

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA



Faculté de Médecine.
Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en
pharmacie

Etude des vertus thérapeutiques
des feuilles d'olivier cultivé et sauvage
Olea europaea L.

Présenté et soutenu par :

Session Juillet 2019

SELAIMIA Haroun

ZERROUKI Soheyb

ZAROURI Mohamed Walid

Jury d'évaluation :

Président du jury :

Pr GHARBLA

Professeur en chimie analytique

Examineur :

Dr TRABELSIS

Maître de conférences en Biologie

Examineur :

Dr IMOUDACHE. H

Maître assistant en chimie minérale

Encadreur :

Dr ARAR.K

Maître assistante en pharmacognosie

Année universitaire 2018 – 2019

Remercîments

D'abord nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.

Nous tenons également à vous remercier **Dr ARAR** notre promotrice, pour la chance que vous nous ayez donnée en nous confiant ce travail. Vos qualités professionnelles, votre ouverture, vos connaissances font de vous un maître qui attire la sympathie et le respect de ceux qui ont le privilège de vous côtoyer.

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

J'assume ma profonde gratitude à **Pr GHARBI**, pour l'honneur qu'il nous a fait de présider Le jury d'examen de notre thèse, malgré vos multiples occupations.

Dr TRABELSI, nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.

Mes remerciements vont également à **Dr IMOUDACHE**, d'avoir accepté de juger ce travail, Merci pour toutes les remarques constructives apportées à ce manuscrit.

Nous sommes très reconnaissants, en particulier, à **Dr AZIN**, Directeur du laboratoire de pharmacotoxicologie CRD SAIDAL, de nous avoir accepté de travailler dans le laboratoire. Et aussi à **Dr BELKADI** la responsable du laboratoire. On vous Remercie énormément pour toutes vos aides, pour vos remarques judicieuses, pour votre gentillesse, pour votre serviabilité.

Un remerciement au chef de département de pharmacie **Dr BEN AZIZ**.

Nous souhaitons également remercier tous les enseignants du département de Pharmacie, et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation et à la réussite de cette étude.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

Aux personnes les plus chères au monde, à mes très chers parents.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma profonde gratitude pour

tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.

Que ce travail soit le fruit de vos prières et sacrifices, qui m'ont été d'un grand secours pour

atteindre cette étape de ma vie, et que Dieu tout puissant vous procure santé, bonheur et

longue vie.

A mon cher frère Hamza, à mes sœurs Asma et Marwa, à mes neveux Anes et Yakoub , à ma

nièce Israa ,les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je

porte pour vous. Merci pour tout, pour la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée. Je

vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A toute ma belle-famille

A tous mes amis Karim, Youcef et Lotfi.

A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail.

Haroun

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à :

*Mes très chers parents **ZERROUKI Mohamed** et **ZAFANE Farida**,*

Merci pour votre amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours, votre soutien, sans lesquels je n'en serais jamais arrivée là aujourd'hui. Sache que je vous 'en serai toujours reconnaissante.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

*A mes frères **Adnane**, **Ayoub**, **M'hamed** et **Anis***

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, votre amour pour donner du sens à notre vie de famille.

Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, merci pour ton grand cœur.

Toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer.

Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection

*A mes amies **TOUAHRI Abdenour** et **HADJIMI Youcef**,*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.

*Et à toute la famille **ZERROUKI** et à toutes personnes qui m'ont encouragé ou m'aidé au long de mes études.*

Dédicaces

A ma très chère mère Djebroun Houria

*Les mots expressifs soient-ils restés faibles pour énoncer mon affection, mon amour,
ma reconnaissance hautement profonde.*

*Tu as œuvré pour ma réussite, de par ton amour, tous les sacrifices consentis et tes
précieux conseils,*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes
études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de
mon éternelle gratitude.*

*Qu'Allah, tout puissant, te donner santé, bonheur afin que je puisse te combler à
mon tour.*

A mon très cher père Zarouri Ahmed

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut tous les mots ne sauraient
exprimer ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance.*

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma
formation.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, le bonheur quiétude
de l'esprit et te protège de tout mal.*

A la mémoire de ma grand-mère Fatima et mon oncle Mohamed

Vous êtes toujours dans mon cœur,

Je vous dédie aujourd'hui ce modeste travail.

Qu'Allah, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A tous les membres de la famille Zarouri & Djebroun

A mes chers collègues et amis

Sommaire

| | |
|---|----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE | |
| 1. Etude de la plante <i>Olea europaea</i>. | |
| 1.1. Historique et origine..... | 3 |
| 1.2. Classification botanique..... | 5 |
| 1.3. Description botanique..... | 6 |
| 1.5. Répartition de la culture de l'olivier dans le monde..... | 8 |
| 1.6. Répartition de la culture de l'olivier en Algérie..... | 9 |
| 1.4 Principales variétés d'olivier algériennes..... | 10 |
| 1.7. Sous especes <i>d'Olea europaea L</i> | 12 |
| 1.7.1 Olivier sauvage..... | 12 |
| 1.7.2 Olivier cultivé..... | 12 |
| 2. Composition chimique des feuilles <i>d'Olea europaea L</i>. | |
| 2.1. Composition chimique globale..... | 15 |
| 2.2. Composition en acides aminés..... | 16 |
| 2.3. Composition en minéraux..... | 17 |
| 2.4. Composés phénoliques des feuilles d'olivier..... | 18 |
| 3. Vertus thérapeutiques des feuilles <i>d'Olea europaea L</i> | |
| 3.1. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques..... | 21 |
| 3.1.1. Activités hypoglycémiantes..... | 21 |
| 3.1.2. Activités hypotensives..... | 25 |
| 3.1.3. Activités hypocholestérolémiantes..... | 28 |
| 3.1.4. Activités cardioprotectrices | 29 |
| 3.1.5. Activités anti-inflammatoires..... | 31 |
| 3.1.6. Activités antioxydantes..... | 32 |
| 3.1.7. Activités antibactériennes | 33 |
| 3.1.8. Activité antifongique, et antiparasitaire..... | 35 |
| 3.1.9. Activité antivirale..... | 35 |
| 3.1.10. Activités analgésiques..... | 37 |
| 3.1.11. Activités anti acnéiques..... | 38 |
| 3.1.12. Activités sur les maladies neurodégénératives..... | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.13. Stimulation thyroïdienne..... | 40 |
| 3.1.14. Action de protection gastrique et hépatique | 40 |
| 3.1.15. Protection neurologique | 40 |
| 3.1.16. Effet hypo-uricémiant | 41 |
| 3.1.17. Effet antiarythmique et bradycardisant | 41 |
| 3.1.18. Action antiplaquettaire | 41 |
| 3.1.19. Effets dans la colite chronique | 42 |
| 3.1.20. Effets dans les traumatismes..... | 42 |
| 3.1.21. Effet anti allergique..... | 43 |
| 3.1.22. Activités gastro protectrices..... | 43 |
| 4. Usage et toxicité d'<i>Olea europaea</i> L | |
| 4.1. Usages médicaux..... | 44 |
| 4.2. Usages alimentaire | 46 |
| 4.3. Toxicité des feuilles d' <i>olea europaea</i> | 48 |
| 4.4. Effets secondaires et contre-indications..... | 48 |
| 4.5. Interactions | 49 |
| 4.5.1. Avec des plantes ou des suppléments | 49 |
| 4.5.2. Avec des médicaments | 49 |
| PARTIE II : ETUDE EXERIMENTALE | |
| 1. Matériels et méthodes | |
| 1.1. Matériels..... | 52 |
| 1.1.1. Matériel végétal | 52 |
| 1.1.2. Matériels de laboratoire | 54 |
| 1.1.3. Matériels Animal | 55 |
| 1.2 Méthodes | 57 |
| 1.2.1. Perte à la dessiccation | 57 |
| 1.2.2. Préparation des extraits brutes..... | 58 |
| 1.2.3. Screening phytochimique | 61 |
| 1.2.4. Evaluation de quelques activités biologiques | 62 |
| 1.2.4.1 Activité Anti inflammatoire..... | 62 |
| 1.2.4.2. Activité analgésique | 66 |
| 1.2.4.3. Activé hypoglycémiant..... | 68 |

2.Résultats et discussion

| | |
|---|------------|
| 2.1. Perte à la dessiccation | 72 |
| 2.2. Screening phytochimique | 73 |
| 2.3. Evaluation de l'activité anti inflammatoire..... | 75 |
| 2.4. Evaluation de l'activité analgésique..... | 80 |
| 2.5. Evaluation de l'activité hypoglycémiante | 82 |
| Discussion générale | 87 |
| Conclusion | 88 |
| Annexe | 89 |
| Références bibliographiques | 93 |
| Résumé | 104 |
| Abstract | 105 |

Liste de Figures

Figure 01 : Feuilles d'olivier

Figure 02 : Coupe transversale d'une fleur d'olivier

Figure 3 : Fleur d'olivier

Figure 4 : coupe d'une olive

Figure 5 : Les olives, les fruits de l'olivier

Figure 6 : Zone de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le monde (wikipedia.org)

Figure 7 : Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier Dans le bassin Méditerranéen

Figure 8 : Formules brute et chimique d'une fonction phénol

Figure 9 : Structure chimique de quelques composés phénoliques identifiés dans les feuilles D'oliviers

Figure 10 : Olives de Table Vertes et noires

Figure 11 : Huile d'olives

Figure.12 : Carte géographique indique le lieu de la récolte El Attaf

Figure 13 : Carte géographique indique le lieu de la récolte Soumaa

Figure 14 : Séchage de feuilles d'olivier dans étuve de séchage

Figure 15 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage avant séchage

Figure 16 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage apres séchage

Figure 17 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage réduites en poudre fine

Figure 18 : Souris Albinos NMRI de l'animalerie du laboratoire pharmacotoxicologie CRD Saidal Alger

Figure 19 : Rats Albinos NMRI Wistar de l'animalerie du laboratoire pharmacotoxicologie CRD Saidal Alger

Figure 20 : la pesée de 1g feuille d'olivier sauvage et cultivé

Figure 21 : mise en évidence des feuilles dans le Rota vapeur à 105°C

Figure 22 : la mise des feuilles après 2h de séchage dans un dessiccateur équipé de gel de silice

Figure 23 : La pesée de 10g de poudre à l'aide d'une balance analytique

Figure 24 : Début d'extraction

Figure 25 : en cours d'extraction

Figure 26 : élimination du méthanol avec rota vapeur

Figure 27 : récupération de l'extrait final avec 10 ml du méthanol

Figure 28 : Schéma les étapes d'extraction par soxhlet

Figure 29 : Préparation de l'extrait aqueux

Figure 30 : Schéma du protocole de préparation de l'infusé

Figure 31 : Préparation du carragénine 1%

Figure 32 : Apparition de l'œdème à la patte gauche et sa mesure avec pied à coulisse digitale

Figure 33 : Coupure des Pattes des souris

Figure 34 : souris présente des crampes musculaires

Figure 35 : Injection d'alloxane par voie intrapéritonéale

Figure 36 : Mesure de la glycémie d'un rat par glucomètre à partir ponction au niveau du sinus recto-orbital

Figure 37 : Gavage d'un rat par l'extrait d'olivier cultivé

Figure 38 : mesure du poids corporel d'un rat

Figure 39 : la pesée de l'extrait sec d'olivier sauvage et cultivé

Figure 40 : pourcentage d'œdème pour chaque lot en fonction d'heures

Figure 41 : Résultat d'activité anti inflammatoire des différents lots par pourcentage d'inhibition

Figure 42 : Résultat d'activité anti inflammatoire des différents lots par pourcentage réduction œdème

Figure 43 : Résultat de l'activité analgésique des extraits d'olivier sauvage, cultivé

Figure 44 : valeur de glycémie moyenne des lots durant la période d'expérimentation

Figure 45 : Pourcentage de réduction de la glycémie

Liste de Tableaux

Tableau 1 : Principales variétés d'olivier cultivées en Algérie

Tableau 2 : Critères morphologiques de classement des oliviers en olivier cultivé, sauvage ou féral

Tableau 3 : Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteurs

Tableau 4 : Composition en acides aminées des feuilles d'olivier fraîche (exprimé en g par Kg d'azote total)

Tableau 5 : Composition en minéraux des feuilles d'olivier (exprimé en g par Kg de matière sèche selon

Tableau 6 : Bibliographie des composés phénoliques identifiés dans les feuilles d'olivier

Tableau 7 : Activité antioxydante des composés phénoliques des feuilles d'olivier

Tableau 8 : les différents usages d'*Olea europaea*

Tableau 9 : Les équipements utilisés lors de l'expérimentation

Tableau 10 : produits chimiques utilisé lors de l'expérimentation

Tableau 11 : Les résultats du Screening phytochimique

Tableau 12 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'extrait d'olivier sauvage

Tableau 13 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'extrait d'olivier cultivé

Tableau 14 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'eau distillé (Témoin négatif)

Tableau 15 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par Diclofénac (Témoin positif)

Tableau 16 : pourcentage d'œdème pour chaque lot en fonction d'heures

Tableau 17 : pourcentage d'inhibition d'œdème des différents lots

Tableau 18 : Poids des pattes gauche et droite du lot Olivier Sauvage

Tableau 19 : Poids des pattes gauche et droite du lot Olivier cultivé

Tableau 20 : pourcentage de réduction d'œdème obtenu à partir de poids des pattes gauche et droite

Tableau 21 : Nombre des crampes musculaires des souris de chaque lot

Tableau 22 : Résultat de l'activité Analgésique à partir du pourcentage de protection

Tableau 23 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot des témoins négatif non diabétique

Tableau 24 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot des témoins diabétique non traité

Tableau 25 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot des témoins positif diabétique traité par Glibenclamide

Tableau 26 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot traité par l'extrait d'olivier sauvage

Tableau 27 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot traité par l'extrait d'olivier cultivé

Tableau 28 : Pourcentage de réduction de la glycémie pour chaque lot après 5j et 10j du traitement

Liste des abréviations

DID : diabète insu lino dépendant

DNID diabète non insu lino dépendant

COX : Cyclo-oxygénase

PNO : Plan National Oléicole

C.O.I : Conseil oléicole international

nd : valeur non déterminée

D2 : la désiodase de type 2

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique

TGR5 : Takeda G protein-coupled receptor

HPLC Chromatographie en phase liquide à haute performance

MDA : malondialdéhyde érythrocytaire

LOX : lipoxygénase

5-LOX : 5-lipoxygénase.

PAF: Platelet activating factor

SOD: superoxyde dismutase

CAT : catalase

TEAC : La capacité antioxydante en équivalent Trolox

LDL : lipoprotéines de basse densité

LDL-c : cholestérol des lipoprotéines de basse densité

TC : cholestérol

TG : triglycérides

HDL : lipoprotéines de haute densité

HDL-c : cholestérol à lipoprotéines de haute densité

IA : l'indice d'athérosclérose

SOD : superoxyde dismutase

HMG-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-coa réductase

INRA : Institut national de la recherche agronomique

HL-60: Human leukemia cell line

DHT: dihydrotestostérone

CK : créatine kinase

TBARS : thiobarbiturique acid reactive substance

IAM : l'infarctus aigu du myocarde

CK-MB : créatine kinase-MB

LDH : lactate déshydrogénase

CPE cellules progénitrices endothéliales

HO-1 : hème oxygénase 1

Nrf2: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2

DXR : doxorubicine

TEAC : La capacité antioxydante en équivalent Trolox

CPK : créatine phosphokinase

CK-MB : créatine phosphokinase-MB

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

NO : Nitro-oxydant

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

CCl4 : Tetrachlorure de carbone

TP : Taux de prothrombine

IL-6 : interleukine-6

IL-1 β : interleukine-1 β

TNF- α : taux de facteur de nécrose tumorale α

iNOS: oxyde nitrique synthase inductible

COX-2 cyclooxygénase-2

PARP : Poly (ADP- ribose) polymérase

PAL : phosphatase alcaline

Mg : La moyenne de poids des pattes gauche

Md : La moyenne de poids des pattes droite

Mp masse de l'extrait sec des polyphénols en g

Mv : masse de poudre végétale à extraite en g

E_{th} : Epaisseur moyen d'œdème de la patte par heure

E_{t0} : Epaisseur moyen d'œdème de la patte à temps initiale

%Et : Pourcentage d'œdème du groupe témoin

%Ee Pourcentage d'œdème du groupe essai

Glossaire

Akène Fruit sec, à une seule graine, indéhiscents, dont le péricarpe n'adhère pas à la graine, ce qui le distingue du caryopse.

Alterne, disposition de façon alternative le long d'un axe.

Arbrisseau : plante ligneuse haute de 3 à 5 mètres.

Calice : enveloppe extérieure de la fleur, formé de pièces (sépal) libre ou soudées entre elles.

Corolle : ensemble de pièces florales libres (dialypétales) ou soudées entre elles (gamopétales), situées entre le calice et les étamines

Anthocyane : composé hétérocyclique oxygéné lié à deux noyaux benzéniques.

Saponoside : est un hétéroside généralement d'origine végétale, ayant des propriétés moussantes

Infusion : Méthode d'extraction des principes actifs d'une préparation végétale par dissolution dans un liquide initialement bouillant que l'on laisse refroidir. Le terme désigne aussi les boissons préparées par cette méthode, comme les tisanes, le thé par exemple

Décoction : Méthode d'extraction des principes actifs d'une préparation généralement végétale par dissolution dans l'eau bouillante, ce qui suppose que ces substances ne soient pas thermolabiles. Elle s'applique généralement aux parties les plus dures des plantes : racines, graines, écorce, bois. Elle est utilisée en herboristerie, en teinture et en cuisine. Exemple : une décoction de queues de cerises. La décoction consiste à verser une substance dans de l'eau bouillante (frémillante) pour en extraire les principes actifs.

Soxhlet : (ou appareil de Soxhlet) est une pièce de verrerie utilisée en chimie analytique et en chimie organique qui permet de faire l'extraction par solvant en continu d'une espèce chimique contenue dans une poudre solide.

Stress oxydatif : appelé aussi stress oxydant, est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, tous les organismes vivants qui consomment de l'oxygène produisent des radicaux libres qui sont de petites substances chimiques très oxydées par le contact avec l'oxygène, et dont nos cellules savent normalement très bien se débarrasser. Le stress oxydatif devient anormal lorsque les cellules sont soit dépassées par la quantité de radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas des ressources antioxydantes (vitamines, oligoéléments, enzymes suffisantes pour les éliminer).

Tanins: sont des substances végétales de la famille des polyphénols, le plus souvent hydrosolubles, d'origine végétale et qui possèdent la capacité de précipiter les protéines, alcaloïdes et polysaccharides, Les tanins sont des métabolites secondaires de certaines plantes supérieures. Ils se retrouvent dans toutes les parties du végétal (racine, écorce, feuilles etc.). Molécules de nature phénolique, elles protègent les plantes de l'infestation par certains parasites.

saponoside: est un hétéroside généralement d'origine végétale, ayant des propriétés moussantes, capable d'agir sur la perméabilité des membranes cellulaires.

Lignine: Groupe de substances végétales complexes, hautement polymérisées, imprégnant les parois celluliques des cellules des tissus lignifiés. La lignine se trouve principalement localisée dans les structures intercellulaires et fournit la cohésion aux matériaux ligneux. Elle leur confère une résistance mécanique accrue, mais limitant leur élasticité. La lignine représente environ 25 % du poids du bois sec.

Phytothérapie : désigne la médecine fondée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. Ce mot vient du grec « *phytos* » qui signifie plante et « *therapeuo* » qui signifie soigner. C'est l'une des formes de traitement les plus anciennes

Triterpènes : sont des substances d'origine organique en C₃₀ de la famille des terpènes. Très répandus dans la nature, on les trouve notamment dans les résines, à l'état libre, sous forme estérifiée ou hétérosidique. Ils résultent de la condensation de six molécules d'isoprène. La formule de base d'un triterpène est : $C_5H_8 \times 6 = C_{30}H_{48}$. Ce sont des hydrocarbures insaturés alors que l'isoprène est un hydrocarbure saturé. Les stérols sont des dérivés de triterpènes

INTRODUCTION

Les plantes et la phytothérapie constituent la source majeure de médicaments grâce à la richesse de ce qu'on appelle le métabolisme secondaire, cependant, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des plantes que par une approche progressive. Les plantes peuvent synthétiser un grand nombre de molécules organiques complexes dotées souvent d'activités biologiques potentielles.

L'olivier (*Olea Europea* L.), caractérise à lui seul le bassin méditerranéen et sa culture. Les hommes de cette région l'ont intégré à leur histoire et à leur mode de vie. On le retrouve partout, dans les légendes du bassin méditerranéennes, sur les tables sous forme d'olives et d'huile.

En Algérie, la culture de l'olivier constitue une composante importante du processus du développement durable (**Sahli et Mekersi, 2005**). La variété la plus rencontrées en Algérie est « Chemlel » pour la production de l'huile, les Sigoise et Azeradj pour la production de l'huile d'olive de table, Sévillane pour la production d'olive de table.

Les utilités thérapeutiques d'*Olea europaea*.L ont été indiquées en médecine traditionnelle elles ont été connu pour réduire la glycémie, le cholestérol et l'acide urique (**Arab et al ,2013**) elles ont également été utilisé pour traiter le diabète, l'hypertension (**Jemai et al ,2008**) .les maladies de l'estomac et de l'intestin, l'asthme et l'inflammation (**Bouallagui et al ,2011**). Concernant les feuilles d'olivier, elles font actuellement l'objet de recherches dans le vaste domaine de la médecine et de la pharmacologie. L'utilisation des feuilles d'olivier en phytothérapie par la population locale se fait à l'état naturel (infusion ou décoction) (**Arab et al,2013**). L'écorce, ces fruits, ces feuilles, ces graines et son huile sont utilisés sous différentes formes, seuls, ou parfois en combinaison avec d'autres herbes. Les décoctions de feuilles et de fruits séchés sont utilisées par voie orale pour traiter la diarrhée, les infections des voies respiratoires et des voies urinaires, les maladies de l'estomac et de l'intestin et comme nettoyant pour la bouche, L'infusion de feuilles fraîches est également prise comme anti-inflammatoire, Les infusions de feuilles sont aussi utilisées comme pommade pour traiter les infections oculaires ou comme bain de bouche pour soulager les maux de gorge, L'extrait bouilli de feuilles fraîches ou séchées se prend par voie orale pour traiter l'asthme et provoquer la diurèse (**Hashmi 2015**).

L'olivier est apte à bien supporter les conditions climatiques dures (la température élevée, exposition solaire, sécheresse, salinité), qui stimulent la biosynthèse des métabolites secondaires

tels que les polyphénols et les flavonoïdes. La distribution des métabolites secondaires peut changer pendant le développement de la plante (**Falleh et al., 2008**).

Certains composés identifiés dans les extraits de ses feuilles, tels que les composés phénoliques (les anthocyanes, les tanins, les saponosides) et les flavonoïdes sont dotés de plusieurs activités thérapeutiques importantes, notre travail consiste à étudier et mettre en valeur les activités thérapeutiques, il s'organise en deux parties :

-la première partie (bibliographique) est consacrée aux études botaniques, chimiques et pharmacologiques de *Olea Europea*.

- la seconde partie (expérimental) nous avons décrit les méthodes de préparation des extraits, études phytochimiques, microscopiques et évaluation de certaines activités biologiques telles que l'activité: anti inflammatoire, hypoglycémisante, analgésique et comparaison entre l'olivier sauvage et cultivé.

Partie I : Synthèse bibliographique

1. Etude de la plante *Olea europaea L*

1.1. Historique et origine

L'origine du terme olivier viendrait de « Elaiwon », devenu « Elaia » chez les Grecs antiques puis « olea » chez les Romains. Le premier mot pour *Olea* est apparu sur des tablettes d'argile trouvées en Grèce datées du XIIIème siècle (**Rhizopoulou, 2007**).

L'histoire de l'olivier est indissociable de celle de l'homme des pays méditerranéens. La silhouette de l'arbre et son feuillage particulier font partie intégrante de son paysage. Arbre de légende, traité avec égards et respect, il a de tout temps été au centre des préoccupations de la civilisation agraire de ces régions, fournissant nourriture, lumière, cosmétiques et médicaments. (**Polese, 2007**).

Aujourd'hui, de nombreuses découvertes montrent qu'il ne fait aucun doute que l'ancienne patrie des olives s'étendait le long des zones arides du bassin méditerranéen au Moyen-Orient, en Asie centrale à proximité de l'Himalaya (**Lumaret et al, 2004**).

L'Olivier est l'arbre le plus atypique du bassin méditerranéen. L'histoire de la Méditerranée a toujours été liée à la culture de celui-ci. Du fait des conditions climatiques adéquates, le sol méditerranéen est un terrain de prédilection pour la croissance de l'olivier. Sa culture a ainsi été transplantée dans des pays à climat semblable (**Bolmont et al, 1998**).

Dans le bassin méditerranéen, les premières traces découvertes de sa présence à l'état sauvage remontent au tertiaire, il y a plus de 3 millions d'années. L'olivier a donc une histoire bien plus longue que celle de l'homme (**Langer, 2008**). L'oléastre était considéré comme un taxon sans intérêt par les chercheurs et les oléiculteurs. *Olea europaea* subsp.*europaea* var. *sylvestris* est la forme sauvage de l'espèce.

L'olivier est certainement l'un des plus anciens arbres cultivés, pour certains historiens il date depuis le néolithique : 2000 à 3000 ans avant J.-C. en Syrie, en Asie Mineure, au Proche-Orient. Pour d'autres auteurs, c'est en Afrique du côté de l'Egypte ou de l'Ethiopie qu'il a d'abord été cultivé vers 3200 à 3800 ans avant J.-C. Actuellement, il existe des études archéobiologiques et génétiques qui indiquent une domestication en plusieurs points du bassin méditerranéen sur une très longue période. Plus récemment, on sait que les Phéniciens l'ont introduit dans la Péninsule Ibérique. Les Romains ont ensuite développé sa culture car l'huile était fort appréciée à Rome. Avec l'occupation arabe, la culture a été renforcée et diversifiée par l'importation de nouvelles variétés ce qui explique l'importance de l'olivier dans le sud de l'Espagne (**Gaussorgues, 2009**). A travers les différentes civilisations phénicienne, grecque et romaine, l'implantation de l'olivier se généralise et ce dernier devient un pilier de la diète

méditerranéenne (**Kailis, 2017**). Ces civilisations assurent par les mouvements de navigation, d'échange de migration, l'extension de la domestication de l'olivier (**Terral et al, 2007**) qui, après la découverte de l'Amérique s'est étendue vers les pays qui deviendront aujourd'hui le Brésil, l'Argentine et le Chili. Aujourd'hui, l'olivier connaît une extension progressive à travers le monde.

Ces dernières années, plusieurs pays non méditerranéens tendent à développer cette culture dans certaines régions spécifiques de leur territoire. Néanmoins, la méditerranée reste le fief agricole de l'olivier, comme disait la citation de Georges Duhamel: « Là où l'olivier renonce, finit la Méditerranée. » (**Bolmont et al., 1998**).

1.2. Classification botanique

La classification botanique de l'arbre de l'olivier selon Cronquist (1981) est la suivante :

Règne : *Plantae*

Sous-règne : *Tracheobionta*

Division : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

Sous-classe : *Asteridae*

Ordre : *Scrophulariales*

Famille : *Oleaceae*

Genre : *Olea*

Espèce : *europaea*

Et selon la Classification phylogénétique, il appartient à la :

Classe : *Eudicots*

Sous classe : *Asteridae*

Ordre : *Lamiales*

Famille : *Oleaceae*

Classification APG II (2003)

Ordre : *Lamiales*

Famille : *Oleaceae*

1.3. Description botanique

1.3.1 Aspect général :

L'olivier est un arbre toujours vert, mais d'un vert terre et brun grisâtre, avec un tronc le plus souvent raboteux, une tête arrondie et des rameaux étalés et nombreux (**Lapraz J et al, 2017**).

De dimensions et de forme variables selon les conditions climatiques, le sol et les variétés, il peut atteindre 15 à 20 mètres de hauteur (notamment en Corse ou dans les Alpes).

Cependant on maintient l'olivier cultivé à une hauteur de 3 à 5 mètres pour en faciliter la cueillette et en améliorer la productivité.

L'olivier cultivé dérive de l'oléastre qui est, quant à lui, un arbuste buissonnant à rameaux épineux. (**Carillon 2017**)

1.3.2. Les feuilles

Les feuilles sont épaisses, lancéolées, simples, opposées et de couleur verte. La taille varie de 3 à 5 cm de long sur 1 à 1.5 de large). Le feuillage est persistant et toujours vert. Les feuilles vivent au moyenne 3 ans (Figure 01), puis jaunissent et tombent principalement en été (**Bartolozzi et Fontanazza, 1999**). Le limbe coriace présente une face supérieure gris-verte, lisse et brillante. La face inférieure est recouverte d'un duvet qui lui donne un aspect argenté et facilement détachable par grattage (**Cresti et al, 1996**).



