



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LARECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET  
MOLECULAIRE



N° d'ordre :

N° de série :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

### THEME

**Etude des effets antidiabétique des extraits des  
feuilles d'olivier**

Présenté par:

**BAHRI Embarka**

**BEYAT Teber**

**REDOUANI Karima**

Devant le jury composé de:

Présidente: Dr. NADJI Nassima

M.C.B.

Université EL-Oued

Examinatrice: Dr. MAHBOUB Nasma

M.C.A.

Université EL-Oued

Promoteur: Dr. TLILI Mohammed Laid

M.C.A.

Université EL-Oued

Co-Promoteur: Dr. ALIA Fatma

Université EL-Oued

Année universitaire: 2022/2023





REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LARECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET  
MOLECULAIRE



N° d'ordre :

N° de série :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Biochimie Appliquée

### THEME

**Etude des effets antidiabétique des extraits des  
feuilles d'olivier**

Présenté par:

**BAHRI Embarka**

**BEYAT Teber**

**REDOUANI Karima**

Devant le jury composé de:

Présidente: Dr. NADJI Nassima

M.C.B.

Université EL-Oued

Examinatrice: Dr. MAHBOUB Nasma

M.C.A.

Université EL-Oued

Promoteur: Dr. TLILI Mohammed Laid

M.C.A.

Université EL-Oued

Co-Promoteur: Dr. ALIA Fatma

Université EL-Oued

Année universitaire: 2022/2023

# Remerciement

*"La reconnaissance du beau aux personnes de crédit est une nécessité et une certitude".*

*Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant qui nous a aidés et a renforcé notre détermination à mener à bien ce mémorandum, et nous le remercions en nous agenouillant parce qu'il nous a donné la patience, le défi et l'amour pour faire de ce projet une science utile.*

*"Un mot de remerciement pour les paroles du Messager de Dieu, que la prière et la paix de Dieu soient sur lui : "La baleine est dans la mer et l'oiseau est dans le ciel. Ils prient pour le bon maître des gens".*

*Nous adressons nos plus grands remerciements, appréciation et respect au **Dr Mohammed Laid Tlili** pour avoir accepté de superviser ce mémorandum et pour ses conseils et directives dont il n'a pas avare, nous espérons que Dieu Tout-Puissant lui accordera le succès dans sa vie professionnelle.*

*Les mots sont essentiels et les remerciements seuls ne suffisent pas. Nous vous adressons nos meilleures, les plus belles et les plus louables salutations, avec affection, amour et sincérité pour tout ce que vous nous avez donné. Car vous êtes tous reconnaissants, **Dr Fatima Alia**.*

*Nous adressons également nos remerciements et notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué et tendu la main, de près ou de loin, à tous ceux qui nous ont aidés, même avec un sourire sincère.*

*A tous ceux-là, que Dieu les récompense*

*Embaraka*

*Karima*

*Felher*

## *Dédicaces*

*Au nom d'ALLAH le miséricordieux, le clément*

En premier lieu, je remercie Allah qui m'a donnée la force, l'inspiration et surtout la patience pour terminer ce travail.

Mes chers parents «*NOUR EDDINE* et «*SAIDA*» 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*

A ma grand-mère «*SAKINA*» je vous souhaite une longue vie et une bonne santé.

A ma cousine «*FATMA*» pour leur soutien et réalisation de ce travail.

A mes frères «*BACHIR, OUSSAMA, AHMED*».

A mes très chers camarades «*MERIEM, NADJWA*».

A toutes personne qui a contribué de loin au de près à la réalisation de ce travail.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



*Embarka*

## *Dédicaces*

*Avec l'aide de Dieu Tout-Puissant, Très Miséricordieux, Très Miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail ça*

### *Consacrer :*

Les héros de ma vie, mon amour éternel et mon principal soutien *mon cher père*.

La rose de ma vie et le battement de mon cœur, *ma mère bien-aimée*.

Mes sœurs bien-aimées *Maryam* et *Saliha* et mes frères *Ramzi*, *Saif Al-Din*, *Yahya* et *Iyad*.

Ma deuxième mère et le paradis de mon âme, *ma chère grand-mère*.

A ce qui est le plus cher à mon cœur et reste dans ma mémoire, *mon grand-père bien-aimé*, que Dieu ait pitié de lui.

Mes tantes bien-aimées *Huda*, *Amal* et *Fatima*, que Dieu ait pitié de son âme

A mes chers oncles *Abdel-Halim*, *Fathi*, *Abdel-Haqet Youssef*.

A mes chers oncles et chère seule et unique tante.

À qui le destin m'a réuni dans la plus douce coïncidence de ma vie, aux sœurs que ma mère n'a pas enfantées, mes bien-aimées *Alaa*, *Arwa* et *Chaima*.

J'ai partagé avec eux les aventures de la vie et des études, *Teber*, *Embarka*, *Mona*, *Eman*, *Asmaa*, *Narjess*, *Wafaa*, *Thuraya*, *Rania*, *Hanan*, *Zainab*, *Rajaa*, *Wesal*, *Abeer* et tous les autres qui n'étaient pas mentionnés dans ma plume et qui sont dans mon cœur.



*Zarima*

## *Dédicaces*

*Avec l'aide et la conciliation de Dieu, j'ai complété mon mémorandum intitulé étude des effets antidiabétiques des extraits des feuilles olive après de grands efforts de travail continu et une grande fatigue pendant le voyage universitaire, espérant être au niveau requis pour le master*

Après avoir donné mon humble travail aux parents généreux, "Chaffi" et "Salima Beyat", à mes frères et sœurs et à tous mes amis "Chaima, Hadjar, Embarka, Karima", j'adresse également mes sincères remerciements au **Dr. Fatma Alia**, qui a fait un grand effort pour nous aider à remplir cette note et au Dr. Et promoteur "Tili Mohammed Laid" et à tous mes professeurs qui m'ont étudié au cours de ma carrière scolaire. Je demande aussi à Dieu que ce mémorandum soit le fruit de nouveaux succès et de nouveaux débuts dans nos vies.



*Teber*

**Resumé**

**Abstract**

**ملخص**

En raison du grand intérêt que les recherches scientifiques récentes dans le domaine biochimique et pharmaceutique portent à l'olivier (*Olea europaea* L.) de la famille des Oleaceae, afin d'explorer et d'exploiter ses diverses activités biologiques. Dans ce travail, nous avons décidé de faire la lumière sur l'un de ses cultivars, qui est le variété Sigoise, qui pousse dans la région de Raguiba, Province l'Oued Souf, afin d'étudier et de déterminer l'effet de l'extrait aqueux antidiabétique de ses feuilles sur rats injectées avec de l'alloxane (150 mg/kg).

*In vitro*, la méthode de l'ébullition a été utilisée pour préparer l'extrait aqueux, ce qui a donné un rendement de 3.45 % En analyse quantitative, nous nous sommes appuyés sur la méthode de Follin-Ciocalteau pour estimer la teneur totale en polyphénols, qui a été estimée à  $0.137 \pm 0.014$  mg EAG/g et la méthode  $AlCl_3$  pour la détermination de la teneur totale en flavonoïdes, qui ont été estimées comme Ex et  $0.035 \pm 0,014$  mg E Q/g Ex. Alors que l'activité antioxydante a été évaluée en suivant trois méthodes, à savoir: le test de piégeage des radicaux libres DPPH, le test de réduction de fer (FRAP) et le test d'activité antioxydante totale (TAC), les résultats ont révélé que l'extrait a une forte action anti- Efficacité radicalaire DPPH ( $IC_{50} = 23.084 \pm 0.126$   $\mu$ g/mL), tandis que pour le test FRAP et le test TAC, elle était significative, car  $EC_{0,5} = 0.377 \pm 0.0005$  (mg/mL) et  $0.367 \pm 0.045$  (mg E AAs /g Ex), respectivement.

*In vivo*, la toxicité de cet extrait a été étudiée sur des rats, car il n'a montré aucun effet toxique sur celles-ci, car il n'a pas provoqué de modification de leur biomasse ni de leur comportement locomoteur. Certains paramètres biochimiques ont également été mesurés: le métabolisme des glucides et des lipides (glycémie, triglycérides et cholestérol) et le métabolisme des protéines (urée et créatinine) étaient meilleurs chez les rats diabétiques traités avec l'extrait que chez les rats infectés.

Enfin, et à travers les résultats obtenus, on peut dire que l'extrait de feuille d'olivier a la capacité de faire baisser la glycémie.

**Mots clés:** *Olea europaea* L., des feuilles d'olivier, extrait aqueux, activité antioxydante, diabète.

Due to the great interest that recent scientific research in the biochemical and pharmaceutical field has in the olive tree (*Olea europaea* L.) of the Oleaceae family, in order to explore and exploit its various biological activities. In this work, we decided to shed light on one of its cultivars, which is the Sigoise variety, which grows in the Raguiba region, Oued Souf Province, in order to study and determine the effect of the antidiabetic aqueous extract of its leaves on rats injected with alloxan (150 mg/kg).

*In vitro*, the boiling method was used to prepare the aqueous extract, which gave a yield of 3.45 %. In quantitative analysis, we relied on the Follin-Ciocalteu method to estimate the total content in polyphenols, which was estimated at  $0.137 \pm 0.014$  mg EAG/g and the  $AlCl_3$  method for the determination of the total flavonoid content, which was estimated as  $0.035 \pm 0.014$  mg E Q/g Ex. antioxidant was evaluated by following three methods, namely: DPPH free radical scavenging test, iron reduction test (FRAP) and total antioxidant activity (TAC) test, the results revealed that the extract has a strong anti-DPPH free radical efficacy ( $IC_{50} = 23.084 \pm 0.126$   $\mu$ g/mL), while for the FRAP test and the TAC test it was significant, since  $EC_{0.5} = 0.377 \pm 0.0005$  (mg/mL) and  $0.367 \pm 0.045$  (mg E AAs /g Ex), respectively

*In vivo*, the toxicity of this extract was studied on rats, since it did not show any toxic effect on them, since it did not cause any modification in their biomass or in their locomotor behavior. Certain biochemical parameters were also measured: carbohydrate and lipid metabolism (glycaemia, triglycerides and cholesterol) and protein metabolism (urea and creatinine) were better in diabetic rats treated with the extract than in infected rats.

Finally, and through the results obtained, we can say that the olive leaf extract has the ability to lower blood sugar.

**Key words:** *Olea europaea* L., olive leaves, aqueous extract, antioxidant activity, diabetes.

نظرا للاهتمام الكبير الذي تسلمه الأبحاث العلمية الحديثة في المجال الكيموحيوي والصيدلاني على شجرة الزيتون (*Olea europaea*) التابعة لعائلة Oleaceae، وذلك بغية استكشاف واستغلال أنشطتها البيولوجية المختلفة. ارتأينا في عملنا هذا إلى تسليط الضوء على أحد أصنافها ألا وهو صنف Sigois النامي بمنطقة الرقبية ولاية وادي سوف، وذلك بهدف دراسة وتحديد مدى تأثير المستخلص المائي لأوراقه المضاد لداء السكري لدى فئران حقنت بمادة الالوكسان (150ملغ/كغ).

مخبريا، تم الاعتماد على طريقة الغلي لتحضير المستخلص المائي، والتي أسفر عنها مردود فُدر بنسبة 3.45٪، أما في التحليل الكمي فقد اعتمدنا على طريقة Follin-Ciocalteu لتقدير المحتوى الكلي لعديدات الفينول، والتي فُدر بـ  $0.137 \pm 0.014$  mg E AG/g، وطريقة  $AlCl_3$  لتقدير المحتوى الكلي للفلافونويدات، والتي فُدرت بـ  $0.035 \pm 0.014$  mg E Q/g Ex. بينما تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باتباع ثلاث طرق، وهي: اختبار كسح الجذر الحر DPPH<sup>\*</sup>، اختبار القدر الارجاعية لشوارد الحديد (FRAP)، واختبار النشاط المضاد للأكسدة الكلية (TAC)، كشفت نتائجها على أن للمستخلص كفاءة المضادة للجذر الحر DPPH<sup>\*</sup> قوية ( $IC_{50} = 23.084 \pm 0.126$  µg/mL)، أما بالنسبة لاختبار FRAP واختبار TAC فهي معتبرة إذ بلغت  $EC_{0.5} = 0.377 \pm 0.0005$  (mg/mL) و  $0.367 \pm 0.045$  (mg E AAs/g Ex) على التوالي.

أما عند الكائن الحي، فقد تمت دراسة مدى سمية هذا المستخلص على الفئران، حيث لم يبدى أي أثر سامة عليها فهو لم يتسبب في تغيير كتلها الحيوية ولا سلوكها الحركي. كما تم أيضا قياس بعض المعايير الكيموحيوية والمتمثلة في: بعض مركبات التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون (cholestérol·triglycéride·glycémie) وبعض مستقبلات البروتين (اليوريا والكرياتينين)، وكانت النتائج عند الفئران المصابة بالمعالجة بالمستخلص المدروس أفضل مقارنة بالفئران المصابة. وفي الأخير ومن خلال النتائج المحصل عليها يمكن القول أن لمستخلص أوراق الزيتون القدرة على خفض نسبة السكر في الدم.

