



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET

MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

**Etude de l'impact d'extrait de feuilles d'olivier
algérien sur le diabète type II**

Présenté par: BELIMI Asma et LAMOUDI Sara

Devant le jury composé de:

Présidente : MEHELLOU Zineb

M.A.A,

Université EL-Oued

Examinatrice : TOUMI Ikram

M.C.A,

Université EL-Oued

Promoteur : TLILI Mohammed Laid

M.C.B,

Université EL-Oued

Année universitaire: 2020/2021



N° d'ordre :

N° de série :

Remerciements

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

*Nous tenons à remercier très chaleureusement Monsieur **TLILI MOHAMMED LAID.**, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de diriger ce travail . Les conseils qu'il nous a prodigué, la patience, la confiance qu'il nous a témoignés ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à Madame **MEHELLOU ZINEB** pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à Madame **TOUMI IKRAM** d'avoir accepter d'évaluer ce travail.*

Nous remercions également le personnel de laboratoire pédagogique de la biochimie de l'Université Echahid Hamma lakhder-El oued .

Nous voulons aussi témoigner notre reconnaissance et exprimer toute notre gratitude à nos enseignants qui ont participé pour une grande part dans notre formation.

A nos collègues et nos amis pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble. Enfin, nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*Aux personnes les plus chères au monde, à **mes adorables parents***

la raison de ce que je suis devenu aujourd'hui

merci pour votre grand et continuuel soutien

merci d'être toujours à mes côtés.

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 **mes frères et sœurs**, 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 mes adorables **cousins***

*A mon binôme **Sara***

*A tous **mes amis***

*A tous **les enseignants** qui ont contribué à ma formation*

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

Asma

Dédicaces

*Je commence ma dédicace au nom du Dieu et le salut sur Mohamed le
messager de Dieu*

Je dédie ce modeste travail à

*Mes chers parents **MOHAMED et NAIMA**, aucune dédicace ne saurait
exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les
sacrifices que tu as consentis pour me permettre de suivre mes études dans
les meilleures conditions possibles sans avoir cessé de m'encourager tout au
long de mes années d'études.*

Que dieu t'accorde une longue vie.

*Mon grand-père **ABDE ALRAHMANE** Que Dieu lui fasse miséricorde et lui
pardonne et habite dans son vaste paradis et ma grande mère **OUM ELKHIRE**
je vous souhaite une longue vie et une bonne santé.*

*Mon grand-père **ALI** Que Dieu lui fasse miséricorde et lui pardonne et habite
dans son vaste paradis et ma grande mère **DJEMAA** je vous souhaite une
longue vie et une bonne santé.*

*Mon frère **HAMZA** et mes belles sœurs **RADJA, KARIMA** et **MANEL** qui
m'ont soutenue moralement.*

*Mon cher fiancé, **ASSIL**, qui m'a soutenu tout au long de cette année et
encouragée durant mon cycle universitaire.*

*A mon binôme **ASMA***

*Ma cousine **AFAF** pour leur soutien.*

*A toute **ma famille** pour leur soutien et leurs encouragements*

*A Tous mes amis « **SAFA, AMIRA, ASMA, NARDJESS, RANIA, ABIR,
HOUDA, DALILA.** »*

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

*Je dédie ce modeste travail à toute personne ayant contribué de près ou de
loin à la réalisation de ce mémoire.*

SARA

Liste des tableaux

Numéro	Titres	Page
Tableau 01	Cycle végétatif de l'olivier	12
Tableau 2	Principales variétés d'oliviers cultivées en Algérie	15
Tableau 3	Composition chimique global des feuilles d'olivier.....	18
Tableau 4	Structures chimiques des composés phénoliques les plus abondants des feuilles d'olivier	19
Tableau 5	Equipements utilisés lors de l'expérimentation	25
Tableau 6	Produits chimique utilisés lors de l'expérimentation	25
Tableau 7	Résultats du Screening phytochimique	35
Tableau 8	Résultats de la teneur totale en phénols et flavonoïdes	37

Liste des figures

Numéro	Titres	Page
Figure 1	Distribution du diabète dans le monde	04
Figure 2	Carte du monde oléicole.....	13
Figure 3	Carte oléicole d'Algérie	14
Figure 4	Description morphologique de la variété sigoise.....	16
Figure 5	Feuilles d'olivier.....	17
Figure 06	Feuilles d'olivier de la variété sigoise après séchage.....	24
Figure 07	Préparation de l'extrait queux.....	26
Figure 08	Schéma du protocole de préparation de l'extrait aqueux.....	27
Figure 09	Mesure de la glycémie d'un participant avec un glucomètre à partir d'une piqure au niveau du doigt.....	34
Figure 10	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des phénols totaux.....	36
Figure 11	Courbe d'étalonnage de rutine pour le dosage des flavonoïdes.....	36
Figure 12	Résultats de concentrations inhibitrices 50 % de DPPH de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux.....	38
Figure 13	Courbe d'étalonnage représentant les densités optiques de l'extrait aqueux de la FRAP.....	40
Figure 14	Résultats de l'absorbance 0.5 de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux.....	40
Figure 15	Résultats de glycémie des volontaires diabétiques et sains.....	41
Figure 16	Valeurs moyennes de l'urée des volontaires diabétiques et sains.....	43
Figure 17	Valeurs moyennes de la créatinine des volontaires diabétiques et sains.....	43
Figure 18	Valeurs moyennes du cholestérol total des volontaires diabétiques et sains...	45
Figure 19	Valeurs moyennes du cholestérol HDL-c des volontaires diabétiques et sains...	45
Figure 20	Valeurs moyennes du cholestérol LDL-c des volontaires diabétiques et sains.	45
Figure 21	Valeurs moyennes des triglycérides des volontaires diabétiques et sains.....	46
Figure 22	Valeurs moyennes du calcémie des volontaires diabétiques et sains.....	47

Liste des abréviations

°C	Degré Celsius.
ABS	Absorbance
ADA	American Diabète Association
Ca ⁺²	calcium
COI	Conseil oléicole international
DNID	Diabète non insulino-dépendant
DPPH	Diphényl picryl hydrazyl
ENTRED	chantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
GLUT4	Transporteur de glucose 4
GSH	Glutathion
HDL-c	Lipoprotéine de haute densité
HTA	L'hypertension artérielle
I%	Pourcentage de l'activité anti-radicalaire
IDF	international diabète fédération
IMC	indice de masse corporelle
ITAF	Institut Technique des Arbres Fruitiers
ITAFV	Institut technique de l'arboriculture fruitière et de la vigne
J-C	Avant Jésus-Christ
LDL-c	Lipoprotéine de basse densité
MDA	Malondialdéhyde érythrocytaire
OGTT	test oral de tolérance au glucose
OMS	l'organisation mondiale de la santé
TC	Cholestérol total
TG	Triglycérides
UV	Ultraviolette
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

Titres	Page
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Sommaire	
Introduction	1
Partie 01 : Etude bibliographique	
Chapitre I. Généralités sur le diabète	
1. Epidémiologie	3
2. Diagnostique.....	4
3. Classification.....	5
3.1. Diabète type 1.....	5
3.2. Diabète gestationnel.....	5
3.3. Diabète type 2.....	6
3.3.1. Physiopathologie du diabète de type 2.....	6
3.3.1.1. Insuffisance pancréatique.....	7
3.3.1.2. Résistance à l'insuline.....	7
3.3.2.facteurs de risque.....	8
3.3.2.1. Hypertension artérielle (HTA).....	8
3.3.2.2. Grossesse	8
3.3.2.3. Héritéité	8
3.3.2.4. Obésité androïde	8
3.3.2.5. Stress	9
3.3.2.6. Sédentarité	9
3.3.2.7. Tabagisme.....	9
3.3.3. Complications du diabète sucré.....	9
3.3.3.1. Complications aiguës.....	10
3.3.3.2. Complications chronique.....	10
Chapitre II. Généralités sur l'olivier	
1. Taxonomie de l'olivier.....	11
2. Cycle végétatif.....	12
3. Répartition d'oléiculture dans le monde.....	13
4.superficies oléicoles cultivées dans l'Algérie.....	13
5. Principales variétés d'oliviers en Algérie.....	14
6. Description de la variété sigoise	15
7. Description botanique des feuilles	16
8. Composition chimique des feuilles d'Olea europaea	17
8.1. Composition chimique globale	17
8.2. Composition des feuilles d'olivier en composés phénoliques.....	18
9. Vertus thérapeutique des feuilles d'olivier	20
9.1. Utilisations traditionnelles	20

9.2. Propriétés pharmacologiques des extraits de feuilles de l'olivier	21
Partie 02: Etude Expérimentale	
Chapitre I. Matériel et méthodes	
1. Matériel	24
1.1. Matériel Végétale	24
1.2. Matériel de Laboratoire	24
1.2.1. équipements	24
1.2.2. Produits chimiques	25
2. Méthodes	26
2 .1. Préparation de l'extrait aqueux	26
2 .2. Screening phytochimique	27
2 .2.1.Saponosides.....	27
2 .2.2. tanins	27
2 .2.3.Flavonoïdes	28
2 .2.4.Alcaloïdes	28
2 .2.5.Stérols et triterpènes (Test de Lieberman-Burchardt)	28
2 .2.6.Composés réducteurs	28
2 .2.7.Quinones libres	28
2 .2.8.Terpénoïdes (Test de Slakowski)	28
2 .2.9.Anthocyanes (Leucoanthocyanes).....	29
2.3. Analyses quantitatives	29
2.3.1. Dosage de polyphénols totaux	29
2.3.2. Dosage de flavonoïdes	29
2.4. Tests des activités biologiques de l'extrait de feuilles d'olivier.....	30
2.4.1. Activité antioxydante	30
2.4.1.1.Test de piégeage du radical DPPH.....	30
2.4.1.2. Test de FRAP.....	31
2.4.2. Activé hypoglycémiant	31
2.4.2.1. Critères d'intégration.....	32
2.4.2.2. Critères d'exclusion	32
2.4.2.3.Mode opératoire	32
2.5.Analyse statistique	34
Chapitre II. Résultats et discussion	
1. Screening phytochimique	35
2. dosage des polyphénols et des flavonoïdes totaux	36
3. Evaluation biologique.....	38
3.1. Activité antioxydante	38
3.1.1. Test de piégeage du radical DPPH.....	38
3 .1.2. Test de FRAP	40
3.2. activité hypoglycémiant	41
3.2.1. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur la glycémie.....	41
3.2.2. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le bilan rénal	43
3.2.3. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le profile lipidique	45
3.2.4. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le calcémie.....	47

Conclusion	49
Références bibliographiques	51

Introduction

Le diabète sucré est une maladie chronique endocrinienne, est devenu un problème de santé publique (**Haribabu et al., 2013**). Des données récentes révèlent qu'il y'a environ plus de 150 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait doubler d'ici 2025 (**Tanko et al., 2008**), c'est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie résultante d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline, ou de ces deux anomalies associées (**Hajzadeh et al., 2011**).

L'épidémie du diabète engendre des dépenses financières majeures pour les individus et pour la société, du fait de la maladie et surtout de ses graves complications. La diminution du pouvoir d'achat des populations, le coût des médicaments et leurs effets secondaires non négligeables, qui dans de nombreux cas, sont plus graves que les troubles de la maladie elle-même et enfin la méfiance vis-à-vis des produits de synthèse, ont fait que les populations du tiers monde (comme l' Algérie) et même ceux des pays développés utilisent encore des plantes médicinales comme alternative thérapeutique, en particulier pour le diabète de type II (**Marles et Fransworth, 1995 ; Perez et al., 1998 ; OMS, 2002 ; Grimaldi, 2005**).

La phytothérapie est découverte d'un nombre important d'extraits de plantes antidiabétiques. L'utilisation des plantes est une pratique courante dans le monde. Aujourd'hui plus de 800 plantes ont été identifiées et étudiées comme traitement potentiel du diabète de type II. Les principaux principes actifs isolés et identifiés comme antidiabétiques sont : Les flavonoïdes, les mucilages, les polyphénols, les triterpénoïdes, les alcaloïdes, tanins (**Marles et Fransworth, 1995 ; Perez et al., 1998 ; Wang et Ng ,1999**).

Feuilles d'olivier (*Olea europea*) ont été largement utilisées en traitement traditionnel dans les pays européens et méditerranéens. Ils ont été utilisés dans l'alimentation humaine sous forme d'extraits, de tisanes et de poudres et contiennent plusieurs composés potentiellement bioactifs pouvant avoir des propriétés antioxydantes, antihypertensives, anti-inflammatoires, hypoglycémiques et hypocholestérolémiantes (**El et Karakaya, 2009**). Le thé à la feuille d'olive et à mâcher les feuilles d'olivier sont des remèdes populaires pour le traitement du diabète (**Visioli et al., 2002**).

Le but de notre étude est d'évaluer l'effet l'infusion des feuilles d'olivier sur le diabète de type 2. L'étude est un essai clinique mené pour atteindre les objectifs de la recherche. Cette étude a été menée sur 5 adultes atteints de diabète de type 2 et 5 adultes en bonne santé (5 hommes et 5 femmes), qui ont été enrôlés selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

Cette étude a été divisée en deux parties ; Dans la première partie, nous présentons une synthèse bibliographique qui regroupe deux chapitres dont le premier concerne la maladie de diabète. Le deuxième chapitre est consacré aux études botaniques, chimiques et pharmacologiques d'*Olea europaea* L.

La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisées dans ce travail qui porte sur :

- Préparation de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier ;
- Les tests phytochimiques de feuilles de la plante ;
- Dosage des phénols et flavonoïdes totaux ;
- Une étude de l'activité antioxydante de l'extrait de cette plante, par deux méthodes, la réduction de fer et le piégeage du radical libre DPPH ;
- Evaluation d'activité hypoglycémiant de *Olea europaea*, et détermination de l'effet de cette plante sur le bilan lipidique, le bilan rénal et le bilan calcique.

Dans le dernier chapitre, nous présenterons les résultats obtenus et leur discussion.

Partie 01 :

Etude bibliographique

Chapitre I.

Généralités sur le diabète

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe, dans un véritable syndrome, plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie diabétique mais celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat (**Michel R, 2001**).

L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. Cette augmentation résulte d'un défaut de l'utilisation de l'insuline par l'organisme ou d'une carence de production de cette même hormone qui a un rôle de faire passer le glucose du sang vers les cellules des tissus de l'organisme ou il est transformé en énergie nécessaire au bon fonctionnement des muscles et des tissus (**ADA, 2010**).

1. Epidémiologie

Le diabète émerge rapidement comme l'une des plus grandes catastrophes sanitaires, il représente un coût financier important en raison du taux élevé des complications dégénératives et cardiovasculaires (**Arbouche et al., 2012**). Les estimations actuelles comptent en 2007, sur une population de 246 millions, 5,9% diabétiques âgés entre 20-79 ans dont plus de 70% vivent dans les pays émergents (**Arbouche et al., 2012**). Selon l'Organisation internationale du diabète (IDF) en 2010, 6% de la population mondiale souffre du diabète et en 2012, 371 millions de personnes diabétiques dans le monde (**Figure 1**). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence augmenterait de 4,0% de personnes atteintes dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025 (**Kebieche, 2009**).

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale (**Arbouche, et al., 2012**). Chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de leurs complications. L'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (**Kebieche, 2009**).

On assiste en Algérie et en Maghreb à une véritable transition épidémiologique avec une augmentation croissante des maladies chroniques non transmissibles comme le diabète, les cancers ou les maladies cardiovasculaires. Le diabète s'est décalé d'une génération et touche maintenant les personnes d'âge actif surtout dans les pays en voie de développement

(Arbouche, et al., 2012). Selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques, l'Algérie compte 2 millions de diabétiques, de tous types confondus (Salemi, 2010).

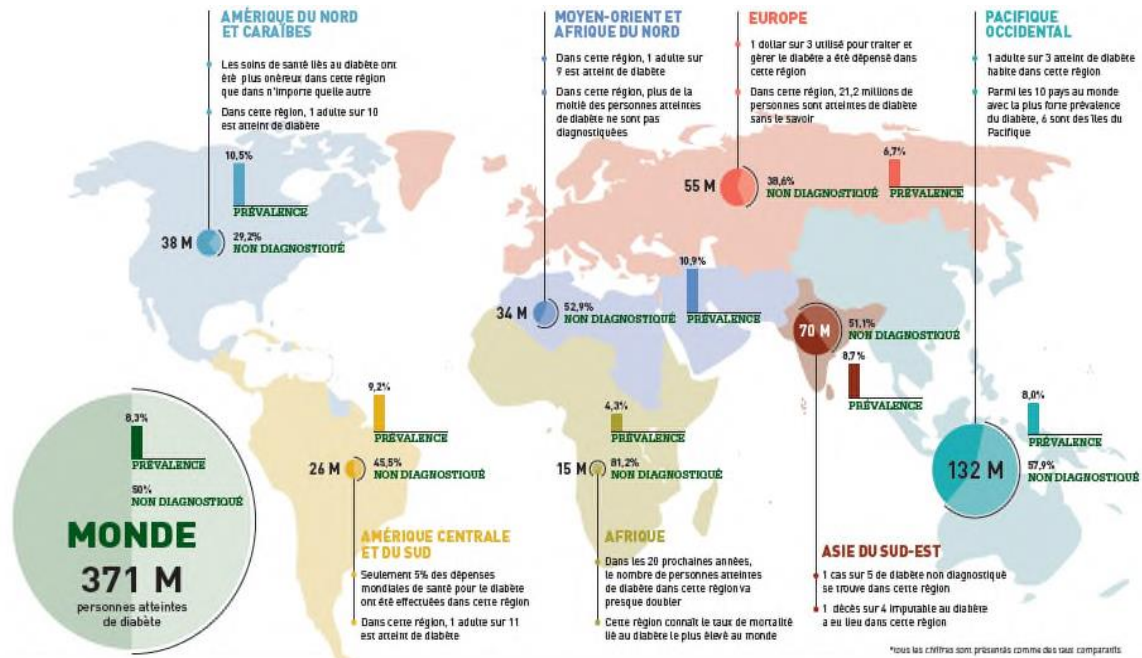


Figure 1 : Distribution du diabète dans le monde (International Diabetes Federation, 2012)

2. Diagnostique

Le diagnostic de diabète chez un sujet asymptomatique ne doit jamais être établi sur la base d'une seule valeur glycémique anormale. Pour la personne asymptomatique, au moins un résultat de test de glycémie additionnel avec une valeur dans la gamme diabétique est essentiel, à jeun, à partir d'un échantillon aléatoire (occasionnel) ou du test oral de tolérance au glucose (OGTT). Si ces échantillons ne parviennent pas à confirmer le diagnostic de diabète sucré, une surveillance avec des tests périodiques jusqu'à ce que la situation diagnostique devienne claire est recommandée (WHO, 1999 ; Tripathi et Srivastava, 2006).

Les critères de diagnostic du diabète sucré sont les suivants : symptômes du diabète plus des concentrations de glucose sanguin aléatoires supérieures à 11,1 mmol / l (supérieures à 200 mg / dl), glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol / l (supérieure à 126 mg / dl) (6,1 mmol l1 (110 mg dl-1) pour le sang total) ou glycémie plasmatique supérieure à 11,1 mmol / l (supérieure à 200 mg / l) dl) lors d'un test oral de tolérance au glucose. Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8 heures (ADA, 2010).

Bien qu'il existe une forte corrélation entre l'élévation du glucose plasmatique et de l'hémoglobine glyquée, la relation entre le glucose plasmatique à jeun et l'hémoglobine chez les individus présentant une tolérance normale au glucose ou une légère intolérance au glucose est moins claire et n'est pas universellement standardisée (**Tripathi et Srivastava, 2006 ; ADA, 2010**).

