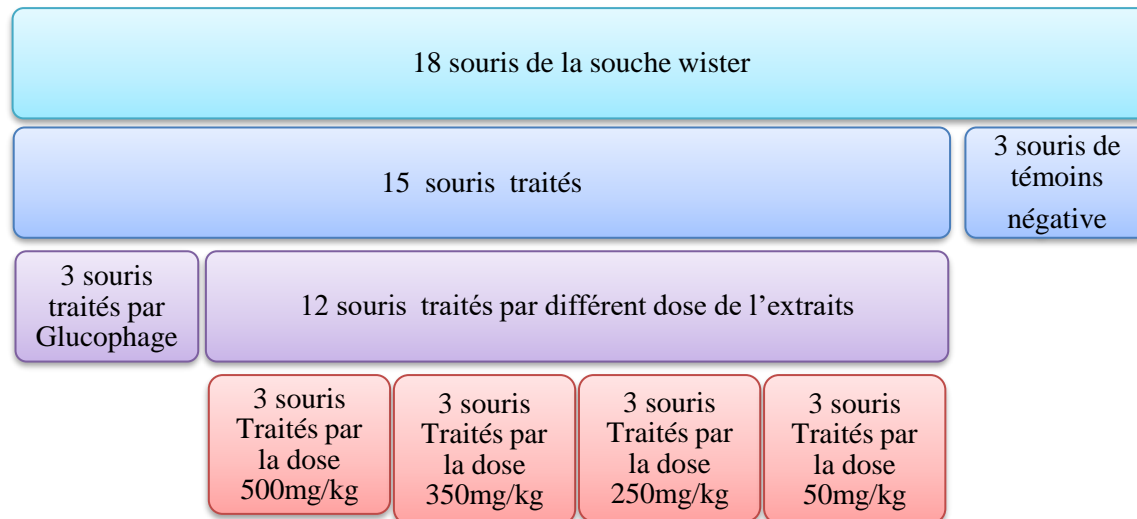


Figure 30: Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité normoglycémique

- **Effet dose–réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye lors du test de tolérance au glucose mesure de la glycémie chez les souris prétraités.**

L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux souris à la dose de 4g / kg de poids corporel. Pour cette étude ,18 souris sont repartis en 6 lots de 3souris représentées dans la Figure (31).

Lot1 : Souris contrôles négative recevant de l'eau distillée et 30 minutes après, 4g/kg PC de glucose.

Lot2 : Souris recevant 500mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits, puis 4g/kg PC de glucose 30 min après.

Lot3 : Souris recevant 350 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits, puis 4g/kg PC de glucose 30 min après.

Lot 4 : Souris recevant 250 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits, puis 4g/kg PC de glucose 30 min après.

Lot 5 : Souris recevant 50 mg/kg de PC de l'extrait frantoye feuilles et fruits, puis 4g/kg PC de glucose 30 min après.

Lot 6 : Souris contrôle positive recevant le glucophage 10mg/KG PC, puis 4g/kg PC de glucose 30 minutes après.

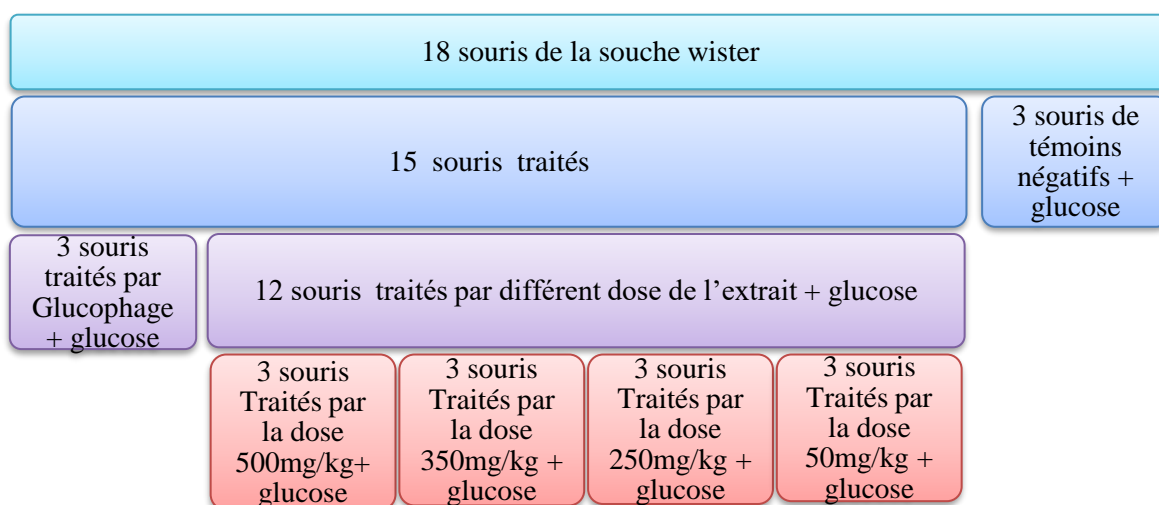


Figure 31 : Répartition des souris selon les extraits utilisés pour l'activité hypoglycémique.

La glycémie des souris de chaque lot est mesurée juste avant l'administration des substances ou de l'eau distillée puis, après le traitement, à des intervalles de 30 minutes, pendant 1 heure et 30 minutes.

II.4.3.2. A longue durée

- **Dosage de la glycémie**

Après 21 jours de gavage, 16 souris sont mis à un test de la glycémie pour évaluer l'effet des polyphénols feuilles et fruits de notre plante *Olea europaea* L.

Les souris sont divisées comme Suits et représenté dans la figure (32)

Lot1 : 4 Souris recevant 500mg/kg de PC de l'extrait méthanolique des feuilles.

Lot2 : 4 Souris recevant 500mg/kg de PC de l'extrait méthanolique des fruits.

Lot3 : 4 Souris contrôle négative recevant l'eau distillée.

Lot4 : 4 Souris contrôle positive recevant glucophage 10mg/KG PC.

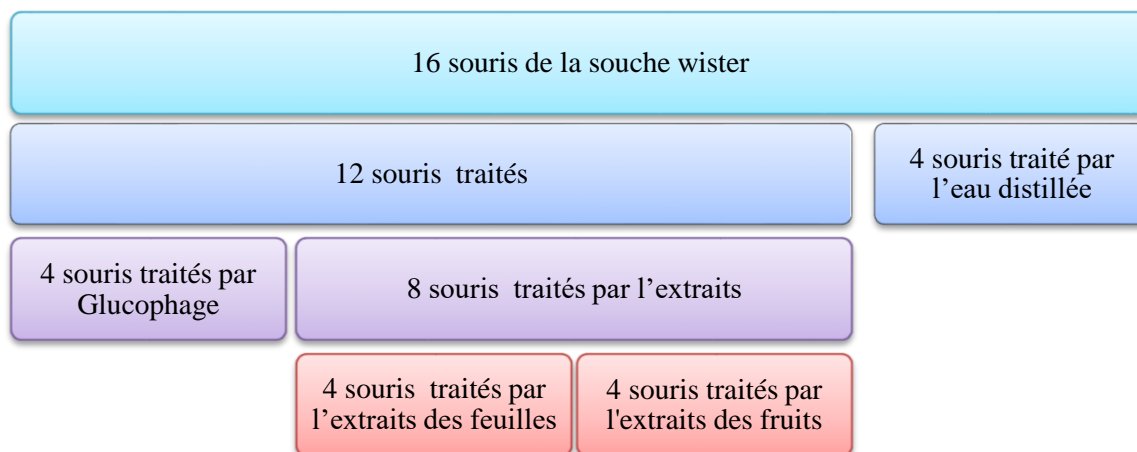


Figure 32 : Répartition des souris selon les extraits utilisés pour le dosage de la glycémie.

Le prélèvement du sang chez les souris fait par la technique de ponction du sinus rétro-orbitaire décrite pour la première fois en 1913, elle est présentée comme une technique fiable, commode et sans danger.

L'animal est maintenu d'une main en décubitus latéral et tenu par la peau du cou, entre le pouce et l'index. La pression du pouce sur le cou, derrière l'angle de la mâchoire, permet de réaliser une compression de la veine jugulaire et donc une stase veineuse vers la tête, favorisant le remplissage du sinus rétro-orbitaire. En effectuant une légère traction sur la paupière supérieure avec l'index, on crée une exophtalmie qui facilite le prélèvement (Samama, 2003).

L'extrémité de la pipette Pasteur héparine est introduite lentement dans l'angle médial ou latéral de l'œil. La progression à travers les tissus est facilitée en imprimant une légère rotation à la pipette. La paroi des vaisseaux est très fragile et dès qu'on atteint le plexus veineux, le sang jaillit dans l'espace périorbitaire et monte par capillarité dans la pipette qu'il faut maintenir horizontale pendant qu'elle se remplit. Il est parfois nécessaire de retirer un peu l'extrémité pour amorcer le flux ou pour obtenir un remplissage plus rapide. Avant de retirer la pipette, il faut relâcher la compression, et le saignement cesse spontanément lorsque la pression oculaire se normalise et que le globe empiète sur le sinus veineux. Si ce n'est pas le cas on peut fermer les paupières et exercer quelques instants une légère pression sur le globe oculaire (Cardone, 2003). (Figure 33) (Annexe 01)



Figure 33 : Prélèvement du sang par la technique de ponction du sinus rétro-orbitaire)

Le sang prélevé est soumis à une centrifugation pendant 20min/5000tr, le sérum obtenu est utilisé dans le mode opératoire illustré dans le tableau VIII ci-dessus. Après mélange et l'incubation de 10 minutes à 37 °C ou 30 min à 20-25 °C. La lecture de la DO est mesurée, la coloration est stable 30 minutes. (Dingeon et Lott, 1975).

Tableau VIII : Mode opératoire de dosage de glucose (Trinder, 1969)

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	10 µl
Echantillon	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

$$\text{Glucose} = \text{D.O Standard} / \text{D.O Echantillon} \times n$$

$$n = 100 \text{ Mg/dl} \quad ; n = 1 \text{g/l} \quad ; n = 5, 56 \text{ mmol}$$

II.4.4. Evaluation de l'activité anticoagulante d'extraits de l'olivier (fruits et feuilles)

L'activité anticoagulante des extraits polyphénoliques des feuilles et fruits de l'olivier a été évaluée *in vitro* par la voie exogène de la coagulation sur un plasma normal déplaqué et à l'aide d'un test global chromométrique; le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation du plasma mis en présence de facteur tissulaire et de phospholipides apportés par un réactif, la thromboplastine qui est préparé par l'agitation délicatement de chaque flacon de lyophilisat par le solvant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène et incubé 15 minutes à 37° C dans un bain marie avant utilisation.

Le TQ converti en "taux de prothrombine" (TP) permet d'évaluer l'activité des facteurs du complexe prothrombinique en référence à un plasma normal. Ce test consiste à mesurer le temps que met à se former un caillot de fibrine à 37°C lorsqu'on ajoute dans le plasma un excès de thromboplastine ou facteur tissulaire en présence de calcium. (Amandine, 2009).

Le prélèvement du sang d'un jeune sain ce fait par ponction veineuse franche dans un tube citrate de sodium dont les tubes sont remplis jusqu'à 5 ml à raison de respecter du rapport sang/anticoagulant (1 volume pour 9 volumes du sang), le sang est ensuite Centrifugé pendant 15 minutes à 4000 tr/min pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes.

L'extrait méthanolique des feuilles et les fruits est séché dans une étuve portée à une température voisine de 45°C puis pesé 50mg, 100mg, 150mg afin de préparer notre dilution.

L'effet des polyphénols de l'olivier sur la voie exogène de la coagulation a été évalué selon le protocole décrit par (Athukorala *et al.*, 2007) avec modifications.

Nous avons mis 100 μ l de plasma déjà obtenu dans un tube témoin qui est ensuite incubé à 37°C dans un bain marie durant 2 minutes.

D'autre part, 50 μ l des extraits polyphénoliques dilués sont additionnées à 100 μ l du plasma dans chacun des tubes à analyser qui sont ensuite incubés à 37°C durant un temps optimal de 15 minutes. Après l'incubation, la coagulation a été déclenchée par l'addition de 200 μ l de thromboplastine pré-incubé à 37°C pendant 15 minutes. Le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot fibrineux est alors mesuré manuellement à l'aide d'un chronomètre qui est déclenché dès l'addition de thromboplastine dans les tubes jusqu'à ce que l'on observe la prise en masse du caillot. Les résultats sont exprimés par le temps de coagulation en seconde (s). (Figure 34)

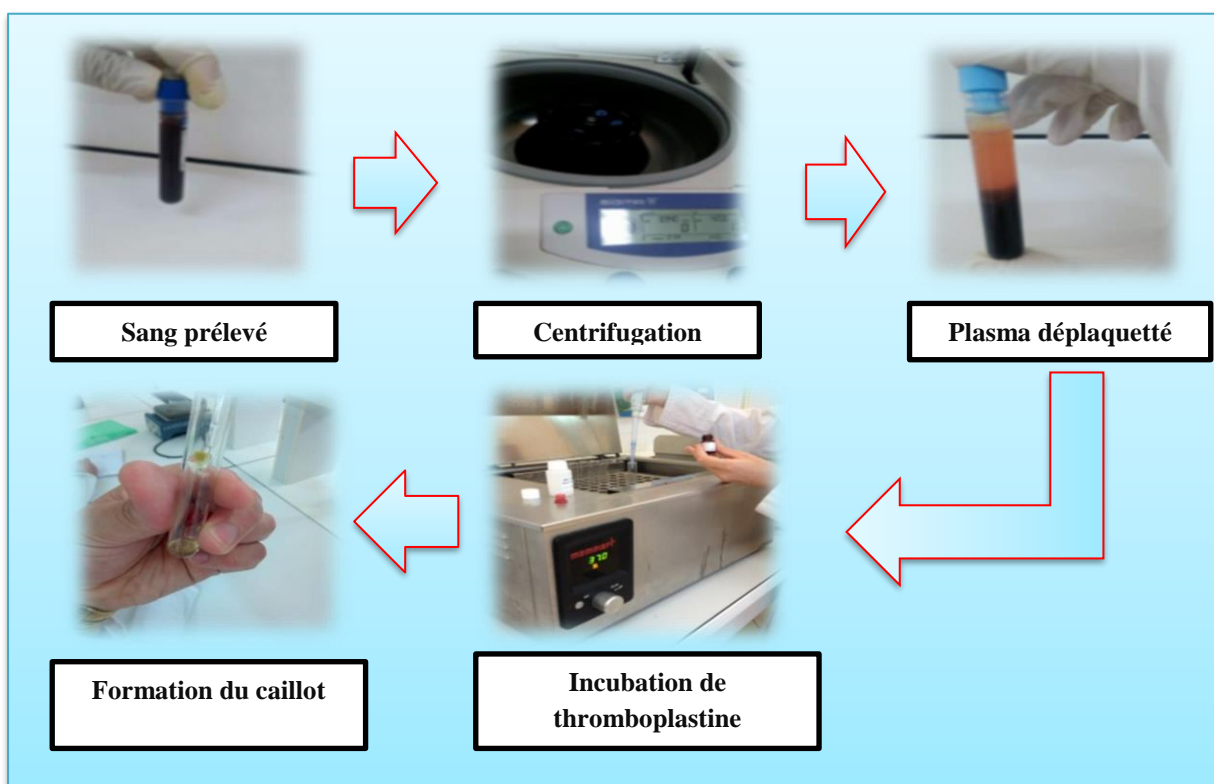


Figure 34: Représentation schématique des étapes réalisées dans l'activité anticoagulante *in vitro*

II.4.5. Analyse biochimique

- **Dosage du cholestérol total**

Pour évaluer l'effet des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. sur le sang des 16 souris administré par l'extrait méthanolique pendant 21 jours

La répartition des souris pour ce test illustré dans la figure (32) seulement le témoin positif (glucophage) est substitué par les comprimés statins dose 10mg/KG PC qui ont un effet sur l'abaissement de taux de cholestérol de sang.

Le mode opératoire est illustré dans le tableau IX ci-dessus. Après mélange et incubation pendant 05min à 37°C, les absorbances sont lues à 505nm et la couleur est stable pendant au moins 60 minutes. La mesure se fait à l'aide d'un spectrophotomètre après l'ajustement de zéro sur le blanc réactif. (Trinder P., 1969;Richmond, 1973).

Tableau IX : Mode opératoire dosage du cholestérol total (Fasce, 1982).

	Blanc	Standard	Echantillon
R (ml)	1.0	1.0	1.0
Standard (µl)	10
Echantillon (µl)	10

Le taux du cholestérol total est calculé selon la formule suivante

$$\text{Le facteur de conversion : mg/dL} \times 0.0258 = \text{mmol/L.}$$

$$(\text{A échantillon} / \text{A standard}) \times 200 = \text{mg/dL de cholestérol dans l'échantillon.}$$

III. Analyses statistiques

Les résultats, présentés sous forme des courbes ou des histogrammes ou des tableaux, ces derniers ont été réalisés par le logiciel Excel 2010. Et les analyses statistique sont été réalisées par le logiciel SPSS (version 24). Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne \pm écart-type SD. La différence entre les différents paramètres est déterminée par le test ANOVA à un critère suivie du test de la Corrélation pour les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification. Les valeurs de $p \leq 0.05$ sont considérées statistiquement significative.

Chapitre 02

Résultats et discussion



I. Résultats et discussion de la biochimie de l'olivier

I.1. Résultats et discussions des analyses qualitatives des composés phytochimique (Screening phytochimique)

La réalisation des tests a pour but de révéler les différentes familles bio actives de substances existantes dans les feuilles et fruits de l'olivier (polyphénols, saponosides, flavonoïdes, composés réducteurs, alcaloïdes, tanins, coumarines...) en se servant des réactions qualitatives de caractérisation. Ces dernières reposent sur des phénomènes de précipitation ou de complication avec formation des complexes insolubles ou des colorations par des réactifs spécifiques à chaque catégorie de composés.

Les résultats des tests phytochimiques effectués sur les feuilles et les fruits d'*Olea europaea* L. épuisés par l'eau et l'méthanol sont regroupés dans le tableau X.

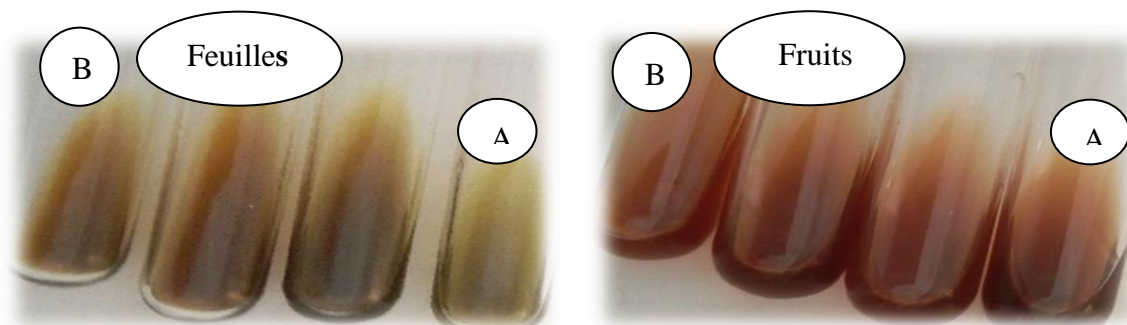
Tableau X : Résultats des tests phytochimiques effectués sur les extraits hydro-méthanolique des fruits et feuilles d'*Olea europaea* L. Var frantoye.

Organes Tests	Feuilles	Fruits
Quinones libres	++	++
Anthraquinones	+	+
Flavonoïdes	++	+
Tanins	++	+++
Saponines	+++	+
Triterpènes	+++	++
Coumarines	+	+
Composé phénolique	+++	+++
Anthocyanes	-	-
Alcaloïdes	-	+
Glycosides	-	-

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

- **Quinones libre**

Le test de quinones a montré que les deux organes feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. Variété frantoye contiennent des teneurs considérables en quinones. Les résultats de ce test sont représentés dans la figure suivante (35).

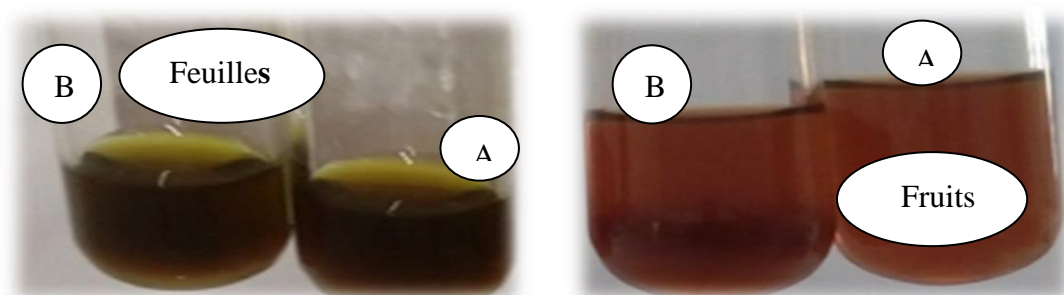


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 35 : Résultats de test des quinones libres des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Anthraquinones**

L'étude phytochimique des anthraquinones montre que les deux organes (feuilles, fruits) de la variété frantoye contiennent une faible teneur en anthraquinones. Ces résultats de ce test sont présentés dans la figure (36).

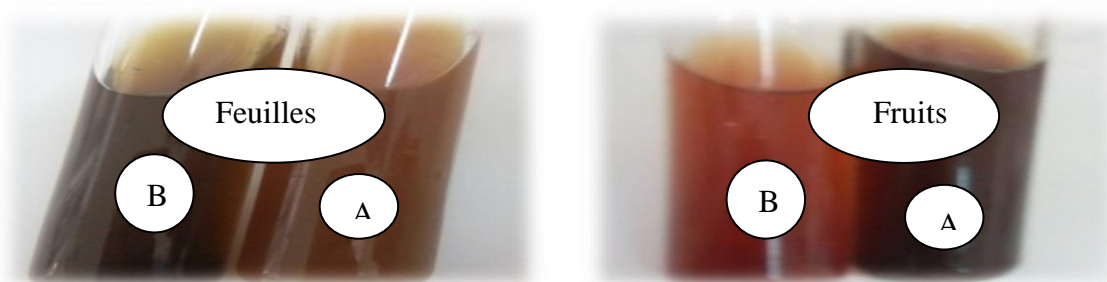


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 36 : Résultats de test des Anthraquinones des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Flavonoïdes**

Les tests phytochimiques effectués sur les différents organes (feuilles, fruits) de la plante étudié ont élucidé que les feuilles contient un moyen teneur tandis que les fruits sont présente une faible teneur en flavonoïdes. Les résultats de test flavonoïde sont représentés dans la figure suivante(37).

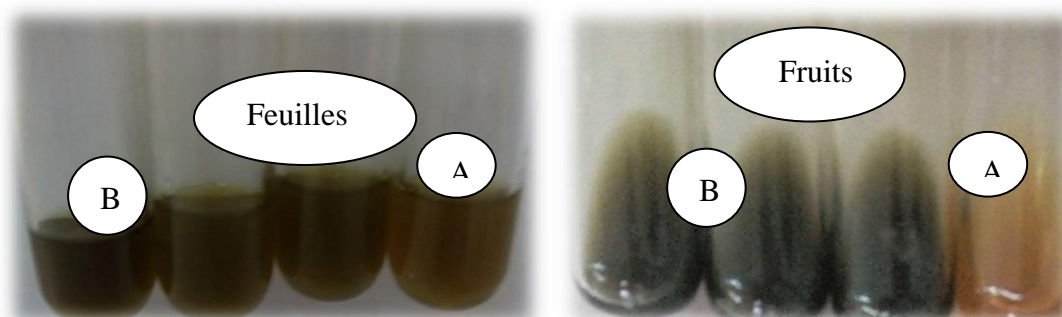


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 37 : Résultats de test des flavonoïdes des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Tanins**

Dans les fruits nous remarquons que la teneur en tanin est élevée par rapport aux feuilles, Les résultats de test tanins sont illustrés dans la figure suivante (38).

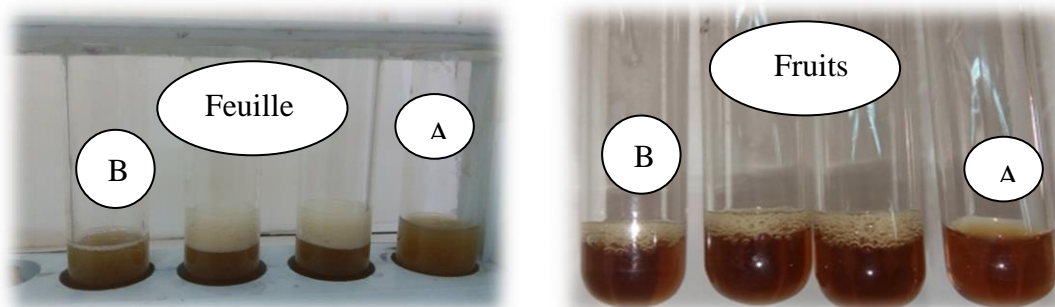


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 38 : Résultats de test des tanins des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Saponines**

Les résultats des tests physicochimiques ont montré que les saponosides sont très abondant dans les feuilles et une faible chez les fruits du var frantoyo. Les résultats sont présents dans la figure suivante (39)

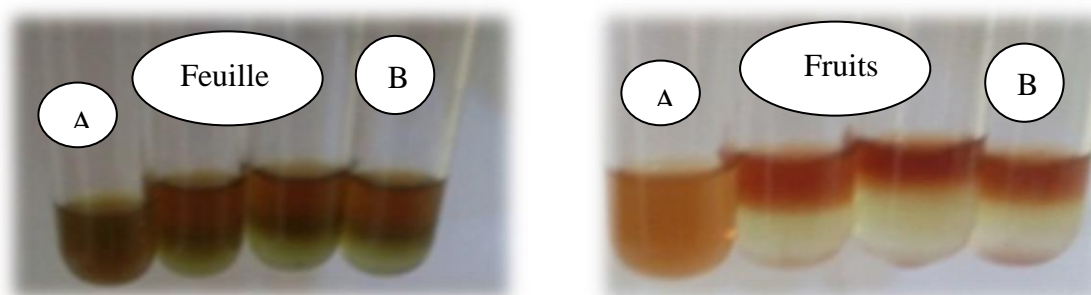


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 39 : Résultats de test des Saponines des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Triterpènes et stéroïdes**

Les triterpènes et stéroïdes existent dans les deux parties de la plante. Ils sont importants dans les feuilles par rapport aux fruits. Les résultats de ce test sont illustrés dans la figure (40).