Figure 01 : Feuilles d'olivier ([http:// www.le212.inf](http://www.le212.inf))

1.3.3. Les fleurs

Les fleurs sont blanches avec un calice, deux étamines, une corolle à quatre pétales ovales, et un ovaire de forme arrondie qui porte un style assez épais et terminé par un stigmate. Cet ovaire contient deux ovules. Les fleurs sont regroupées en petites grappes de dix à vingt, poussant à l'aisselle des feuilles au début du printemps sur les rameaux âgés de deux ans. (**Moreaux, 1997**) La plupart des oliviers sont auto-fertiles, c'est-à-dire que leur propre pollen peut féconder leurs propres ovaires. La fécondation se fait principalement par l'action du vent et la période de fertilité ne dure qu'une petite semaine par année. S'il ne pleut pas trop durant cette période, 5% des fleurs produiront des fruits pour une bonne production. (**Barbara, 2006**)

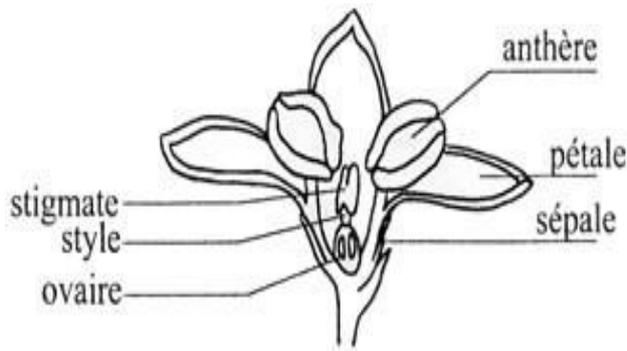


Figure 02 : Coupe transversale d'une fleur d'olivier
(monolivierdeprovence.com)



Figure 03 Fleurs d'olivier
(www.s2hnh.org)

1.3.4. Le fruit

Le fruit est une drupe ovoïde comprenant un noyau dur, elliptique et une chair huileuse. Il reste longtemps vert et ne devient rougeâtre, noir pourpré ou noir franc qu'à maturité en octobre jusqu'à décembre. (Carillon, 2017)

Elle est composée de trois éléments :

√**la peau (épicarpe)** L'épicarpe est un tissu protecteur qui représente environ 1 à 3% du poids de la drupe, il est recouvert de plusieurs cires, ce qui le rend imperméable à l'eau. Le changement de couleur de l'épicarpe lors de la maturation, est dû aux différents niveaux de pigments des chlorophylles, caroténoïdes et anthocyane qui le composent (Bianchi,2003).

√**La pulpe (mésocarpe)** charnue et riche en matière grasse stockée durant la lipogenèse de la fin août jusqu'à la véraison. (Kailis,2017)

√**Le noyau (endocarpe)** très dur, osseux, est formé d'une enveloppe qui se sclérifie l'été et contient une amande avec deux ovaires, dont l'un est généralement stérile : cette graine produit un embryon, qui donnera un nouvel olivier si les conditions sont favorables.

La forme du noyau ainsi que le nombre de sillons creusés à sa surface caractérisent chaque variété d'olives et constituent un élément de reconnaissance. (Kailis,2017)

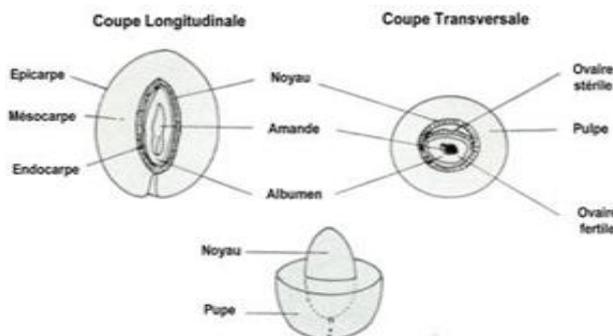


Figure 04 : Coupes d'une olive
(<http://docplayer.fr>)



Figure 05 : Les olives, les fruits de l'olivier
(www.amazon.com)

1.5. Répartition de la culture de l'olivier dans le monde

Bien que l'olivier soit présent dans les quatre continents, environ 95% de la production mondiale de l'huile d'olive provient du Bassin méditerranéen (**Benhayoun G Lazzeri Y, 2007**). L'olivier est considéré comme une espèce caractéristique de la région méditerranéenne. On le rencontre surtout entre le 25^{ème} et 45^{ème} degré de latitude, dans l'hémisphère nord aussi bien que sud. Les implantations des oliveraies en Europe méditerranéenne sont limitées au nord au 45^{ème} degré de latitude, limite imposée par les froids hivernaux et les fréquentes gelées printanières. Dans la rive sud de la Méditerranée en Afrique du nord, l'olivier n'est pratiquement plus cultivé au-delà du 25^{ème} degré de latitude, limite imposée par les rigueurs du climat pré-saharien vers le sud

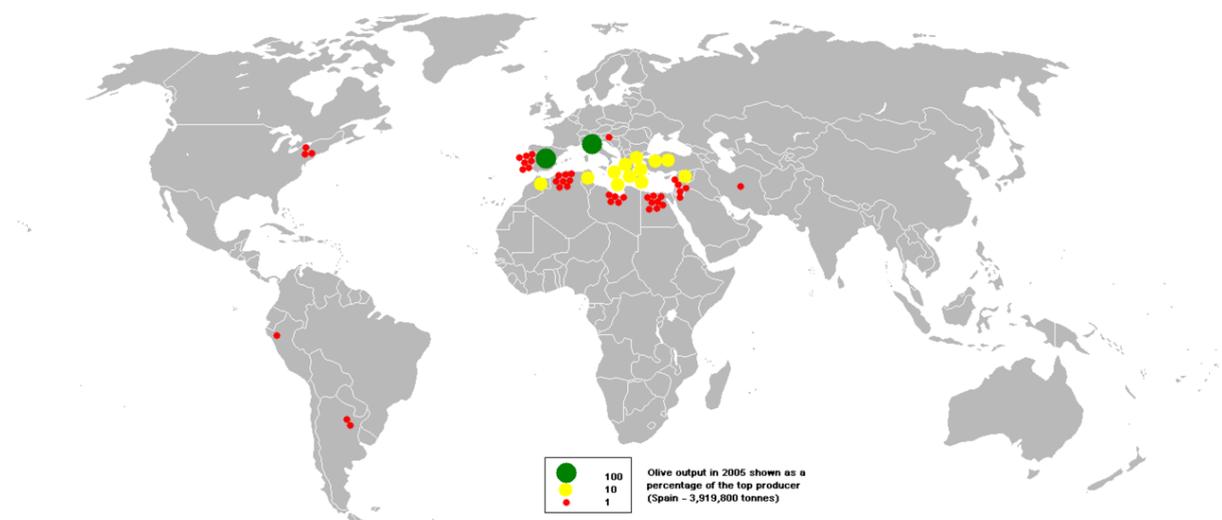


Figure 06. Zone de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le monde
(wikipedia.org)

En Afrique, l'olivier est cultivé par ordre d'importance en Tunisie, Maroc, Algérie, Libye, Egypte, Afrique du Sud et Angola. Les pays d'Europe qui cultivent l'olivier sont par ordre d'importance : L'Espagne, l'Italie, la Grèce, le Portugal, l'Albanie, Chypre, la France, la Slovénie et Malte. Au Moyen Orient et en Asie, les pays cultivateurs d'olivier sont par ordre d'importance Turquie, Syrie, Palestine, Liban, Israël, Jordanie, Irak, Iran et Chine. En Amérique, l'olivier est cultivé par ordre d'importance en Argentine, Mexique, Chili, Pérou, Uruguay, Brésil et Etats Unis « Californie ». L'Australie fait partie des nouveaux producteurs. Cependant, environ 97% des 850 millions d'oliviers, qui couvrent une superficie de 9500000 hectares, dans le monde poussent en région méditerranéenne (**Verdier, 2003**). Le bassin méditerranéen reste une zone privilégiée par rapport au reste du monde pour la culture de l'olivier grâce à son climat adéquat tant au niveau de la température mais aussi au niveau de l'hydrométrie (**Figure 07**).



Figure 07. Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier
Dans le bassin Méditerranéen (**Ghedira, 2008**)

1.6. Répartition de la culture de l'olivier en Algérie

L'olivier occupe une place de choix dans le processus de relance économique de notre pays. L'olivier, de par ses fonctions multiples de lutte contre l'érosion, de valorisation des terrains agricoles et de fixation des populations dans les zones de montagne, constitue une des principales espèces fruitières cultivées en Algérie. L'oléiculture à base de l'olivier (*Olea europaea L.*) est une des cultures caractéristiques du Bassin méditerranéen. En effet, l'olivier occupe à l'échelle nationale environ 45 % de la surface arboricole avec plus de 245.500 ha, compte 32 millions d'arbres dont 80% sont destinés à la production d'huile d'olive (**Mendil, 2009**), estimée à 55.000-70.000 tonnes/an (**Vossen, 2013**). La superficie oléicole algérienne a connu une légère progression en 2014 passant de 348196 ha en 2013 à 383443 ; soit une évolution de 10%. La production d'huile d'olive, Quant à elle, est passée de 429 980 hl en 2013 à 479700 hl en 2014, soit une évolution de 11.5%. L'Algérie se place ainsi au 8ème rang mondial (**Cheikh, 2016**), la surface oléicole du notre pays est répartie sur trois régions :

- Le centre : représente une superficie de 54,3 % de la surface totale.
- L'est : représente une superficie de 28.3 %.
- L'ouest : représente une superficie de 17%.

1.4. Principales variétés d'olivier algériennes

L'Algérie dispose d'un patrimoine constitué de 164 cultivars autochtones et introduits de toute la méditerranée et même d'outre Atlantique. Les travaux de caractérisation entamés par Amirouche et Ouksili ensuite par Mendil et Sebäi (2006) ont permis de répertorier 72 variétés autochtones dont 36 sont homologuées, le reste est en court de réalisation (tableau 01). Les variétés nationales les mieux connues sont recommandées dans les régions d'origine.

Tableau 01 : Principales variétés d'olivier cultivées en Algérie (Mendil et Sebai, 2006).

| Variétés et Synonymes | Origine et diffusion | Caractéristiques |
|------------------------------|--|--|
| Var. Azeradj | Petite Kabylie (oued Soummam), Occupe 10% de la surface oléicole nationale | Arbre rustique et résistant à la sécheresse ; fruit de poids élevé et de forme allongée ; utilisé pour la production d'huile et olive de table, rendement en huile de 24 à 28%. |
| Blanquette de Guelma | Originnaire de Guelma ; assez répandue dans le Nord-est constantinois, Skikda et Guelma | Sa rigueur est moyenne, résistant au froid et moyennement à la sécheresse ; le fruit de poids moyen et de forme ovoïde, destiné à la production d'huile, le rendement de 18 à 22% ; la multiplication par bouturage herbacé donne un bon résultat 43,3%. |
| Bouricha, olive d'El-Arrouch | El-Harrouch, Skikda | Arbre rustique, résistant au froid et à la sécheresse ; poids faible du fruit et de forme allongée, production d'huile, rendement de 18 à 22%. |
| Chemlal Syn. Achemlal | Occupe 40% du verger oléicole national, présent surtout en Kabylie, s'étend du mont Zekkar à l'Ouest aux Bibans à l'Est. | Variété rustique et tardive, le fruit est de poids faible et de forme allongée, destiné à la production d'huile, le rendement en huile de 18 à 22%. |
| Ferkani, Ferfane | Ferfane (Tebessa), diffusée dans la région des Aurès | Variété de vigueur moyenne, résistante au froid et à la sécheresse, le poids du fruit est moyen et de forme allongée, production d'huile et rendement très élevés 28 à 32% ; le taux d'enracinement des boutures herbacées de 52,30% ; variété en extension en régions steppiques et présahariennes. |

| | | |
|--|--|--|
| Grosse de Hamma, syn Queld Ethour | Hamma (Constantine) | Variété précoce, rustique, résistante au froid et à la sécheresse ; fruit de poids très élevé et de forme allongée, double aptitude : huile et olive de table, le rendement de 16 à 20%. |
| Hamra, syn Rougette ou Roussette | Origine de Jijel, diffusée au nord constantinois | Variété précoce, résistante au froid et à la sécheresse, le fruit est de poids faible et ovoïde, utilisée pour la production d'huile, rendement de 18 à 22%. |
| Limli | Originaire de Sidi-Aïch (Bejaïa), occupe 8% du verger oléicole national, localisée sur les versants montagneux de la basse vallée de la Soummam jusqu'au littoral. | Variété précoce, peu tolérante au froid, résistante à la sécheresse ; le fruit est de poids faible et de forme allongée, utilisée dans la production d'huile, le rendement de 20 à 24%. |
| Longue de Miliana | Originaire de Miliana, localisée actuellement dans la région d'El-khemis, Cherchell et le littoral de Tènes | Variété tardive, sensible au froid et à la sécheresse ; le fruit est de poids moyen et de forme sphérique, utilisé pour la production d'huile et olives de table, rendement de 16 à 20%. |
| Rougette de Mitidja | Plaine Mitidja | Variété rustique ; le fruit est moyen et allongé, utilisé pour la production d'huile, rendement de 18 à 20% ; le taux d'enracinement des boutures herbacées donne un résultat moyen de 48,30%. |
| Souidi | Vallée d'Oued Arab Cherchar Khenchela | Variété tardive, résistante au froid et à la sécheresse ; fruit moyen et allongé, utilisé dans la production d'huile, le Rendement de 16 à 20% ; taux d'enracinement très faible. |

1.7. Les sous espèces d'*Olea europaea* L:

L'olivier méditerranéen, *Olea europaea* L. a longtemps été subdivisé en deux variétés, variété *europaea* pour l'olivier cultivé, et la variété *sylvestris* pour l'oléastre (olivier sauvage). Cette subdivision est cependant discutable, divers travaux ayant montré l'absence de frontière entre les populations sauvages et les formes cultivées, aussi bien sur le plan génotypique que phénotypique (**Breton et al., 2006**), (**long et al., 2010**).

Il existe cinq autres sous-espèces d'*Olea europaea* (**Green et al., 2002**):

Olea europaea subsp. *cerasiformis* (Madère; sous-espèce tétraploïde).

Olea europaea subsp. *cuspidata* (Afrique du Sud jusqu'au Sud de l'Égypte, et du Sud de l'Arabie jusqu'en Chine).

Olea europaea subsp. *guanchica* (Canaries).

Olea europaea subsp. *laperrinei* (Massifs montagneux du Sahara : Hoggar (Algérie), Aïr (Niger), et Jebel Marra (Soudan)).

Olea europaea subsp. *maroccana* (Haut Atlas (Maroc); sous-espèce hexaploïde).

1.7.1. L'olivier sauvage ou oléastre

Le nom d'oléastre est réservé pour des formes d'apparence spontanée, en buissons souvent épineux et à fruits ordinairement petits. L'olivier sauvage semble bien adapté aux environnements difficiles tels que la sécheresse, le froid, le sel, les sols pauvres etc. Il est caractérisé par sa longévité où dans de nombreux cas, il peut dépasser les 1000 ans (**Chiappetta et Muzzalupo, 2012**). Il joue donc un rôle écologique important par la résistance aux conditions critiques, son espérance de vie et la qualité de son bois (**Pagnol, 1975**).

L'oléastre est retrouvé sous deux formes non distinguables morphologiquement,

« Oléastre vrai » qui est la forme sauvage naturelle et « l'oléastre féral », forme cultivée retournée à l'état sauvage. La distinction morphologique des deux formes n'est pas stricte, plusieurs auteurs ont supposé que l'oléastre servi de départ à la multiplication des meilleurs arbres pour constituer les premiers cultivars (**Besnard et al, 2000**).

1.7.2. L'olivier cultivé

C'est un arbre qui peut atteindre 15 mètres de haut aux feuilles étroitement elliptiques et au fruit charnu (**Ghedira, 2008 ; Green, 2002**), sa taille finale dépend du cultivar, de la qualité du sol, de la disponibilité en eau et la compétition d'autres oliviers ou d'autres espèces. Dans le but de conserver les caractéristiques de l'olive et de son huile, l'olivier est multiplié par voie végétative : bouturage et greffage. Le greffage est la technique la plus utilisée en raison de son gain de temps sur le délai d'entrée en production, et des propriétés bénéficiées par le

porte greffon. Le greffage sur oléastre est pratiqué dans plusieurs pays méditerranéens facilitant l'adaptation afin d'obtenir une réponse rapide des nouveaux cultivars introduits aux conditions locales (**Breton et al, 2006**).

1.8. Relation entre l'olivier cultivé et sauvage

L'olivier sauvage se distingue morphologiquement de l'olivier cultivé, c'est un arbrisseau aux rameaux épineux, aux feuilles étroites et courtes, aux fleurs plus petites et à l'écorce plus fine et plus grise que celle de l'olivier cultivé (**Bolmont et al, 1998**). Toutefois, les relations génétiques entre les deux variétés restent floues, les arbres ne peuvent pas être attribués par la morphologie seule à l'une ou à l'autre forme (**Breton et al, 2006**).

Néanmoins, l'étude de la diversité moléculaire de cultivars et d'oléastres révèle que les cultivars s'apparentent aux oléastres. En effet, il arrive fréquemment qu'un oléastre, dès qu'il reçoit des soins d'entretien : labour de la terre, fumures, taille de l'arbre, prenne un tout autre aspect. Ses fruits deviennent plus gros, son port se modifie, et il n'émet plus de buissons épineux au pied. Il peut alors être exploité et peut être classé dans le groupe des *Olea sativa*. Il semblerait donc naturel d'admettre que l'oléastre est la forme primitive de l'olivier et que ce dernier n'est que le résultat d'une transformation progressive due à l'influence de sa culture (**D'Aygalliers, 2013**).

Toutefois, de manière générale, plusieurs formes de plantes cultivées obtenues par améliorations successives ont rapidement fini par revêtir les caractères du type sauvage lorsqu'on les abandonne à elles-mêmes. Ce n'est pas le cas de certains oliviers autrefois cultivés ensuite abandonnés pendant plusieurs siècles, qui ont gardé les mêmes caractères de l'olivier et qui n'ont pas dégénéré pour redevenir des oléastres. D'où la conclusion de certains, que les deux formes proviennent de deux types primitifs différents (**D'Aygalliers, 2013**). Une hypothèse soutenue par (**Besnard et al, 2001**), qui affirme que l'oléastre est le fruit de l'hybridation de deux sous-espèces : *Olea europaea cuspidata* d'Asie et *Olea europaea caryophylla* d'Afrique. Tandis que l'étude menée par (**Breton et al, 2006**), affirme quant à elle qu'il est probable que l'oléastre ait hérité du mitotype d'*Olea laperrinei* et qu'il pourrait s'agir de son ancêtre maternel.

Une autre hypothèse des plus surprenantes, affirme quant à elle que c'est l'olivier cultivé qui est apparu le premier. En tenant compte des considérations mystiques, il serait ainsi blasphématoire de croire que Dieu ne nous ait pas donné des formes de plantes qui peuvent nous être directement utiles (**D'Aygalliers, 2013**).

1.9. Critères de différenciation d'olivier sauvage et cultivé

Les oliviers cultivés et sauvages sont des arbres à longue durée de vie, ils montrent également des exigences climatiques similaires et de grandes zones de distribution, de plus les cultivars et les oléastres sauvages ont le même nombre de chromosome ($2n= 46$) (Lumaret *et al*, 2004). Cependant, les oléastres diffèrent par leurs fruits plus petits, leur faible teneur en huile et, souvent par leurs feuilles plus courtes (Green, 2002). Par ailleurs, les branches sont nombreuses, et elles ont des épines dans le cas des jeunes plantes (Chiappetta et Muzzalupo, 2012 ; Lumaret *et al.*, 2004).

L'étude menée par (Hannachi *et al.* 2008), montre qu'en se basant sur la morphologie, les oléifères des agroécosystèmes (oléastre féral) se regroupent dans une position intermédiaire entre les cultivars et les oléifères des écosystèmes naturels. Cependant, le même auteur affirme en 2013 que les critères pomologiques (taille de la drupe du noyau, forme du mésocarpe) ne sont pas efficaces pour distinguer entre oléastre et olivier cultivé. Ces paramètres sont plus efficaces uniquement pour différencier entre la forme sauvage vraie et l'olivier cultivé.

Tableau 02 : Critères morphologiques de classement des oliviers en olivier cultivé, sauvage ou féral (Hannachi *et al*, 2013).

| Critère | Olivier | Oléastre vrai | Oléastre féral |
|-------------------------|--|--|-------------------|
| Architecture de l'arbre | Arbre allant jusqu'à 15 mètres de haut avec un à plusieurs troncs. | Arbuste souvent dense, ramifié et épineux ou arbre jusqu'à 15 m de haut. | Arbuste ou arbre. |
| Taille du fruit (cm) | 1,2 à 4 | < 1,5 | 1,2 à 2 |
| Mésocarpe | Epais et charnu | Charnu | Charnu |
| Ecosystème | Agro | Naturel | Agro-naturel |
| Teneur en huile (%) | > 10 | < 15 | > 10 |

Du fait du flux génétique entre olivier sauvage et olivier cultivé, les caractères morphologiques sont insuffisants pour distinguer entre les cultures et les espèces sauvages. Ainsi, les sélectionneurs se tournent vers des marqueurs moléculaires (Hannachi *et al*, 2013).

2. Composition chimique des feuilles d'Olea europaea L

2.1. Composition chimique globale

La composition chimique des feuilles varie en fonction de nombreux facteurs : variété, conditions climatiques, époque de prélèvement, âge des plantations (Nefzaoui, 1995).

Les feuilles fraîches d'olivier sont caractérisées par une matière sèche aux alentours de 50%. Le Tableau 03 montre sa composition chimique globale.

Les feuilles sont particulièrement riches en carbohydrates. La matière organique est constituée par des protéines, des lipides, des monomères et polymères phénoliques (tel que les tannins) et principalement par des polysaccharides (tel que cellulose, hémicelluloses).

Tableau 03. Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteurs. (Boudhrioua *et al*, 2009)

| Composition (En %) | (Boudhrioua <i>et al</i> , 2009) |
|--------------------|----------------------------------|
| Eau | 46,2-49,7 a |
| Protéines | 5,0-7,6 a |
| Lipides | 1,0-1,3 a |
| Minéraux | 2,8-4,4 a |
| Carbohydrates | 37,1-42,5 a |
| Fibres brutes | 18,0 b |
| Cellulose | 11,4 b |
| Hémicellulose | 13,3 b |
| Lignine | 14,2 b |
| Polyphénols totaux | 1,3-2,3 b |
| Tannins solubles | 0,3 b |
| Tannins condensés | 1,0 b |

a. correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse fraîche des feuilles d'olivier.

b. correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse sèche des feuilles d'olivier.

2.2. Composition en acides aminées

La teneur en protéine est faible dans les feuilles d'olivier. Le Tableau 4 présente sa composition en acides aminées, qui est particulièrement diversifié

Tableau 04. Composition en acides aminées des feuilles d'olivier fraiche (exprimé en g par Kg d'azote total) selon (Martin-Garcia, 2006)

| Acides aminées | Concentration |
|--|---------------|
| Acide aspartique | 27,5 |
| Acide glutamique | 35,1 |
| Serine | 44,5 |
| Glycine | 79,6 |
| Histidine | 25,4 |
| Arginine | 162,0 |
| Threonine | 46,8 |
| Alanine | 73,8 |
| Proline | 84,2 |
| Tyrosine | 32,3 |
| Valine | 74,8 |
| Mehionine | 5,3 |
| Cysteine | 1,6 |
| Isoleucine | 58,8 |
| Leucine | 104 |
| Phenylalanine | 51,8 |
| Lysine | 19,1 |
| Acides aminées essentiels | 547 |
| Acides aminés non essentiels | 379 |
| Acides aminées totaux (sans tryptophane) | 926 |

2.3. Composition en minéraux

La composition en minéraux des feuilles d'olivier est présentée dans le Tableau 5. Les minéraux le plus abondant dans les feuilles est le fer avec une concentration de 273 g/ Kg de matière sèche.

Tableau 05. Composition en minéraux des feuilles d'olivier (exprimé en g par Kg de matière sèche selon (Fegeros 1995)

| Minéraux | Concentration |
|----------------|---------------|
| Calcium (Ca) | 12,7 |
| Phosphore (P) | 2,1 |
| Manganèse (Mg) | 1,9 |
| Potassium (K) | 6,3 |
| Fer (Fe) | 273,0 |
| Cuivre (Cu) | 10,7 |
| Zinc (Zn) | 21,3 |
| Magnésium Mn | 50.0 |

2.4 composés phénoliques des feuilles d'olivier

2.4.1. Définition et localisation des composés phénoliques

Les composés phénoliques, métabolites secondaires, forment le groupe des composés organiques phytochimiques le plus important dans le royaume des 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, 1993**).

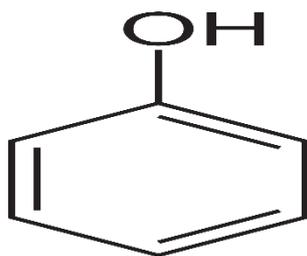


Figure 08. Formules brute et chimique d'une fonction phénol (wikipedia.org)

Dans la cellule, les composés phénoliques sont essentiellement localisés sous forme soluble dans les vacuoles. Ils peuvent également s'accumuler dans les parois végétales : c'est le cas de la lignine (hétéropolymère d'alcools coniférylique, p-coumarylique et sinapylique) ou de certains flavonoïdes (**Macheix et al, 2003**).

2.4.2. Composition des feuilles d'olivier en composés phénoliques

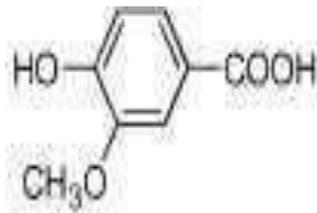
La teneur en composés phénoliques dans les feuilles d'olivier varie entre 2,8 mg/g de matière sèche (**Altiok et al, 2008**) et 44,3 mg/g de matière sèche (**Boudhrioua et al, 2009**). Elle peut même dépasser les 250 mg/g de matière sèche (**Mydonaki et al, 2008**).

La variation de la concentration des composés phénoliques dans les feuilles d'olivier, citée dans la littérature, dépend de la variété de l'olivier, des conditions climatiques, de l'époque de prélèvement des échantillons des feuilles, de l'âge des plantations et des échantillons des feuilles. En plus de ces facteurs de variabilité, il s'ajoute l'effet de la méthode de préparation des feuilles d'olivier (déshydratation et broyage), du procédé et des techniques d'analyses qualitative et quantitative des composés phénoliques. (**Civantos L, 1983**)

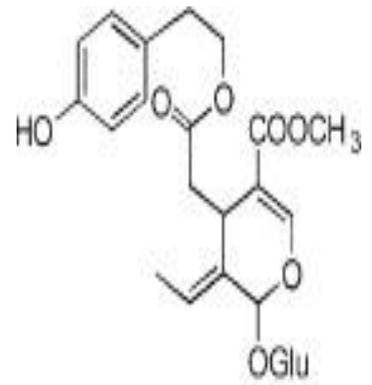
Les composés phénoliques dans les feuilles d'olivier sont très divers et leurs structures sont très variables. Les feuilles d'olivier contiennent des monomères et des polymères phénoliques. La composition phénolique des feuilles d'olivier a fait l'objet de nombreuses études. Une bibliographie des composés phénoliques identifiés est présentée dans le Tableau 6

Tableau 06. Bibliographie de quelques composés phénoliques identifiés dans les feuilles d'olivier

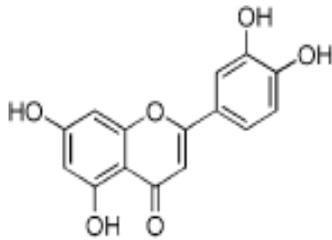
| Composés phénoliques | Référence |
|-----------------------|---|
| Apigenin-7-glucoside | Le Tutour and Guedon, 1992 |
| Catechin | Altiok <i>et al</i> , 2008 ; Benavente-Garcia <i>et al</i> , 2000 |
| Hydroxytyrosol | Baldi <i>et al</i> , 1995 ; Mourtzinos 2007 |
| Tyrosol | Mourtzinos <i>et al</i> , 2007 ; Altiok <i>et al</i> , 2008 |
| Uvaol | Somova LI, Shode FO. 2004 |
| Catéchine | Altiok <i>et al</i> , 2008 ; Benavente-Garcia <i>et al</i> , 2000 |
| Acide caféique | Baldi <i>et al</i> , 1995 ; Mourtzinos <i>et al</i> , 2007 ; Altiok |
| Acide vanillique | Altiok <i>et al</i> , 2008 ; Briante <i>et al</i> , 2004 |
| Vanilline | Altiok <i>et al</i> , 2008 ; Benavente-Garcia <i>et al</i> , 2000 |
| Luteolin | Altiok <i>et al</i> , 2008 ; Benavente-Garcia <i>et al</i> , 2000 |
| Acide oléanique | Somova <i>et al</i> , 2004 |
| Luteolin-7-glucoside | Le Tutour and Guedon, 1992 ; Baldi <i>et al.</i> , 1995 |
| Verbascoside | Le Tutour and Guedon, 1992 |
| Diosmetin-7-glucoside | Altiok <i>et al.</i> , 2008 ; Benavente-Garcia <i>et al.</i> , 2000 |
| Acide oléanique | Somova <i>et al</i> , 2004 |
| Oleuropéine | Le Tutour and Guedon, 1992, Mourtzinos <i>et al</i> , 2007 |
| Méthyl maslinate | Somova LI, Shode FO. 2004 |
| Acide ursolique | Somova <i>et al</i> , 2004 |
| élenolate de calcium | ÖZKAYA, 2011 |
| Ligstroside | Le Tutour and Guedon, 1992 |
| Acide ursolique | Somova <i>et al</i> , 2004 |
| Oléacéine | Jean-Claude Lapraz <i>et al</i> , 2017 |



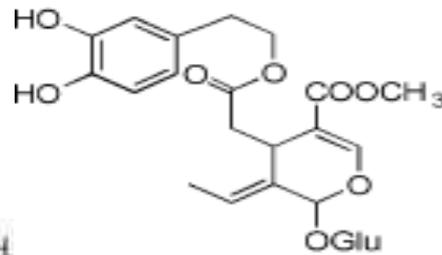
Vanillic acid



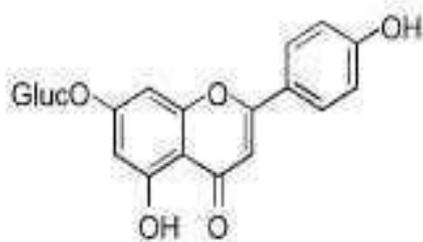
Ligstroside



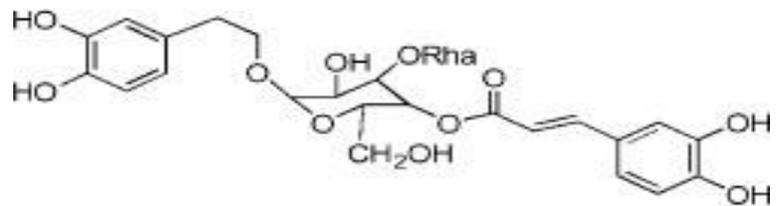
Luteolin



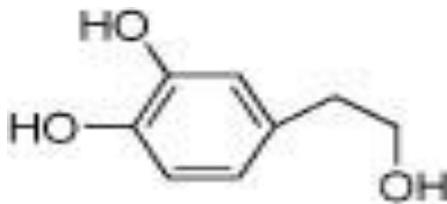
Oleuropein



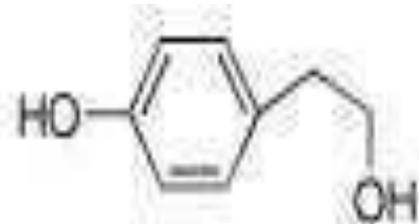
apigenin-7-glucoside



Verbascoside



hydroxytyrosol



Tyrosol

Figure.9. Structure chimique de quelques composés phénoliques identifiés dans les feuilles d'olivier (wikipedia.org)

3. Vertus thérapeutiques des feuilles d'*Olea europaea L*

3.1. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

Les composés phénoliques sont connus par leurs rôles physiologiques très importants aussi bien dans le règne végétal qu'animal. En raison de leur structure, les composés phénoliques sont capables de se fixer sur certaines enzymes et protéines, et de modifier ainsi les équilibres enzymatiques : ils joueraient un rôle dans les chaînes d'oxydo-réduction et modifieraient certaines réactions concernant la croissance, la respiration et la morphogénèse.