3. Classification

La classification du diabète a évolué au cours des 50 dernières années. En effet, en 1980, l'OMS considérait, comme la plupart des cliniciens, qu'il y avait deux classes principales de diabète, le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I et le diabète non insulino-dépendant ou de type II; des « diabètes d'autres types » et le diabète gestationnel étant aussi reconnus (**WHO, 1980**).

3.1. Diabète type 1

Autrement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est une maladie majoritairement auto-immune (90% des cas). Elle est le résultat de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Dans de cas rares, ce type de diabète est considéré comme étant idiopathique, où les causes restent encore inconnues. La destruction des cellules β conduit à une carence quasi complète de l'insuline et par conséquent, une élévation de la glycémie sanguine. Lorsque cette hyperglycémie se manifeste cliniquement, près de 80 % des cellules β sont ravagées (**Pirot et al., 2008**).

C'est une maladie silencieuse qui débute souvent vers le jeune âge (enfance ou adolescence) et se manifeste la plupart du temps vers la vingtaine. Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine (**Torpy et al., 2007**). Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie (injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes.

3.2. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par l'apparition ou la reconnaissance de l'intolérance au glucose observée au cours de la grossesse. Ce diabète, présent dans 2 à 4% des grossesses, peut parfois avoir des conséquences néfastes aussi bien sur le bébé que sur la mère (**WHO, 1999**).

3.3. Diabète type 2

Le diabète type 2, anciennement nommé Diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie hétérogène, non auto-immune (**Buysschaert, 2006 ; Perlemuter *et al.*, 2000**). Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline aboutissant à une élévation chronique de la glycémie (hyperglycémie) liée à deux anomalies interdépendantes, l'insulino-résistance et l'insulino-déficience (**Bories, 2012 ; Kebieche, 2009**).

Cette hyperglycémie s'accompagne par différents symptômes ; polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel (**Bessire, 2000; Kebieche, 2009**).

Le DNID est asymptomatique pendant de nombreuses années, près de 50% des cas ne sont pas diagnostiqués. Il débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95% des diabètes (**Arbouche *et al.*, 2012**). En effet, la prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité (**Kebieche, 2009**).

Le diabète est une maladie très répandue, dont la prévalence est importante, concerne principalement le diabète de type 2 qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabétiques (**Villar et Zaoui, 2010**). En Algérie, le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles (**Boudiba et Zerguini, 2008**).

3.3.1. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas endocrine, et une diminution de la sensibilité tissulaire principalement des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie aux effets de l'insuline, ce qui se traduit par une Insulinorésistance (**WHO, 1999**).

Cette pathologie comporte une importante prédisposition génétique. Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion inappropriée de glucagon, ainsi qu'une diminution de

l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline (**Kimmel et Inzucchi, 2005**).

3.3.1.1. Insuffisance pancréatique

Au bout de 10 à 20 ans d'intolérance au glucose, le patient devient diabétique. Le pancréas n'arrive plus à fournir la demande en insuline. La sollicitation excessive du pancréas par l'hyperglycémie entraîne son usure prématurée. Ainsi, les cellules β du pancréas endocrine ne peuvent plus assurer une production suffisante d'insuline. La baisse d'activité des cellules β est quantitative et qualitative. Lors d'une injection intraveineuse de glucose, il y a absence du pic précoce d'insuline. Cette absence de pic est préjudiciable pour le patient car il joue un rôle majeur dans la tolérance postprandiale au glucose. Une baisse d'insulino-sécrétion à tous stimuli est observée même si l'insulinémie basale reste identique. L'insuline réellement active ne représente que 50% de l'insulinémie alors qu'elle est de 80% chez un patient non diabétique (**Pinget, 2002**).

3.3.1.2. Résistance à l'insuline :

L'insuline produit tout un éventail d'effets biologiques sur les processus métaboliques et mitogéniques. Cependant, le terme de résistance à l'insuline se traduit par une diminution de l'effet de l'insuline sur les tissus insuline-sensibles (tissu musculaire, tissu adipeux, foie). La résistance à l'insuline est donc un état physiopathologique dans lequel les niveaux normaux ou élevés d'insuline produisent des effets biologiques atténués. Les principales manifestations cliniques de la résistance à l'insuline sont l'hyperinsulinémie résultant de la surproduction de l'insuline par les cellules β -pancréatiques dans le but de contenir l'hyperglycémie, et l'intolérance au glucose qui est caractérisée par un taux élevé du glucose dans le sang suite à un repas, mais par des concentrations plasmatiques normales du glucose à jeun (**Ashcroft et Rorsman, 2012**).

En fait, une diète hypercalorique associée à un manque d'exercice physique et à l'obésité peut conduire à un état de résistance à l'insuline (**Brothers et al., 2010**). La résistance à l'insuline est considérée comme un état pré-diabétique quand le diabète de type 2 représente l'étape subséquente où la sécrétion exagérée d'insuline ne parvient plus à maintenir une glycémie normale.

3.3.2. Les facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risques qui sont souvent associés au diabète de type 2 et qui doivent également être pris en charge (**Slama, 2000**), parmi ces facteurs :

3.3.2.1. Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension est au contraire dans l'immense majorité des cas une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. L'association HTA et diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. Les objectifs sont une tension artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Il n'y a pas de traitement préférentiel de cette HTA en sachant qu'il faut tenir compte des effets des anti-hypertenseurs chez les diabétiques (**Bessire, 2000 ; Grimaldi, 2000**).

3.3.2.2. Grossesse

Un diabète gestationnel peut se révéler dès les 24^{èmes} semaines de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes et disparaît en général après la grossesse (**Mouraux et Dorchy, 2005**). Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de diabète de type 2. Chez la mère, au même titre que la naissance d'enfant de plus de 4 Kg. De façon plus inquiétante, on constate que des enfants nés de mère ayant souffert de diabète gestationnel ont un risque plus élevés d'obésité et de diabète de type 2 (**Grimaldi, 2000**).

3.3.2.3. Hérité

Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu, le diabète de type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminée par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant à une altération de la production et /ou de l'action de l'insuline (**Slama, 2000**). Cependant, en dehors du cas particulier du MODY, ces gènes ne sont pas encore identifiés avec exactitude, bien que certains d'entre eux aient fait l'objet de recherche approfondies (**Mouraux et Dorchy, 2005**).

3.3.2.4. Obésité androïde

Il est connu depuis longtemps comme facteur de risque qui est associée au diabète type 2 (**Lezoul, 2007**). L'étude ENTRED, estime que la prévalence du diabète croît avec l'indice de masse corporelle (IMC), 20% des diabétiques sont de corpulence normale (IMC <

25kg/m²), 39% sont en surpoids (25kg/m² <IMC< 29kg/m²) et 41% sont obèses (IMC ≥ 30kg/m²). L'IMC moyen des personnes diabétiques est de 29.5kg/m² (**Bories, 2012**).

3.3.2.5. Stress

Le stress psychologique libère des « hormones de stress » ; glucagon catécholamines, hormone de croissance et cortisol qui ont pour effet d'augmenter la glycémie. Il s'agit en général d'un diabète qui commence avec des glycémies certes élevées, mais n'entraînant ni les symptômes, ni la découverte de sa présence (**Grimaldi, 2000**).

3.3.2.6. Sédentarité

De nombreuses études s'intéressant sélectivement à l'activité physique et au retentissement des modifications du style de vie sur le risque de survenue du diabète type 2, l'activité physique régulière et modérée associée à un régime hypocalorique et pauvre en graisse permet de diminuer le risque de développer un diabète chez des sujets à risque (surcharge pondérale, antécédents familiaux, intolérance aux hydrates de carbone). Chez les patients diabétiques, l'activité physique permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique, et de diminuer la mortalité globale et cardiovasculaire (**Sylvain, 2004 ; Sanz et al., 2010**).

3.3.2.7. Tabagisme

Les personnes atteintes de diabète, notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme accentue le risque de maladies cardiovasculaires et aggrave les complications du diabète telles que la néphropathie ou la rétinopathie. De plus, au cours des dernières décennies, des données scientifiques ont fait leur apparition suggérant un lien entre le tabagisme et le développement du diabète de type 2 (**Ko et Cockram, 2005**). C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un diabète type 2 (**Lezoul, 2007**).

3.3.3. Complications du diabète sucré

Le diabète prédispose les patients à des infections opportunistes, des pathologies vasculaires et neurales. Basé sur sa physiopathologie, les complications du diabète sucré peuvent être aiguës ou chroniques (**Alves et al., 2012**).

3.3.3.1. Complications aiguës

Il existe trois complications métaboliques aiguës principales, l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique. Elles sont le plus souvent, la conséquence d'erreurs thérapeutiques ou d'un défaut de surveillance (**Orban et Ichai, 2008**).

3.3.3.2. Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète sucré affectent de nombreux systèmes d'organes et sont responsables de la plupart de la morbidité et de la mortalité associées à la maladie. Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories (**Tripathi and Srivastava, 2006**) :

- Les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique (**Michael et Fowler, 2008**).
- Les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation (**Monnier et Thuan, 2007**).

Chapitre II.

Généralités sur l'olivier

L'olivier se distingue des autres espèces fruitières par sa longévité pouvant donner des arbres plusieurs fois centenaires (**Loussert et Brousse, 1978**) ; lorsque le tronc disparaît, des rejets se développent à la base, qui donneront un nouvel arbre lui assurant ainsi cette réputation d'arbre immortel (**Amouretti et Comet, 1985**). Arbre de feuillage persistant, livré à lui-même, l'olivier présente une cime arrondie avec des rameaux étalés très nombreux, enchevêtrés les uns dans les autres, plus au moins épineux ou inermes. Dimensions et forme varient avec les conditions climatiques, l'exposition, la fertilité du sol et les variétés. La hauteur peut atteindre 12 à 15 m et le tronc est le plus souvent élancé (**Argenson et al., 1999**). Sa pérennité, où les rejets donneront des nouveaux arbres même si le tronc disparaît assurant ainsi cette réputation d'arbres immortels (**Amouretti et Comet, 1985**).

1. Taxonomie de l'olivier

L'olivier est classé par **Cronquist, (1981)** comme suit :

Régne : Plantae

Sous règne : Spermaphytes

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous classe : Scrophulariales

Famille : Oleaceae

Genre : Olea

Espèce : *Olea europaea* L.

L'olivier appartient à la famille des oléacées. Son genre, *Olea* se compose de 35 espèces (**cordiero et al., 2008**). Parmi lesquelles on trouve, *Olea europea* L. qui est la seule espèce qui produit des fruits consommables (**De casas et al., 2006**) avec deux sous espèces :

- ✓ *Olea oleaster* " oléastre" (*Olea europaea* subsp. *europaea* var. *sylvestris*) : qui se présente sous une forme spontanée comme un buisson épineux et à fruit ordinairement petit.
- ✓ *Olea sativa* " olivier cultivé" (*Olea europaea* subsp. *europaea* var. *sativa*) : il est constitué par un grand nombre de variétés améliorées, multipliées par bouturage ou par greffage (**Calado et Fausto, 1987**).

2. Cycle végétatif

L'olive est une culture bien adaptée aux conditions environnementales prévalant dans le bassin méditerranéen. Le cycle de développement de l'olivier, comme toute autre plante, est régi par les saisons. Après s'être endormi pendant l'hiver, au printemps cet arbre montre sa splendeur et commence à se réveiller de sa léthargie. Puis il entame son voyage à travers les étapes phénologiques, qui culmineront à l'automne avec l'arrivée des fruits (**Tableau 01**) (**Sebai et al.,2012**). .

Tableau 01 : Cycle végétatif de l'olivier (Argenson et al., 1999).

Phases végétatives	Période	Caractéristiques
Repos végétatif	Novembre-février	Le cycle commence par une période de dormance, qui s'étend sur près de quatre mois tout au long de la saison hivernale, cette période est appelée la période de dormance après la récolte, en raison de la basse température de la saison hivernale.
Induction florale	Février- mars	Puis commence la période d'induction de la floraison, lorsque l'olivier se réveille de son hibernation hivernale, et ici les nouvelles pousses commencent à pousser, en raison de l'augmentation des températures et des heures de lumière, car ces moments sont l'un des moments les plus attendus des agriculteurs.
Inflorescence et l'apparition de boutons floraux	Mars- avril	Commence alors la période de floraison et l'émergence des boutons floraux, au cours desquels les boutons sont différenciés en donnant de petits boutons ou des fleurs, tandis que les fleurs se développent et prennent une couleur blanc verdâtre à maturité.
Floraison	De mi-mai à mi-juin	Fleurs ouvertes et bien apparentes : pollinisation et fécondation .
Développement du fruits	Juillet	Grossissement des fruits puis durcissement du noyau à la mi-juillet (les olives sont vertes).
Croissance des fruits	Août- Septembre	Grossissement du fruit début de la lipogenèse (les olives sont vertes).
Début de maturation	De mi-Septembre à décembre	Récolte des variétés à olive de table de couleur vert au rouge violacé.
Maturation complète	Fin d'octobre à février	Fruits avec coloration uniforme, violette à noire pour les variétés à l'huile .

3. Répartition d'oléiculture dans le monde

Le bassin méditerranéen est considéré comme son lieu de prédilection avec près de 95% d'oliviers (**Benhayoun et Lazzeri, 2007**), mais cela n'empêche pas sa culture dans d'autres régions du monde. Aujourd'hui, l'olivier est cultivé dans toutes les régions du monde entre les latitudes 30° et 45°, des Amériques (Californie, Mexique, Brésil, Argentine, Chili), en Australie et jusqu'au Japon et en Chine (**Figure 2**) (**su et al.,2018**).



Figure 02 : Carte du monde oléicole (www.afidol.org)

- Les pays en vert foncé (Turquie, Espagne, Portugal, Maroc, Italie et la Grèce) sont les pays ayant la plus importante production d'olives et d'huile d'olive.
- Les pays en vert clair sont des pays fournisseurs mais pas autant que les précédents.
- Les pays en jaune sont les pays les moins productifs.

4.superficies oléicoles cultivées dans l'Algérie

C'est une activité héritée des temps anciens de la civilisation phénicienne, notamment en Algérie. Où la culture de l'olivier est l'une des cultures fruitières les plus répandues et représente plus de 50% du bosquet de l'arbre national. L'olivieraie occupe 45% du verger arboré, le nombre total d'arbres qu'il contient est de 32 millions d'arbres et il occupe 75% de la superficie agricole utile dans un conteneur, qui mesure environ 34739,080 pieds, et selon les informations du ministère de l'Agriculture, les superficies oléicoles en Algérie ont considérablement augmenté. De 170 mille hectares en 2000 à 487 mille hectares en 2017 (**Figure 3**) (**Oreggia et Marinelli, 2017**).

La culture de l'olivier se situe dans les régions montagneuses et est divisée en un certain nombre de régions, à savoir:

- Centre nord, qui comprend notamment Tizi Ouzou, Bouira et Bejaia avec 54,3% ;
- East Jijel, Skikda, Guelma et Mila avec 28,3% ;
- Ouest, qui occupe 17 % Tlemcen, Relizane, Sig et Mascara (Aggoun-Arhab, 2016).

La majorité des zones oléicoles sont situées dans les zones montagneuses et vallonnées couvrant une superficie de 195000 hectares (Khoumeri, 2009), ainsi que dans les plaines occidentales du pays (Mascara, Sig, Relizane, etc.) et dans des vallées comme Soumam. Ce domaine a considérablement augmenté avec la mise en place d'un programme national Développer la culture intensive de l'olivier dans les steppes, les régions pré-sahariennes et le Sahara (Messila, Biskra, Ghardaia, etc.) afin d'augmenter la production et de réduire les importations.

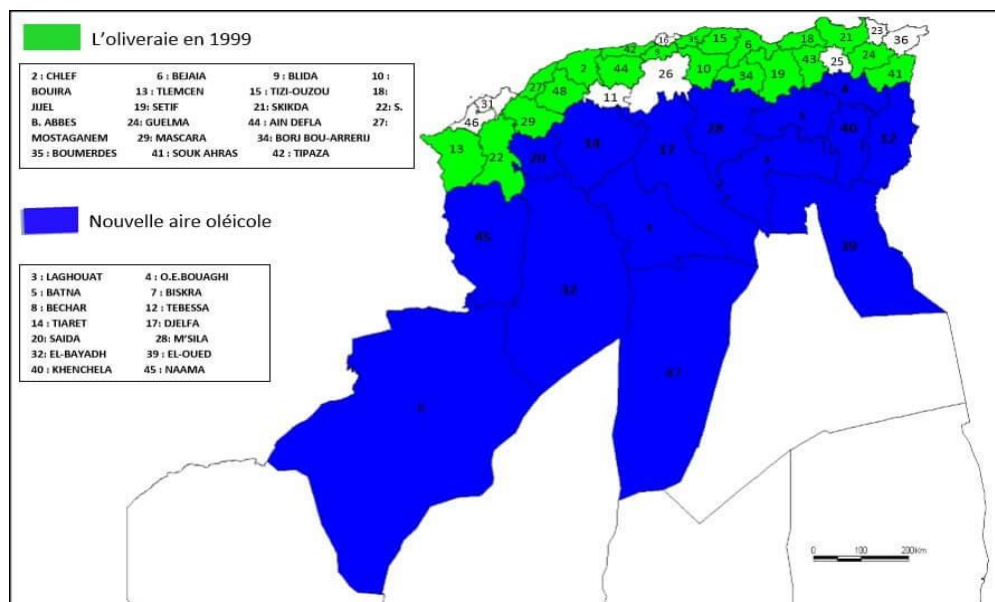


Figure 03 : Carte oléicole d'Algérie (Institut Technique des Arbres Fruitiers, 2008).

5. Principales variétés d'oliviers en Algérie

Le patrimoine variétal oléicole algérien est très riche, l'institut technique de l'arboriculture fruitière et de la vigne a répertorié 72 variétés autochtones dont 36 sont homologuées, le reste est en cours de réalisation. Les variétés d'oliviers les plus fréquentes en Algérie offrent la meilleure valorisation et cela concerne particulièrement les cultivars Adjera, Chemlal et Sigoise bénéficient d'une bonne appréciation qui occupent à eux seuls près de 400.000 hectares soit les 3/4 de l'oliveraie nationale (Tableau 02) (Mendil et Sebai, 2006).

Tableau 02 : Principales variétés d'oliviers cultivées en Algérie (Loussert et Brousse, 1978).