A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

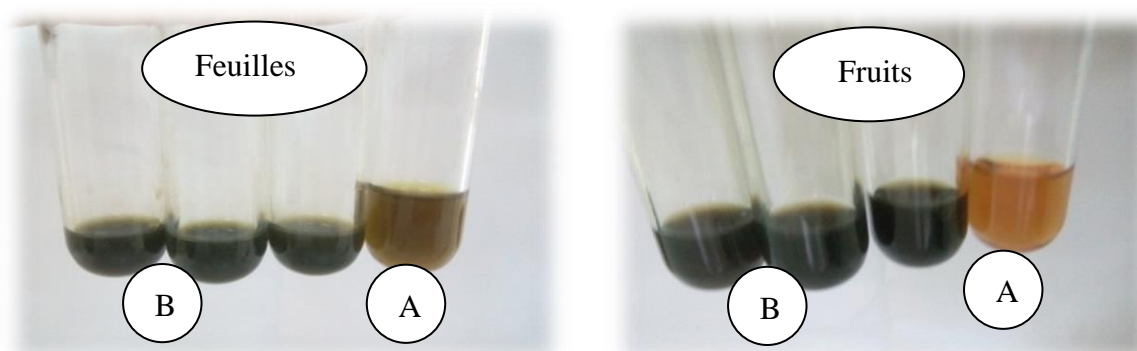
Figure 40: Résultats de test des triterpènes et stéroïdes des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Coumarines**

On a remarqué la présence des fluorescences dans les feuilles et les fruits ce qui révèle la présence de coumarines dans les fruits et les feuilles d'*Olea europaea* L.

- **Composés phénolique**

Concernant les Composés phénoliques on remarque que les deux organes d'études de notre plante *Olea europaea* L sont riches en composé phénolique. Les résultats de ce test sont représentés dans la figure (41).

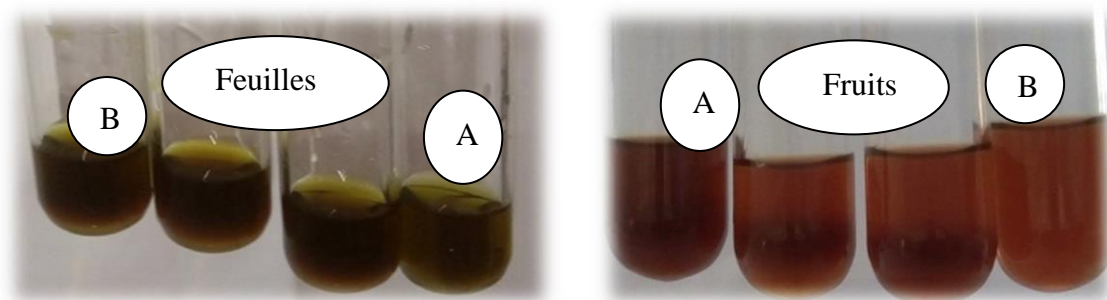


A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 41: Résultats de test des Composés phénolique des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Anthocyanes**

Les résultats de ce test ont montré l'absence des anthocyanes dans les feuilles et les fruits d'*Olea europaea* L .var frantoye .ces résultats de ce test sont présentés dans la figure suivante (42).



A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 42: Résultats de test des anthocyanes des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Alcaloïdes**

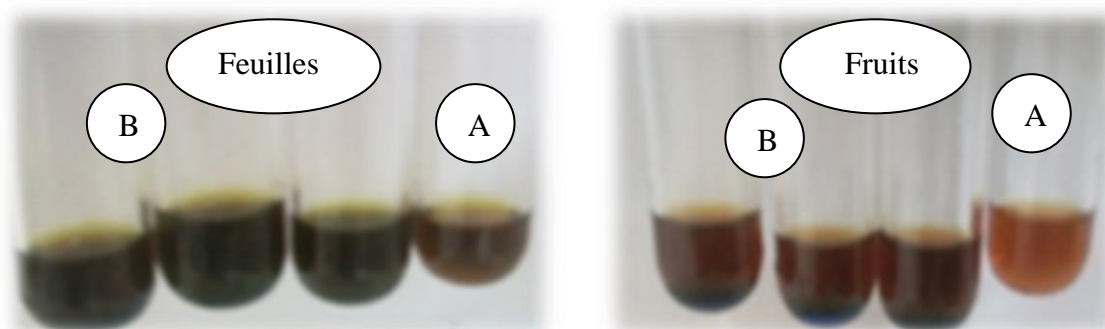
Nous avons remarqué l'absence des alcaloïdes dans les fruits de notre plante, tandis que les alcaloïdes sont présents chez les feuilles, ces résultats sont représentés dans la figure suivante (43).



Figure 43: Résultats de test des alcaloïdes des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Glycosides**

L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des glycosides. Nous avons noté que les fruits et les feuilles de notre plante sont pauvres en glycosides. Les résultats de ce test sont représentés dans la Figure(44).



A : Tube témoin ; B : Tubes réactifs

Figure 44: Résultats de test des glycosides des feuilles et fruits de l'olivier.

- **Discussion des analyses qualitatives des composés phytochimique**

L'olivier est une espèce largement cultivée dans le bassin méditerranéen depuis le plus haute antiquité. Les propriétés médicinales de l'olivier sont attribuées aux feuilles et fruits qui font aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches scientifiques. En effet, ses utilisations en phytothérapie remontent à très loin dans l'histoire. L'olivier est considéré donc comme étant une plante aromatique et médicinale réservoir de composés naturels aux effets bénéfique (**Benhayoun et Lazzeri, 2007**).

De ce fait, nous nous sommes intéressés à révéler ses principaux constituants biochimiques et évaluer ses activités anti-inflammatoire, anti diabétique, anti coagulante et des analyses biochimiques (cholestérol et glucose) de l'extraits méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L.

Les résultats de l'analyse phytochimique qualitative ont mis en évidence la présence de quinones libres , anthraquinones , flavonoïdes , tanins, saponines , triterpènes (stérols) , coumarines , composé phénolique et l'absence des anthocyanes et les glycosides chez les deux organes feuilles et fruits. Nous avons aussi noté la présence des alcaloïdes seulement chez les fruits.

Les plantes ont développé au cours de l'évolution des substances (principes actifs) avec des fonctions différentes, cela peut être un moyen de défense contre des parasites ou microorganismes, une technique pour empêcher la croissance d'autres plantes à proximité et donc lui assurer une bonne nutrition, un moyen de croissance ou pour le renouvellement

de l'espèce. Ces principes actifs ont de plusieurs activités, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable (Green, 2002).

Selon (Bruneton, 2009), les saponines sont des détergents alors on les trouve dans la plante pour la protéger, également les tanins sont des polyphénols qui ont un effet antioxydant fondamental, en plus de cet effet fondamental les tanins possèdent des propriétés anti tumorales, antivirales et antibactériennes (Mnasri et al., 2013).

Les flavonoïdes sont des pigments jaunes, leur fonction dans les fleurs est de fournir des couleurs attirant pour les pollinisateurs (Middleton et Chithan, 1993; Harborne et Williams, 2000). Dans les feuilles, les flavonoïdes favorisent le suivi et la protection de la physiologie des plantes, contre les pathogènes fongiques et rayonnement UV-B (Harborne et Baxter, 1999 ; Harborne et Williams, 2000). En outre, les flavonoïdes sont impliqués dans la photosensibilisation, le transfert d'énergie, les actions des hormones de croissance des plantes et des régulateurs de croissance, le contrôle de la respiration et de la photosynthèse, morphogénèse et détermination du sexe (Middleton et Chithan, 1993 ; Harborne et Baxter, 1999), ils peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé en raison de leurs propriétés antioxydantes et leur rôle inhibiteur à divers stades de développement de la tumeur, l'apport de flavonoïdes a été inversement associé aux maladies cardiovasculaires (Hollman et Katan, 1999, Kyungmi et al., 2008), et en plus ils ont un effet antidiabétique (Babu et al., 2013).

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés, qui doivent leur activité pharmacologique au groupe aminé qu'ils contiennent en permanence. (Bruneton, 2009). Selon Sarni-Manchado et Cheynier (2006) leurs principes actifs sont connus par leurs effets toxiques et qui peuvent cependant être utilisés à faibles doses dans une optique thérapeutique, font partie de la famille des alcaloïdes. (Koth, 2007). Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémisante sur différents modèles d'animaux, l'extrait d'*Olea europaea* L possède une activité hypoglycémisante in vivo et in vitro. Le mode d'action est dû à l'inhibition de l' α -glucosidase (Patel et Mishra, 2012).

Les anthocyanes sont des molécules non stables, la présence de ces molécules dépend de l'acidité du milieu et les stades phénologiques de la plante, ces molécules sont rarement présentes dans les tissus des végétaux en pleine maturité, leur forte concentration

est dans les très jeune fruits, ce qui explique l'absence de cette molécule dans les deux organes (feuilles et fruits) notre variété qui a été prélevé en pleine maturation (**Kyungmi et al., 2008**).

La présence de flavonoïdes, de tanins, de stérols, de triterpènes, de coumarines, de quinones libres, de saponosides et de composés réducteurs est confirmée par les résultats de (**Kaskoos, 2013**) mais notre résultat constaté l'absence des glucosides (composée réducteur) aussi les résultats de (**Nahal Boudierba et al., 2012**), qui ont mentionné l'absence de tanins, ces deux études ont signalées l'absence des anthocyanes et les alcaloïdes, ce dernier est présente seulement chez notre feuille.

Nos feuilles sont riche en quinones libres, anthraquinones, flavonoïdes, tanins, saponines, triterpènes (stérols), coumarines, composé phénolique et les alcaloïdes et pauvre en anthocyanes et les glycosides, ces résultats sont semblables à ceux obtenus par (**Edrah et Kumar, 2012**) qui ont signalé la présence de certains composés (tannins, saponines et flavonoïdes). **Dada (2013)** et **Malik (2015)** ont signalé l'absence des Saponines. (**Nahal Boudierba et al.2012**) ont signalé l'absence des tanins. (**Kaskoos 2013**) a indiqué la présence des alcaloïdes dans les feuilles ce qui confirme notre résultat.

Une étude phytochimique sur les feuilles d'*Olea europaea* L. réalisé par (**Himour et al., 2016**) mis en évidence la présence de flavonoïdes, de tanins et de stérols en quantités importantes, les coumarines, les quinones libres, les terpénoïdes, les saponosides et ces résultats est-on accord avec nos résultats. Ils ont montré aussi l'absent des alcaloïdes et les triterpènes qui sont présentes chez notre extrait.

Nos fruits sont riche en quinones libres, anthraquinones, flavonoïdes, tanins, saponines, triterpènes (stérols), coumarines et composé phénolique et sont pauvre en anthocyanes, les glycosides et les alcaloïdes.

Sánchez Casas et al., (2004) ont signalé la présence des triterpènes dans l'huile d'olive. (**Grati Kamoun, 2007** ; **Mnasri et al., 2013**) ont montré que la majorité des variétés de l'olivier présentent des huiles très riches en composés phénoliques. (**Celik et al., 2014**) ont signalé la présence des flavonoïdes dans les fruits de l'olivier, (**Gherib, 2015**) a signalé l'absence des saponines et alcaloïdes dans les fruits d'oléastre toutes ces études sont ont accord avec nos résultats

D'après (**Japon-Lujan et al., 2006**) les fruits de var frantoye révélé une richesse en tanins cathéchiques, anthocyanes et terpènes et stérols et les fruits de la variété rougette en tanins galliques, anthocyanes et flavonoïdes et l'absence d'alcaloïdes et saponosides pour les deux variétés ce qui confirme nos résultat.

De même, (**Zaruelo et al. 1991**) ont signalé que les fruits d '*Olea europaea* sont riche en triterpènes, flavonoïdes, sécoiridoïdes dont l'oleuropéoside et en phénols ces résultats confirmé que l'on obtient

Un travail réalisés par (**Bruneton, 1999**) a élucidé la présence des Flavonoïdes, Tanins, Saponosides, Stérols et Stéroïdes, Anthraquinones, Coumarines, ils sont signalés l'absence des Anthocyanes et les Alcaloïdes dans les fruits, tiges, grains et feuilles respectivement chez les deux variétés frantoye et Sigoise ce qui confirme nos résultat

Ces résultats montrent la richesse des fruits et feuilles de l'*Olea europaea* L. en certains principes bioactifs, on pourrait déduire qu'ils ont des effets bénéfique sur la santé tels que : antibactérienne, antioxydants, anti-tumoral et prévention des maladies cardiovasculaires. En comparant avec la littérature (**Mnasri et al. 2013**), nos résultats sont en bon accord avec les recherches qui ont montré que les feuilles et les fruits de notre variété est riche en polyphénols.

Selon nos résultats les rendements d'extraction varient de 52.58 % MS pour les feuilles et de 20.44 % MS pour les fruits, les teneurs que nous avons trouvés sont en accord avec certaines sources de référence tel que (**Mylonaki et al., 2008**) qui ont assuré que la teneur en matière extraite peut dépasser les 25% de matière sèche .la teneur des feuilles et fruits d'oliviers en composés bioactives change selon son l'origine(la variété cultivée) , conditions climatiques, le mode et la dure de séchage, le temps et les types de solvants d'extraction et les conditions de stockage et plusieurs autre facteurs comme la période de récolte et le degré de maturité aussi l'exposition à la chaleur et à la lumière (**Altiok, 2010**).

I.2. Résultats et discussions des analyses quantitatives des composées phytochimique

- **Rendement d'extraction**

Le rendement d'extraction des extraits des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L a été calculé, les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau XI

Tableau XI : Résultats des rendements d'extraction des extraits des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L.

Organes	Rendement d'extraction (%)
Feuilles	52.58
Fruits	20.44
Signification	0,000

Les résultats mentionnés dans ce tableau ont montré que la variété frantoye est riche en différents composant biochimique.

Selon les résultats de rendement d'extraction on peut dire que les feuilles on des teneurs élève en polyphénols 52.58% par apports aux fruits qui contient 20.44%.

L'analyse de la variance à un critère révèle l'existence d'un effet très hautement significative ($P = 0,000$) entre le rendement d'extraction dans les deux organes de frantoye (fruits et feuilles) (**Annexe 04**).

- **Teneur en phénols totaux**

L'étude quantitative de l'extrait brut méthanolique au moyen des dosages spectrophotométriques, avait pour objectif de la détermination des teneurs totale des polyphénols. Une courbe d'étalonnage de l'acide gallique à différentes concentration a été tracée pour cette objective figure (45). Des mesures de densité optique pour chaque extrait se sont réalisées à 760 nm.

Les quantités des polyphénols correspondantes ont été rapportées en μg équivalent acide gallique par g du poids sec, sont déterminées par une équation de type : $y = a x + b$

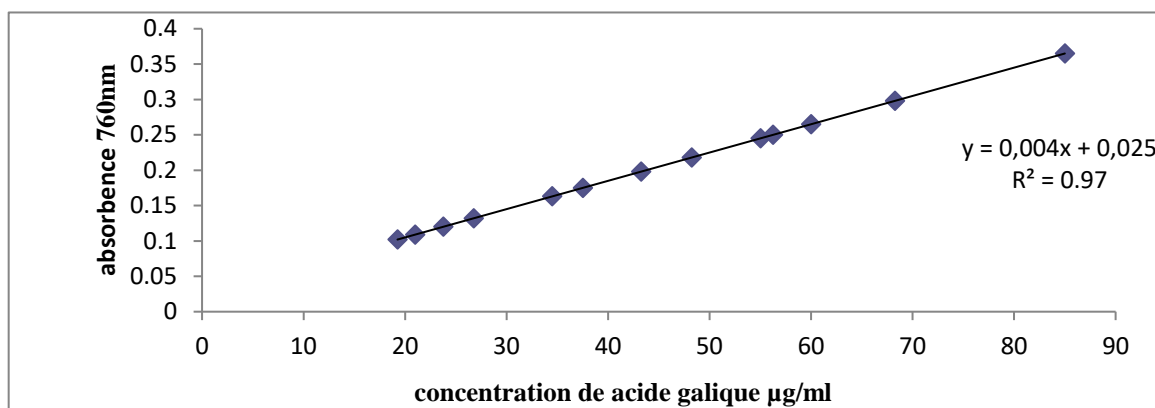


Figure 45: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

Les résultats obtenus pour les teneurs en phénols totaux dans l'extrait des fruits et feuilles de la variété frantoye sont regroupés dans le tableau XII.

Tableau XII: Teneur en phénols totaux dans l'extrait des fruits et feuilles (mg EAG /kg de poids sec).

Organes	Feuilles	Fruits	Signification
Teneur en phénols totaux dans (mg EAG/Kg MS)	676,66 \pm 0,02	479,16 \pm 0,01	0.008

(Moyenne \pm SD de trois mesures).

Les résultats mentionnés dans ce tableau montrent que l'extrait des feuilles représente le teneur le plus élevée en polyphénols (676,66 mg EAG/kg MS) que les fruits (479,16 mg EAG/kg MS).

L'analyse de la variance à un critère révèle l'existence d'un effet hautement significative ($P = 0,008$) entre la teneur en phénols totaux dans deux organes de frantoye (fruits et feuilles) (**Annexe 04**).

Une corrélation hautement significative ($R^2 = 0,913^*$) entre le rendement d'extraction et la teneur en polyphénol totaux de l'extrait méthanolique de l'olivier (**Annexe 05**).

- **Teneur en flavonoïdes**

Des dosages spectrophotométriques ont été effectués à partir des extraits méthanolique des feuilles et fruits de l'olivier afin de déterminer la teneur totale en flavonoïdes.

Un courbe étalonnage figure (46) a été tracée avec la quercitrine à une longueur d'onde 430 nm.

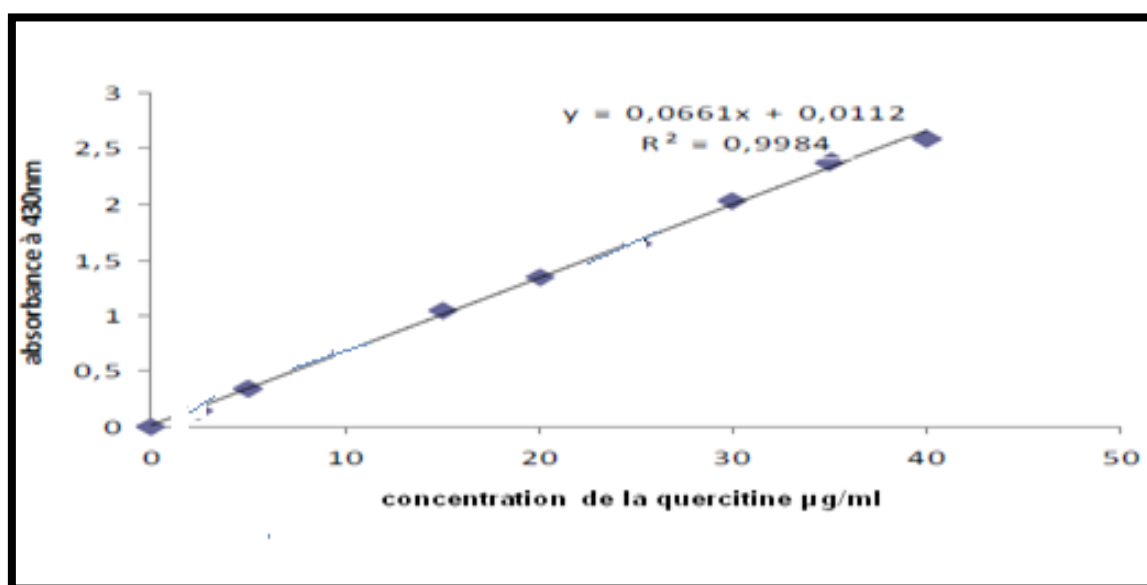


Figure 46: Courbe étalonnage de la quercitrine

Les résultats obtenus pour les teneurs en flavonoïde dans l'extrait des fruits et feuilles d'*Olea europaea* L. de la variété frantoye sont représentés dans le **Tableau XIII**.

Tableau XIII: Teneur en flavonoïde dans l'extrait des fruits et feuilles (mg Qur /mg de poids sec).

Organes	Feuilles	Fruits	Signification
Teneur en flavonoïde dans (mg Qur /mg de poids sec)	27,30 ± 0,02	16,05 ± 0,01	0.003

(Moyenne ± SD de trois mesures).

Les résultats illustrés dans ce tableau exposent que l'extrait des feuilles représente le teneur le plus élevé en flavonoïde (27,30 mg Qur /mg de poids sec) que les fruits (16,05 mg Qur /mg de poids sec).

L'analyse de la variance à un critère (AVI), il se dégage des différences hautement significatives ($P = 0.003$) entre les teneurs en flavonoïdes dans les deux organes feuilles et fruits (**Annexe 04**).

Les extraits méthanolique des feuilles et fruits de l'olivier dégage une corrélation très hautement significative ($R^2 = 0,926^{**}$, $0,951^{**}$) entre la teneur en flavonoïde avec de la teneur en polyphénol totaux et le rendement d'extraction respectivement(**Annexe 05**).

- **Teneur en tanin**

Des dosages spectrophotométriques ont été effectués à partir des extraits méthanolique des feuilles et fruits de l'olivier afin de déterminer la teneur totale en tanins.

Un courbe étalonnage a été réalisée avec Mimoza à une longueur d'onde 580 nm figure 47.

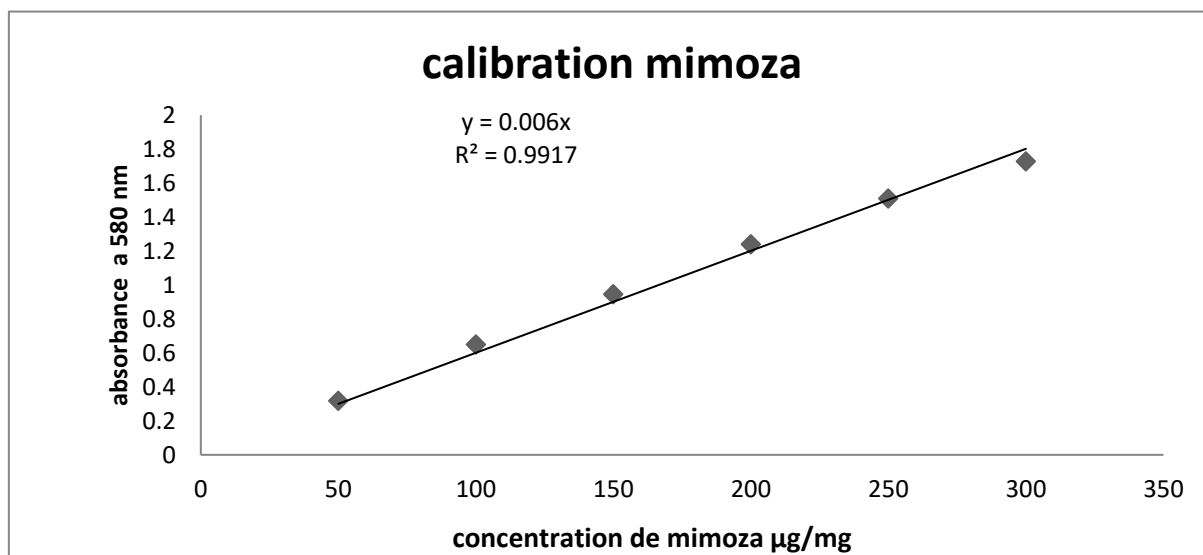


Figure 47 : Courbe étalonnage de Mimoza

Nos résultats pour les teneurs en tanin dans l'extrait des fruits et feuilles d'*Olea europaea* L. de la variété frantoye sont indiqués dans le tableau XIV.

Tableau XIV: Teneur en tanin ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de poids sec de feuilles et fruits).

Organes	Feuilles	Fruits	Signification
Teneur en tanin ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de poids sec de feuilles et fruits)	107,77 \pm 0,00	96,66 \pm 0,00	0,024

(Moyenne \pm SD de trois mesures).

Les résultats illustrés dans ce tableau pour les teneurs en tanin dans l'extrait des fruits et feuilles d'*Olea europaea* L. de la variété frantoye montrent que l'extrait des feuilles continuellement représente le teneur le plus élevée en tanin (107,77 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de poids sec) par rapport à les fruits (96,66 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de poids sec).

L'analyse de la variance à un critère (AVI), se dégage des différences significatives ($P = 0,024$) entre les teneurs en tanin dans les deux organes feuilles et fruits (**Annexe 04**).

Concernant la corrélation entre la teneur en tanin avec celui de des polyphénols totaux et le rendement d'extraction on peut remarquer une corrélation significative respectivement ($R^2 = 0,900^*$) et ($R^2 = 0,857^*$) pour les deux paramètres (**Annexe 05**).

- **Discussion des analyses quantitatives des composées phytochimique**

Plusieurs études se sont intéressées à la quantification des polyphénols dans les extraits de l'olivier, notre étude a révélé que l'extrait méthanolique des feuilles présente une quantité de (676,66 mg /Kg) en polyphénol tandis que sa teneur chez les fruits est (479,16 mg/Kg).

Une étude similaire réalisée par (**Bisset, 2011**) a montré que trois variétés de l'olivier (Chemlal, Ferkani et Tabelout) de l'Est Algérien (Batna) possèdent un contenu en polyphénols de 191,929 ; 266,488 et 293,186 mg/kg ces résultats sont inférieurs à nos résultats.

Les teneurs en polyphénols totaux enregistrées pour notre variété frantoye sont relativement supérieures de celles des variétés italiennes étudiées par (**Tura et al. 2007** ;

Baiano et al., 2009), pour lesquelles les teneurs oscillent entre 115 à 377 mg/Kg et entre 133,68 à 322,18 mg/Kg respectivement. **Ocakoglu et al. (2009)** ont signalé des teneurs qui oscillent entre 75,46 et 333,37 mg/Kg pour des variétés turques. Nos variétés sont beaucoup plus riches en polyphénols totaux que les variétés tunisiennes (Chemlali et frantoye 18,2 à 162,8 mg/Kg) et les variétés espagnoles (entre 37,2 et 93,2 mg/Kg) analysées respectivement par (**Dhifi et al., 2006 ; Ceci et Carelli, 2007**).

Dabbou et al., (2011), trouvaient une teneur de (340,17mg/Kg) et (832,95mg/Kg) sur deux variétés frantoye tunisienne et algérienne respectivement ces résultats sont proche a nos résultats. **Baccouri et al., (2009)** concluent que les facteurs génétiques influencent la qualité de l'huile de l'olive principalement la composition phénolique.