Dans le règne végétal, ces substances sont souvent impliquées dans les mécanismes de défenses élaborés par les végétaux contre la prédation par des insectes, des herbivores et contre les infections et les agressions microbiennes multiples (Uccella, 2001). Outre, les composés phénoliques seraient associés à de nombreux processus physiologiques : croissance cellulaire, différenciation, dormance des bourgeons, floraison, tubérisation... (Ozkaya et Celik, 1999). Les composés phénoliques sont aussi responsables des propriétés sensorielles des plantes tel que la couleur, le goût et parfois l'odeur.

En phytothérapie, l'effet de nombreuses plantes médicinales est attribué en tout ou partie aux composés phénoliques dans ces plantes. Ces substances possèdent des activités biologiques qui les rendent bénéfiques à la santé humaine, Beaucoup d'études indiquent que les polyphénols pourraient diminuer le risque de survenue d'un certain nombre de pathologies.

3.1. Activités hypoglycémiantes

Les mécanismes hypoglycémiantes provoqués par l'ingestion de plantes médicinales présentent des similitudes à ceux des classes médicamenteuses antidiabétiques connues, comme par exemple la metformine (qui favorise l'action de l'insuline, augmente l'utilisation et le stockage du glucose par les muscles, diminue la production hépatique de glucose et ralentit l'absorption intestinale du glucose), les sulfonylurées (qui augmentent la libération d'insuline par le pancréas), ou encore les inhibiteurs de l' α -glucosidase, ont été identifiées. Depuis des millénaires on sait qu'*Olea europaea L.* améliore les troubles métaboliques et possède des propriétés antidiabétiques. (Sato *et al*, 2007)

De nombreux polyphénols participent à cette activité hypoglycémiantes : l'*oleuropéine* donne meilleurs résultats que l'extrait total de feuilles d'Olivier pour la production d'insuline, l'*hydroxytyrosol* améliore la sensibilité à l'insuline, la *lutéoline* inhibe l'augmentation postprandiale de la glycémie.

Ces substances sont également antioxydantes, et la réduction du stress oxydatif participe en partie à l'activité hypoglycémiantes. Les acides gras de l'huile d'olive sont également

impliqués : l'acide oléanolique prévient les neuropathies liées au diabète, l'acide oléique a un rôle protecteur vis-à-vis de la résistance à l'insuline induite par les AG saturés. (**Lapraz et al, 2017**)

De nombreuses études, portant aussi bien sur la feuille d'Olivier que sur l'huile d'olive, ont conforté l'action de la plante sur la régulation de la glycémie telle que rapportée dans le passé. Chez le rat rendu diabétique par alloxane, l'administration d'extraits de feuilles aux doses de 16 et 32 mg/kg entraîne une diminution très significative de la glycémie ainsi qu'une augmentation dose-dépendante de l'utilisation périphérique du glucose. (**Gonzalez et al, 1992**) Chez des rats diabétiques, l'absorption orale d'extrait de feuilles à la dose de 100, 250 et 500 mg/kg pendant 14 jours, *versus* glibenclamide administré à la dose 600 µg/kg, induit une diminution de la glycémie et une augmentation du taux de d'insuline sérique, alors que celle-ci reste inchangée chez le rat non diabétique.

Une étude clinique portant sur 25 sujets sains montre, après un repas type méditerranéen et supplémenté en huile d'olive, une diminution de la glycémie postprandiale, une augmentation de la sécrétion d'insuline, de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), et de GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide).

Une autre étude a montré, chez des obèses d'âge moyen, l'action bénéfique de polyphénols de feuille d'Olivier pour améliorer la sensibilité à l'insuline et la capacité sécrétrice des cellules β -pancréatique. (**Lapraz et al, 2017**)

L'oleuropéine et l'acide oléanolique ont tous deux montré lors d'expériences en laboratoire des actions hypoglycémiantes.

3.1.1. Acide oléanolique

Le traitement actuel par les antidiabétiques oraux est efficace dans la baisse de la glycémie. Mais dans la plupart des cas, le contrôle approprié quotidien de la glycémie est difficile à atteindre, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très graves.

De ce fait, la recherche de nouvelles thérapies contre le **DNID** maintient toute l'attention de la communauté scientifique. En particulier, concernant la découverte de moyens pour agir tôt dans l'évolution du diabète, et surtout, sur l'apparition et le développement de la résistance à l'insuline qui préexiste presque toujours le diabète type 2.

Une étude a montré que la résistance à l'insuline est fréquemment associée à un dysfonctionnement de la mitochondrie au niveau du tissu musculaire squelettique, suggérant une réduction de l'activité mitochondriale. Ce dysfonctionnement pourrait être une nouvelle cible thérapeutique contre le DNID. (**Sato et al, 2007**).

En partant de ce dysfonctionnement, une activité intéressante des acides a été récemment découverte. Les acides biliaires sont connus pour l'absorption des lipides alimentaires et le catabolisme du cholestérol. Il est apparu qu'ils jouaient aussi un autre rôle : ils activent la thyroïde en se liant à un récepteur de surface cellulaire couplé à une protéines G, appelé **TGR5**. (Sato *et al*, 2007).

Ce nouvel effet métabolique des acides biliaires se fait via l'induction de la désiodase de type 2 (D2), une enzyme capable d'activer les hormones thyroïdiennes (en transforme les T4 en T3, l'hormone biologiquement active dans les tissus) qui est sous la dépendance de l'AMPc et fortement concentrée au niveau des adipocytes et des cellules musculaires squelettiques.

Les acides biliaires se lient aux récepteurs TGR5 qui en réponse, vont produire de l'AMPc. Celui-ci va alors permettre la stimulation de l'expression de la désiodase de type 2. La hausse de D2 permet d'augmenter la conversion de T4 en T3 active. Ce qui a pour effet une hausse du métabolisme basal par la mobilisation des réserves de glucides, lipides et protides en augmentant l'activité mitochondriale. (Sato *et al*, 2007).

Au vu de cette base de données, il est clair que le TGR5 a un fort potentiel pour devenir la cible d'une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques de type II qui agiraient dès les premiers stades de la maladie.

Dans un effort visant à trouver des agonistes du TGR5, une étude sur les feuilles d'*Olea europaea L*. qui sont connues pour leurs propriétés antidiabétiques en phytothérapie fut effectuée par l'équipe du professeur Sato. Cette propriété n'était jusqu'à présent attribuée qu'à l'oleuropéine, le principal séco-iridoïde des feuilles d'olivier. (Sato *et al*, 2007).

Différents extraits de feuilles d'olivier furent testés. L'extrait contenant l'oleuropéine rendit un résultat négatif, seul un extrait aqueux fut positif. Une analyse par une HPLC de celui-ci révéla qu'il contenait une forte concentration en acide oléanolique.

L'activité de l'acide oléanolique fut confirmée par l'injection quotidienne pendant sept jours d'acide oléanolique à des souris. Ces souris avaient subi un régime riche en graisse pendant dix semaines auparavant. Elles étaient donc devenues obèses et résistantes à l'insuline. Il en est résulté une hyperglycémie, cas de figure d'un DNID. Suite aux injections, il a été observé une perte de poids significative ainsi qu'une diminution de la glycémie de 40%.

Les résultats de l'étude ont montré que l'acide oléanolique est un agoniste hautement spécifique et puissant du TGR5. De ce fait, cette molécule ralentit la prise de poids induite par une forte consommation de graisse et dispose d'un puissant potentiel contre l'hyperglycémie, et donc une forte action contre le DNID. (Sato *et al*, 2007).

Une autre étude portant sur l'absorption du glucose a révélé l'existence d'un mécanisme

supplémentaire d'action de l'acide oléanolique. Il inhibe l' α - glucosidase, enzyme impliquée dans la digestion des polysaccharides renfermant le glucose au niveau intestinal. (**Sato et al, 2007**).

3.1.2. L'oleuropéine

Bien avant les études citées ci-dessus, la propriété hypoglycémiant de cette plante a été attribuée à l'oleuropéine. Une étude *in-vivo*, effectuée par (**Gonzalez et al**, a en effet révélée que l'oleuropéine permettait de diminuer la glycémie selon deux mécanismes :

Dans un premier temps, l'oleuropéine va améliorer la libération d'insuline déclenchée par le pic de glucose sanguin lors des repas et ainsi permettre une meilleure absorption cellulaire du glucose,

Dans un second temps, il va provoquer une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, ce qui va entraîner une seconde diminution de la glycémie. (**Gonzalez et al, 1992**).

Ces deux mécanismes rappellent ceux provoqués par les traitements du DNID.

Une étude de *Jemai* et de ses collaborateurs évalué les effets de l'administration d'extraits de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol chez des souris diabétiques à des concentrations de 16 et 8 mg / kg de poids corporel. L'étude a montré que les taux de glucose sanguin étaient significativement plus bas ($p < 0,05$) chez les rats diabétiques après l'administration d'extraits d'oleuropéine et d'hydroxytyrosol à toutes les concentrations. Cependant, les souris qui ont reçu oleuropéine et hydroxytyrosol à une concentration de 16 mg / kg de poids corporel ont montré un effet hypoglycémiant significativement plus élevé à ceux ayant reçu ces composés à une concentration de 8 mg / kg de poids. L'étude a montré une augmentation significative de glycogène hépatique dans les groupes ayant reçu des extraits d'oleuropéine et d'hydroxytyrosol comparativement aux deux groupes témoins (glucose normal et diabétique). Les souris ayant reçu l'oleuropéine à 16 mg / kg de poids corporel ont montré des niveaux plus élevés de glycogène hépatique ($p < 0,05$). (**Jemai et al, 2009**)

Une étude sur des lapins diabétiques a été évaluée les effets de l'administration de l'extrait d'oleuropéine sur les niveaux de glucose dans le sang. L'étude a utilisé une dose de 20 mg/kg de poids corporel pendant une période de 16 semaines et a montré un effet significatif de l'oleuropéine comme hypoglycémiant à partir de la 8eme semaine d'administration de l'extrait. L'étude a également révélé que le groupe traité avec l'oleuropéine a montré une réduction graduelle des niveaux de malondialdéhyde érythrocytaire (MDA), qui est un marqueur de stress oxydatif, significativement à partir du 10eme semaine d'administration par rapport au groupe témoin. L'étude a suggéré l'utilisation prophylactique d'oleuropéine dans la réduction des

complications résultant de stress oxydatif chez les sujets atteints de diabète de type 2. (**Al-Azzawie et al, 2006**)

En outre, une partie de l'effet hypoglycémiant est attribuée à la capacité antioxydante d'oleuropéine. (**Sato et al, 2007**)

Cette activité va permettre au corps de lutter contre le stress oxydant induit par le diabète en déclenchant une augmentation de l'utilisation du glucose périphérique. (**Al-Azzawie et al, 2006**)

Une autre étude a évalué la capacité des principaux composants phénoliques de l'extrait de feuilles d'olivier (lutéoline, hydroxytyrosol, lutéolin-4'-O- β -D-glucopyranoside, lutéolin-7-O- β -D-glucopyranoside et oleuropéine) comme inhibiteurs de la formation des AGEs (advanced glycation end products) ont montré que la lutéoline et la lutéoline-4'-O- β -D-glucopyranoside sont de puissants inhibiteurs des AGEs, c'est-à-dire qu'ils retardent le développement de complications diabétiques. L'oleuropéine a inhibé la formation des AGEs, mais ce n'était pas significatif. (**Kontogianni et al, 2013**)

3.2. Activités hypotensives

L'olivier (*Olea europaea L.*) et en particulier ses feuilles ont été utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle depuis l'Antiquité. L'infusion de feuilles fraîches est conseillée comme traitement complémentaire de l'hypertension artérielle car elle favorise l'excrétion urinaire. L'injection intraveineuse de l'infusion des feuilles d'Olivier séchées chez la souris restait inefficace contre une tension artérielle normale, mais avait un effet décroissant sur l'hypertension induite par la rénine et la noradrénaline. (**De la Ribeiro et al, 1986**).

Un essai clinique de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier a été effectué sur des patients hypertendus. Les patients ont été traités avec 1,6 μ g / jour d'extrait de feuilles d'olivier jusqu'à trois mois après traitement de 15 jours basé sur un placebo. Une diminution significative dans leur tension artérielle a été constatée après le traitement sans aucun effet secondaire. (**Hashmi et al, 2015**)

L'extrait de feuille d'olivier possède des propriétés vasodilatatrices et anti-arythmiques. Ces propriétés ont été redémontrées chez des rats ayant été rendus hypertendus par ingestion de L-NAME (substance inhibant la synthèse de NO, vasodilatateur, et réduisant le calibre artériel) pendant quatre semaines. La prise par voie orale d'extraits de feuilles pendant huit semaines, à différentes doses, a permis de lutter contre les effets hypertensifs du L-NAME. La dose de 100mg/kg a donné les meilleurs effets. Elle a permis de stabiliser la tension en six semaines. L'effet antihypertensif de l'extrait est lié à son pouvoir vasodilatateur entraînant l'inversion des changements vasculaires induits par L-NAME. (**Zarzuelo et al, 1991**).

L'action antihypertensive de l'extrait de feuille d'olivier a été démontré dans plusieurs études.

Une étude ouverte a été menée en Suisse qui comprenait 40 jumeaux monozygotes hypertendus à la limite. Une personne de chaque paire a reçu 500 mg / jour d'extrait de feuille d'olive (EFLA 943), tandis que l'autre a reçu une dose de 1000 mg / jour. Le traitement a été effectué pendant 8 semaines. En conséquence, il a été noté que la pression artérielle était réduite chez toutes les personnes, avec une diminution plus significative chez celles traitées avec une dose élevée. Il a également été noté que les taux de cholestérol diminuaient également dans tous les traitements de manière dose-dépendante. **(Vogel et al, 2015)**

Une étude clinique menée chez des patients atteints d'HTA au stade 1 et *versus* captopril montre qu'un extrait de feuilles administré pendant 8 semaines à la dose de 500 mg, 2 fois/jour a une meilleure action hypotensive que le captopril (25 mg, 2 fois/jour) sur la pression diastolique et la pression systolique. **(Lapraz et al, 2017)**

L'extrait éthanolique de feuille d'olivier, après injection intragastrique à des souris à une dose de 250 mg / kg de poids corporel, s'est révélé actif contre l'hypertension induite par l'acétate de 11-désoxycorticostérone. Dans une autre étude, l'extrait éthanolique ou chloroformique de feuilles d'olivier a montré une diminution de la pression artérielle dans l'hypertension artérielle modérée après une utilisation prolongée. **(Hashmi et al, 2015)**

Un extrait de feuilles d'Olivier provoque sur le cœur isolé de lapin ainsi que sur des cardiomyocytes une diminution de la pression systolique du ventricule gauche, diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation du flux coronarien, et ce de façon dose-dépendante, par action antagoniste calcique : l'extrait de feuille bloquant les canaux calciques de façon directe et réversible. **(Lapraz et al, 2017)**

Une autre étude utilisant des modèles animaux avec diabète sucré de type 2 (DS2) et hypertension rénale induite par la streptozotocine (STZ), la nicotinamide (NA) et mise en place de clips en plexiglass solides sur le rein gauche les artères présentaient une réduction de la PAS due à l'activité antioxydante de l'extrait de feuille d'olivier, induite par la libération d'oxyde nitrique (NO) et l'activité sympatholytique. **(Vogel et al, 2015)**

3.2.1. L'oleuropéine

Les mécanismes responsables de l'effet antihypertenseur du oleuropéine ne sont pas bien déterminés, cependant, certaines études attribuent cet effet à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une molécule bloquant les canaux calciques. Activation et la restauration de la fonction endothéliale **(Rodriguez et al, 2007)**, la vasodilatation **(Zarzuolo et al, 1991)**.

Des études sur le chat normo tendu et le chien hypertendu ont montré que l'effet hypotenseur est

dû principalement à l'oleuropéine, via une action spasmolytique qui agit directement sur le muscle lisse. Il permet la dilatation des vaisseaux sanguins, des artérioles et des coronaires tous en stabilisant la fréquence cardiaque ; et provoque donc une diminution de la pression artérielle. Une fois métabolisé, il agit encore sur la tension via le 3,4-dihydroxy- phényléthanol, produit de dégradation de l'oleuropéine. Celui-ci a permis d'inhiber les contractions de l'aorte isolée de lapin induites par les ions potassium. **(Bruneton, 1999(B))**

Une légère action anti-arythmique est à lui ajouter. Une étude sur les oreillettes isolées de cobayes a mis en évidence une diminution de l'amplitude des contractions et un léger ralentissement du rythme cardiaque. **(Bruneton, 1999(B))**

Une étude montrant que l'oleuropéine confère une protection cardiovasculaire chez les modèles animaux atteints de DS2 et d'hypertension rénale concomitamment, en particulier lorsque l'extrait a été utilisé à une dose de 60 mg / kg par jour. **(Vogel et al, 2015)**

De plus, l'oleuropéine stimule la production de NO dans les macrophages chez la souris.

3.2.2. L'oléacéine

Une action inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été démontrée *in vitro* avec l'extrait aqueux de feuille, et elle est le fait de l'oléacéine. **(Lapraz et al, 2017)**

Selon la concentration d'oléacéine dans le tube à essai, il a été observé une inhibition de l'enzyme variant de 64% à 95%

Malheureusement, aucune étude *in-vivo* ne peut dire l'effet réel sur la tension. Mais, en se basant déjà sur les données concernant la classe médicamenteuse des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on peut suspecter une action hypotensive importante de l'oléacéine au niveau physiologique. **(Hansen et al., 1996).**

3.2.3. L'acide oléanolique, l'acide ursolique, l'acide oléanique et l'uvaol

Ces triterpènes isolés des feuilles d'Olivier (uvaol, acide ursolique, acide oléanique) induisent une réponse vasodilatatrice dose-dépendante significative, possèdent aussi une activité hypotensive mais leurs mécanismes d'action sont différents de ceux vus précédemment. Par conséquent l'huile d'olive a été suggérée comme une source naturelle et peu coûteuse de contrôle de l'hypertension. **(Somova et al, 2004)**

Chez les rats, des actions physiologiques comparables à ceux des bêtabloquants et en particulier à ceux du propranolol ont été observées. Ils agissent en inhibant les récepteurs bêta-adrénergiques déclenchant ainsi une vasodilatation du système artérielle mais aussi, des effets inotropes et dromotropes positifs au niveau cardiaque, provoquant un effet cardiotonique et un effet antiarythmique. Avec ces propriétés, la feuille d'olivier peut être un additif aux traitements classiques de l'hypertension compliquée d'une insuffisance cardiaque. **(Somova et al, 2004)**

Une étude plus récente faite sur l'aorte de rats hypertendus révèle un autre mécanisme hypotenseur de l'acide oléanolique. Celui-ci déclencherait une vasodilatation de l'aorte en stimulant la libération de NO, vasodilatateur bien connu. En effet, une concentration plasmatique importante de NO a été retrouvée après des prises quotidiennes d'acide oléanolique. **(Rodriguez et al, 2007)**

3.3. Activités hypocholestérolémiantes :

Toutes les études pharmacologiques concernant l'Olivier, que ce soit la feuille, le fruit ou l'huile, décrivent un impact notable sur le profil lipidique, tels que la diminution de la cholestérol (TC), cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) et des triglycérides (TG). **(Lapraz et al, 2017)**

Le composé phénolique de feuilles d'Olivier est associé à une réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires, en tant qu'antioxydant il minimise les effets délétères des radicaux libres dans le corps. On croit que le processus peut impliquer l'activation de la phospholipase C et le métabolisme de l'acide arachidonique, et on pense qu'il réduit le peroxyde d'hydrogène. **(Vogel et al, 2015).**

On observe chez des volontaires sains consommant de l'huile d'olive quotidiennement durant un mois, une diminution du cholestérol total (12,13%), du LDL cholestérol (24,39%), et des triglycérides (24,8%). La richesse de l'huile en acides gras insaturés participe ces résultats. En effet, plus un acide gras est insaturé, plus sa structure moléculaire est « dépliée » et « souple », ce qui aura un impact lors de son incorporation au sein des membranes cellulaires. Celles-ci resteront souples et permettront au cholestérol circulant de s'intercaler entre deux molécules phospholipides à l'intérieur de la membrane cellulaire et non plus sur l'endothélium. **(Lapraz et al, 2017)**

La diminution des triglycérides est légèrement inférieure à celle obtenue avec le fénofibrate (après consommation de 1000 mg d'extrait de feuilles d'Olivier). De plus chez les souris, on note une augmentation de HDL cholestérol, en même temps qu'une baisse de cholestérol total. Comparative à la simvastatine (Zocor®), chez le rat obèse prédiabétique, l'administration orale d'une décoction de feuilles d'Olivier à 10%, à la dose de 1.5ml/100 g PC, entraîne une diminution de la cholestérolémie de 42% (32 % pour la simvastatine). Ces résultats sont accompagnés d'une amélioration de la glycémie à jeun et de la tolérance au glucose. L'acide oléanolique augmente de 20% l'activité mitochondriale des adipocytes. **(Lapraz J et al, 2017)**

Une étude qui a évalué les effets de l'administration d'extraits d'oleuropéine et de hydroxytyrosol chez la souris diabétique à des concentrations de 16 et 8 mg / kg de poids

corporel ont montré significativement une concentration plus faible de CT chez les rats diabétiques ayant reçu de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol par rapport à un groupe témoin. **(Vogel P et al, 2015).**

L'administration d'extraits riches en composé phénolique a été en mesure de restaurer le lipide profile, en particulier dans les groupes ayant reçu de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol à une concentration de 16 mg/kg de poids corporel, ce qui montre que l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol extraient de feuilles d'olivier peuvent corriger de manière significative l'hypercholestérolémie couplée à l'hyperglycémie. **(Vogel P et al, 2015).**

Une étude avec des souris nourries avec un régime riche en cholestérol a montré que l'administration orale d'extrait de feuille d'olivier, hydrolysate d'extrait acide et extrait d'hydrolysate enzymatique ont réduit les taux sanguins de TC, TG, LDL-c. En outre, les souris qui ont reçu les extraits phénoliques ont retrouvé leurs niveaux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-c). ($p < 0,05$). L'étude suggère un effet hypocholestérolémiant des composés phénoliques dans les extraits de feuilles d'olivier. L'étude a également calculé l'indice d'athérosclérose (IA), défini comme le rapport LDL-c et HDL-c, qui était significativement plus faible dans les groupes qui ont été administrés de composés phénoliques présents dans des extraits de feuilles d'olivier ($p < 0,05$) et ont montré qu'il y avait une réduction significative de l'activité hépatique de la CAT (catalase) et de la SOD (superoxyde dismutase) chez des souris nourries avec un produit riche en cholestérol par rapport au groupe témoin. Cependant les niveaux ont été rétablis en présence de composés phénoliques présents dans les extraits de feuilles d'olivier ($p < 0,05$). **(Jemai H et al, 2008).**

Une étude similaire chez des lapins hypercholestérolémiques a montré que l'administration de 10 ou 20 mg / kg de l'oleuropéine pendant 6 semaines a diminué le CT et le TG ($p < 0,05$). **(Vogel P et al, 2015).**

3.4. Activités cardioprotectrices

Outre les effets antihypertenseurs et hypocholestérolémiants, les polyphénols de feuille d'olivier ont d'autres effets cardioprotecteurs. Une étude qui a évalué l'effet de l'oleuropéine sur les lésions du myocarde a montré que l'administration de 20 mg / kg de poids corporel avant l'induction d'ischémie chez le rat aboutit à une diminution de la libération de créatine kinase (CK), qui est un marqueur important de la gravité de la lésion cardiaque et glutathion oxydé (GSSG), qui est un marqueur sensible de l'exposition du cœur au stress oxydatif. Pour évaluer les altérations oxydatives moléculaires spécifiques, l'étude a également mesuré la concentration de substance sensible à l'acide thiobarbiturique (TBARS) qui semble augmenter considérablement dans le muscle cardiaque après l'ischémie, indiquant un changement oxydatif

sévère dans la membrane des phospholipides. L'étude a révélé aucune augmentation significative de TBARS chez les souris reçues de l'oleuropéine par rapport au groupe témoin, suggérant un effet cardioprotecteur. **(Manna et al, 2004).**

Janahmadi et ses collaborateurs, dans une étude évaluant la protection cardiovasculaire de l'oleuropéine chez la souris, ont montré que le prétraitement à l'oleuropéine offre une protection pour l'infarctus aigu du myocarde (IAM), et prévenir le développement de l'insuffisance cardiaque (IC) secondaire à l'IAM. L'amélioration de la fonction cardiaque peut être due à la réduction de la taille de l'infarctus et à la lésion cardiaque, y compris l'amélioration des taux sériques de créatinine kinase-MB (CK-MB), de troponine I et de lactate déshydrogénase (LDH). **(Janahmadi et al. 2014).**

Une autre étude a montré que l'administration d'oleuropéine à 10 ou 20mg/kg pendant 6 semaines ou de 20 mg/kg pendant 3 semaines réduit la taille de l'infarctus par rapport au groupe témoin ($p=0,001$). **(Vogel et al, 2015)**

Une étude récente a évalué la capacité de l'oleuropéine à restaurer les cellules progénitrices endothéliales (CPEs) exposées à l'angiotensine II. Les CPEs sont responsables pour la néovascularisation du tissu ischémique et peuvent participer à la réendothélisation d'une paroi artérielle lésée et il est prouvé que l'angiotensine II entrave le fonctionnement des CPEs. L'étude a montré que l'oleuropéine avait un effet protecteur sur ces cellules, non seulement pour sa capacité antioxydante, mais aussi parce qu'elle implique la stimulation du facteur de la transcription nucléaire le facteur lié à l'érythroïde 2 (Nrf2) et, par conséquent, augmente l'expression de l'enzyme hème oxygénase 1(HO-1). L'enzyme HO-1 a des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et anti-inflammatoires et il a la capacité de réendothéliser les artères lésées ou néovasculariser de l'ischémie. **(Vogel et al, 2015)**

L'oleuropéine a également été étudiée pour son effet protecteur sur l'administration de certains médicaments tels que la doxorubicine (DXR). La doxorubicine, un antibiotique anthracycline connue cliniquement sous le nom d'Adriamycine, est un antinéoplasique efficace contre de nombreuses maladies malignes. Cependant, l'utilisation clinique du DXR est souvent limité en raison de ses effets secondaires cardiotoxiques graves, effets secondaires probablement induits par le stress oxydatif.