**الكلمات المفتاحية:** *Olea europaea* L.، أوراق الزيتون، عديدة الفينول، النشاطية المضادة للأكسدة، داء السكري.

# **Sommaire**

## Sommaire

Titres	Page
Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	
<b>Partie 01: Etude bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1. Généralités sur le diabète</b>	
1. Diagnostique.....	<b>06</b>
2. Classification du diabète.....	<b>06</b>
2.1. Le diabète de type 1.....	<b>07</b>
2.1.1. Physiopathologie du diabète type 1.....	<b>07</b>
2.2. Diabète gestationnel.....	<b>07</b>
2.3. Le diabète de type 2.....	<b>08</b>
2.3.1. Physiopathologie du diabète de type 2.....	<b>08</b>
a) Insulinorésistance.....	<b>08</b>
b) Hyperinsulinisme.....	<b>09</b>
c) Insulinodéficience.....	<b>09</b>
3. Insuline.....	<b>09</b>
3.1. Définition.....	<b>09</b>
3.2. Sécrétion.....	<b>10</b>
3.3. Mécanisme d'action.....	<b>11</b>
4. Facteurs de risques.....	<b>12</b>
5. Complications organique.....	<b>13</b>
5.1. Macroangiopathiques.....	<b>13</b>
5.2. Microangiopathies.....	<b>13</b>
5.2.1. Rétinopathie diabétique.....	<b>14</b>
5.2.2. Néphropathie diabétique.....	<b>14</b>
5.2.3. Neuropathie diabétique.....	<b>14</b>
<b>Chapitre 2. Généralités sur l'olivier</b>	
1. Taxonomie de l'olivier.....	<b>16</b>

2. Répartition de la culture de l'olivier.....	17
2.1 Dans le monde.....	17
2.2. En Algérie.....	17
2.2.1. Description des principales variétés Algériennes d'olivier.....	18
2.2.1.1. Sigoise.....	18
2.2.1.2. Autres variétés d'olive en Algérie.....	18
3. Feuilles d'olivier.....	19
3.1. Propriétés des feuilles d'olivier.....	19
3.2. Composition chimique des feuilles d'olivier.....	19
4. Vertus thérapeutiques des feuilles d'olivier.....	22
4.1. Utilisation traditionnelle.....	22
4.2. Propriétés pharmacologiques des extraits de feuilles d'olivier.....	23
4.2.1. Activité hypoglycémiant.....	23
4.2.2. Activité hypotensive.....	24
4.2.3. Activité hypocholestérolémiant.....	25
4.2.4. Activité antioxydante.....	25
<b>Partie 02: Etude Expérimentale</b>	
<b>Chapitre 1. Matériel et méthodes</b>	
1. Matériel.....	28
1.1. Matériel végétal.....	28
1.1.1. Récolte feuilles d' <i>Olea europaea</i> L.....	28
1.2. Matériel animal.....	28
1.3. Matériels de laboratoires.....	29
2. Méthodes.....	29
2.1. Préparation de l'extrait aqueux.....	29
2.1.1. Rendement d'extraction.....	29
2.2. Dosage des polyphénols et flavonoïdes.....	30
2.3. Evaluations biologiques des extraits préparés.....	31
2.3.1. Activités antioxydante.....	31
2.3.1.1. Test de piégeage du radical DPPH.....	31
2.3.1.2. Réduction de fer (Pouvoir réducteur).....	32
2.3.1.3. Détermination de la capacité antioxydante totale par dosage au phosphomolybdenum.....	32

2.3.2. Activité antidiabétique <i>in vivo</i> .....	<b>33</b>
2.3.2.1. Induction du diabète expérimental.....	<b>33</b>
2.3.2.2. Traitement des animaux.....	<b>33</b>
2.3.2.3. Test de toxicité d'extrait.....	<b>33</b>
2.3.2.4. Sacrifice des rats et prélèvement des échantillons.....	<b>34</b>
2.4. Méthode de dosage des paramètres biochimiques sériques.....	<b>34</b>
2.4.1. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme et lipides.....	<b>34</b>
2.4.1.1. Méthode de dosage des triglycérides.....	<b>34</b>
2.4.1.2. Méthode de dosage du cholestérol total.....	<b>35</b>
2.4.1.3. Méthode de dosage de créatinine.....	<b>35</b>
2.4.1.4. Dosage de l'urée.....	<b>35</b>
2.4.1.5. Dosage du Glucose.....	<b>36</b>
3. Méthode d'analyse statistique.....	<b>36</b>
<b>Chapitre 2. Résultats et discussion</b>	
1. Détermination du rendement.....	<b>38</b>
2. Dosage de polyphénols et des flavonoïdes.....	<b>38</b>
3. Test d'activité antioxydant.....	<b>39</b>
4. Étude de toxicité l'extrait des feuilles d'olivier.....	<b>41</b>
5. Étude de l'effet d'extrait des feuilles d'olivier sur quelques paramètres biochimiques.....	<b>41</b>
5.1. Métabolisme des carbohydrates et lipides.....	<b>41</b>
5.2. Métabolisme protéique (Urée et Créatinine).....	<b>42</b>
6. Discussion générale.....	<b>42</b>
Conclusion	<b>46</b>
Références bibliographiques	

## Liste des tableaux

Numéro	Titres	Page
<b>Tableau 01</b>	Les différentes voies stimulés et inhibés par l'insuline.....	<b>12</b>
<b>Tableau 02</b>	Composition chimique global des feuilles d'olivier .....	<b>20</b>
<b>Tableau 03</b>	Composition en acides aminées des feuilles d'olivier fraîche .....	<b>20</b>
<b>Tableau 04</b>	Composition en minéraux des feuilles d'olivier .....	<b>21</b>
<b>Tableau 05</b>	Structures chimiques des composés phénoliques les plus abondants des feuilles d'olivier.....	<b>22</b>
<b>Tableau 06</b>	Composition de régime standard.....	<b>28</b>
<b>Tableau 07</b>	Activité antioxydant de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier.....	<b>39</b>
<b>Tableau 08</b>	Concentration de glucose, des triglycérides et du Cholestérol total chez les différents groupes expérimentaux.....	<b>41</b>
<b>Tableau 09</b>	Concentration sérique de l'urée et la créatinine chez les rats témoins, diabétiques et traités par la plante après 21 jours de traitement par les feuilles d'olivier.....	<b>42</b>

## Liste des figures

Numéro	Titres	Page
<b>Figure 01</b>	Structure de l'insuline.....	<b>10</b>
<b>Figure 02</b>	Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline.....	<b>11</b>
<b>Figure 03</b>	Les complications du diabète.....	<b>12</b>
<b>Figure 04</b>	La carte de l'oléiculture de l'Algérie.....	<b>18</b>
<b>Figure 05</b>	Protocole de préparation d'extrait aqueuse.....	<b>30</b>
<b>Figure 06</b>	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols	<b>30</b>
<b>Figure 07</b>	Courbe d'étalonnage de quercitine pour le dosage des flavonoïdes.....	<b>31</b>
<b>Figure 08</b>	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de la capacité antioxydante totale.....	<b>33</b>
<b>Figure 09</b>	Contenue en polyphénols et flavonoïdes dans l'extrait aqueux de feuilles d'olivier.....	<b>38</b>
<b>Figure 10</b>	Poids relatif des rats chez les différents groupes expérimentaux après 7 jours.....	<b>41</b>

<b>Image 01</b>	Feuilles d'olivier de la variété sigoise après séchage.....	<b>28</b>
-----------------	---	-----------

## Liste des abréviations

%	Pourcentage
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATP	Adenosine Triphosphate
Ca <sup>+</sup>	Calcium
CHE	Cholesterol esterase
CHOD	Cholestérol-oxydase
CO <sup>2</sup>	Dioxyde de carbone
DNID	Diabète non insulino-dépendant
DT1	Diabète de type 1
G3P	glycérol-3-phosphates
GLUT2	Glucose Transporter 2
GOD	Glucose oxydase
H <sub>2</sub> O	Monoxyde de dihydrogène
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxyde d'hydrogène
HbA1c	Hémoglobine glycolisée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IC <sub>50</sub>	Concentration inhibitrice à 50 %
K <sup>+</sup>	Potassium
LDL	Les lipoprotéines de basse densité (Low density lipoprotein)
LPL	Lipoprotéine lipase
LT	Lymphocyte T
MAT	Matières azotées totales
MG	Matières grasses
MS	matière sèche
NAD	Nicotinamide adenine dinucléotide nicotina
NADH	Nicotinamide adenine dinucléotide nicotina hydrogen
ND	Néphropathie Diabétique
OH	Hydroxyde
OMS	l'Organisation Mondiale de la Santé
PH	Potentiel d'Hydrogène
T3 et T4	hormones thyroïdiennes
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
β	Cellules Beta
μg	microgramme

# **Introduction**

Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique au cours des dernières décennies et a longtemps été considéré comme une maladie endémique des pays riches, mais il touche actuellement principalement les pays en développement, même les couches les plus défavorisées de la société. La Fédération internationale du diabète (FID) estime qu'il touche actuellement 371 millions de personnes dans le monde, 34 millions en Afrique du Nord et au Moyen-Orient et 15 millions en Afrique (**Benberkane et Sahnoune, 2013**). En Algérie, le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 1 million en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007, et la prévalence nationale du diabète en 2017 était de 6,9% (**Bensemaoune et Chenini, 2018**).

Le diabète sucré, plus simplement appelé diabète, est une maladie grave à long terme (ou chronique) dans laquelle, lorsque la glycémie d'une personne est élevée, elle ne peut pas produire d'insuline ou être produite efficacement à l'aide d'insuline. Il existe deux principaux types de diabète: le diabète de type 1 et le diabète de type 2, ce dernier étant le plus courant, représentant près de 90% des personnes atteintes de diabète dans le monde (**Messeguem et OuladHammadi, 2021**).

Aujourd'hui, grâce à la médecine moderne, le diabète est une pathologie bien connue, mais elle reste chronique. Elle affecte de manière choquante des centaines de millions de personnes de tous âges et de toutes classes sociales dans le monde, car elle est devenue une épidémie mondiale, générant des coûts médicaux directs et indirects importants et croissants, faisant peser un lourd fardeau sur les patients, réduisant ainsi leur qualité de vie et augmentation du stress diabétique quotidien (**Hadj Brahim et Benbelal, 2020**).

Au cours des dernières décennies, une attention particulière a été accordée à l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement et le contrôle de cette maladie, sur la base des recommandations de l'organisation mondiale de la santé.

Les usages médicinaux des extraits préparés à partir de feuilles d'olivier (*Olea europea*) ont été largement utilisés dans les traitements traditionnels dans les pays européens et méditerranéens. Ils sont utilisés dans l'alimentation humaine sous forme d'extraits, de tisanes et de poudres, et contiennent plusieurs composés potentiellement bioactifs qui peuvent avoir des propriétés antioxydantes, anti-hypertensives, anti-inflammatoires, hypoglycémiantes et hypocholestérolémiantes.

Propriétés pharmacologiques de la feuille d'olivier contient une plus grande quantité de polyphénols. Par exemple, l'oleuropéine est le principal composé phénolique de la feuille d'olivier et le composé phénolique le plus actif. Bien que certaines études aient montré que l'extrait de feuille d'olivier a des effets hypoglycémiantes et a un effet sur la production

d'insuline par les cellules bêta chez des patients diabétiques expérimentaux *in vivo* (Sahraoui et Habara, 2018).

Le but de notre étude est d'étudier les effets antidiabétiques des extraits de feuilles d'olivier, ou nous avons utilisé 22 des rats *Wistar* albinos femelles.

Notre plan d'affaires est basé sur deux parties principales:

✪ La première partie bibliographique, contient deux chapitres:

- 1<sup>er</sup>: Etude de diabète
- 2<sup>eme</sup>: Etude des feuilles d'olivier (*Olea europea* L.)

✪ La seconde partie est expérimentale: comprend matériaux et méthodes ou nous allons préparer d'extrait aqueux de feuilles d'olivier.

L'étude *in vitro* dans laquelle l'évaluation quantitative de certains composés photochimiques, qui étaient des polyphénols totaux et des flavonoïdes, a été réalisée, en plus de l'étudier l'activité antioxydante de l'extrait de feuille d'olivier à travers 3 méthodes:

- Test de piégeage du radical DPPH.
- Réduction de fer (Pouvoir réducteur).
- Détermination de la capacité antioxydante totale par dosage au phosphomolybdène (TAC)

L'étude *in vivo*, elle s'est concentrée sur le suivi de la toxicité de cet extrait sur les rats et son effet sur des rats diabétiques par l'Alloxane (150mg/kg), en mesurant certains paramètres biochimiques, qui sont :

- Métabolisme des carbohydrates et lipides (concentration de glucose, des triglycérides et du cholestérol total).
- Métabolisme protéique (Urée et créatinine).

Dans le 2<sup>eme</sup> chapitre, nous présenterons les résultats obtenus et leur discussion avec conclusion, et concluons notre travail par une conclusion accompagnée de quelques recommandations.

# **Partie 01:**

## **Etude bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Généralités sur le diabète**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le diabète est une maladie chronique due à une affection métabolique ayant de multiples étiologies. Il est caractérisé par une teneur trop élevée de glucose dans le sang (hyperglycémie). Il est défini comme étant un désordre métabolique des glucides, des lipides et des protéines causées par de nombreux facteurs environnementaux et génétiques. Il est lié à une anomalie dans la sécrétion de l'insuline, ou une altération dans son fonctionnement, ou d'une combinaison des deux (**Badache et al., 2019**).

Il faut distinguer le diabète sucré de deux autres affections qui, malgré le terme commun de diabète. Sont tout à fait différentes, et au cours desquelles la glycémie est normale:

- Le diabète insipide: dû à un déficit en hormone antidiurétique, entraînant un manque de réabsorption de l'eau au niveau du tube rénal. Il est caractérisé par une polyurie et une polydipsie chronique.
- Le diabète rénal: dû à un abaissement du seuil rénal du glucose. Il est caractérisé par une glycosurie (**Ouadjed, 2017**).

### **1. Diagnostique**

Le diagnostic de tous les types de diabète est simple, il repose essentiellement sur la mesure de la glycémie sanguine à jeun et sur l'hyperglycémie provoquée. Les critères diagnostiques du diabète ont changé avec le temps, au fur et à mesure que les études montrent une relation entre l'apparition des complications et le taux de glycémie (**Benberkane et Sahnoune, 2013**).

Un diabète doit être diagnostiqué si un ou plusieurs des critères suivants sont satisfaits:

- Glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL);
- Glycémie à deux heures après une ingestion de 75 g de glucose orale (test oral de tolérance au glucose HGPO)  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL);
- Glycémie aléatoire  $> 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) ou hémoglobine glyquée HbA1c  $\geq 48$  mmol/L (équivalent à 6,5 %) (**Benmessaoud, 2019**).

### **2. Classification du diabète**

Il existe différents types de diabètes dont certains sont plus fréquents que d'autres avec des origines différentes (**Medjahdi et Boukhari, 2022**).

La classification actuellement reconnue est celle proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1980 (**Sahnine et Yahiaoui, 2018**).