Certains auteurs ont étudié les teneurs en polyphénols de l'olivier ont montré que les feuilles de l'olivier sont plus riche en composés phénoliques bioactifs que les fruits et l'huile d'olive (**Caponio et al., 2001 ; Lalas et al., 2011**), également que la présence des composés phénoliques est major dans les feuilles de l'olivier par rapport aux autres organes (**Benavente Garcia et al., 2000; Japon-Lujan et al., 2006; Altiok et al., 2008**). Ces résultats confirment nos résultats pour que les feuilles de l'olivier aient présenté une teneur en polyphénols élevé par rapport aux fruits. Les teneurs en composés phénoliques dans les feuilles de l'olivier varient selon la variété et la zone d'étude, (**Altiok et al., 2008**) . selon **Mylonaki et al., (2008)** elle peut dépasser les 250 mg/g de matière sèche.

Montedoro et al., (1992), ont classé des variétés selon leur teneur en polyphénols totaux comme suit : Variétés présentant une teneur faible (50-200ppm); Variétés présentant une teneur moyen (200-500ppm); Variétés présentant une teneur élevé (500-1000ppm). D'après cette classification nos extraits seraient classés parmi les variétés à teneur élevée.

Le profil polyphénolique des olives peut varier sous l'influence de divers facteurs parmi lesquels la variété, le climat (température, exposition au soleil, la sécheresse et la salinité...etc.), le degré de maturation (l'olive vert possède plus de polyphénols que l'olive noire) (**Ryan et al., 1999 ; Benwqhi, 2001**), la température et le solvant d'extraction (la température élevée et le solvant constitué de 80% méthanol : eau permet d'obtenir un grand rendement en polyphénols) (**Croteau et al., 2000 ; De Nino et al., 1997**) la méthode d'extraction choisie, les conditions dans lesquelles l'extraction a été

effectuée, l'origine géographique de la plante (Lee et al., 2009) le régime d'irrigation (Larrauri et al., 1996; Romani, et al., 1999; Savarese et al., 2007), aussi que le facteur génétique (Morelló et al., 2004), l'organe de la plante utilisé (Natarajan et al., 2005). Ainsi que la variation de teneurs en polyphénols semble être liée à la zone géographique oléicole (Rotondi et al., 2004 ; Baccouri et al., 2007).

Les travaux de (Baccouri et al. 2007 ; Rotondi et al. 2004 ; Tovar et al. 2002) montrent que au cours de la maturation, l'activité de l'enzyme L-Phénylalanine Ammonia Lyase PAL diminue et l'activité des estérases et des glucosidases augmente (Ben Youssef et al., 2010), entraînant ainsi une réduction des taux des polyphénols totaux. Or, notre récolte a été faite avant la maturation des fruits, ce qui explique cette augmentation en polyphénols par rapport aux autres études. Mais, elle dépende également du profil variétal et de la zone géographique, ainsi, la variation de teneurs en polyphénols semble être liée à la zone géographique oléicole. Généralement les huiles des oliveraies situées en altitude des travaux de (Brenes et al., 2000) se montrent plus riches en phénols (notre cas station de Maazouzi lakhder) que celles des oliveraies des plaines (Savarese et al., 2007).

Silva et al. (2010) confirment qu'après un processus d'ébullition de l'huile d'olive, le taux des composés phénoliques diminue seulement si le traitement thermique dépasse 15 min. Alors que notre traitement n'a pas dépassé ce temps ce travail aussi explique la quantité de polyphénol la plus élevée chez notre extrait feuilles et fruits.

Les feuilles de notre extrait contiennent (27,30 mg Qur /mg de poids sec) des flavonoïdes et (16,05 mg Qur /mg de poids sec) chez l'extrait des fruits.

Un travail réalisé par Faten et al. (2013) sur le dosage quantitatif de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'olivier des deux variétés frantoye et chemlali en Tunisie, ils ont montré que les teneurs en flavonoïdes des feuilles et fruits de la variété frantoye sont (46,427 et 37,706 mg Qur/mg, respectivement) ces résultats sont inférieurs à nos résultats tandis que sa teneur chez la variété chemlali feuilles et fruits (27,053 et 14,796 mg Qur/mg, respectivement) est en accord.

Les résultats des teneurs en flavonoïdes sont en accord avec plusieurs travaux, (Sheikh et Gabr, 2016) ont signalé que la teneur en flavonoïdes dans les feuilles de l'olivier varie selon la méthode d'extraction, et la concentration de solvant, ils ont trouvé TF (25.51mg catéchine /g MS), ces résultats sont inférieurs à nos résultats.

Ben **Salah et al.** (2012) ont trouvé des teneurs en FT dans les feuilles de chemlali (56.75 à 125.64 mg-CAT/g MS) supérieur à nos résultats de la variété frantoye ,ceci peut être expliqué par le choix des variétés d'études.

Celik et al. (2014) également ont trouvé des teneurs de feuilles (26,22mg/mg) confirmé nos résultats (27,30 mg Qur /mg de poids sec). **Abaza et al.** (2011) ont trouvé des teneurs en FT dans les feuilles a l'intervalle de nos résultats qui ont varié de 3.42 à 21.47mg/gMS également pour (**Ilias et al., 2011**). Les teneurs en flavonoïdes des fruit étudié par (**Cheng et al., 2017**) étaient inférieure à nos teneurs dans les fruits d'étude.

Les résultats obtenus concernant la quantification des tanins indiquent une teneur de (107,77 µg/mg de poids sec) chez les feuilles et (96,66 µg/mg de poids sec) dans l'extrait des fruits.

Les résultats obtenus pour les teneurs en tanin chez les feuilles sont supérieurs à celle trouvée en par (**Himour, 2018**) (20.06 à 51.67µg/mg mim) tandis que la teneur des fruits est dans l'intervalle (34.83 et 147.29 µg/mg mim).

Mebirouk-Boudechiche et al.,(2014) ont trouvé que la teneur en tanin hydrolysable dans les feuilles de l'olivier est proche de 22.02mg/g, ce résultat est inférieur à celui obtenu. Aussi pour le travail de **Driss et al., (2015)** qui ont trouvé une teneur de 86.86 mg/g.

Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et en tanin varient qualitativement et quantitativement d'une plante à une autre, cela peut être attribué à plusieurs facteurs: Facteurs climatiques et environnementaux ...etc. (**Ebrahimi et al., 2008**) ; Le patrimoine génétique; la période de la récolte; le stade de développement de la plante (**Miliauskas et al., 2004**) ; la méthode d'extraction. La méthode de quantification peut également influencer l'estimation de la teneur par ces métabolites (**Lee et al., 2003**).

II. Activités biologiques des feuilles et fruits de l'olivier

II.1. Activité anti-inflammatoire des extraits de l'olivier (fruits et feuilles) *in vivo*

Nous avons intéressés a évalué l'activité anti inflammatoire de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits de l'olivier après l'induction de l'œdème de l'oreille des souris par le xylène.

Les souris sont administrés par l'extrai méthanolique des feuilles de dose 500, 350, 250 ,50 mg/kg PC ; l'eau physiologique et indométacine, la déférence entre l'épaisseur de l'oreille avant et après l'induction de l'inflammation est, les résultats sont présentés dans le tableau XV.

Tableau XV: Pourcentage d'inflammation de l'œdème par l'extrait méthanolique des feuilles

Dose Organe	500mg/kg PC	350mg/kg PC	250mg/kg PC	50mg/kg PC	Indométaci ne	Eau physio
Feuilles (%)	2,70± 0,20	19,53± 0,07	23,78± 0,00	29,89±0,15	12,10± 0,50	33,58± 0,10

(Moyenne ± SD de trois mesures).

L'effet anti-œdémateux de l'extrait méthanolique a été investigué en utilisant le modèle de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez les souris.

Les souris du groupe témoin ayant reçu localement 30 µl de xylène sur la face interne de l'oreille droite ont développé au bout d'une demi-heure un œdème caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille de $0,36 \pm 0,04$ mm.

L'administration de 25 mg/kg PC de l'indométacine par voie orale provoque une diminution de l'œdème de l'oreille comparé à celui des souris du groupe témoin. La différence de l'épaisseur de l'oreille avant et une demi-heure après l'induction de l'inflammation est de $0.04 \pm 0,02$ mm, ce qui correspond à une inflammation de 12,10% (Tableau XV).

Le traitement par 500 mg/kg PC d'extrait méthanolique des feuilles de l'olivier par voie orale induit une atténuation de l'inflammation par rapport aux souris du groupe

témoin. Un œdème de $0,23 \pm 0,03$ mm est observé et l'inflammation est de 2,70 %. Cette inflammation est inférieure à celle de l'indométacine.

D'une manière similaire, le traitement par 350 et 250 mg/kg PC de l'extrait méthanolique provoque une réduction de l'inflammation, avec des œdèmes de $0,28 \pm 0,04$ et $0,33 \pm 0,3$ mm qui correspondent à des inflammations de 19,53 % et 23,78% respectivement. Ces inflammations sont supérieures à celle de l'indométacine et inférieures à de l'eau physiologique.

L'effet anti-œdémateux du traitement oral par l'extrait méthanolique des fruits de l'olivier a été évalué en utilisant le modèle de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris qui est un modèle d'inflammation. Les résultats illustrés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Pourcentage d'inflammation de l'œdème par l'extrait méthanolique des fruits.

Dose Organe	500mg/kg PC	350mg/kg PC	250mg/kg PC	50mg/kg PC	Indométaci ne	Eau physio
Fruits (%)	1,51± 0,20	8,83±0,45	25,65±0,20	29,12±0,13	12,10±0,33	33,58±0,17

(Moyenne \pm SD de trois mesures).

Les souris du groupe témoin ayant reçu uniquement l'eau physiologique ont développé au bout de demi-heure un œdème au niveau de l'oreille droite caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de $0,36 \pm 0,33$ mm.

Chez les souris du groupe traité oralement par d'indométacine, on a constaté une réduction de l'inflammation comparée à celle développée par les souris du groupe témoin. L'augmentation de l'épaisseur demi-heure après l'induction de l'inflammation est de $0,32 \pm 0,02$ mm, ce qui correspond à une inflammation de 12,10%.

Le traitement par la dose 500mg/kg PC de l'extrait méthanolique a induit une atténuation de l'inflammation par rapport aux souris du groupe témoin. L'augmentation de l'épaisseur est de $0,24 \pm 0,02$ mm. L'inflammation est donc de 1,51 %. Ce pourcentage d'inflammation inférieur à celui obtenu avec l'indométacine.

Une diminution très légère de l'œdème est observée chez les souris du groupe traité par les doses de 350 et 250mg/kg PC de l'extrait méthanolique des feuilles par rapport aux souris du groupe témoin. Cette diminution correspond à 8,83% et 25,65% d'inflammation.

La comparaison entre l'effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruit confirmés par l'analyse de la variance montré dans l'histogramme de la figure (48).

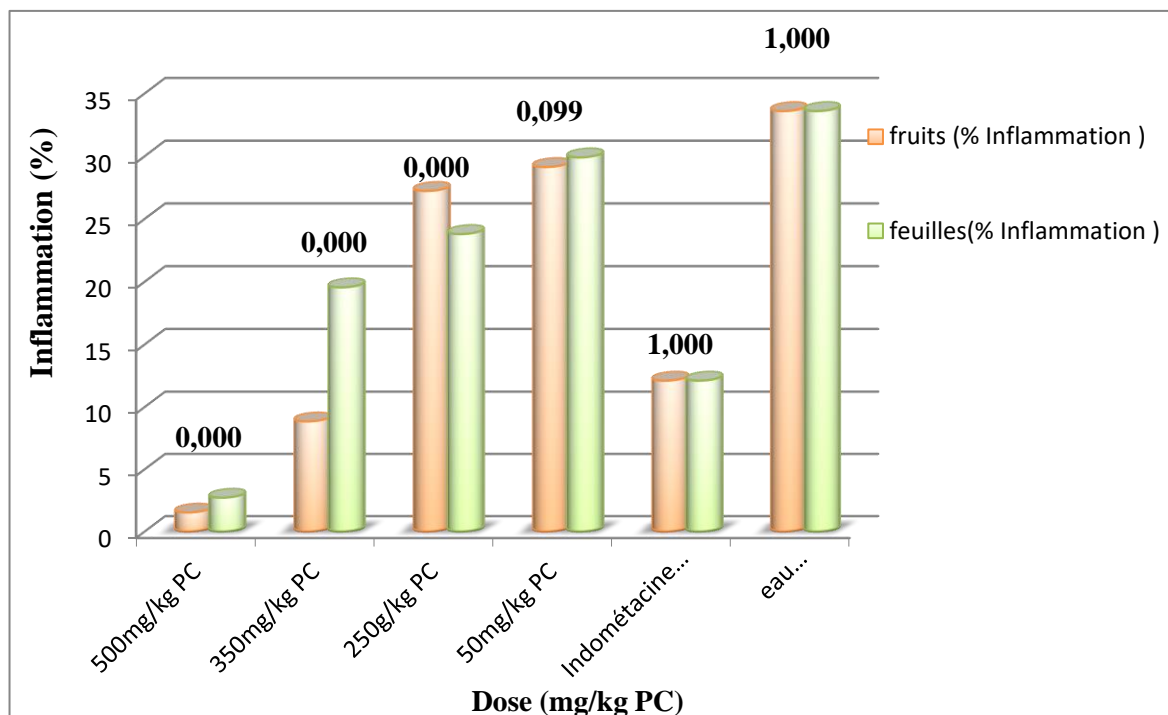


Figure 48 : Variation de pourcentage d'inflammation chez les souris traités par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L.

Les deux organes d'*Olea europaea* L. sont présentes un effet très important sur l'épaisseur d'œdème pour toutes les concentrations des extraits des feuilles et fruits mais le pourcentage d'inflammation des fruits plus important que les feuilles.

On peut constater une variabilité entre les pourcentages d'inflammation pour toutes les concentrations de notre extrait phénolique Ceci est confirmé par l'analyse de la variance (AVI), il se dégage alors une différence très hautement significative ($P = 0,000$) dans le pourcentage d'inflammation des doses 500, 350, 250mg/kg PC et non significative ($P = 0,099$) chez la dose 50 mg/kg PC (**Annexe 04**).

Une corrélation hautement significative entre la dose 500 et 350mg/kg PC de l'activité anti-inflammatoire avec le rendement d'extraction ($R^2=0,999^{**}$, $0,999^{**}$), la teneur en polyphénol totaux ($R^2=0,924^{**}$, $0,927^{**}$), et flavonoïde ($R^2=0,956^{**}$, $0,929^{**}$) respectivement, et significative chez les deux doses avec la teneur en tanin ($R^2=0,867^*$, $0,870^*$), pour la dose 250mg/kg PC une corrélation négativement fort avec toutes les paramètres (**Annexe 05**).

- **Discussion de l'activité anti-inflammatoire**

L'application du xylène sur l'oreille induit l'accumulation d'un liquide conduisant à la formation d'un œdème caractérisé l'inflammation aiguë (**Okoli et al., 2007**). La différence d'épaisseur de l'oreille des souris avant et après une demi-heure (atteint le maximum) de l'application topique du xylène a été exploitée dans la présente étude pour évaluer l'effet anti œdémateux de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. *in vivo*.

Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire (**Rotelli et al., 2003**). Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique. La substance P (neuropeptide) et le peptide lié au gène de la calcitonine sont les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique. Ils induisent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales (**Rotelli et al., 2003**), comme ils peuvent activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénase capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (**Richardson et Vasko, 2003**).

Le prétraitement des souris par l'indométacine par voie orale réduit significativement le développement de l'œdème avec une inflammation de 12,10%. **Li et al., (2008)** ont rapporté un effet relativement supérieur (51%). Le mécanisme d'action de l'indométacine sur l'inflammation est basé sur l'inflammation de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires.

D'une manière similaire, le prétraitement des souris par les extraits méthanolique des feuilles et fruits entraîne une inflammation très hautement significative du

développement de l'œdème. L'inflammation exercée par l'indométacine est statistiquement supérieure à celle exercée par la dose 500mg/kg PC et inférieure aux autres doses (50,25, 350mg/kg PC). Cette inflammation peut être due à la réduction de la libération de la substance P ou à l'antagonisation de son action (Zhou et al., 2008).

Nos résultats suggèrent que notre extrait exerce une activité anti-inflammatoire d'une manière similaire à celle de l'indométacine (Carey et al., 2008). Ceci est soutenu par le travail de (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat., 2017) qui ont montré que l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. réduit significativement le nombre des PMNs (Polymorpho nucléaire Neutrophile) recrutés dans la cavité péritonéale des souris. Ces résultats concordent avec plusieurs études utilisant des modèles d'inflammation expérimentales qui ont montré que l'*Olea europaea* L. possède des effets biologiques importants y compris sa capacité à traiter les troubles inflammatoires (Chebbi Mahjoub et al., 2011).

Notre plante *Olea europaea* L. riche en composés phénoliques principaux, six flavonoïdes, Luteolin 7-O-glucoside, Luteolin, 7-O-rutinoside, 7-O-glucoside d'apigénine, rutine, Luteolin et apigénine ont été identifiés dans des feuilles d'olive (Bouaziz et al., 2005). Diverses études ont montré que les flavonoïdes sont capables d'inhiber les oxydants libérés par les leucocytes et d'autres phagocytes dans la zone inflammatoire (Duffall et al., 2003 ; Ait el cadi et al., 2012) et de supprimer l'inflammation associée aux gènes d'expression en bloquant les voies d'activation de NF- κ B (Nuclear Factor –Kapp B) et AP-1 dans les macrophages alvéolaires des souris (Chen et al., 2007).

De plus, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré l'effet inhibiteur de l'hydroxytyrosol sur les cyclooxygénases 1 et 2 et la réduction du taux de prostaglandines chez des rats subissant un œdème provoqué par l'xylène (Procopio et al., 2009) et l'effet suppresseur des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) (TumoreNecrosis Factor) et la diminution de l'expression de la cyclooxygénase-2 et de l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) (Synthase inductible de l'oxyde nitrique) dans des cultures cellulaires monocytaires humaines, le THP-1 (Cellule T auxiliaire de type 1) (Zhang et al., 2009).

L'huile d'olive extra vierge a montré une activité anti-inflammatoire remarquable due à l'oleocanthal (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**). De plus, L'administration intra péritonéale d'huile essentielle d'*Olea europaea* L. entraîné une réduction significative des constriction abdominales induites par l'acide acétique et de l'œdème des oreilles chez la souris (**Haloui et al., 2010**).

En prenant en considération l'ensemble de ces données, il nous est permis de conclure que l'extrait méthanolique des feuilles et fruits de l'*Olea europaea* L. posséderait une activité anti-inflammatoire par l'inflammation de recrutement des neutrophiles vers le foyer inflammatoire.

II.2. Activité antidiabétique des extraits de l'olivier (fruits et feuilles) *in vivo*

II.2.1. A court durée

Dans cette étude nous avons évalué l'effet antidiabétique de notre extraits méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. sur des souris de la souche wister normoglycémie et prétraité par le glucose.

II.2.1.1. Effets dose-réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye sur la glycémie de souris normoglycémique.

- **Normoglycémie des feuilles**

Les variations de la glycémie des souris suite à l'administration orale de différentes doses de l'extrait méthanolique des feuilles ; glucophage (témoin positif) ou l'eau distillée (témoin négatif) sont mentionnée dans l'histogramme la figure (49)

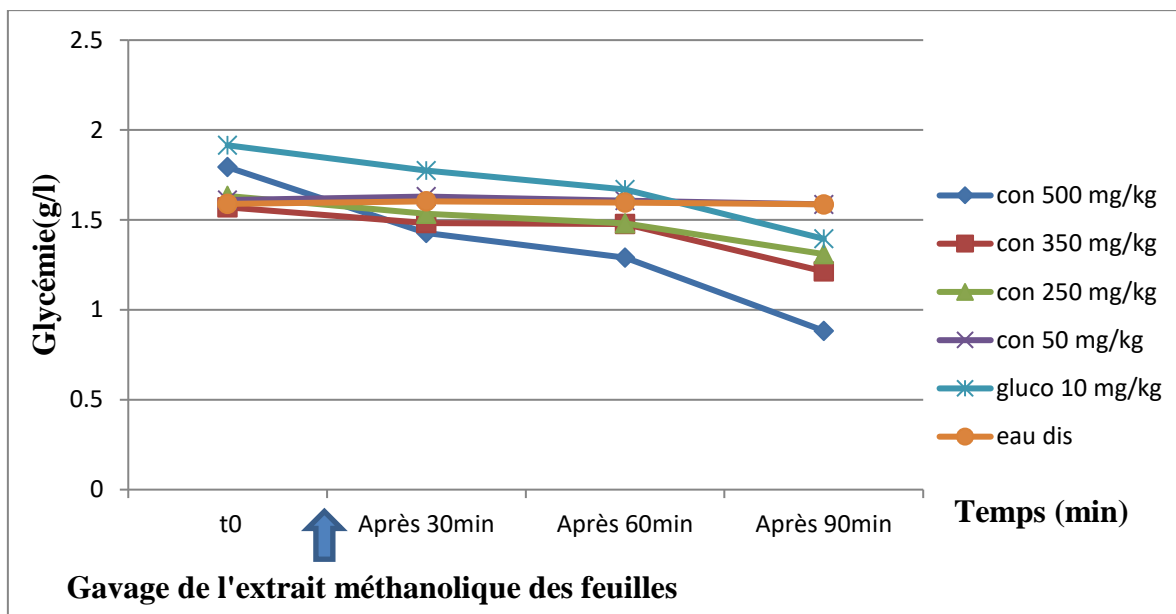


Figure 49 : Variation de la glycémie chez les souris traitées par l'extrait méthanolique de feuilles de dose 500, 350, 250; 50 mg/kg PC ; témoin négatif et positif d'*Olea europaea* L.

D'après les résultats mentionnés dans l'histogramme on remarque une différence entre l'effet de prétraitement avec les différentes doses.

L'administration de l'eau distillée et la dose 50 mg/kg ne provoquent aucun effet sur la glycémie des souris normoglycémiques, le glucose sanguin reste en effet stable au bout de 1h et 30 min d'observation ($1.61 \pm 0,07$ contre $1.58 \pm 0,04$ g/l et $1,59 \pm 0.30$ contre $1.58 \pm 0,04$ g/l). respectivement

La glucophage (substance de référence), à la dose de 10 mg/kg PC, entraîne une nette diminution de la glycémie des souris traitées. Cette hypoglycémie est au maximum à 90 min après l'administration de la glucophage ($1,39 \pm 0,16$ g/l contre $1,91 \pm 0,15$ g/l au début du traitement).

D'une autre façon, l'administration par voie orale de l'extrait méthanolique des feuilles les deux doses 250mg/kg PC et 350 mg/kg PC s'accompagnent une baisse légère de la glycémie. Les résultats montrent une tendance vers une augmentation après 60 min de l'administration de l'extrait du glucose sanguin. En effet ces doses font varier la glycémie de $1,63 \pm 0,09$ à $1,57 \pm 0,13$ g/l de 30 à 60 minutes, puis des diminutions remarquable avec des valeurs de $1,31 \pm 0,10$ g/l, et $1,21 \pm 0,04$ respectivement.

Par contre, L'administration de l'extrait méthanolique d'*Olea europaea* L. aux doses 500 mg/kg PC induit une diminution de la glycémie au bout de 30 minutes jusqu'à 90 minutes avec des valeurs ($1,79 \pm 0,05$ à $0,88 \pm 0,08$ g/l).

- **Normoglycémie des fruits**

Les résultats obtenus dans l'étude d'effet dose-réponse des quatre doses de l'extrait méthanolique des fruits sont représentés dans l'histogramme de la figure 50.

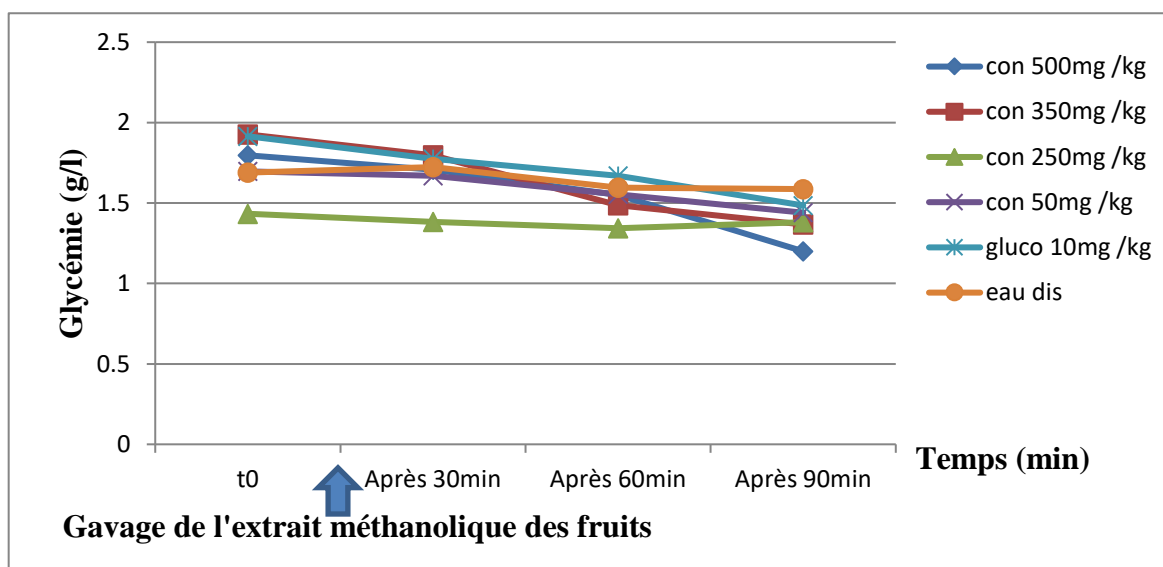


Figure 50 : Variation de la glycémie chez les souris traitées par l'extrait méthanolique des fruits des quatre doses d'*Olea europaea* L.

Nos résultats illustré dans cette histogramme montre que les souris normoglycémiques administrés par la dose 250 mg/kg PC de l'extrait méthanolique ne présente aucun effet sur la glycémie dans les trois temps d'observation avec des valeurs ($1,43 \pm 0,18$ contre $1,38 \pm 0,04$ g/l)

Par contre, les doses de nos extraits 50 mg/kg PC et 350 mg/kg PC réduisent la glycémie durant les trois temps d'observation avec des valeurs respectivement ($1,69 \pm 0,30$ contre $1,44 \pm 0,13$ g/l) et ($1,92 \pm 0,20$ contre $1,36 \pm 0,13$ g/l) Cette valeur inférieure à celui obtenu avec l'eau distillée.

Après le prétraitement des souris avec la dose 500 mg/kg PC, l'hyperglycémie induite juste après l'administration du l'extrait ($1,79$ g/l $\pm 0,16$). Dans le temps 60min le

chute hypoglycémique est considérable en fonction du temps jusqu'au (1.20±0,22 g/l) à 90min cette diminution plus importante que la substance de référence (glucophage).