Une étude *in vivo* ayant évalué l'effet de l'oleuropéine chez des souris traitées avec DXR a montré que le médicament augmente de manière significative la libération d'enzymes cardiaques dans la circulation systémique ($p < 0,05$) et que l'utilisation concomitante d'oleuropéine à des concentrations de 100 et 200 mg / kg du poids corporel avec DXR réduit les taux sériques de la créatine phosphokinase (CPK), créatine phosphokinase-MB (CK-MB),

LDH, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) ($p < 0,05$). De plus, l'oleuropéine a réduit la peroxydation lipidique induite par le DXR, améliorant le résultat thérapeutique et prévenant ainsi de la cardiotoxicité. **(Vogel et al, 2015)**

Dans une autre étude, l'oleuropéine a permis de prévenir la cardiomyopathie induite par le DXR, en préservant ainsi la contractilité du ventricule gauche et en atténuant le développement de lésions inflammatoires et dégénératives dans le myocarde. Il a également empêché le stress nitro-oxydant, le déséquilibre de l'homéostasie du NO, l'expression de médiateurs pro-apoptotiques et le dérèglement du métabolisme myocardique. **(Vogel et al, 2015)**

3.5. Activités anti-inflammatoires

De nombreuses études décrivent l'action anti-inflammatoire de l'Olivier due à la réduction des cytokines pro-inflammatoires (IL-8).

Interviennent dans cette activité aussi bien les séco-iridoïdes que les flavonoïdes (dont l'aromadendrine, mise en lumière par de récents travaux). **(Lockyer S, Corona)**

Deux iridoïdes, l'oleuropéine et le ligustroside, et deux triterpénoïdes, l'acide oléanolique et l'acide ursolique qui sont retrouvés dans les feuilles d'*Olea europaea L.* ont été testés sur la cyclooxygénase (COX), et sur la 5-lipoxygénase (5-LOX). Ces deux enzymes sont impliqués dans la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandines par la COX et en leucotriènes par la LOX. Ces deux types de molécules agissent ainsi comme médiateurs dans l'inflammation.

Toutes les molécules testées ont montré un effet significatif d'inhibition sur la prostaglandine E2 (activité inflammatoire). Pour ce qui est des leucotriènes, seul l'acide oléanolique a montré un effet significatif. A été également étudiée l'action des composés sur le thromboxane A2 et seul le ligustroside a montré un effet significatif, quoiqu'avec moins de puissance que le médicament utilisé en référence « Ibuprofène ». **(DIAZ et al, 2000)**

Une étude clinique montre l'activité anti-inflammatoire de l'hydroxytyrosol utilisé pour soulager la douleur chez des patients atteints de gonarthrose. Que ce soit la feuille ou le fruit, l'action anti-nociceptive est soulignée à plusieurs reprises lors d'études in vivo : ainsi, administré à la dose de 200mg/kg, un extrait de feuilles d'Olivier diminue la douleur chez le rat, potentialise l'action de 5 mg/kg morphine et permet de diminuer la dose de morphine utilisée. **(Takeda R, Koike)**

3.6. Activités antioxydantes

Les espèces réactives d'oxygène et d'azote sont produites en permanence dans le corps humain. Ils sont essentiels pour de nombreux mécanismes cellulaires tels que la production d'énergie, la signalisation chimique et la fonction immunitaire et sa production est contrôlée par des enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase et la catalase (CAT), cependant, quand il y a un excès dans la la production de ces espèces réactives peut se produire un dommage oxydatif au niveau cellulaire. Ce dommage cellulaire est lies au risque accru de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et cancer. **(Dimitrios B. 2006)** Cependant, on pense que les antioxydants peuvent empêcher ou minimiser les dommages oxydatifs et, par conséquent, réduire le risque de maladies chroniques. **(Benavente-García et al, 2000)**

L'activité antioxydante est fait principalement des polyphénols, composés qui continuent à faire l'objet de nombreux travaux. En 2007, des chercheurs Australiens ont conclu, dans leur étude sur la capacité antioxydante de 55 plantes, que l'extrait de feuilles d'Olivier présente l'activité antiradicalaire la plus importante. L'hydroxytyrosol est deux fois plus antioxydant que le resvératrol de vin rouge. **(Wojcikowski et al, 2007)**

Le tableau 07 montre les composés phénoliques de feuilles d'olivier identifiées par Benavente-Garcia et ses collaborateurs par rapport à Trolox dans des conditions définies (TEAC). La rutine flavonol rhamnoglucoside (TEAC 2,75Mm), de catéchine flavan-3-ol (TEAC 2,28Mm) et flavone luteoline (TEAC 2,25Mm) sont les composés avec la plus grande capacité de balayage de l'ABTS • + radical cation.

L'oleuropéine a également un grand pouvoir antioxydant et diminue l'oxydation des lipides, en particulier les LDL, aussi bien in vitro qu'in vivo, chez le lapin. L'étude d'extrait de feuilles d'Olivier sur les érythrocytes montre que lors d'exposition à un stress oxydatif, les érythrocytes prétraités résistent à l'oxydation des lipides et à l'hémolyse. **(Benavente-Garcia et al, 2000)**

L'activité antioxydante de l'oleuropéine est liée à la fraction hydroxytyrosol dans sa structure. Par rapport à l'hydroxytyrosol, la capacité de balayage le cation radicalaire ABTS • + est inférieur en raison du poids moléculaire de l'oleuropéine. L'étude suggère que les composés phénoliques de l'olivier présentent une synergie comportement dans la capacité d'élimination des radicaux libres lorsque mélangé sous forme d'extrait, supérieur à la capacité antioxydante de la vitamine C et E. **(Benavente-García et al, 2000)**

Chez l'animal, des études démontrant l'effet bénéfique et potentiel de l'hydroxytyrosol et de l'oleuropéine sur l'atténuation du stress oxydatif et sur l'amélioration des défenses antioxydantes chez les rats diabétiques avec un stress oxydatif établi peuvent ajouter une autre

explication de l'effet hypoglycémique du composé phénolique présent dans les feuilles d'olivier par leur action en tant qu'antioxydants. (Jemai *et al*, 2009)

Tableau 07 : Activité antioxydante des composés phénoliques des feuilles d'olivier (Benavente-García *et al*, 2000)

| Les composé phénolique | TEAC (mmol/L) |
|------------------------|---------------|
| Catéchine | 2.28 ± 0.04 |
| Luteoline | 2.25 ± 0.11 |
| Hydroxytyrosol | 1.57 ± 0.12 |
| Diosmétine | 1.42 ± 0.07 |
| Acide caféique | 1.37 ± 0.08 |
| Luteolin-7-glucoside | 0.71 ± 0.04 |
| Oleuropéine | 0.88 ± 0.09 |
| Verbascoside | 1.02 ± 0.07 |
| Luteolin-7-glucoside | 0.71 ± 0.04 |
| Acide vanillique | 0.67 ± 0.09 |
| Diosmetin-7-glucoside | 0.64 ± 0.09 |
| Apigenin-7-glucoside | 0.42 ± 0.03 |
| Apigenin-7-glucoside | 0.42 ± 0.03 |
| Tyrosol | 0.35 ± 0.05 |
| Vanilline | 0.13 ± 0.01 |

3.7. Activités antibactériennes

Les effets antimicrobiens des polyphénols issus de la feuille d'Olivier ont été le sujet de différentes recherches qui confirment l'effet antimicrobien des polyphénols.

Les anciens égyptiens momifiaient les pharaons avec des feuilles d'oliviers pressées pour lutter contre l'attaque des bactéries, des champignons et des parasites.

De plus, les feuilles d'olivier sont connues pour leurs résistances naturelles à l'attaque de différents insectes et microorganismes. De nombreuses études *in-vitro* ont été effectuées pour démontrer que les extraits de feuilles d'olivier empêchent ou retardent le taux de croissance de

certaines bactéries et de microchampignons. (**Caturla et al, 2005**)

(**Caturla et al**) démontre que la feuille d'olivier a des activités contre certaines souches bactériennes. Les souches *Salmonella typhim*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la pénicilline), *Klebsiella pneumonie*, et *Escherichia coli*, (agents causals d'infections du système gastro-intestinal ou des voies respiratoires chez l'homme), mises en présence d'extraits de feuilles n'ont pas pu se développer sur les milieux de culture. (**Caturla et al, 2005**)

Oleuropéine et Hydroxytyrosol, ils possèdent deux modes d'action antibactériens.

Premièrement par leurs structures :

Il a été prouvé que les séco-iridoïdes oleuropéine et hydroxytyrosol (dérivé de l'oleuropéine par l'hydrolyse enzymatique) obtenus par extraction de feuilles d'olivier (*Olea europaea L.*) possédaient des activités antibactériennes.

L'oleuropéine et l'hydroxytyrosol sont à l'origine des principales propriétés antibactériennes de la feuille d'olivier. L'étude de **Pereira et al** a re-testé la sensibilité des souches précédemment citées mais cette fois-ci, en y ajoutant *Bacillus cereus* et deux champignons : *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*, et en additionnant seulement des extraits purs en oleuropéine ou en hydroxytyrosol aux milieux de culture. Les résultats furent une inhibition de la croissance des souches testées. (**Pereira et al, 2007**)

Grâce à l'hydroxytyrosol, la feuille d'olivier aurait un plus large spectre d'action potentiel. Le spectre d'action de l'hydroxytyrosol est supérieur à celui de l'oleuropéine et comparable à ceux de l'ampicilline et de l'érythromycine. (**Bisignano et al, 1999**)

Deuxièmement par stimulation du système immunitaire :

Une étude *in vivo* sur des souris ayant subi une injection de lipopolysaccharide (LPS), composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif (c'est une endotoxine) a montré que l'oleuropéine stimulait directement l'activation des macrophages et renforçait la réponse de celle-ci ayant pour conséquence une plus haute production de NO. L'oleuropéine stimule la formation d'oxyde nitrique, substance à forte action vasodilatatrice et antibactérienne. Selon la dose d'oleuropéine, la production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages des souris augmente.

Ainsi, l'oleuropéine permet une meilleure élimination des bactéries par les macrophages en stimulant la production de NO.

Une autre étude de *Tranter* et ses collaborateurs ont montré que la présence de basses concentrations d'oleuropéine a retardé la croissance de *Staphylococcus aureus* en milieu NZ amine.

Une augmentation de la concentration d'oleuropéine a eu comme conséquence une diminution de la quantité de glucose assimilé et par conséquent, la quantité de lactate produit.

En outre, l'oleuropéine a empêché la sécrétion d'un certain nombre d'exoprotéines. L'addition d'oleuropéine pendant la phase exponentielle n'a semblé avoir aucun effet sur la croissance de *Staphylococcus aureus* dans NZA+. (**Tranter *et al*, 1993**)

En résumé, l'oleuropéine agit directement et indirectement, par les macrophages, contre certaines souches bactériennes.

Au vu de toutes ces données, certaines molécules de la feuille d'olivier pourraient être considérées comme des agents antimicrobiens potentiellement efficaces dans le traitement des infections gastro-intestinales ou des voies respiratoires.

3.8. Activité antifongique, et antiparasitaire

De nombreuses études montrent qu'une des causes majeures des problèmes de santé les plus courants est l'infection par des parasites, des champignons et des levures. Ces organismes peuvent infecter presque toutes les zones du corps. Les champignons sont des survivants modifient leur croissance en fonction de leur environnement, mais ne peuvent pas surmonter un système immunitaire en santé. On les trouve fréquemment chez les patients atteints du sida, le cancer et le diabète, les athlètes, les personnes âgées, les personnes qui passent beaucoup de temps debout ou qui portent les mêmes chaussures jour après jour, ou qui portent des ongles artificiels. Les médicaments pris dans de nombreuses conditions diminuent la résistance et sont supposés rendre les personnes plus vulnérables aux infections. Les champignons peuvent infecter les matières mortes ; en outre ils peuvent aussi infecter des animaux vivants. Il a été démontré que la feuille d'olivier est efficace contre ces champignons. *Candida albicans*, *Candida krusei*, candidose orale en font partie. De plus, il est également efficace contre les cryptosporidies, les giardies, les oxyures, les ténias, la teigne, les protozoaires causant le paludisme et de nombreux autres. (**Khan *et al*, 2007**)

3.9. Activité antivirale

Les feuilles d'Olivier peuvent être un véritable composé antiviral parce qu'il semble pour bloquer sélectivement tout un système spécifique au virus dans l'hôte infecté. Plusieurs études ont permis de valider l'usage traditionnel de l'Olivier en temps qu'anti-infectieux. *In vitro*, des chercheurs ont démontré l'action inhibitrice d'extraits de feuilles d'Olivier sur de nombreux virus, en particulier influenza, herpès, virus pseudorabies. (**Micol V *et al*, 2005**)

L'étude de **Micol *et al*** ont montré que l'oleuropéine inhibait *in vitro* infectivité du virus de la septicémie hémorragique virale (VHSV), un rhabdovirus de salmonidés. Incubation du virus

avec l'extrait de feuilles d'olivier avant l'infection réduit l'infectiosité virale entre 10 et 30% respectivement. En outre, l'extrait de feuilles d'olivier a fortement diminué les titres de VHSV et l'accumulation de protéines virales (effet virucide) de façon dose- dépendante lorsqu'il est ajouté à la cellule monocouche 36 h après l'infection. (Micol V *et al*, 2005)

Plus récemment, on a montré que les extraits de feuille inhibaient la réplication du VIH par neutralisation de la transcriptase inverse et de la protéase. (Lee-Huang S *et al*, 2003)

L'activité antivirale est due par l'élénoolate de calcium ; un dérivé de l'acide élénolique. Le sel de calcium isolé de l'acide élénolique a été testé en tant qu'agent antiviral à large spectre d'action contre toutes les souches de virus.

L'élénoolate de calcium fut une des premières molécules testées de la feuille d'olivier. Lors d'expériences effectuées en *in-vitro*, il a montré une inhibition d'un certain nombre de virus, notamment :

- le Rhinovirus,
- les Myxovirus,
- Herpès simplex de type I,
- Herpès simplex de type II,
- l'Herpès zona,
- Encephalomyocarditis,
- Polio 1, 2 et 3,
- deux souches de Virus de la leucémie,
- de nombreuses souches du virus grippal.
- des virus parainfluenza. (ÖZKAYA, 2011)

Les mécanismes d'action de l'élénoolate de calcium furent aussi étudiés. Il présente différentes capacités :

- Il possède la capacité d'interférer avec les acides aminés essentiels à la production des virus, bloquant ainsi sa reproduction.
- Une autre de ces capacités est de contenir l'infection virale en inactivant la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, rendant ainsi la pénétration cellulaire impossible.
- La capacité de pénétrer directement dans les cellules infectées et d'arrêter la réplication virale.
- Particularité : dans le cas des rétrovirus, il est capable de neutraliser production des protéines reverse transcriptase et protéase, protéines essentielles à leur

réplication. et pour finir, il stimule la phagocytose. (ÖZKAYA, 2011)

De nombreuses études ont spécifiquement ciblé la capacité de l'extrait de feuille d'olivier à combattre le rhume, la grippe et d'autres affections apparentées, et ont donné des résultats étonnants. L'une de ces études, menée par des chercheurs de la clinique R à Budapest, en Hongrie, a révélé que le traitement à l'extrait de feuille d'olivier aidait plus de 90% des 164 patients souffrant de troubles respiratoires et pulmonaires. (ÖZKAYA, 2011)

Plus récemment, on a montré que les extraits de feuille inhibaient la réplication du VIH par neutralisation de la transcriptase inverse et de la protéase. (Lee-Huang S *et al*, 2003)

3.10. Activités analgésiques

Olea europaea L. est utilisée en médecine traditionnelle dans les régions méditerranéennes. Ses produits naturels sont utilisés dans le traitement de différents troubles, tels que la lutte contre la fièvre et certaines maladies infectieuses telles que le paludisme, le traitement de l'arythmie et le soulagement des spasmes intestinaux. Les effets anti nociceptifs des différents extraits de feuilles d'*Olea europaea L.* ont été évalués après administration intrapéritonéale. Chez le rat et la souris, le frottement induit par l'acide acétique chez la souris pour tester l'effet analgésique. Les extraits de feuilles chloroformiques et méthanoliques, étudiés aux doses de 50, 100 et 200 mg / kg (poids corporel : poids corporel), ont montré des activités analgésiques significatives en fonction de la dose. Sur la base des résultats obtenus, on peut conclure que les extraits de feuilles d' *Olea europaea L.* ont des effets anti nociceptifs. (Chebbi R, 2011)

Certains rapports dans la littérature médicale ancienne affirmaient que l'extrait aqueux de ses feuilles avait des effets analgésiques. Cela nous a incité à étudier l'effet analgésique d'extrait aqueux de ses feuilles à l'aide de tests au formol et au balayage de la queue. À cette fin, des rats NMRI mâles pesant 220-260 g ont été utilisés dans toutes les expériences. L'extrait aqueux de cette plante a été injecté par voie intrapéritonéale à des doses de 200, 400 et 600 mg / kg. Dans cette étude, du salicylate de sodium (300 mg / kg) et de l'eau distillée ont été utilisés respectivement comme contrôles positif et négatif. Nos données ont montré qu'une injection intrapéritonéale d'extrait aqueux de feuilles de cette plante (200, 400 et 600 mg / kg) produit une analgésie significative dans les deux phases du test au formol ($P < 0,001$). D'autre part, le salicylate de sodium (300 mg / kg, i.p.) a induit une analgésie. Un extrait aqueux de feuille d'*Olea europaea L.* à des doses de 200, 400 et 600 mg / kg a eu un effet anti-nociceptif plus puissant que le salicylate de sodium (300 mg / kg, i.p.) dans l'essai au formol. Depuis l'extrait aqueux d'*Olea europaea L.* il exerce des effets analgésiques dans les deux phases du test au formol. Par conséquent, on peut en conclure qu'il produit une anti-nociception par le biais des

mécanismes centraux. à cet égard, les composés flavonoïdes et stéroïdes de la plante pourraient être impliqués dans ses effets anti-nociceptifs chez le rat. (Verdi. H, 2004)

3.11. Activités anti acnéiques

L'acné est une maladie inflammatoire du follicule pilosébacé touchant le visage, le cou, le tronc et la partie supérieure du dos. Le plus souvent, l'acné apparaît au début de la période pubertaire. L'acné est une pathologie multifactorielle qui peut se résumer à un triptyque :

Hyperséborrhée :

Il n'y a pas d'acné sans hyperséborrhée et, imparfaitement l'acné est proportionnelle à l'importance de la séborrhée. La sécrétion de sébum est sous contrôle hormonal androgénique, ce qui explique l'apparition de l'acné au moment de la puberté, qui correspond à une explosion hormonale physiologique.

L'hormone androgénique la plus impliquée dans l'acné est la testostérone qui est transformée, par une enzyme, la 5 α -réductase, en son métabolite actif, la DHT (dihydrotestostérone). Plus il y a de DHT, plus les cellules de la glande sébacées augmentent de taille, se multiplient, se chargent en lipides et, comme il s'agit d'une glande à sécrétion holocrine, plus la quantité de sébum excrétée est importante. (Poli F, 1996)

Trouble de la kératinisation du canal pilo-sébacé :

Ce point constitue une condition *sine qua non* de la survenue de l'acné.

L'épithélium qui borde le canal pilo-sébacé forme alors une grande quantité de cellules kératinisées anormales, et donc, une grande quantité de kératine. Il se crée un bouchon compact qui empêche l'expulsion du sébum : c'est le stade de microkyste ou comédon fermé, véritable lésion élémentaire de l'acné. (Poli F, 1996)

Un facteur microbien :

Il existe à l'état normal dans le follicule pilo-sébacé *Corynebacterium acnes* (Encore appelé *Propionibacterium acnes*), agent retrouvé dans l'acné.

L'acide oléanolique possède une forte activité inhibitrice de l'enzyme 5 α -réductase. En outre, il possède une activité antimicrobienne contre *Propionibacterium acnes*. Par la suite, il peut constituer un élément important dans la lutte contre les symptômes de la peau acnéique.

En conséquence, l'acide oléanolique est utilisé dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques pour tous les soins de la peau, à visée hydratante et dans la prévention et le traitement des peaux à tendance acnéique. (Poli F, 1996). Il est souvent associé à de l'extrait de feuilles d'olivier dans les produits.

L'extrait permet d'apporter d'autres activités, comme l'activité anti-inflammatoire et l'activité

anti-oxydante, rendant les produits plus complets.

Exemple de produits cosmétiques antiacnéiques contenant de l'acide oléanolique :

- AC.NET* (laboratoire Dermaxine),
- Kinérase peau clair sérum (Laboratoire Vaelant),
- Clarify (Laboratoire Osmosis).

De plus, le squalène, (structure intermédiaire dans la biosynthèse du cholestérol) est largement présent dans le régime méditerranéen, exerce un effet chimioprotecteur sur la peau exposée à de hauts niveaux de radiation UV. L'utilisation, par voie externe, de l'Olivier, grâce à sa teneur en oleuropéine, permet de se protéger contre l'exposition aux rayons UV. (**Newmark HL. 1997**)

3.12. Activités sur les maladies neurodégénératives

Une étude menée à New-York, entre 1992 et 2006, a montré l'intérêt du régime méditerranéen en prévention de la maladie d'Alzheimer (**Scarmeas et al, 2009a**). 1880 personnes âgées en maison de retraite ont participé à cette étude. Leur adhésion à ce régime a été évaluée à l'aide d'un score compris entre 0 et 9. De même, leur activité physique a été prise en compte.

Après un suivi moyen de 5,4 ans, 282 cas de maladie d'Alzheimer ont été recensés. Les sujets ayant adopté le régime méditerranéen sérieusement ont vu leur risque de développer la maladie d'Alzheimer chuter significativement de 40 % par rapport à celles dont l'adhésion au régime était minimale. Les personnes pratiquant de l'exercice intensivement ont vu ce risque diminuer de 33 %, et il est évalué à 60 % chez celles combinant régime crétois et exercice physique.

Une autre étude parue dans Archives of Neurology (**Scarmeas et al, 2009b**) a démontré que si l'on adopte le régime méditerranéen, on est moins enclin à souffrir de déclin cognitif (qui se situe entre le vieillissement "normal" et la maladie d'Alzheimer). A chaque sujet a été attribué un score d'adhésion au régime méditerranéen : plus il est important, plus la personne respecte le régime. Au début de l'étude, 1393 sujets ne présentaient aucun déclin cognitif, et 482 souffraient d'un déclin léger. L'évaluation comprenait des examens cliniques et neurologiques, des tests mnésiques, de langage et d'orientation.

275 des 1393 participants ont développé un déclin cognitif ; ceux qui suivaient le plus le régime méditerranéen voyaient leur risque d'avoir un tel déclin diminuer de 28 % par rapport à ceux dont le score était le plus bas.

Sur les 482 personnes présentant un déclin cognitif léger, 106 ont développé une maladie d'Alzheimer en quatre ans. Celles qui respectaient la diète méditerranéenne avaient un risque de développer cette maladie diminuée de 48 %.

Ces études appuient l'hypothèse que le régime méditerranéen dans son ensemble associe ses effets positifs sur l'état psycho-sanitaire des patients. La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'atteintes oxydatives et inflammatoires, ce qui suppose que les divers antioxydants présents dans la diète méditerranéenne agiraient globalement pour expliquer ces effets bénéfiques (Drouet, 2006).

3.13. Stimulation thyroïdienne :

Un extrait de feuilles d'Olivier donné à des rats mâles adultes à la dose de 100, 250 et 500 µg augmente le taux de T3 circulante de façon dose dépendante, et réduit significativement celui de TSH au bout de 14 jours de traitement. L'augmentation de T3 serait due à la stimulation de la 5'-déiodinase qui convertit T4 en T3. (Al-Qarawi, Al-Damegh ,ElMougy 2002).

3.14. Action de protection gastrique et hépatique :

Un extrait de feuilles d'Olivier, administré à la dose de 40, 80 et 120 mg/kg, versus ranitidine (50 mg/kg) présente la même protection gastrique sur des lésions induites par l'éthanol pur. L'effet protecteur de l'extrait de feuilles d'Olivier et de la ranitidine était similaire et, en conclusion, l'extrait possédait une activité gastro protectrice importante. Il a été suggéré que l'activité pourrait être due aux antioxydants présents dans l'extrait de feuilles d'Olivier.

Un extrait aqueux de feuilles, donné par voie intragastrique, protège la muqueuse gastrique des lésions provoquées par l'acide acétylsalicylique. (Lapraz J *et al*, 2017)

3.15. Protection neurologique :

L'acide maslinique protège de façon dose-dépendante la survie de neurones soumis à la toxicité de certaines substances telles que glutamate, streptozotocine, etc. *In vitro* et *in vivo*, 400 mg d'un extrait de feuilles d'Olivier réduisent les dommages cellulaires et les douleurs des neuropathies chez le diabétique.

Après une occlusion transitoire d'une artère cérébrale, un extrait de feuilles d'olivier permet de réduire la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ainsi que l'œdème cérébral. De plus, on note une augmentation des scores neurologiques malgré le déficit induit.

D'autre part, l'oleuropéine aglycone, composé isolé, prévient la formation des plaques amyloïdes dans le cerveau. (Lapraz J *et al*, 2017)

3.16. Effet hypo-uricémiant :

Une étude menée *in vitro* avec un extrait sec de feuilles d'Olivier, par ailleurs, avec ses constituants phénoliques, a permis de conforter l'usage traditionnel des feuilles de l'Olivier

dans le traitement de la goutte. L'extrait sec aussi bien que les dérivés composés testés ont tous inhibé significativement la xanthine oxydase. De plus, l'aglycone apigénine a montré de meilleurs résultats par rapport à l'allopurinol. D'autres substances sont également impliquées dans cette activité, à un degré moindre : l'acide caféique, le luteolin-7-O- β -D-glucoside l'oleuropéine. (Fleming J, Kuchta K. 2011).

3.17. Effet antiarythmique et bradycardisant :

Les action cardiotonique et anti-arythmique de 4 composés triterpénique isolés de feuilles d'Olivier ont été étudiées ; l'acide oléanolique, l'acide ursolique, l'uvaol et le méthyl maslinate ont tous manifesté une action vasodilatatrice dose- dépendante, et une bradycardie sinusale, en particulier l'acide oléanolique et le méthyl maslinate. Ces composés se comportent comme des antagonistes β -adrénergiques, bloquant l'action de l'adrénaline et l'isoprénaline avec un effet comparable au propranolol. L'action anti-arythmique a été évaluée à la fois sur les arythmies induites chimiquement et sur les arythmies provoquées par ischémie et reperfusion. L'acide oléanolique et l'acide ursolique ont montré une action positive dans les deux cas. (Somova LI, Shode FO. 2004).

3.18. Action antiplaquettaire :

Plusieurs études mentionnent l'action de feuille d'Olivier sur l'agrégation plaquettaire. Chez le lapin, on induit une thrombose en ligaturant la veine cave et en injectant de la thromboplastine tissulaire ; en administrant en prétraitement un extrait éthanoïques de feuilles d'Olivier pendant 8 semaines à la dose de 100 à 200 mg/kg, on observe par rapport au groupe témoin une prolongation du TP et une modification de l'aspect morphologique du thrombus qui n'adhère pas à la paroi vasculaire. In vivo, chez l'homme sain non-fumeur, les polyphénols de l'Olivier – en particulier les sèco-iridoïdes (oleuropéine) aux propriétés antioxydantes bien marquées- ont prouvé leur action anti-agrégante plaquettaire, et ce de façon dose-dépendante. Toutes ces propriétés confèrent donc à l'Olivier une place prépondérante dans la prévention des maladies cardiovasculaires. (Singh I, Mok M. 2008).

3.19. Effets dans la colite chronique :

L'effet de l'administration d'oleuropéine chez les patients atteints de colite chronique a été testée par Giner et ses collaborateurs dans le cadre d'une étude évaluant les effets d'un régime alimentaire supplémenté en oleuropéine, équivalent à 500 mg / kg de poids corporel pendant 56 jours chez les souris atteintes de colite chronique induit par le sulfate de dextran sodique. L'étude a montré une réduction de l'infiltration cellulaire et par conséquent du recrutement de

cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles et éosinophiles) à l'emplacement de la lésion. De plus, dans le groupe du régime alimentaire supplémenté en oleuropéine, la libération de cytokines inflammatoires a diminué tels que l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-1 β (IL-1 β). L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle important dans le développement de maladies intestinales inflammatoires avec des taux sériques élevés de l'inflammation aiguë et chronique. Des niveaux élevés d'IL-1 β sont également corrélés à l'activité de la maladie et associés avec des lésions actives. L'étude suggère que l'administration d'oleuropéine est efficace pour soulager les symptômes de colite chronique induite par le sulfate de sodium. **(Giner E, Recio MC. 2013).**

3.20. Effets dans les traumatismes :

L'effet anti-inflammatoire de l'oleuropéine dans le traumatisme médullaire a été testé chez des souris divisées en quatre groupes de 4 l'un d'eux a reçu 20 mg/kg de poids corporel d'oleuropéine peu de temps après la lésion de la moelle épinière et l'autre au bout d'une heure. Les tests ont été effectués 24 heures après la blessure. L'étude a montré une atténuation des taux de facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), IL-1 β , nitrotyrosine, oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), cyclooxygénase-2 (COX-2) et récepteur active par les proliférateurs de peroxyosomes (PARP) chez les souris qui ont reçu de l'oleuropéine indépendamment du moment de l'administration.