## 2.1. Le diabète de type 1

Ou diabète insulino-dépendant, juvénile, maigre, cétosique (Defdaf et Benkahoul, 2019). Il est causé par la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas, d'où l'incapacité de la personne atteinte à sécréter de l'insuline. Il s'agit d'une maladie auto-immune, provoquée par un dérèglement des défenses immunitaires, responsable d'une «autodestruction» des cellules  $\beta$  qui fabriquent l'insuline. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie. Un des marqueurs de cette réaction auto-immune est la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans, amas de cellules  $\beta$  (Belabbes et Halaoune, 2018).

Le DT1 s'observe à tout âge, rare avant 2 ans. L'âge moyen d'apparition est de 10.6 ans avec un pic autour de la puberté entre 10-15 ans. Les 2 sexes sont touchés avec une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.06 (Guendouz et Hamza Zerigat, 2018).

Les facteurs de risque du diabète de type 1 sont toujours à l'étude. Cependant, avoir un membre de la famille atteint de diabète de type 1 augmente légèrement le risque de développer la maladie (HadjBrahim et Benbelal, 2020).

### 2.1.1. Physiopathologie du diabète type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est provoquée par la destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline des îlots pancréatiques (Kara et Hammadi, 2021). Les LT produisent des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules  $\beta$ . La réaction anticorps-antigènes jointe à l'action directe des LT (Killers) entraîne la destruction de ces cellules (Benguessoum et al., 2021).

Ce cadre inclut le diabète dit de type 1 lent, dont l'évolution vers l'insulinopénie complète est très étalée dans le temps. (Il existe une forme beaucoup moins fréquente, dont le cadre nosologique est imprécis, appelée diabète de type 1 non auto-immun, touchant particulièrement les sujets noirs originaires de l'Afrique sus-saharienne).

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules  $\beta$  ont été détruites.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite:

- des facteurs génétiques prédisposant.
- des facteurs déclenchant.
- le développement du processus auto-immun (Ouadjed, 2017).

## 2.2. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une complication médicale de la grossesse, défini comme «Un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum» (Hattab et Maatoug, 2017).

Le diabète gestationnel est dépisté en principe au 2 trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée ou absence de règles) (**Boumezbeur, 2019**).

### 2.3. Le diabète de type 2

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, gras, non cétosique (**Defdaf et Benkahoul, 2019**). Le diabète de type 2 (diabète de la maturité) est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95% des cas. La plupart de ces patients sont obèses, et l'obésité en soi, cause un certain degré d'insu lino-résistance, cette pathologie hétérogène, (non auto-immune) résulte soit:

- D'une résistance à l'insuline, aggravée par le surpoids
- Un déficit de la sécrétion d'insuline d'origine génétique, aggravé par l'hyperglycémie chronique (**Mekhalfa et Assala, 2018**).

De nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2 en sont longtemps inconscientes car plusieurs années peuvent s'écouler avant que les symptômes apparaissent ou soient reconnus. Pendant ce temps, l'excès de glucose dans le sang provoque des dommages à l'organisme. Le diagnostic n'est souvent posé que lorsque des complications du diabète se sont déjà développées (**Benyounes et al., 2021**).

#### 2.3.1. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète est une maladie chronique d'évolution lente, sa physiopathologie débute plusieurs années avant qu'il soit diagnostiqué (**Benberkane et Sahnoune, 2013**).

Le diabète de type 2 (ou DNID) est caractérisé par une altération de l'insulino-sécrétion, et aussi par l'association de deux pathologies également importante: d'une part, la résistance à l'insuline et d'autre part, un déficit sécrétoire de la cellule  $\beta$  qui ne peut pas faire à l'augmentation des besoins en insuline (**Amara et Benghanem, 2012**).

Le développement de diabète de type 2 se fait schématiquement en trois étapes:

L'insulinorésistance (hyperinsulinisme), la faillite de sécrétion d'insuline qui explique l'hyperglycémie (**Foudi, 2017**).

##### a) Insulinorésistance

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  $\beta$ -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. 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.

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 (**Naceiri Mrabti, 2018**).

#### **b) Hyperinsulinisme**

La quantité d'insuline produit par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cette hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphérique peut se prolonger de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale (**Foudi, 2017**).

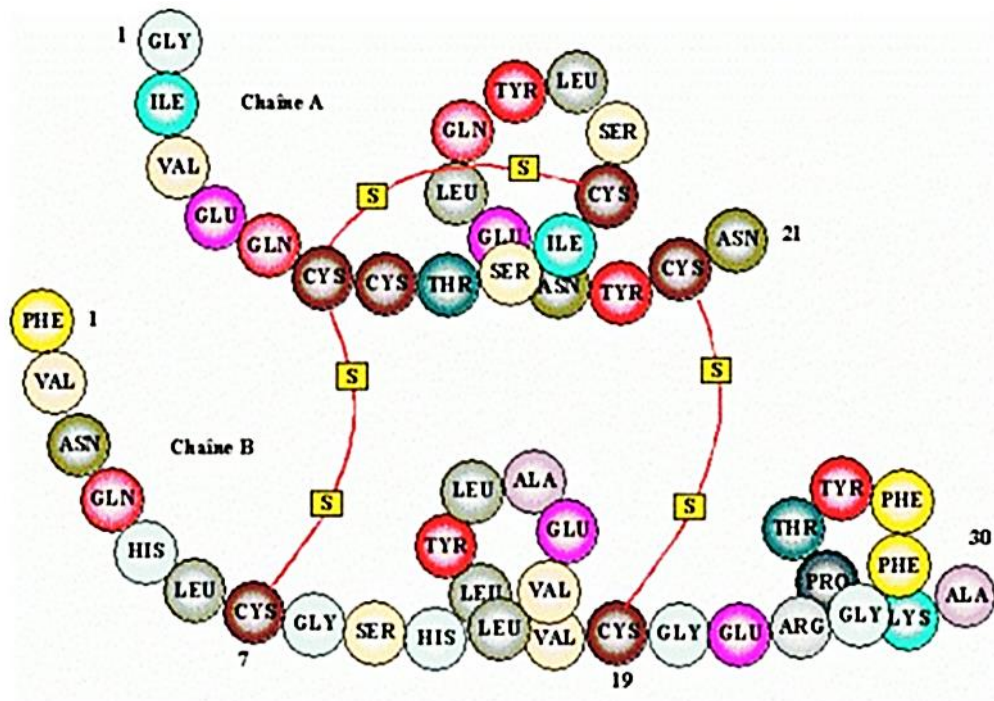
#### **c) Insulinodéficience**

L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance conduit chez les diabétiques de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas, celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulino-résistance contribue d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas (**Lahreche et Chiha, 2016**).

### **3. Insuline**

#### **3.1. Définition**

L'insuline est une hormone polypeptidique formée de deux chaînes de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfure, (Figure 1) Cette hormone indispensable à la vie et aux grands équilibres métaboliques Elle est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques du pancréas et exerce un effet normo-glycémiant (**Mekhalifa et Assala, 2018**).

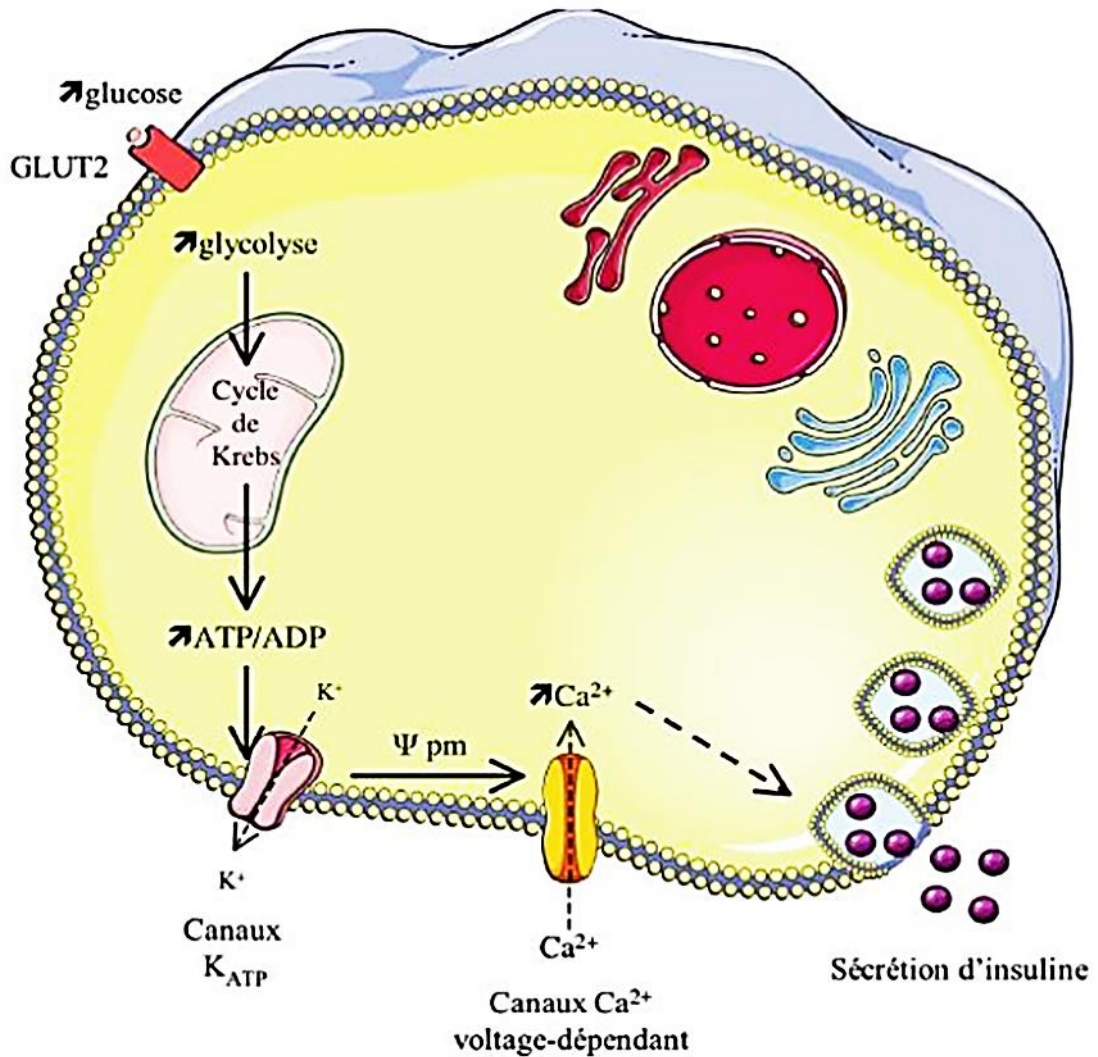


**Figure 01:** Structure de l'insuline (Belabbes et Halaoune, 2018).

### 3.2. Sécrétion

L'insuline est sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans).

Le glucose entre dans les cellules  $\beta$  via des transporteurs GLUT2 et il est phosphorylé par la glucokinase puis métabolisé en pyruvate dans le cytoplasme. Le pyruvate passe dans les mitochondries où il est métabolisé en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  via le cycle de l'acide citrique, ce qu'entraîne la formation d'ATP par phosphorylation oxydative. L'ATP passe dans le cytoplasme où il inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP par phosphorylation oxydative. L'ATP passe dans le cytoplasme où il inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP, ce qui réduit l'efflux de  $\text{K}^+$ . Cela dépolarise les cellules  $\beta$  et déclenche alors l'exocytose d'un pool facilement libérable de granules sécrétoires renfermant de l'insuline, ce qui cause le pic initial de sécrétion d'insuline (Bensemaoune et Chenini, 2018).



**Figure 02:** Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline (Bensemaoune et Chenini, 2018).

### 3.3. Mécanisme d'action

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline qui possèdent une activité enzymatique RTK (Récepteur à activité Tyrosine Kinase). La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS (substrat de récepteur d'insuline) phosphorylées servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chacune pouvant activer une voie de transmission différente. Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle-ci en suivant plusieurs voies aboutissant au transfert des transporteurs de glucose GLUT à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de glycogène synthétase aboutissant à transformer le glucose en glycogène (Guendouz et Hamza Zerigat, 2018).

**Tableau 01:** Les différentes voies stimulés et inhibés par l'insuline.

<b>insuline</b>	
<b>inhibe</b>	<b>stimule</b>
Néoglucogénèse	Transport du glucose (muscles et adipocytes)
Glycogénolyse	Synthèse du glycogène (foie et muscles)
Lipolyse	Lipogénèse
Cétogénèse	Synthèse protéique
Protéolyse	Synthèse d'ADN
Apoptose	Croissance et différenciation cellulaires
Expression de certains gènes	Expression de certains gènes

(Amara et Benghanem, 2012).

#### 4. Facteurs de risques

Outre le concept de diabète, certaines conditions de risque physiologique sont traditionnellement considérées comme étant développées pour développer des maladies cardiovasculaires (Zenasni et Lasгаа, 2021).

Une prédisposition héréditaire représente le premier facteur du diabète du type 1. Le fait d'avoir un parent, un frère ou une sœur atteinte de ce type de diabète augmente le risque. Si les deux parents souffrent de diabète de type 1, le risque est encore plus élevé.

Certains facteurs environnementaux peuvent également être la cause du déclenchement de ce type de diabète comme l'atteinte par quelques infections microbiennes.

Il est admis donc que la génétique, l'âge et des facteurs héréditaires peuvent constituer des risques de devenir diabétique, contre lesquels il n'y a pas de prévention. Mais certains comportements représentent des facteurs de risque pouvant être évités comme:

- L'alimentation riche en sucre;
- L'obésité et l'inactivité physique;
- Le stress et certains médicaments (Oudina et Soudous, 2020).