Concernant la comparaison entre l'effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits on peut constater que l'activité hypoglycémiant des deux organes est importante en faveur des extraits méthanolique des feuilles dans les trois temps d'études, la variance entre les doses de ces organes représenté dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Analyse de la variance a un crétere pour les deux organes (feuilles et fruits) dans les quatre doses chez les souris normoglycémie.

	La dose 500 mg/kg PC	La dose 350 mg/kg PC	La dose 250 mg/kg PC	La dose 50 mg /kg PC
T0	0,233	0,075	0,188	0,830
Après30min	0,207	0,115	0,214	1,000
Après60min	0,311	0,949	0,111	0,480
Après90min	0,986	0,114	0,823	0,676

L'analyse de la variance (AVI) confirme La différence entre les doses des extraits méthanolique des feuilles et de fruits, il dégage une différence non significative avec toutes les doses de la glycémie varie entre ($P = 0,207$ et $0,986$) chez la dose 500 mg/kg PC , ($P = 0,075$ et $0,949$) de 350 mg/kg PC , la dose 250 mg/kg PC varie entre ($P = 0,111$ et $0,823$) et ($P = 0,480$ et $1,000$) pour la dose 50 mg /kg dans les quatre temps des mesures.

Une corrélation négative forte entre la dose 350mg/kg et la teneur en polyphénol total ($R^2 = -0,818 *$) et les flavonoïdes ($R^2 = -0,861 *$) (**Annexe 05**)

II.2.1.2. Effet dose-réponse de l'extrait méthanolique feuilles et fruits de l'olivier var Frantoye lors du test de tolérance au glucose mesure de la glycémie chez les souris prétraités.

Si on fait une comparaison entre l'effet des différents dose des deux extraits méthanolique (feuilles et fruits) on remarque :

- **Hypoglycémie des feuilles**

Les résultats de l'évaluation de l'effet de différentes doses (50, 250, 350 et 500 mg/kg PC) des extraits des feuilles d'*Olea europaea* L var frantoye sur la glycémie à courte durée des souris traitées sont indiqués dans l'histogramme de la figure 51

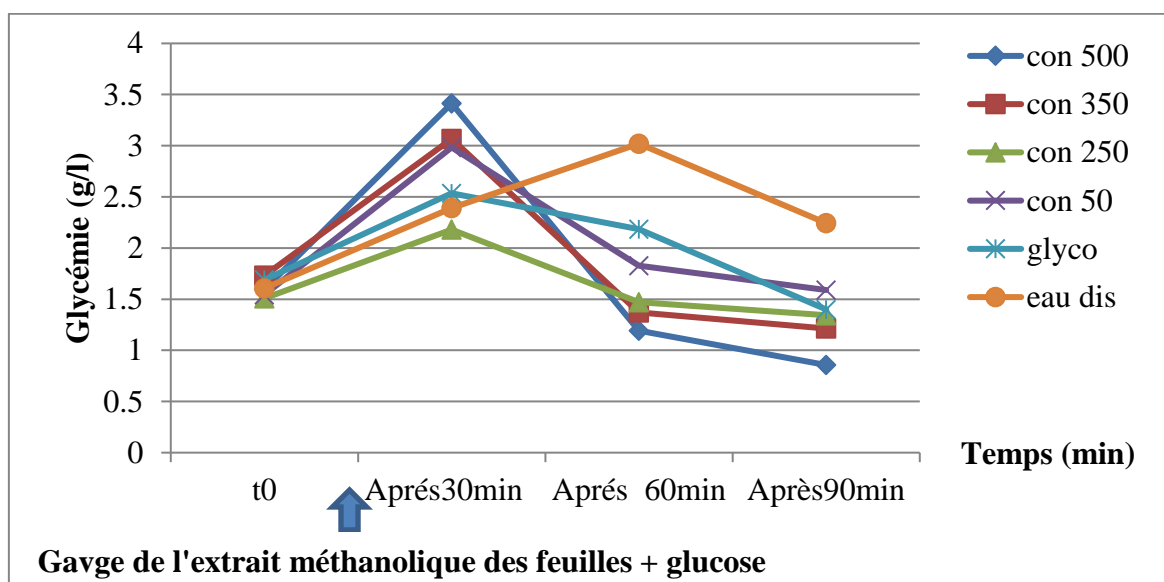


Figure 51: Variation de la glycémie chez les souris traitées par l'extrait méthanolique de feuilles de dose 50, 250, 350, 500 mg/kg PC d'*Olea europaea* L.

Selon les résultats présentés par histogramme pour le lot traité par la dose 500 mg/kg PC on a remarqué une augmentation de glycémie, le pic atteint 3.5 g/l puis une diminution progressive jusqu'à 0.8 g/l après 90 min. Pour les lots traités par les doses 50, 250, 350 mg/kg PC on a noté une augmentation après 30 min puis une diminution de la glycémie mais nous avons enregistré également une augmentation importante chez les lots traités par la dose 50 mg/kg PC puis une diminution progressive et une stabilité des valeurs de glycémie (1.5 et 1.6 g/l) dans les lots traités par les doses 250, 350 mg/kg PC après 90 min, ces valeurs sont inférieures à celles de glycémie pour les lots de contrôle positive.

(glucophage) et contrôle négative (eau distillé) après 60 et 90 min par contre chez le lot traité au dose 50 mg/kg PC.

- **Hypoglycémie des fruits**

Les résultats de l'évolution des valeurs de la glycémie à courte durée des lots traités par l'extrait méthanolique des fruits d'*Olea europaea* L. var frantoye les doses 50 , 250, 350 et 500 mg/kg PC dans les trois temps 30,60,90 min sont représentés dans l'histogrammes de la figure 52.

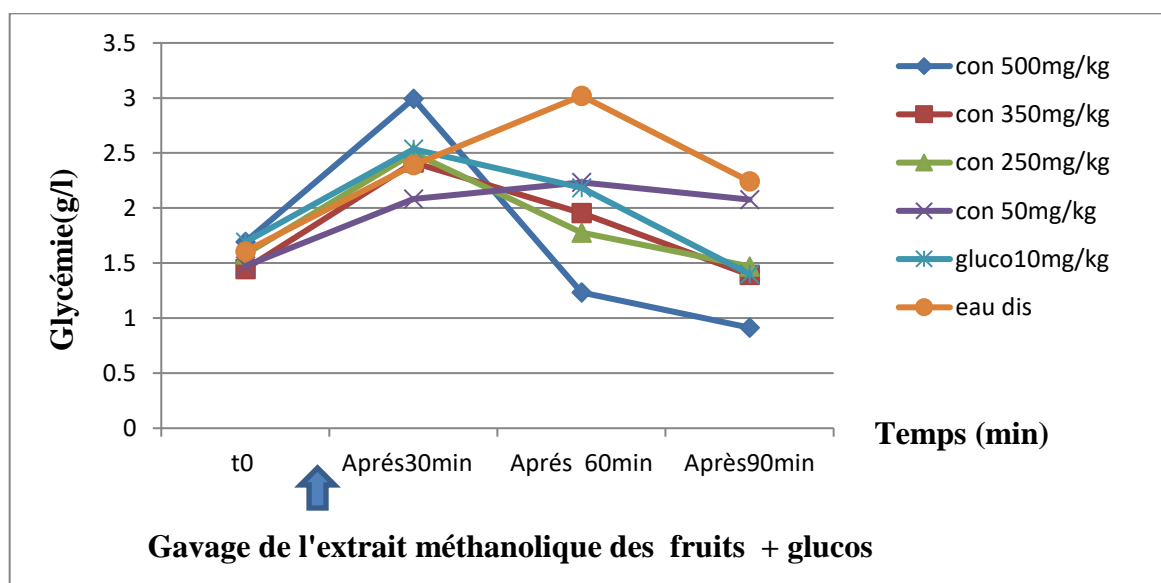


Figure 52: Variation de la glycémie a courte durée chez les souris traitées par l'extrait méthanolique de fruits d'*Olea europaea* L.

Selon les résultats présentés par cette histogramme , pour les lots traité par Les doses 50, 250, 350 et 500mg/kg PC on a remarqué une augmentation de la glycémie avec des différents valeurs (2,1 , 2,5 , 2,5 et 3 g/l) durant le temps après 30 min chez tous les lots , mais on a enregistré une augmentation plus grande chez les rats traité par la dose 500 mg/kg PC 3g/l puis on remarque une diminution progressive de glycémie jusqu'au 0,8 g/l après 90 min, même chez les lots traités avec les doses 250 et 350 mg/kg PC on a noté un diminution des valeurs de glycémie (1,8 g/l , 1,7 g/l) , par contre on observe une augmentation de glycémie chez les lots traité par la dose 50 mg/kg PC avec une valeur atteindre 2,4 g/l après 60 min puis dans le temps 90 min.

Chez les lots témoins négative, le gavage par le glucose avec la dose de 4g/kg PC après l'administration d'eau distillé provoque un pic d'hyperglycémie atteint une valeur de 2,45g/L après 30 min et 3 g/l après 60 min, puis diminue progressivement pour atteindre une valeur de la glycémie de 2.45g/L après 90 min. Pour les témoins positives le gavage par glucophage 10mg/kg PC après l'administration de glucose provoqué une augmentation dans la glycémie avec une valeur atteint 2.5 g/l durant 30 min puis on remarque une diminution pour atteindre la valeur de 1,7 g/l.

Pour la comparaison entre l'effet des extraits méthanolique des deux organes sur la glycémie des souris prétraités on peut observer que ces deux organes possèdent un effet hypoglycémiant très importante en faveur toujours l'extraits méthanolique des feuilles.

La signification entre l'effet de l'extrait méthanolique des deux organes de l'olivier présenté dans le tableau XVIII

Tableau XVIII : Analyse de la variance à un critère pour les deux organes (feuilles et fruits) avec les quatre doses chez les souris prétraité.

	La dose 500 mg/kg PC	La dose 350 mg/kg PC	La dose 250 mg/kg PC	La dose 50 mg /kg PC
T0	0,642	0,153	0,414	0,631
Après30min	0,443	0,348	0,474	0,037
Après60min	0,877	0,058	0,305	0,186
Après90min	0,614	0,170	0,614	0,003

La différence entre les doses des extraits méthanolique des feuilles et de fruits est confirmée par l'analyse de la variance (AVI), il se dégage une différence hautement significative et significative dans la glycémie de la même dose 50mg/kg PC après 30 et 90 min de gavage de l'extrait et le glucose respectivement ($p = 0,037$ et $0,003$), et non significative avec toutes les doses dans les quatre temps des mesures.

Une corrélation négative forte entre la teneur en tanin et la dose 350mg/kg PC ($R^2 = -0,866^*$) et entre la dose 50mg/kg PC avec le rendement d'extraction ($R^2 = -0,961^{**}$), teneur en polyphénol totaux ($R^2 = -0,891^*$), flavonoïde ($R^2 = -0,864^*$) et le tanin ($R^2 = -0,882^*$) (**Annexe 04**).

La corrélation entre les valeurs de la glycémie de la même dose chez les souris normoglycémie et prétraité dégage une corrélation significative ($R^2 = 0,833^*$) dans la dose 500mg/kg PC, négative fort dans les doses 350, 250 mg/kg PC et le témoin positive respectivement ($R^2 = -0,845^*$, $-0,976^{**}$, $-0,998^{**}$), et très hautement significative pour le témoin négative($R^2 = 0,975^{**}$) (**Annexe 05**)

- **Discussion de l'activité antidiabétique**

Après l'évaluation de l'activité antidiabétique de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits de l'olivier sur la normoglycémie et le prétraitement par le glucose des souris on peut dire que l'olivier est une plante hypoglycémiant spécifiquement les feuilles, ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Gonzalez et al., 1992**), une étude a été menée par le Pr Carmena concernant la glycémie à jeun, il a montré que plus la consommation d'huile d'olive est élevée, plus la glycémie à jeun est basse. Il a de même montré que, chez des diabétiques non insulino-dépendants, une alimentation riche en acide gras mono-insaturé (AGMI) et pauvre en glucides complexes abaisse significativement la glycémie, l'insulinémie et la triglycéridémie postprandiale, (**Hannachi et al.,2009**) montrés dans leur étude que l'huile d'olive riche en AGMI avec un taux de 63,57%.

Dans une autre étude les chercheurs ont découvert que l'oleuropéine boostait les cellules productrices d'insuline et bloquait une autre molécule, appelée amyline, formant des agrégats nocifs dans un diabète de type 2. De ces deux manières distinctes, l'oleuropéine aide à prévenir l'apparition de la maladie (**Ferkhi et Yekhlif ,2016**). **Ghedira (2008)** a montré que les feuilles d'olivier contiennent l'oleuropéine.

L'olivier a été utilisé par les praticiens du folk pour traiter le diabète, (**Al-Azzawie et Alhamdani, 2006**) Ont proposé que les patients antidiabétiques puissent être traités avec de bons antioxydants car l'inhibition du stress oxydatif réduit les taux de glycémie. Il a été suggéré que l'effet antidiabétique de l'oléuropeine et de l'hydroxytyrosol pourrait être dû à leur capacité à restreindre le stress oxydatif largement associé aux complications pathologiques du diabète (**Hannachi et al.,2009**). Plusieurs travaux confirment que les feuilles et fruits d'olivier possèdent un pouvoir antioxydant non négligeable (**BenaventeGarcia et al, 2000 et Savournin et al, 2001**).

Des travaux montrent que les feuilles sont plus riches en oleuropéine que les fruits (**Briante et al., 2002 ; Himour ,2018**) Les grandes variations des teneurs en polyphénols

dans les feuilles de l'olivier trouvées dans la littérature ,elle explique l'effet hypoglycémiant des feuilles la plus élevée que les fruits (**Savornin et al., 2001**).

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives) (**Lefèbvre , 2008**).

Une hypothèse selon **Hamza (2011)** explique les effets hypoglycémiant des polyphénols par une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de l'absorption du glucose par des cellules musculaires, ou des adipocytes des souris mises en culture en présence d'acide caféique ou d'épigallocatechine gallate ceci est confirmé par les travaux de (**Himour , 2018**) qui a signalé la présence de l'acides caféique dans les extraits des feuilles et fruits provenant de la même station d'étude, aussi peuvent empêcher le diabète ou du moins le réduire par l'inhibition de l'enzyme aldose réductase (**Grimaldi,2005**).

Tielmans et ses collaborateurs (2007) ont montré que les flavonoïdes ont un effet inhibiteur sur les transporteurs intestinaux du glucose «GLUT2 » jouant un rôle anti-hyperglycémique intéressant à suivre dans la thérapeutique du diabète, essentiellement de la glycémie post prandiale., L'inhibition de l'alpha glucosidase intestinale par les flavonoïdes a été confirmée avec l'étude de «l'inhibition de l'alpha glucosidase par des isoflavones isolés à partir des feuilles de «*Olea europaea* L.» entreprise par (**Wu et al ,2012 ; Kebieche ,2009**) l'inhibition de la di-peptidyl peptidase-4 (DPP-4) est l'un des effets qui pourrait être exercé par les fractions riches en flavonoïdes , la DPP-4, responsable de la dégradation des incrétines (insulino- sécrétagogues endogènes) dont l'inhibition prolonge la demi de vie de ces derniers et augmente ainsi l'insulinémie (**Hsieh et al.,2014**)

Les saponosides sont aussi connus par leur activité antidiabétique, et ceux de nature triterpénoïdes sont considérés comme de potentielle molécules très prometteuse pour le développement de nouveaux médicaments antidiabétiques (**Li et al., 2004**).

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composés bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (**Pillon et al.,2014; Hamza, 2011**)

Daccache et ses collaborateurs (2011) ont démontré le lien positif entre l'extrait de feuilles d'olivier et le diabète, et ont conclu que l'extrait de feuilles d'olivier peut réduire la sensibilité à l'insuline et augmenter la production de l'insuline par le pancréas. L'apport supplémentaire de polyphénols de feuilles d'olivier sur une période de 12 semaines a permis de réduire la résistance à l'insuline avec un résultat positif moyen de 15%.

Enfin, une étude récente réalisée par Thomsen a montré que l'huile d'olive provoquait une augmentation de la sécrétion de GLP-1 : glucagon-like peptide chez des patients diabétique de type 2. Or, GLP-1 est actuellement étudié comme un traitement possible de l'hyperglycémie chez les diabétique de type 2. Son effet hypoglycémiant a été démontré dans plusieurs études (**Ait ouakrouchi 2015**).

II.2.2. A longue durée

II.2.2.1. Dosage de la glycémie

Les résultats de l'évolution des valeurs de la glycémie à long duré (21 jours) des lots traités par l'extrait méthanolique des fruits et feuilles d'*Olea europaea* L. var frantoye la dose 500 mg/kg PC et le témoin sont représentés dans l'histogramme de la figure 53.

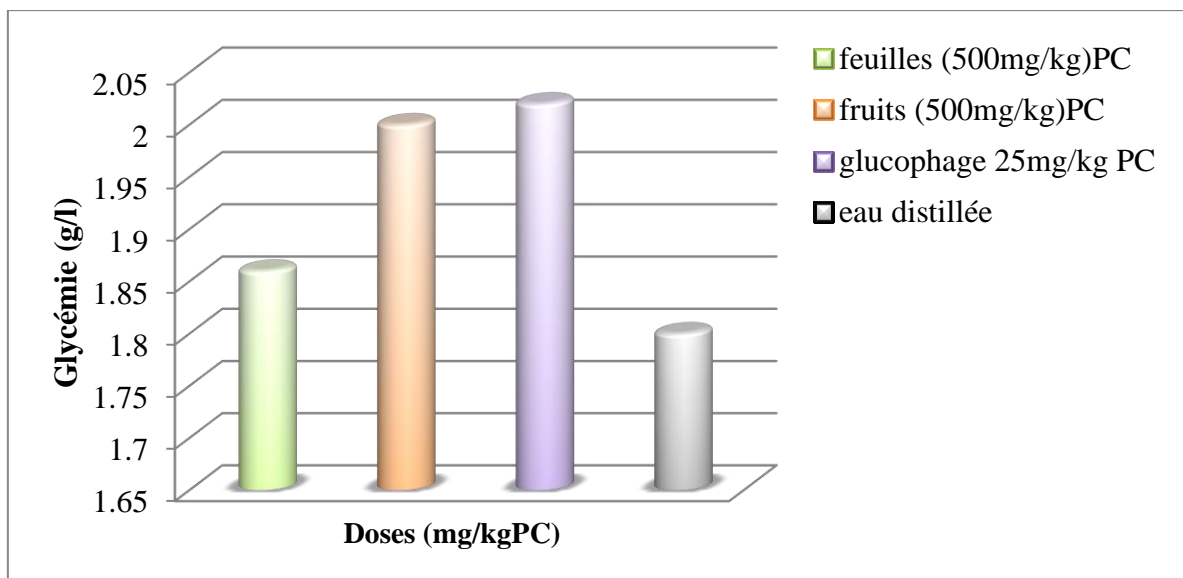


Figure 53: Effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. var frantoye sur la glycémie à long duré.

Après le dosage de la glycémie on remarque une légère augmentation du taux de glycémie du lot traités par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits la dose 500mg/kg PC avec des valeurs respectivement 1,86 et 2 g/l par rapport au lot traité par l'eau distillée (témoin négative) et similaire à celle de lot traité par glucophage (témoin positive) avec un valeur 2,02 g/l.

L'analyse de la variance à un critère révèle l'existence d'un effet très hautement significative ($P= 0,000$) entre les valeurs de la glycémie dans les deux organes de l'olivier (fruits et feuilles) (**Annexe 04**).

Une corrélation hautement significative entre les valeurs de la glycémie avec le rendement d'extraction et la teneur en polyphénol totaux respectivement ($R^2 = 1,000^{**}$, $0,947^{**}$) aussi entre les doses 500mg/kg PC de l'activité anti -inflammatoire ($R^2 = 0,998^{**}$), une corrélation significative avec la teneur en flavonoïde et tanin respectivement ($R^2 = 0,903^*$, $0,848^*$) (**Annexe 05**)

Une corrélation significative entre les valeurs de la glycémie avec la dose 500mg/kg PC ($R^2 = 0,815^*$) chez les souris prétraitées.

- **Discussion de dosage de la glycémie**

Les valeurs de la glycémie des souris administré par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits dose 500mg/kg PC sont légèrement augmenté en comparant à celle de l'activité antidiabétique a court durée (normoglycémie et prétraité par le glucose même dose) pour les deux organes cette augmentation peut être expliquée par l'hémolyse du sérum prélevé des souris , ceci est confirmé par plusieurs travaux qui ont signalé que La plupart des paramètres biochimiques courants sont influencés par l'hémolyse dont la prévalence était de 4,8% ou 5 %, (**Dhondt et al., 2000**) .(**Benlakehal et al., 2000**) ont rapporté une prévalence de 10 % ,le potassium, le cholestérol, les triglycérides, la bilirubine totale, la bilirubine directe, l'acide urique, la lactico-déshydrogénase (LDH), l'Aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la créatine kinase (CK) et les phosphatases alcalines (PAL), le glucose étaient positivement influencés par l'hémolyse (**Yucel et al.,1992**) .

Les globules rouges contiennent une insulinasé, enzyme qui dégrade l'insuline. Dans un dosage biochimique l'hémolyse de l'échantillon entraîne le plus souvent une faussement augmentation du résultat de l'insuline plasmatique donc une fréquemment perturbation de la valeur de l'insulinémie mesurée. Cette dégradation de l'insuline en présence d'hémolyse responsable a action hyperglycémiant, ce qui signifie une élévation anormale du taux de sucre dans le sang. En revanche, voire même abolie en présence d'un inhibiteur de l'insulinasé, le N-éthylmaléimide. Cet inhibiteur souffre cependant d'un défaut de stabilité de la glycémie (**sapin et al., 1997**)

Une corrélation hautement significative entre les valeurs de la glycémie avec l'activité anti-inflammatoire et significative avec la dose 500mg/kg PC cette corrélation expliquée par la même molécule qui agir sur les deux activités l'hypoglycémie et l'anti-inflammatoire, des recherches scientifiques poussées ont prouvé que l'oleuropéine possède une activité anti-inflammatoire (**Puel et al., 2006**), hypoglycémique (**Al Azzawie et Alhamdani, 2006**).

II.3. Activité anticoagulante des feuilles et fruits de l'olivier *in vitro*

La capacité anticoagulante des différents extraits polyphénoliques des feuilles et fruits de l'olivier vis-à-vis de la voie exogène de la coagulation par le test TQ a été évaluée au temps d'incubation optimal fixé de 15 minutes.

On a utilisé le test de taux de prothrombine (TP), qui explore la voie extrinsèque de la coagulation sanguine où le facteur tissulaire (thromboplastine) est le déclencheur de cette voie (Tripodi, 2009).

Dans le but de rechercher un allongement du temps de coagulation qui se définit par une activité anticoagulante des extraits de l'olivier, ce test a été réalisé selon la méthode d'Athukorala et al. (2007). Les résultats obtenus pour l'activité anticoagulante sont regroupés dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Activité anticoagulante des extraits des feuilles et fruits de l'olivier. (Le temps exprimé par la seconde).

Temps (s) Organes	Témoin	Concentration 50mg	Concentration 100mg	Concentration 150mg
TQ d'extrait des Feuilles	15,46±0,64	23,33±2,08	31,66±11,59	61,66±12,58
TQ d'extrait des Fruits		17,49±1,33	23±3,60	35,33±7,57
Signification	1,000	0,010	0,280	0,030

(Moyenne ± SD de trois mesures).

On peut remarquer clairement que nos extraits polyphénoliques étudiés exercent une activité anticoagulante, mais les résultats montrent une variation remarquable des valeurs de cette activité par rapport au témoin.

On note qu'il y a un allongement de TQ d'extraits polyphénoliques des feuilles en fonction des doses de l'ordre de 23,33, 31,66, 61,66s et en comparant à celui du témoin (15,46 s) notés respectivement dans les concentrations 50,100, 150mg/MS.

La même chose chez l'extrait polyphénolique des fruits on observe que les allongements de TQ les plus élevés sont enregistrés dans la concentration 150mg (35,33s), suivit de 100mg (23s), ensuite vient la concentration 50mg par un allongement de l'ordre de (17.49s).

Concernant la comparaison entre le TQ des extraits des feuilles et fruits, on remarque que l'effet anticoagulant des feuilles est relativement élevé par rapport aux fruits pour toutes les concentrations.

L'analyse de ces résultats révèle l'existence d'une grande variabilité entre les valeurs de TQ pour toutes les concentrations de nos extraits phénoliques. Ceci est confirmé par l'analyse de la variance (AVI), il se dégage alors une différence hautement significative entre les deux organes ($P = 0,010$) avec la concentration 50mg, significative ($P = 0,030$) et non significative ($p = 0.280$) avec les concentrations 150 et 100 mg respectivement (**Annexe 04**)

Une corrélation négative forte entre les doses 150mg et 50mg avec le rendement d'extraction, la teneur en polyphénol, flavonoïde totaux et tanin respectivement avec les valeurs ($R^2 = - 0,815^*$, $- 0,896^*$, $- 0,964^{**}$, $- 0,851^*$, $- 0,884^*$, $- 0,906^*$, $0,824^*$, $- 0,906^*$) (**Annexe 05**).

- **Discussion de l'activité anticoagulante**

L'alimentation est une composante déterminante dans la prévention primaire de nombreuses maladies cardiovasculaires chroniques associées aux problèmes de coagulation du sang (Morand et Milenkovic, 2014). Les études de (Yoon et al. 2002 ; Pawlaczyk et al. 2011) mentionnés que les polyphénols et les polysaccharides ont la capacité de réduire la coagulation, selon (Ryu et al. 2015) les flavonoïdes (Catéchine) sont des anticoagulants très importants pour le traitement de thrombose.

Selon les résultats illustrés dans le tableau on remarque que l'effet anticoagulant des feuilles (23,33s, 31,66 s, 61,66s) est relativement élevé par rapport aux fruits (17.49s, 23s, 35,33s) chez la variété frantoye. Une étude similaire réalisée par Manallah (2013), qui a travaillé sur les extraits polyphénoliques des fruits des deux variétés d'olivier (Khenfas et Bouchouk), elle a obtenus des résultats de TQ légèrement inférieurs à nos résultats (34.6s et

40.1s) respectivement. Ces différences des résultats peuvent être expliquées par la variabilité entre teneurs en polyphénols des variétés examinées.

D'une manière globale, l'évaluation de la capacité anticoagulante des extraits phénoliques d'olive établi par le test chronométrique d'exploration de la coagulation, le TQ démontre que l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. exerce une activité anticoagulante importante vis-à-vis le voie exogène de la coagulation, son constituants possèdent des groupements fonctionnels particulièrement les polyphénols plus particulièrement les coumarines grâce à leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis des sérines protéases et les polyphénols glycosylés pour former des polymères mimique l'action des héparines (Yang, et al.,2005) pouvant être les composés responsables de cette activité anticoagulante.