Les cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β sont synthétisées immédiatement après la lésion de la moelle épinière aggravant l'état post-traumatique par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, le recrutement des cellules inflammatoires et l'induction d'iNOS et de COX-2. Ainsi, l'étude suggère que l'oleuropéine module la réaction inflammatoire après une lésion de la moelle épinière. **(Khalatbary AR, Zarrinjoei GhR. 2012).**

3.21. Effet anti allergique:

Ces effets sont attribués à l'influence des polyphénols sur la production de l'histamine.

En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes, telles que l'AMP cyclique phosphodiesterase et ATPase Ca^{2+} -dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles. **(Di Carlo G., Mascolo N. 1999)**

3.22. Activités gastro protectrices

Une étude a été réalisée pour vérifier l'effet de l'extrait de feuille d'olivier sur le système de défense gastrique contre les lésions gastriques induites expérimentalement par l'éthanol absolu chez la souris. *L'Olea europaea L.* a été administré à raison de 40, 80 et 120 mg / kg, tandis que le médicament de référence, la ranitidine, a été administré au contrôle positif à une dose de 50 mg / kg, par voie intragastrique. L'effet protecteur de l'Olea et de la ranitidine était similaire et, en conclusion, *L'Olea europaea L.* possédait une activité gastro protectrice importante. Il a été suggéré que l'activité pourrait être due aux antioxydants présents dans *Olea europaea L.* L'extrait aqueux de feuilles d'olive séchées a été testé pour son effet antiulcéreux chez la souris. Lors de l'administration intragastrique, il a été trouvé un agent antiulcéreux efficace contre les ulcères gastriques induits par l'aspirine. **(Hashmi et al ,2015)**

4. Usage et toxicité d'*Olea europaea* L

4.1. Usages médicaux

Olea europaea L. a un certain nombre d'utilisations traditionnelles et contemporaines en médecine. Certains de ses exemples d'utilisation sont donnés ci-dessous, tandis que les autres sont résumés dans le tableau 8. *Olea europaea* L. est largement utilisé en médecine traditionnelle pour un large éventail d'affections dans divers pays. Son écorce, ses fruits, ses feuilles, son bois, ses graines et son huile sont utilisés sous différentes formes, seuls, ou parfois en combinaison avec d'autres herbes. L'huile de graine est administrée par voie orale en tant que laxatif et également appliquée en externe comme un baume pour l'inflammation. Les décoctions de feuilles et de fruits séchés sont utilisées par voie orale pour traiter la diarrhée, les infections des voies respiratoires et des voies urinaires, les maladies de l'estomac et de l'intestin et comme nettoyant pour la bouche. (Hashmi *et al*, 2015)

L'application continue d'huile d'olive est également utile pour prévenir la perte de cheveux. Aux îles Canaries, la perfusion préparée à partir de feuilles d'olivier est administrée par voie orale comme hypotenseur, tandis qu'elle est administrée par le rectum pour le traitement des hémorroïdes. En Grèce, l'extrait à l'eau chaude de feuilles d'olivier est pris par voie orale pour traiter l'hypertension artérielle. En Italie, l'extrait de l'huile essentielle de fruit est pris par voie orale pour traiter la lithiase rénale. Il est appliqué à l'extérieur pour traiter les brûlures et les rhumatismes et pour favoriser la circulation. L'infusion de feuilles fraîches est également prise comme anti-inflammatoire. La teinture de feuilles d'olivier est prélevée en Italie comme fébrifuge et appliquée à l'extérieur comme émolument des ongles incarnés et restauratrice de l'épithélium. Au Japon, les feuilles d'olivier sont consommées par voie orale pour traiter les maladies de l'estomac et de l'intestin et leur huile essentielle est utilisée par voie orale pour traiter la constipation et L'huile d'olive a été administrée par voie orale aux États-Unis pour traiter l'hypertension et l'agitation, comme laxatif et vermicide. L'extrait bouilli de feuilles fraîches ou séchées se prend par voie orale pour traiter l'asthme l'hypertension et provoquer la diurèse.

L'huile est appliquée à l'extérieur sur les membres fracturés et les fruits sont également réputés être un nettoyant pour la peau. La perfusion de feuilles se prend par voie orale pour réduire la fièvre et comme tonique anti-inflammatoire. Les préparations de feuilles d'*Olea europaea* L. sont utilisées remède contre la goutte dans la médecine traditionnelle méditerranéenne. Les feuilles d'*Olea europaea* L. sont utilisées dans la médecine traditionnelle tunisienne pour remédier à de nombreux types d'inflammation et d'infections bactériennes telles que la

gingivite, l'otite, l'ictère et la toux. Les fruits et les feuilles d'*Olea europaea L*. sont utilisés pour traiter les hémorroïdes et les rhumatismes, ainsi que comme vasodilatateur dans les troubles vasculaires. Les infusions de feuilles sont utilisées comme pommade pour traiter les infections oculaires ou comme bain de bouche pour soulager les maux de gorge. Extrait à l'eau chaude de *Olea europaea L*. se prend par voie orale pour traiter l'hypertension et provoquer une diurèse au Brésil. La décoction de feuilles est utilisée au Maroc pour traiter l'hypertension et le diabète. L'huile d'olive est mélangée avec du jus de citron et est utilisée pour traiter les calculs biliaires. La décoction ou infusion des fruits et des feuilles est utilisée en Palestine pour traiter le diabète. En Algérie, les fruits et les feuilles d'*Olea europaea L*. sont utilisés pour soigner le diabète et l'hypertension. (Hashmi et al,2015)

Tableau 08 : les différents usages médicaux d'*Olea europaea L*. (Hashmi et al,2015)

| Préparation | Usage |
|--|-------------------------------------|
| Feuilles et fruits / infusions et macérations | Hypoglycémique, hypotensive |
| Décoction ou infusion de fruits et de feuilles | Antidiabétique |
| Huile d'olive + jus de citron | Traiter les calculs biliaires |
| Huile de graines / prise par voie orale | Laxatif |
| Décoctions de feuilles séchées et fruits/per os | Infections urinaire, respiratoire |
| Décoctions de feuilles séchées et de fruits / per os | Pour prévenir la chute des cheveux |
| Extrait bouilli de feuilles fraîches / per os | Traiter l'asthme |
| Extrait bouilli de feuilles séchées / per os | Traiter l'hypertension |
| Extrait de feuilles dans l'eau chaude | Diurétique |
| Huile d'olive | Appliqué sur les membres fracturés |
| Infusion de feuilles / utilisation orale | Antipyrétique |
| Fruit d'olive | Nettoyant pour la peau |
| Infusion de feuilles / utilisation orale | Anti-inflammatoire, tonique |
| Préparations de feuilles | Traiter la goutte |
| Feuilles d' <i>Olea europaea L</i> . | Antibactérien |
| Décoction de feuilles | Antidiabétique, Antihypertenseur |
| Fruits et feuilles | Hémorroïdes, rhumatismes |
| Infusions de feuilles | Traitement des infections oculaires |

4.2. Usage alimentaire

L'olive a une faible teneur en sucres (2,6 à 6 %, contrairement aux autres drupes qui ont 12 % ou plus), et une forte teneur en huile (12 à 30 %). En outre elle renferme un principe amer, l'oleuropéine. De ce fait, elle est trop amère pour être consommée telle quelle et doit être transformée. Les plus beaux fruits seront traités en « confiserie » pour devenir un condiment (olive de table), et ils doivent être récoltés à la main avant leur chute de l'arbre. Les autres olives, abîmées ou récoltées mécaniquement, seront broyées et pressées afin d'extraire l'huile, qui est un pur jus de fruit et l'une des meilleures huiles alimentaires connues. (**Conseil oléicole international sur l'olive de table**)

4.2.1. Olives de table

Une olive de table doit être suffisamment grosse (entre 3 et 5 g), la plus charnue possible avec un noyau se détachant facilement et un épiderme fin mais élastique et résistant, contenant une forte teneur en sucre (minimum 4 %), mais une teneur en huile la plus basse possible pour une meilleure conservation. (**Conseil oléicole international à savoir**)

Pour les « olives noires au naturel », les olives sont cueillies à maturité, puis lavées à l'eau claire et plongées dans une saumure à 10 % - 12 % de sel marin. Elles sont consommables après six à huit mois.

Pour les olives vertes, les fruits sont cueillis lorsqu'ils sont suffisamment gros (d'août à octobre). Le traitement de confiserie de plusieurs jours que doit subir le fruit pour éliminer son amertume naturelle (**Conseil oléicole international olives vertes**)



Figure 10. Olives de Table Vertes et noires (www.pexels.com)

4.2.2. Huile d'olive

La technique d'extraction de l'huile d'olive est une opération uniquement mécanique. Cela veut dire que le produit final est du pur jus de fruit qui n'a subi aucune transformation chimique.

Chaque huile possède un goût spécifique car c'est un produit vivant, influencé par de nombreux facteurs, tels que le climat, le terroir, la variété, la maturité du fruit, le temps d'entreposage, les techniques de fabrication, ou l'assemblage. Une huile extraite à froid conserve ses phénols naturels (antioxydants), lui assurant une meilleure conservation.

L'huile d'olive peut être consommée aussi bien froide, dans des sauces pour salades, ou remplaçant le beurre dans les pâtes, par exemple, que chauffée, lors de la cuisson de viandes ou de légumes, ou par friture. Il est important néanmoins de ne pas l'utiliser à plus de 210 °C, cette température constituant son point de fumée, au-delà duquel elle se détériore, mais cela dépasse la température moyenne de friture, qui est de 180 °C. (**Dénominations des huiles d'olive**)

L'apport calorique de l'huile d'olive est de neuf calories par gramme car elle est composée d'environ 99 % de matières grasses (lipides). Le 1 % restant est constitué de composés mineurs. Ce sont essentiellement, par ordre d'importance: le squalène, les alcools tri terpéniques, les stérols, les phénols, et les tocophérols. La matière grasse de l'huile d'olive est composée de triglycérides. Ceux-ci sont constitués d'acides gras de différentes sortes (principalement monoinsaturés), dont la répartition est caractéristique de l'huile d'olive, et à un niveau de détail plus poussé, des différentes variétés ou du lieu de production.

Les différentes catégories d'huiles d'olive reçoivent une dénomination selon des critères fixés par une réglementation internationale. Les huiles que l'on peut trouver dans le commerce de détail sont : l'huile d'olive vierge extra, l'huile d'olive vierge, l'huile d'olive composée d'huiles d'olive raffinées et d'huiles d'olive vierges, et l'huile de grignons d'olives. (**internationaloliveoil.org**)



Figure 11. Huile d'olives (www.pexels.com)

4.3. Toxicité des feuilles d'*olea europaea L*

Les effets de l'extrait d'*Olea europaea* sur l'hématologie, la biochimie, les reins, et le foie de rats albinos Wistar ont été déterminés pour évaluer son profil de toxicité. 30 rats ont été inclus dans l'étude et nourris de l'extrait d'Olivier pendant 6 semaines. Ils ont été répartis en cinq groupes avec le groupe 1 étant le groupe de contrôle (régime alimentaire normal sans extrait), et les quatre autres groupes nourris de 0,2 %, 0,4 %, 0,7 % et 0,9 %, respectivement. Les facteurs qui ont été étudiés sont la lactate déshydrogénase (LDH), les concentrations de phosphatase alcaline (PAL) dans le sérum, le cholestérol, la bilirubine, les triglycérides et la glycémie. Les groupes 3, 4 et 5 présentaient les caractéristiques suivantes : une augmentation significative de la bilirubine totale et de PAL sérique tandis que les taux de cholestérol, de glucose et de triglycérides sériques ont diminué dans ces groupes par rapport au groupe témoin. Le groupe 5 a été le plus touché car son foie et les reins ont montré des altérations dans leurs tissus, y compris la nécrose des hépatocytes et une légère hémorragie. Donc, il a été conclu que l'extrait d'*Olea europaea* doit être utilisé avec prudence, surtout lorsqu'il est utilisé à des doses plus élevées pendant de longues périodes de temps car il peut avoir effets indésirables sur le foie et les reins

Un profil d'innocuité de l'acide maslinique, un composé isolé à partir de la cuticule d'*Olea europaea L*. a été évalué par administration orale de doses élevées aux souris. Il a été observé qu'une seule administration orale de 1000 mg / kg chez la souris n'a entraîné aucun effet indésirable et lors de l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg / kg pendant 28 jours n'a produit aucun symptôme de toxicité. (Hashmi *et al*, 2015).

4.4. Effets secondaires et contre-indications :

On observe parfois de rares troubles gastriques occasionnels qui disparaissent si l'on prend la feuille d'Olivier au cours des repas. Les extraits de feuille d'Olivier sont mieux pris avec de la nourriture afin d'éviter une irritation gastro-intestinale. (www.passeportsante.net).

4.4.1. Contre-indications (absolues) :

Aucune connue à ce jour. Mais il est recommandé aux femmes enceintes de prendre l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien avant de commencer un traitement à base de feuilles d'olivier. (www.doctissimo.fr)

4.4.2. Contre-indications (relatives) :

- Pour la sphère métabolique : hypoglycémie, certains hyperinsulinismes.
- Pour la sphère cardiovasculaire : hypotension, certaines bradycardies.

4.5. Interaction

4.5.1. Avec des plantes ou des suppléments :

-Le léger effet hypotenseur de la feuille d'Olivier pourrait s'ajouter à celui d'autres plantes ou suppléments (huiles de poisson, co-enzyme Q10, ail par exemple).

-Le léger effet hypoglycémiant de la feuille d'Olivier pourrait s'ajouter à celui d'autres plantes (Psyllium, Gymnéma, Ginseng, et momordique, par exemple).

4.5.2. Avec des médicaments :

Comme on l'a vu précédemment, la feuille d'olivier possède des propriétés hypotensives et hypoglycémiantes, ce qui pourrait théoriquement augmenter l'effet des médicaments hypotenseurs et hypoglycémiantes. Il est donc conseillé de surveiller la tension au début des prises d'extrait de feuilles d'olivier avec un hypotenseur pour s'assurer que celle-ci ne baisse pas trop.

Les mêmes précautions sont à suivre sur la valeur de la glycémie chez un patient diabétique ayant déjà un traitement pour éviter une hypoglycémie brutale en début de traitement. (www.passeportsante.net).

Partie II : Etude expérimentale

Objectifs :

La méthode du travail que nous avons adoptée est basée sur une action pluridisciplinaire, visant l'extraction à l'échelle de laboratoire de pharmacognosie de département de Pharmacie de l'université de Blida 1, des extraits de la feuille d'olivier des deux variétés sauvage et cultivé et de tester leurs activités anti-inflammatoires, analgésique et hypoglycémiantes. L'évaluation des activités a été réalisée dans le centre de recherche et de développement (CRD) à SAIDAL (Alger).

Pour cela on a fixé les objectifs suivants :

- L'extraction à l'aide d'un extracteur Soxhlet et préparation de l'extrait aqueux
- L'étude phytochimique des extraits
- Perte à la dessiccation
- L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, analgésique, et hypoglycémiantes

1. Matériels et méthodes

1.1. Matériels

1.1.1. Matériel végétal

La collecte des feuilles d'olivier cultivé et sauvage au mois de janvier 2019, les échantillons d'olivier cultivé proviennent de la région d'el Attaf wilaya Ain defla, et celles du sauvage proviennent de la région de Soumaa Blida, la récolte a été réalisée en matinée.

Les conditions climatiques

La commune de El Attaf est située à 28 km à l'ouest de la wilaya d'Aïn Defla sur la vallée du Chélif, avec une Longitude de 1.717°, Latitude de 36.217° et une Altitude de 264m (Meteoconsult.fr), Le climat est froid et neigeux en hiver et tempéré en été. Les précipitations atteignent ou dépassent 400 mm par an (Wikipédia)



Figure12 : Carte géographique indique le lieu de la récolte El Attaf (Google Map)

La commune de Soumaa est située au centre de la wilaya de Blida, à environ 8 km au nord-est de Blida et à environ 44 km au sud-ouest d'Alger (Wikipédia), avec une Longitude de 2.917°, Latitude de 36.517° et d'une Altitude de 133m (Meteoconsult.fr), Climat méditerranéen avec été chaud (Classification de Köppen)



Figure 13 : Carte géographique indique le lieu de la récolte Soumaa (Google Map)

Le matériel recueilli a été séché dans une étuve de séchage à une température de 55° pendant 6 heures



Figure 14 : Séchage de feuilles d'olivier dans une étuve de séchage



Figure 15 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage avant séchage



Figure 16 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage après séchage

Après séchage les échantillons ont été broyés en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique
Et conservés dans des flacons en verre hermétiquement fermé



Figure 17 : Les feuilles d'olivier cultivé et sauvage réduites en poudre fine

1.1.2. Matériels de laboratoire

Les équipements

Les équipements utilisés sont regroupés dans le tableau suivant

Tableau 09 : Les équipements utilisés lors de l'expérimentation

| Équipement | Marque |
|----------------------------|--------------------------------------|
| Etuve | Raypa |
| Balance de précision | KERN ABS / METTLER PM480 Delta Range |
| Plaque chauffante | Mahita |
| Rota vapeur | heidolph |
| Glucomètre | Check 3 |
| Pied à coulisse magnétique | STAINLESS HARDENED |
| Soxhlet | Nahita Blue |

Les autres équipements sont les verreries du laboratoire

Produits chimiques

Le tableau suivant montre la liste des produits chimiques utilisés dans le laboratoire

Tableau 10 : Les produits chimiques utilisés lors de l'expérimentation

| | |
|------------------------|--------------------------------|
| L'ammoniaque | Méthanol |
| FeCl ₃ à 5% | Hcl dilué, copeau de magnésium |
| Formol 1% | Monohydrate d'Alloxane |
| Glycérine | Éthanol |
| Diclofénac cp 50mg | Glibenclamide cp 5mg |
| Gel de silice | Acide acétique 1% |
| Carragénine | Polysorbate 80 |
| Paracetamol 500mg | |

1.1.3. Matériels Animal

Pour la réalisation de notre expérimentation nous avons utilisé des souris et des rats issus de l'élevage de l'animalerie du laboratoire de pharmacotoxicologie du centre du développement et de recherche SAIDAL Gue de Constantine Alger, ces animaux présentent les caractères suivants :

- Souris Albinos NMRI à bonne croissance et bonnes capacités d'apprentissage
- Nombre 40
- Poids ; 18 à 22 g



Figure 18 : Souris Albinos NMRI de l'animalerie du laboratoire pharmacotoxicologie CRD Saidal Alger

- Rats Albinos Wistar, de petite taille
- Nombre : 20
- Poids : 190 à 220 g



Figure 19 : Rats Albinos NMRI Wistar de l'animalerie du laboratoire pharmacotoxicologie
CRD Soidal Alger

1.2. Méthodes

1.2.1. Perte à la dessiccation

1g de feuille d'olivier sauvage et cultivé sont mis dans une étuve à 105°C pendant 2h

Les deux Creuset contenant les feuilles après dessiccation sont mise pendant 10min dans un dessiccateur équipé de gel de silice dont son rôle est d'absorber l'humidité.



Figure 20 : la pesée de 1g feuille d'olivier sauvage et cultivé



Figure 21 : mise en évidence des feuilles dans l'étuve à 105°C



Figure 22 : Les feuilles d'olivier sauvage et cultivé après 2h de séchage dans un dessiccateur équipé de gel de silice

1.2.2. Préparation des extraits brutes

1.2.2.1. Extrait méthanolique

L'extraction est réalisée à l'aide d'un extracteur soxhlet, 10 g de chaque poudre des feuilles de l'olivier (sauvage et cultivé) sont introduits dans une cartouche poreuse prévue à cet effet puis on ajoute 200ml du solvant méthanol dans le ballon.

On Place l'extracteur et la cartouche contenant la poudre sur le ballon avec fixation du réfrigérant à eau sur l'extracteur finalement on allumer le système du chauffage et d'agitation, avec l'extracteur est la chambre d'extraction et le ballon est la chambre de stockage.

Après 8 cycles (5 heures) on obtient la phase organique qui contient les composés extraits.

Elimination du solvant par évaporateur rotative à 60°C pendant 30min et à pression réduite pour diminuer la température d'ébullition et d'évaporer plus vite le solvant.

Récupération du l'extrait avec 10ml du méthanol.

L'extrait est conservé dans un réfrigérateur 2-8°C jusqu'à son utilisation.



Figure 23 : La pesée de 10g de poudre à l'aide d'une balance analytique



Figure 24 : Début d'extraction



Figure 25 : En cours d'extraction



Figure 26 : éliminations du méthanol avec rota vapeur

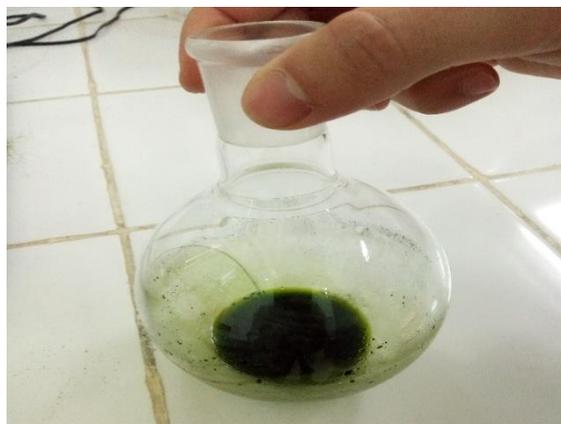


Figure 27 : Récupération de l'extrait avec 10 ml du méthanol

Les étapes d'extraction sont résumées dans le schéma ci dessous

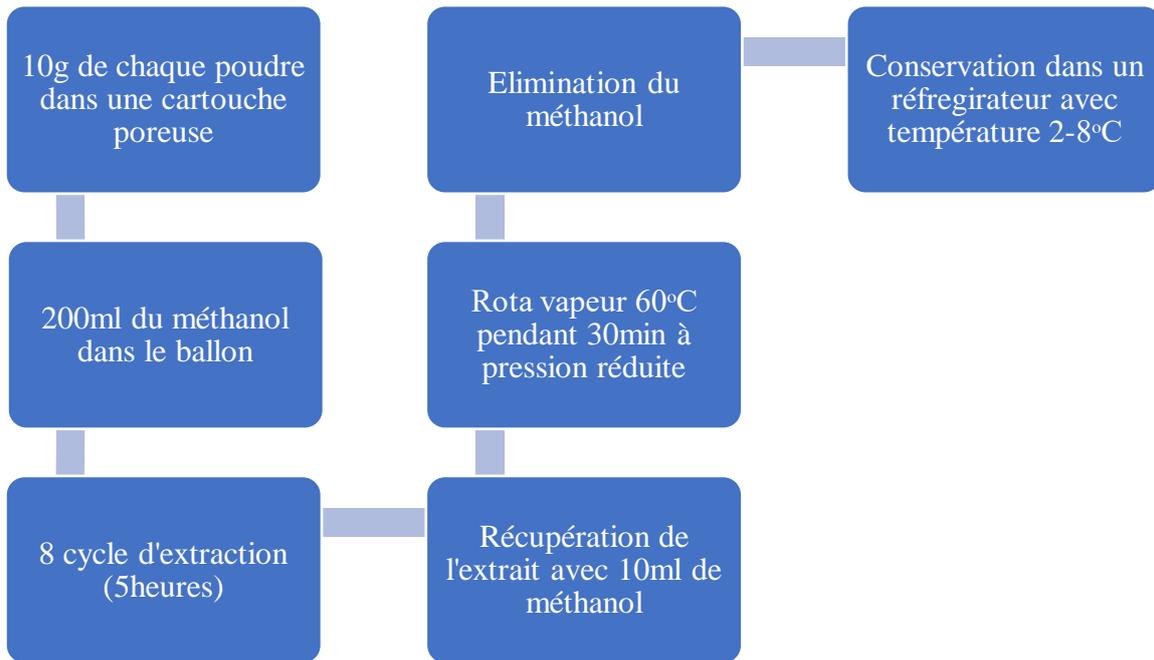


Figure 28 : Schéma récapitulatif des étapes d'extraction par soxhlet

1.2.2.2. Extraits aqueux

20g de chaque poudre d'olivier cultivé et sauvage sont versées dans 200ml d'eau bouillante dans une plaque chauffante équipé d'un agitateur magnétique, on les laisse 30min avec agitation automatique le mélange est ensuite filtré avec un papier filtre.



Figure 29 : Préparation de l'extrait aqueux

Les étapes d'extraction sont résumées dans le schéma ci-dessous

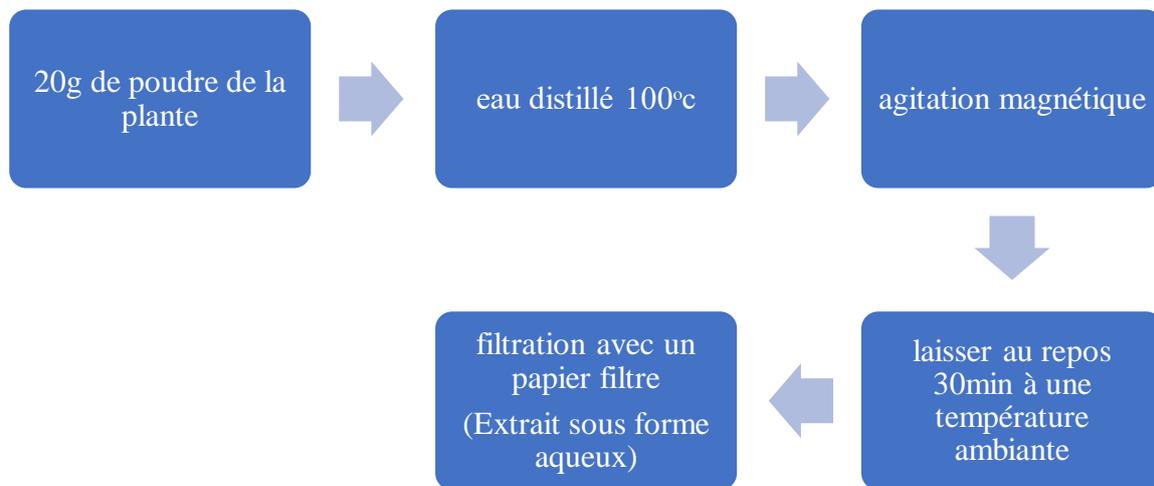


Figure 30 : Schéma du protocole de préparation de l'extrait aqueux

1.2.3. Screening phytochimique

Les différents tests phytochimique effectués ont pour but d'établir la composition en étabolites secondaires de l'olivier sauvage et cultivé en utilisant l'extrait aqueux et l'extrait méthanolique.

Identification de quelques métabolites secondaires

✓ **-Les anthocyanes** : On ajoute à 5ml de l'extrait aqueux et méthanolique quelques gouttes d'ammoniaque.

La présence d'une couleur rouge indique la présence d'anthocyanes.

✓ **-Les tanins** : à 5ml de l'extrait aqueux et méthanolique on rajoute quelques gouttes de FeCl_3 à 5%.

La présence d'une couleur bleu noire indique la présence des tanins.

✓ **-Les Flavonoïdes** : à 5 ml de des extraits aqueux et méthanolique on ajoute 5ml d'HCl dilué et un copeau de magnésium s'il y a un dégagement de chaleur puis une coloration rose orangé ou violacée la réaction est positive.

✓ **-Les Saponosides** : 10ml de l'extrait aqueux et de méthanolique sont versé dans un tube à essai, puis agitation du tube pendant 15 second et laisser au repos 15min.

Une hauteur de 1cm indiquera la présence de saponosides .

1.2.4. Evaluation de quelques activités biologiques

1.2.4.1 Activité Anti inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire a été menée suivant la méthode décrite par (**Winter *et al*, 1962**) L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de carragénine (voir anexe 1). Selon laquelle l'inflammation est induite par injection de carragénine 1% au niveau de la voûte plantaire de la patte gauche de la souris. L'œdème causé par cet agent pathogène permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire en se basant sur la comparaison de la réduction de l'œdème plantaire après administration aux souris albinos des doses égales de l'extrait d'olivier sauvage et cultivé ainsi qu'un anti inflammatoire de référence.

Pour chaque essai, six lots ont été utilisés.

Mode Opérateur

- Les souris sont mises à jeun 17 heures avant l'essai
- On constitue 4 Lots de 5 souris
- Lot T : qui reçoit l'eau distillé
- Lot Eec : qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier cultivé
- Lot Ees : qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier sauvage
- Lot Em : qui reçoit Diclofénac à une dose active

Préparation de la solution du carragénine 1%

0.5g du carragénine en poudre à dissoudre dans 50ml d'eau distillée, puis on rajoute quelques gouttes de Polysorbate 80 qui permet une meilleure dissolution, et on agite avec un agitateur magnétique pendant 2min.



Figure 31 : Préparation du carragénine 1%

Préparation de l'extrait d'olivier sauvage et cultivé

La dose à administrer est de 400mg/kg

Le poids moyen des souris est de 25g

400mg \longrightarrow 1000g

X \longrightarrow 25g $X=25 \times 400 / 1000$ $X=10$ mg de l'extrait pour chaque souris
avec 0.5ml d'eau distillé.