Variétés	Aire de culture	Importance	Destination	Observations
Sigoise	Ouest Algérien (Oranie, Tlemcen)	25%	Table + Huile	Très estimée pour la conservation et l'huilerie, rendement élevé en huile, variété autofertile.
Chemlal	Centre Algérien Kabylie	10%	Huile	Huile très appréciée. Résiste en culture sèche. Inconvénients : autostérile, floraison tardive.
Azeradj	Centre Algérien	15%	Table +Huile	Très bon pollinisateur de Chemlal
Bouchouk	Centre Algérien	2%	Table +Huile	Intéressante pour la région de Bougâa
Limli	Est Algérien	8%	Huile	Variété conseillée dans la région de jijel à Sidi-Aich

6. Description de la variété sigoise

Elle est utilisée pour la production d'olives de table et d'huile avec un rendement moyen de 18 % à 22%. C'est un arbre de vigueur moyenne, les feuilles sont longues, de largeur moyenne, elliptiques lancéolées, peu d'inflorescences de longueur moyenne. le fruit est ovoïde, légèrement asymétrique, a un sommet pointu et une base tronquée de couleur noire à pleine maturation, l'endocarpe est un sommet elliptique pointu avec du mucron à son extrémité et une base arrondie **(Figure 04) (Mendil et Sebai, 2006).**

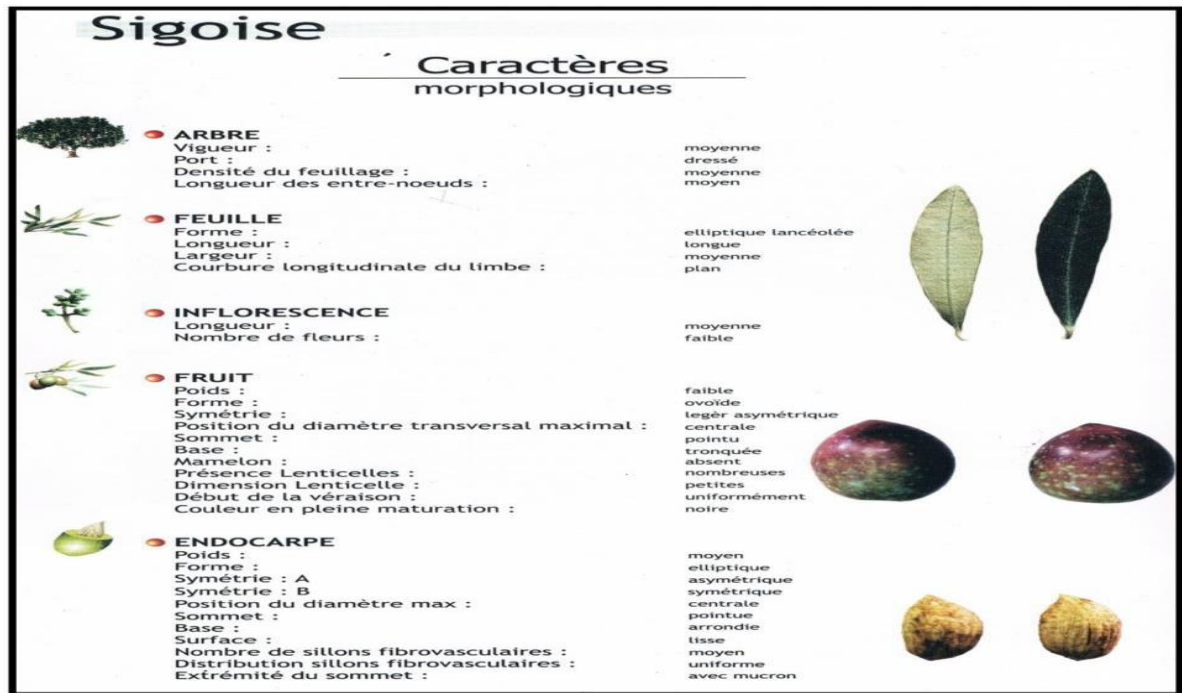


Figure 04 : Description morphologique de la variété Sigoise (ITAF, 2012).

7. Description botanique des feuilles

Les feuilles de l'olivier sont persistantes, avec une durée de vie moyenne de trois ans. Ils sont simples, lancéolés et pointus. Sur les brindilles, ils se font face et le cou est court. Les feuilles sont taillées avec des bords rotatifs. La face supérieure est vert foncé brillant, tandis que la face inférieure à un aspect argenté en raison de la purine. Les surfaces des feuilles exposées au soleil sont protégées par un teint vert foncé à texture vitreuse hydrofuge. Le dessous est lisse et contrôle l'écoulement de l'eau à travers un cheveu qui le recouvre comme un parapluie. En moyenne, les feuilles d'un olivier mesurent 2 à 8 cm de long, 0,5 à 1,5 cm de large. Les stomates sont presque couchés sur la face inférieure, situ en tricolore ; Ils protègent les feuilles de la perte d'eau et des rayons UV, et multiplient par trois l'efficacité de la surface des feuilles (**Figure 05**) (**Fernandez et al., 2012**).



Figure 05 : Feuilles d'olivier (www.plantes-et-sante.fr)

8. Composition chimique des feuilles d'*Olea europaea*

8.1. Composition chimique globale

La composition chimique des feuilles et brindilles varie en fonction de nombreux facteurs (variété, conditions climatiques, époque de prélèvement, proportion de bois, âge des plantations, etc..). Les feuilles fraîches d'olivier sont caractérisées par une matière sèche aux alentours de 50%, celle des feuilles sèches autour de 90% (**Civantos, 1983**).

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 le cellulose et l'hémicelluloses (**Martin-Garcia et al., 2006**).

La teneur en protéine est faible dans les feuilles d'olivier. La feuille d'olivier est riche en triterpènes, flavonoïdes, dont l'oleuropéoside et en phénols. Elle exerce des activités antioxydants, hypotensives, spasmolytiques, hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes et antiseptiques, outre les propriétés diurétiques pour lesquelles elle est utilisée sous forme de spécialité phytothérapeutique (**Zarzuelo et al., 1991 ; Gonzalez et al., 1992**).

Tableau 03 : Composition chimique global des feuilles d'olivier (**Boudhrioua *et al*, 2009**).

Composition (En %)	Dose (exprimé en g par 100 g)
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

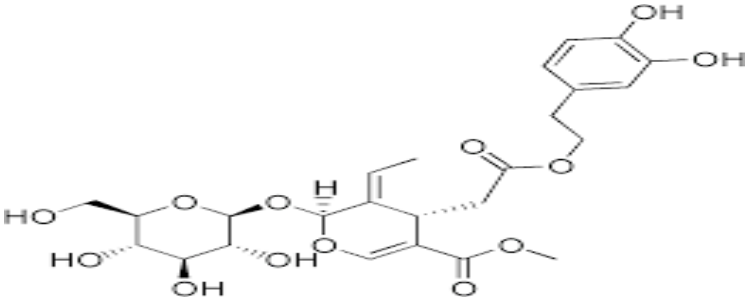
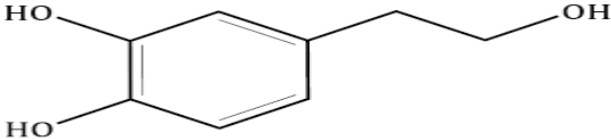
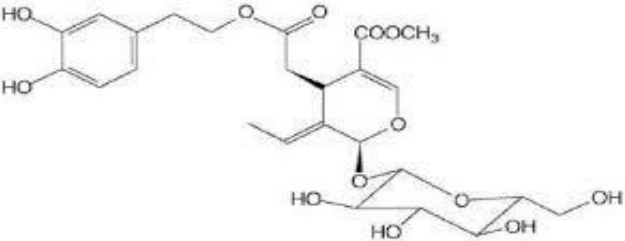
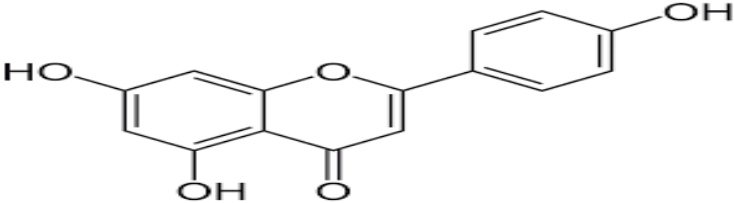
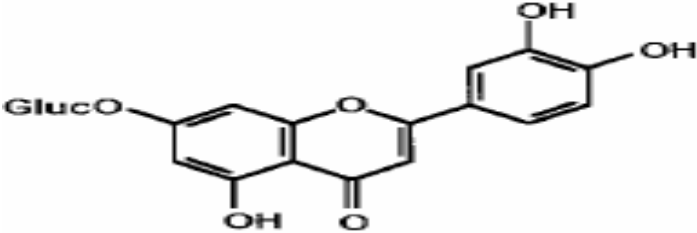
a. correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse fraîche des feuilles d'olivier.

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

8.2. Composition des feuilles d'olivier en composés phénoliques

Les phénols présents dans les feuilles d'olivier sont essentiellement l'hydroxytyrosol, tyrosol, catechine, acide caféique, acide vanillique, vanilline, rutine, lutéolin-7-glucoside, verbascoside, apigenin-7-glucoside, diosmetin-7-glucoside, oleuropéine, et la lutéoléine (**Tableau 04**) (**Benavente-Garcia *et al*, 2000**).

Tableau 04 : Structures chimiques des composés phénoliques les plus abondants des feuilles d'olivier (Benavente-Garcia *et al.*, 2000).

Composé phénolique	Structure chimique
Oleuropéine	
Hydroxytyrosol	
Verbascoside	
Apigenin-7-glucoside	
Lutéolin-7-glucoside	

9. Vertus thérapeutique des feuilles d'olivier

9.1. Utilisations traditionnelles

L'olivier est l'un des plus vieux arbres connus au monde à travers les âges, et il a été utilisé en phytothérapie car il a des capacités de guérison exceptionnelles. Au cours des siècles où l'homme a cultivé l'olivier, il a découvert de multiples pouvoirs de guérison et de préventions contre certaines maladies. Toutes les parties de l'arbre sont utilisées pour la guérison : Fruits, feuilles, fleurs, écorces et huile d'olive. Les nombreux bienfaits pour la santé de la feuille d'olivier sont connus depuis l'Antiquité.

Des études indiquent que boire du thé aux feuilles d'olivier est une méthode utilisée depuis des siècles par les cultures du Moyen-Orient pour traiter des affections telles que la toux, les maux de gorge, la cystite et la fièvre. De plus, les feuilles d'olivier ont été utilisées dans des compresses pour traiter les brûlures, les éruptions cutanées, les verrues et autres problèmes de peau. Ce matériel végétal pour le traitement de la fièvre (**Lee et al., 2009**). Ils ont été utilisés dans l'alimentation humaine sous forme d'extrait, de poudre et de tisane (**Karakaya, 2009**).

Les feuilles d'olivier sont utilisées pour un usage externe et est à croquer, car il est connu pour soulager les douleurs dentaires et traiter les lèvres gercées. Sous forme de décoction et de bain de bouche, il est utilisé pour traiter la stomatite, la gingivite et la glossite (maladies inflammatoires et / ou infectieuses de la langue).

Au terme de toutes ces utilisations traditionnelles, les scientifiques s'efforcent de prouver que les multiples bienfaits thérapeutiques de l'olivier résident non seulement dans l'huile d'olive, mais aussi dans les feuilles riches en "oleuropéine".

L'oleuropéine a des effets bénéfiques importants sur la santé humaine. Il est considéré comme un antioxydant (**Garcia et al., 2006**), antimicrobien (**Pereira et al., 2007**), antiviral (**Micol et al., 2005**), anti-inflammatoire (**Visioli et al., 1998**) et hypolipidémique (**Jemai et al., 2008**). L'oleuropéine a démontré des effets cardioprotecteurs (**Andreadou et al., 2006**) et des effets neuroprotecteurs (**Omar, 2010**). Des études *in vitro* ont montré que cette substance agit comme un composé antitumoral (**Hamdi et al., 2005**), comme l'aglycone oleuropéine qui présente le composé le plus efficace contre la viabilité des cellules cancéreuses du sein dans le cancer du sein féminin (**Menendez et al., 2007**). Il inhibe l'activité plaquettaire (**Andrikopoulos et al., 2002**) et peut moduler le métabolisme car il protège contre les problèmes d'obésité (**Bennani-Kabchi et al., 2000**).

9.2. Propriétés pharmacologiques des extraits de feuilles de l'olivier

Les composés phénoliques sont célèbres pour leurs rôles physiologiques très importants pour les animaux et les plantes en raison de leur structure, et ils sont largement utilisés en phytothérapie, où l'effet de nombreuses plantes médicinales est attribué en tout ou en partie aux composés phénoliques présents dans ces plantes. Ces substances ont des activités biologiques qui les rendent bénéfiques pour la santé humaine, et de nombreuses études indiquent que les polyphénols peuvent réduire le risque d'un certain nombre de maladies.

9.2.1. 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 (**Yeh et al., 2003 ; Bnouham et al., 2006**). 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 hypoglycémiante : 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 hypoglycémiante. 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 μ g/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 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**).

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**).

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

9.2.2. Activités hypotensives

Les propriétés hypotensives seraient dues en grande partie à l'oleuropéine (**Zarzuelo et al., 1991**). Cette action est également due à l'oléacine et l'acide oléanolique (**Hansen et al., 1996 ; Rodriguez-Rodriguez et al., 2007**).

D'après les travaux de **Hansen et al., (1996)** et **Somova et al., (2004)**, la pression artérielle baisse d'une manière statistiquement significative après trois mois de traitement. Cette évaluation chimique a été réalisée à l'aide d'un extrait aqueux de feuilles d'olivier, elle a été menée dans le service de cardiologie de l'Hôpital Militaire de Tunis en 1996.

Les études cliniques récentes de **Ghedira et al., (2008)** ont montrées qu'une dose de 500 mg de l'extrait de feuilles d'olivier, deux fois par jour, peut remplacer une dose de 12.5-25 mg en captopril, dans l'abaissement des tensions artérielles systoliques et diastoliques chez les patients hypertendus.

9.2.3. Activités hypocholestérolémiantes

L'action hypocholestérolémiante est associée à une diminution du cholestérol total (TC), cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C), des LDL oxydées et des triglycérides (TG) (**Jemai et al., 2008**).

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 cholestérol chez

les rats diabétiques ayant reçu de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol par rapport à un groupe témoin (**Vogel et al., 2015**).

9.2.4. Activités antioxydante

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**).

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**).

Plusieurs études ont décrit les effets thérapeutiques des feuilles d'olivier et de ses composés. Activités cardioprotectrices (**Janahmadi et al., 2014 ; Vogel et al., 2015**), activités anti-inflammatoires (**Diaz et al., 2000 ; Visioli et al., 1998**), activités antibactériennes (**Caturla et al., 2005 ; Pereira et al., 2007**), activité antifongique et antiparasitaire (**Khan et al., 2007**), activité antivirale (**Micol et al., 2005**), activités analgésiques (**Verdi et al., 2004**), activités anti acnéiques (**Poli, 1996**), activités sur les maladies neurodégénératives (**Scarmeas et al., 2009 ; Drouet, 2006**), Protection neurologique (**Lapraz et al., 2017**), action antiplaquettaire (**Singh et al., 2008**), Effet anti allergique (**Di Carlo et al., 1999**), activités gastro protectrices (**Hashmi et al., 2015**), stimulation thyroïdienne (**Al-Qarawi et al., 2002**) et effet sur la viabilité des cellules de cancer du sein chez la femme (**Menendez et al., 2007**).

Partie 02 :

Expérimentale

Chapitre I.

Matériel et méthodes

Cette étude a été au niveau du laboratoire pédagogique de la biochimie de l'Université Echahid Hamma lakhder, et l'institution publique pour la santé Guemar.

1. Matériel

1.1. Matériel Végétale

Les feuilles d'*Olea europaea* L. de la variété Sigoise ont été collectées au mois de décembre 2020, dans une ferme à Sidi Aoun, région située à l'est de la wilaya d'El-Oued. La récolte des petites et moyennes feuilles a été effectuée dans l'après-midi. Les feuilles sont séchées à l'air libre, à l'abri de la lumière et à une température ambiante pendant 8 jours.



Figure 06 : Feuilles d'olivier de la variété sigoise après séchage

● Conditions climatiques et géographiques de la zone de collecte de feuilles

La commune de Sidi Aoun est située au centre de la wilaya d'El-Oued, à environ 19.6 kilomètres de celle-ci, avec une Longitude de 6°54',306 E, Latitude de 33°32',484 N et une Altitude de 45 m. Le climat à Sidi Aoun est aride, la température annuelle moyenne est de 21.9°C et les précipitations sont en moyenne de 132.5 mm (**Meteoconsult.fr**).

1.2. Matériel de Laboratoire

1.2.1. équipements

Les équipements utilisés sont regroupés dans le tableau 05.

Tableau 05 : Equipements utilisés lors de l'expérimentation

Étuve	Erlenmeyer
Balance de précision	Eprouvette graduée
Plaque chauffante	Tubes à essai en verre + support
Rota vapeur	Pipette graduée
Micropipettes	Pissette
Cuves	Spatule
Bécher	Spectrophotomètre UV-Vis
Glucomètre	

1.2.2. Produits chimiques

Le tableau 06, montre la liste des produits chimique utilisé dans le laboratoire

Tableau 06 : Les produits chimique utilisés lors de l'expérimentation

Acide chlorhydrique	Liqueur de Fehling
chlorure ferrique	Folin-Ciocalteu
Copeaux de Magnésium	bicarbonate de sodium
Alcool chlorhydrique	L'acide gallique
Alcool iso-amylque	AlCl ₃
FeCl ₃ (à 5%)	Méthanol
NH ₄ OH	Acide ascorbique
NaOH	DPPH
Anhydride acétique	Ferricyanide de potassium
Acide sulfurique	Eau distillé
Chloroforme	La rutine
tampon phosphate de sodium (pH 6.6)	BOUCHARDAT (réactif iodo-ioduré)
Acide trichloracétique (TCA)	DRAGENDORFF (réactif à l'iodobismutate de potassium)
anhydride acétique (C ₄ H ₆ O ₃)	ferricyanure de potassium (K ₃ [Fe(CN) ₆])

2 . Méthodes :

2 .1. Préparation de l'extrait aqueux :

10g de feuilles sèches sont versées dans 500 ml d'eau bouillante , et laissez bouillir 10 minutes , Ensuite, l'extrait est laissé tremper pendant une heure jusqu'à ce qu'il refroidisse et à la fin il est filtré (**Almutairi et al.,2017**).



Figure 07 : Préparation de l'extrait aqueux

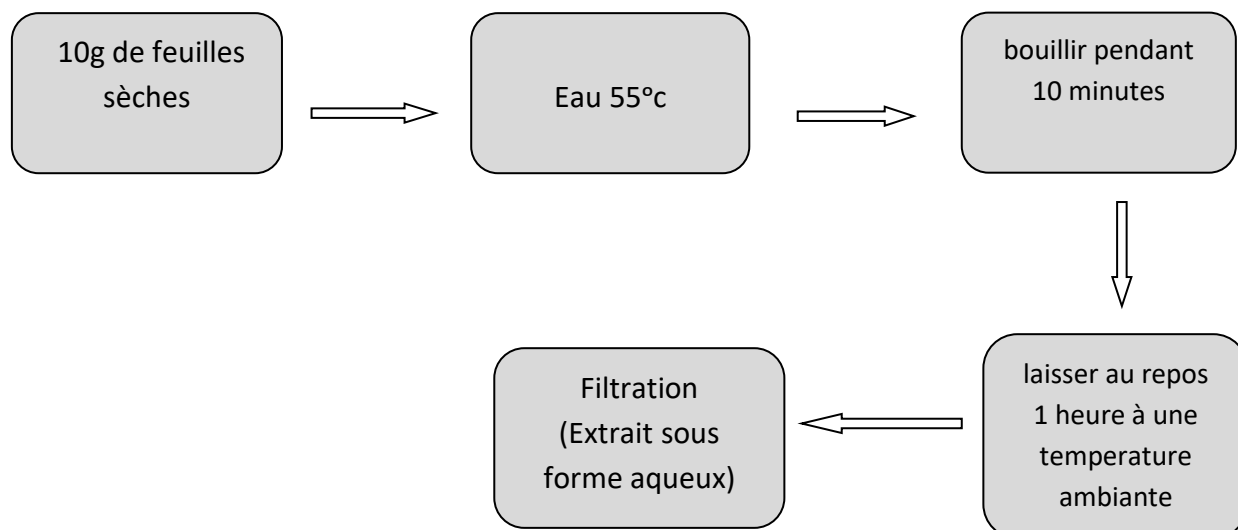


Figure 08 : Schéma du protocole de préparation de l'extrait aqueux

2.2. Screening phytochimique

Les tests phytochimiques qualitatifs qui ont été réalisés sur l'extrait aqueux de feuilles d'olivier de la variété sigoise, permettent de détecter les différentes familles des métabolites secondaires qui y sont présents à travers un ensemble de réactions chimiques, de réactions de coloration ou de précipitation par des réactifs chimiques spécifiques réalisée sur l'extrait. Ce sont des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques.