Les feuilles et fruits de l'olivier sont riches en Oleuropéine, (Driss et al.1996) Ont étudié les effets *in vitro* des composés phénoliques de l'olivier sur l'agrégation plaquettaire, la déformabilité érythrocytaire et la susceptibilité à la peroxydation des acides gras des membranes érythrocytaires. L'incubation des plaquettes avec le dihydroxyphényl éthanol ou l'oleuropéine a provoqué une diminution de l'agrégation plaquettaire au collagène de $43,4 \pm 17,5$ à $27,6 \pm 16,8$. Le temps de transit moyen des érythrocytes traversant des pores de faible diamètre d'un filtre oligopore a baissé de $1,27 \pm 0,08$ ms à $1,15 \pm 0,11$ ms. Ainsi la déformabilité érythrocytaire des globules rouges incubés avec le dihydroxyphényléthanol ou l'oleuropéine a été significativement augmentée. La production d'alcanes, pentane et éthane, témoins d'une peroxydation des acides gras cellulaires, a baissé en présence du dihydroxyphényléthanol et de l'oleuropéine.

Par ailleurs, Toutefois, il faut signaler qu'il y avait d'autres composés doués aussi de cette activité, tels que les glycoprotéines, les coumarines (Zhou et al., 2009), quelques tannins (Bae, 2011) et les polysaccharides (Youmbai, 2015). De ce fait, ces études donnent espoir pour le développement des suppléments alimentaires qui contribuent à la prévention des thromboses.

Les polyphénols de l'olivier peuvent contribuer à réduire le risque de thrombose, en diminuant l'hyper agrégabilité des plaquettes et en augmentant la déformabilité des érythrocytes, et celui de l'athérosclérose en réduisant la susceptibilité à la peroxydation des acides gras polyinsaturés (Driss et al., 1996).

Notre plante *Olea europaea* L. possède une richesse très important en flavonoïde, (Zhou et al., 2009), ont rapporté l'effet antihrombotique des flavonoides notamment l'effet antiagrégant de la quercétine, du 3-méthyl quercétine, du dihydroquercétine et des flavones. Cette propriété est liée à leur effet inhibiteur en se fixant aux récepteurs cellulaires des plaquettes (récepteur de l'ADP et récepteur de facteur vonWillebrand). (Li Teng et al. 2014) ont rapporté que quelques flavonoïdes telle que l'apigénine inhibent effectivement l'agrégation plaquettaire *in vitro* par inhibition du TXA2 (Ali-Shtayeh et al., 2012). La catéchine et la quercétine inhibe *in vitro* d'une manière synergique la production plaquettaire du peroxyde d'hydrogène (Fraga.,2010).

Les flavonoïdes participent à la prévention des maladies cardiovasculaires Etudes faites par plusieurs auteurs (Crozier; Das; Fraga ; Hodgson; Larossa, et Perez viscaino, et al.,2010). Les flavonoïdes agiraient en inhibant l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères (Scalbert, et al., 2005). Des études cliniques réalisées aux Royaume-Uni ,l' Australie, et l'Europe ont montré que les flavonoïdes améliorent le fonctionnement de l'endothélium la couche cellulaire qui tapisse les surfaces des vaisseaux sanguins et qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du bon fonctionnement du système vasculaire en réduisant les risques d'athérosclérose (Peters, et al., 2001;Mulvihill, et Huff., 2010), une études similaire a été réalisé au Arabie Saoudite confirment les résultats précédentes (Hakim, et al., 2003), donc les flavonoïdes possèdent des effets préventifs contre les risques de thrombose limiteraient les risques d'infarctus du myocarde. Autre études ont montré que Les flavonoïdes notamment les coumarines sont des agents anticoagulants, antiagrégants plaquettaire (Zhou, et al.,2009) ,et antiathérogènes ce qui explique leur effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires (Chang, et al., 2009). La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes est d'être "veino- actifs", c'est-à-dire capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance (Bruneton, 2009), donc ils participent à renforcer l'élasticité, l'étanchéité des vaisseaux sanguins. Ils contribuent également à améliorer l'irrigation et la dilatation des artères et réguleraient ainsi la tension artérielle. Ils participeraient également à lutter enfin contre l'altération des fibres de collagène, indispensable au maintien de la santé cellulaire (Mulvihill et Huff., 2010). Les rapports épidémiologiques ont démontré que les gens peuvent avoir une incidence plus limitée en maladies du cœur, s'ils ont une ingestion diététique élevée en flavonoïdes (Li Teng et al. 2014). Parmi les 17 flavonoïdes examinés par Li Teng et al.

(2014), les agents de relaxation vasculaires les plus efficaces sont l'apigénine, lutéoline, kaempferol et lagénisteine. Cette relaxation est attribuée à l'action directe des flavonoïdes sur le muscle lisse vasculaire.

Le Pr Benlemlih rappelle fort justement dans son livre les travaux de (Carey et al., 2008) l'extrait des feuilles de l'olivier contenant 4,5 mg/ml d'oleuropéine comme molécule active, serait capable d'inhiber l'activation des plaquettes isolées des individus sains. Les auteurs suggèrent que les polyphénols d'olivier agissent en synergie pour réduire l'activation des plaquettes sanguines, ce qui pourrait être utile pour la prévention et le traitement de l'hyperplaquettose et d'autres maladies cardiovasculaires pour éviter les thromboses.

Sucre dans le sang. En revanche, voire même abolie en présence d'un inhibiteur de l'insulinase, le N-éthylmaléimide. Cet inhibiteur souffre cependant d'un défaut de stabilité de la glycémie (sabin et al., 1997)

Une corrélation hautement significative entre les valeurs de la glycémie avec l'activité anti-inflammatoire et significative avec la dose 500mg/kg PC cette corrélation expliquée par la même molécule qui agit sur les deux activités l'hypoglycémie et l'anti-inflammatoire, des recherches scientifiques poussées ont prouvé que l'oleuropéine possède une activité anti-inflammatoire (Puel et al., 2006), hypoglycémique (Al Azzawie et Alhamdani, 2006).

II.4. Dosage du cholestérol total

Après 21 jours de traitement par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits avec la dose de 500 mg/kg PC, nous avons enregistré les résultats du dosage du cholestérol illustré dans l'histogramme de la figure 54

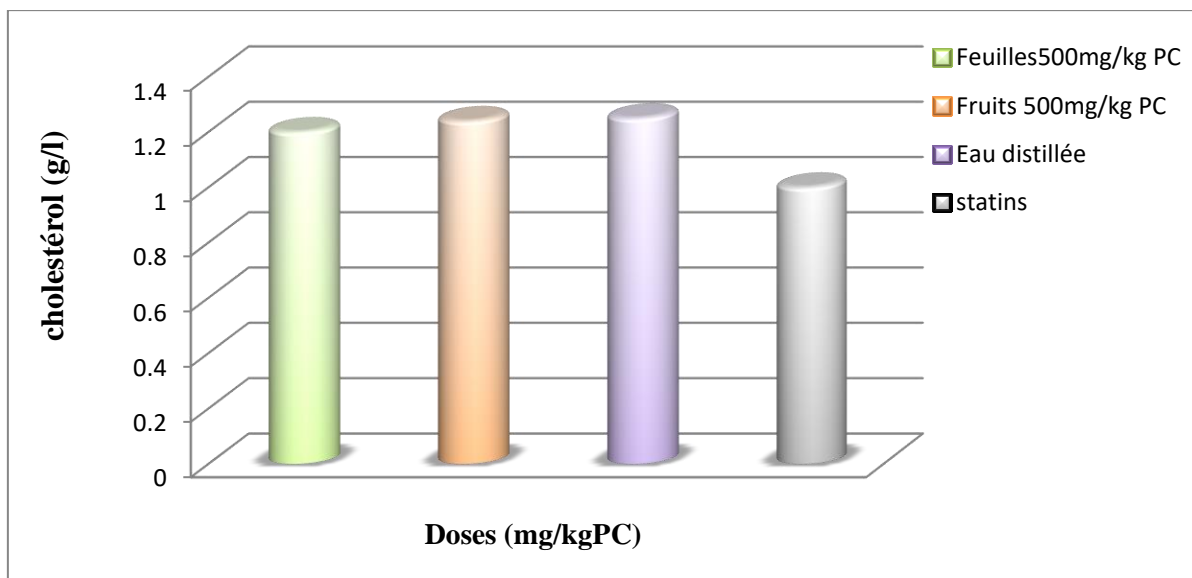


Figure 54: Effet de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'*Olea europaea* L. sur le cholestérol total plasmatique.

Les résultats représentés dans ce histogramme montrent que la valeur du cholestérol chez les souris de lot traité par l'extrait méthanolique des feuilles avec dose 500 mg/kg PC est 1,20 g/l et 1,24 g/l chez les souris traitées par l'extrait méthanolique des fruits, on remarque que ces résultats sont dans les normes (<2,5), ainsi que chez le témoin négatif (1,25 g/l <2,5).

Les valeurs du cholestérol de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits sont presque similaires à celle du témoin négatif supérieur au témoin positif (1g/l).

Entre les valeurs du cholestérol total dans les deux organes de l'olivier (fruits et feuilles), l'analyse de la variance à un critère révèle l'existence d'un effet très hautement significatif ($p=0,000$) (**Annexe 04**).

Une corrélation négative forte entre les valeurs du cholestérol total et le rendement d'extraction, la teneur en polyphénol totaux, flavonoïde et tanin respectivement ($R^2 = -0,997^{**}$, $-0,933^{**}$, $-0,959^{**}$, $-0,896^*$) (**Annexe 05**)

- **Discussion de dosage de cholestérol**

La même chose que le dosage du glucose, le sérum dosé pour le cholestérol est hémolysé cella expliqué la similarité des valeurs de cholestérol des souris témoins et les autres administrés par les extraits méthanoliques des feuilles et fruits la dose 500mg/kg PC

le travail de (Yucel *et al.*,1992) ont montré que le cholestérol est faussement augmenté dans le cas d'hémolyse malgré l'effet hypocholestérolémie des feuilles et fruits d'olivier , De nombreuses études ont signalé que la consommation de l'huile d'olive améliore les profils lipidique et lipoprotéique au niveau plasmatique (Saravanan *et Pari.*, 2005 ; Ruiz-Gutierrez *et al.*, 1996 ; Ferrara, 2000).

Ghedira en 2008 montrés que l'olivier possède une activité hypoglycémiant et Hypocholestérolémiant.

Il a été suggéré que l'influence positive du régime méditerranéen est due à sa faible teneur en acide gras saturée (AGS) et à sa richesse en AGMI (Mattson, 1989 ; Spiller, 1991). Mais les huiles riches en AGMI ne présentent pas l'effet positif (Truswell *et Choudhury*, 1998 ; Krzemiski *et al.* 2003) affirment qu'il existe une corrélation directe entre la teneur en composés antioxydantes (polyphénols) de l'huile d'olive et son effet hypocholestérolémiant.

Certains auteurs indiquent que l'huile d'olive possède des propriétés hypolipémiantes, et donc la consommation de cette huile peut être très bénéfique pour les patients souffrant de l'hypercholestérolémie avec facteur de risque majeur de l'athérosclérose (Fito *et al.*, 2000 ; Covas *et al.*, 2001 ; Aguilera *et al.*, 2002).

Les principes actifs présents dans la feuille d'olivier semblent contribuer à diminuer le taux de mauvais cholestérol au sein de l'organisme. Aussi connu sous le nom de LDL-cholestérol, le mauvais cholestérol est connu pour favoriser l'athérosclérose (Mattson, 1989).

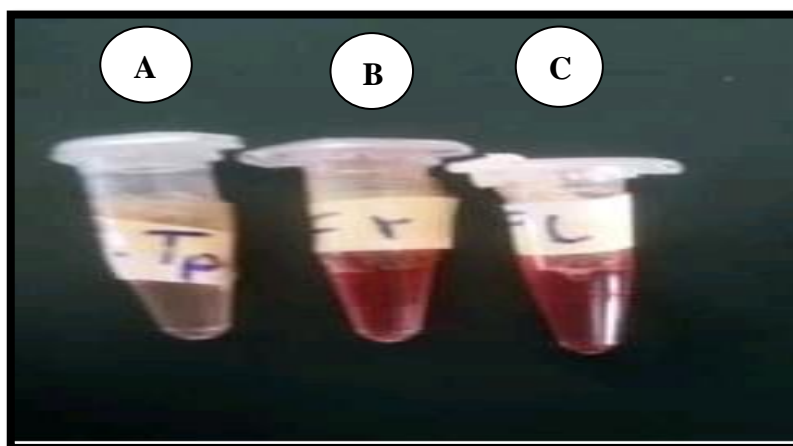
Une étude *in vivo* montre que l'administration d'huile avec des concentrations croissantes d'Oleuropéine réduit l'excrétion urinaire de 8-iso-PGF2a, et ceci de manière dose- dépendante. Le 8-iso-PGF2a est un marqueur de la peroxydation des lipides, ce qui est une conséquence du stress oxydatif (Visioli 1998). Une autre étude *in vivo* indique que l'ajout de l'Oleuropéine augmente la capacité des LDL à résister à l'oxydation et en même temps réduit les taux plasmatiques de cholestérol total, libre et estérifié (Chang 2006).

Une corrélation négative fort entre les valeur de dosage de la glycémie et le cholestérol signifie qu'il y a une relation entre ces paramètres, (Eddouks *et al.*, 2005 ; Lustenberger *et André.*, 2006) suggèrent que la forte concentration anormale des lipides

sériques observée chez les sujets diabétiques est essentiellement due à l'augmentation de la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux (Ravi et al., 2005). En effet, (Chatzigeorgiou et al., 2009) indiquent que la carence en insuline ou l'insulino résistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline a une action inhibitrice sur 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-COA réductase) c'est l'enzyme clé pour la biosynthèse du cholestérol. D'autre part, le glucagon, la catécholamine ainsi que d'autres hormones augmentent la lipolyse responsable de l'hyperlipidémie marquée qui caractérise l'état diabétique (Bouldjadj, 2009). L'hyperlipidémie est donc considérée comme une conséquence de l'action de complexe d'hormones lipolytiques sur les dépôts des graisses.

II.5. Activité hémolytique

Pour réaliser les différents paramètres biochimiques glycémie et cholestérol et après le prélèvement du sang des souris administrées 21 jours par les extraits méthanoliques feuilles et fruits de l'olivier avec la méthode de ponction du sinus rétro-orbitaire, nous avons fait une centrifugation des échantillons avec une vitesse de 20 min /5000 tours afin d'avoir le sérum. La différence entre les couleurs du sérum des souris traitées par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits et le témoin représenté dans la figure 55.



A : sérum d'une souris traitée par l'extrait méthanolique des feuilles.

B : sérum d'une souris traitée par l'extrait méthanolique des fruits.

C : sérum d'une souris de control négative (l'eau distillé).

Figure 55 : Sérum des souris traité par l'extrait méthanolique des feuilles et fruits et le témoin.

Après la centrifugation nous avons remarqué une différence de couleur entre les trois sérums des échantillons sanguin qui ont été prélevés à partir des souris des lots traités par l'extrait méthanolique dose 500mg/kg PC feuilles (C) et fruits (B) d'*Olea europaea* L. et l'eau distillée (A) (contrôle négative).

Pour les souris traitées par les extraits méthanoliques des feuilles et fruits nous avons obtenus une couleur rouge foncée de sérum, par contre les échantillons sanguins des souris de contrôle négative ont un sérum couleur jaune paille (A) (la couleur naturelle).

Alors on peut classer notre plante parmi les plantes hémolytiques qui provoquent la lyse ou bien la destruction des globules rouges.

- **Discussion de l'activité hémolytique**

Les analyses, en biochimie ne sont jamais réalisées sur le sang total. Les échantillons, avant de pouvoir être analysés, seront centrifugés afin de séparer les globules rouges du sérum ou plasma, puis sont acheminés vers la réalisation des analyses, dans notre cas le sérum obtenu est hémolysé chez les souris administrées par nos extraits méthanoliques c'est-à-dire les globules rouges libérant l'hémoglobine dans le plasma qui est prendre une couleur rouge foncée par rapport au souris témoin qui ont un sérum de couleur jaune paille, parmi les causes qui entraînent ce phénomène les facteurs extrinsèques tels une réponse anormale du système immunitaire, la formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins, certaines infections et les effets secondaires de certains médicaments (céphalosporines, anti inflammatoires non stéroïdes, la pénicilline et ses dérivés, phénazopyridine, quinidine, lévofloxacine) (James et Alewo, 2014). La différence de couleur du sérum entre les souris recevant nos extraits méthanoliques des feuilles et fruits et l'eau distillée est probablement liée aux molécules extraites par le méthanol.

Le pouvoir hémolytique des terpènes et saponines est connu depuis de nombreuses années, la richesse de l'olivier par ces métabolites secondaires explique leur effet hémolytique cette propriété est attribuée par (Tvedten et Weiss, 2000).

La caractéristique de l'olivier est sa grande richesse en composants terpéniques tels que les monoterpènes et les sesquiterpènes qui représentent un pourcentage important de sa composition. Ces constituants sont reconnus pour leur effet hémolytique lorsqu'ils sont présents à forte concentration, en induisant une lyse cellulaire par l'augmentation de la

fluidité de la membrane Selon (**Dob et al., 2006**), De plus, les composés terpéniques pourraient déclencher divers mécanismes, y compris les interactions avec la membrane cellulaire, qui surviennent lors de l'hémolyse induite par les terpènes, (**Mendanha et al., 2013**) , Par contre, l'activité anti hémolytique est probablement due à la présence d'une faible quantité de composés terpéniques qui, à faibles concentrations jouent un rôle anti hémolytique. Ces molécules favorisent les interactions avec les protéines et les phospholipides grâce à leurs affinité avec ces derniers ce qui entraine un effet protecteur contre les oxydants, (**Silva et al., 2017**).

Les hématies sont des sacs limités par une membrane hémiperméable renfermant une solution riche en hémoglobine. Les saponines se combinent avec le cholestérol et les autres stérols de la membrane érythrocytaire ce qui entraine une modification de la perméabilité membranaire, d'où la formation de pores et donc libération de l'hémoglobine dans le milieu externe , Vu que les saponines sont des composants terpéniques, l'effet hémolytique de l'olivier peut être expliqué aussi par la présence de ces molécules, qui ont la capacité d'induire la formation de pores à travers les membranes cellulaires, entraînant l'hémolyse et la libération de l'hémoglobine dans le plasma (**Makkar et Becker, 1997**).

Conclusion et perspective

La médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement de différentes maladies chroniques et aiguës. Dans la présente étude, notre objectif consiste à l'étude phytochimique de l'*Olea europaea*. D'une part et l'influence des extraits polyphénoliques (des feuilles et fruits) de l'olivier sur les inflammations, hypoglycémies, les coagulations, l'hémolyse de sang et les analyses biochimiques.

Les résultats de l'extraction, à partir des organes étudiés feuilles et fruits, ont clairement montré que les feuilles de l'olivier *Olea europaea* L. var frantoye possède un rendement élevé (52.58%) en composés phénoliques, par rapport à les fruits (20.44%).

L'analyse phytochimiques mis en évidence une richesse en molécules bioactives notamment les polyphénols et contient des flavonoïdes, saponines, terpénoïdes, alcaloïdes (feuilles), tanins, et quinones, coumarines, par contre les tests de recherche de dérivés des glycosides, anthocyanes ont été négatifs.

L'analyse quantitative des extraits méthanoliques des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaea* L. var frantoye a montré des résultats importants pour le dosage des polyphénols totaux, des flavonoïdes et les tanins. L'extrait méthanolique des feuilles s'est révélé le plus riche par rapport à celle des fruits, une quantité 676,66 EAG/Kg MS des polyphénols totaux et 27,30 µg/mg des flavonoïdes et pour les tanins 107,77 µg/mg.

Pour l'activité anti-inflammatoire l'inhibition du développement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris permet de conclure que les extraits méthanolique (feuilles et fruits) possèdent une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'ils sont administrés par voie orale, le pourcentage d'inhibition le plus efficace signalé chez les fruits dose 500 mg/kg PC est plus important que les fruits 98,49 %. Une corrélation hautement significative entre l'activité anti-inflammatoire doses 500 mg/kg PC de avec le rendement d'extraction.

L'ensemble de nos résultats a permis de souligner les effets bénéfiques de l'administration de l'extrait méthanolique des feuilles et les fruits de l'*Olea europaea* L. dans la diminution de la glycémie en faveur toujours l'extrait méthanolique des feuilles, le traitement de nos extraits des feuilles d'une dose 500 mg/kg PC présente une diminution

importante de la glycémie chez les souris normoglycémique et présente une meilleure efficacité de réduction de la glycémie avec le teste de tolérance au glucose .On noté Une corrélation hautement significative entre les valeurs de la glycémie avec le rendement d'extraction et la teneur en polyphénols totaux respectivement ($R^2 = 1,000^{**}$, $0,947^{**}$).

L'activité anticoagulante des extraits polyphénoliques a été évaluée *in vitro* en utilisant le test de TQ qui affirme que les polyphénols exercent une grande activité anticoagulante sur la voie exogène de la coagulation, cette activité est plus marquée chez l'extrait méthanolique des feuilles dose 150 mg avec un TQ 61,66s.

La grande richesse de l'olivier en saponine et les composés terpénique provoquer l'hémolyse de sang qui influencé par une faussement augmentation sur les analyse biochimique (cholestérol, glycémie).

Enfin, nous pouvons dire que cette étude parmi plusieurs études est l'une de très peu travaux sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, activité hypoglycémie et l'activité anticoagulante d'extraits polyphénoliques de l'olivier *Olea europaea* L. var frantoye donc ces résultats importants restent préliminaires et nécessitent d'encourager des études complémentaires et approfondies. Ainsi, de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- Tester d'autres activités biologiques (antioxydant et antibactérienne...etc.)
- évaluée l'activité anticoagulante *in vivo* de ces extraits.
- rechercher directement l'activité anti-inflamatoire de l'extrait *in vitro* pour corrélérer les résultats observés dans les deux cas (*in vivo* et *in vitro*)
- Evaluée l'activité anticoagulante par voie endogène par le test de temps du céphaline-kaolin (TCK).
- Etudiée la cytotoxicité de ces fractions et extraits.
- Développer des médicaments, anti-inflammatoZire, antidiabétiques, anti coagulante, à base de la plante étudiée.

Bibliographie

A

- **Abaza L , ben youssef N, manai H, mahjoub haddadaF, methenni k, zarrouk M (2011)**, Chétoui olive leaf extracts: influence of the solvent type on phenolics and antioxidant activities. *Grasas y Aceites*, Vol 62, No 1 96-104.
- **Aguilera C.M., Ramirez-Tortosa M.C., Mesa M.D., Ramirez-Tortosa C.L., Gil A., (2002)**. Sunflower, virgin olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*: 162, p: 335-344.
- **Ahmidou O.et Hammadi C., 2007**.Guide du producteur de l'huile d'olive. ONUDI. Vienne. pp: 4-34.
- **Ait el cadi M., Makram S., Ansar M., Khabbal Y., Alaoui K., Cherrah Y., Taoufik J. (2012)**. Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 70: 113-116.
- **Ait ouakrouchI (2015)**.Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète de type II à Marrakech. Thèse doctorat, Université Marrakech.
- **Al-Azzawie, H.F., Alhamdani, M.S., (2006)**. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 78(12), 1371-1377.
- **Ali, D., É, Sacchetto., E, Dumontet., D, carrer., J, Orsonneau., O, Delaroche., E, Bigot-corbel.(2014)**. Interférence de l'hémolyse sur le dosage de vingt-deux paramètres biochimiques. *Annales de biologie clinique.**
- **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.
- **Altaf H, Iqbal A, Rabia L, Saeed A, Irum A, Ikram U et Zabta K.,2014**. Antimicrobial potential of leaf and fruit extracts and oils of wild and cultivated edible olive. *Pak. J. Bot.*, 46(4): 1463-1468, 2014.
- **Altıok E, Bayçın D , Bayraktar O , Ülku S (2008)**. Isolation of polyphénols from the extracts of olive leaves (*Olea europaea L.*) by adsorption on silk fibroin Separation and Purification Technology 62, 342–348.

- **Amandine P. (2009).** Les anticoagulants: mis au point en 2009. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré, Nancy 1. p69.
- **Amane M ; Lumaret R ; Hany V ; Ouazzani N ; Debain C ; Vivier G et Deguilloux M.F., 1999.** Chloroplast-DNA variation in cultivated and wild olive (*Olea europaea* L.). *Theoretical and Applied Genetics*, Vol.99, No.1-2, pp. 133-139.
- **Amel B. (2013).** Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras district. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5:12–20.
- **Amouritti M. et Comet G., 1985** - La livre de l'olivier. Ed. Edi sud, 161 p.
- **Andreadou, I., Iliodromitis, E.K., Mikros, E., Constantinou, M., Agalias, A., Magiatis, P., Skaltsounis, A.L., Kamber, E., Tsantili-Kakoulidou, A., Kremastinos, D.T., (2006).** The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr.*, 136(8) : 2213-2219.
- **Aouidi ,F .(2012).** Etude et valorisation des feuilles d'olivier *Olea Europaea* dans l'industrie agro-alimentaire . these de doctorat. université du carthage .p 2.
- **Arab K ., Bouchenak O ., Yahhiaoui K . (2013)** .Évaluation de l'activité biologique des feuilles de l'olivier sauvage et cultivé. *Afrique SCIENCE*, 09 :159 – 166.
- **Argenson C, Regis S, Jourdain J.M, Vaysse P (1999).** Oléagineux Corps gras *Lipids*, 6, P80-83.
- **Argenson L (1999)** . L'olivier dans le monde, Edition Luis Gérard,p55.
- **Artaud M., 2008.** L'olivier, Sa contribution dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique.
- **Athamena, S., Chalghem, I., Kassah-Laouar, A., Laroui, S., & Khebri, S. (2010).** Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum* L. *Lebanese Science Journal*, 11(1), 69-81.
- **Athukorala, Y., Lee, K.W., Kim, S.K., Jeon, Y.J. (2007).** Anticoagulant activity of marine green and brown algae collected from Jeju Island in Korea. *Bioresource Technology*, 98: 1711–1716.
- **Aubry, P., Halna du Fretay, X.(2010).** Traitements antithrombotiques du syndrome.
- **Ayerza R., Coates W. (2004).** Supplemental pollination—increasing olive (*Olea europaea*) yields in hot, arid environments. *Experimental Agriculture*, 40 :481–491.