On prépare une solution de 5ml d'eau distillé avec 0.1g d'extrait et chaque souris reçoit 0.5ml

Préparation de la solution du Diclofénac

Pour la préparation de cette solution on utilise diclofénac 50mg en comprimé :

La dose active est 2mg/kg (**Vidal 2008**)

Le poids moyen des souris est de 20g et chacun reçoit 0.5ml de la solution médicamenteuse

2mg \longrightarrow 1000mg

X \longrightarrow 20g

$X= 2 \times 20 / 1000$ $X= 0.04$ mg/souris

X= la dose du médicament à administrer pour chaque souris

0.04 mg \longrightarrow 0.5 ml

X mg \longrightarrow 100ml

$X= 100 \times 0.04 / 0.5$ $X=8$ mg

Un comprimé de Diclofénac dosés à 50 mg a été broyés dans un mortier à l'aide d'un pilon.

On prend 8mg de la poudre et on rajoute 100ml d'eau distillé et chaque souris reçoit 0.5ml de la solution finale.

Le jour du test :

Au temps T_0 :

On pèse le poids de tous les souris

On administre au quatre lots les suspensions suivantes :

- Lot T reçoit 0.5 ml d'eau distillée
- Lot E_{cc} reçoit 0.5 ml d'extrait d'olivier cultivé
- Lot E_{es} reçoit 0.5 ml d'extrait d'olivier sauvage
- Lot E_m reçoit 0.5 ml de la solution médicamenteuse du Diclofénac

Au temps T_0+30 min

On injecte une goutte de carragénine 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche

Au temps T_0+1 heures, +2 heures, +3 heures, +4 heures

On mesure le diamètre de l'œdème avec pied à coulisse digitale



Figure 32. Apparition de l'œdème à la patte gauche et sa mesure à l'aide d'un pied à coulisse digitale

Au temps T₀+4 Heures+15min

- On sacrifie les souris par dislocation cervicale
- On coupe les pattes postérieures à hauteur de l'articulation, et on les pèse sur une balance analytique

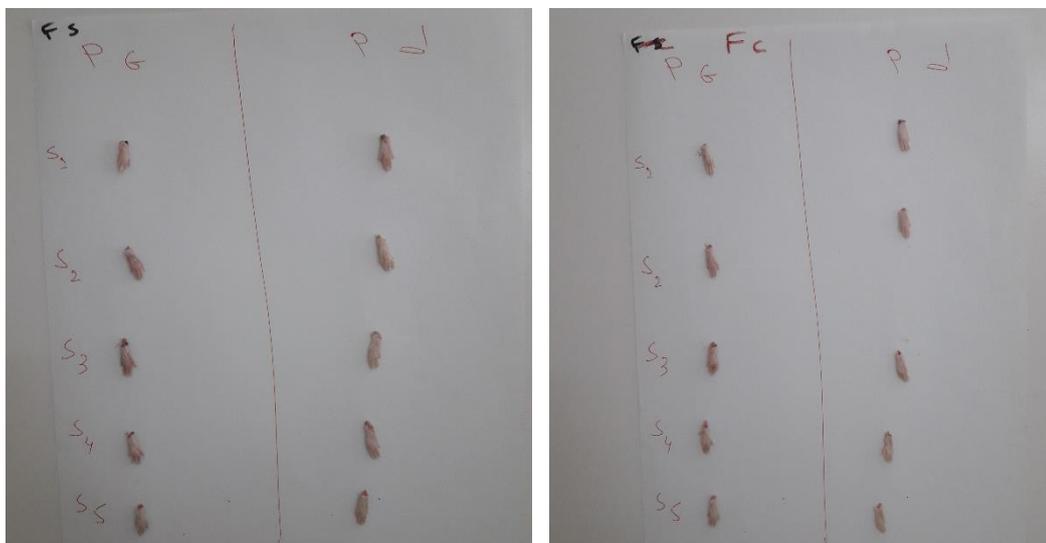


Figure 33 : Coupure des Pattes des souris

Méthode de calcul du pourcentage de réduction des œdèmes

Le pourcentage d'augmentation des poids de la patte (% œdème) est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ de l'œdème} = [(Mg-Md) /Md] \times 100$$

Mg : La moyenne de poids des pattes gauche

Md : La moyenne de poids des pattes droite

Les moyennes des poids de la patte gauche et droite sont calculées pour chaque lot.

Le pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport au témoin est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ de réduction de l'œdème} = \left[\frac{(\% \text{ de l'œdème du témoin} - \% \text{ de l'œdème de l'essai})}{(\% \text{ de l'œdème de témoin})} \times 100 \right]$$

1.2.4.2. Activité analgésique

Test du writhing. La méthode utilisée est similaire à celle décrite par (Koster *et al*, 1959) et modifiée par (Collier *et al*, 1968).

Principe

Une réaction douloureuse est provoquée chez les souris par injection intra péritonéale d'acide acétique à titre de 0.1ml/10g du poids corporel.

Les douleurs se manifestent par des mouvements d'étirement de patte postérieure et des torsions de la musculature dorso-abdominale qui peuvent être réduites par un produit analgésique.

Mode opératoire

Les souris ont été réparties en 4 lots chaque lot se compose de 5 souris de poids moyen de 20g

Lot T1 : qui reçoit l'eau distillée (Témoin négatif)

Lot essai Es : qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier sauvage

Lot essai Ec : qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier cultivé

Lot T2 : qui reçoit Paracétamol dilué dans l'eau distillée à une dose de 60mg/kg (Témoin positif)

Préparation de la solution du Paracétamol

La dose active est 60mg/kg (Vidal)

Le poids moyen des souris est de 20g et chacune reçoit 0.5ml de la solution médicamenteuse

$$60\text{mg} \longrightarrow 1000\text{mg}$$

$$X \longrightarrow 20\text{g}$$

$$X = 60 \times 20 / 1000 \quad X = 1.2\text{mg/souris}$$

X = la dose du médicament à administrer pour chaque souris

$$1.2\text{ mg} \longrightarrow 0.5\text{ ml}$$

$$X\text{ mg} \longrightarrow 10\text{ml}$$

$$X = 10 \times 1.2 / 0.5 \quad X = 24\text{mg}$$

Un comprimé de Paracétamol dosés à 500 mg a été broyés dans un mortier à l'aide d'un pilon.

On prend 24mg de la poudre et on rajoute 10ml d'eau distillée et chaque souris reçoit 0.5ml de la solution finale.

Préparation de l'extrait d'olivier sauvage et cultivé

La dose à administrer est de 400mg/kg

Le poids moyen des souris est de 20g

$$400\text{mg} \longrightarrow 1000\text{g}$$

$$X \longrightarrow 20\text{g}$$

$$X = 25 \times 400 / 1000 \quad X = 8\text{mg de l'extrait pour chaque souris}$$

avec 0.5ml d'eau distillée.

On prépare une solution de 10ml d'eau distillée avec 0.08g d'extrait et chaque souris reçoit 0.5ml

Au temps T0 :

On administre aux 4 lots les suspensions suivantes :

Lot T1 : qui reçoit 0.5ml de l'eau distillé

Lot essai Es : qui reçoit 0.5ml d'extrait méthanolique d'olivier sauvage dose de 400mg/kg

Lot essai Ec : qui reçoit 0.5ml d'extrait méthanolique d'olivier cultivé doe de 400mg/kg

Lot T2 : qui reçoit 12mg du Paracétamol dilué dans l'eau distillé (0.5ml du solution)

Au temps T0 +30min :

Toutes les souris reçoivent 0.2ml de la solution d'acide acétique à 1% par voie intra-péritonéale.

Au temps T0 +35min

Le comptage du nombre des crampes est observé directement sur les souris pendant 10min.



Figure 34 : souris présente des crampes musculaires

Expression des résultats

Le pourcentage de réduction des crampes (pourcentage de protection) est calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ de protection} = \frac{[\text{nombre moyen de crampes du lot} - \text{nombre moyen du lot Témoin négatif}]}{\text{Nombre moyen du lot Témoin négatif}}$$

1.2.4.3. Activé hypoglycémiant

Dans cette partie expérimentale, nous avons suivi le protocole du Laboratoire de Pharmacologie du CRD de SAIDAL selon le document de référence de (NOVES PANDA 2001). L'alloxane utilisé pour l'induction du diabète chez les rats Wistar mâles. Et Glibenclamide 5mg hypoglycémiant de référence, L'alloxane est dissous dans une solution saline pour une administration intrapéritonéale et Glibenclamide a été dissous dans de l'eau distillé. L'extrait méthanolique de feuilles d'olivier sauvage et cultivé a été Dissous dans de l'eau distillée et administrée par voie orale. Une solution de Glibenclamide 0.25mg/kg a été administrée par voie orale comme contrôle positifs et de l'eau distillé comme témoin négatif.

Le sang est prélevé de rats par ponction au niveau du sinus recto-orbital à l'aide d'un tube capillaire, le taux de glucose dans le sang a été déterminée par glucomètre marque Chek3.

Mode opératoire

- Les rats sont mis à jeun 17 heures avant l'essai
- Tous les rats reçoivent une dose d'alloxane pour induire le diabète sauf le lot témoin non diabétique
- On constitue 5 Lots de 4 rats
- On mesure le poids et la glycémie initiale des différents lots
- Lot T1 : témoin non diabétique qui reçoit 2ml l'eau distillé (témoin non diabétique non traité)
- Lot T2 : témoin diabétique négatif qui reçoit 2ml l'eau distillé (témoin diabétique non traité)
- Lot Eec : diabétique qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier cultivé
- Lot Ees : diabétique qui reçoit l'extrait méthanolique d'olivier sauvage
- Lot Em : diabétique qui reçoit Glibenclamide à une dose active 0,003mg/10g du poids corporel (témoin diabétique traité).

Préparation de la solution d'alloxane

- La dose d'alloxane est de 165mg/kg du poids corporel
- Le poids moyen des rats est de 200g

$$165\text{mg} \longrightarrow 1000\text{g}$$

$$X_1 \longrightarrow 200\text{g}$$

$$33\text{ mg} \longrightarrow 1$$

$$X_2 \longrightarrow 16$$

$$X_1=33\text{ mg la dose d'alloxane pour chaque rat}$$

$$X_2=528\text{mg Dose totale d'alloxane pour tous les rats}$$

- 528mg de monohydrate_d'alloxane sont rajouté à 16ml d'eau physiologique et chaque rat reçoit 1ml de la solution finale par injection intrapéritonéale

Préparation de la solution du Glibenclamide

- La dose active est de 0.25mg/kg
- Le poids moyen des rats de ce lots est de 200g
- Lot du Rats témoin positif contient 4 donc $4 \times 200 \text{ g} \longrightarrow 800\text{g}$
- $0.25 \text{ mg} \longrightarrow 1000\text{g}$
- $X \longrightarrow 800\text{g} \quad X=0.2\text{mg}$
- 1cp de 5 mg du Glibenclamide est broyé grâce à un mortier ; on prend 0.2mg de la poudre et on la dissoudre dans 8ml de l'eau distillé
- Et chaque souris reçoit 2ml de la solution finale

Préparation de l'extrait d'olivier sauvage et cultivé

- La dose à administrer est de 400mg/kg
- Le poids moyen des rats pour ces lots est de 200g
- $400\text{mg} \longrightarrow 1000\text{g}$
- $X \longrightarrow 200\text{g} \quad X=200 \times 400 / 1000 \quad X=80\text{mg}$ de l'extrait pour chaque rat avec 2ml d'eau distillé.
- On prépare une solution de 100ml donc 50 doses $80\text{mg} \times 50 = 4\text{g}$
- 100ml d'eau distillé avec 4g d'extrait sèche et chaque rat reçoit 2ml

Induction du diabète

Injection intrapéritonéale du monohydrate d'alloxane à la dose de 165mg/kg du poids corporel
Les rats reçoivent après l'injection une solution glucosé 5% pour éviter un choc hypoglycémique.

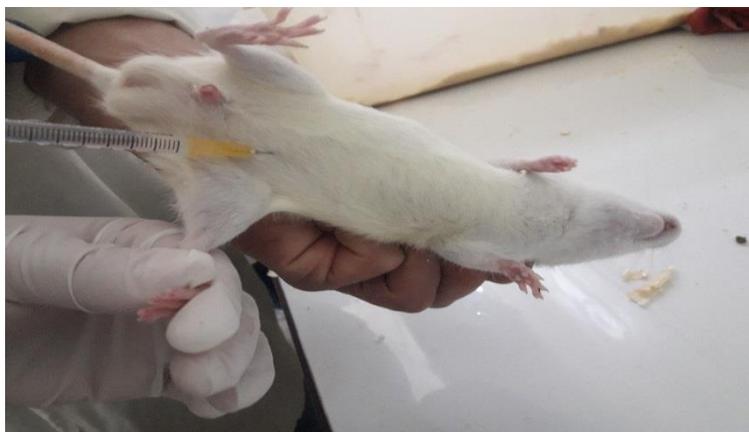


Figure 35 : Injection d'alloxane par voie intrapéritonéale

Le jour du test est après 72 heures d'injection on mesure la glycémie pour confirmer que les rats sont devenus diabétique.

Les différents lots reçoivent quotidiennement :

- Lot T : témoin non diabétique qui reçoit 2ml l'eau distillé
- Lot T témoin diabétique négatif qui reçoit 2ml l'eau distillé
- Lot Eec : lot essai diabétique qui reçoit 2ml l'extrait méthanolique d'olivier cultivé à une dose de 400mg/kg
- Lot Ees : lot essai diabétique qui reçoit 2ml l'extrait méthanolique d'olivier sauvage à une dose de 400mg/kg
- Lot Em : lot témoin diabétique qui reçoit 2ml de la solution du Glibenclamide (Témoin positif).

La mesure de la glycémie et le poids corporel se feront dans les jours J0 ; J5, J10



Figure 36 : Mesure de la glycémie d'un rat avec un glucomètre à partir d'une ponction au niveau du sinus recto-orbital



Figure 37 : Gavage d'un rat avec l'extrait d'olivier cultivé



Figure 38 : mesure du poids corporel d'un rat

2. Résultats et discussion

2.1. Résultat de la perte à la dessiccation

Les résultats obtenus

- Olivier sauvage $1.0062 - 0.5724 = 0.4338$ \longrightarrow 43.11%
- Olivier cultivé $1.0054 - 0.5137 = 0.4917$ \longrightarrow 48.91%

Selon la pharmacopée européenne la teneur en eau doit être au minimum 30%

La teneur en eau de l'olivier sauvage est inférieure à celle du cultivé vu les conditions médiocres dans lesquelles vit.

Détermination du rendement d'extraction

Selon la formule suivante $R\% = (M_p / M_v) \times 100$

M_p = masse de l'extrait sec en g

M_v = masse de poudre végétale à extraire en g



Figure 39 : la pesée de l'extrait sec d'olivier sauvage et cultivé

Olivier sauvage nous avons trouvé

$M_p = 1.912\text{g}$ $M_v = 10\text{g}$

$R\% = (1.912/10) \times 100$ $R\% = 19.12\%$

Et pour Olivier cultivé

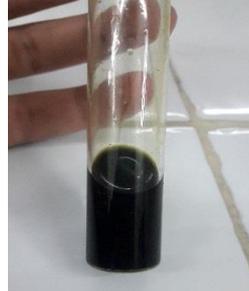
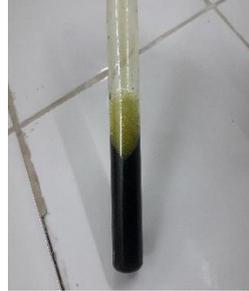
$M_p = 1.819\text{g}$ $M_v = 10\text{g}$

$R\% = (1.819/10) \times 100$ $R\% = 18.19\%$

2.2. Screening phytochimique

Les résultats du Screening phytochimique sont représentés dans le tableau suivant

Tableau 11 : Les résultats du Screening phytochimique

| Test | Observation et résultat | | | |
|--------------------|---|---|--|---|
| | Infusé sauvage | Infusé cultivé | Extrait sauvage | Extrait cultivé |
| Anthocyanes |  |  |  |  |
| | Rouge Orangé ++ | Rouge + | Rouge + | Rouge + |
| Tanins |  |  |  |  |
| | Coloration Noir ++ | Coloration Noir++ | Très fort coloration Bleu Noir +++ | Très fort coloration Bleu Noir +++ |
| Flavonoïdes |  |  |  |  |
| | Orange clair + | Orange + | Orange violacé avec dégagement de la chaleur +++ | Orange violacé avec dégagement de la chaleur +++ |
| Saponosides |  |  |  |  |
| | +++ | +++ | +++ | +++ |

Les résultats du screening ont été interprétés comme suit :

- +++ Réaction très positive
- ++ Réaction moyennement positive
- + Réaction Positive
- Réactions Négatif

Les tests phytochimiques, effectués sur l'extrait aqueux et méthanolique des feuilles d'olivier sauvage et cultivé ont élucidés que les feuilles sont riches en :

- **Flavonoïdes** : d'après le tableau 11 on constate que les extraits méthanolique donnent une coloration Orange violacé avec dégagement de la chaleur ce qui signifié qu'ils contiennent une quantité plus importante par rapport à leurs infusé qui a donné une colorations Orange.
- **Tanins** : L'apparition de la coloration bleu noir dans les deux extrait et noir dans les deux infusée, indique la présence des tanins avec une teneur élevé pour les extraits méthanolique.
- **Saponosides** : Dans toutes les tubes on aperçoit une hauteur de 1cm après l'agitations, ce qui prouve que les deux extrait aqueux et méthanolique d'olivier sauvage et cultivé sont riches en saponosides.
- **Anthocyanes** : la coloration rouge traduit la présence des anthocyanes dans l'extraits méthanoliques et aqueux. (Tableau 11).

La présence de flavonoïdes, de tanins, de saponosides et anthocyanes dans les feuilles d'*Olea europaea L* sont conforment avec les résultats obtenus par (Kaskoos, 2013) et (Bouderba et a., 2012).

2.3. Evaluation de l'activité anti inflammatoire

L'injection de la solution de carragénine à 1% aux souris dans la surface plantaire de la patte postérieure gauche, a provoqué une congestion de tissus suivi d'infiltration des liquides c'est à dire la présence d'un œdème traduit par l'augmentation du poids et du volume des pattes gauche.

Les résultats obtenus d'augmentation de volume des pattes gauche par lot en fonction du temps représenté dans les tableaux suivants :

Tableau 12 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'extrait d'olivier sauvage

| Souris | Poids des souris | Diamètre d'œdème | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | T ₀ | T ₀ +1heure | T ₀ +2 heures | T ₀ +3 heures | T ₀ +4 heures |
| S1 | 25 | 1.18 | 1.31 | 1.27 | 1.28 | 1.20 |
| S2 | 27 | 1.15 | 1.31 | 1.38 | 1.34 | 1.25 |
| S3 | 27 | 1.18 | 1.47 | 1.46 | 1.29 | 1.26 |
| S4 | 25 | 1.15 | 1.44 | 1.42 | 1.39 | 1.30 |
| S5 | 26 | 1.13 | 1.27 | 1.20 | 1.16 | 1.16 |
| Moyenne | 26 | 1.16 | 1.36 | 1.34 | 1.29 | 1.23 |

Tableau 13 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'extrait d'olivier cultivé

| Souris | Poids des souris | Diamètre d'œdème | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | T ₀ | T ₀ +1heure | T ₀ +2 heures | T ₀ +3 heures | T ₀ +4 heures |
| S1 | 25 | 1.13 | 1.28 | 1.31 | 1.23 | 1.19 |
| S2 | 25 | 1.17 | 1.33 | 1.25 | 1.22 | 1.21 |
| S3 | 24 | 1.16 | 1.38 | 1.38 | 1.37 | 1.28 |
| S4 | 26 | 1.13 | 1.45 | 1.38 | 1.33 | 1.32 |
| S5 | 25 | 1.16 | 1.39 | 1.35 | 1.31 | 1.28 |
| Moyenne | 25 | 1.15 | 1.36 | 1.33 | 1.29 | 1.25 |

Tableau 14 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par l'eau distillé (Témoin négatif)

| Souris | Poids des souris | Diamètre d'œdème | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | T ₀ | T ₀ +1heure | T ₀ +2 heures | T ₀ +3 heures | T ₀ +4 heures |
| S1 | 25 | 1.15 | 1.82 | 1.74 | 1.66 | 1.65 |
| S2 | 25 | 1.97 | 2.21 | 2.14 | 2.05 | 1.99 |
| S3 | 24 | 1.27 | 2.00 | 1.71 | 2.06 | 1.93 |
| S4 | 26 | 1.67 | 2.78 | 2.64 | 2.48 | 2.35 |
| S5 | 25 | 1.59 | 1.97 | 1.69 | 1.62 | 1.57 |
| Moyenne | 25 | 1.53 | 2.15 | 1.98 | 1.97 | 1.89 |

Tableau 15 : Diamètre d'œdème de la patte gauche des souris gavé par Diclofénac (Témoin positif)

| Souris | Poids des souris | Diamètre d'œdème | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | T ₀ | T ₀ +1heure | T ₀ +2 heures | T ₀ +3 heures | T ₀ +4 heures |
| S1 | 25 | 1.61 | 1.83 | 1.26 | 1.24 | 1.17 |
| S2 | 25 | 1.81 | 2.52 | 2.01 | 2.00 | 1.74 |
| S3 | 24 | 1.09 | 1.75 | 1.61 | 1.51 | 1.43 |
| S4 | 26 | 1.95 | 2.03 | 1.73 | 1.52 | 1.41 |
| S5 | 25 | 1.43 | 1.80 | 1.58 | 1.44 | 1.32 |
| Moyenne | 25 | 1.58 | 1.98 | 1.63 | 1.54 | 1.41 |

Calcule du pourcentage d'œdème pour chaque heure selon la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'œdème} = [(E_{th} - E_{t0}) / E_{t0}] \times 100$$

Avec E_{t0} : Epaisseur moyen d'œdème de la patte à temps initiale

E_{th} : Epaisseur moyen d'œdème de la patte par heure

Les résultats sont dans le tableau suivant :

Tableau 16 : pourcentage d'œdème pour chaque lot en fonction d'heures

| | T ₀ +1heure | T ₀ +2 heures | T ₀ +3 heures | T ₀ +4 heures |
|-------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| O. Sauvage | 17.24 | 15.51 | 11.20 | 6.03 |
| O. Cultivé | 18.26 | 15.65 | 11.30 | 8.70 |
| Témoin- | 40.52 | 29.41 | 28.76 | 23.52 |
| Témoin+ | 25.31 | 3.16 | Pas d'œdème | Pas d'œdème |

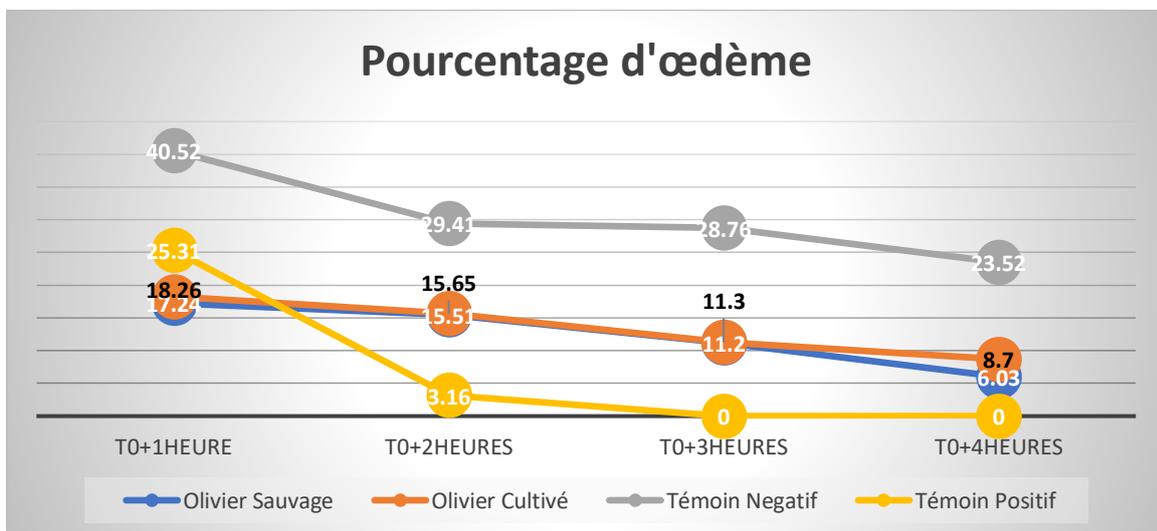


Figure 40 : pourcentage d'œdème pour chaque lot en fonction d'heures

Calcule du pourcentage d'inhibition d'œdème selon la formule suivante :

$$\text{Pourcentage inhibition œdème} = [(\%Et - \%Ee) / \%Et] \times 100$$

Avec %Et : Pourcentage d'œdème du groupe témoin

%Ee Pourcentage d'œdème du groupe essai

Tableau 17 : pourcentage d'inhibition d'œdème des différents lots

| | T ₀ +1heure | T ₀ +2heures | T ₀ +3heures | T ₀ +4heures |
|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Olivier Sauvage | 57.45% | 47.26% | 61.05% | 74.36% |
| Olivier Cultivé | 54.93% | 46.78% | 60.71% | 63.01% |
| Témoin positif | 37.54% | 89.25% | 100% | 100% |

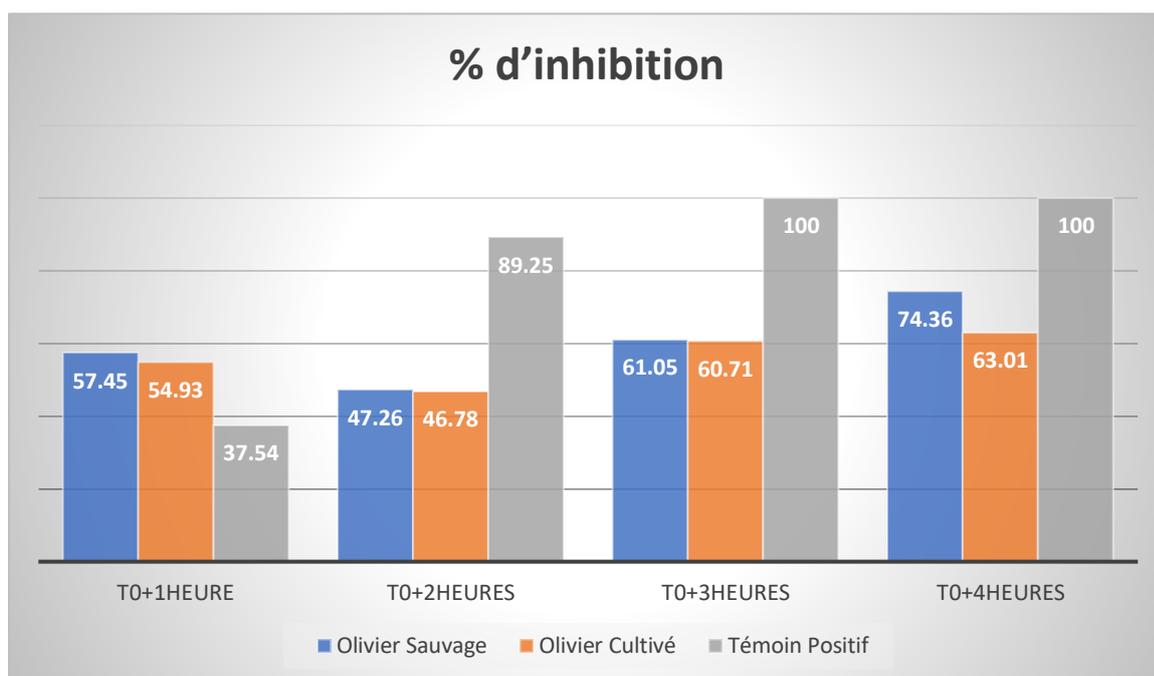


Figure 41 : Résultat d'activité anti inflammatoire des différents lots par pourcentage d'inhibition

Tableau 18 : Poids des pattes gauche et droite du lot Olivier Sauvage

| Patte gauche | Patte Droite |
|------------------|------------------|
| 0.140 | 0.120 |
| 0.156 | 0.127 |
| 0.151 | 0.122 |
| 0.137 | 0.124 |
| 0.141 | 0.122 |
| Moyenne PG 0.145 | Moyenne PD 0.123 |

Tableau 19 : Poids des pattes gauche et droite du lot Olivier cultivé

| Patte gauche | Patte Droite |
|------------------|-------------------|
| 0.142 | 0.135 |
| 0.151 | 0.142 |
| 0.154 | 0.144 |
| 0.142 | 0.130 |
| 0.131 | 0.1255 |
| Moyenne PG 0.144 | Moyenne PD 0.1353 |

Tableau 20 : pourcentage de réduction d'œdème obtenu à partir de poids des pattes gauche et droite

| Lots | Patte gauche | Patte Droite | % œdème | %Réduction |
|------------------------|--------------|--------------|---------|------------|
| Témoin- | 0.195 | 0.1480 | 31.75 | 0 |
| Témoin+ | 0.152 | 0.1464 | 3.67 | 88.44 |
| Olivier Sauvage | 0.145 | 0.1353 | 6.66 | 79.02 |
| Olivier Cultivé | 0.144 | 0.1290 | 10.41 | 67.21 |

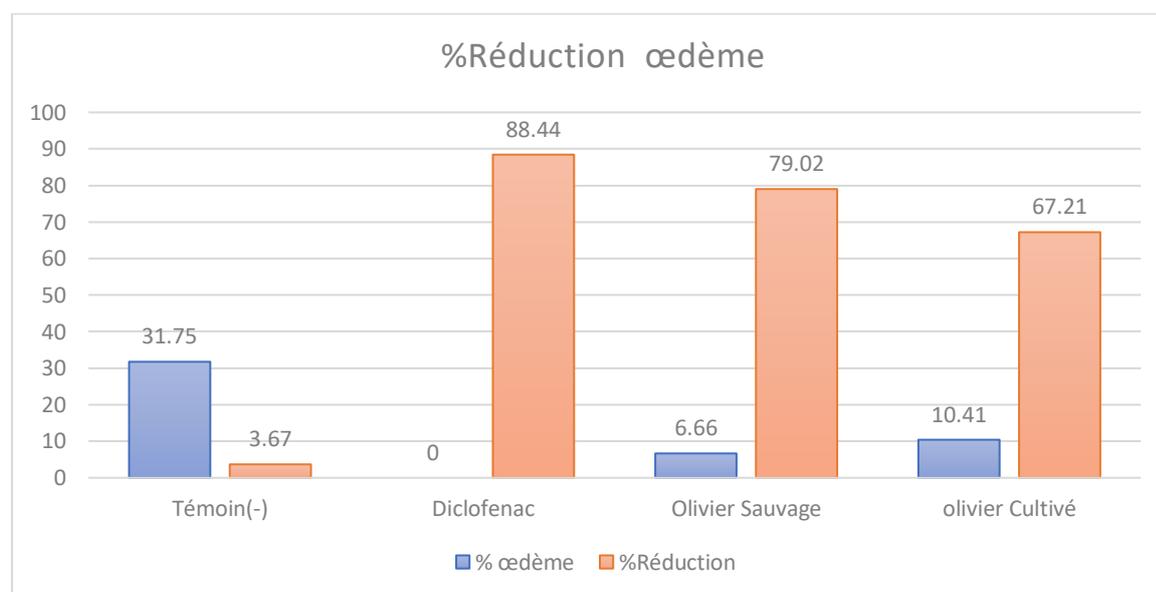


Figure 42 : Résultat d'activité anti inflammatoire des différents lots par pourcentage réduction d'œdème

Interprétation et discussion des résultats de l'activité anti inflammatoire :

L'injection de la solution de carragénine à 1% aux quatre lots (témoin négatif, référence et lot essai sauvage et cultivé) dans la surface plantaire de la patte postérieure gauche des souris, a provoqué une congestion des tissus et la formation d'un œdème (Tableau 16 montre pourcentage d'œdème).