Les groupes photochimiques sont nombreux, mais on peut citer les principaux : les alcaloïdes, les polyphénols (flavonoïdes, anthocyanes, tannins), les saponosides, les stéroïdes, les coumarines et les terpènes (**Himour *et al.*, 2016**).

2.2.1.Saponosides

Les saponosides sont détectés par agitation manuelle du tube a essais contenant 10 ml d'extrait aqueux dans le sens de la longueur du tube pendant 1 minute puis laisser au repos. L'apparition d'une colonne de mousse persistante, d'au moins 1 cm de hauteur pendant 15 minutes indique la présence de saponosides (**N'Guessan *et al.*, 2009**).

2.2.2.tanins

À 1ml de l'extrait sont ajoutés 200 µl de FeCl₃ à 1%. La présence de tanins est indiquée par une coloration verdâtre ou bleu-noir (**Karumi *et al.*, 2004**).

2.2.3.Flavonoïdes

Réaction à la cyanidine, 5 ml de l'extrait est ajouté à 5 ml d'HCl dilué et d'environ 0,5 g de copeaux de magnésium. La présence de flavonoids (flavonol, flavones, flavonones) est confirmée par l'apparition de la couleur rouge ou orange (**Karumi et al., 2004**).

2.2.4.Alcaloïdes

A 1 ml de chaque extrait, 5 ml d'HCl 1% sont ajoutés. Chaque mélange est chauffé au bain marie, puis divisé en deux volumes égaux. Les 2 volumes sont traités séparément par les réactifs de:

BOUCHARDAT (réactif iodo-ioduré) qui donne une précipitation brun rougeâtre.

DRAGENDORFF (réactif à l'iodobismutate de potassium) qui donne une précipitation jaune blanche (**Majob et al., 2003**).

2.2.5.Stérols et triterpènes (Test de Lieberman-Burchardt)

A 5 ml d'extrait, on ajoute 2 gouttes d'anhydride acétique ($C_4H_6O_3$) et 1 goutte d'acide sulfurique (H_2SO_4). L'apparition à l'interface d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu ou au vert indique leurs présences (**Edeoga et al., 2005**).

2.2.6.Composés réducteurs

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

2.2.7.Quinones libres

Sur un volume de 5 ml de notre extrait, on ajoute quelques gouttes de NaOH 1%. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence de quinones libres (**Oloyde, 2005**).

2.2.8.Terpénoïdes (Test de Slakowski)

A 5 ml d'extrait, sont ajoutés 2 ml de chloroforme et 3 ml d' H_2SO_4 . Le test positif est indiqué par l'apparition de deux phases et la formation d'un anneau marron-rouge à l'interface (**Khan et al., 2011**).

2.2.9. Anthocyanes (Leucoanthocyanes):

À 1 ml de l'extrait, sont ajoutés 1 ml d'alcool chlorhydrique et 1 ml d'alcool isoamylique. Le mélange est chauffé pendant 15 min. Coloration : Rouge-cerise violacée : leuco anthocyanes ; brun-rouge: catéchols (**Mibindzou Mouellet, 2004**) .

2.3. Analyses quantitatives

2.3.1. Dosage de polyphénols totaux

Une quantité de (200 µl) de l'extrait a été mélangé à 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois et à 2 ml de H₂O, et incubés à la température ambiante pendant 4 minutes. Après l'addition de 0,8 ml de bicarbonate de sodium de 7,5% au mélange, les polyphénols totaux étaient déterminés après 2 heures d'incubation à la température ambiante. L'absorbance de la couleur bleue en résultant a été mesurée au $\lambda_{\text{max}} = 765$ nanomètres avec un spectrophotomètre de Shimadzu UV-VIS. Les concentrations des polyphénols sont déduites à partir des gammes d'étalonnage établies avec l'acide gallique (0–1,2 mg/ml) et sont exprimées en milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g) (**Wong et al., 2006**).

2.3.2. Dosage de flavonoïdes

Une quantité de 1 ml de chaque échantillon et de standard (préparée dans le méthanol) est ajoutée à 1 ml de la solution d'AlCl₃ (2 % dissous au méthanol). Après 10 minutes, l'absorbance a été mesurée par rapport au blanc préparé de réactif au $\lambda_{\text{max}} = 430$ nanomètres. Les concentrations des flavonoïdes ont été déduites à partir des gammes d'étalonnage établies avec la rutine (0-0,05mg/ml) . Les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalents de la rutine (0-0,05mg/ml), par gramme d'extrait (mg ER/g) (**Ghedadba et al ., 2015**).

2.4. Tests des activités biologiques de l'extrait de feuilles d'olivier

2.4.1. Activité antioxydante

2.4.1.1. Test de piégeage du radical DPPH

Pour étudier l'activité antiradicalaire des différents extraits, nous avons utilisé la méthode basée sur le DPPH• (diphénylpicrylhydrazyl) comme un radical relativement stable. En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH. (2,2-diphényl-1- picryl hydrazyl)de couleur violette se réduit en 2,2-Diphényl-1-picryl hydrazine de couleur jaune (**Maataoui et al., 2006**). La forme réduite (diphénylpicrylhydrazine : de couleur jaune) n'absorbe plus à 515 nm, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants (**Sanchez-Moreno, 2002**).

L'activité antiradicalaire des extraits de feuilles d'olivier vis-à-vis du DPPH (radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) a été réalisée selon la méthode décrite par Kartal et al avec quelques modifications pour adapter la procédure (**Kartal et al., 2007**). En bref, La solution de DPPH est préparée par solubilisation de 2,4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol. 50 µl de diverses concentrations d'extraits ou standard (vitamine C) ont été ajoutés à 1,95ml de DPPH, préparés

Quotidiennement et conservés à l'obscurité lorsqu'ils ne sont pas utilisés. Les tubes sont placés à l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes. La lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 517 nm. L'activité de piégeage a été exprimée en IC₅₀ et la dose d'extrait nécessaire pour induire une inhibition de 50%. Une valeur IC₅₀ inférieure se réfère à une activité antioxydante plus élevée de l'extrait de plante.

Les résultats peuvent être exprimés en tant que l'activité anti-radicalaire où l'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I %) en utilisant la formule suivante :

$$I\% = [1 - (\text{Abs Echantillon} - \text{Abs Control négatif})] \times 100$$

Où

I % : Pourcentage de l'activité anti-radicalaire.

Abs : Echantillon : Absorbance de l'échantillon.

Abs : Control négatif : Absorbance du control négative.

Les concentrations des extraits dans le milieu réactionnel sont comprises entre 2.5 et 20 mg/ml. Alors que pour l'antioxydant standard (vitamine C) est comprises entre 0.05 et 1 mg/ml.

IC₅₀ : Concentration de l'extrait nécessaire pour réduire à 50% la concentration initiale du radical DPPH.

2.4.1.2. Test de FRAP

La méthode FRAP développée par **Benzie et Strain (1996)** correspond à la réduction d'un complexe tripyridyltriazine ferrique $[(\text{Fe(III)}-\text{TPTZ})_2]$ en un complexe tripyridyltriazine ferreux $[(\text{Fe(II)}-\text{TPTZ})_2]$ par un antioxydant (AH), à un pH de 3,6 pour maintenir la solubilité du fer.

Lors de la réduction du complexe ferrique en complexe ferreux une coloration bleue intense apparaît, ce qui permet de la quantifier par spectrophotométrie UV-Vis. Une expérience sur le pouvoir antioxydant réducteur ferrique de l'extrait d'infusion a été menée selon **Li et al. (2007)** Méthode.

On prépare le réactif de FRAP par les mélanges suivants :

- 1- 0.25 ml de l'extrait à différentes concentrations entre (2.5 et 20 mg/ml) est mélangé avec 0.625 ml d'une solution tampon phosphate de sodium 0.2M (pH 6.6) et 0.625 ml d'une solution de ferricyanure de potassium ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) à 1%.
- 2- L'ensemble est incubé au bain marie à 50 ° C pendant 20 min ensuite ;
- 3- 0.625 ml d'acide trichloroacétique à 10% sont ajoutés afin d'arrêter la réaction ;
- 4- 0.625 ml du l'ensemble sont mélangés à 0.625 ml d'eau distillée et 0.125 ml d'une solution de chlorure ferrique fraîchement préparé à 0.1 % .

La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant l'extrait par de l'eau distillée qui permet de calibrer l'appareil spectrophotométrie UV-Vis (**Li et al., 2007**).

2.4.2. Activé hypoglycémiant

L'objectif général est d'examiner l'innocuité et l'efficacité à court terme de la consommation de feuilles d'olivier bouillies pour le contrôle de la glycémie chez les

adultes atteints de diabète de type 2 et détermination de l'effet des feuilles d'olivier sur le bilan lipidique, le bilan rénal et le bilan calcique.

L'étude est un essai clinique mené pour atteindre les objectifs de la recherche. Cette étude a été menée sur 5 adultes atteints de diabète de type 2 et 5 adultes en bonne santé (5 hommes et 5 femmes), qui ont été enrôlés selon les critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons suivi le protocole de **Almutairi et al., (2017)**.

2.4.2.1. Critères d'intégration

- ✓ Acceptez de participer.
- ✓ Avoir un diabète de type 2.
- ✓ Adultes de ≤ 45 ans
- ✓ Capable de mesurer la glycémie à l'aide d'un appareil domestique (glucomètre) et d'enregistrer avec précision les résultats.
- ✓ Acceptez de réaliser une série des analyses médicaux avant et après la fin de l'expérience.

2.4.2.2. Critères d'exclusion

- ✓ Grossesse et allaitement maternel.
- ✓ Utilisation d'un traitement à l'insuline.
- ✓ Présence d'une complication diabétique ou d'une faible compensation métabolique.
- ✓ Changement de traitement médical pendant les jours d'essai.
- ✓ Suivre un régime pour changer de poids ou de mode de vie pendant les jours d'essai.

2.4.2.3. Mode opératoire

a) Préparation de l'extrait des feuilles d'olivier

L'extrait doit être frais au moment de la consommation, et pour cela nous l'avons préparé et distribué aux volontaires tout au long de l'expérience.

b) Des instructions données

Chaque patient a reçu une bouteille de feuilles d'olivier bouillies préparées quotidiennement pendant un mois, ainsi qu'un appareil domestique (glucomètre) (**Figure 09**), une carte d'instructions et un livre pédagogique sur le diabète par un médecin spécialisé dans le traitement du diabète.

Des instructions ont été données aux patients pour boire deux tasses de feuilles d'olivier bouillies le matin à jeun et le soir, une heure avant le dîner pendant un mois, et la glycémie a été mesurée à la maison comme suit :

- Directement à jeun le matin.
- Une heure après avoir mangé.
- Après 3 heures de repas.

Une liste d'analyses biochimiques a été remise aux participants à réaliser avant de commencer l'expérience et après l'avoir terminée, et elle comprend :

- Glycémie
- Urée
- Créatinine
- Cholestérol total
- Cholestérol HDL
- Cholestérol LDL
- Triglycéride
- Calcémie

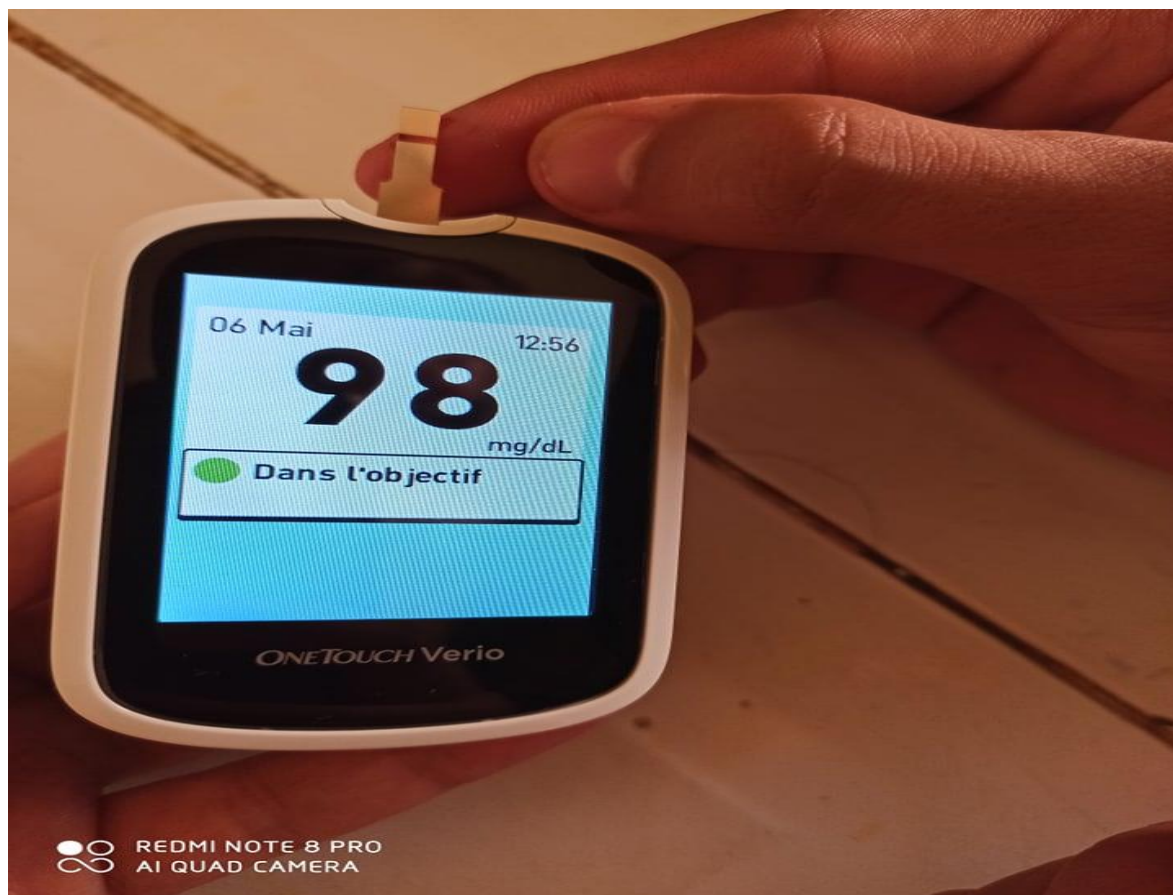


Figure 09 : Mesure de la glycémie d'un participant avec un glucomètre à partir d'une piqure au niveau du doigt.

2.5. Analyse statistique

Les données expérimentales obtenues du dosage et de l'évaluation des activités biologiques ont été exprimées par une moyenne et plus ou moins l'écart type a été déterminé en utilisant l'Excel 2010 .

Chapitre II.

Résultats et discussion

1. Screening phytochimique

Les tests phytochimiques effectués sur l'extrait aqueux des feuilles de la plante *Olea europaea* L. ont permis de détecter les différentes classes de composés existant. Les tests de coloration et de précipitation ont été les principales voies d'identification de ces substances. Les résultats de ces tests chimiques des extraits aqueux est regroupés dans le **tableau 07** :

Tableau 07 : Les résultats du Screening phytochimique

Métabolites secondaires	Résultats obtenus
Saponosides	+
tanins	+
Flavonoïdes	+
Alcaloïdes	-
Stérols et triterpènes	+
Composés réducteurs	-
Quinones libres	+
Terpénoïdes	-
Anthocyanes	+

+ : Réaction Positive

- : Réactions Négatif

D'après les résultats obtenus, nous remarquons la présence de flavonoïdes, de tanins, de stérols et de triterpènes. Nous avons aussi noté la présence de quinones libres, de saponosides et d'anthocyanes, tandis que l'absence total d'alcaloïdes, composé réducteurs et terpénoïdes.

Pour les tests phytochimique des flavonoïdes, saponosides, tanins, stérols, triterpène, anthocyanes, quinones libres, terpénoïdes et alcaloïdes, nos résultats sont équivalents et comparable à ceux trouvés par **Himour et al., (2016)**. Tandis que, nos résultats sont contre cela, où ils montrent que la présence des sucres réducteurs.

Les bienfaits thérapeutiques de la plante *Olea europaea* pourraient être attribués à ses métabolites secondaires. flavonoïdes, saponosides, tanins, stérols, triterpènes, anthocyanines et quinones libres ont été isolés des feuilles d'*Olea europaea* L. (**Hashmi et al., 2015**). La décoction, l'infusion des feuilles d'*Olea europaea* a été utilisée en médecine traditionnelle pour soulager toutes sortes de maladies (**Khan et al., 2007**).

2. dosage des polyphénols et des flavonoïdes totaux

L'étude quantitative de l'extrait de feuilles d'olivier au moyen des dosages spectrophotométriques, avait pour objectif la détermination de la teneur totale de polyphénols. Une courbe d'étalonnage figure (10), a été tracée pour cet objectif, et réalisée avec l'acide gallique à différentes concentrations. Des mesures de densité optique pour chaque extrait se sont réalisées à 760 nm. Les quantités des polyphénols correspondantes ont été rapportées en mg équivalent acide gallique par gramme de l'extrait (mg EAG/g), sont déterminées par une équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée de l'acide gallique de type : $y = a x + b$ (Wong *et al.*, 2006) (Figure 10). La teneur en flavonoïdes a été estimée par la méthode colorimétrique décrite par (Ghedadba *et al.*, 2015). Les quantités des flavonoïdes correspondantes est exprimée en mg équivalent de rutine (ER) par gramme d'extrait (Figure 11).

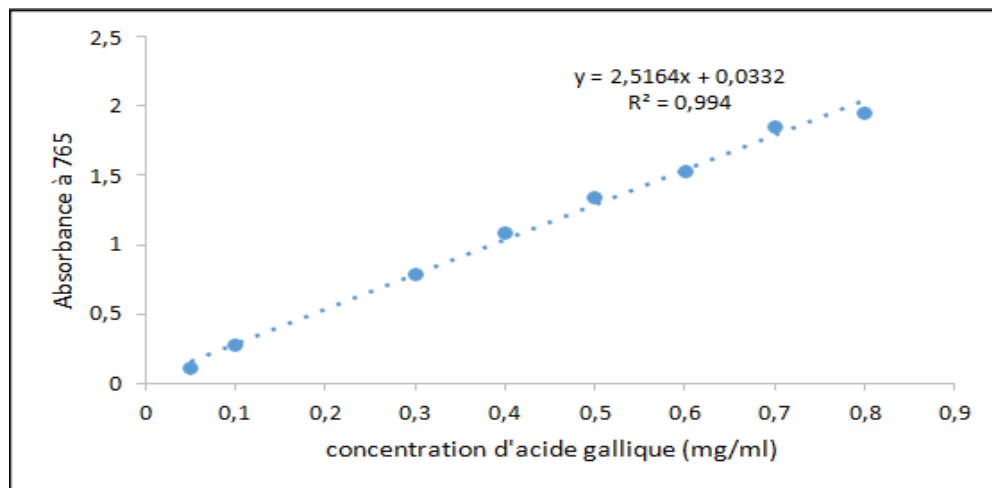


Figure 10 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des phénols totaux

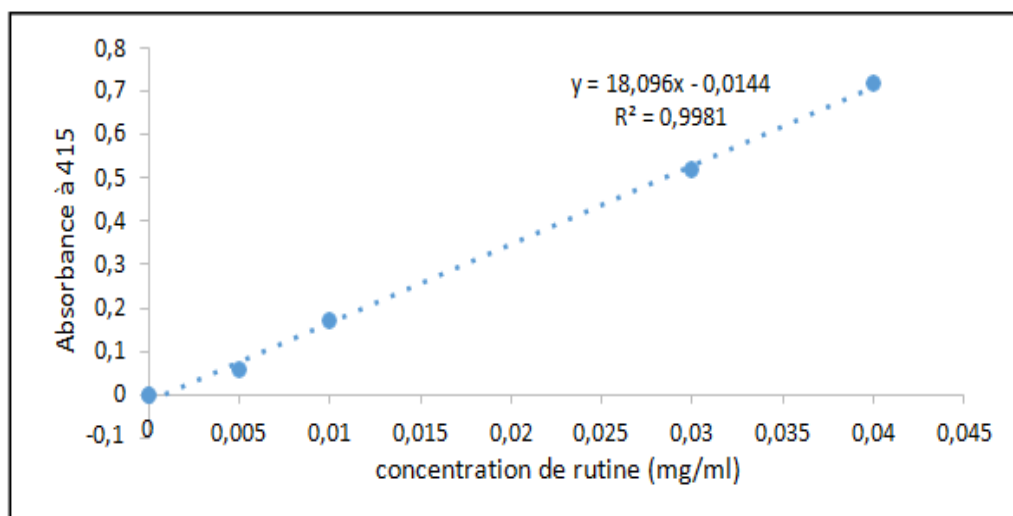


Figure 11 : Courbe d'étalonnage de rutine pour le dosage des flavonoïdes

Les valeurs obtenues pour les teneurs en phénols et en flavonoïdes sont résumées dans (**Tableau 08**).