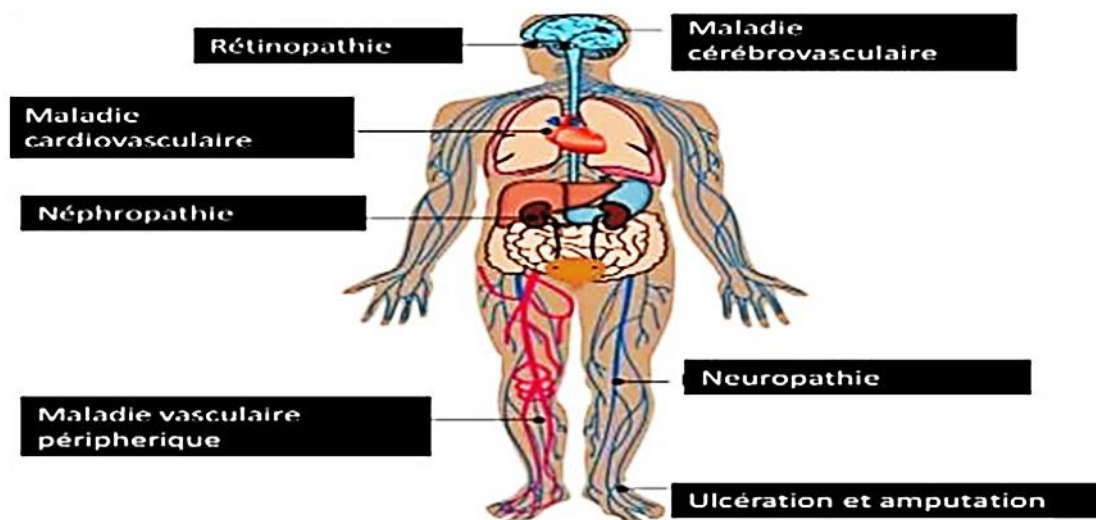
Les causes déclenchant le diabète de type 2 sont encore inconnues, mais il existe plusieurs facteurs de risque importants, entre autres dont:

- L'obésité;
- Une alimentation peu équilibrée;
- L'inactivité physique;
- Un âge avancé;
- Des antécédents familiaux de diabète;
- L'ethnie;

- Une glycémie élevée pendant la grossesse qui affecte l'enfant à naître (**Benmessaoud, 2019**).

### 5. Complications organique

Elles surviennent à long terme dans l'évolution du diabète. Elles ont en commun l'atteinte vasculaire. On les distingue en deux groupes selon la taille des vaisseaux affectés (**Ouedraogo, 2002**):



**Figure 03:** Les complications du diabète (**Benyounes et al., 2021**).

#### 5.1. Macroangiopathiques

La macroangiopathie est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et des artères des membres inférieurs (**Naceiri Mrabti, 2018**).

Elle s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite (**Benyounes et al., 2021**).

L'athérosclérose est beaucoup plus fréquente et sévère chez le diabétique que dans la population générale. Les lésions touchent non seulement les gros troncs, mais aussi, et ceci est particulier au diabète, les artères plus distales. Ces atteintes distales et souvent diffuses rendent plus difficiles les perspectives de traitement chirurgical tant en ce qui concerne les coronaires que les membres inférieurs (**Naceiri Mrabti, 2018**).

#### 5.2. Microangiopathies

L'irrigation sanguine des petits vaisseaux de certains organes peut être altérée ce qui peut avoir des conséquences particulièrement sévères sur les yeux, les reins ou le système nerveux (**Foudi, 2017**).

### 5.2.1. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est l'une des complications micro vasculaires du diabète. Elle constitue la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. On peut estimer qu'après 15 ans d'évolution du diabète, environ 2 % des diabétiques sont aveugles et 10 % souffrent de malvoyance (**Benguessoum et al., 2021**).

L'incidence de la rétinopathie est plus élevée en cas de diabète de type 1 que de diabète de type 2 (**Tellaa et al., 2016**).

Le diagnostic s'effectue sur un fond d'œil réalisé annuellement parfois complétée par une angiographie rétinienne (**Metidji et Zekoum, 2017**).

### 5.2.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est un problème majeur chez les patients diabétiques. Elle se définit par une atteinte glomérulaire spécifique (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

La destruction des glomérules, l'unité filtrante du rein, entraîne initialement une fuite d'albumine très modérée (micro albuminurie, en mg/24 heures) puis plus importante (macro protéinurie, en g/24 heures). Il y a secondairement une élévation progressive de l'urée et de la créatinine, aboutissant à l'insuffisance rénale dite terminale, qui nécessite la dialyse ou la transplantation pour assurer la survie. La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde (**Metidji et Zekoum, 2017**).

### 5.2.3. Neuropathie diabétique

La neuropathie est le nom donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses, quelle qu'en soit la cause. Elle se forme dans les 10 premières années du diabète chez 40 % à 50 % des personnes diabétiques de type 1 ou 2 (**Doulache et Boudjaoui, 2020**).

Elle prédomine aux niveaux des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensitives peu myélinisées (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

La neuropathie découle d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose qui altère la structure des nerfs (**Sahnine et Yahiaoui, 2018**).

# **Chapitre II**

## **Généralités sur l'olivier**

L'Oleaceae est une famille de plantes dicotylédones qui comprend 900 espèces réparties en 25 à 26 genres. Des arbres et des arbustes caractérisés par des feuilles opposées, simples, régulières, généralement hermaphrodites. *Olea europaea* est l'un des principaux genres de Oleaceae qui connue sous le nom d'olivier (**Boubendir et Titi, 2021**).

L'arbre, célèbre pour ses fruits, appelé l'olives, est commercialement important dans la région méditerranéenne en tant que source principale d'huile d'olive et d'olive de table. Cet arbre est généralement distribué dans les zones côtières du bassin méditerranéen oriental, les zones côtières adjacentes du sud-est de l'Europe, l'Asie occidentale et l'Afrique du Nord ainsi que le Nord de l'Iran à l'extrémité sud de la mer Caspienne(**Sali et Tamendjari, 2018**).

Il se distingue des autres espèces fruitières par sa rusticité et sa très grande longévité pouvant donner des arbres centenaires. Selon **Gaour (1996)** et **Hamlat(2022)**si le tronc disparaît par vieillissement, les rejets se développant à la base assurent sa pérennité et redonneront un nouvel arbre.

### 1. Taxonomie de l'olivier

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

On distingue deux sous-espèces, l'olivier cultivé ou olivier commun (*Olea europaea*Sativa) et l'olivier sauvage ou oléastre (*Olea europaeasyvestris*) (**Bioud et Hamdellou, 2019**).

La classification botanique de l'arbre de l'olivier (**Houdjedje et Mehimmedetsi, 2018**) est la suivante:

**Régne:** Plantae.

**Embranchement:** Magnoliophyta.

**Sous - embranchement:**Magnoliophytina.

**Classe:** Magnoliopsida.

**Sous Classe:** Dialypétales.

**Ordre:** Lamiales.

**Famille:** Oleaceae.

**Genre:** Olea.

**Espèce:** *Olea europaea*L.

## 2. Répartition de la culture de l'olivier

### 2.1 Dans le monde

Bien que l'olivier soit présent dans les quatre continents, environ 98% de la production mondiale de l'huile d'olive provient du Bassin méditerranéen (**Saad, 2009**).

L'olivier est cultivé dans des aires géographiques où les chutes de pluie annuelles sont en moyenne de 350 à 400 mm et les températures estivales de 40°C ce qui correspond à la zone tempérée entre 30 et 45° parallèle Nord Sud (**Bousliba et Bouabid, 2020**).

La surface oléicole totale est d'environ 11 millions d'hectares, comptabilisant près de 1.5 milliard de pieds (**Benladjila et Derbal, 2021**).

D'après **Mahbouli (1974)** in **Bendimerad et Hobaya, (2012)**, la répartition mondiale de l'olivier est en :

- Europe Méditerranéenne: 71% des arbres sur 60% des surfaces.
- Proche Orient: 13% des arbres sur 11% des surfaces.
- Afrique du nord: 13% des arbres sur 23% des surfaces.
- Amérique latine et les U.S.A: 3% des arbres sur 2% des surfaces.

Des 800 millions d'arbres d'olivier, 26.6% sont cultivés en Espagne, 24.2% en Italie, 12.3 % en Grèce, 9.3% en Turquie, 6.8% en Tunisie et seulement 2% en Algérie (**Iahouazi et Iviadani, 2017**).

### 2.2. En Algérie

L'olivier en Algérie est l'un des types de fruitières les plus importants (**Allal et al., 2022**). La superficie totale du verger nationale s'élève à 310000 hectares pour plus de 34 millions d'arbres, dont 15 millions sont en production (**Salem et Saker, 2022**).

L'oléiculture en Algérie est concentrée exclusivement au niveau de 6 principales wilayas, trois wilayas de la région du Centre, qui représente plus de 50% de la surface oléicole nationale (Bejaia, Tizi-Ouzou, Bouira) et trois de la région Est (Bordj-Bourreridj, Sétif et Jijel). Quant au reste du verger oléicole, plutôt consacré à la production d'olives de table, il se trouve essentiellement dans trois autres wilayas (Tlemcen, Mascara et Relizane) (**Dahache, 2019**).

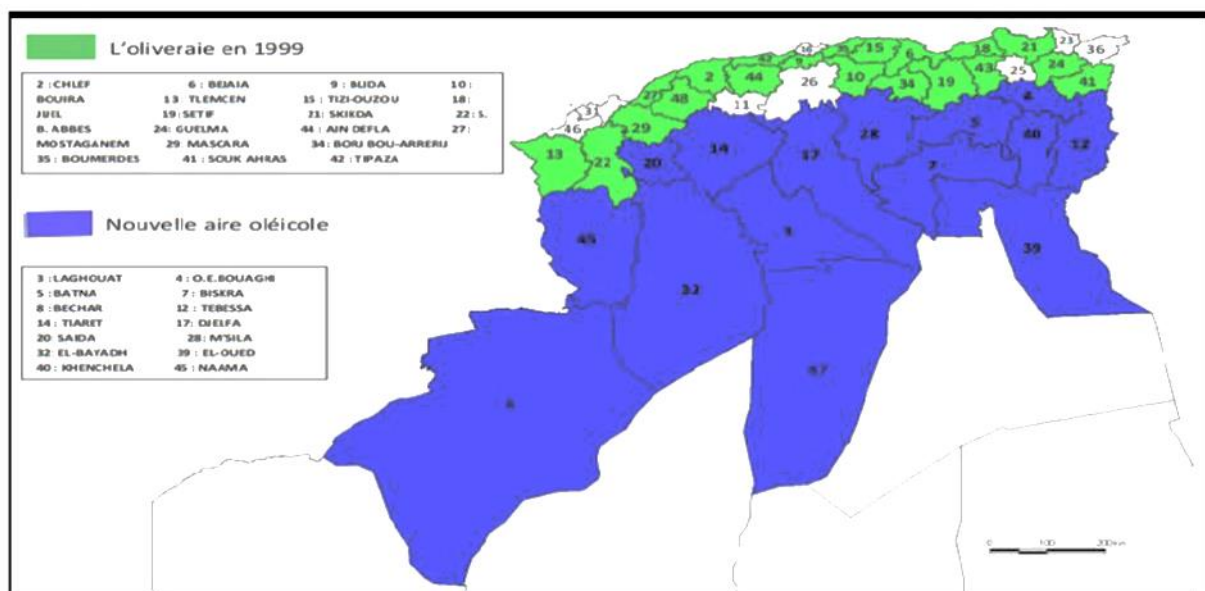


Figure 04: La carte de l'oléiculture de l'Algérie (Abbas et Zitouni, 2019)

### 2.2.1. Description des principales variétés Algériennes d'olivier

#### 2.2.1.1. Sigoise

Synonyme: olive de Tlemcen, olive du Tell variété surtout cultivée dans l'ouest du pays, en Oranie, et plus particulièrement dans la plaine du Sig, Elle représente 20% des oliviers cultivés en Algérie. C'est une variété également à deux fins (olive de table et à l'huile), En Oranie elle est surtout cultivée comme olive de table, olive de conserve ou olive confite (Mokhenache et al., 2010).

Auto-fertile, fruit moyen, d'un poids de 3 à 3.5 g. Rendement en huile de 18 à 20 % (Abdessemed, 2017). C'est un arbre vigueur moyenne, les feuilles sont longues, largeur moyenne, elliptiques lancéolées, peu d'inflorescences de longueur moyenne. Le fruit est ovoïde, légèrement asymétrique, à sommet pointu, et à base tronquée de couleur noire en pleine maturation, l'endocarpe est elliptique sommet pointu avec mucron son extrémité et à base arrondie (Aissa et Bouraib, 2015).

#### 2.2.1.2. Autres variétés d'olive en Algérie

- ★ Aberkane
- ★ Azeradj
- ★ Bouchouk (Mokhenache et al., 2010).

### 3. Feuilles d'olivier

#### 3.1. Propriétés des feuilles d'olivier

**Polese (2015)** dit que les feuilles de l'olivier sont opposées avec un pétiole court d'une forme étroite, allongée sur les bords, coriaces et elles mesurent de 3 à 8 cm selon la variété. Elles sont persistantes, simples, entières, lancéolées; coriaces; vert foncé dessus (cuticule importante), argentées dessous (nombreux poils pour limiter la déperdition d'eau) (**Ait Hadda et Sarri, 2021**).

En cas de sécheresse, les feuilles sont capables de perdre jusqu'à 60% de leur eau, de réduire fortement la photosynthèse et de fermer les stomates permettant les échanges gazeux pour réduire les pertes en eau par évapotranspiration, permettant ainsi la survie de l'arbre au détriment de la production fructi-florale (**Farhi, 2009**).

Inodore, amère et acerbe, elles vivent en moyenne trois ans puis jaunissent et tombent, principalement en été. La production des feuilles d'olivier est estimée de 25 kilogrammes par olivier (**Benladjila et Derbal, 2021**).

#### 3.2. Composition chimique des feuilles d'olivier

La Composition chimique des feuilles varie en fonction de nombreux facteurs (variété, conditions climatiques, époque de prélèvement, proportion de bois, âge des plantations, etc) (**Salhi et Kecham, 2020**).

Les différents composés chimiques sont regroupés ci-dessous

➤ Généralement, la matière sèche (MS) des feuilles vertes se situe autour de 50 à 58%, celle des feuilles sèches autour de 90%.

➤ La teneur en matières azotées totales (MAT) des feuilles varie de 9 à 13%. La solubilité de l'azote est faible, elle se situe entre 8 et 14%, selon la proportion de bois.