D'après les résultats obtenus nous observons une action anti-inflammatoire exprimé en pourcentage de réduction d'œdème des lots de souris prétraités avec l'extrait d'olivier sauvage (79,02%), et l'extrait d'olivier cultivé (67,21%) ainsi que lot de souris traités par le produit de référence (Diclofenac) (88,44%) comparé à celui du lot témoins ou aucune réduction d'œdème n'est observé. Cette action anti-inflammatoire s'est traduite par la diminution du taux d'œdème.

L'extrait d'olivier sauvage et cultivé ont un effet significatif sur l'œdème de la patte gauche de souris induit par la carragénine à 1%. Avec une efficacité plus importante de l'extrait du l'olivier sauvage

Cet œdème est dû aux Prostaglandine, qui possèdent un effet vasodilatateur et potentialisent l'action des agents qui augmente la vaso-perméabilité veinulaire et la douleur (**Teuscher et al 2005**). L'activité anti inflammatoire peut être expliquer par l'action de Deux iridoïdes, l'oleuropéine et le ligustroside, et deux triterpénoïdes, l'acide oléanolique et l'acide ursolique qui sont retrouvés dans les feuilles d'*Olea europae L.* par inhibition de la cyclooxygénase (COX), et la 5-lipoxygenase (5-LOX). Ces deux enzymes sont impliqués dans la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (**DIAZ et al, 2000**). Cela prouve que l'olivier sauvage et cultivé ont un effet anti-inflammatoire comparable avec le Diclofénac, ce qui concorde avec les résultats obtenus par (**Chebbi Mahjoub et al., 2011**) et (**Domitracic et al, 2012**).

2.4. Evaluation de l'activité analgésique

Les résultats de l'activité analgésique sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Nombre des crampes musculaires des souris de chaque lot

| Lots | Nombre de Crampes musculaire | | | | | Moyenne |
|------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|
| | Souris 1 | Souris 2 | Souris 3 | Souris 4 | Souris 5 | |
| Témoin (-) | 18 | 28 | 36 | 16 | 32 | 26 |
| Témoin (+) | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| O. Sauvage | 0 | 3 | 7 | 0 | 22 | 6.4 |
| O. Cultivé | 10 | 0 | 15 | 0 | 14 | 7.8 |

Le pourcentage de protection des crampes de différents lots est représenté dans le tableau ci-après :

Tableau 22 : Résultat de l'activité Analgésique à partir du pourcentage de protection

| Lots | Témoin (-) | Paracétamol | O. Sauvage | O. Cultivé |
|---------------------|------------|-------------|------------|------------|
| Moyenne des crampes | 26 | 1 | 6.4 | 7.8 |
| % du protection | 0 | 96.15 | 75.38 | 70 |

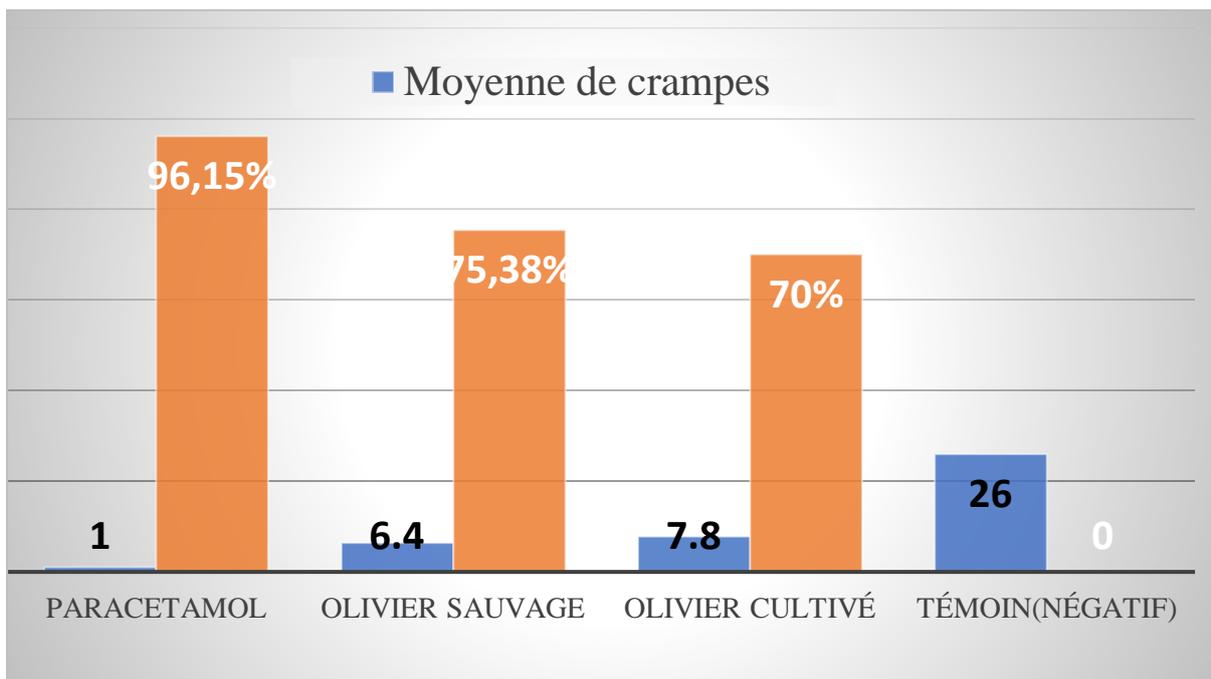


Figure 43 : Résultat de l'activité analgésique des extraits d'olivier sauvage, cultivé

Interprétation des résultats et discussion de l'activité analgésique

Dans les conditions expérimentales de notre travail, l'injection de l'acide acétique 1% par voie intra péritonéale provoque un symptôme douloureux qui se traduit par des contorsions caractéristiques de type de mouvement d'étirement des pattes postérieures et de la musculature dorso-ventrale.

Le mécanisme d'apparition de la douleur résulte d'une lésion tissulaire responsable d'une augmentation de la libération de nombreux médiateurs chimiques tels que : l'histamine, la prostaglandine et la sérotonine, dans le liquide intrapéritonéal, qui vont stimuler les récepteurs nociceptifs situés au niveau péritonéal. (**Kouakou 2010**)

L'activité analgésique a été évaluée par rapport à la réduction des crampes douloureuses induit chez les souris par l'injection intra péritonéale de l'acide acétique à 1% chez les souris comptées pendant 10min.

Au vu des résultats obtenu nous observons une action analgésique antispasmodique musculotrope des lots de souris prétraités avec une pourcentage de réduction des crampes pour l'extrait d'olivier sauvage de (75,38%), d'olivier cultivé (70%) ainsi que le lot de souris traités par le produit de référence (Paracétamol) (96,15%) comparé à celui du lot témoins ou aucune réduction de crampes n'est observé. Cette action analgésique ce traduit par la diminution de la contraction du muscle par action directe sur les fibres musculaires lisses digestives, ce qui a diminué la douleur. (**Schnaubelt 1998**).

Nos résultats sont similaire avec celles obtenu par (**Chebbi , 2011**).

2.5. Evaluation de l'activité hypoglycémiant

Les résultats de l'effet hypoglycémiant de l'extrait d'olivier sauvage et cultivé sur des rats diabétique sont rassemblées dans les tableaux suivants et la figure 43

Les résultats de la glycémie et du poids corporel du témoin négatif non diabétique (TNDNT) pendant une durée de 10 jours sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 23 : résultats de la glycémie et du poids corporel des rats (témoin négatif non diabétique)

| Rats | J0 | | J1 | | J5 | | J10 | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|
| | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie |
| R1 | 193 | 0.95 | 197 | 1.08 | 201 | 0.91 | 208 | 0.85 |
| R2 | 201 | 0.72 | 205 | 1.05 | 209 | 0.75 | 215 | 0.93 |
| R3 | 203 | 0.83 | 207 | 0.92 | 211 | 0.88 | 214 | 0.80 |
| R4 | 203 | 1.03 | 207 | 1.02 | 209 | 0.73 | 216 | 0.79 |
| Moyenne | 200 | 0.88 | 204 | 1.02 | 207.5 | 0.82 | 213.25 | 0.84 |

Les résultats de la glycémie et du poids corporel du témoin diabétique non traité TDNT

Pendant durée de 10 jours sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 24 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot des témoins diabétique non traité

| Rats | J0 | | J1 | | J5 | | J10 | |
|----------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
| | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie |
| R1 | 188 | 0.76 | 172 | 2.34 | 177 | 2.34 | 179 | 0.8 |
| R2 | 212 | 0.92 | 209 | 5.02 | 206 | 1.83 | 205 | 3.87 |
| R3 | 193 | 1.02 | 183 | 2.55 | 185 | 3.92 | 189 | 3.4 |
| R4 | 205 | 0.89 | 201 | 2.17 | 199 | 1.63 | 201 | 1.05 |
| Moyenne | 203.25 | 0.90 | 196.5 | 3.02 | 199.75 | 2.43 | 193.5 | 2.28 |

Les résultats de la glycémie et du poids corporel du témoin positif diabétique traité par Glibenclamide TDP pendant une durée de 10 jours sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 25 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot des témoins positif diabétique traité par Glibenclamide

| Rats | J0 | | J1 | | J5 | | J10 | |
|----------------|------------|-------------|---------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie |
| R1 | 197 | 0.71 | 193 | 3.73 | 179 | 1.28 | 195 | 0.92 |
| R2 | 212 | 0.92 | 207 | 4.02 | 222 | 2.01 | 229 | 1.95 |
| R3 | 206 | 1.02 | 188 | 2.15 | 185 | 1.72 | 196 | 1.66 |
| R4 | 185 | 0.89 | 173 | 2.13 | 180 | 1.43 | 186 | 0.91 |
| Moyenne | 200 | 0.90 | 190.25 | 3.01 | 191.5 | 1.61 | 201.5 | 1.36 |

Les résultats de la glycémie et du poids corporel du lot traité par l'extrait d'olivier sauvage pendant une durée de 10 jours sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 26 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot traité par l'extrait d'olivier sauvage

| Rats | J0 | | J1 | | J5 | | J10 | |
|----------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|------------|-------------|
| | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie |
| R1 | 195 | 0.76 | 185 | 4.19 | 189 | 2.02 | 199 | 1.64 |
| R2 | 212 | 0.92 | 205 | 2.44 | 209 | 1.83 | 215 | 1.31 |
| R3 | 203 | 0.97 | 195 | 3.25 | 199 | 1.93 | 202 | 1.89 |
| R4 | 203 | 0.89 | 201 | 2.07 | 202 | 1.63 | 200 | 1.42 |
| Moyenne | 203.25 | 0.86 | 196.5 | 2.98 | 199.75 | 1.85 | 204 | 1.56 |

Les résultats de la glycémie et du poids corporel du lot traité par l'extrait olivier cultivé pendant une durée de 10 jours sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 27 : résultat obtenu de mesure de la glycémie et du poids corporel des rats pour le lot traité par l'extrait d'olivier cultivé

| Rats | J0 | | J1 | | J5 | | J10 | |
|----------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie | Poids | Glycémie |
| R1 | 195 | 0.86 | 185 | 2.83 | 189 | 1.02 | 198 | 0.74 |
| R2 | 212 | 0.72 | 205 | 3.58 | 209 | 2.73 | 215 | 1.57 |
| R3 | 203 | 0.96 | 195 | 2.33 | 199 | 1.63 | 207 | 1.83 |
| R4 | 203 | 1.01 | 201 | 3.07 | 202 | 1.43 | 199 | 1.62 |
| Moyenne | 203.25 | 0.88 | 196.5 | 2.95 | 199.75 | 1.70 | 204.75 | 1.44 |

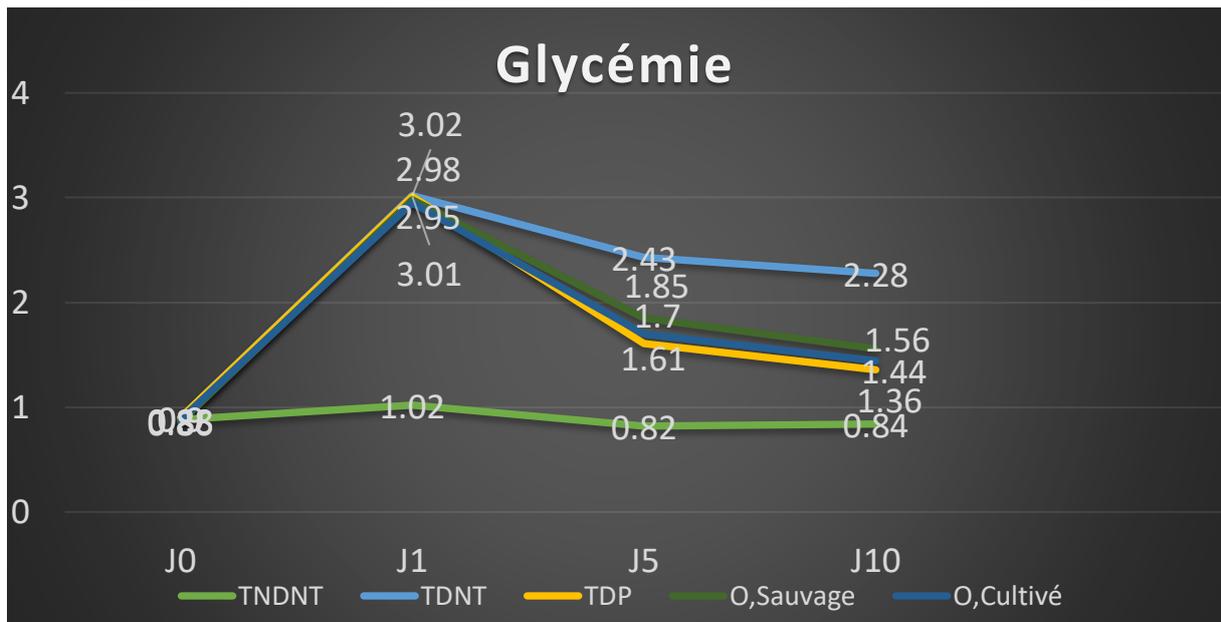


Figure 44 : valeur de la glycémie moyenne des lots durant la période d'expérimentation

Pourcentage de réduction de la glycémie

Tableau 28 : Pourcentage de réduction de la glycémie pour chaque lot après 5j et 10j du traitement

| Lots | Après 5J du traitement | Après 10J du traitement |
|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Glibenclamide | 33.74% | 40.35% |
| Olivier Sauvage | 23.87% | 31.58% |
| Olivier Cultivé | 30.04% | 36.84% |

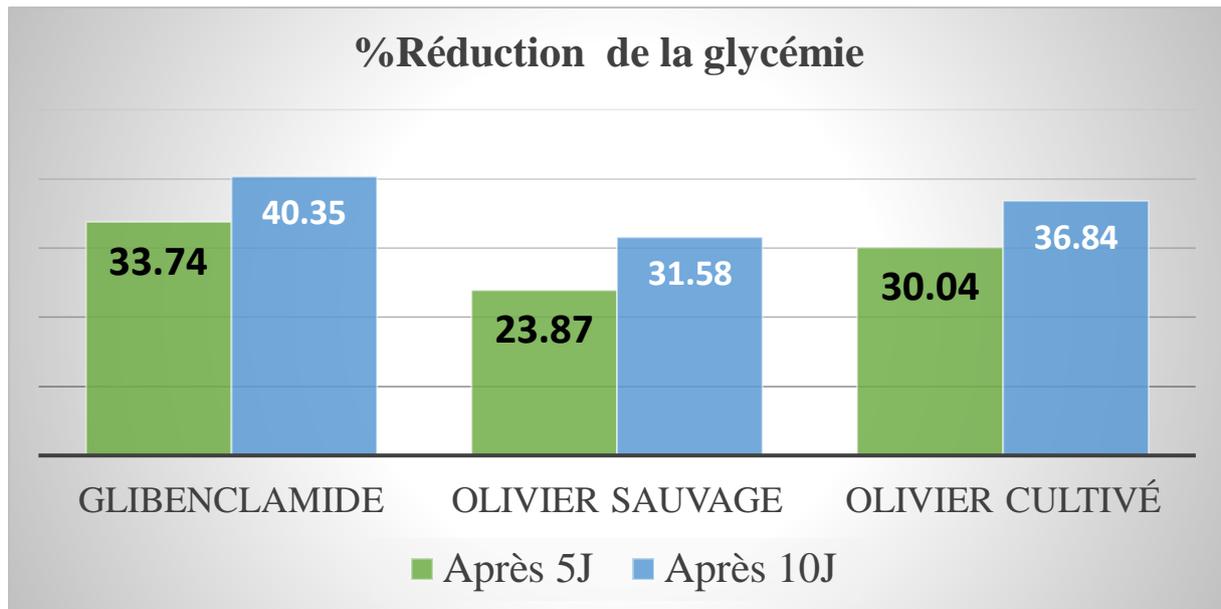


Figure 45 : Pourcentage de réduction de la glycémie

Interprétation des résultats et discussion de l'activité hypoglycémiant

L'injection intra péritonéale du monohydrate d'alloxane aux quatre lots à une dose de 165mg/kg a permis de provoquer le diabète, cela se traduit par une augmentation significative de la glycémie à l'environ de 2.9g/l en moyenne.

On remarque une diminution significative du poids corporel après injection de l'alloxane pour tous les lots, puis il se stabilise à la fin du traitement.

La glycémie du témoin négatif non diabétique (TNDNT) reste stable et dans des valeurs physiologiques durant toute l'expérimentation (de 0.8 à 1g/l).

Témoin diabétique non traité TDNT sa glycémie a augmenté après l'injection de l'alloxane et elle est restée élevée durant toute l'étude.

Pour les lots d'olivier sauvage, cultivé et du Glibenclamide nous apercevons une diminution significative de la glycémie après 5j du traitement avec des valeurs de 1.85, 1.70 et 1.61 g/l respectivement, cette diminution continuera après 10j du traitement pour ces lots avec un pourcentage de réduction de 31.58%, 36.84% et 40.35% respectivement.

Ce qui prouve que l'olivier sauvage et cultivé ont un effet hypoglycémiant comparable à celui de la Glibenclamide.

D'après les résultats obtenus l'olivier cultivé et sauvage ont un effet hypoglycémiant très important avec un effet légèrement supérieur d'olivier cultivé par rapport à celui de l'olivier sauvage.

Plusieurs études ont démontré l'effet hypoglycémiant de *Olea europaea L.* tel que (**Al Jamal, 2011**), et que l'oleuropéine l'un des constituants de la feuille d'olivier est le responsable de cette activité hypoglycémiant (**Gonzalez et al., 1999**). Ce qui concorde aux résultats de notre expérimentation.

Discussion générale

Les tests phytochimiques, effectués sur l'extrait aqueux et méthanolique des feuilles d'olivier sauvage et cultivé ont prouvé que les feuilles sont riches en : Flavonoïdes, Tanins, Saponosides, Anthocyanes ce qui concorde avec les résultats obtenus par (**Kaskoos, 2013**) et (**Bouderba et al, 2012**).

Les résultats de l'étude de l'action anti-inflammatoire traduite par la diminution du taux d'œdème et exprimé en pourcentage de réduction d'œdème, les lots de souris prétraités avec l'extrait d'olivier sauvage (79,02%), et l'extrait d'olivier cultivé (67,21%) ainsi que lot de souris traités par le produit de référence (Diclofénac) (88,44%). Ce qui nous conduit à conclure que l'olivier sauvage et cultivé ont un effet anti-inflammatoire comparable avec le Diclofénac, ce qui concorde avec les résultats obtenus par (**Chebbi Mahjoub et al, 2011**) et (**Domitracic et al, 2012**).

Au vu des résultats obtenus nous observons une action analgésique dans les lots de souris prétraités par l'acide acétique à 1% avec un pourcentage de réduction des crampes douloureuses pour l'extrait d'olivier sauvage est de (75,38%), et de (70%) pour l'olivier cultivé, ainsi que le lot de souris traités par le produit de référence (Paracétamol) (96,15%). Ce qui affirme que l'olivier sauvage et cultivé ont une activité analgésique très importante. Ces résultats sont similaires à celle obtenu par (**Chebbi, 2011**).

L'injection intra péritonéale du monohydrate d'alloxane aux quatre lots à une dose de 165mg/kg a permis de provoquer le diabète, Au vu des résultats obtenus nous observons que :

Le témoin négatif non diabétique (TNDNT) sa glycémie reste stable et dans des valeurs physiologiques durant toute l'expérimentation (de 0.8 à 1g/l)

Témoin diabétique non traité TDNT sa glycémie a augmenté après l'injection de l'alloxane et reste élevé durant toute l'étude.

Pour les lots d'olivier sauvage, cultivé et du Glibenclamide nous apercevons une diminution significative de la glycémie après 5j du traitement avec des valeurs de 1.85, 1.70 et 1.61 g/l respectivement, cette diminution continuera après 10j du traitement pour ces lots avec un pourcentage de réduction de 40.23%, 44.82% et 47.89% respectivement.

Ce qui prouve que l'olivier sauvage et cultivé ont un effet hypoglycémiant comparable à celui de la Glibenclamide. D'après les résultats obtenus l'olivier cultivé et sauvage ont un effet hypoglycémiant très important, ce qui est en accord avec les études de (**Al Jamal, 2011**).

Conclusion

Les pays méditerranéens, et en particulier l'Algérie, possèdent un patrimoine oléicole très important. Dans ces pays, la culture et l'industrie oléicole engendre des quantités énormes de feuilles d'olivier, généralement sous-exploitées. Des études scientifiques montrent des valeurs ajoutées importantes des feuilles d'olivier, dont principalement leurs propriétés bénéfiques pour la santé humaine. Ceci nous a encouragé à étudier et proposer des voies de valorisation de cette biomasse renouvelable pour un développement durable du secteur oléicole et la contribution à la connaissance scientifique internationale dans ce domaine.

Au terme de ces travaux de thèse, des résultats prometteurs ont été obtenus et ils ont été présentés dans deux grandes parties.

Dans une première partie de ce travail, avons effectué sur les feuilles des études chimique qui sont la perte à la dessiccation et l'identification de quelques métabolites secondaire sur l'extrait aqueux et méthanolique d'olivier sauvage et cultivé.

D'après nos résultats l'olivier cultivé présente une teneur en eau plus élevés, pour le screening phytochimique la feuille d'olivier est riche en flavonoïdes, anthocyanes, saponosides et tanins mais la teneur reste plus élevée dans l'extrait méthanolique que celle du aqueux.

Etant donné que les feuilles d'olivier présentent beaucoup d'activités biologiques prouvé par différentes études, nous avons étudié dans une deuxième partie l'activité anti inflammatoire, analgésique et hypoglycémiant de l'olivier cultivé et sauvage.

Nos résultats montrent que l'ensemble des deux sous espèces *d'olea europaea* présent ces effets thérapeutiques avec un effets légèrement supérieur pour l'oléastre dans l'activité anti inflammatoire et analgésique, mais l'olivier cultivé présent un effet hypoglycémiant plus important, comme perspective, il serait intéressant de continuer l'étude de l'activité hypoglycémiant à une long durée.

Enfin les polyphénols contenus dans les feuilles d'olivier ont des propriétés thérapeutiques intéressants sur le corps humain, tel que l'effet anti inflammatoire, hypoglycémique, antihypertenseur, cependant ces effets ont été testés sur des animaux et qu'il est nécessaire d'effectuer des études cliniques sur des êtres humains pour confirmer les avantages attribués aux polyphénols de la feuille d'olivier.

Annexe

1. carragénine

[carragenan, carrageenin]. Mélange de polysaccharides sulfatés extraits d'algues rouge, gélifiant et émulsifiant alimentaire. Utilisée notamment pour induire des foyers inflammatoires (oedème à la carragénine) en expérimentation animale.

(informationhospitaliere.com)

2. Alloxane

L'alloxane est un composé organique basé sur un squelette de l'hétérocyclique de la pyrimidine C'est le produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète. C'est un agent bien connu largement utilisé pour induire un diabète de type 1 chez les animaux tels que : les lapins, les rats, les souris et les chiens il provoque sélectivement une nécrose pancréatique des cellules β des îlots de Langerhans. **(Etuk EU,2010)**

Annexe 3 :**Tableau :** les principales variétés d'olivier dans le monde

| Pays | Principales variétés |
|-----------|--|
| Albanie | Kaliniot |
| Argentine | Arauco |
| Chili | Azapa |
| Croatie | Lastovka ; levantinka ; oblica |
| Chypre | Ladoelia |
| Egypte | Aggezi shami ; hamed ; toffahi |
| Espagne | Alfafara ; alorena ; arbequina ; bical ; blanqueta ; callosina ; changlot real ; carasqueno de la sierr ; castellana ; |
| France | Aglandau ; bouteillan ; grossane ; lucques ; Picholine languedoc ; salonenque ; tanche. |
| U.S.A | Mission |
| Grèce | Adramitini ; amigadalolia ; chalkidiki ; kalamone ; conservolia ; koroneiki ; mastoidis ; megaritiki ; valanlia. |
| Italie | Ascolana tenera ; biancolilla ; bosana ; canino ; carolea ; casaliva ; cassanese ; cellina di nardo ; coratina ; cucco ; dolce agogia ; dritta, frantoio ; giarrafra ; grignan |
| Maroc | Haouzia ; menara ; meslala ; picholine Marocaine. |
| Palestine | Nabali baladi. |
| Portugal | Carrasquenha ; cobrancosa ; cordovil de castelo branco ; cordovil de serpa ; galega vulgar ; macanilha algariva ; redondal. |
| Slovénie | Bianchera. |
| Syrie | Abou-satl ; doebli ; kaissy ; sorani ; zaity. |
| Tunisie | Chemlali de sfax ; chétoui ; gerboui ; meski ; oueslati. |
| Turquie | Ayvalik ; cekiste ; celebi ; domat ; erkence ; gemlik ; izmir sofralik ; memecik ; uslu |

Références bibliographiques

A

- 1-AL-Azzwie, Hasan Fayadh and Alhamdani, Mohamed-Saiel Saeed, 2006,** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences*. 2006. Vol. 78, no. 12, p. 1371-1377
- 2-Al Jamal A.R., Ibrahim A., 2011.** Effects of olive oil on lipid profiles and blood glucose in type 2 diabetic patients. *Int. J. Diabetes. Metab.* 2011.Vol 19 p 19-22
- 3-AL-Qarawi, A. A., AL-Damegh, M. A. and Elmougy, S. A., 2002,** Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytotherapy Research*. 2002. Vol. 16, no. 3, p. 286-287
- 4-Altioke, E., Baycin, D., Bayraktar, O., Ulku, S., 2008.** Isolation of polyphenols from the extracts of olive leaves (*Olea europaea* L.) by adsorption on silk fibroin. *Sep. Purif. Technol.* 2008, Vol 62 no 2 p 342-348
- 5-Arab K., Bouchenak O., Yahhiaoui K. 2013** Évaluation de l'activité biologique des feuilles de l'olivier sauvage et cultivé. *Afrique SCIENCE*, 2013. Vol 09 p 159-166.