Tableau 08 : Résultats de la teneur totale en phénols et flavonoïdes

	Phénols totaux (mg EAG/g)	Flavonoïdes totaux (mg ER/g).
L'extrait aqueux de feuilles	14.8 ±0.83	1.43±0.79

D'après le tableau 00, les résultats obtenus montrent que notre extrait est riche en polyphénols, avec une teneur de 14.8 ± 0.83 mg GAE/g , et une teneur considérable de flavonoïdes estimée par 1.43 ± 0.79 mg ER/g.

Nos résultats sont plus élevés que les résultats obtenus par **Cheurfa et al., (2018)** qui montrent que l'extrait aqueux d'*Olea europaea* L. présente de 1.40 mg EAG/g et de 0.98 mg ER/g pour la teneur de phénols totaux et de flavonoïdes totaux , respectivement.

Par rapport à d'autre variété algérienne, dans une étude de **Debib et al., (2016)** ont montré que l'extrait aqueux algérien de feuilles d'olivier Chemlali a un contenu phénolique d'ordre de 10.5 ± 1.23 mg EAG/g de matière sèche.

D'autre part, le méthanol est plus approprié pour extraire les composés phénoliques des feuilles d'*Olea europaea* que l'eau. l'extrait de méthanol (98%) des feuilles d'*Olea europaea* collectées en Tunisie, Malte et Monténégro a montré un contenu phénolique élevé (205,17, 149,23, et 127,18 mg EAG/g , pour les régions, respectivement) (**Stankovic et al., 2017**). Dans les études précédentes, il a été signalé que les solvants, tels que le méthanol et l'éthanol, ont généralement été utilisés pour l'extraction des contenus phénoliques et flavonoïdes des plantes. En outre, la polarité du solvant est également un élément d'intérêt dans le traitement de l'extraction des phénols et des flavonoïdes. Habituellement, les solvants les plus polaires sont considérés comme appropriés pour l'extraction des contenus phénoliques et flavonoïdes (**saha et al., 2008**).

La quantité des composés phénoliques des extraits de plantes varie d'une herbe à l'autre dans différentes régions du monde. Cette différence peut être expliquée par de nombreux facteurs tels que les origines génétiques, l'effet climatique environnemental (saison de croissance courte, température chaude, sécheresse, forte exposition solaire), la composition du sol et le type de solvant utilisé à travers le protocole d'extraction (**Zairi et al., 2018 ; Edziri et al., 2019**). Il apparaît donc que la teneur en phénols a montré des

variations notables avec la croissance des plantes. En fait, selon le cycle de vie des feuilles d'olivier, le stockage du phénols dans les feuilles est probablement un processus régulé dépendant du temps. En outre, Ozcan et al ont montré que les teneurs en phénols et la composition en acides gras des huiles d'olive peuvent différer selon la variété d'olive (Özcan *et al.*, 2019).

3. Evaluation biologique

3.1. Activité antioxydante

3.1.1. Test de piégeage du radical DPPH

Dans ce test les antioxydants réduits décolorent le radical DPPH, en le transformant en un composé jaune le diphenyl picryl hydrazine. L'ampleur de la réaction dépendra de la capacité des antioxydants à donner l'hydrogène (Ardestani et Yazdanparast, 2007).

L'activité antioxydante de notre extrait est exprimée en IC₅₀ (Figure 12), ce paramètre a été défini comme une concentration efficace du substrat qui cause la perte de 50% de l'activité de DPPH (couleur). Ces IC₅₀ sont déterminés graphiquement, dont l'abscisse représente la concentration de l' extrait et l'ordonnée l'activité antioxydante en pourcentage.

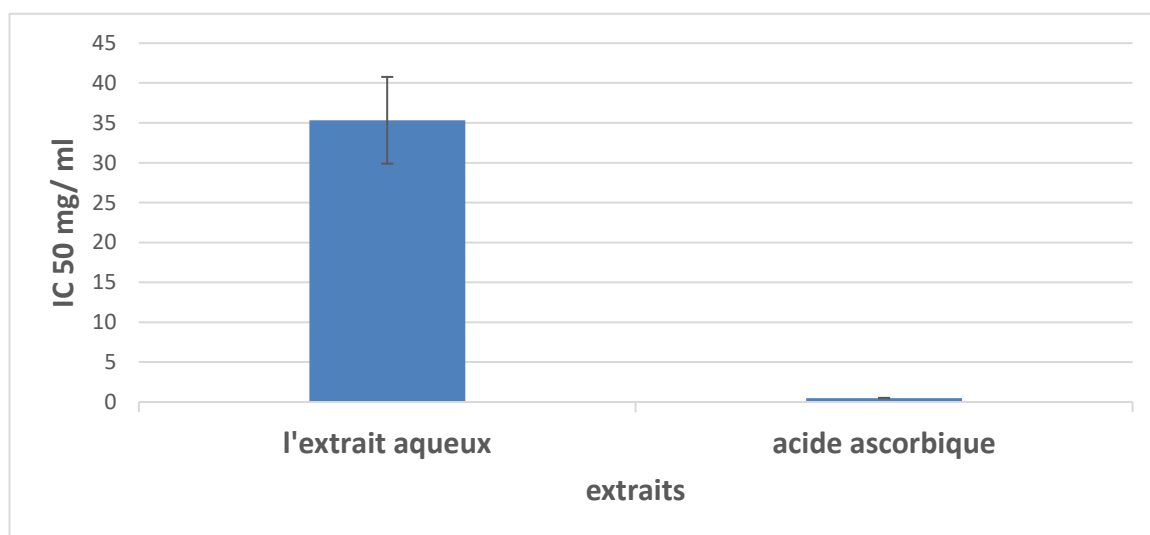


Figure 12 : Résultats de concentrations inhibitrices 50 % de DPPH de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux.

A des fins comparatives, l'acide ascorbique a été utilisé comme un antioxydant standard, il a montré une activité antiradicalaire très puissante avec IC₅₀ de 0.493 ± 0.03 mg / ml , tandis que l'activité antioxydante de notre extrait est de l'ordre de $35.327 \pm$

5.4383. Plus la valeur de l'IC50 est faible, plus l'extrait est considéré comme un antioxydant puissant. Nous notons que la valeur obtenue par notre extrait est moins importante que celle de l'acide ascorbique.

Notre extrait a montré une activité antioxydante plus élevée que l'extrait aqueux de **Cheurfa et al., (2019)** qui ont rapporté que l'extrait aqueux des feuilles d' *Olea europaea* a montré une activité de piégeage des radicaux DPPH (IC50 = 92,04 mg/ml), et en comparaison avec l'extrait méthanolique du cultivar d'olive tunisien chetoui, notre extrait a montré une activité antioxydante plus faible, où l'IC50 de l'extrait méthanolique était de 0,02 mg/ml (**Khelif et al., 2015**).

Cette forte activité antioxydante pourrait être liée à la présence de certains composés bioactifs tels que la quantité élevée de contenu phénolique total et de flavonoïdes. En effet, l'oleuropéine et ses dérivés l'hydroxytyrosol et le tyrosol ont montré leur pouvoir antiradicalaire in vitro et in vivo (**Visioli et Galli, 2002 ; Visioli et al., 1998**).

De manière intéressante, certaines études récentes ont montré que d'autres composés phénoliques peuvent être impliqués dans l'activité antioxydante des feuilles d'olivier. Par exemple, **Alsharari et al., (2016)** ont révélé que la rutine précédemment identifiée dans les feuilles d'*Olea europaea* L. atténue l'hépatotoxicité causée par le stress oxydatif chez des rats nourris avec un régime riche en cholestérol. En outre, une étude précédente a suggéré que la lutéoline pourrait avoir des effets protecteurs contre la progression du dysfonctionnement cardiaque induit par le diabète en réduisant le stress oxydatif (**Wang et al., 2009**). L'hydroxytyrosol et l'oleuropéine ont été signalés comme ayant des propriétés antioxydantes in vivo (**Jemai et al., 2008 ; Cheurfa et al., 2019**). Selon **Rauwald et al., (1994)** les feuilles de l'olivier possèdent la plus forte capacité à piéger les radicaux libres par rapport aux différentes parties de l'arbre, grâce à la synergie élevée des composants phénoliques comme les oleurosides (oleuropéine et verbascoside), flavones (lutéoline-7-glucose et diosmétique-7-glucose), les flavonols (rutine), les flavan-3-ols (catéchine), et les substituts des phénols (tyrosol, hydroxytyrosol, vanilline, acide vanillique, et acide caféique) (**Benavente-Garcia et al., 2000**).

Ainsi, nous pouvons conclure que l'activité antioxydante dépend des méthodes de séchage d'extraction et des cultivars et est affectée par la composition chimique dans les plantes testées (**Đorđević et al., 2019 ; Edziri et al., 2019**).

3.1.2. Test de FRAP

Dans notre étude, nous avons déterminé graphiquement l'absorbance 0.5 à partir des équations de régression de la densité optique en fonction de la concentration d'extrait aqueux et d'acide ascorbique (**Figure 13**); qui est définie comme la concentration d'un composé en mg/ml qui donne une densité optique, qui est inversement proportionnelle au pouvoir réducteur (**Ardestani et Yazdanparast, 2007**).

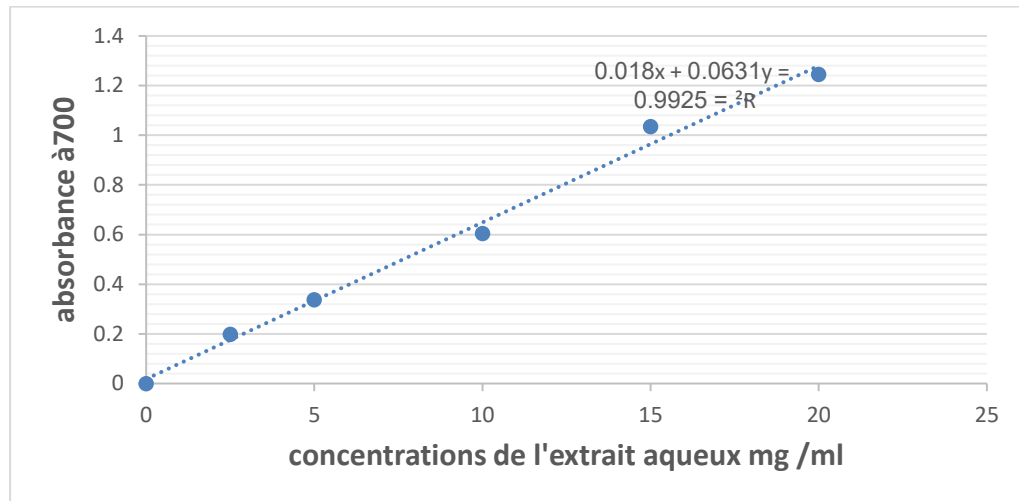


Figure 13 : Courbe d'étalonnage représentant les densités optiques de l'extrait aqueux de la FRAP

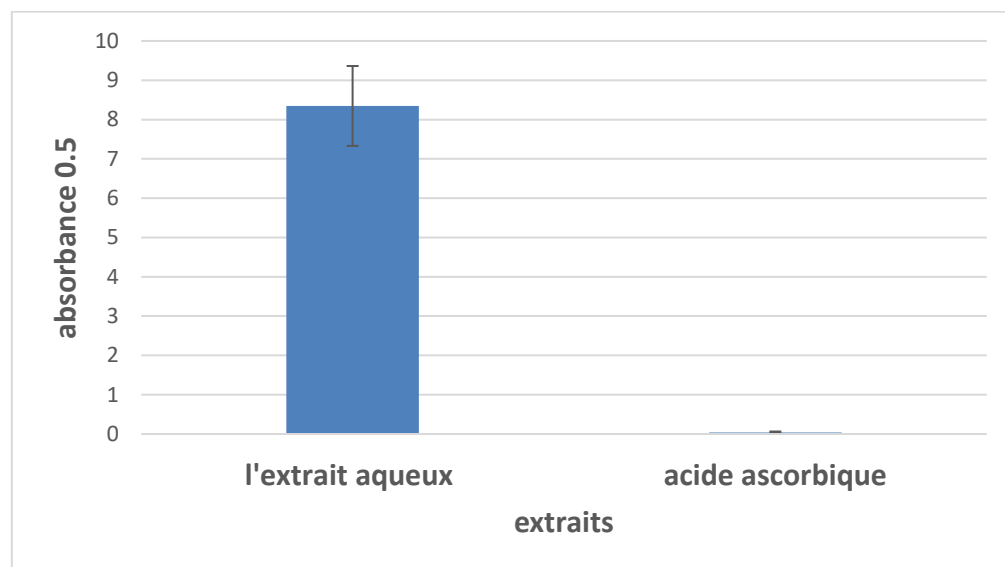


Figure 14 : Resultats de l'absorbance 0.5 de l'acide ascorbique et de l'extrait aqueux.

D'après la **figure 14**, on remarque que notre extrait possède un potentiel réducteur inférieur (8.34 ± 1.01 mg/ml), à celui de l'acide ascorbique standard (0.03 ± 0.02).

mg/ml) déterminé par la valeur de A0.5 , Où la valeur de notre extrait était supérieure par rapport à l'acide ascorbique. Il apparaît clairement que notre extrait a une valeur de pouvoir réducteur modeste. On pourrait expliquer cet écart par la variation des composés phénoliques présents dans notre extrait.

Le pouvoir réducteur de notre extrait est dû à la présence des polyphénols et de groupement hydroxyle dans les composés phénoliques qui peuvent servir comme donneur d'électron. Par conséquent, les antioxydants peuvent être considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants (**Siddhuraju et Becker, 2007**). Quelques études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme indicateur significatif de son activité antioxydante potentielle (**Jeong et al., 2004**).

3.2. l'activité hypoglycémiante

3.2.1. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur la glycémie

Les résultats de l'effet hypoglycémiant de tizane de feuilles d'*Olea europaea* L. sur des participants diabétiques et sains sont rassemblés dans la **figure 15**.

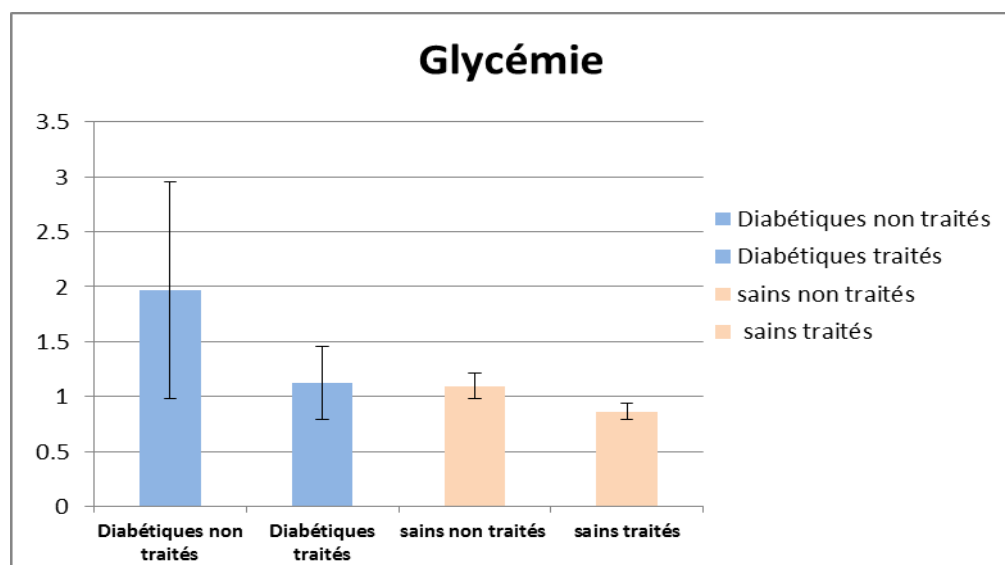


Figure 15 : Résultats de glycémie des volontaires diabétiques et sains

La glycémie des volontaires sains reste stable avant et après la consommation d'extrait aqueux de feuilles d'olivier, et dans des valeurs physiologiques durant toute l'expérimentation (de 1.096 g/l à 0.862 g/l). Pour les volontaires diabétiques, nous constatons une diminution significative de la glycémie après 4 semaines de traitement par ingestion d'extrait aqueux de feuilles d'olivier, avec des valeurs de 1.96 à 1.12 g/l.

Dans notre étude, en utilisant une dose de 10 g de feuilles d'olivier deux fois par jour pendant 4 semaines, le niveau de glucose dans le sang à montrer une réduction significative. Nous pensons que la consommation d'extraits de feuilles d'olivier est responsable de la réduction de la glycémie, qui est passée d'un niveau moyen de $1,966 \pm 0,985$ g/l à $1,12 \pm 0,332$ g/l.

D'après les résultats obtenus, nous concluons que les feuilles d'olivier ont un effet hypoglycémiant sur les diabétiques de type 2. Plusieurs études ont démontré l'effet hypoglycémiant de *Olea europaea* L. (**Komaki et al., 2003**) qui ont constaté que, les personnes traitées avec un extrait de feuilles d'olivier ont révélé une diminution significative de la glycémie par rapport aux témoins non traités, et d'autres études ont été menées pour vérifier l'effet hypoglycémiant de l'extrait de feuilles d'olivier sur des rats normaux et diabétiques (**Al-Azzawie et Alhamdani, 2006 ; Sato et al., 2007 ; Jemai et al., 2009 ; Eidi et al., 2009**).

Al-Azzawie et Alhamdani, (2006) ont proposé de traiter les patients diabétiques avec de l'oleuropéine, un puissant agent antioxydant présent en abondance dans les feuilles d'olivier, pour réduire leur stress oxydatif, car le soulagement du stress oxydatif réduit la glycémie. Après le traitement, il a été observé que les niveaux de glucose dans le sang ainsi que la plupart des antioxydants ont été rétablis à des valeurs proches de contrôle normal. L'étude a prouvé les effets de l'oleuropéine comme agent antihyperglycémique et antioxydant.