B

- **Babu P.V.A, Liu D, Gilbert E.R (2013).** Recent advances in understanding the antidiabetic actions of dietary flavonoids. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24:P1777– 1789.
- **Baccouri B, Zarrouk W, Krichene D, Nouairi I, Ben Youssef N, Daoud D, Zarrouk M., (2007).** Influence of fruit ripening and Crop yield on chemical properties of virgin olive oils from seven selected oleasters (*Olea europaea L.*). *J. Agro.* 6 (3); P 388-396.
- **Baccouri O., Guerfel M., Bonol-Carbognin M., Cerretani L., Bendini A., Zarrouk M. and Daoud D. (2009).** Influence of irrigation and site of cultivation on qualitative and sensory characteristics of a Tunisian minor olive variety (cv. Marsaline). *La Rivista Italiana delle Sostanze Grasse*, 86 (3): 173-180.
- **Bae, J-S. (2011).** Antithrombotic and profibrinolytic activities of phloroglucinol. *Food and Chemical Toxicology*, 49:1572–1577.
- **Bahorun T. (1996).** Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d’approvisionnement potentielle. Food and agricultural resarchcouncil, Réduit, Mauritius. 83 94 p.
- **Baiano A., Gambacorta G., Terracone C., Previtali M.A., Lamacchia C. and La Notte E. (2009).** Changes in phenolic content and antioxidant activity of Italian extra-virgin olive oils during storage. *Journal of Food Science*, 74 (2): 177-183.
- **Bailey, C.J. et Day, C. (1989).** Traditional plants medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care*; 12: 553-564.
- **Baldi, A., Romani, A. Tatti, S., Mulinacci, N., Vincieri, F.F(1995).** HPLC analysis of polyphenolic compounds present in *Olea europaea L.* (cv. Leccino). *Colloq. Inst. Natl. Rech. Agron.*, 69 (Polyphenols 94), 269-270.
- **Baldy C., (1979)** Quelques directions de travail concernant la bioclimatologie de l’olivier. Document ronéotypé. Juin, 1979.
- **BaldyC., Lhotel J.C et Hanoqc J.F., (1985)** Effet du rayonnement solaire sur l’activité photosynthétique de l’olivier (*Olea europaeaL.*). *Revue «Olivae»*. N°8. Ed.COI.1985.pp:18-23.
- **Barton, G. M. (2008).** A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 413-420. Bernard-Weill/dp/2804141772. Consulté le 25.03.2017.

- **Bastoni L., Bianco A., Piccioni F., Uccella N. (2001).** Biophenolic profile in olives by nuclear magnetic resonance. *Food Chemistry*, 73 :145–151.
- **Batty, P., Smith, G. (2010).** Anticoagulation. *Surgery*, 28 (6): 243-247.
- **Beauchamp G K., Keast R. S. J., Morel D., et al. (2005).** Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, 437 :45–46.
- **Beck J.S., Danks F. (1983)** - Determinan del umbral de tratamientos para la mosca del olivo (*Bactrocera oleae* Gmel, Diptera, Tephritidae) en olivar destinado a la producción de aceite. *Bol.Sanid. Vegetal Plagas* Vol. 21 n° 4, 1995. P. 577 R 588.
- **Békro Y.A, Békroj A.M, Bouab.B, Trab F.H. and Ehilé E.E (2007).** Etude ethnobotanique et Screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana*. (Bai) Herend et Zarucchi (caesalpinaceae). *Rev. Sci. Nat*, 4 (2): P 217-225.
- **Belhoucine S. (2003).** Etude de l'éventualité d'un contrôle biologique contre la mouche de l'olivier dans cinq stations de la wilaya de Tlemcen. Thèse de magister, Univ. Tlemcen, 94 p.
- **Ben Mohammed S, Ben amor A, Najjar M F.(2003).** Etude de l'interférence de l'hémolyse sur la détermination de 22 paramètres biochimiques courants. *Eurobiologiste* ; 263: 13 – 22.
- **Ben Saleh M, Hafedh A, Manef A (2012)** study of phenolic Composition and biological activities assessment of olive leaves from different varieties grown in Tunisia *Med chem.* 2012.2:5.
- **Ben Youssef N., Zarrouk W., Carrasco-Pancorbo A., Ouni Y., Segura-Carretero A., Fernandez-Gutierrez A., Daoud D. and Zarrouk M. (2010).** Effect of olive ripeness on chemical properties and phenolic composition of chétoui virgin olive oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90: 199-204.
- **Benavente-Garcia, O, Castillo, J, Marin, F. R, Ortuno, A, Del Rio, J (2000).** Uses and properties of Citrus flavonoïds. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 45,P 4505-4515.
- **Benavente-Garcia, O, Castillo, J, Marin, F. R, Ortuno, A, Del Rio, J (2000).** Uses and properties of Citrus flavonoïds. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 45,P 4505-4515.
- **Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuno, A., Del Rio, J. A., (2000).** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L-leaves. *Food Chemistry*, 68(4), 457-462

- **Benhamou pierre yves.(2005)** :Diagnostic positif et etiologique du diabéte in corpusMedical. Faculté de Medcine de Grenoble http://WWW_Sante.ujf_grenoble.fr/SANTE/1/10 (233f) p 2.
- **Benhayoun G.(2018)** . L'olivier en Méditerranée: du symbole à l'économie. Editions Harmattan. Paris, P: 90.
- **Benhayoun G et Lazzeri Y (2007)**. L'olivier en Méditerranée: du symbole à l'économie. Editions Harmattan. Paris, P: 17.
- **Benlakehal M, Le Bricon T, Feugeas J P, Bousquet B(2000)**. Influence de l'hémolyse sur le dosage et l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann biol clin* ; 58 : 367 – 71.
- **Bennaghmouch L., Hajjaji .N et gmiraN. (2002)**: Flavonoïdes d'Ajuga iva (L.) *Schreb.Actes Inst. Agron. Vet. (Maroc), Vol. 22 (1): p 25-30.*
- **Benwqhi K, (2001)**. Contribution à l'étude des flavonoïdes dans la plante *cynodon Dactylon* L chiendent, mémoire de magister. Université d'Ouargla. P15 – 17.
- **Besnard .(2009)**. Génétique et évolution des plantes en milieu méditerranéen et tropical. Université de Lille 1. 45p.
- **Bianchi G., Murelli C., Vlahov G. (1992)**.Surface waxes from olive fruits. *Phytochemistry* ,31 :3503–3506.
- **Bianchi G., Pozzi N. (1994)**. 3,4-Dihydroxyphenylglycol, a major C6-C2 phenolic in *Olea europaea* fruits. *Phytochemistr*, 35 :1335–1337.
- **Bianchi,G.(1999)**.Extraction systems and olive oil. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides OCL*, 6 (1) :49-45.
- **Bianco A., Buiarelli F., Cartoni G. P., Coccioli F., Jasionowska R., Margherita P. (2003)**. Analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry of biophenolic compounds in olives and vegetation waters, Part I. *Journal of Separation Science*,26 :409–416.
- **Bianco A., Melchioni C., Ramunno A., Romeo G. (2004)**. Uccella N. Phenolic components of *Olea europaea*—isolation of tyrosol derivatives. *Natural Product Research*. 18 :29–32.
- **Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N., Saija, A., (1999)**.On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *Pharm Pharmacol*, 51(8), 971-974.

- **Bisset, S.(2011).** Activités antioxydante et inhibitrice vis-à-vis de l'élastase d'extrait des polyphénols d'olive (*Olea europaea* L.).Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas Sétif.
- **Blain H., YJouzeau J., Nettle P., Jeandel C. (2000).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2.intérêt et perspectives, 21 :978-988 .
- **Blétry O., KahnJ-E. ,Somogyi A. (2006).**Immunopathologie, réaction inflammatoire. Edition de Masson . 2e Édition.Paris,P :18-20.
- **Boskou G., Salta F.N., Chrysostomou S., Mylona A., Chiou A (2006).** Andrikopoulos N.K. Antioxidant capacity and phenolic profile of table olives from the Greek market. Food Chemistry 94, (2006) 558-564.
- **Bosquet, F., & Hartemann-Heurtier, A. (2004).** Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 55-65.
- **Bouallagui Z., Han J., Isoda H., Sayadi S. (2011).** Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 Human breast cancer cells.Food and Chemical Toxicology, 49: 197-184.
- **Bouaziz, M., Sayadi, S., (2005).** Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 107, 497-504.
- **Boudhrioua, N., Bahloul, N., Ben Slimen, I., Kechaou, N. (2009).** Comparison on the total phenol contents and the color of fresh and infrared dried olive leaves. *industrial crops and products*, 29, 412– 419.
- **Bouldjadj R (2009)** .Etude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de magister, Université Mentouri Constantine
- **Boulouha B (1995).** Contribution à l'amélioration de la productivité et de la régularité de production chez l'olivier (*Olea europaea* L.) « Picholine Marocaine ». *Olivae* n°58. PP: 54-57.
- **Bracci T., Busconi M., Fogher C., Sebastiani L. (2011).** Molecular studies in olive (*Olea europaea* L.): overview on DNA markers applications and recent advances in genome analysis. *Plant Cell Reports*, 30 :449–462 .
- **Brahmi, F., Adjaoud, A., Marongiu, B., Falconieri, D., Yalaoui-Guellal, D.,Madani, K., & Chibane, M. (2016).** Chemical and biological profiles of essential

oils from *Mentha spicata* L. leaf from Bejaia in Algeria. Journal of Essential Oil Research, 28(3), 211-220

- **Brenes M., Hidalgo F.J., García A., Ríos J.J., García P., Zamora R. and Garrido A. (2000).** Pinoresinol and 1-acetoxypinoresinol, two new phenolic compounds identified in olive oil. Journal of American Oil Chemists Society, 77(7): 715-720.
- **Breton C ; Medial F ; Pinatel C et Berville A.(2006).** De l'olivier à L'oléastre : Origine et domestication de l'*Olea europaea* L dans le Bassin méditerranéen .Cahiers agricultures vol.15, n°4, juillet-août 2006.
- **Briante, R., La Cara, F., Febbraio, F., Patumi, M., Nucci, R., (2004).**Bioactive derivatives from oleuropein by a biotransformation on *Olea europaea* leaf extracts. Journal of Biotechnology, 93, 109– 119.
- **Briante, R., La Cara, F., Febbraio, F., Patumi, M., Nucci, R., (2002).**Bioactive derivatives from oleuropein by a phytochimie on *Olea europaea* leaf extracts. Journal of Biotechnology, 84, 19– 159.
- **Briante, R., Patumi, M., Febbraio, F., Nucci, R. (2004).** Production of highly purified hydroxytyrosol from *Olea europaea* leaf extract biotransformed by hyperthermophilic α -glycosidase. Journal of Biotechnology., 111, 67–77.
- **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Techniques et Documentation. 3ème Edition. Lavoisier, Paris, p : 199- 915-388. analysis 3e ed: Chapman and hill. P 303.
- **Bruneton, J.(2009).** Pharmacognosie - Phytochimie, plantes mé- dicinales, 4 e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, 1288 p. (ISBN 978-2-7430-1188-8).
- **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, Phytochimie – Plantes médicinales – 3ème Ed Techniques et documentations. Paris. pp: 227-310-312-313-314.494.

C

- **Caponio F., Alloggio V., Gomes T (2001).** Phenolic compounds of virgin olive oil: influence of paste preparation techniques. Food Chemistry 64, (1999) 203-209.
- **Cardone DA (2003).** Diagnostic and therapeutic injection of the hip and knee. Am Fam Physician 2003; 67:2147-52. Review.

- **Carey1 W M, Babu J M, Rao V, Mohan K (2008).** Antiinflammatory activity of the fruit of *Kigelia pinnata* Dc. *Pharmacologyonline*, 2, 234-245.
- **Carrion,Y.,Ntinou, M.,Badal, E.(2010).***Olea europaea* L. in the North Mediterranean Basin during the Pleniglacialand the Early–Middle Holocene.*Quaternary Science Reviews* 29 : 952–968.
- **Ceci L. N. and Carelli A. A. (2007).** Characterization of monovarietal Argentinian olive oils from new productive zones. *Journal of American Oil Chemist’s Society*, 84: 1125-1136.
- **Celik H. Nadarogluh et SENol M. (2014).** Evaluation of antioxidant, antiradicalic and antimicrobial activities of olive pits (*Olea europaea* L.). *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 20 (No 6) 2014, 1392-1400.
- **Chang TY., Chang CC., Ohgami N., Yamauchi Y. (2006).** Cholesterol sensing, trafficking and esterification. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22, p:129-57.
- **Chang, C-L.,Wang, G-J., Zhang,L-J., Tsai,W-J., Chen, R-Y., Wua,Y-C.,Kuo ,YH.(2009).**Cardiovascular protective flavonolignans and flavonoidsfrom *Calamus quiquesetinervius*. *Phytochemistry*, 10: 1–9.
- **Chaouch N. (2001).** Etude des Alcaloïdes dans la coloquinte *colocynthis vulgaris* L Schrad (cucurbitacées) Région de Oued N'sa (wilaya de Ouargla), mémoire de magister; Université d’Ouargla. P 44.
- **Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K ,Kamper E (2009).**The use of animal models in the study of diabetes Mellitus.in vivo.Department of Experimental Physiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece.Vol 23, No 2: 245-258.
- **Chebbi Mahjoub R., KhemissM ., Dhidah M ., Dellai A ., Bouraoui AF. (2011).** Chloroformic and Methanolic Extracts of *Olea europaea* L. Leaves Present AntiInflammatory and Analgesic Activities .*Pharmacol*, 56:49-72.
- **Chen CY., Peng WH., Tsai KD ., Hsu SL .(2007).** Luteolin suppresses inflammation - associated gene expression by blocking NF- κ and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. *Life.Sci*, 81:1602-1614.
- **Cheng Z, Zhan M, Yang Z, Zumstein K, Chen H et Huang Q (2017).** The Major Qualitative Characteristics of Olive (*Olea europaea* L.) Cultivated in Southwest China. *Frontiers in Plant Science* | www.frontiersin.org. May 2017 | Volume 8 | Article 559.8p.

- **Chou, C. T. (1997).** The Anti-inflammatory Effect of an Extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F on Adjuvant-induced Paw Oedema in Rats and Inflammatory Mediators Release. *Phytotherapy research*, 11(2), 152-154.
- **Cicerale S., Conlan X. A., Sinclair A. J., Keast R. S. J. (2009).** Chemistry and health of olive oil phenolics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*;49 :218–236.
- **Claros, M G ., Crespillo, R., Aguilar, ML., Canovas ,F M., (2000).** DNA fingerprinting and classification of geographically related genotypes of olive-tree (*Olea europaea* L.) *Euphytica*, 116 :131-142.
- **Coni, E., Di Benedetto, R., Di Pasquale, M., Masella, R., Modesti, D., Mattei, R., Carlini, E.A., (2000).**Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids*, 35(1), 45-54.
- **Conseil Canadien de Protection des Animaux.** Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, 984. [http://www. ccac. Calfr/CCAC_Programs /Guidelines_Policies /GUIDES/ ENGLISH/TOC_V2 .HTM#top](http://www.ccac.Calfr/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/ENGLISH/TOC_V2 .HTM#top).
- **Covas M.I., Fito M., Marrugat J., Miro E., Farre M., de la Torre R., Gimeno E., Lopez Sabater M.C., Lamuela-Raventos R.M., de la Torre-Boronat M.C., (2001).** Coronary heart disease protective factors: antioxydant effect of olive oil. *Therapie* 56, p: 607-611.
- **Cronquist A. (1981).**An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University Press.
- **Croteau R., Kutchan T.M., Lewis N.G. (2000).** Natural Products (Secondary metabolites). *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*, Buchanan B., Grissem W, Jones R. (eds). *Americ. Soc. of Plant Physiologists* . 1250-1318.
- **Crozier,A.,Del Rio, D.,Clifford, M.N.(2010).**Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular Aspects of Medicine*, 31 : 446–467.

D

- **Dabbou S., Issaoui M., Servili M., Taticchi A., Sifi S., Montedoro G.F. and Hammami M. (2009).** Characterisation of virgin olive oils from European olive cultivars introduced in Tunisia. *European Journal of Lipids and Science Technology*, 111: 392-401.

- **Daccache A, Lion C, Sibille N, Gerard M, Slomianny C, Lippens G, Cotelle P. (2011).** Neurochemistry International. Oleuropein and derivatives from olives as Tau aggregation inhibitors. 58(6): 700-7.
- **Dada E.O (2013).** Antibacterial Activities of *Olea europaea* Leaf Extract on Some Bacteria Isolated from a Refused Dump Site in Akure, Nigeria. Journal of Biology (2013), Vol. 01, Issue 06, pp. 118-124.
- **Daels Rakotoarison D(1990).** Extraits phénolique d'aubergine, de cola et d'églantier .Thèse de doctorat. univ de Lille .France .
- **Daoudi L (1994).** Etude des caractères végétatifs et fructifères de quelques variétés locales et étrangères d'olivier cultivées à la station expérimentale de Sidi-Aich (Bejaia). Thèse de magister .Inst. Nat. Agr. El-Harrach. 132p.
- **Darias V., Abdala S., Martin D., Ramos F. (1996).**Hypoglycaemic plants from the Canary Islands. Phytotherapy Research, 10 :S3–S5.
- **Darias V., Bravo L., Barquin E., Herrera D. M., Fraile C . (1986).** Contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands. Journal of Ethnopharmacology, 15 :169–193.
- **De Catarina R. Husted S. Walentin L. Andreotti F. Arnesen H. Bachman F. Baigent C. Hubert K. Jespersen J. Kristensen SD. Goy HL. Morais J. Rasmussen LH. Siegbahn A. Verheugt FWA. Weitz JI. (2012).** General Mechanism of coagulation and targets of anticoagulant. Thromb Haemos , pp 569-579.
- **De Feo V., Senatore F. (1993).**Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy. Journal of Ethnopharmacology,39 :39–51
- **De Nino A, Lombardo N, Perri E, Procopio A, Raffaelli A, Sindona G (1997).** Direct identification of phenolic glycosides' from olive leaf extracts by atmospheric pressure ionization tandem mass spectrophotometry j. Mass Spectrom.,32,533-541.
- **Delaporte R H ,Takmora O S ,S´anchezcG M, Filho B P D, Nakamura C V (2004).**Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker – Bromeliaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 95, 229–233.
- **Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V (2017).**Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 36,310314.

- **Dhifi W., Ben Khedher M., Elyes Kechouk M. and Marzouk B. (2006).** Etude qualitative et quantitative des arômes et des polyphénols de quelques huiles d'olive de Tunisie. *Olivae*, 105: 36-40.
- **Dhondt J L, Hayte J M, Demouveaux A (2000).** Les prélèvements « hémolysés ». *Ann biol clin*; N° 58, V 5 : 639.
- **Dingeon B., (1975)**Ann. Biol. Clin. 33, 3 catalogue des analyses biosystem p588
- **Dob, T., Dahmane, D., Agli, M., & Chelghoum, C. (2006).** Essential Oil Composition of *Lavandula stoechas*. from Algeria. *Pharmaceutical biology*, 44(1),60-64.
- **Driss F ,Duranthon V, Viard V (1996).**Biological activity of olive tree polyphenolic compound OCL.Oléagineux .corps gras lipids A1996.vol.3 n°6 pp0448-451.
- **Drucker, DJ. (2007).** The role of gut hormones in glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 117: 24-32.
- **Dufall KG., Ngadjui BT., Simeon KF., Abegaz BM.. Croft KD. (2003).** Antioxidant activity of prenylated flavonoids from the West African medicinal plant *Dorstenia mannii*. *J Ethno pharmacol*, 87: 67-72 .

E

- **Ebrahimi N.S., Hadian J., Mirjalili M.H., Sonboli A., et Yousefadi M., (2008).** Essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymus caramanicus* at different phenological stages. *Food chemistry*. 110(4): 927-931.
- **Eddouks M, Lemhadri A, Zeggwagh N A, Michel J-B (2005).**Potent hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Chamaemelum nobile* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol 67, No 3: 189–195.
- **Edrah S et Kumar A(2012).** Preliminary Phytochemical and Antibacterial Studies of *Olea europaea* and *Polygonum maritimum* Libyan Plants. *International Journal of Science and Research (IJSR) ISSN (Online): 2319-7064*.
- **Efrat, S. (2008).** "Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus." *Adv Drug Deliv Rev* 60(2): 114-123.
- **El Boustani, E., Prost, J., Benkhalti, F., El Yodafar, C., Stocker, P., Jimenez, F., Prerez.(2004).** Régime alimentaire méditerranéen et protection contre les maladies cardiovasculaires. *Congrès international de Biochimie*. Forum des jeunes Chercheurs, Marrakech. Maroc.

F

- **Falleh H., Ksouri R., Chaieb K., Karray-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M et Abdelly C. (2008).** Phenolic composition of *Cynaracardunculus* L. organs, and their biological activities .C. R. Biology. 331: 372-379 p.
- **Fasce C.F., (1982).** Clin. Chem. 18901 catalogue des analyses biosystem p455.
- **Faten Brahmi, Beligh Mechri, Madiha Dhibi, Mohamed Hammami (2013).** Variations in phenolic compounds and antiradical scavenging activity of *Olea europaea* leaves and fruits extracts collected in two different seasons. Industrial Crops and Products 49; 256–264.
- **Faure S. (2009).** Anti-inflammatoires stéroïdiens. Pharmacothérapie pratique, 48:51-56. *Cell*, 140(6), 771-776.
- **Ferkhi et Yekhlief, (2016).** Comportement morphologique et biochimique de quelques variétés d'olivier *Olea europaea* .L, Mémoire de Master. Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF-Mila.p66.
- **Ferrara L.A., (2000).** Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. Arch. Intern. Med. 160(6), p: 837-842.
- **Fito M., Covas M.I., Lamuela-Raventos R.M., Vila J., Torrents J., De la torre C., Maruugat J., (2000).** Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. Lipids. 35, p: 633-638.
- **Flemmig J., Kuchta K., Arnhold J., Rauwald H W.(2011).** *Olea europaea* leaf (Ph.Eur.) extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxidase. Phytomedicine, 18 :561–566.
- **Fort G. (1976)** .Guide de traitement par les plantes médicinales phytocosmétologie. Édition Heures de France, Vol. 01, p 655.
- **Fraga,C.G., Galleano,M., Verstraeten,S.V., Oteiza,P.I.(2010).** Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols .Molecular Aspects of Medicine, 31 : 435–445.
- **Franchini M, Mannucci PM.** Venous and arterial thrombosis: Different sides of the same coin?. *Europaeen Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 476–481.
- **Fujita T., Sezik E., Tabata M., et al. (1995).** Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. Economic Botany, 49 :406–422.

- **Furneri, P.M., Marino, A., Saija, A., Uccella, N., Bisignano, G., (2002).** In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. *Int J Antimicrob Agents.*, 20(4), 293-296.

G

- **Garcia-Gomez A, Roig A et Bernal M.P (2003).**Composting of the solid fraction of olive mill wastewater with olive leaves: organic matter degradation and biological activity. *Edition Bioresource Technology*, 86, 59-64.
- **Gariboldi, P., Jommi, G., verotta, L., (1986).**Secoiridoids from *Olea europaea*. *Phytochemistry*, 25, 865-869.
- **Gastaldo P. (1974).** Official compendium of the Italian flora. XVI. *Fitoterapia*, 45:199–217.
- **Gereaud X., (2006).**Lecalendrier du jardin; L’olivier. *Revue de presse* N°1000445.
- **Ghazanfar S A., Al-Al-Sabahi A M. (1993).** Medicinal plants of Northern and Central Oman (Arabia) *Economic Botany*, 47 :89–98.
- **Ghedira K (2008).** L’olivier.*Phytothérapie* , 6: 83–89.
- **Gherib A (2015).** Caractérisation physicochimique et biochimique d’un extrait d’*Olea europaea* var .oleaster et détermination de ses effets sur certains paramètres biologiques. Thèse doctorat Université d’Annaba pp.
- **Giamarellos-Bourboulis, E.J., Geladopoulos, T., Chrisofos, M., Koutoukas, P., Vassiliadis, J., Alexandrou, I., Tsaganos, T., Sabracos, L., Karagianni, V., Pelekanou, E., Tzepe, I., Kranidioti, H., Koussoulas, V., Giamarellou, H., (2006).** Oleuropein: a novel immunomodulator conferring prolonged survival in experimental sepsis by *Pseudomonas aeruginosa*. *Shock*, 26(4), 410-416.
- **Giordano J., Levine P. (1989).**Botanical preparations used in Italian folk medicine: possible pharmacological and chemical basis of effect. *Social Pharmacology*, 3 :83–110.
- **Goetz P. (2007) :** *Phytothérapie du diabète*, *Phytothérapie* Numéro 5: p212–217.
- **Golubev VN., Gusar Z D., Mamedov ES. (1987).** Tocopherols of *Olea europaea* . *Chemistry of Natural Compounds*,23 :119–120.
- **Gonzalez, M., Zarzuelo, A., Gamez, M.J., Utrilla, M.P., Jimenez, J., Osuna, I. (1992).** Hypoglycemic activity of Olive leaf. *Planta medica*.p 58.
- **Gooch E.(2005).** Ten Plus One Things You May Not Know about Olive. *Epikouria Magazine*, Triaina Publishers.

- **Gordon M.H., Paiva-Martins F., Almeida M (2001).** Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49, (2001) 2480-2485.
- **Grati-Kamoun N (2007).** Etude de la diversité génétique de l'olivier en Tunisie. Thèse doctorat en biologie de la faculté des sciences de Sfax.
- **Green, P. S. (2002).** A revision of *Olea* L. (Oleaceae). *Kew Bulletin* 57: 91–
- **Grimaldi, A.(2005).** Traité de diabétologie. Glucagon. Paris : Flammarionpp. P 67-89.
- **Grohmann F. (1981).** Oleaceae. *Flora of Pakistan*, 59: 9.
- **Guerin J., Reveillere H. (1985).** *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Paris. France: Masson Editeur,P: 77–81.

H

- **Haffner, S. M. (1998).** Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes care*, 21(Supplement 3), C3-C6.
- **Hakim, I.A.,Alsaif, M.A., Alduwaihy, M. (2003).** Tea consumption and the prevalence of coronary heart disease in Saudi adults: results from a Saudi national study. *Preventive Medicine Journal*, 36: 64–70.
- **Haloui E., Marzouk Z., Marzouk B., Bouftira I., Bouraoui A., Fenina N. (2010).** Pharmacological activities and chemical composition of the *Olea europaea* L. leaf essential oils from Tunisia. *Journal of Food, Agriculture and Environment*, 8 :204– 208.
- **Hamza N (2011).** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J.thèse doctorat, Université Mentouri Constantine 1.
- **Hannachi, H., M'sallem, M., Benalhadj, S., El-Gazzah, M. (2007).** Influence du site géographique sur les potentialités agronomiques et technologiques de l'olivier (*Olea europaea*) en Tunisie. *C.R. Biologies* 330, p 135-142.
- **Harborne J. B. (1989).** General procedures and measurement of total phenolics. In J. B. Harborne (Ed.). *Methods in plant biochemistry*: London: Academic Press .Volume Plant Phenolics (1–28).
- **Harborne J.B, (1998).** *Phytochemical Methods: A guide to moderne techniques of plant analysis* 3e ed: Chapman and hill. P 303.