➤ La teneur en matières grasses (MG) est supérieure à celle des fourrages et oscille autour de 5 à 7%, mais celle des constituants pariétaux et en particulier de la lignine est constamment élevée (18 à 20%).

➤ La feuille d'olivier est riche en triterpènes, flavonoïdes, sécoiridoïdes dont l'oleuropéoside et en phénols (**Benalia et Naili, 2020**).

Composition chimique globale des feuilles d'oliviersont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 02:** Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g/ 100g).

Composition	Quantifiée en %
Eau	41.4 – 49.8
Protéines	5.0 – 7.6
Lipides	1.0 6.5
Minéraux	2.8 - 26.6
Glucides	275 – 42.5
Fibres brutes	7
Cellulose	19.3
Hémicellulose	25.4
Lignine	30.4
Polyphénolstotaux	1.3 – 2.5
Tanninscondensés	0.8

(Morzouglal et Rabouh, 2019).

La teneur en protéine est faible dans les feuilles d'olivier. Le Tableau 2 présente sa composition en acides aminées, qui est particulièrement diversifié.

**Tableau 03:** Composition en acides aminées des feuilles d'olivier fraiche (exprimé en g parKg d'azote total).

Acides aminées	Concentration
Acide aspartique	27.5
Acide glutamique	35.1
Serine	44.5
Glycine	79.6
Histydine	25.4
Arginine	162.0
Threorine	46.8
Alanine	73.8
Proline	84.2
Tyrosine	32.3
Valine	74.8
Mehionine	5.3
Cysteine	1.6

Isoleucine	58.8
Leucine	104
Phénylalanine	51.8
Lysine	19.1
Acides aminés essentiels	547
Acides aminés non	379
Acides aminés totaux	926

(Selaimia et al., 2019)

La composition en minéraux des feuilles d'olivier est présentée dans le Tableau 03. Les minéraux le plus abondant dans les feuilles est le fer avec une concentration de 273 g/Kg de matière sèche.

**Tableau 04:** Composition en minéraux des feuilles d'olivier (exprimé en g par Kg de matière sèche).

Minéraux	Concentration
Calcium (Ca)	12.7
Phosphore (P)	2.1
Manganèse (Mg)	1.9
Potassium (K)	6.3
Fer (Fe)	273.0
Cuivre (Cu)	10.7
Zinc (Zn)	21.3
Magnésium (Mn)	50.0

(Selaimia et al., 2019)

Des études suggèrent que les feuilles d'olivier sont une source importante de composés phénoliques bioactifs (Chelabi, 2019).

La teneur en composés phénoliques dans les feuilles d'olivier varie entre 2.8 mg/g de matière sèche et 44.3 mg/g de matière sèche. Elle peut même dépasser les 250 mg/g de matière sèche (Sebboua, 2021).

Comme on peut classer les composés phénoliques en cinq groupes qui sont principalement présents dans les feuilles d'olivier: sécoiridoïdes (oleuropéine, diméthyleuropéine, ect), acide phénolique et ses dérivés (acide vanilique, acide caféique, ect), alcools phénoliques (tyrosol, hydroxytrozole) et flavones (lutéoline-7 - glycoside, diosmétine-7-glycoside, ect), flavonols (quercétine, isoramnetine, routine) et flavonoïdes contenant des flavanols (catéchine, gallocatine) (Rezigue et Laouar, 2021).

**Tableau 05:** Structures chimiques des composés phénoliques les plus abondants des feuilles d'olivier.

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

(Chelabi, 2019)

#### 4. Vertus thérapeutiques des feuilles d'olivier

##### 4.1. Utilisation traditionnelle

La feuille d'olivier a été largement répandue dans la médecine folklorique pour plusieurs années dans les îles méditerranéennes et les pays européennes (Iguergaziz, 2012). Un extrait liquide de feuilles d'olivier fraîches a une capacité antioxydante quasiment double à celle d'un extrait de thé vert et quatre fois plus élevées que la vitamine C (Bendjaballah et al., 2021).

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. Ils ont été utilisés dans l'alimentation humaine sous forme d'extrait, de poudre et de tisane (Khellaf et Zergane, 2022).

La décoction ou l'infusion des fruits et des feuilles est utilisée en Palestine pour traiter le diabète. En Algérie, les fruits et les feuilles d'*O.europaea*L. sont utilisés pour soigner le diabète et l'hypertension (Hab el homs et al., 2020). Les feuilles d'*O.europaea* L. sont employées en Tunisie en usage externe, mâchées, car réputées pour calmer les odontalgies et traiter les gerçures des lèvres. Sous forme de décocté et en bain de bouche, elles servent pour traiter les aphtoses buccales, des gingivites et des glossites (états inflammatoire et / ou infectieux de la lague) (Outayeb et Touabi, 2014).

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" (Khellaf et Zergane, 2022).

#### 4.2. Propriétés pharmacologiques des extraits de feuilles d'olivier

Les feuilles d'oliviers possèdent des propriétés: hypotensives; diurétiques légères; hypoglycémiantes et hypocholestérolémiantes. Récemment plusieurs études ont mis le point sur le contée, d'où leur utilisation dans les industries pharmaceutiques, alimentaires et cosmétique (Chelabi, 2019).

En effet, les composés triterpénoïques, abondants dans les feuilles d'olivier, possèdent des propriétés pharmacologiques ayant des effets anti-inflammatoires, hépato protecteurs, antitumoral, antiviral, antimicrobien, antifongique, antidiabétique, gastro protecteur et anti hyperlipidémique. Cependant, les composés phénoliques d'*O.europaea* possèdent des propriétés pharmacologiques (Mirad et Badis, 2019).

##### 4.2.1. Activité hypoglycémiante

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' $\alpha$ -glucosidase, ont été identifiées. Depuis des millénaires on sait qu'*O.europaea* L. Améliore les troubles métaboliques et possède des propriétés antidiabétiques (Khellaf et Zergane, 2022).

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 lutéoléine 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 (**Selaimia et al., 2019**).

Dans une autre étude, l'activité antidiabétique de l'hydroxytyrosol et de l'oleuropéine extraits des feuilles d'olive a été trouvée en raison de leurs capacités de réduction oxydative de contrainte qui sont largement liées aux obstacles pathologiques du diabète (**Bousliba et Bouabid, 2020**).

L'un des autres composés responsables d'activité hypoglycémiante était l'oleuropéoside, qui a montré une activité à une dose de 16 mg/kg. Ce composé a également démontré une activité antidiabétique chez les animaux atteints de diabète induit par l'alloxane (**Boulbina et Bounouiou, 2013**).

Chez des rats diabétiques, l'absorption orale d'extrait de feuilles à la dose de 100, 250 et 500 mg/kg pendant 14 jours, versus glibenclamide administré à la dose 600 µg/kg, induit une diminution de la glycémie et une augmentation du taux de d'insuline sérique, alors que celle-ci reste inchangée chez le rat non diabétique.

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

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

#### 4.2.2. Activité hypotensive

Les feuilles d'olivier ont été utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle depuis l'Antiquité. L'infusion de feuilles fraîches est conseillée comme traitement complémentaire de l'hypertension artérielle car elle favorise l'excrétion urinaire. L'extrait de feuille d'olivier possède des propriétés vasodilatatrices et anti-arythmiques (**Salhi et Kecham, 2020**).

D'après les travaux de **Hansen et al. (1996)** et **Somova et al. (2002)**, 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 (**Boussadia et Djenoune, 2017**).

#### **4.2.3. Activité hypocholestérolémiante**

Cette action hypocholestérolémiante est associée à une diminution du LDL-C, des LDL oxydés et des triglycérides. Il est connu qu'une augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes circulantes abaisse la concentration plasmatique de lipides et notamment celle du cholestérol (**Boulbina et Bounouiou, 2013**).

Ainsi, une étude récente a mis en évidence qu'un extrait de feuilles d'olivier (extrait aqueux) diminue le taux de TSH sanguin avec une augmentation de la T3 probablement due à une stimulation de la 5'-déiodinase qui converti la T4 en T3 (**AL-Qarawiet al., 2002**).

#### **4.2.4. Activité antioxydante**

L'oleuropéine et l'hydrotyrosol des feuilles d'olivier présentent une activité antioxydante élevée dans les feuilles d'olivier dans lequel ils inhibent fortement l'oxydation de sulfate de cuivre provoquée par les lipoprotéines de basse densité LDL et ont aussi la capacité de piéger les radicaux libres telles que les radicaux hydroxyles (OH<sup>•</sup>) et superoxydes (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), et de protéger des systèmes de défense antioxydants. Ils sont aussi responsables des propriétés antioxydantes exercées notamment vis-à-vis de l'oxydation des LDL qui sont à l'altération des tissus vasculaires au niveau des artères (**Salhi et Kecham, 2020**).

# **Partie 02:**

## **Expérimentale**

# **Chapitre I**

## **Matériels et méthodes**

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel végétal

#### 1.1.1. Récolte feuilles d'*Olea europaea* L.

La plante utilisée dans ce travail est feuilles d'*O. europaea* L. de la variété Sigoisea été récolté dans la région Reguiba (Terre fertile et sèche, climat désertique) au moment de Janvier 2023. La récolte des petites et moyennes feuilles a été effectuée dans avant midi. Les feuilles sont séchées à l'air libre, à l'abri de la lumière et à une température ambiante pendant 18 jours.



**Image 01:** Feuilles d'olivier de la variété sigoise après séchage

### 1.2. Matériel animal

L'étude a été réalisée sur des rats femelles de souche *Wistar* pesant  $160 \pm 30$  g, âgés de 08 semaines. Ces animaux amenés de l'institut pasteur d'Alger, et élevés à l'animalerie au niveau de la faculté de sciences de la nature et de la vie à l'université d'El-Oued au température de  $25^{\circ}\text{C}$  avec un cycle de la lumière 12h/24h, l'humidité relative étant voisine de 40%. Les rats ont un accès libre à l'eau et à la nourriture par un régime standard.

**Tableau 06:** Composition de régime standard.

Matières premières	Quantité (g/kg)
Mais	326
Saccharose	326
Protéine	168
Cellulose	40
Minéraux	20
Vitamine	20
Huile	40

(Azzi et Hamida, 2016)

### 1.3. Matériels de laboratoires

#### • Les Appareils

- \* Centrifugeuse horizontale de type Benchmark.
- \* Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type JENWAY 7300.
- \* Étuve de type MEMMERT.
- \* Fortex de type IKA MS 3 control.
- \* Bain-marie de type DK – 420.
- \* Balance analytique de type As 220 R2.
- \* Balance électrique de type KERN.
- \*Plaques chauffantes de type JLab Tech.
- \*Glucomètre de type Kit Check 3.

#### • Produits chimiques

Les produits chimiques utilisés lors de l'expérimentation: Folin-Ciocalteu,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ , Méthanol, DPPH\* (0.04 mM), Acide ascorbique, Tampon phosphate de sodium (pH 6.6 – 0.2 M), Ferricyanure de potassium ( $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ) (à 1%), Acide gallique, Acide trichloracétique (TCA) (à 10%),  $\text{FeCl}_3$  (à 0.1%), Eau distillée, Formol (10 %), Chloroforme, Acide sulfurique (6 M), Phosphate de sodium (28 mM), Molybdate d'ammonium (4 mM), Glucose, Ethanol, HCl.

Les kits de réactifs de l'urée et créatinine, le kit de réactif de triglycéride, les kits de réactifs de cholestérol.

## 2. Méthodes

Dans cette étude, Nous avons d'abord préparé l'extrait de polyphénols sélectivement, puis nous avons quantifié leur teneur et la teneur en flavonoïdes contenu. Ensuite, nous nous sommes intéressés aux tests biologiques, et nous avons commencé par évaluer les capacités antioxydantes *in vitro* et antidiabétiques *in vivo*.

### 2.1. Préparation de l'extrait aqueux

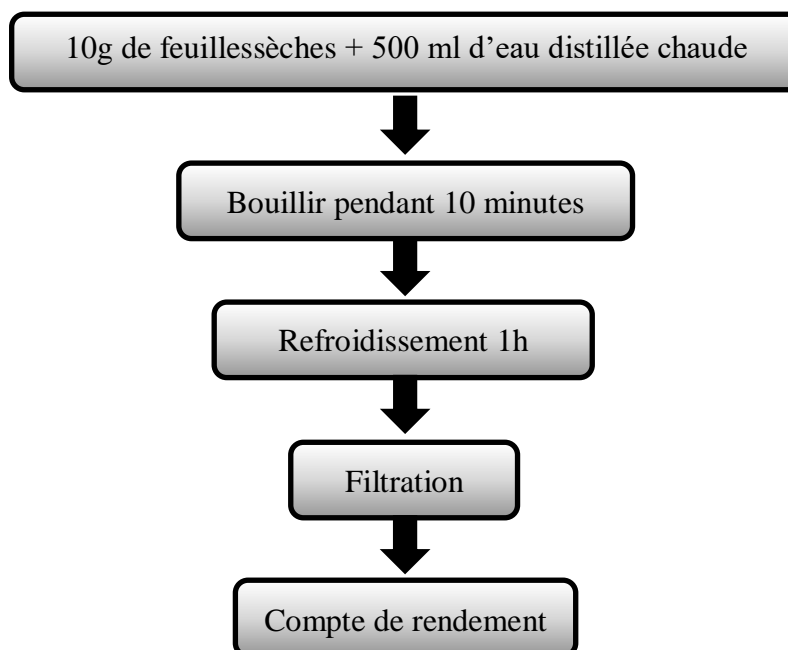
500 ml d'eau distillée chaude sont ajoutés à 10 g de feuilles séchées, puis le mélange est bouilli pendant 10 minutes. L'extrait est ensuite trempé pendant une heure supplémentaire jusqu'à ce qu'il refroidisse, et enfin il est filtré (Belimi et Lamoudi, 2021).