Selon **Gonzalez et al., (1992)** les résultats suggèrent que l'oleuropéine brute, l'un des composés responsables de l'activité hypoglycémique de la feuille d'olivier, possède des activités hypoglycémiques et antidiabétiques, et que cette activité pourrait être le résultat de deux mécanismes possibles, premièrement une libération accrue d'insuline et deuxièmement un effet d'augmentation de l'absorption périphérique du glucose.

Une autre manière d'exercer l'effet hypoglycémique par l'extrait de feuille d'olivier, est l'inhibition de l'activité de la pancréatine amylase, comme le prouve une étude de **Komaki et al., (2003)** qui montre que l'oleuropéine réduit également le niveau de glucose dans le sang en inhibant l'activité de l' α -amylase in vivo.

L'extrait de feuilles d'olivier peut également inhiber la digestion de l'amidon et l'absorption du glucose ou stimuler la synthèse du glycogène hépatique, ce qui se traduit par une réduction de l'hyperglycémie, **Wainstein et al., (2012)** ont suggéré que, la digestion de l'amidon par les enzymes intestinaux et l'inhibition des disaccharases au

niveau de la muqueuse intestinale pourraient être à l'origine de l'effet hypoglycémique de l'extrait de feuille d'olivier.

Tous ces résultats sont cohérents avec les résultats de notre expérience visant à prouver le rôle des feuilles d'olivier et de leurs constituants comme agent hypoglycémiant pour les adultes souffrant de diabète de type 2.

3.2.2. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le bilan rénal

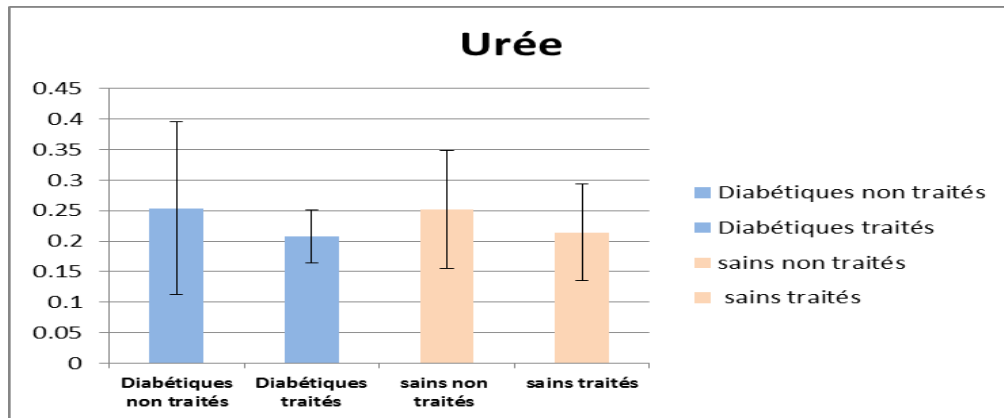


Figure 16 : Valeurs moyennes de l'urée des volontaires diabétiques et sains

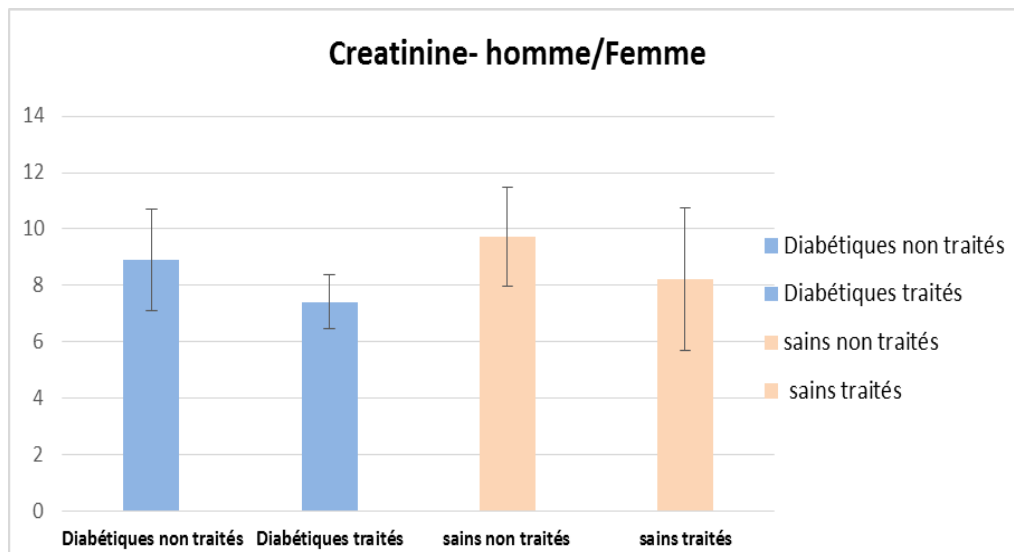


Figure 17 : Valeurs moyennes de la creatinine des volontaires diabétiques et sains

Les niveaux de créatinine et d'urée dans le groupe diabétique ont montré des augmentations significatives (9,906 mg / l et 0,254 g / l, respectivement) par rapport au groupe sains. Alors qu'après avoir bu l'extrait de feuilles d'olivier, les niveaux de créatinine et d'urée présentent une amélioration remarquable (7,416 mg/l et 0,208 g/l, respectivement) après 4 semaines de traitement.

Les données ont montré que l'extrait de feuilles d'olivier a diminué les taux sériques d'urée et de créatinine chez les volontaires diabétiques. Élévation de l'urée sérique et de la créatinine, en tant que marqueurs importants, est liée à la dysfonctionnement de l'hyperglycémie diabétique (**Almadal et Vilstrup, 1988**).

De nombreuses études ont affirmé que l'administration de feuilles d'olivier diminue les taux de créatinine et d'urée chez les diabétiques. **Laboudi et al., (2016)** ont confirmé que l'administration d'extrait de feuilles d'olivier a diminué les taux de créatinine, d'urée et d'acide urique chez les rats mâles diabétiques induits par la streptozotocine.

Selon **Idonije et al., (2011)** les augmentations de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique dans le groupe diabétique liées à l'atteinte rénale progressive et la néphropathie diabétique. De plus, le haut production d'urée peut résulter de l'augmentation de catabolisme des protéines dans le foie et le plasma.

Le traitement des rats diabétiques avec l'extrait de feuilles d'olivier conduit à la réduction des niveaux d'urée, de créatinine et d'acide urique. L'étude de **Al-Attar et al., (2019)** a montré que l'administration d'extrait de feuilles d'olivier peut empêcher des altérations sévères des marqueurs hématobiochimiques rénaux et des perturbations de sa structure histologique.

Tavafi et al., (2012) ont étudié l'effet de l'extrait de feuille d'olivier sur la néphrotoxicité induite par la gentamicine chez le rat où, ont constaté que l'extrait de feuille d'olivier améliorait la néphrotoxicité de la gentamicine tout au long de l'activité antioxydante, l'augmentation de la teneur en glutathion rénal (GSH) et l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes rénales.

3.2.3. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le profile lipidique

Les données présentées dans les figures **18, 19,20 et 21** montrent l'effet de l'extrait de feuilles d'olivier sur le cholestérol total, les triglycérides, les lipoprotéines à haute densité (HDL-c) et les lipoprotéines à basse densité (LDL-c).

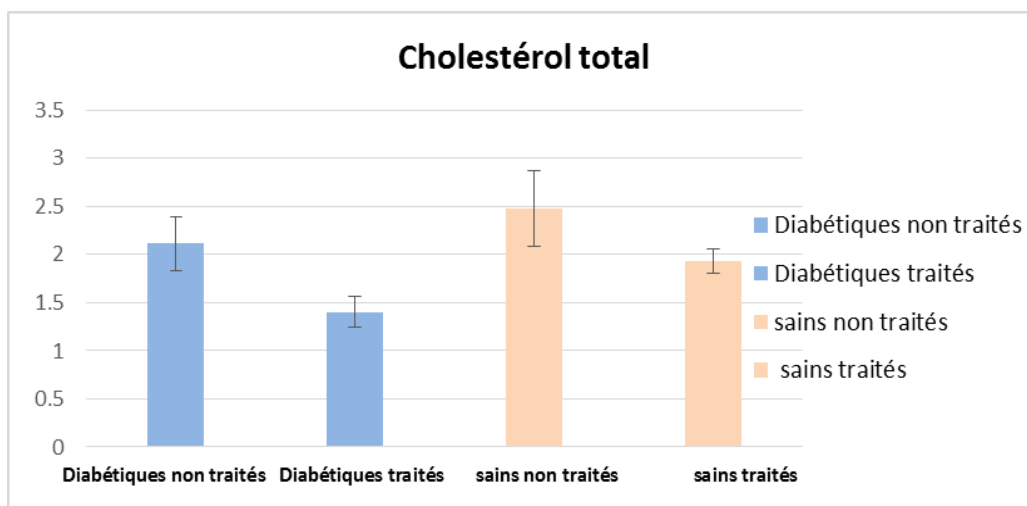


Figure 18: Valeurs moyennes du cholestérol total des volontaires diabétiques et sains.

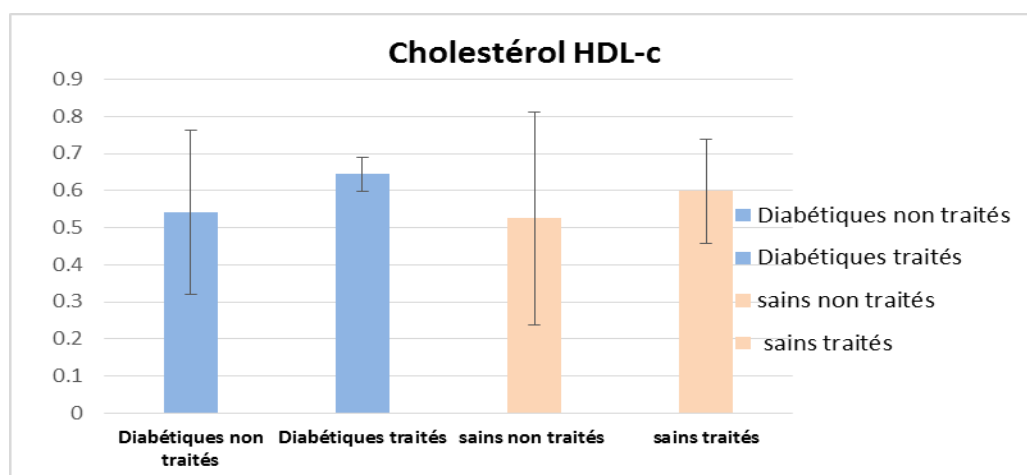


Figure 19 : Valeurs moyennes du cholestérol HDL-c des volontaires diabétiques et sains.

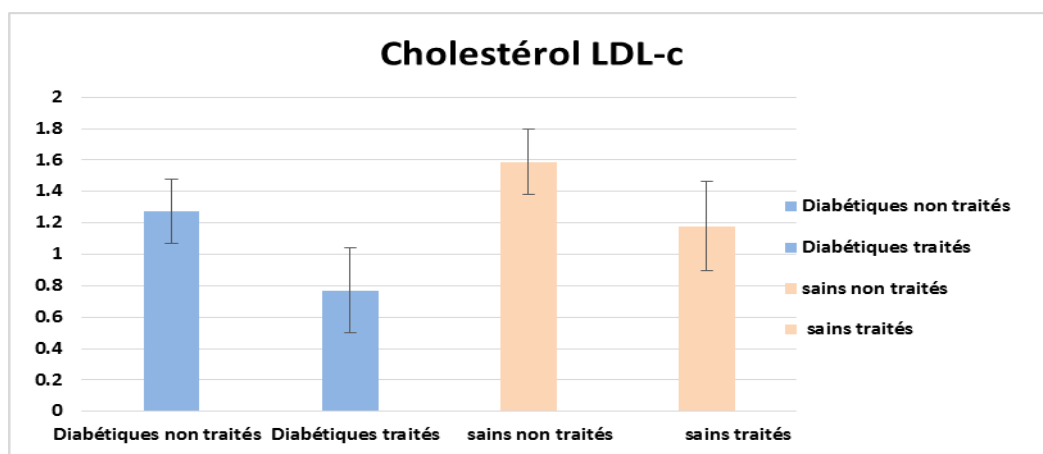


Figure 20 : Valeurs moyennes du cholestérol LDL-c des volontaires diabétiques et sains.

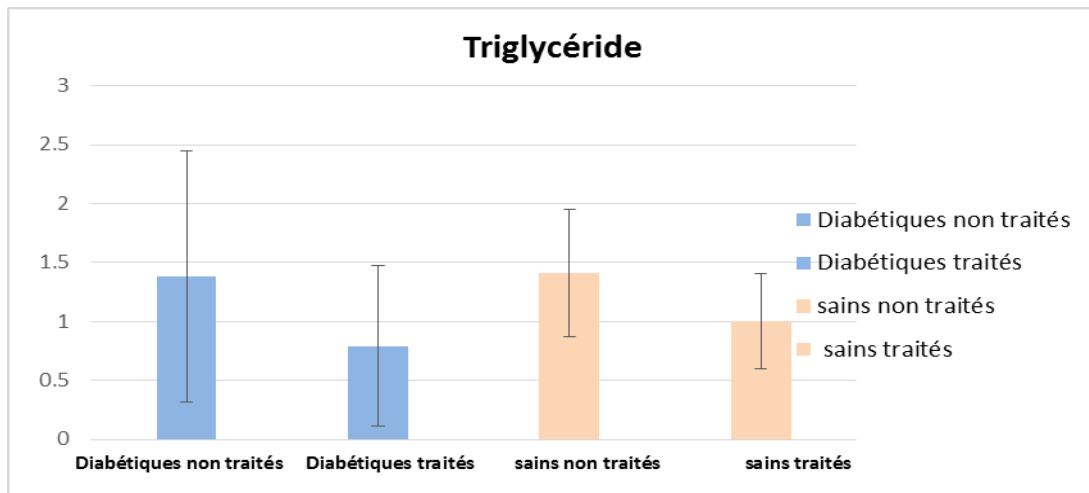


Figure 21 : Valeurs moyennes des triglycérides des volontaires diabétiques et sains.

Dans notre étude, l'effet de l'administration d'extrait aqueux de feuilles d'*Olea europaea* L. sur le profil lipidique de personnes diabétiques et sains a été évalué.

Les groupes diabétiques et sains traités par l'extrait aqueux ont montré une réduction du cholestérol total (1.404 g/l et 1.926 g/l, respectivement), une réduction des lipoprotéines à basse densité (LDL-c) (0.77 g/l et 1.18 g/l, respectivement) et une réduction des triglycérides (0.792 g/l et 1.002 g/l, respectivement). Une augmentation significative du niveau des lipoprotéines à haute densité (HDL-c) a été observée chez les personnes diabétiques et sains auxquels on a administré l'extrait aqueux d'*Olea europaea* L. (0.644 g/l et 0.598 g/l, respectivement).

Le diabète de type 2 augmente le risque de maladie cardiovasculaire de deux à quatre fois par rapport au risque des personnes non diabétiques. Bien que le diabète de type 2 soit associé à un ensemble de facteurs de risque. Les anomalies des lipides et des lipoprotéines dans le diabète de type 2 comprennent des niveaux particulièrement élevés de triglycérides totaux, de cholestérol total et de lipoprotéines à basse densité (LDL-c), et des niveaux réduits de lipoprotéines à haute densité (HDL-c) (**Laaksonen et al., 2002**).

L'utilité thérapeutique d'*Olea europaea* L. comme agent hypocholestérolémiant a été indiquée dans la médecine traditionnelle (**Shen et al., 2014**). En ce qui concerne les impacts des polyphénols de la feuille d'olivier dans l'hypocholestérolémie liée à l'hyperglycémie, de nombreuses études ont montré le rôle de l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol et la rutine comme agents hypocholestérolémiques dans les feuilles d'olivier. L'effet hypocholestérolémiant de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol présents en abondance dans les feuilles d'*Olea europaea* L. a été attribué à leur capacité à réduire les

taux sériques de cholestérol total, triglycérides et de lipoprotéines à basse densité (LDL-c) chez des rats Wistar nourris avec des régimes riches en cholestérol (**Jemai *et al.*, 2008**).

Une étude menée sur des rats hypercholestérolémiques, a montré que la rutine (100 mg/kg) réduit significativement le cholestérol total et les lipoprotéines à basse densité (LDL-c) (**Ziaee *et al.*, 2009**).

En effet, il a été rapporté que la diminution de la concentration de lipoprotéines à basse densité (LDL-C) et l'augmentation du taux de lipoprotéines à haute densité (HDL-c) pouvaient accélérer l'élimination du cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour le catabolisme et l'excrétion. En outre, des taux élevés de lipoprotéines à haute densité (HDL-c) peuvent entrer en compétition avec les sites récepteurs des lipoprotéines à basse densité (LDL-c) sur les cellules musculaires lisses artérielles et ainsi inhiber la montée du cholestérol dans les artères artérielles et ainsi inhiber l'absorption des lipoprotéines à basse densité (LDL-c). D'autre part, l'augmentation de la concentration de HDL-C pourrait protéger les lipoprotéines à basse densité (LDL-c) contre l'oxydation *in vivo* car les lipides des lipoprotéines à haute densité (HDL-c) sont préférentiellement oxydés avant ceux des lipoprotéines à basse densité (LDL-c) (**Young *et al.*, 2004**).

On peut en conclure que les composants phénoliques des feuilles d'olivier pourraient représenter une nouvelle source hypocholestérolémiant à exploiter en médecine moderne, elle peut contribuer au développement de nouveaux médicaments hypocholestérolémiants et la recherche de traitements bénéfiques pour diverses maladies cardiaques liées au diabète de type 2.

3.2.4. Impact de l'extrait de feuilles d'olivier sur le calcémie

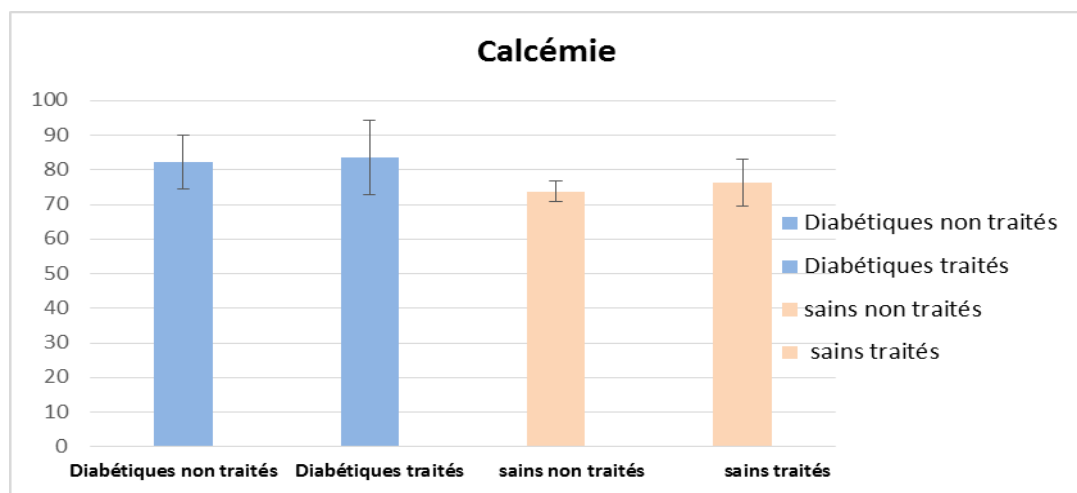


Figure 22 : Valeurs moyennes du calcémie des volontaire diabétiques et sains

nous avons noté que le niveau de calcium chez les personnes diabétiques est élevé au niveau de calcium chez le groupe sains avant l'administration de l'extrait (82.216 mg/ l et 73.8 mg/ l, respectivement) et après le traitement (83.592 mg/l et 76.4 mg/l, respectivement).