- **Harborne J.B.,(2000).** Plant Phenolics: Encyclopedia of Plant Physiology, New series ,8,329-402.
- **Harborne JB, Baxter H (1999).** The handbook of natural flavonoids, Vols 1 and 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons.
- **Harborne JB, Williams CA..(2000).** Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* ;55:481–504.
- **Harif M. (2007).** Hémostase de la physiologie à la pathologie.Editeur Mohamed Harif, p229.
- **Hartmann T(2007).** From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry* Volume68,Issues22–24, 2007; 2831–2846.
- **Hawkey CJ. (1999) .**COX-2 inhibitors .The lancet, 353:307-331.[https://www.amazon.fr/Immunopathologie-r%C3%A9actions-inflammatoires-Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.inflammatoires. Eds, De Boeck Université \(Paris\), 12-23](https://www.amazon.fr/Immunopathologie-r%C3%A9actions-inflammatoires-Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.Inflammation. Cambridge University Press, 2-3.inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 12-23).
- **Hayes, J.E., Stepanyan, V., Allen, P., O’Grady, M.N., O’Brien, N.M., Kerry, J.P. (2009).** The effect of lutein, sesamol, ellagic acid and olive leaf extract on lipid oxidation and oxymyoglobin oxidation in bovine and porcine muscle model systems. *Meat Science*, 83 (2), 201-208.
- **Hayes, J.E., Stepanyan, V., Allen, P., O’Grady, M.N., O’Brien, N.M., Kerry, J.P. (2009).** The effect of lutein, sesamol, ellagic acid and olive leaf extract on lipid oxidation and oxymyoglobin oxidation in bovine and porcine muscle model systems. *Meat Science*, 83 (2), 201-208.
- **Hennebelle T, Sahpaz S, Skaltsounis A.L et Bailleul F (2007).**Phenolic compounds and diterpenoids from *Marrubium peregrinum*. *Edition Biochem. Syst. Ecol.*, 35: 624-626.
- **Himour S., Yahia A., Belattar H., Bellebcir L (2016).** Etude phytochimique de feuilles d’*Olea europaea* L. var Chemlel d’Algérie, ISSN 2490-4392, *Journal of Bioresources Valorization*, 2016 Vol. 1 (1), pp (34-38) <http://www.biolival.com/index.php/revue/archives-jvb>.
- **Himour, S (2018).** Comportements biologique, physiologique, biochimique et l’activité biologique de quatre variétés d’olivier (*Olea europaea* L.) dans l’Est Algérien. Thèse doctorat Université des Frères Mentouri Constantine1 pp.

- **Hodgson, J. M., Croft, K.D. (2010).** Tea flavonoids and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine*, 31: 495–502.
- **Hollman P. C. H. et Katan M. B (1999).** Dietary Flavonoids: Intake, Health Effects and Bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*, 37:937-942.
- **Hopkins G.W. et Evrard C-M., (2003).** *Physiologie végétale*. De Boeck Université, ed, p. 532.
- **Hsieh C W, Cheng J Y, Wang T H, Wang H J, Ho W J (2014).** Hypoglycaemic effects of *Ajuga* extract in vitro and in vivo. *Journal of functional foods*. Vol 6: 224-230.

I

- **IDF (2013).** *IDF Diabetes Atlas sixth edition*. T. N. Leonor Guariguata, Jessica Beagley, Ute Linnenkamp, Olivier Jacqmain.
- **Ilias F, Kholkhal W, Gaouar N, Bekhechi C, Bekkara F (2011)** .Antibacterial and antifungal Activities of olive (*Olea europaea* L.) from Algeria. *J. Microbiol. Biotech. Res.*, 1(2).P 69-73.
- **Innocenti M., La Marca G., Malvagia S., Giaccherini C., Vincieri F.F., Mulinacci N(2006).**Electrospray ionisation tandem mass spectrometric investigation of phenylpropanoids and secoiridoids from solid olive residue. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 20, 2013-2022.
- **Iwalewa, E. O., McGaw, L. J., Naidoo, V., & Eloff, J. N. (2007).** Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology*, 6(25).

J

- **James, O. et Alewo, I.M. (2014).** In vitro anti-hemolytic activity of *Gymnema Sylvester* extracts against hydrogen Peroxide (H₂O₂) induced hémolysis in Human erythrocytes, 2 (7):1-9.
- **Japon-Lujan, R., Luque de Castro, M.D. (2006).** Superheated liquid extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves. *Journal of Chromatography A*, 1136, 185-191.

- **Japon-Lujan, R., Luque-Rodriguez, J.M., Luque de Castro, M.D., (2006).**Dynamic ultrasoundassisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves. *Journal (2012) of Chromatography A*, 1108, 76-82.
- **Jensen R.** Clinical Presentation of Arterial Thrombosis vs. Venous Thrombosis. *Clinical Hemostasis Review* 2002; 16(8):1-6.
- **Jerman Klen T., Mozetič Vodopivec B. (2014)** The fate of olive fruit phenols during commercial olive oil processing: traditional press versus continuous two- and three-phase centrifuge. *LWT - Food Science and Technology* 49, 267–274

K

- **Kalla A, (2012).** Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien : *Pituranthos scoparius, Rantherium adpressum* et *Traganum nudatum* .
- **Kalua C M., Allen MS., Bedgood D R Jr., Bishop A G., Prenzler P D., Robards K. (2007).** Olive oil volatile compounds, flavour development and quality: a critical review. *Food Chemistry*, 100 :273–286.
- **Kanakis P., Termentzi A., Michel T., Gikas E., Halabalaki M., Skaltsounis A-L. (2013).**From olive drupes to olive Oil. An HPLC-orbitrap-based qualitative and quantitative exploration of olive key metabolites. *Planta Medica*, 79 :1576–1587.
- **Kanakis P., Termentzi A., Michel T., Gikas E., Halabalaki M., Skaltsounis A-L. (2013).**From olive drupes to olive Oil. An HPLC-orbitrap-based qualitative and quantitative exploration of olive key metabolites. *Planta Medica*, 79 :1576–1587.
- **Karioti A., Chatzopoulou A., Bilia A. R., Liakopoulos G., Stavrianiakou S., Skaltsa H. (2006).**Novel secoiridoid glucosides in *Olea europaea* leaves suffering from boron deficiency. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70:1898–1903.
- **Kaskoos R, (2013).** Pharmacognostic Specifications of Leaves of *Olea europaea* Collected from Iraq. 8 pp.
- **Kebieche M., (2009).** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat. Université Mentouri Constantine.
- **Keys, A. (1995).** Mediterranean diet and public health: Personal reflections. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61:1321-1323.
- **Khalil, N.M., Sperotto, I.S. & Manfron, M.P. (2006).** Anti-inflammatory activity and acute toxicity of *Dodonaea viscosa*. *Fitoterapia*, 77, 478-80..

- **Khelif I., Hamden K., Damak M., Allouche N. (2012).** A new triterpene from *Olea europaea* stem with antidiabetic activity. *Chemistry of Natural Compounds*, 48 :799–802.
- **Kim, M. S. and K. U. Lee (2005).** "Role of hypothalamic 5'-AMP-activated protein kinase in, the regulation of food intake and energy homeostasis." *J Mol Med (Berl)* **83**(7): 514-520.
- **Koth H W(2007).** 1000 Plantes aromatiques et médicinales. Ed Terre. 335.
- **Krapac M, Sladonja B et Benčić D.(2011).**Fruit Morphological Changes during Pit Hardening in Autochthonous Istrian Olive (*Olea europaea* L.) Cultivars. *Agriculturae Conspectus Scientificus* | Vol. 77 (2012) No. 1 (49-52).
- **Kuwajima H., Uemura T., Takaishi K., Inoue K., Inouet H A. (1988).**secoiridoid glucoside from *Olea europaea*. *Phytochemistry*, 27 :1757–1759
- **Kyungmi M et Susan E (2008).** Flavonoïd effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. *Food and Chemical Toxicology*, 46:96–104.

L

- **Lacut K, Deluc A, Le Moigne E, Mottier D.** Existe-t-il un lien entre la maladie artérielle athéromateuse et la maladie veineuse thromboembolique ? *mt* 2008;14(1) : 32-36.
- **Lalas S , Athanasiadis V,Gortzi O .,Bounitsi M, Giovanoudis I, Tsaknis J ,Bogiatzis F, (2011).** Enrichement of table olives with polyphénols extracted from olive leaves .*Food Chemistry* ,vol ,127,1521-1525.
- **Larrauri JA, Ruperez P, Bravo L and Saura-Calixto F (1996).** High dietary fibre powders from orange and lime peels: Associated polyphenols and antioxidant capacity. *Food Res. Intern.*,29(8): 757-762.
- **Larrosa, M.,Garcia-Conesa, M.T., Espin, J.C.,Tomas-Barberan, F.A.(2010).** Ellagitannins,ellagic acid and vascular health.*Molecular Aspects of Medicine*, 31: 513-539.
- **Laurent Bray (2012) :** initiation à la botanique et découverte des petits secrets du monde vert
Interactions végétales Conservation du jardin botanique de la ville Paris
science végétale la guerre biologique est déclarée vu da8ns6l’officiel jardin
motoculture - n°150 janvier/février le magazine référence de l’acmotoculture de jardin
–espaces verts
l’officiel jardin tualité jardin – espaces verts.

- **Lawrendiadis G. (1961).** Contribution to the knowledge of the medicinal plants of Greece. *Planta Medica*, 9 :164–169.
- **Le Tutour, B., Guedon, D., (1992).**Antioxidant activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry*, 31, 1173-1178.
- **Lee K.W., Kim Y.J., Lee H.J., et Lee C.Y., (2003).** Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Food chemistry*, 51(25):7292-7295.
- **Lee, O.H., Lee, B.Y., Lee, J., Lee, H.B., Son, J.Y., Park, C.S., Shetty, K., Kim, Y.C., (2009).** Assessment of phenolics-enriched extract and fractions of olive leaves and their antioxidant activities. *Bioresource Technology*, 100, 6107-6113.
- **Lefèbvre P. (2008).** La pandémie de diabète .un fléau cardiovasculaire et une menace pour les systèmes. de santé et l'économie mondiale. *Médecine des maladies Métaboliques* 2:169-179.
- **Léger, C. L.(2008).** Les polyphénols de l'olive de table et de l'huile d'olive vierge, 2 formes de consommation de l'olive-drupe – Propriétés antioxydants et rôles biologiques. 1ères Journées Scientifiques du Génie des Procédés Appliqué à L'Agroalimentaire. Inra Marseille(France), 108 pp.
- **Li H, Lu X, Zhang S, Lu M, Liu H (2008).** Anti_Inflammatory Activity of Polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Biochemistry*, 73, 669-675.
- **Li Teng k,1Faridah A, Janna Ong A, Eusni Rahayu M T et Muhajir H (2014).** Anticoagulant Activity of Polyphenolic-Polysaccharides Isolated from *Melastoma malabathricum* L. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2014, Article ID 614273, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/614273>.
- **Li, W. L., Zheng, H. C., Bukuru, J. & De Kimpe, N. (2004).** Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(1), 1-21.
- **Lojec A., Ciz M., Martin-Belloso O., Grigelmo-Miguel N., Trakhtenberg S., (2003).** Effect of different olive oils on bile excretion inrats fed cholesterol-containing and cholesterol free diets. *J. Agric. Food Chem.* 51, p: 5774-5779.
- **Lott J.A. (1975)***Clin. Chem.*21. 1754.
- **Lousert R et Brousse G (1978)** L'olivier technique agricoleet production méditerranéenne. Ed.G.P. Maisoneuve et larose. 437p.

- **Lustenberger P., André J., (2006).** Le métabolisme du cholestérol et des stérols. In : Sabloniere N, Ed. Biochimie et biologie moléculaire pour les sciences de la vie et de la santé. Sophia Antipolis, France: Omniscience. p : 213-234.

M

- **Ma, L., Liu, Z., Zhou, B., Yang, L., & Liu, Z. (2000).** Inhibition of free radical induced oxidative hemolysis of red blood cells by green tea polyphenols. *Chinese science bulletin*, 45(22), 2052-2056.mechanisms. *Clinical science*, 94(6), 557-572.
- **Macheix J.-J., Fleuriet A. et Sarni-Manchado P., (1990).** Composés phénoliques dans la plante Structure, biosynthèse, répartition et rôles. Dans Les polyphénols en agroalimentaire; Sarni-Manchado P. et Cheynier V., Eds.; Lavoisier: Paris; pp 1-28.
- **Macheix, J. J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR Presses polytechniques.
- **Maestro Duran R., Leoncabello R., Ruizgutierrez V., Fiestas P., Vazquezroncero A. (1994).**Bitter phenolic glucosides from seeds of olive (*Olea europaea*). *Grasas y Aceites* ,45 :332–335.
- **Maillard R(1975).** Lolivier. Maison des agriculteurs .Ed .Invuflec. Paris, 147 P.
- **Makkar, H., & Becker, K. (1997).** Degradation of quillaja saponins by mixedculture of rumen microbes. *Letters in Applied Microbiology*, 25(4), 243-245.
- **Malik S N (2015).**Antibacterial Activity of Olive (*Olea europaea*) Leaves and Arugula (*Eruca sativa*) Seeds Extract . Available online on www.ijppr.com International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research; 7(2); 307-310 ISSN: 0975-4873.
- **Manallah A (2013).** Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Pour obtenir le Diplôme de magister, Option : Biochimie Appliquée. Université Ferhat Abbas- sétif, 87p.
- **Marles, R.J. et Farnsworth, N.R. (1995).** Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2: 13-189.
- **Mateus, N., E, Carvalho., A, R ,F, Carvalho., A, Melo., A, M, Gonzalez-Paramas., C, Santosbuelga, A, M, S, Silva., V, Freitas. (2003).** "Isolation and structural characterization of new acylated anthocyanin– vinyl– flavanol pigments occurring in aging red wines." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **51**(1): 277-282.

- **Mattson F.H., (1989).** A changing role of dietary monounsaturated fatty acids. *J. Am. Diet. Assoc.* 89, p: 387-391.
- **Mebirouk-Boudechiche L, Cherif M, Boudechiche L, Sammar F (2014).** Teneurs en composés primaires et secondaires des feuilles d'arbustes fourragers de la région humide d'Algérie. *Revue Méd. Vét.*, 2014, 165, 11-12, 344-352.
- **Médail F., Quézel P., Besnard G., Khadari B. (2001).** Systematics, ecology and phylogeographic significance of *Olea europaea* L. ssp. *maroccana* (Greuter & Burdet). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 137:249–266.
- **Medzhitov, R. (2010).** Inflammation 2010: new adventures of an old possible anti-inflammatory strategies. *The open inflammation journal*, 5(1).
- **Mendanha, S. A., Moura, S. S., Anjos, J. L., Valadares, M. C., & Alonso, A.(2013).** Toxicity of terpenes on fibroblast cells compared to their haemolytic potential and increase in erythrocyte membrane fluidity. *Toxicology in Vitro*, 27(1), 323-329.
- **Mezzou, H., A, B, Khelifa., F, Neffati., W, Douki., A, Ben Amor., M, F, Najjar. (2006).** "Détermination de l'hémoglobine plasmatique et évaluation spectrophotométrique de l' hémolyse en biochimie clinique." *Revue Francophone des Laboratoires* 2006(386): 59-64.
- **Middleton JR, Chithan K(1993)** .The impac of plant flavonoids on mam-malian biology implication for immunity , inflammation and cancer.
- **Miliauskas G., Venskutonis P.R., et Van Beek T.A., 2004.** Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extract. *Food chemistry.* 85(2):231- 237.
- **Mnasri Rahmani S, Saddoud Dabbebi O, Ferchichi A.(2013)** . The study of olive oil quality and morphological biodiversity of *Olea europaea* L. in the region of —Hbebsal. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences* 4, 59-66.
- **Moatti R., Fouron R. et Donadieu Y. (2012)** : La phytothérapie : thérapeutique différente. *Edition Librairie Maloine S.A.*, vol. 01, p 245.
- **Montedoro G., Servilli M., Baldioli M. and Miniati E. (1992).** Simple and hydrolysable phenolic compounds in virgin olive oil. 1. Their extraction, separation and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40: 15711576.

- **Morand C. Milenkovic D (2014).** Polyphénols et santé vasculaire: mise en évidence du rôle direct des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire. *Innovations Agronomiques* 42 (2014), 47-62.
- **Morelló J.R., Romero M.P., Motilva M.J (2004).** Effect of the maturation process of the olive fruit on the phenolic fraction of drupes and oils from Arbequina, Farga, and Morrut cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52, 6002-6009.
- **Mourtzinis, I., Salta, F., Yannakopoulou, K., Chiou, A., Karathanos, V.T., (2007).** Encapsulation of Olive Leaf Extract in β -Cyclodextrin. *J. Agric. Food Chem.*, 55 (20), 8088-8094.
- **Mourtzinis, I., Salta, F., Yannakopoulou, K., Chiou, A., Karathanos, V.T., (2007).** Encapsulation of Olive Leaf Extract in β -Cyclodextrin. *J. Agric. Food Chem.*, 55 (20), 8088-8094.
- **Movsumov, I.S., Aliev, A.M., Tagieva, Z.D., (1987).** Pharmacochémical studies of olives grown in the Azerbaijan Soviet Socialist Republic. *Farmatsiya (Moscow)*, 36, 32-34.
- **Mulvihill, E. E., Huff, M.W. (2010).** Antiatherogenic properties of flavonoids: Implications for cardiovascular health. *Canadian Journal of Cardiology*, 26: 17-21.
- **Mutalik S., Chetana M., Sulochana B., Devi P.U. and Udapa N. (2005):** Effect of Dianex, an herbal formulation on experimentally induced diabetes mellitus. *Phytothérapie. Res. May*; 19(5): p409.
- **Mylonaki, S., Kiassos, E., Makris, D.P., Kefalas, P., (2008).** Optimisation of the extraction of olive (*Olea europaea*) leaf phenolics using water/ethanol-based solvent systems and response surface methodology. *Anal. Bioanal. Chem.*, 392(5), 977-985.
- **Mylonakis, M. E., Saridomichelakis, M. N., Lazaridis, V., et al. (2008)** .A retro-spective study of 61 cases of spontaneous canine epistaxis (1998 to 2001) . *Journal of Small Animal Practice* 49 , 191 – 196

N

- **Nahal Boudierba N, Kadi H, Moghtet S, Meddah B et Moussaoui A. (2012).** Antibacterial Activity and Phytochemical Screening of *Olea Europaea* Leaves from Algeria. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2012, 3, (Suppl 1-M11), 66-69.
- **Natarajan D, John Britto S, Srinivasan K, Nagamurugan N, Mohanasundari C, Perumal G (2005).** Anti-bacterial activity of *Euphorbia fusiformis* a rare medicinal herb. *J Ethnopharmacol*, 102, p : 123 – 126.

- **Nefzaoui A., (1995).** Feeding value of Mediterranean ruminant feed resources. Advanced course. Syria 12-23 March 1995.

O

- **Obied H.K., Allen M.S., Bedgood D.R., Prenzler P.D., Robards K., Stockmann R (2005).** Bioactivity and analysis of biophenols recovered from olive mill waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53, 823-837
- **Observatoire National des Filières Agricoles et Agroalimentaires (2016).** Bilan de la campagne oléicole 2015/2016 « Segment huile d'olive ». onfaa.inraa.dz.
- **Ocakoglu D., Tokatli F., Ozen B. and Korel F. (2009).** Distribution of simple phenols, phenolic acids and flavonoids in Turkish monovarietal extra virgin olive oils for two harvest years. *Food Chemistry*, 113: 401-410.
- **Okoli CO, Akah P A, Nwafor S V, Anisiobi A I, Ibegbunam I N, Erojikwe O (2007).** Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 219–225.
- **Oloyede OI. (2005).** Chemical profile of Unripe Pulp of *Carica papaya*. *Pak J Nutr*; 4. P379 - 381.
- **Owen, RW., Mier, W., Giacosa, A., Hull, WE., Spiegelhalder, B., Bartsch, H.(2000).** Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, single phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food and Chemical Toxicology*, 38 : 647-659.

P

- **Pagnol J., 1985:**L'olivier. Ed. Au Banel, catalogue des analyses biosysteme. P: 287.
- **Pagnol J., 1996-** l'olivier. Ed. Edition Aubanel. catalogue des analyses biosysteme p. 70.
- **Palamarev E (1989).**Palaeobotanical evidences of the Tertiary history and origin of theMediterranean schlerophyll dendroflora. *Plant Syst. Evol.*, 162: 93107.
- **Panizzi, L., (1960).** The constitution of oleuropein, a bitter glucoside of the olive with hypotensive action. *Gazz. Chim. Ital.*, 90, 1449-85.
- **Parras Rosa M. (1996).** La domanda di olii d'oliva. *Olivæ* ,63:24–33.

- **Patel M B, Mishra S (2012).** Isoquinoline Alkaloids from *Tinosporacordifolia* Inhibit Rat Lens Aldose Reductase phytotherapy research *Phytother.* 3721 *Phytochemistry.* Vol 28 , No 11: 2877-2883.
- **Pawlaczyk I, Capek P, Czerchawski L et al (2011).** An anticoagulant effect and chemical characterization of *Lythrum salicaria* L. glycoconjugates, *Carbohydrate Polymers*, vol. 86, no. 1, pp. 277–284.
- **Pench L. (2015).** Peut-on prendre le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical ? thèse de doctorat en chirurgie dentaire, Université Toulouse III, Faculté de chirurgie dentaire, p 111.
- **Peralbo-Molina Á., Priego-Capote F., de Castro M D L. (2012).** Tentative identification of phenolic compounds in olive pomace extracts using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a quadrupole-quadrupole-time-offlight mass detector. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 :11542–11550.
- **Pérez J A., Hernández J M., Trujillo J M., López H. (2005).** Iridoids and secoiridoids from Oleaceae . *Studies in Natural Products Chemistry*, 32:303–363.
- **Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. (2010).** Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31: 478–494.
- **Peronny, S. (2005).** La perception gustative et la consommation des tannins chez le MAKI (*Lemur Catta*). Thèse de Doctorat du Muséum national d'histoire naturelle .Discipline Eco- Ethologie .151p.
- **Peters, U, Poole, C, Arab, L. (2001).** Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 154 : 495–503.
- **Pieroni A., Heimler D., Pieters L., van Poel B., Vlietinck A J. (1996).** In vitro anticomplementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*, 51:765–768.
- **Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y (2014).** Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques.* Vol 53, No 541: 23-28.
- **Plaziat-Decoucel A. (2009).** Les anticoagulants. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henry Poincaré – Nancy 1, Faculté de pharmacie, P 123.
- **Procopio A., Alcaro S., Nardi M., et al. (2009).** Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of oleuropein and its semisynthetic derivatives as cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 :11161–11167.

- **Procopio A., Alcaro S., Nardi M., et al. (2009).** Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of oleuropein and its semisynthetic derivatives as cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 :11161–11167.
- **Puel, C., Mathey, J., Agalias, A., Kati-Coulibaly, S., Mardon, J., Obled, C., Davicco, M.J., Lebecque, P., Horcajada, M.N., Skaltsounis, A.L., Coxam, V., (2006).** Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clin Nutr.*, 25(5), 859-868.

R

- **Raccach D. (2004)** : Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*. 1(1): 29-42.
- **Rahman, H., M, C, Eswaraiah., A, M, Dutta. (2015).** "In-vitro anti-inflammatory and antiarthritic activity of *Oryza sativa* var. joha rice (an aromatic indigenous rice of assam)." *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences* **15**(1): 115-121.
- **Raimi, M. M., & Oyedapo, O. O. (2009).** Bioactivity-guided evaluation of the root extract of *Plumbago zeylanica*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 3(4).
- **Ranalli, A., Contento, S., Lucera, L., Di Febo, M., Marchegiani, D., Di Fonzo, V., (2006).** Factors Affecting the Contents of Iridoid Oleuropein in Olive Leaves (*Olea europaea* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(2), 434-440.
- **Rani, A, A., S, M, J, Punitha., M, Rema. (2014).** "Anti-inflammatory activity of flower extract of *Cassia auriculata*-an in vitro study." *Int. Res. J. Pharm. Appl. Sci.* **4**: 57-60.
- **Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S (2005).** Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sciences*. Vol 75, No 22: 2717 – 2731.
- **Ribeiro de R A., de Barros F., Margarida M., et al. (1988).** Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brasil. *Journal of Ethnopharmacology*, 24 :19–29.
- **Richardson J D, Vasko M R (2002).** Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *Perspectives in Pharmacology*, 302, 839–845.
- **Richmond, (1973).** *Clin. Chem.* 19, 1350

- **Rol R. et Jacamon M., (1988).** Flore des arbres, arbustes et arbrisseaux. Ed. La Maison rustique, Paris, p51.
- **Romani .A, Mulinacci. N, Pinell. P ,Vincieri. F et Cimato.A (1999).** Polyphenolic Content in Five Tuscany Cultivars of *Olea europaea* L. *J. Agric. Food Chem.*,47,964–967 .
- **Roque S, 1959-** Entomologie oléicole. Ed. COI. 360 p.
- **Rotelli A E, Guardia T, Juárez A O, de la Rocha N E, Pelzer L E (2003).** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*, 48, 601-606.
- **Rotondi, A., Massimiliano, M., Claudia, R. and Luciana, B (2003).** Morphological and molecular analyses for the characterization of a group of Italian olive cultivars. *Euphytica*, 132: 129–137.
- **Rovellini, P., Cortesi, N., Fedeli, E., (1997).** Analysis of *Olea europaea* by HPLC-UV and HPLCElectrospray-MS. *Riv. Ital. Sastanze Grasse*, 74, 273-279.
- **Ruby, J., (1917).**Recherches morphologiques et biologiques sur l’Olivier et ses variétés cultivées en France [Thèse]. France, Faculté des sciences, Paris.
- **Ruiz-Gutierrez V., Molina M.T., Vazquez C.M., (1996).** Comparative effects of feeding different fats on fatty acid composition of major individual phospholipids of rat hearts. *Ann. Nutr. Metab.* 34(6), p: 350-358.
- **Ryan D., Antolovich M., Prenzler P., Robards K., Lavee S (2002).** Biotransformations of phenolic compounds in *Olea europaea* L. *Scientia Horticulturae* 92, 147-176.
- **Ryan D., Robards K., Lavee S(1999).** Determination of phenolic compounds in olives by reversed-phase chromatography and mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 832, 87-96.
- **Ryan, G. B., & Majno, G. (1977).** Acute inflammation. A review. *The Americanjournal of pathology*, 86(1), 183.
- **Ryu R, Jung U. J, Seo Y-R, Kim H-J, MoonB S , Bae J-B, Lee D G et Choi M-S (2015).** Beneficial Effect of Persimmon Leaves and Bioactive Compounds on Thrombosis .*Food Sci. Biotechnol.* 24(1): 233-240 (2015) DOI 10.1007/s10068-015-0031-1.