#### 2.1.1. Rendement d'extraction

Le pourcentage de rendement pour l'extrait a été calculé par la formule suivante:

$$R \% = (M_1 / M_0) \times 100$$

- $M_1$ : Masse en gramme de l'extrait sec résultant
- $M_0$ : Masse en gramme du matériel végétal à traiter



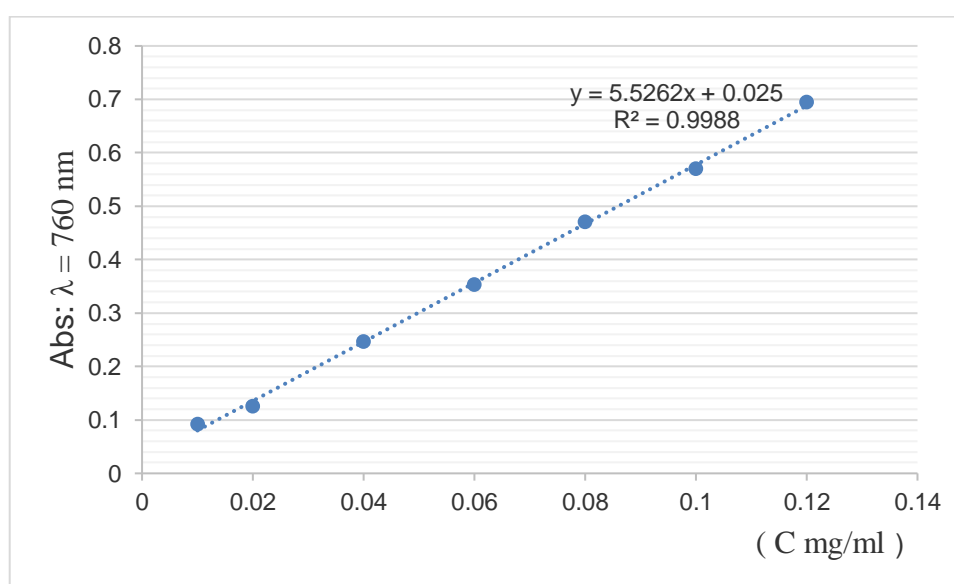
**Figure 05:** Protocole de préparation d'extrait aqueuse.

## 2.2. Dosage des polyphénols et flavonoïdes

### • Polyphénols totaux

0.2 ml d'extrait ont été mélangés avec 1 ml de réactif Folin-Ciocalteu (10%). Ensuite, 0.8 ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à (7.5%) solution a été ajoutée à tous les mélanges. Les mélanges ont été incubés à température ambiante et protégés contre la lumière pendant 30 minutes. L'absorbance a été à 760 nm par un spectrophotomètre UV-Vis.

La courbe d'étalonnage a été préparée avec des solutions d'acide gallique à la concentration (0.02-0.12 mg/ml). La teneur totale en polyphénols est exprimée en mg d'équivalents d'acide gallique (GAE)/g d'extrait (Chouikh et Rebiai, 2020).

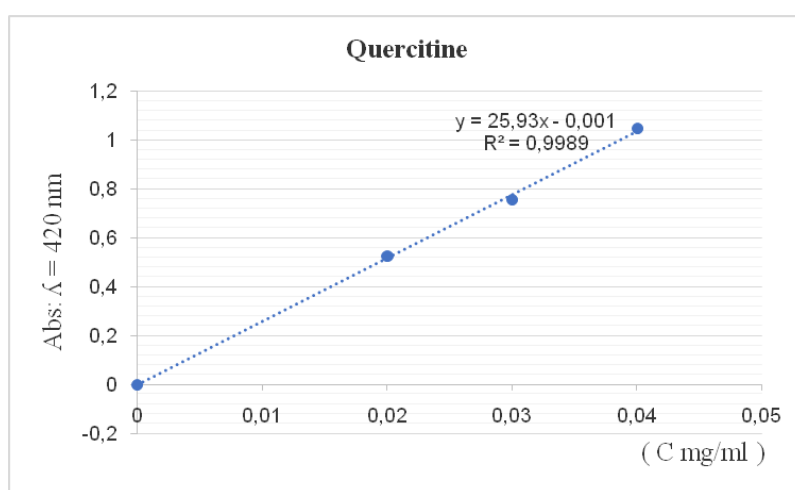


**Figure 06:** Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols.

### • Flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été quantifiés à l'aide d' $\text{AlCl}_3$ ; ceci est basé sur la combinaison de 750  $\mu\text{L}$  concentration différentes d'extraits bruts avec 750  $\mu\text{L}$  de solution  $\text{AlCl}_3$  (2%), après que la bonne nuance du mélange est laissée pendant 1h dans l'obscurité à la température de laboratoire, et l'épaisseur d'absorption de la lumière est à 420 nm de long par un spectrophotomètre UV-Vis.

La quantité de flavonoïdes totaux est exprimée en nombre de milligrammes équivalent à la quercitrine par gramme d'extrait végétal, ou la courbe étalon de la quercitrine est déterminée à partir d'une série de concentration en terme d'absorbance optique (ALIA et al., 2021).



**Figure 07:** Courbe d'étalonnage de quercitrine pour le dosage des flavonoïdes.

## 2.3. Evaluations biologiques des extraits préparés

### 2.3.1. Activités antioxydante

L'étude de l'activité antioxydante d'extraits a été réalisée par trois méthodes à savoir, le piégeage du radical libre DPPH, la réduction de fer, et la capacité antioxydante totale par dosage au phosphomolybdenum.

#### 2.3.1.1. Test de piégeage du radical DPPH'

Dans le test, nous sommes basés sur la méthode citée par quelques modifications. 0.5 ml de chaque échantillon à différentes concentrations a été mélangé avec 1 ml (0.4mM) de DPPH solution. Le mélange agiter bien, après 15 min à température ambiante dans l'obscurité, l'absorbance mesurée à  $\lambda = 517$  nm par un spectrophotomètre UV-Vis.

Le résultat obtenu pour l'extrait ont été exprimé par rapport à ceux obtenus pour l'acide ascorbique comme des antioxydants de référence. Le pourcentage d'inhibition (I %) du radical DPPH' par l'extrait a été calculé comme suit:

$$\% \text{ Induction} = [(A_c - A_s) - A_c] \times 100$$

Ou dans:

Ac: l'absorption de la solution DPPH (la réaction de contrôle).

As: l'absorption du mélange de extension ou solution standard et DPPH'.

L'inhalation de 50% de la concentration de DPPH radical libre ( $IC_{50}$ ) d'extrait est situé à partir de l'équation linéaire de la concentration inhibition par rapport à la concentration d'inhibition. Exprimé en mg/ml (Chouikh et al., 2018).

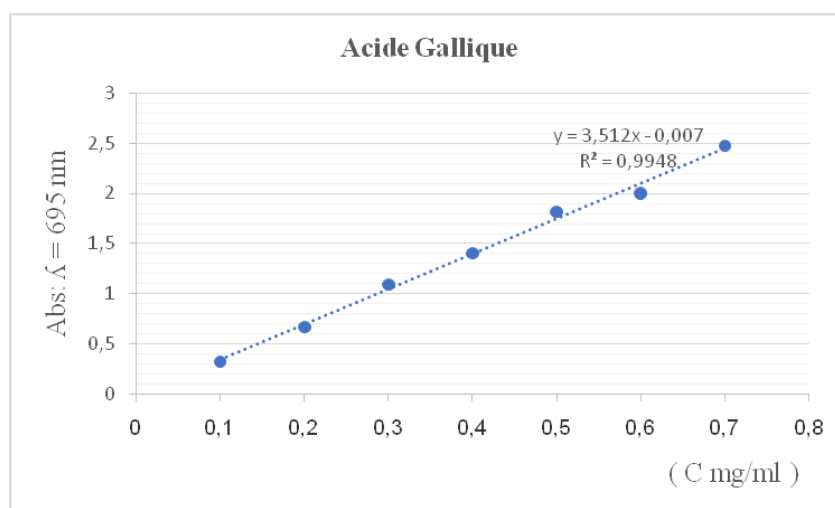
### 2.3.1.2. Réduction de fer (Pouvoir réducteur)

Le pouvoir antioxydant réducteur d'extrait végétal a été déterminé par la méthode d'Oyaizu (1986). Différentes concentrations d'extrait végétal (200 à 1200 ppm) dans 1 ml d'eau distillée ont été mélangés avec du tampon phosphate (2.5 ml, 0.2 M, pH 6.6) et du ferricyanure de potassium ( $K_3[Fe(CN)_6]$ ) (2.5 ml, 1%). Incubé à 50°C pendant 20 min. Ensuite, 2.5 ml d'acide trichloroacétique (10%) a été ajouté au mélange, qui a ensuite été centrifugé pendant 10 min à 3000 tr/min. La couche supérieure de solution (2.5 ml) a été mélangée avec eau distillée (2.5 ml) a été  $FeCl_3$  (0.5 ml, 0.1%). L'absorbance a été mesuré à 700 nm par rapport à un témoin à l'aide d'un spectrophotométrie UV-Vis. Augmentation absorbance du mélange de réaction indique une augmentation de la réduction pouvoir (Huda-Faujan et al., 2009).

### 2.3.1.3. Détermination de la capacité antioxydante totale par dosage au phosphomolybdenum

La capacité antioxydante totale de l'extrait a été évaluée par la méthode phosphomolybdenum selon Prieto et al. (1999). 0.3 ml de solution d'extrait (1 mg/ml) a été mélangé avec 3 ml solution de réactif (acide sulfurique 6 M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM).

Le mélange réactionnel a été incubé à 90 ° C pendant 90 min. Ensuite, l'absorbance de la solution mesurée à 695 nm contre blanc. La capacité antioxydante de l'extrait a été comme équivalents ascorbiques acide (mg AE/g extrait) (Gokhan et al., 2010).



**Figure 08:** Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de la capacité antioxydante totale.

### 2.3.2. Activité antidiabétique *in vivo*

#### 2.3.2.1. Induction du diabète expérimental

Pour d'obtenir des rats diabétiques, les rats doivent d'abord se passer de nourriture pendant au moins 12 heures. Ensuite une solution d'alloxan (Sigma, USA) a été préparée en dissolvant le produit dans une solution d'eau physiologique. Chaque rat reçoit une injection de dose de 150 mg/kg p.c. par voie intrapéritonéale. Après 6 h du traitement, chaque rat a reçu oralement 5 à 10 ml d'une solution glucosée (20%). Pendant les 24 h suivantes, une solution de glucose (5%) est fournie à volonté aux rats traités. Au bout de quelques jours après l'injection de l'alloxan, la glycémie est mesurée à l'aide d'un glucomètre (**Kit Check 3**) par section de l'extrémité de la queue de chaque rat. Les rats qui ont présenté une glycémie supérieure à 2 g/l ont été considérés diabétiques et inclus dans notre étude (**Tili, 2021**).

#### 2.3.2.2. Traitement des animaux

Suite à l'introduction du diabète, 13 rats (sains et diabétiques) ont été divisés en trois groupes et maintenus dans les mêmes conditions tout en ayant libre accès à la nourriture et à l'eau pendant toute la durée de l'expérience:

**Groupe 01 (3 rats):** rats témoins sains recevant un régime standard pendant 21 jours (Témoin).

**Groupe 02 (5 rats):** rats diabétiques recevant un régime alimentaire standard pendant 21 jours (Diabétique).

**Groupe 03 (5 rats):** rats diabétiques recevant un régime standard et traité par 200 mg/Kg p.c de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier 21 jours (Diabétique+ Ex).

#### 2.3.2.3. Test de toxicité d'extrait

L'étude de toxicité est un examen qualitatif et quantitatif des modifications irréversibles des systèmes corporels essentiels suite à une dose unique d'un produit chimique pendant quelques minutes à quelques jours. Une nouvelle substance destinée à être utilisée comme traitement est testée pour la première fois par un toxicologue (**Azzi et Hamida, 2016**).

Conformément à **Taziebou et al. (2007)**, nous avons assigné 9 rats *Wistar* (femelles) les rats ont été divisés en 3 groupes, chacun avec 3 rats. Il a été soumis à un jeûne de 16 heures sur rien d'autre que de l'eau ou de l'extrait, et a été maintenu dans les mêmes paramètres tout au long de l'essai de 7 jours.

Les rats femelles sont subdivisés en trois groupes selon le traitement qu'ils reçoivent; comme suit:

**Groupe 01:** Les rats recevant eau distillée (lots témoins).

**Groupe 02:** Les rats recevant l'extrait aqueux de feuilles d'olivier 500 mg/kg p.c (D1).

**Groupe 03:** Les rats recevant l'extrait aqueux de feuilles d'olivier 1000mg/kg p.c (D2).

Des observations ont été effectuées et remarquées régulièrement 1h, 2h, 4h et 16h après l'administration de la solution. Les observations visuelles comprenaient la motilité. Le nombre de survivants a été enregistré après 24h(Organisation Mondiale de la Santé: OMS, 2000).

#### **2.3.2.4. Sacrifice des rats et prélèvement des échantillons**

##### **a. Sacrifice des rats**

A la fin de la période du traitement, les animaux ont été mis à jeûne pendant une nuit. Des rats ont été anesthésiés à l'aide d'une chloroforme (94%) et sacrifiés par décapitation afin de réaliser des prélèvements sanguins pour la détermination de certains paramètres biochimiques. Au moment du sacrifice, la glycémie est mesurée par le glucomètre pour chaque rat, puis on passe rapidement à la dissection et au prélèvement des organes.

##### **b. Prélèvement du Sang**

Au moment du sacrifice, des échantillons de sang ont été prélevés sur les rats décapités, placés dans des tubes secs et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tr/min. Les échantillons de sérum sont conservés à (-20°C), pour mener des expériences biochimiques.

#### **2.4. Méthode de dosage des paramètres biochimiques sériques**

##### **2.4.1. Méthode de dosage des paramètres de métabolisme et lipides**

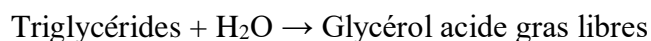
##### **2.4.1.1. Méthode de dosage des triglycérides**

###### **-Principe**

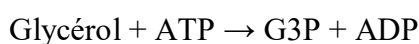
Dans notre étude, les triglycérides ont été mesurés à l'aide du Triglyceride Reagent Kit (Buccolo et Harold, 1973) sur un auto analyseur de type (BIOLIS24j). Les triglycérides traités avec la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est ensuite phosphorylé par la glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour former du glycérol-3-phosphates (G3P) et de l'adénosine 5-diphosphate (ADP). Le GPO convertit ensuite le G3P en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et en phosphate de dihydroxiacétone (DAP).