B

- 6-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.*, Vol 69 (Polyphenols 94), p 269-270.
- 7-Barbara D. J., Paplomatas E. J., Jiménez-Díaz R. M., 2006.** Spread of the defoliating pathotype of *Verticillium dahliae* to new cotton and olive growing areas in southern Spain. In: *Proceeding of the 8th International Verticillium symposium, Cordoba 2001*, 57
- 8-Bartolozzi F., Fontanazza G., 1999;** Assessment of frost tolerance in olive (*Olea europaea* L.). *Sci. Hort.*, 1999.Vol 81 p 309-319.
- 9-Benavente-García O, Castillo J, Lorente J, Ortuño A, Del Río JA 2000.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.* 2000.Vol 68 no 4 p 457-462.
- 10-Benhayoun G Lazzeri Y 2007.** L'olivier en Méditerranée : du symbole à l'économie. Editions L'Harmattan. Paris, - p137.PP17.
- 11-Ben Salem M, Afes H, Ksouda K, Sahnoun Z, Zeghal KM, Hammami S 2014.** Pharmacological Activities of *Olea europaea* leaves. *Journal of food Processing and Preservation* 2014.ISSN 1745-4549, p 3-6.
- 12-Besnard, G., Baradat, P., and Bervillé, A. 2001.** Genetic relationships in the olive (*Olea*

europaea L.) reflect multilocal selection of cultivars. TAG Theoretical and Applied Genetics.2001. Vol 102, no 2-3, p 251–258.

13-Besnard, G., Khadari, B., Villemur, P., and Bervillé, A. 2000. Cytoplasmic male sterility in the olive (*Olea europaea* L.). TAG Theoretical and Applied Genetics. 2000.Vol 100, no 7, p 1018–1024.

14-Bisignano G., Tomaino A., Lo Cascio R., Crisafi G., Uccella N., Saija A. 1999 On the invitroantimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol.*J Pharm Pharmacol.*, 1999.Vol 51, p 971-974.

15-Bianchi, G. 2003. Lipids and phenols in table olives. European Journal of Lipid Science and Technology. 2003.Vol 105, p 229–242.

16-Bolmont. R., Buessler. Lucien., Jaubert. J. 1993. L'Olivier. Dans : BT 1095, 02/1998, p. 1-41

17-Boudhrioua, N., Bahloul,N., Ben Slimen, I., Kechaou, N. 2009. Comparison on the total phenol contentsand the color of fresh and infrared dried oliveleaves. industrial crops and products, Vol 29, p 412– 419.

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

19-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, 2011.Vol 49 : p197-184.

20-Breton C., Médail F., Pinatel C. and Bervillé A. 2006. De l'olivier à l'oléastre : origine et domestication de l'*Olea europaea* L. dans le bassin méditerranéen. Cahiers Agriculteurs, 2006.Vol 15, no 4, p 329-336.

21-Briante, R., Patumi, M., Febbraio, F., Nucci, R. 2004. Production of highly purified hydroxytyrosol from *Olea europaea* leaf extract biotransformed by hyperthermophilic _-glycosidase. Journal of Biotechnology., 2004.Vol 111, p 67–77.

22-Bruneton J. 1999. Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinale Tec et Doc, A p589 ; B p 603-604

23-Bruneton, J., 1993. Pharmacognosie. Technique et documentation-Lavoisier, Paris, p.278.

24-S.Burattini, S. Salucci, V. Baldassarri et al.2013 “Anti-apoptoticactivity of hydroxytyrosol and hydroxytyrosyl laurate,” Food and Chemical Toxicology, 2013.vol. 55, p. 248–256.

C

- 25-Carillon A, J C Charrié, B. Chastel, C.Cieur, M.Damak** Plantes médicinales phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique Olivier *Olea europea* L p487
- 26-Catherine, B. Bervillé, A. 2012.** Histoire de l'olivier. Edition quae.224p.
- 27-Caturla N., Perez-Fons L., Estepa A., Micol V. 2005** Differential effects of oleuropein, abiophenol from *Olea europaea*, on anionic and zwitterionic phospholipid model membranes. *Chem Phys Lipids*, Vol 137, p 2-17
- 28-Chebbi R Mahjoub, M. Khemiss, M. Dhidah, A. Dallai, A. Bouraoui, and F. Khemiss 2011** "Chloroformic and Methanolic Extracts of *Olea europaea* L. Leaves Present Anti-Inflammatory and Analgesic Activities Vol 56, p 49-72.
- 29-Cheikh M., 2016.** Caractérisation des Acides Gras de l'Huile d'Olive de Sabra en corrélation avec l'évaluation Sensorielle et l'Analyse Physico-chimique, Diplôme de Master En Sciences des Aliments, université de Tlemcen, Tlemcen,67p
- 30-Chiappetta, A., and Muzzalupo, I. 2012.** Botanical Description. In Olive Germplasm - The Olive Cultivation, Table Olive and Olive Oil Industry in Italy, I. Muzzalupo, ed. (InTech).
- 31-Cimato A., 1996.** Preliminary communication about the identification of DNA in leaves and olive oil of *Olea europaea*. *Adv. Hort. Sci.*,1996. Vol 10, p 105-107
- 32-Circosta, C., Occhiuto, F., Toigo, S., Gregorio, A., 1986.** Studio comparative dell'attività cardiovascolare di germogli e di foglie di *Olea europaea*. I. attività elettrica e sulla pressione arteriosa. *Pharmacia mediterranea* 16, 157.
- 33-Civantos L,1983,** Valorisation des sous-produits de l'olivier, Réunion du comité technique (FAO) 1983, p 143-145.
- 34-Collier H.O.J., L.C. Dinneen, C.A. Johnson, C. Scheider 1968,** The abdominal contraction response and its suppression by antinociceptive drugs in the mouse, *British J. Pharmacol. Chemother.* 1968.Vol 32, no 2, p 295–310.
- 35-Cresti M., Linskens H. F., Mulcahy D. L., Bush S., Di Stilio V., Xu M.Y., Vignani R., Cimato A., 1996.** Preliminary communication about the identification of DNA in leaves and olive oil of *Olea europaea*. *Adv. Hort. Sci.*, p 105-107.

D

- 36-D'Aygalliers, P. 2013.** L'Olivier et l'huile d'olive - Histoire naturelle de l'olivier. (Read Books Ltd.).
- 37-De la Ribeiro R., De Melo F., De Barros F., Gomes C., Trolin G. 1986.** Acute

antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo. *Journal of Ethnopharmacology*. 1986.Vol 15, no 3, p 261-269

38-DIAZ Ana Maria et al 2000 In-vitro, l'activité anti-inflammatoire de iridoids et triterpenoid composés isolés de *Phillyrea latifolia* L.*Biological& pharmaceutical bulletin*, 2000.vol. 23, no 11,p 1307-1313

39-Di Carlo G., Mascolo N., Izzo, A.A., Capasso F 1999. Flavonoids old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs, Review. *Life Sci*.1999.Vol 65, p 337-53

40-Dimitrios B 2006. Sources of natural phenolic antioxidants. *Trends Food Sci Technol.*;2006.Vol 17 ,p 505–12.

41-Domitric R., JakovacHrvoje V., Marchesi V., Sain I.,Romic Z., Rahelic D . 2012. Preventive and therapeutic effects of Oleuropein against Carbon tetrachloride induced liver damage in mice .*Pharmacological Research* ,2012.Vol 65, p 451-464.

42-DROUET L 2006. Diète méditerranéenne et Alzheimer Sang Thrombose Vaisseaux ; 6,18 :294.

E

43-Etuk EU 2010. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N. Am.*2010, Vol 1 no 2, p 130-134.

F

44-Fegeros, K., Zervas, G., Apsokardos, F., Vastardis, J., Apostolaki, E. 1995. Nutritive evaluation of ammonia treated olive tree leaves for lactating sheep. *Small Ruminant Research*, 1995.Vol 17, p 9-15.

45-Falleh H., Ksouri R., Chaieb K., Karray-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M., Abdelly C, 2008 .Phenolic composition of organs, and their biological activities*C.R.Biologies*. Vol 331, p 372-379.

46-Fleming J, Kuchta K, Arnhold J, Rauwald HW 2011. *Olea europea* leaf extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxydase. *Phytomedecine*. . Vol 18, no 7 , p 561-6.

G

47-Gaussourgues, R. 2009. L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique. *Revue française d'allergologie*. (49), p : 52–56

48-Gariboldi, P., Jommi, G., verotta, L., 1986. Secoiridoids from *Olea europaea*. *Phytochemistry*, 1986.Vol 25, p 865-869.

49-Ghedira, K. (2008). L'olivier. *Phytothérapie* 6, p 83–89

50-Giner E, Recio MC, Ríos JL, Giner RM 2013. Oleuropein Protects against Dextran Sodium Sulfate-Induced Chronic Colitis in Mice. *J Nat Prod*; 2013.Vol 76 no 6, p 1113-20.

51-Gonzalez M., Zarzuelo A., Gamez M.J., Utrilla M.P., Jimenez J., Osuna J. 1992. Hypoglycemic activity of olive leaf, *Planta Med.*, 1992. Vol 58, p 513–515.

52-Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ, Utrilla MP, Jimenez J, Osuna I.-Planta Med 1999. Hypoglycemic activity of olive leaf Dec; Vol 58, no 6 p 513-5., -N.

53-Green, P.S. (2002). A Revision of *Olea* L. (Oleaceae). *Kew Bulletin* 57, 91.

54-Green K, Thurston M 2002. Physical Education and Health Promotion : A Qualitative Study of Teachers' Perceptions, *Health Education*, 2002.Vol 102, no 3, p 113-123.

H

55-Hashmi Ali M, Khan A, Hanif M, Farooq U, Perveen S 2015. Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Olea europaea* (Olive), Vol 2015 Article ID 541591.

56-Hannachi, H., Breton, C., Msallem, M., Ben El Hadj, S., El Gazzah, M., and Bervillé, A. 2008. Are olive cultivars distinguishable from oleaster trees based on morphology of drupes and pits, oil composition and microsatellite polymorphisms? *Acta Botanica Gallica* 2008.Vol 155, p 531– 545.

57-Hannachi, H., Nasri, N., Elfalleh, W., Tlili, N., Ferchichi, A., and Msallem, M. 2013. Fatty Acids, Sterols, Polyphenols, and Chlorophylls of Olive Oils Obtained from Tunisian Wild Olive Trees (*Olea europaea* L. Var. *Sylvestris*). *International Journal of Food Properties* 2013 .Vol 16, p 1271–1283.

58-Hansen K, Adsersen A., Brøgger Christensen S., Jensen Søren Rosendal, Nyman U., Wagner Smitt U.1996. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lincea*. *Phytomedicine*, 1996 Vol 2, p 319-325.

J

59-Janahmadi Z, Nekooeian AA, Moaref AR, Emamghoreishi M 2014. Oleuropein Offers Cardioprotection in Rats with Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Toxicol.* 2014.Vol 15, no 1, p 61-68.DOI : 10.1007/s12012-014-9271-1.

60-Jemai H, El Feki A, Sayadi S 2009. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem.* 2009.Vol 57, no 19, p 8798-804.

61-Jemai H., Bouaziz M., Fki I., El Feki A., Sayadi S. 2008. Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chemico-biological interactions*, 2008.Vol 176, p 88-89-98.

K

- 62-Kaskoos R.A. (2013).** Pharmacognostic Specifications of leaves of *Olea europea* Collected from Iraq. American journal of phytomedicine and clinica Therapeutics. 2013.Vol 2 , p 153-160.
- 63-Kailis, S.G. 2017.** Olives. In Encyclopedia of Applied Plant Sciences, (Elsevier), p. 236–245.
- 64-Khalatbary AR, Zarrinjoei GhR 2012.** Anti-Inflammatory Effect of Oleuropein in Experimental Rat Spinal Cord Trauma. Iran Red Crescent Med J. 2012.Vol 14, no4, p 229-34.
- 65-Khan Y, Siddharth P, Niraj V, Ameer B, Vimal K 2007.** *Olea europaea* : A Phyto Pharmacological Review, Pharmacol Rev 2007.Vol 1, p 114-118.
- 66-Kontogianni VG, Charisiadis P, Margianni E, Lamari FN, Gerothanassis IP, Tzakos AG 2013.** Olive Leaf Extracts Are a Natural Source of Advanced Glycation End Product Inhibitors. J Med Food; 2013.Vol 16, no 9, p 817–22. DOI: 10.1089/jmf.2013.001
- 67-R. Koster, M. Anderson, J. De Beer 1959,** Acetic acid for analgesic screening, Federal Proceeding 8 p 412–417.
- 68-Kouakou, S., Kouakou, G., Laba, I.D & Brou, J. 2010.** Evaluation de l'activité analgésique de l'extrait aqueux des feuilles de *Mitracarpus scaber* Zucc (Rubiaceae), une plante médicinale de Côte d'Ivoire. International Journal of Biological and Chemical Sciences. 2010.Vol.4, no 2.

L

- 69-Langer, P. 2008.** L'olivier.128p.
- 70-Lapraz J, Carillon A, Charrié J C, Chastel B, Cieur C, Combe P, Damak M, Kamyar H, Soulard C S 2017.** PLANTES MEDICINALES. Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique; p 2017.p488-496
- 71-Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL 2003** Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. Biochem Biophys Res Commun.;2003. Vol 307, p 1029-37.
- 72-Le Tutour, B., Guedon, D., 1992.** Antioxidant activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. Phytochemistry, 1992.Vol 31, p 1173-1178
- 73-Lockyer S, Corona G 2015,** Yaqoob P, Spencer JP, Rowland I. Secoiridoid delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine. Br J Nutr. ; 2015.Vol 114, no 1 , p 75-83.
- 74-Long H.S, Tilney, Van Wyk 2010.** The ethnobotany and pharmacognosy of *Olea europaea* subsp. *africana* (Oleaceae). *African journal of biotechnology*.

75-Lumaret, R., Ouazzani, N., Michaud, H., Vivier, G., Deguilloux, M.-F., and Di Giusto, F. 2004. Allozyme variation of oleaster populations (wild olive tree) (*Olea europaea* L.) in the Mediterranean Basin. *Heredity* 2004. Vol 92, p 343–351.

M

76-Macheix J.-J., Fleuriet A. et Sarni-Manchado P., 2003. Composés phénoliques dans la plante -Structure, biosynthèse, répartition et rôles. Dans *Les polyphénols en agroalimentaire* ; Sarni-Manchado P. et Cheynier V., Eds.; Lavoisier: Paris; p 1-28.

77-Manna C, Migliardi V, Golino P, Scognamiglio A, Galletti P, Chiariello M, Zappia V 2004. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *J Nutr Biochem*;2004. Vol 15, no 8, p 461-6.

78-Martin-Garcia, I., Yanez Ruiz, D., Moumen, A., Molina Alcalde, E., 2006. Effect of polyethylene glycol, urea and sunflower meal on olive (*Olea europaea* var. *europaea*) leaf fermentation in continuous fermentors. *Small Ruminant Research*,2006. Vol 61, p 53-61.

79-Mendil M. et Sebai A., 2006. L'olivier en Algérie. ITAF, Alger, Algérie, 99p

80-Mendil M., 2009. L'oléiculture : Expériences algériennes. *Filaha Innove*,1111,4762, 6p.

81-Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Mas V, Pérez L, Estepa A 2005. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res*; 2005. Vol 66, p129-36.

82-Moreaux S. 1997 L'olivier Edition Actes Sud A p 15-19 ; B p 10 et 73

83-Mourtzinou, I., Salta, F., Yannakopoulou, K., Chiou, A., Karathanos, V.T., 2007. Encapsulation of Olive Leaf Extract in β -Cyclodextrin. *J. Agric. Food Chem.*,2007. Vol 55 , no 20, p 8088-8094.

84-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.*, 2008. Vol 392, no 5, p 977-985.

N

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

86-Newmark HL 1997. Squalene, olive oil, and cancer risk : a review and hypothesis. *Cancer Epidimio Markers Prev*; 1997. Vol 6, p 1101-3.

87-NOVOES-PANDA A 2001., Preliminary of the hypoglycemic of some Brazilian medicinal plants. *Therapy*,2001. Vol 56, p 427-430.

O

88-ÖZKAYA FD, ÖZKAYA MT 2011. Oleuropein using as an Additive for Feed and Products used for Humans. *J Food Process Technol* 2011, p 2-3

89-Ozkaya, M.T,et Celik,M., 1999. Quantitative analysisof phenolic compounds in olive cuttings. *Acta Horticulturae*, 1999.Vol 474, p 477-480.

P

90-Pagnol, J. (1975). L'Olivier (Avignon : Aubanel).

91-Pereira AP, Ferreira IC, Marcelino F, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, Estevinho L, Bento A, Pereira JA. 2007 Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules*.2007 . Vol 12, no 5, p 1153-62.

92-Polese J.M. 2007 La culture des oliviers Editeur : Artemis, A p 10-14, B p 32-36, C p 59, D p 47-49, E p 14

93-Poli F. 1996. Acné prépubertaire, le Concours Médical, Vol 118, p 905-908

R

94-Rhizopoulou, S. (2007). *Olea europaea*L.A Botanical Contribution to Culture.*Environ.Sci.* 6.

95-Rodriguez-Rodriguez R, Herrera MD, de Sotomayor MA, Ruiz-Gutierrez V. 2007. Pomace olive oil improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats by increasing endothelial nitric oxide synthase expression.*Am J Hypertens*, 728-34.

S

96-Sahli A., Mekersi S., 2005. Produits de terroirs Méditerranéens. *FemiseResearch* 22-35. Montpellier, France,2005 pp. 107-143.

97-Sato H., Genet C., Strehle A., Thomas C., Lobstein A., Wagner A., Mioskowski C., Auwerx J., Saladin R. 2007 Anti hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007 Vol 362 , no 4, p 793-798

98-SCARMEAS N., LUCHSINGER J.A., SCHUPF N., et al 2009. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009a; Vol 302, no 6, p 627-637.

99-SCARMEAS N., STERN Y., MAYEUX R., et al 2009. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; 2009 Vol 66, no 2, p 216-225.

100-Schnaubelt , 1998 *Advanced Aromatherapy*, Vermont Healing Artes Press

101-Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA 2008. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008.; Vol 18, no 2,p 127-32

102-Somova LI, Shode FO, Mipando M 2004. Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanic and ursolic acids, methylmaslinate and uvaol. *Phytomedicine*.2004; Vol 11 no 2-3: p 121-9

T

103-Takeda R, Koike T, Taniguchi I, Tanaka K 2013. Doublemind placebo-controlled trial of hydroxytyrosol of *Olea europea* on pain in gonarthrosis. *Phytomedicine*.2013 ; Vol 20, no 10, p 861-64.

104-Terral, J.-F., Durand, A.,Newton,C.,andIvorra,S. 2007.Archéo-biologie de la domestication de l'olivier en Méditerranée occidentale :de la mise en cause d'une histoire dogmatique à la révélation des on irrigation médiévale.21.

105-Teuscher, E, Anton R Et Lobstein 2005 A "Plantes aromatiques, épices, aromates, condiments et huiles essentielles » (2005) p522

106-Tranter H S., S C Tassou., G J Nychas . 1993. The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Bacteriol.*, 1993 Vol 74, p 253–259.

U

107-Uccella, N., 2001. Olive biophenols : biomolecular characterization, distribution and phytolextin histochemical localization in the drupes. *Trends Food Science and Technology* 2001. Vol 11, p 315-327.

V

108-Verdier, E., 2003. L'Huile d'olive.

109-Verdi J; H Komeilizadeh; M Kamalinejad; Sh Sharif 2004 " Analgesic effect of aqueous extract of *Olea europaea* L. in experimental models of pain in male rat" Article 132, Vol 3, Supplement 1, Autumn 2004, p 74-74 .

110-Vogel P, Machado IK, Garavaglia J, Zani VT, Souza DD and Simone Morelo Dal Bosco 2015. Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. *Nutr Hosp.* 2015; Vol 31 no 3, p 1427-1433.

111-VOSSEN P., 2013. Growing olives for oil. R. Aparicio and J. Harwood (eds.). *Handbook of Olive Oil; Analysis and Properties.* p 19-56.

W

112-Weiss, E.2015. Beginnings of Fruit Growing in the Old World—two generations later. *Israel Journal of Plant Sciences* 2015 Vol 62, p 75–85.

113-Winter CA, Risley EA, Nuss GW 1962 Carrageenin-induced oedema in hind paw of the rats as an assay of anti-inflammatory drug. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962 Vol 111 p 544-547

114-Wojcikowski K, Stevenson L, Leach D, Wohlmuth H, Gobe G 2007. Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: a comparison

using a sequential three-solvent extraction process. J Altern Complement Med. 2007 ; Vol 13 ,p 1039.

Z

115-Zarzuelo A, Duarte J, Jiménez J, González M, Utrilla MP 1991. Vasodilator effect of olive leaf. Planta Med. 1991 ; Vol 57 no 5, p 417-419.

Documents électroniques

Classification de Köppen: <https://fr.db-city.com/Alg%C3%A9rie--Blida--Boufarik--Soumaa>
www.doctissimo.fr

<http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/olivier.htm#utilisation-et-posologie-de-l-olivier> olivier 17/05/2019

(Conseil oléicole international sur l'olive de table) 15/04/2019

<http://www.internationaloliveoil.org/web/aa-frances/oliveWorld/aceitunas1.html>

(Dénominations des huiles d'olive) 15/04/2019

<http://www.internationaloliveoil.org/web/aa-frances/oliveWorld/aceite.html>

(Conseil oléicole international olives vertes) 15/04/2019

<http://www.internationaloliveoil.org/web/aa-frances/oliveWorld/aceitunas3.html>

(Conseil oléicole international à savoir) 15/04/2019

<http://www.internationaloliveoil.org/web/aa-frances/oliveWorld/aceitunas2.html>

(Conseil oléicole international sur l'olive de table)

<http://www.internationaloliveoil.org/web/aa-frances/oliveWorld/aceitunas1.html>

[informationhospitaliere.com](http://www.informationhospitaliere.com)

<http://www.informationhospitaliere.com/pharma-2627-carragenine.html> carragénine

Dictionnaire pharmaceutique 13/05/2019

[passeportsante.net](http://www.passeportsante.net)

https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=olivier_feuille_ps 17/05/2019 Olivier (feuille)

[wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Olivier> Olivier 17/05/2019

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Olivier> Industrie oléicole mondiale 02/05/2019

https://fr.wikipedia.org/wiki/El_Attaf El Attaf localisation et climat : 11/02/2019

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Soumaa> Soumaa localisation 11/02/2019

Google Map

<https://www.google.dz/maps/place/El+Attaf/> Google Map : El Attaf

<https://www.google.com/maps/place/Soumaa> Google Map Soumaa

[meteoconsult.fr](http://www.meteoconsult.fr)

<https://www.meteoconsult.fr/meteo-algerie/ville/previsions-meteo-el-attaf-91676-0.php>

Meteoconsult : El Attaf conditions géographique : 11/02/2019

<https://www.meteoconsult.fr/meteo-algerie/ville/previsions-meteo-soumaa-91976-0.php>

Soumaa conditions géographique : 11/02/2019

Résumé :

L'olivier ou *Olea europaea L.* constitue une entité indissociable des peuples méditerranéens. Cet arbre appartient à la grande famille des oléacées. Ses feuilles renferment de nombreux constituants, en particulier l'oleuropéine et l'acide oléanique, leur procurant de nombreuses propriétés pharmacologiques : hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes, antihypertensives, anti-inflammatoires, analgésiques.

Ce travail rentre dans le cadre de valorisation des feuilles *d'Olea europaea L.* qui sont très utilisées en médecine traditionnelle. En effet nous avons réalisé l'extraction des différents composés de la feuille : ainsi que la caractérisation de ces derniers par des tests phytochimiques et l'étude de leurs activités biologiques (anti-inflammatoires, analgésiques, hypoglycémiantes).

Les résultats du screening phytochimiques de l'extrait méthanolique et aqueux des feuilles d'olivier sauvages et cultivé indiquent la richesse des deux sous-espèces en : tanins, flavonoïdes, anthocyanes, saponosides.

Les activités biologiques des deux sous-espèces (cultivé et sauvage) sont intéressantes en comparaison avec les produits références.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire ont révélé un effet inhibiteur hautement significatif de l'ordre de 79.02% pour l'olivier sauvage et de 67.21% pour l'olivier cultivé.

L'étude du pouvoir hypoglycémiant a confirmé les propriétés puissantes que possèdent les extraits d'olivier cultivé et sauvage après comparaison avec un hypoglycémiant de référence glibenclamide.

De même, l'effet analgésique se révélé très important pour l'olivier sauvage et cultivé, avec un effet légèrement élevé pour l'olivier sauvage.

Mots clés : screening phytochimique, *Olea europaea L.*, activité anti inflammatoire, effet analgésique, pouvoir hypoglycémiant.

Abstract :

The olive tree or *Olea europaea L* is an inseparable entity of the Mediterranean peoples. This tree belongs to the large family oleaceae. Its leaves contain many constituents, in particular oleuropein and oleanic acid, giving them many pharmacological properties: hypoglycemic, hypocholesterolemic, antihypertensive, anti-inflammatory, analgesic.

This work comes within the framework of valorization of *Olea europaea L* leaves, which are widely used in traditional medicine. For this we carried out the extraction of the different compounds of the sheet using a Soxhlet extractor and the preparation of the different extracts (infused, methanolic extract) as well as the characterization of these by phytochemical tests, and lastly the study of their biological activities (anti-inflammatory, analgesic, hypoglycemic).

The phytochemical screening results of the methanolic and aqueous extract of wild and cultivated olive leaves indicate the richness of the two subspecies in : tannins, flavonoids, anthocyanins, saponins).

The biological activities of both subspecies (cultivated and wild) are very acceptable in comparison with the reference products.

The results of the anti-inflammatory activity revealed a highly significant inhibitory effect of the order of 79.02% for the wild olive and 67.21% for the cultivated olive.

The study of the hypoglycemic ability confirmed the powerful properties that the cultivated and wild olive extracts possess after comparison with a reference hypoglycemic agent glibenclamide.

Similarly, the analgesic effect is very important for wild and cultivated olive trees, with a slightly elevated effect for wild olive trees.

Keywords : phytochemical tests ; *Olea europaea L*, anti inflammatory activity, analgesic effect, hypoglycemic ability.

Résumé

L'olivier ou *Olea europaea L.* constitue une entité indissociable des peuples méditerranéens. Cet arbre appartient à la grande famille des oléacées. Ses feuilles renferment de nombreux constituants, en particulier l'oleuropéine et l'acide oléanique, leur procurant de nombreuses propriétés pharmacologiques : hypoglycémiantes, antihypertensives, anti-inflammatoires, analgésiques.

Ce travail rentre dans le cadre de valorisation des feuilles d'*Olea europaea L.* qui sont très utilisés en médecine traditionnelle. En effet nous avons réalisé l'extraction des différents composés de la feuille : ainsi que la caractérisation de ces derniers par des tests phytochimiques et l'étude de leurs activités biologiques (anti-inflammatoires, analgésiques, hypoglycémiantes).

Les résultats du screening phytochimiques de l'extrait méthanolique et aqueux des feuilles d'olivier sauvages et cultivé indiquent la richesse des deux sous-espèces en : tanins, flavonoïdes, anthocyanes, saponosides.

Les activités biologiques des deux sous-espèces (cultivé et sauvage) sont intéressantes en comparaison avec les médicaments de références.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire ont révélé un effet inhibiteur hautement significatif de l'ordre de 79.02% pour l'olivier sauvage et de 67.21% pour l'olivier cultivé.

L'étude du pouvoir hypoglycémiant a confirmé les propriétés puissantes que possèdent les extraits d'olivier cultivé et sauvage après comparaison avec un hypoglycémiant de référence glibenclamide.

De même, l'effet analgésique se révélé très important pour l'olivier sauvage et cultivé, avec un effet légèrement élevé pour l'olivier sauvage.

Mots clés : screening phytochimique, *Olea europaea L.*, anti inflammatoire, effet analgésique, pouvoir hypoglycémiant.

Abstract :

The olive tree or *Olea europaea L.* is an inseparable entity of the Mediterranean peoples. This tree belongs to the large family oleaceae. Its leaves contain many constituents, in particular oleuropein and oleanic acid, giving them many pharmacological properties: hypoglycemic, hypocholesterolemic, antihypertensive, anti-inflammatory, analgesic.

This work comes within the framework of valorization of *Olea europaea L.* leaves, which are widely used in traditional medicine. For this we carried out the extraction of the different compounds of the sheet using a Soxhlet extractor and the preparation of the different extracts (infused, methanolic extract); as well as the characterization of these by phytochemical tests; and lastly the study of their biological activities (anti-inflammatory, anti-spasmodic, hypoglycemic).

The phytochemical screening results of the methanolic and aqueous extract of wild and cultivated olive leaves indicate the richness of the two subspecies in : tannins, flavonoids, anthocyanins, saponins).

The biological activities of both subspecies (cultivated and wild) are very acceptable in comparison with the reference products.

The results of the anti-inflammatory activity revealed a highly significant inhibitory effect of the order of 79.02% for the wild olive and 67.21% for the cultivated olive.

The study of the hypoglycemic ability confirmed the powerful properties that the cultivated and wild olive extracts possess after comparison with a reference hypoglycemic agent glibenclamide.

Similarly, the analgesic effect is very important for wild and cultivated olive trees, with a slightly elevated effect for wild olive trees.

Keywords : phytochemical tests ; *Olea europaea L.* ; anti inflammatory ; analgesic effect ; hypoglycemic ability.