Des études antérieures ont été rapporté que les taux de calcium total sérique sont plus élevés chez les personnes diabétiques que chez les autres (**Levy et al., 1986**).

les résultats suggèrent que le calcium pourrait être impliqué dans le développement et le maintien du diabète de type 2. En outre, un risque accru de prévalence du diabète a été observé chez les Coréens d'âge moyen et âgés présentant des concentrations sériques de calcium élevées (**Kim et al., 2010**).

Au cours des dernières décennies, il a été démontré que la résistance et la sécrétion d'insuline dépendent de l'homéostasie du calcium. La sécrétion d'insuline en réponse à une concentration élevée de glucose plasmatique est un processus dépendant du Ca^{2+} . Les altérations de la sécrétion d'insuline ont également été impliquées dans les troubles de l'homéostasie du glucose sanguin (**Mears, 2004**) et l'augmentation du calcium cytosolique a été associée à une augmentation de l'expression des transporteurs GLUT4 dans le myocyte, ce qui, à son tour, augmente l'activité de transport du glucose stimulée par l'insuline dans ces cellules (**Ojuka et al., 2002**). Étant donné que les défauts de la sécrétion et de l'action de l'insuline sont liés au diabète de type 2, on s'attend à ce qu'une homéostasie anormale du calcium puisse jouer un rôle important dans le développement du diabète de type 2 (**Lorenzo et al., 2014**).

Conclusion

Les pays méditerranéens, 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.

Notre expérience visait à étudier l'activité hypoglycémique de l'extrait aqueuse des feuilles de la variété Sigoise d'*Olea europaea* L. cultivée dans la région d'El-Oued.

Au terme de ce travail, des résultats prometteurs ont été obtenus. Le criblage phytochimique a révélé la présence de différents métabolites secondaires dans les feuilles de la plante concernée par notre travail : polyphénols, tanins, saponosides, terpènes et stérols, flavonoïdes, quinones libres et anthocyanes.

La teneur en composés phénoliques de la plante estimée par la méthode de Folin Ciocalteu est d'ordre de 14.8 ± 0.83 mg EAG/g d'extrait. Le dosage des flavonoïdes par la méthode d' AlCl_3 a révélé un teneur de 1.43 ± 0.79 mg ER/g d'extrait.

L'évaluation de l'activité antioxydante en utilisant deux méthodes ; la réduction du fer et le piégeage du radical libre DPPH, a révélé une réponse antioxydante considérable, avec une valeur d'IC₅₀ égale 35.32 ± 5.43 .

L'activité hypoglycémiant de l'extrait végétale de feuilles d'*Olea europaea* sur les participants diabétiques et sains, s'est avérée importante, vu que cette plante a révélé un effet améliorant sur l'état diabétique. Où il le niveau de leur glycémie 1.96 g/l et après la fin de la période de traitement est devenue 1.12 g/l, où nous avons remarqué une diminution significative du taux de la glycémie.

Il a également montré un effet utile sur la condition des patients atteints de diabète de type 2, en améliorant la fonction rénale, et en réduisant le pourcentage de graisses nocives, lipoprotéines à basse densité (LDL-c), le cholestérol total et les triglycérides, et en augmentant le pourcentage de graisses bénéfiques, les lipoprotéines à haute densité (HDL-c), Où ces résultats aident à prévenir le risque de développer des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'extrait de feuilles d'olivier peut représenter une thérapie efficace qui normalise l'homéostasie du glucose chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Comme les résultats obtenus dans ce travail, ne constituent qu'une première étape dans la recherche des substances, de source naturelle, biologiquement actives, Capable de traiter les patients diabétiques de type 2, comme perspective, il serait intéressant de continuer l'étude de l'activité hypoglycémiant des feuilles d'olivier à une longue durée et compléter ainsi notre projet.

Les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés pharmaceutiques devraient séparer et étudier l'impact des différents ingrédients des feuilles d'olivier sur le taux de glucose dans le sang, dans le but de trouver un remède sûr, efficace et bon marché pour le diabète. Cela pourrait constituer une étape importante dans la médecine moderne.

Références bibliographiques

- Abbott C. A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A. L. et Boulton A. J., 1998.** Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes care*, 21(7), 1071-1075.
- Aggoun- Arhab M., 2016.** Caractérisation de la composition en Micro constituants des margines issues de la production oléicole et utilisabilité comme complément dans la ration chez la vache laitière .thèse de doctorat en Sciences Alimentaires, Université Frères Mentouri-Constantine, 175p.
- Al-Attar A. M. et Alsalmi F. A., 2019.** Influence of olive leaves extract on hepatorenal injury in streptozotocin diabetic rats. *Saudi journal of biological sciences*, 26(7), 1865-1874.
- Al-Azzawie H.F. et Alhamdani M.S.S.,2006.** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life sciences*, 78(12), 1371-1377.
- Almdal T. P. et Vilstrup H., 1988.** Strict insulin therapy normalises organ nitrogen contents and the capacity of urea nitrogen synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologia*, 31(2), 114-118.
- Almutairi R. A., Alharbi W.A., Alhazmi M.H., Alkheraiji D.A., Altaifi L.A., Almohammadi R. A. et Hammouda S. A., 2016.** Impact of olive leaves consumption on blood sugar level in adults with type -2 diabetes .A clinical trial : Al madinah al munawrah, Ksa.*International journal of advanced research (IJAR)* ,5(1), 210-217.
- Al-Qarawi A. A., Al-Damegh M. A. et ElMougy S. A., 2002.** Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary–thyroid axis in rats. *Phytotherapy Research*, 16(3), 286-287.
- AlSharari S.D., Al-Rejaie S.S., Abuohashish H. M., Ahmed M.M. et Hafez M.M., 2016.** Rutin attenuates Hepatotoxicity in high-cholesterol-diet-fed rats. *Oxidative medicine and cellular longevity* ,11p.
- American Diabetes Association(ADA),,2010.**Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 62–69.
- Amouretti M.C. et Comet G.,1985.** Le livre de l’olivier. Ed. Edisud, Aix-en-Provence, 173 p.
- Andreadou I., Iliodromitis E. K., Mikros E., Constantinou M., Agalias A., Magiatis P., ... et Kremastinos D.T.,2006.** The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic,

antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. The journal of nutrition, 136(8), 2213-2219 .

Andrikopoulos N. K., Kaliora A. C., Assimopoulou A. N., et Papageorgiou V. P., 2002. Inhibitory activity of minor polyphenolic and nonpolyphenolic constituents of olive oil against in vitro low-density lipoprotein oxidation. Journal of medicinal food, 5(1),1-7.

Arbouche Lezoul .A., 2007. Les effets du traitement substitutif post ménauposique chez la diabetique de type 2, sur le metabolisme des lipoproteines et le metabolisme glucidique. Thèse doctorat, Université d'Alger, 241p.

Arbouche., Belhadj., Berrah., Brouri., Kaddache., Khalfa., Malek., & Semrouni., 2012. L'essentiel en diabétologie : à l'usage des médecins généralistes (SANOFI éd.). 9ème congrès de la Fédération Maghrébine d'Endocrinologie- Diabétologie.

Ardestani A. et Yazdanparast R., 2007. Antioxidant and free radical scavenging potential of Achillea santolina extracts. Food chemistry, 104(1), 21-29.

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

Ashcroft F. M. et Rorsman P., 2012. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. Cell, 148(6), 1160-1171.

Barbarie D., 2006. Activités anti-radicalaires d'extraits de jus de fruits du figuier. Lebanese Science Journal, 7(1), 3.

Benavente-Garcia O., Castillo J., Lorente J., Ortuno A., Del Rio J. A., 2000. Antioxidant activity of phenolics extracted from Olea europaea L-leaves. Food Chemistry, 68(4), 457-462p .

Benhayoun G et Lazzeri Y., 2007. L'olivier en Méditerranée : du symbole à l'économie. Editions L'Harmattan, Paris, p137,P17.

Bennani-Kabchi N., Fdhil H., Cherrah Y., El Bouayadi F., Kehel L., & Marquie G., 2000. Therapeutic effect of Olea europea var. oleaster leaves on carbohydrate and lipid metabolism in obese and prediabetic sand rats (Psammomys obesus). In Annales pharmaceutiques francaises , 58(4) , 271-277 .

Benzie I. F. et Strain J. J., 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. Analytical biochemistry, 239(1), 70-76.

- Bessire N., 2000.** Acidocétose diabétique et grossesse. Thèse de doctorat en médecine, université de Genève.
- Besson M., Chobert J. et Marie C., 2011.** Transfer of training between music and speech: common processing, attention, and memory. *Frontiers in psychology*, 2, 94.
- Bnouham M., Ziyat A., Mekhfi H., Tahri A., et Legssyer A., 2006.** Medicinal plants with potential antidiabetic activity-A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 14(1), 1-25 .
- Bories T., 2012.** Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. *Médecine humaine et pathologie*.
- Boudhrioua N., Bahloul N., Ben Slimen I., Kechaou N., 2009.** Comparison on the total phenol contents and the color of fresh and infrared dried olive leaves. *industrial crops and products*, 29, 412–419.
- Boudiba A. et Mimouni-Zerguini S., 2008.** Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. *Diabetes Voice*, 53(2), 19-21.
- Brothers K. J., Wu S., DiVall S. A., Messmer M. R., Kahn C. R., Miller R. S., ... et Wolfe A., 2010.** Rescue of obesity-induced infertility in female mice due to a pituitary-specific knockout of the insulin receptor. *Cell metabolism*, 12(3), 295-305.
- Bunce C. et Wormald R., 2006.** Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC public health*, 6(1), 1-7.
- Buysschaert M., 2006.** Diabétologie clinique. De Boeck Supérieur.
- Cai L. Y., Shi F. X. et Gao X., 2011.** Preliminary phytochemical analysis of *canthopanan trifoliatum* (L.) Merr. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(17), 4059-4064.
- Calado F. et Fausto J., 1987.** L'olivier. 1er Edit. Milan, 1, 120 p.
- Califf R. M., Boolell M., Haffner S. M., Bethel M. A., McMurray J., Duggal A., ... et NAVIGATOR Study Group., 2008.** Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *American heart journal*, 156(4), 623-632.
- Casqueiro J., Casqueiro J. et Alves C., 2012.** Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(Suppl1), S27.

- Caturla N., Pérez-Fons L., Estepa A. et Micol V., 2005** .Differential effects of oleuropein, a biophenol from *Olea europaea*, on anionic and zwitterionic phospholipid model membranes. *Chemistry and physics of lipids*, 137(1-2), 2-17 .
- Cha D. R., Kim N. H., Yoon J. W., Jo S. K., Cho W. Y., Kim H. K. et Won N. H., 2000**. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney International*, 58, S104-S112.
- Cheurfa M., Abdallah H.H., Allem R., Noui A., Picot-Allain C.M.N. et Mahomoodally F., 2019**. Hypocholesterolaemic and antioxidant properties of *Olea europaea* L. leaves from Chlef province, Algeria using in vitro, in vivo and in silico approaches. *Food and chemical toxicology*, 123, 98-105.
- Civantos L.,1983**. Valorisation des sous-produits de l'olivier. Réunion du comité technique ,143-145p .
- Conseil oléicole international (COI), 2005**. Norme commerciale applicable à l'huile d'Olive et à l'huile de grignons d'olive.
- Cordeiro A.I.,Sanchez-Sevilla J.F.,Alvarez-Tinaut M.C.,Gomez-jimenez M.C.2008**.Genetic diversity assessment in Portugal accessions of *olea europaea* by RAPD markers.*Biologia Plantarum*,52(4):642-647.
- Cronquist A. et Takhtadzhian A. L., 1981**. An integrated system of classification of flowering plants. Columbia university press.
- De Casas R.R., Besnard G., Schönswetter P., Balaguer L. et Vargas P.,2006**. Extensive gene flow blurs phylogeographic but not phylogenetic signal in *Olea europaea* L. *Theoretical and Applied Genetics*, 113(4), 575-583.
- Debib A. et Boukhatem M.N., 2017**. Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of “Chemlali” Olive Leaf (*Olea europaea* L.) Extracts. *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine*, 6, 38–46.
- Di Carlo G., Mascolo N., Izzo A. A. et Capasso F., 1999**. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life sciences*, 65(4), 337-353.
- Diaz A ., 2000**. In-vitro, l'activité anti-inflammatoire de iridoids et triterpenoid composés isolés de l'olivier. Masson Paris , 226-228 .

- Dordević T., Sarić-Krsmanović M. et Gajić Umiljendić J., 2019.** Phenolic compounds and allelopathic potential of fermented and unfermented wheat and corn straw extracts. *Chemistry & biodiversity*, 16(2), e1800420.
- DROUET L., 2006.** Diète méditerranéenne et Alzheimer. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 18(6), 294-294.
- Edeoga H. O., Okwu D. E. et Mbaebie B. O., 2005.** Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African journal of biotechnology*, 4(7), 685-688.
- Edziri H., Jaziri R., Chehab H., Verschaeve L., Flamini G., Boujnah D., ...et Mastouri M., 2019.** A comparative study on chemical composition; antibiofilm and biological activities of leaves extracts of four Tunisian olive cultivars. *Heliyon*, 5(5), e01604.
- Eidi A., Eidi M. et Darzi R., 2009.** Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(3), 347-350.
- El S.N. et Karakaya S., 2009.** Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutrition reviews*, 67(11), 632-638.
- Emanuele N., Sacks J., Klein R., Reda D., Anderson R., Duckworth W. et Abaira C., 2005.** Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes care*, 28(8), 1954-1958.
- Emo S., 2004.** Activité physique et santé: étude comparative de trois villes européennes (Doctoral dissertation, Thèse Med, 2004-2005, Rouen).
- Fernández-Escobar R., García-Novelo J.M., Molina-Soria C. et Parra M. A., 2012.** An approach to nitrogen balance in olive orchards. *Scientia horticultrae*, 135, 219-226.
- Garcia M., Ruiz Y., Moumen A., Alcaide M., 2006.** Effect of polyethylene glycol, urea and sunflower meal on olive (*Olea europaea* var. *europaea*) leaf fermentation in continuous fomenters. *Small Ruminant Research*, 61, 53-61.
- Ghedadba N., Hambaba L., Ayachi A., Aberkane M. C., Bousselfela H. et Oued-Mokhtar S. M., 2015.** Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. *Phytothérapie*, 13(2), 118-129.
- Ghedira K., 2008.** L'olivier. *Phytothérapie*, 6(2), 83-89 .

- Gheith O., Farouk N., Nampoory N., Halim M. A. et Al-Otaibi T., 2016.** Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephropharmacology*, 5(1), 49.
- Giorgino F., Laviola L., Perin C., Solnica B., Fuller J., Chaturvedi N., 2004.** Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB prospective Complications Study. *Diabetologia* 47, 1020 – 1028.
- Gonzalez M., Zarzuelo A., Gamez M.J., Utrilla M.P., Jimenez J. et Osuna I., 1992.** Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta medica*, 58(06), 513-515.
- Grimaldi A., 2000.** Diabétologie. Questions d'internat. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière.
- Grimaldi A., 2005.** Traité de diabétologie. Ed. Flammarion, Paris, 1-116.
- Hajzadeh M., Rajaei Z., Ghamami G. et Tamiz A., 2011.** The effect of *Salvia officinalis* leaf extract on blood glucose in streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacologyonline*, 1, 213-220.
- Hamdi H. K., & Castellon R., 2005.** Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 334(3), 769-778 .
- Hansen K., Adersen A., Christensen S. B., Jensen S. R., Nyman U., et Smitt U. W., 1996.** Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea*. *Phytomedicine*, 2(4), 319-325 .
- Hansen T. K. et Møller N., 2010.** Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemia. *Textbook of diabetes*, 546-552.
- Harding S., Greenwood R., Aldington S., Gibson J., Owens D., Taylor R.... et Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party (2003).** Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabetic medicine*, 20(12), 965-971.
- Haribabu T., Divakar K. et Goli D., 2013.** Evaluation of anti-diabetic activity of Lycopene and its synergistic effect with Metformin hydrochloride and Glipizide in Alloxan induced diabetes in rats. *Sch. Acad. J. Pharm*, 2(2), 119-24.
- Hashmi M.A., Khan A., Hanif M., Farooq U. et Perveen S., 2015.** Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Olea europaea* (olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Hennen G., 2001.** La Glande Thyroïde. In : Hennen G. *Endocrinologie*, De Boeck Université, Paris, 229-276.

- Himour S., Yahia A., Belattar H. et Bellebcir L., 2016.** Etude phytochimique des feuilles d'Olea europaea L. var Chemlel d'Algérie. Journal of Bioresources Valorization, 1(1), 34.
- Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., Neil H.A.W. et Matthews D. R., 2008.** Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 359(15), 1565-1576.
- hypcholesterolemic, antiatherosclerotic and anti thrombolic activities. Life Sciences 65,2663-2677.
- Idonije B. O., Festus O. et Oluba O.M., 2011.** Plasma glucose, creatinine and urea levels in type 2 diabetic patients attending a Nigerian teaching hospital. Research journal of medical sciences, 5(1), 1-3.
- Institut technique de l'arboriculture fruitière et de la vigne (ITAFV), 2012.** Catalogues des variétés algériennes de l'olivier. Alger ,99 p .
- Institut Technique des Arbres Fruitiers (ITAF), 2008.**
- International Diabetes Federation ,2012.**
- Janahmadi Z., Nekooeian A. A., Moaref A. R. et Emamghoreishi M., 2014.** Oleuropein offers cardioprotection in rats with acute myocardial infarction. Cardiovascular toxicology, 15(1), 61-68 .
- Jemai H., Bouaziz M., Fki I., El Feki A. et Sayadi S., 2008.** Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. Chemico-biological interactions, 176(2-3), 88-98.
- Jemai H., El Feki A. et Sayadi S., 2009.** Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. Journal of agricultural and food chemistry, 57(19), 8798-8804.
- Jeong S. M., Kim S. Y., Kim D.R., Jo S.C., Nam K.C., Ahn D.U. et Lee S.C., 2004.** Effect of heat treatment on the antioxidant activity of extracts from citrus peels. Journal of agricultural and food chemistry, 52(11), 3389-3393.
- Karakaya S., 2009.**Olive tree (Olea europaea) leaves: potential beneficial effects on human health. Nutrition Reviews, 67(11), 632-8 .

- Kartal N., Sokmen M., Tepe B., Daferera D., Polissiou M. et Sokmen A., 2007.** Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food chemistry*, 100(2), 584-589.
- Karumi Y., 2004.** Identification of Active Principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) Leaf Extract Y. Karumi," PA. Onyeyili and "VO Ogugbuaja. *Journal of Medical Sciences*, 4(3), 179-182.
- Kebieche M., 2009.** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine .Thèse de doctorat en biologie ,Université de Constantine, Algérie,7-16.
- Keller U., Szinnai G., Bilz S. et Berneis K., 2003.** Effects of changes in hydration on protein, glucose and lipid metabolism in man: impact on health. *European journal of clinical nutrition*, 57(2), S69-S74.
- Khan A. M., Qureshi R. A., Ullah F., Gilani S. A., Nosheen A., Sahreen S., ... et MuradW., 2011.** Phytochemical analysis of selected medicinal plants of Margalla Hills and surroundings. *Journal of medicinal plants research*, 5(25), 6055-6060.
- Khan Y., Panchal S., Vyas N., Butani A. et Kumar V., 2007.** *Olea europaea*: a phyto-pharmacological review. *Pharmacognosy Reviews*, 1(1), 114-118.
- Khlif I., Jellali K., Michel T., Halabalaki M., Skaltsounis A.L. et Allouche N., 2015.** Characteristics; phytochemical analysis and biological activities of extracts from Tunisian Chetoui *Olea europaea* variety. *Journal of Chemistry*, 2015, 1–11.
- Khoumeri L., 2009 .**Influence de la photopériode, des milieux de culture et des hormones de croissance sur le développement in-vitro des embryons et des microboutures de l'olivier (*Olea europaea* L.) Var Chemlal. Thèse.Ing, 100 p .
- Kim M. K., Kim G., Jang E.H., Kwon H.S., Baek K. H., Oh K. W., ... et Kang M. I., 2010.** Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects: the Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study). *Atherosclerosis*, 212(2), 674-681.
- Kimmel B. et Inzucchi S.E., 2005.** Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clinical Diabetes*, 23(2), 64-76.