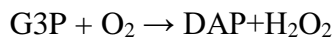
Au final, les réactions catalysées par la peroxydase (POD) entre le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), la 4-aminophénazone (4-AF) et le p-chlorophénol donnent une couleur rouge.

###### **LPL**



###### **Glycérolkinase**

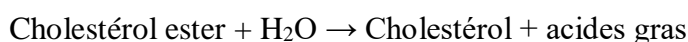
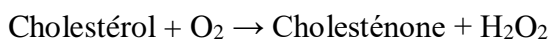
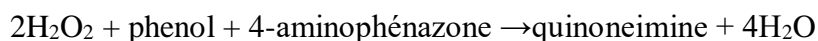


**GPO****POD**

Le taux de triglycérides est évalué à une longueur d'onde de 505 nm. La concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé se reflète dans l'intensité de la couleur.

**2.4.1.2. Méthode de dosage du cholestérol total****-Principe**

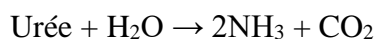
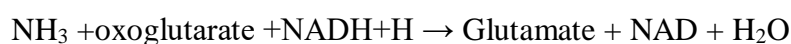
Dans notre étude, le cholestérol total a été mesuré à l'aide du Kit de réactifs cholestérol total (**Meiattini et al., 1978**) sur un type d'autanalyseur (BIOLIS24j) utilisant une approche colorimétrique. La réaction implique que l'enzyme cholestérol-estérase libère le cholestérol de la liaison ester et que l'enzyme cholestérol-oxydase oxyde le cholestérol libre non estérifié. L'indicateur est la 4-aminophénazone, une quinoneimine produite à partir de peroxyde d'hydrogène par l'enzyme peroxydase. La concentration en cholestérol total est proportionnelle à la concentration en quinoneimine colorée, qui est mesurée à 505 nm.

**CHE****CHOD****POD****2.4.1.3. Méthode de dosage de créatinine****-Principe**

Le dosage est déterminé par la façon dont le picrate de sodium et la créatinine interagissent. Le picrate alcalin et la créatinine interagissent pour générer un complexe rouge. La fenêtre de mesure a été sélectionnée pour éviter les interférences avec d'autres composants du sérum. La quantité de créatinine présente dans l'échantillon est directement liée à l'intensité de la couleur (**Murray et al., 1984**).

**2.4.1.4. Dosage de l'urée**

Méthode enzymatique basée sur la réaction décrite par **Talke et Schubert** et optimisée par **Tiffany et al.** Le schéma de la réaction est le suivant:

**Urease****GLDH**

La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD mesurée pendant un temps donné à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen (Hachani, 2019).

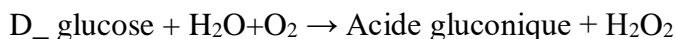
#### 2.4.1.5. Dosage du Glucose

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum des rats. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun. La détermination de la glycémie a été réalisée par la méthode (GOD – POD), selon la fiche technique (QuimicaClinicaAplicada, 2017).

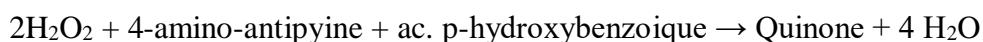
##### - Principe

Selon Boulahouache et Derrouche, 2018, l'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par la glucose oxydase produisant également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec 4-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoïque en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon, selon les réactions suivantes:

##### GOD



##### POD



### 3. Méthode d'analyse statistique

Par EXCEL (version 2010), les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types.

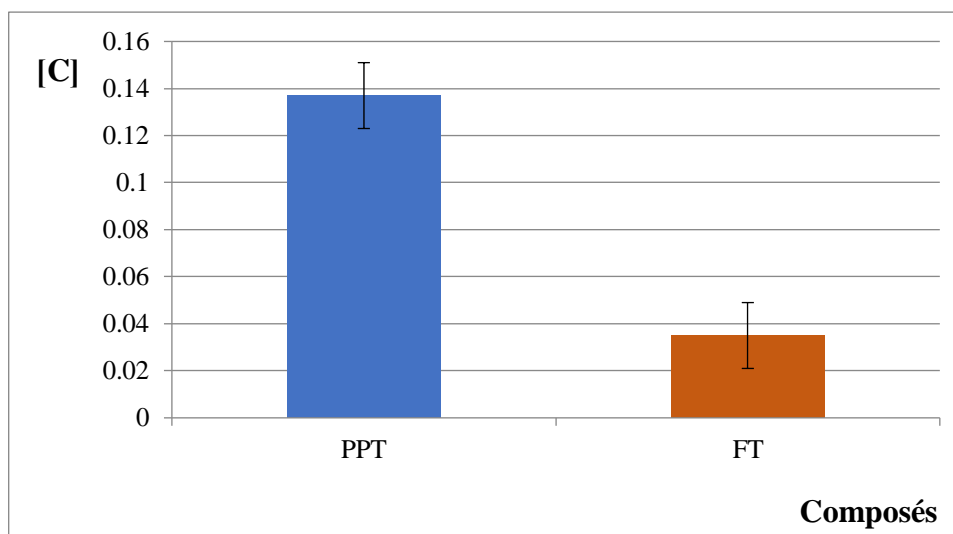
# **Chapitre II**

## **Résultats et discussion**

### 1. Détermination du rendement

Les résultats obtenus montrent que l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* représente un rendement de 3.45% par rapport à la matière végétale sèche.

### 2. Dosage de polyphénols et des flavonoïdes



**Figure 09:** Contenance en polyphénols et flavonoïdes dans l'extrait aqueux de feuilles d'olivier.

L'analyse quantitative de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier a montré la présence de polyphénols à  $0.137 \pm 0.014$  mg EAG/g et de flavonoïdes à  $0.035 \pm 0.014$  mg ER/g.

Nos résultats sont inférieurs à ceux obtenus par **Cheurfa et al., (2018)**, qui ont montré que les teneurs totales en phénols et en flavonoïdes totaux d'*O. europaea* L. étaient respectivement de 1.40 mg EAG/g et 0.98 mg RE/g.

Par rapport à d'autres variétés algériennes, une étude de **Debib et al. (2016)** a montré que la teneur en phénols de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier Chemlali algérien était d'environ  $10.5 \pm 1.23$  mg EAG/g de matière sèche.

En revanche, le méthanol est plus adapté à l'extraction des composés phénoliques des feuilles d'*O. europaea* est meilleure que l'eau. L'extrait méthanolique (98%) de feuilles d'*O. europaea* collecté en Tunisie, à Malte et au Monténégro a montré une teneur élevée en phénols (205.17, 149.23 et 127.18 mg EAG/g dans ces zones, respectivement) (**Stankovic et al., 2017**). Dans des études antérieures, il a été rapporté que des solvants tels que le méthanol et l'éthanol sont couramment utilisés pour extraire les composants phénoliques et flavonoïdes des plantes. De plus, la polarité du solvant est également importante dans le traitement des extraits phénoliques et flavonoïdes. Généralement, les solvants plus polaires sont considérés comme adaptés à l'extraction des composants phénoliques et flavonoïdes (**saha et al., 2008**).

La teneur en composés phénoliques des extraits de plantes varie selon les plantes dans différentes parties du monde. Cette différence peut s'expliquer par de nombreux facteurs, tels que l'origine génétique, les effets climatiques environnementaux (courte saison de croissance,

température élevée, sécheresse, forte insolation), la composition du sol et le type de solvant utilisé dans le protocole d'extraction (Zairi et al., 2018; Edziri et al., 2019). Par conséquent, la teneur en phénol semble varier considérablement avec la croissance des plantes. En fait, selon le cycle de vie de la feuille d'olivier, le stockage des composés phénoliques dans la feuille peut être un processus régulé dans le temps. En outre, Ozcan et al. (2019) ont montré que la teneur en phénol et la composition en acides gras de l'huile d'olive peuvent varier selon les variétés d'olives.

### 3. Test d'activité antioxydant

**Tableau 07:** Activité antioxydant de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier.

	L'extrait aqueux
DPPH' [IC <sub>50</sub> : µg/mL]	23.084±0.126
FRAP [EC <sub>0.5</sub> : mg/mL]	0.377±0.0005
CAT: [mg E AAs/g Ex]	0.367±0.045

Moy ± ES des différents concentrations

L'activité antioxydante de nos extraits (dans le test DPPH') est exprimée en IC<sub>50</sub> (Tableau 07), paramètre défini comme la concentration efficace du substrat (couleur) qui provoque une perte de 50% de l'activité DPPH. Ces IC<sub>50</sub> ont été déterminées graphiquement, l'abscisse représentant la concentration de l'extrait et l'ordonnée représentant l'activité antioxydante en pourcentage.

A des fins comparatives, l'acide ascorbique a été utilisé comme un antioxydant standard, il a montré une activité anti-radicalaire très puissante avec IC<sub>50</sub> de 14 ± 0.002 µg/mL, tandis que l'activité antioxydante de notre extrait est de l'ordre de 23.084 ± 0.126 µg/mL. Plus la valeur de l'IC<sub>50</sub> 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'*O.europaea* a montré une activité de piégeage des radicaux DPPH (IC<sub>50</sub> = 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'IC<sub>50</sub> de l'extrait méthanolique était de 0.02 mg/ml (Khelif et al., 2015).

Cette forte activité antioxydante pourrait être liée à la qualité 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).

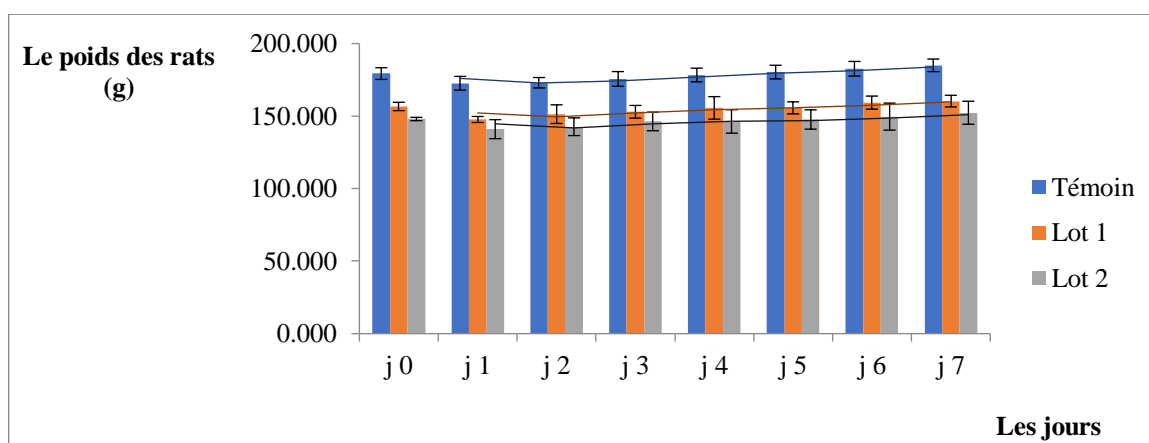
Selon **Rauwald et al., (1994)** et (**Benavente-Garcia et al., 2000**), les feuilles de l'olivier possèdent la plus forte capacité à piéger les radicaux libres par rapport aux différentes parties de l'arbre, grâce à la synergie élevée des composants phénoliques comme les oleurosides, flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, et les substitués des phénols.

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 (**Dordevic et al., 2019; Edziri et al., 2019**).

Selon nos résultats (**Tableau 07**), on remarque que notre extrait possède un potentiel réducteur inférieur ( $0.367 \pm 0.045$  mg/ml), à celui de l'acide ascorbique standard ( $0.03 \pm 0.02$  mg/ml) déterminé par la valeur de  $A = 0.5$ , où la valeur de notre extrait était supérieur 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 in activateurs des oxydants (**Siddhuraju et Becker, 2007**).

La capacité antioxydante totale de l'extrait étudié a été estimée à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique ( $y = 3.5125x - 0.0073$ ). Ligne de titrage de l'acide ascorbique pour mesurer la capacité antioxydante en fonction des résultats obtenus ( $0.367 \pm 0.045$   $\mu$ g EAA/mg ES) (**Tableau 07**). A montré une estimation de la capacité antioxydante totale de l'extrait de feuille d'olivier.

#### 4. Étude de toxicité l'extrait des feuilles d'olivier



**Figure 10:** Poids relatif des rats chez les différents groupes expérimentaux après 7 jours.

Dans cette étude, nous avons observé que l'administration de différentes doses d'extrait de feuille d'olivier n'altérait pas l'activité physique ou comportementale des rats.

En fait, trois rats du deuxième groupe et trois rats du troisième groupe ont reçu des doses de 500mg/kg et 1000mg/kg respectivement, 7 jours après l'administration, nous n'avons trouvé aucun signe d'intoxication, indiquant que l'extrait des feuilles d'olivier l'effet de le médicament est non toxique.

En ce qui concerne le suivi des changements de poids corporel chez les rats dans l'expérience de toxicité aiguë de différentes doses d'extrait de feuille d'olivier, les résultats ont montré que le poids corporel augmentait progressivement en 7 jours, nous pouvons donc dire que cet extrait n'a aucun effet négatif sur la croissance des rats, c'est pour ça nous avons choisi la dose 200mg/Kg pour faire notre expérimentation d'évaluer l'effet thérapeutique éventuel de feuilles d'olivier au cours de diabète.

## 5. Étude de l'effet d'extrait des feuilles d'oliviersur quelques paramètres biochimiques

### 5.1. Métabolisme des carbohydrates et lipides

**Tableau (08):** Concentration de glucose (g/l), des triglycérides (mg/dl) et du Cholestérol total (mg/dl) chez les différents groupes expérimentaux.

Paramètres	Témoin	Diabétique	Diabétique+ Ex
Glycémie (g/l)	1.061±0.088	3.695±.078	1.687±0.904
Triglycéride (mg/dl)	1.027±0.064	1.245±0.021	0.957±0.154
Cholestérol (mg/dl)	0.510±0.066	0.375±0.007	0.443±0.095

Moy ± ES des rats de chaque group

Les résultats obtenus (**Tableau 08**) ont montré une forte augmentation morale de la concentration de la glycémie dans le groupe diabétique par rapport au groupe témoin, Pourtant, la glycémie dans le sang a chuté de façon morale chez les rats du groupe diabétique traitées à l'extrait de feuilles d'olivier par rapport au groupe diabétique. Ces résultats ont montré que l'extrait a le potentiel de réduire la glycémie

En outre, nos résultats représentent une augmentation morale de la concentration de triglycérides dans le sang avec une légère diminution des rats témoins par rapport aux rats diabétiques. Nous en concluons que l'extraction d'eau a pour effet de réduire la concentration de TG. Cependant, le groupe avec le diabète traité avec la plante représente une diminution des triglycérides dans le sang.