S

- **Sakat, S., Juvekar, A. R., & Gambhire, M. N. (2010).** In vitro antioxidant and antiinflammatory activity of methanol extract of *Oxalis corniculata* Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 146-155.
- **Sakouhi F., Absalon C., Kallel H., Boukhchina S. (2010).** Comparative analysis of triacylglycerols from *Olea europaea* L. fruits using HPLC and MALDITOFMS. *Europaean Journal of Lipid Science and Technology*, 112 :574–579.
- **Samama CM (2003).** Perioperative platelet transfusion : Recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anesth* 2005;52:30-7.
- **Sanchez Casas J., De Miguel Gordillo C., Marin Exposito J (2004).** La qualité de l'huile d'olive provenant de variétés en Estrémadure en fonction de la composition et la maturation de l'olive. *Olivae* 79. 38-40.
- **Sánchez-González M., Lozano-Mena G., Juan M E., García-Granados A., Planas J M. (2013).** Assessment of the safety of maslinic acid, a bioactive compound from *Olea europaea* L. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57:339–346.
- **Sapin R, Gasser F, Grucker D (1997).** Prévention des effets de l'hémolyse sur le dosage d'insuline, revue *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 12, Issue 4, Pages 206-208.
- **Saravanan R, Pari L (2005).** Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC Complement Altern Med*. Vol 5, No 14 : 1-8.
- **Sarni-Manchado P and Cheynier V (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris, p. 2-10.
- **Sarni-Manchado P and Cheynier V (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris, p. 2-10.
- **Savarese M., De Marco E., Sacchi R (2007).** Characterisation of phenolic extracts from olives (*Olea europaea* cv. Pisciottana) by electrospray ionization mass spectrometry. *Food Chemistry* 105, 761-770.
- **Savournin, C., Baghdikian, B., Elias, Riad., Dargouth-Kesraoui, F., Boukef, K., et Balansard, G., (2001).** Rapid High-Performance Liquid Chromatography Analysis for the Quantitative Determination of Oleuropein in *Olea europaea* Leaves. *J. Agric. Food Chem.*, 49, 618-621.

- **Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C. (2005).** Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45: 287–306.
- **Scheen A. J., Luyckx F. H. (2010)** .L’hyperglycémie provoquée par voie orale(HGPO) revisitée: 1re partie: Tolérance au glucose, diabète gestationnel et hypoglycémie réactive. *Médecine des Maladies Métaboliques.*; **4**: 569-574.
- **Servili M., Selvaggini R., Esposto S., Taticchi A., Montedoro G., Morozzi G (2004).** Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in oil. *Journal of Chromatography A* 1054, (2004).
- **Sheikh B Y, Gabr S (2016).** Influence of Extraction Solvents and Phytochemical Analysis in the Evaluation of in-vitro Antioxidant Activity of Saudi Arabian Olive Leaves Extract .*American Journal of Chemistry and Application*. Vol. 3, No. 2, 2016, pp. 6-12.
- **Sheth A., Mitaliya K., Joshi S.(1 991).** The Herbs of Ayurveda. Shet .of neutrophil oxidant production. *Redox Rep*, 5 :12-50.
- **Sheth A., Mitaliya K., Joshi S.(2005).** The Herbs of Ayurveda. Shet .of neutrophil oxidant production. *Redox Rep*, 3:3–15.
- **Shimon L.(1997):**Biologie et physiologie de l’olivier. *Encyclopédie mondiale de l’olivier* pp: 61-105.
- **Shinde, U. A., Phadke, A. S., Nair, A. M., Mungantiwar, A. A., Dikshit, V. J., &Saraf, M. N. (1999).** Membrane stabilizing activity—a possible mechanism of action43for the anti-inflammatory activity of Cedrus deodara wood oil. *Fitoterapia*, 70(3),251-257.spéciale. Édition De Boeck .4e Édition. Bruxelles, P 25.
- **Shu M X L. (1996).** Olea. *Flora of China* ,15:295–298.
- **Sibbett G S., Ferguson L., Lindstrand M. (2005).** Olive Production Manual. University of California, Department of Agriculture and Natural Resources.
- **Silva L., Garcia B., Paiva-Martins F., (2010).** Oxidative stability of olive oil and its polyphenolic compounds after boiling vegetable process. *LWT-Food Science and Technology*. 43, p: 1336-1344.
- **Silva, L. F., das Graas Cardoso, M., Pret, P. S. C., Teixeira, M. L., Nelson, D.L., Magalhães, M. L., Ferreira, V.R.F., Souza, R.V., Soares, L.I., Marcussi, S. (2017).**

Essential Oils from *Mentha viridis* (L). L. and *Mentha pulegium* L.: Cytogenotoxic Effects on Human Cells. *American Journal of Plant Sciences* 8(06), 1423.

- **Singleton, V.L., Orthofer, R., Lamuela-Raventos, R.M. (1999).** Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 299, 152-178.
- **Soler-Rivas C., Espin J C., Wichers H J. (2000).** Oleuropein and related compound. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80 :1013–1023.
- Spiller G.A., (1991). Health effects of mediterranean diets and monounsaturated fats. *Cereal Foods World.* 36, p: 812-814.
- **Süntar I P., Akkol E K., Baykal T. (2010).** Assessment of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Olea europaea* L. *Journal of Medicinal Food*, 13 :352–356.

T

- **Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z H., Lyoussi B. (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in southeastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology*, 110 :105–117.
- **Tessier C ; David J ; This P ; Boursiquot J.M et Charrier A.(1999).** Optimization of the choice of molecular markers for varietal identification in *Vitis vinifera* L. *Theor. Appl. Genet.* 98: 171–177.
- **Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau P-J (2007).** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). Vol 36: 269–278.
- **Tovar M. J., Motilva M. J., and Paz Romero M. (2001).** Changes in the phenolic composition of virgin olive oil from young trees (*Olea europaea* L. cv. Arbequina) grown under linear Irrigation strategies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (11): 5502-5508.
- **Trease E et Evans W.C. (1987).** *Pharmacognosy Billiaire. Ed. Tindall London. 13: P 61-62.*
- **Trinder P., (1969).** *Ann. Clin. Biochem.* 6, 24 (1969)
- **Truswell A.S., Choudhury N., (1998).** Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52, p: 312-315.

- **Tura D., Gigliotti C., Pedo S., Failla O., Bassi D. and Serraiocco A. (2007).** Influence of cultivar and site of cultivation on levels of lipophilic and hydrophilic antioxidants in virgin olive oils (*Olea europaeae* L.) and correlations with oxidative stability. *Scientia Horticulturae*, 112: 108-119.
- **Tvedten H et Weiss DJ(2000).** Classification and laboratory Evolution of Anémia. In:Schalm's Veterinary Hematology,5th édition .Lippincott ,Williams and Wilkins, p.143-150.

U

- **USDA. (2003).**National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network—(GRIN).

V

- **Vardanian S. A. (1978).** Phytotherapy of bronchial asthma in medieval Armenian medicine. *Terapevticheskiĭ Arkhiv*, 50:133–136.
- **Visioli F, Galli C, (1994).** Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation, *Life Sciences*, 55(24), 1965-1971.
- **Visioli F., Bellomo G., Galli C., (1998).** Free radicals scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 247, p: 60-64.
- **Vlahov G., Rinaldi G., del Re P., Giuliani A A. (2008).** ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy for determining the different components of epicuticular waxes of olive fruit (*Olea europaea*) Dritta cultivar. *Analytica Chimica Acta*, 624:184–194.
- **Vlahov G., Schiavone C., Simone N. (1999).** Triacylglycerols of the olive fruit (*Olea europaea* L.): characterization of mesocarp and seed triacylglycerols in different cultivars by liquid chromatography and ¹³C NMR spectroscopy. *Fett-Lipid*,101 :146–150.
- **Vuorela, S., H. Salminen., M, Makela., R, Kivikari., M, Karonen., M, Heinonon. (2005).**"Effect of plant phenolics on protein and lipid oxidation in cooked pork meat patties." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**(22): 8492-8497.

W

- **Wagner H et Bladt S, 1984.** Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas EdSpringer, New-York. P 320.
- **Weill B., Btteux F. (2003).**Immunopathologie et réaction inflammatoire. Édition De Boeck. 1ère Édition .Bruxelle,P :18-19.
- **Wise W E. (1967).** Fray Junípero Serra and the California Conquest. New York, NY, USA: Scribner.
- **Wu, C., Shen, J.,He, P., Chen, Y., Li,L., Zhang, L., Li, Y., Fu, Y., Dai, R., Meng, W & Deng, Y(2012) .** The α -Glucosidase inhibiting isoflavones isolated from Belamcandachinensisleafextract.Rec.Nat.Prod6:110-120.

Y

- **Yang, J- Y.,Yumin, D.,Ronghua, H.,Yunyang, W.,Yan, W.(2005).**The structureanticoagulant activity relationships of sulfated lacquer polysaccharide.Effect of carboxyl group and position of sulfation. International Journal of Biological Macromolecules, 36: 9–15.
- **Yassa B.et Touazi L., 2005:**Contribution à l'étude de l'actiondes margines sur la biologie florale de l'olivier (Variété chemlal). Mémoire deD.E.S. Bejaia.p: 59.
- **Yoon S J, Pereira M S, Pavao M S G , Hwang J.-K, Pyun Y R., et Mourao PAS., (2002).**The medicinal plant Porana volubilis contains polysaccharides with anticoagulant activity mediated by heparin cofactor II,|| Thrombosis Research, vol. 106, no. 1, pp. 51–58.
- **Youmbai A (2015).** Contribution à l'étude des polysaccharides hydrosolubles de quelques plantes de la famille des Apiaceae récoltées dans la région de Ghardaïa (Sahara septentrional Algérien). Mémoire Pour l'obtention du diplôme de Magister en Biologie. Université Kasdi Merbah, Ouargla. 64pp.
- **Yucel D, Dalva K (1992).** Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests. Clin. Chem; 38: 575 –7.

Z

- **Zargari A. (1997).** Iranian medicinal plants. Tehran University Publications, 3: 392.
- **Zarzuelo A., Duarte J., Jimenez J., Gonzalez M., Utrilla M.P., (1991).** Vasodilator effect of olive leaf, Planta Med , 57(5): 417–419.

- **Zhang X., Cao J., Jiang L., Zhong L. (2009)** .Suppressive effects of hydroxytyrosol on oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation in THP-1 cells. *Biol Pharm Bull*, 32:578–582.
- **Zhou H Y, Shin E M, Guo L Y, Zou L B, Xu G H, Lee S, Ze K R, Kim E, Kang S S, Kim Y S (2007)**. Anti-inflammatory activity of 21(α , β) methylmelianodiols, novel compounds from *Poncirus trifoliata* Rafinesque. *European Journal of Pharmacology*, 572, 239– 248.
- **Zhou H.Y, Hong J.L, Shu P, Juan Ni Y et Qin M.J(2009)**. A new dicoumarin and anticoagulant activity from *Viola yedoensis* Makino. *Edition Fitoterapia*, 80: 283- 285.
- **Zohary D et Hopf, P(2000)**. Beginnings of fruit growing in the old world, *Science*, 187: 319-327.
- **Zunin, P., Evangelisti, F., Pagoano, M. A., Tiscornia, E., (1995)**. Phenolic compounds in oil from *Olea europaea* and anti-Dacus treatments. *Riv.Ital. Sostanze Frasse*, 72

Résumé

L'objectif de notre travail est de voir différentes familles bioactives existantes dans l'olivier *Olea europaea* L. Var frantoye puis l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, l'activité hypoglycémique, anticoagulant, analyses biochimique et l'activités hémolytique d'extraits obtenus des feuilles et fruits prélevées de la station Maazouzi Lakhdar wilaya Mila (Algérie). L'extrait méthanolique brut a été obtenu par une macération avec un rendement de 52.58% dans les feuilles et 20.44% dans les fruits. Les différents tests de screening phytochimique utilisés dans notre expérimentation ont permis la détection de plusieurs molécules bioactives : polyphénols, flavonoïdes, tanins, quinones libres, coumarines, anthraquinones, triterpènes et stéroïdes, alcaloïdes (feuilles), par contre les tests de recherche de dérivés des glycosides, anthocyanes ont été négatifs. Concernant la quantité en phénols totaux, flavonoïdes et tanins des extraits de feuilles et fruits de frantoye montrent la richesse de cette plante en ces composants, une quantité 676,66 EAG/Kg MS des polyphénols totaux et 27,30 µg/mg des flavonoïdes et pour les tanins 107,77 µg/mg, on favorise les feuilles.

L'étude comparative des extraits méthanoliques des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaea* L. sur l'inflammation induite dans les oreilles des souris par le xylène, a révélé les propriétés anti-inflammatoires de ces extraits, on favorise la dose 500 mg/kg PC d'extraits méthanolique des fruits.

L'étude de l'activité hypoglycémique des extraits hydrométhanolique des feuilles et des fruits de l'olivier nous a permis de trouver que ces extraits présentent un bon potentiel hypoglycémiant.

L'effet de l'extrait sur l'activité anticoagulante des extraits de l'olivier *Olea europaea* L. Var (TQ) *in vitro* en présence de l'un des deux extraits indiquent qu'elles exercent une activité anticoagulante sur la voie exogène de la coagulation avec une activité très importante des feuilles par rapport à les fruits.

La grande richesse de l'olivier en saponine et les composés terpénique provoquer l'hémolyse de sang qui influencé par une faussement augmentation sur les analyse biochimique (cholestérol, glycémie).

Mots clés: *Olea europaea* L, métabolite secondaire, polyphénols, activité anti-inflammatoire, activité hypoglycémique, activité anticoagulante.

ملخص

الهدف من عملنا هو الكشف عن العديد من العائلات الكيميائية الموجودة في شجرة الزيتون صنف *Olea europaea L.frantoye* ثم تقييم النشاط المضاد للالتهابات ، ونقص السكر في الدم ، ومضاد التخثر ، والتحليلات الكيميائية الحيوية وأنشطة انحلال الدم للمستخلصات التي تم الحصول عليها من الأوراق والثمار المأخوذة من محطة معزوزي الأخضر لولاية ميله (الجزائر) ، تم الحصول على مستخلصات بواسطة الاستخلاص بواسطة الميثانول حيث قدر مردود الاستخلاص ب 52.58% في الأوراق و 20.44% في الثمار. سمحت مختلفة اختبارات الفحص الكيميائي النباتي المستخدمة في تجربتنا بالكشف على العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيا: مادة البوليفينول، الفلافونويد والعفص وكينونات الحرة، الكومارين انثراكوينونيس، والتربينات والمنشطات، وقلويدات (الأوراق)، اما بالنسبة لاختبار الجليكوسيدات و الانثوسيانين فكانت سلبية. وفيما يتعلق بكمية الفينولات الكلية، الفلافونويد والعفص المستخلصة من أوراق الشجر والثمار بينت ثراء شجرة الزيتون بهذه المكونات، كمية / EAG 676.66 كغ MS من إجمالي البوليفينول و 27.30 جم / فلافونيدات ملغ و لعفص 107.77 ميكروغرام / ملغ والكميات المعبرة وجدت في الأوراق.

ام فيما يخص مقارنة تأثير الميثانول لأوراق وثمار شجرة الزيتون أوليا اوروبيا على الالتهاب المسبب في آذان الفئران بواسطة محلول. كزيلان xylène، كشف خصائص مضادة للالتهابات حيث نستخلص ان جرعة 500 ملغ / كلف وزن جسمي من مستخلص الميثانول من الثمار. كان لها التأثير الكبير .

وقد مكنت هذه الدراسة لمستخلصات أوراق وثمار شجرة الزيتون من الكشف على تأثيرها الفعال على نسبة السكر في الدم.

اما بالنسبة لتأثير هذه المستخلصات على النشاط المضاد للتخثر (TQ) في المختبر فقد وجدنا ان هذه المستخلصات لها نشاط مضاد للتخثر للمسار خارجي مع نشاط مهم جدا للأوراق.

كما توصلنا في هذه الدراسة الى ان الزيتون من احد مسببات انحلال الدم نظرا لغناه بالصابونين والتربينات التي ادت الى ارتفاع نسبة الكولسترول والسكر في الدم.

الكلمات المفتاحية: أوليا اوروبيا ، المستقلب الثانوي ، البوليفينول ، النشاط المضاد للالتهابات ، نشاط نقص السكر في الدم ، نشاط مضاد التخثر.

Abstract

The aim of our work is to know different bioactive families existing in *Olea europaea* L. Var frantoye olive tree then the evaluation of anti-inflammatory activity, hypoglycemia activity, anticoagulant, biochemical analyzes and haemolytic activities of extracts obtained from the leaves and fruits taken from the station Maazouzi Lakhdar wilaya Mila (Algeria). The crude methanol extract was obtained by maceration with a yield of 52.58% in the leaves and 20.44% in the fruits. The various phytochemical screening tests used in our experiment allowed the detection of several bioactive molecules: polyphenols, flavonoids, tannins, free quinones, coumarins, anthraquinones, triterpenes and steroids, alkaloids (leaves), on the other hand, tests for the detection of derivatives of glycosides, anthocyanins were negative. Regarding the amount of total phenols, flavonoids and tannins of leaf extracts and fruit frantoye show the richness of this plant in these components, it's contained a quantity 676.66 EAG / kg MS total of polyphenols and 27.30 µg / mg of flavonoids and for tannins 107.77 µg / mg, the leaves are favored.

The comparative study of the methanolic extract of the leaves and fruits of *Olea europaea* L. olive tree on the inflammation induced in the ears of the mice by the xylene, revealed the anti-inflammatory properties of these extracts, we favor the dose 500 mg / kg PC of methanolic extracts of fruits.

The study of the hypoglycemic activity of the hydromethanol extracts of the leaves and fruits of the olive tree have allowed us to find that these extracts have a good hypoglycemic potential.

The effect of the extract on the anticoagulant activity of olive extracts *Olea europaea* L. (TQ) in vitro in the presence of one of the two extracts indicates that they exert an anticoagulant activity on the exogenous pathway of coagulation with a very important activity of the leaves by contribution to the fruits.

The great wealth of olive saponin and terpene compounds cause hemolysis of blood that influenced by a false increase on biochemical analysis (cholesterol, blood sugar).

Key words: *Olea europaea* L. secondary metabolite, polyphenols, anti-inflammatory activity, hypoglycemia activity, anticoagulant activity.

Annexe 01



Figure A : Dénoyautage et séchage de matière végétal (feuilles et fruits).



Figure B : Broyage de matière végétal (feuilles et fruits).



Figure C: Macération (feuilles et fruits).



Figure D: Pesage de matière végétal (feuilles et fruits).



Figure E: Pesage de résidu.



Figure F: Préparation de pré-prélèvement de sang.

Annexe 02

Tableau I : le matériel de laboratoire

Les verreries	Les solvants	Réactifs
-Pipettes - Micro pipette - Boites de pétries - Tubes à visse - Flacons (250 ml) - Erlenmayers - Bécher - Spatule - Pipettes pasteur - Entonnoir - Balance - Agitateur - Spectrophotomètre - Les -bandelettes réactives -Papier filtre - Fioles	-Méthanol - L'eau distillée -Acide chlorhydrique(HCl) -Hydroxyde de sodium (NaOH) - Chlorure de fer (FeCl ₃) - Hydroxyde l'ammonium (NH ₄ OH) - Acide sulfurique (H ₂ SO ₄) - Glucose -Xylène	- Réactif de Wagner - Folin de Ciocalteu

- **Appareillages**



Bain marie



spectrophotomètre



Plaque chauffante agitatrice



Vortex



PH mètre



Chambre UV



Etuve



Glucomètre



Balance de précision

Annexe 03

Locaux de travail



Laboratoire



Animalerie



Hôpital frères meghlawa –Mila-

Annexe 04

Tableau I : Analyse de la variance (AVI) entre les feuilles et les fruits d'*Olea europaea* L.

ANOVA						
		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
Coa150	Inter- groupes	1040,167	1	1040,167	9,646	0,036
	Intragroupe s	431,333	4	107,833		
	Total	1471,500	5			
Coa100	Inter- groupes	112,667	1	112,667	1,529	0,284
	Intragroupe s	294,667	4	73,667		
	Total	407,333	5			
Coa50	Inter- groupes	51,217	1	51,217	16,755	0,015
	Intragroupe s	12,227	4	3,057		
	Total	63,444	5			
CoaTémoin	Inter- groupes	0,000	1	0,000	0,000	1,000
	Intragroupe s	1,653	4	0,413		
	Total	1,653	5			
Inf500	Inter- groupes	2,124	1	2,124	21241,500	0,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	2,125	5			
Inf350	Inter- groupes	171,735	1	171,735	1717350,00 0	0,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	171,735	5			
Inf250	Inter- groupes	17,647	1	17,647	176473,500	0,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	17,648	5			
Inf50	Inter- groupes	3,096	1	3,096	4,575	0,099
	Intragroupe s	2,707	4	0,677		
	Total	5,803	5			

InfTp	Inter- groupes	0,000	1	0,000	0,000	1,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,000	5			
InfTn	Inter- groupes	0,000	1	0,000	0,000	1,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,000	5			
Chol	Inter- groupes	0,960	1	0,960	9600,000	0,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,960	5			
CholTémoi n	Inter- groupes	0,000	1	0,000	0,000	1,000
	Intragroupe s	1,334	4	0,333		
	Total	1,334	5			
Gly	Inter- groupes	0,060	1	0,060	600,000	0,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,060	5			
GlyTémoin	Inter- groupes	0,000	1	0,000	0,000	1,000
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,000	5			
TenMatExt	Inter- groupes	1549,469	1	1549,469	1549,469	0,000
	Intragroupe s	4,000	4	1,000		
	Total	1553,469	5			
DosPhen	Inter- groupes	0,009	1	0,009	24,777	0,008
	Intragroupe s	0,002	4	0,000		
	Total	0,011	5			
DosFlav	Inter- groupes	0,015	1	0,015	43,490	0,003
	Intragroupe s	0,001	4	0,000		
	Total	0,017	5			
DosTan	Inter- groupes	0,000	1	0,000	12,462	0,024
	Intragroupe s	0,000	4	0,000		
	Total	0,000	5			

		CholTémoïn	Gly	GlyTémoïn	TenMatExt	DosPhen	DosFlav	DosTan
TenMatExt	Corrélation de Pearson	0,001	1,000**	0,051	1	,913*	,951**	,857*
	Sig. (bilatérale)	0,999	0,000	0,924		0,011	0,004	0,029
	N	6	6	6	6	6	6	6
DosPhen	Corrélation de Pearson	-0,243	,903*	-0,269	,913*	1	,926**	,900*
	Sig. (bilatérale)	0,643	0,014	0,607	0,011		0,008	0,014
	N	6	6	6	6	6	6	6
DosFlav	Corrélation de Pearson	-0,053	,947**	-0,089	,951**	,926**	1	0,749
	Sig. (bilatérale)	0,921	0,004	0,867	0,004	0,008		0,086
	N	6	6	6	6	6	6	6
DosTan	Corrélation de Pearson	-0,141	,848*	-0,237	,857*	,900*	0,749	1
	Sig. (bilatérale)	0,790	0,033	0,651	0,029	0,014	0,086	
	N	6	6	6	6	6	6	6

BIOUD Siham

HAMDELLOU Amel

Le : 14/07/2019

Activités biologique des extraits phénoliques de l'olivier « *Olea europaea L.* »

Résumé

L'objectif de notre travail est voir différents familles bioactives existants dans l'olivier *Olea europaea L.* Var frantoye puis l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, l'activité hypoglycémie ,anticoagulant ,analyses biochimique et l'activités hémolytique d'extraits obtenus des feuilles et fruits prélevées de la station Maazouzi Lakhdar wilaya Mila (Algérie).L'extrait méthanoliques brut a été obtenu par une macération avec un rendement de 52.58% dans les feuilles et 20.44% dans les fruits. Les différents tests de screening phytochimique utilisées dans notre expérimentation ont permis la détection de plusieurs molécules bioactives : polyphénols, flavonoïdes, tanins, quinones libres, coumarines, anthraquinones, triterpènes et stéroïdes, alcaloïdes (feuilles), par contre les tests de recherche de dérivés des glycosides, anthocyanes ont été négatifs. Concernant La quantité en phénols totaux, flavonoïdes et tanins des extraits de feuilles et fruits de frantoye montrent la richesse de cette plante en ces composants, une quantité 676,66EAG/Kg MS des polyphénols totaux et 27,30 µg/mg des flavonoïdes et pour les tanins 107,77 µg/mg, on faveur les feuilles.

L'étude comparative des extrait méthanoliques des feuilles et fruits de l'olivier *Olea europaea L.* sur l'inflammation induite dans les oreilles des souris par le xylène, a révélé les propriétés anti-inflammatoires de ces extraits, on faveur la dose 500 mg/kg PC d'extraits méthanolique des fruits.

L'étude de l'activité hypoglycémie des extraits hydrométhanolique des feuilles et des fruits de l'olivier nous a permis de trouvé que ces extrais présentent un bon potentiel hypoglycémiant.

L'effet de l'extrais sur l'activité anticoagulante des extraits de l'olivier *Olea europaea L.* Var (TQ) in vitro en présence de l'un des deux extraits indiquent qu'elles exercent une activité anticoagulante sur la voie exogène de la coagulation avec une activité très importante des feuilles par apport à les fruits .

La grande richesse de l'olivier en saponine et les composés terpénique provoquer l'hémolyse de sang qui influencé par une faussement augmentation sur les analyse biochimique (cholestérol, glycémie).

Mots clés: *Olea europaea L.*, métabolite secondaire, polyphénols, activité antiinflammatoire, activité hypoglycémie, activité anticoagulante.

Devant le jury composé de :

- **Président du jury :** Mr. YAHIA Abd ElOuahab Pr -Center universitaire de Mila
- **Examineur :** Mr. MERZOUG Seyf Eddine MCB-Center universitaire de Mila
- **Promoteur :** Mme. HIMOUR Sara MCA-Center universitaire de Mila