- Kissela B., Khoury J., Kleindorfer D., Woo D., Schneider A., Alwell K., 2005.** Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati and Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 28, 355 – 359.
- Kitabchi A. E., Umpierrez G. E., Fisher J. N., Murphy M. B. et Stentz F. B., 2008.** Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1541-1552.
- Ko G. T., Cockram C. S., 2005.** Causes et effets : le tabac et le diabète. 50p.
- Komaki E., Yamaguchi S., Maru I., Kinoshita M., Kakehi K., Ohta Y. et Tsukada Y., 2003.** Identification of anti- α -amylase components from olive leaf extracts. *Food Science and Technology Research*, 9(1), 35-39.
- Laaboudi W., Ghanam J., Ghomari O., Sounni F., Merzouki M. et Benlemlih M., 2016.** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of phenolic olive tree extract in streptozotocin diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(12), 287-291.
- Laaksonen D. E., Lakka T. A., Lakka H. M., Nyyssönen K., Rissanen T., Niskanen L. K. et Salonen J. T., 2002.** Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabetic Medicine*, 19(6), 456-464.
- Lapraz J., Carillon A., Charrié J C., Chastel B., Cieur C., Combe P., Damak M., Kamyar H et Soulard C S., 2017.** Medicinal plants . *Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique* ,488-496 .
- Lee O.H., Lee B., Lee J., Lee H-B., Son J.Y., Park C.S., Shetty K., Kim Y.C ., 2009.** Assessment of phenolics-enriched extract and fractions of olive leaves and their antioxidant activities. *Bio resource Technology*, 100, 6107-6113 .
- Levy J., Stern Z., Gutman A., Naparstek Y., Gavin J.R. et Avioli L.V., 1986.** Plasma calcium and phosphate levels in an adult noninsulin-dependent diabetic population. *Calcified tissue international*, 39(5), 316-318.
- Li H. B., Cheng K. W., Wong C. C., Fan K. W., Chen F. et Jiang Y., 2007.** Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food chemistry*, 102(3), 771-776.
- Lorenzo C., Hanley A. J., Rewers M. J. et Haffner S.M., 2014.** Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia*, 57(7), 1366-1374.

- Loussert R. et Brousse E., 1978.** L'olivier. Ed. maisonneuve et Lose, Paris, 464 p.
- Majob F., Kamalinejab M., Ghaderi N. et Vahidipour H.R., 2003.** Phytochemical screening of some species of Iranian plants. Iranian Journal of pharmaceutical Research., 2(2), 77-82.
- Marles R.J. et Farnsworth N.R., 1995.** Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine, 2(2), 137-189.
- Marsaudon É., 2004.** 200 questions-clés sur le diabète : savoir, comprendre pour mieux vivre. Ellébore éd, Paris.
- 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, 61, 53-61.
- Mears D., 2004.** Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca^{2+} channels. The Journal of membrane biology, 200(2), 57-66.
- Mendil M et Sebai A., 2006.** Catalogue national des variétés de l'olivier. 100p
- Menendez J. A., Vazquez-Martin A., Colomer R., Brunet J., Carrasco-Pancorbo A., Garcia-Villalba R., ... et Segura-Carretero A., 2007.** Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. BMC cancer, 7(1), 1-19 .
- Mibindzou Mouellet A., 2004.** Screening phtochimique de deux espèces de plantes : *Crotalia retusa* L (papilionaceae) et *Hallea ciliata* Aubrev & Pellegr. (rubiaceae) récoltées au Gabon. Thèse de doctorat, Mali, 58 p.
- Michael J. et Fowler M., 2008.** Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin. Diabetes 26, 77–82p.
- Michel R., 2001.** LES CRITÈRES BIOLOGIQUES, D. E., & SUCRÉ, D. D. D. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2), 91p.
- Micol V., Caturla N., Pérez-Fons L., Más V., Pérez L., et Estepa A., 2005.** The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). Antiviral research, 66(2-3), 129-136 p .
- Moller N., Foss A.C.H., Gravholt C.H., Mortensen U.M., Poulsen S.H. et Mogensen C.E., 2005.** Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis. Journal of diabetes and its complications, 19(6), 361-363.

- Monnier L., Thuan J., 2007.** Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *Rev Prat* 57, 653–64p.
- Mouraux T. et Dorchy H., 2005.** Le poids de l'obésité dans le (pré) diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher?. *Archives de pédiatrie*, 12(12), 1779-1784.
- N'Guessan K., Kadja B., Zirihi G., Traoré D. et Aké-Assi L., 2009.** Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1).
- Ojuka E. O., Jones T. E., Nolte L. A., Chen M., Wamhoff B. R., Sture, M. et Holloszy J. O., 2002.** Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca²⁺. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(5), E1008-E1013.
- Oloyede O. I., 2005.** Chemical profile of unripe pulp of *Carica papaya*. *Pakistan journal of nutrition*, 4(6), 379-381.
- Omar S. H., 2010.** Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia pharmaceutica*, 78(2), 133-154 .
- OMS., 2002.** Médecine traditionnelle : Besoins croissants et potentiel. Ed. OMS, Genève , 1-6.
- Orban J.C., Ichai C., 2008.** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Reanimation* 17, 761–767.
- Orregoia M. et Marinelli L., 2017.** FLOS OLEI. Del tribunal Di Roma, Italie.
- Özcan M.M., Juhaimi F.A., Uslu N., Ghafoor K., Ahmed I.A.M. et Babiker E.E., 2019.** The effect of olive varieties on fatty acid composition and tocopherol contents of cold pressed virgin olive oils. *Journal of Oleo Science*, 68(4), 307–310.
- Pereira A.P., Ferreira I., Marcelino F., Valentao P., Andrade P.B., Seabra R., Estevinho L., Bento A., Pereira J.A., 2007.** Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of Olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) Leaves. *Molécule*, 12, 1153-1162 .
- Perez G. R. M., Zavala S. M. A., Perez G. S., Perez G. C., 1998.** Antidiabetic effect of compounds isolated from plants. *Phytomedicine* ,5, 55-75.
- Perlemuter L., Collin de l'Hortet G., Bougnères P. F., Dairou F. et Simon D., 2000.** Diabète et maladies métaboliques. *Abrégés de médecine*.
- Pillon, F. et Buxeraud J., 2013.** Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(524), 36-37.

- Pinget M. et Boullu-Sanchis S., 2002.** Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes & metabolism*, 28, 4S21-4S32.
- Pirot P., Cardozo A.K., Eizirik D.L., 2008.** Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52, 156–165.
- Poli F., 1996.** Acné prépubertaire. *Concours médical (Paris)*, 118(13), 905-908 .
- Popelier M., 2006.** Le diabète . Le Cavalier Bleu.
- Rauwald H.W., Brehm O.et Odenthal K.P., 1994.** Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of *Olea europaea* and *Peucedanum ostruthium*. *Phytotherapy Research*, 8(3), 135-140.
- Risérus U., Willett W. C. et Hu F. B., 2009.** Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in lipid research*, 48(1), 44-51p.
- Rodriguez-Rodriguez R., Herrera M. D., De Sotomayor M. A., et Ruiz-Gutierrez V., 2007.** Pomace olive oil improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats by increasing endothelial nitric oxide synthase expression. *American journal of hypertension*, 20(7), 728-734 .
- Saha M.R., Hasan S.M.R., Akter R., Hossain M.M.,Alam M.S., Alam M. A. et Mazumder, M.E.H.,2008.** In vitro free radical scavenging activity of methanol extract of the leaves of *Mimusops elengi* Linn. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 6(2), 197-202.
- Salemi O., 2010.** Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie). *Économie rurale. Agricultures, alimentations, territoires*, (318-319), 80-95.
- Sánchez-Moreno C., 2002.** Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Food science and technology international*, 8(3), 121-137.
- Sanz C., Gautier J. F. et Hanaire H., 2010.** Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 36(5), 346-351.
- Sato H., Genet C., Strehle A., Thomas C., Lobstein A., Wagner A., ...et Saladin R., 2007.** Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(4), 793-798.
- Scarmeas N., Luchsinger J. A., Schupf N., Brickman A. M., Cosentino S., Tang M. X.et Stern Y., 2009.** Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama*, 302(6), 627-637.
- Sebai A., Sebai Z., Saibi Z., Boukari N., Saidani F., Belkacemi S., Bekhouche N. et Akmouche H., 2012.** La culture de l'olivier. Tessala El Merdja , Birtouta, Alger, 32 p.

- Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D., 2003.** Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In Textbook of Diabetic Neuropathy, 64–82p.
- Shen Y., Song S. J., Keum N. et Park T., 2014.** Olive leaf extract attenuates obesity in high-fat diet-fed mice by modulating the expression of molecules involved in adipogenesis and thermogenesis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 12p.
- Siddhuraju P. et Becker K., 2007.** The antioxidant and free radical scavenging activities of processed cowpea (*Vigna unguiculata* (L.) Walp.) seed extracts. Food Chemistry, 101(1), 10-19.
- Simoneau E. et Garand C., 2011.** Le diabète 2.
- Singh I., Mok M., Christensen A. M., Turner A. H. et Hawley J. A., 2008.** The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 18(2), 127-132.
- Slama G., 2000.** Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. John Libbey Eurotext.
- Somova L. I., Shode F. O., et Mipando M., 2004.** Cardiogenic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. Phytomedicine, 11(2-3), 121-129 .
- Stanković M., Ćurčić S., Zlatić N. et Bojović B., 2017.** Ecological variability of the phenolic compounds of *Olea europaea* L. leaves from natural habitats and cultivated conditions. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 31(3), 499-504.
- Stumvoll M., Goldstein B.J. et Van Haeften T. W., 2005.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet, 365(9467), 1333-1346.
- Su C., Sun J., Zhu W., et Peng L., 2018.** History, distribution, and potential of the olive industry in China: a review. Sustainability, 10(5), 1-19 p.
- Tanko Y., Yerima M., Mahdi M.A., Yaro A.H., Musa K.Y. et Mohammed A., 2008.** Hypoglycemic activity of methanolic stem bark of *Adansonia digitata* extract on blood glucose levels of streptozocin-induced diabetic wistar rats. International Journal of Applied Research in natural products, 1(2), 32-36.
- Tavafi M., Ahmadvand H. et Toolabi P., 2012.** Inhibitory effect of olive leaf extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.
- Torpy J. M., Lynn C. et Glass R. M., 2007.** Type 1 diabetes. JAMA, 298(12), 1472-1472.
- Tripathi B.K. et Srivastava A.K., 2006.** Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Medical science monitor, 12(7), RA130-RA147.

Usi H., 2014. Coma hyperosmolaire.

Vaccine I., Licensed N., 2010. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults With Diagnosed Diabetes — United States, 1988-1994p.

Verdi J., Komeilizadeh H., Kamalinejad M. et Sharif S.,2004. Analgesic effect of aqueous extract of *Olea europaea* L. in experimental models of pain in male rat. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 74-74 .

Villar E. et Zaoui P., 2010. Diabète et maladie rénale chronique: ce que nous apprend l'épidémiologie. Néphrologie & thérapeutique, 6(7), 585-590.

Visioli F. et Galli C., 2002. Biological properties of olive oil phytochemicals. Critical reviews in food science and nutrition, 42(3), 209-221.

Visioli F., Bellomo G., et Galli C., 1998. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. Biochemical and biophysical research communications, 247(1), 60-64 p.

Visioli F., Poli A. et Gall C., 2002. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Medicinal research reviews, 22(1), 65-75.

Vogel P., Machado I. K., Garavaglia J., Zani V. T., de Souza D., et Dal Bosco S. M., 2015. Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. Nutrición hospitalaria, 31(3), 1427-1433 .

Wainstein J., Ganz T., Boaz M., Bar Dayan Y., Dolev E., Kerem Z. et Madar Z., 2012. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. Journal of medicinal food, 15(7), 605-610.

Wang C., Li J., Lv X., Zhang M., Song Y., Chen L. et Liu Y., 2009. Ameliorative effect of berberine on endothelial dysfunction in diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. European journal of pharmacology, 620(1-3), 131-137.

Wang H.X., et Ng T.B.,1999. Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. Life sciences, 65(25), 2663-2677.

Wojcikowski K.,Stevenson L.,Leach D., Wohlmuth H., et 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. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 13(1), 103-110 .

Wong C. C., Li H. B., Cheng K. W. et Chen F., 2006. A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. Food chemistry, 97(4), 705-711.

World Health Organization (WHO), 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus .

Yang C., Li H., Wang Z., Zhang W., Zhou K., Meng J., ... et Jiang X., 2012. Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. Clinical medicine, 12(6), 568.

Yeh G. Y., Eisenberg D. M., Kaptchuk T. J., et Phillips R. S., 2003. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. Diabetes care, 26(4), 1277-1294.

Young C. E., Karas R.H. et Kuvin J. T., 2004. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. Cardiology in review, 12(2), 107-119.

Zairi A., Nour S., M'hamdi N., Bennani M., Bergaoui I., Mtiraoui A., ... et Trabelsi M., 2018. Antioxidant, antimicrobial and the phenolic content of infusion, decoction and methanolic extracts of Thyme and Rosmarinus species. Current pharmaceutical biotechnology, 19(7), 590-599.

Zarzuelo A., Duarte J., Jimenez J., Gonzalez M., et Utrilla M. P., 1991. Vasodilator effect of olive leaf. Planta medica, 57(05), 417-419.

Zeng L., Alongkronrusmee D. et van Rijn R. M., 2017. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. Journal of pain research, 10, 219.

Ziaee A., Zamansoltani F., Nassiri-Asl M. et Abbasi E., 2009. Effects of rutin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. Basic & clinical pharmacology & toxicology, 104(3), 253-258.

Références électroniques

<https://afidol.org/>

<https://www.meteoconsult.fr/>

<https://www.plantes-et-sante.fr/>

Résumé

Les feuilles de *Olea europaea* L. (Oléacées) sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle, dans le but de prévenir et de traiter plusieurs maladies, en particulier dans la région méditerranéenne. L'objectif de ce travail était d'étudier l'effet de la consommation de l'infusion de feuilles d'olivier bouillie sur le le taux de glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Les tests phytochimiques réalisés ont permis de mettre en évidence divers métabolites secondaires dans les feuilles de la plante dont tanins, saponosides, flavonoïdes, stérols, triterpènes, quinones libres et anthocyanes.

Les analyses quantitatives effectuées ont montré que l'extrait de la plante est riche en polyphénol totaux avec une teneur de 14.8 ± 0.83 mg GAE/g d'extrait , et une teneur des flavonoïdes totaux de 1.43 ± 0.79 mg ER/g d'extrait.

L'évaluation de l'activité antioxydante, effectuée par deux méthodes (la réduction du fer et le piégeage du radical libre DPPH), a révélé une réponse antioxydante considérable.

L'étude du pouvoir hypoglycémiant a confirmé les propriétés puissantes de l'extrait d'olivier, ainsi que son effet sur l'amélioration de la fonction rénale et la prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète.

Mots clés : *Olea europaea* L., activité antioxydante, hypoglycémiques, polyphénol, flavonoïdes.

Abstract

The olive tree or *Olea europaea* L. is a long-lived, evergreen tree that is widespread in various parts of the world. This tree belongs to the large family of oleaceae. The leaves of the olive tree are widely used in traditional herbal medicine to prevent and treat several diseases, especially in the Mediterranean region.

they contain many potentially bioactive compounds that may have antioxidant, antihypertensive, antiatherogenic, anti-inflammatory, hypoglycemic and hypocholesterolemic properties, One of these potentially bioactive compounds is secoiridoid oleuropein .

The aim of this work was to study the effect of the consumption of aqueous extract of boiled olive leaves on the blood sugar level in adults with type 2 diabetes.

The phytochemical tests realized have highlighted various secondary metabolites in the leaves of the plant including tannins, saponosides, flavonoids, sterols, triterpenes, free quinones and anthocyanins.

The quantitative analyses performed showed that the plant extract is rich in total polyphenol with a content of 14.8 ± 0.83 mg GAE/g of extract, and a content of total flavonoids of 1.43 ± 0.79 mg ER/g of extract..

The evaluation of antioxidant activity, performed by two methods (iron reduction and DPPH free radical scavenging), revealed a considerable antioxidant response.

The study of the hypoglycemic power confirmed the powerful properties of the olive tree extract, as well as its effect on the improvement of the renal function and the prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes .

Key words: *Olea europaea* L., antioxidant properties, antihypertensive, antiatherogenic, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypocholesterolemic, oleuropein, blood sugar, total polyphenol, total flavonoids..

المخلص

شجرة الزيتون أو. *Olea europaea* L هي شجرة معمرة دائمة الخضرة , منتشرة في أنحاء مختلفة من العالم. تنتمي هذه الشجرة إلى عائلة oleaceae الكبيرة. تستخدم أوراق شجرة الزيتون على نطاق واسع في طب الاعشاب التقليدي للوقاية من العديد من الأمراض وعلاجها ، خاصة في منطقة البحر الأبيض المتوسط. حيث انها تحتوي على العديد من المركبات النشطة بيولوجيًا التي قد تحتوي على خصائص مضادة للأكسدة ، خافضة للضغط ، مضادات للهormونات ، مضادة للالتهابات ، خافضة لمستوى السكر في الدم ، وخاصة خفض الكولسترول ، وأحد اهم هذه المركبات النشطة بيولوجيًا هي سيكوريدويد أوليوروبين. الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير استهلاك المستخلص المائي لأوراق الزيتون المسلوقة على مستوى السكر في الدم لدى البالغين المصابين بداء السكري من النوع 2.

أبرزت تجارب الكيمياء النباتية التي تم إجراؤها , تواجد مختلف مركبات الايض الثانوي في أوراق النبات بما في ذلك التانينات ، السابونوزيدات ، الفلافونويد ، الستيروول ، التريتربين ، الكينونات الحرة ، والأنثوسيانين.

أظهرت التحليلات الكمية التي تم إجراؤها أن المستخلص النباتي غني بالبوليفينول الكلي بمحتوى 14.8 $\pm$ 0.83 ملغ / GAE / غرام من المستخلص ، ومحتوى إجمالي من الفلافونويد 0.79 ± 1.43 ملغ ER / غرام من المستخلص.

و تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة بطريقتين ، الاولى ارجاع الحديد و الثانية احتباس الجذر الحر DPPH، وكشفت النتائج عن استجابة معتبرة ضد الأكسدة . أكدت دراسة قوة سكر الدم الخصائص القوية لمستخلص شجرة الزيتون ، وكذلك تأثيره على تحسين وظيفة الكلى والوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: *Olea europaea* L. ، الخصائص المضادة للأكسدة ، الخافضة لضغط الدم ، مضادات تصلب الشرايين ، مضادات الالتهاب ، خفض مستوى السكر في الدم ، خفض الكولسترول ، الأوليوروبين ، مستوى السكر في الدم ، البوليفينول الكلي ، إجمالي الفلافونويد.