En ce qui concerne le cholestérol, nous avons constaté une baisse morale chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins et aux rats à sucre traités à l'extrait. De nos résultats, nous concluons que notre extrait a un effet anti-hypercholestérolémie.

### 5.2. Métabolisme protéique (Urée et créatinine)

**Tableau (09):** Concentration sérique de l'urée et la créatinine chez les rats témoins, diabétiques et traités par la plante après 21 jours de traitement par les feuilles d'olivier.

Paramètres	Témoin	Diabétique	Diabétique+ Ex
Urée (mg/dl)	0.403±0.031	0.760±0.057	0.603±0.057
Créatinine (mg/dl)	6.157±0.692	5.770±0.184	5.758±0.262

Moy ± ES des rats de chaque group

Nos résultats représentent la concentration d'urée et de créatinine. Pour l'urée, nous avons observé que l'ensemble des preuves est de valeur naturelle et le groupe de diabétiques est plus élevé en elle par rapport au groupe de diabétiques traités à l'extrait. Cela confirme que notre usine n'a pas eu d'effet toxique sur les reins pendant le traitement.

En ce qui concerne la créatinine, nous avons observé la valeur naturelle chez les rats du groupe témoin et faible chez les rats du groupe diabétique et du groupe diabétique traités à l'extrait de feuille d'olivier, respectivement.

Selon les résultats obtenus (**Tableau 09**), notre extrait a le potentiel de réduire les taux d'urée et de créatinine dans le sang des rats diabétiques.

### 6. Discussion générale

Le diabète sucré est un groupe hétérogène de maladies métaboliques caractérisées par un état hyperglycémique chronique dû à des défauts de sécrétion d'insuline ou à des effets sur les tissus cibles dus à la résistance à l'insuline et peut entraîner des complications à long terme affectant à la fois les petits et les gros vaisseaux (**Dienepo, 2021**).

En général, tous les agents antidiabétiques (tels que l'insuline et les antidiabétiques oraux) ne conviennent pas à tous les patients et peuvent parfois entraîner des conséquences secondaires. L'essor récent de la phytothérapie offre la possibilité de découvrir des molécules naturelles capables de réguler favorablement le métabolisme tout en évitant les effets négatifs des produits chimiques de synthèse (**Daya, 2014**).

Le but de ce travail était d'étudier les effets de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier (200 mg/kg pc) chez des rats diabétiques. Dans cette étude, le choix des plantes, la voie d'administration, la posologie et les paramètres suivis sont les principaux points à aborder.

D'après les résultats de test de toxicité, l'extrait n'a aucun effet mortel, aucun effet néfaste sur l'organisme, c'est pour ça nous avons choisi la dose 200mg/Kg pour faire notre expérimentation d'évaluer l'effet thérapeutique éventuel de feuilles d'olivier au cours de diabète.

Selon **Szkudelski (2001)**, cet impact est dû à la cytotoxicité de l'alloxane sur les cellules de  $\beta$  de Langerhans pancréatiques, qui entraîne le développement d'un diabète de type 1 accompagné d'une certaine sécrétion d'insuline. Les effets cytotoxiques de l'alloxane sont causés par ses puissantes propriétés oxydantes qui neutralisent les effets cytotoxiques du produit de réduction de l'acide diallurique sur les cellules (**Grankvist et al., 1981**). Il crée un cycle redox qui entraîne la production de radicaux superoxydes et l'internalisation de grandes quantités de calcium dans le cytosol, ce qui tue rapidement les cellules (**Lenzen et al., 1996**).

La voie d'administration choisie est la voie orale pour de multiples raisons. D'une part, c'est la voie d'utilisation des plantes dans la médecine traditionnelle. D'autre part, c'est une voie d'administration physiologique, elle offre certain nombre de critères, d'efficacité et de commodité, et pour éviter les risques éventuels d'intoxication. De plus cette voie ne nécessite aucun matériel particulier. De point de vue pharmacologique, la voie per os est la plus couramment utilisée, cette voie est généralement, bien acceptée par les patients (**Bourine Jolliete, 1999**).

L'administration d'un extrait aqueux pendant 21 jours améliore la prise de poids des rats diabétiques, la prise de poids est attribuée à la croissance normale du rat et peut être un effet protecteur de cette plante contre la perte de poids associée au diabète, l'amélioration du poids corporel du groupe traité avec la plante peut s'expliquer par la capacité de la plante à reconstituer les réserves de triglycérides grâce à une meilleure sécrétion d'insuline (**Babuet al., 2007**).

Pour étudier l'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux d'*O.europaea*, nous avons découvert que l'administration de cet extrait à des rats diabétiques pendant 21 jours avait un impact significatif sur la baisse de leur glycémie, soit en augmentant la production d'insuline, soit en exerçant une activité extra pancréatique.

Selon **Cooperstin et Watkin (1981)**, l'hyperlipidémie, qui provoque des anomalies importantes dans la composition et la concentration des lipides, est également liée au diabète sucré. Dans cette étude, les rats diabétiques avaient des taux de triglycérides plus élevés que les rats témoins. Selon **Garber et al., (2002)**, il a été prouvé que le diabète est une cause d'hyperlipidémie. Selon **Dunn et al., (1984)**, la surproduction de triglycérides chez les diabétiques est responsable de l'augmentation des taux de triglycérides.

Il est bien connu que la non inhibition de l'activité des hormones lipolytiques sur le tissu adipeux entraîne l'hyperlipidémie qui caractérise les rats rendus diabétiques par l'alloxane. Comme l'insuline inhibe la lipase hormono-sensible dans le tissu adipeux, où elle a un effet antilipolytique (**Bouldjadj , 2009**), il est possible que l'extrait aqueux d'*O.europaea* active l'activité de l'insuline ou stimule la production d'insuline.

Les produits finaux du catabolisme des protéines dans le foie et les muscles sont l'urée et la créatinine, qui sont ensuite filtrées par les reins et éliminées par les urines, et sont donc considérées comme des signes d'insuffisance rénale (**Boubchir, 2002**). La dégradation accélérée des protéines hépatiques et plasmatiques (**Sugden, Fuller, 1991**) ainsi que la dégradation de certains composés protéiques dans l'organisme par la protéolyse provoquée par l'alloxane ou celles apportées par les aliments qui peuvent être dégradées en acides aminés puis en urée peuvent toutes servir à expliquer notre observation d'une augmentation de la concentration sérique en urée chez les rats des lots diabétiques non traités et les lots de rats traités avec la plante.

# Conclusion

Le diabète est devenu l'un des problèmes de santé les plus graves de notre époque. C'est une épidémie mondiale aux conséquences humaines, sociales et économiques dévastatrices. En Algérie, les plantes médicinales sont encore largement utilisées pour traiter cette maladie qui menace l'opinion publique. Parmi ces plantes qui ont des propriétés thérapeutiques pour abaisser la glycémie sont la plante *Olea europaea*, qui contient de nombreux composés biologiquement actifs qui lui confèrent des propriétés thérapeutiques distinctives pour de nombreuses maladies.

Notre projet visait à étudier l'activité hypoglycémisante de l'extrait aqueux de feuilles d'olivier de la variété sigoise cultivées dans la région Reguiba. L'étude chimique des feuilles de la plante a montré qu'il contenait des proportions importantes de composés antioxydants actifs, où les polyphénols ont été estimés à  $0.137 \pm 0.014$  mg/g Ex flavonoïdes avec un rapport de  $0.035 \pm 0.014$  mg/g Ex. L'activité antioxydante de l'extrait a également été évaluée par plusieurs tests réalisés sur l'extrait, à savoir : le test des radicaux libres DPHH<sup>\*</sup>, le test de capacité rétrograde FRAP, et l'activité antioxydante totale TAC.

Alors que la toxicité de l'extrait a été testée sur des rats ayant reçu différentes doses de l'extrait, il a été confirmé qu'il est non toxique et ne provoque pas d'effets secondaires sur le corps et n'entraîne pas la mort des souris traitées.

Alors que les effets antagonistes de l'extrait ont été déterminés pour des rats diabétiques traités pendant 21 jours, où nous avons remarqué après cette période que le traitement des rats diabétiques témoignait d'une diminution significative du taux de sucre, d'une amélioration de la masse corporelle et d'une diminution des triglycérides et le cholestérol total pour les rats traités.

Au terme de ce travail, nous pouvons dire qu'*O. europaea* est un produit intéressant riche en potentiel thérapeutique. Nos résultats sont remarquables car ils ouvrent de futures voies expérimentales qui permettraient d'identifier le ou les mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet hypoglycémiant observé.

# **Références bibliographiques**

- Abbas H., et Zitouni F., (2019):** Caractérisation morphologique et étude phytochimique de l'extrait des feuilles de trois variétés d'olivier *olea europaea* L. dans la région de Biskra. Université Mohamed Khider de Biskra, p: 5.
- Abdessemed S., (2017):** Contribution à la caractérisation et à l'identification des écotypes d'olivier *Olea europaea* L. dans la région des Aurès. Université de Batna 2, p: 20.
- Aissa F., Bouraib L., (2015):** Contribution à la régénération de deux variétés autochtones (Chemlal et Sigoise) de l'Olivier *Olea europea* L. par embryogenèse somatique. Université Saad Dahleb de Blida, pp: 9-10.
- Ait Hadda F., et Sarri N., (2021):** Influence du facteur variétal sur le pourcentage des extraits phénoliques de huit variétés de feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.). Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, p: 12.
- Alia F., Chouikh A., Djahra A. B., Bousbia Brahim A., Nani S., et Tliba A., (2021)** Comparative study of some physiochemical and biological properties of effect host species variation on the relationship Saharan parasitic plant *Cistanche violaceae* (Dessf.) Beck. Notulae Scientia Biologicae, 13 (4): 1-17.
- Allal C., Allam K., et Bouchelaghem Ch., (2022):** Activité biologique d'*Olea europaea* L. Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila, p:16.
- AL-QARAWI A. A., AL-DAMEGH M. A., and ELMOUGHY S. A., (2002):** Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in the rats. Phytotherapy Research. 16, p: 286.
- Amara F., et Benghanem Z., (2012):** Effet antidiabétique des plantes Médicinales. Université Abderrahmane Mira de Bejaia, pp: 12-8.
- Azzi M., et Hamida A., (2016):** Effet de l'extrait aqueux de *Phragmites australis* chez les rats diabétiques *Wistar* albinos. Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED, pp: 26.
- Babu P. S., Prabuseenivansan S., et LgnacimuthusS., (2007):** Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent. phytomedicine,14:15-22.
- Badache Y., Bouzenoune I., et Zara A., (2019):** Approche épidémiologique du diabète: Interrelation stress, alimentation et hypertension dans la région de Jijel. Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel, p: 3.
- Belabbes R., et Halaoune H., (2019):** Etude épidémiologique du diabète de type I dans la wilaya de Médéa. Université de DR Yahia Fares de Médéa, pp: 3-7.
- Belimi A., et Lamoudi S., (2021):** Etude de l'impact d'extrait de feuilles d'olivier algérien sur le diabète type II. Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED, p: 26.
- Benalia H., et Naili D., (2020):** Evaluation de l'activité antioxydant de l'extrait des feuilles d'olivier. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A, pp: 7-8.

- Benavente-Garcia O., Castillo J., Lorente J., Ortuno A., et Del Rio J. A., (2000):** Antioxydant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L.-leaves. Food Chemistry, 68(4), p: 457-462p
- Benberkane I., et Sahnoune Z., (2013):** Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine. Université Abderrahmane Mira – Bejaia, pp: 1-5-11.
- Bendjaballah S., Benmeggoura N., et Taoutaou S., (2021):** Anti-inflammatoire et antioxydantes propriétés des extraits des feuilles d'olivier récoltées de différentes régions. Université des Frères Mentouri Constantine, p: 14
- Benguessoum R., Khaled S., et Doubali B., (2021):** Les caractéristiques physiologiques et pathologiques du diabète type 1 et type 2. Université des Frères Mentouri Constantine, pp: 24 - 47.
- Benladjila M. et Derbal R., (2021):** Etude phytochimique et évaluation in vivo de l'activité antidiabétique et anti-inflammatoire des feuilles de l'olivier (*Olea europaea* L). Université des Frères Mentouri Constantine, pp: 6-10.
- Benmessaoud A., (2019):** Recherche de l'effet inhibiteur des extraits des feuilles d'*Olea europaea* sur l'activité de l'alpha amylase *in vitro*. Université de Tlemcen, pp: 17-18.
- Bensemaoune H., et Chenini T., (2018):** Etude prospective des pratiques de dépistage du diabète cas de la région de Metlili,. Université de Ghardaïa, pp: 1-6.
- Benyounes A., Boucena R., et Chirouf A., (2021):** Prévalence de l'obésité abdominale et du syndrome métabolique chez les diabétiques à Guelma. Université de Guelma, pp: 25-27.
- Bioud S., et Hamdellou A., (2019):** Activités biologiques des extraits phénoliques de l'olivier «*Olea europaea* L.», Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila, p: 4.
- Boubchir, M. A., (2002):** Biochimie de néphrologie. 2ème ed. ISBN, 320:789-23.
- Boubendir F., et Titi S., (2021):** Etude de l'activité biologique des métabolites secondaires d'une plante médicinale: *Olea europaea* L. Université de Jijel, p: 3.
- Boulahouache Kh., et Derrouche R., (2018):** Variation des paramètres biochimiques et hématologiques pendant une grossesse normale. Université d'Oum El Bouaghi-, p: 28.
- Boulbina Y., et Bounouiou H., (2013):** Etude des constituants chimiques et principes actifs des feuilles d'*Olea europaea* L. et leur rôle dans l'effet hypoglycémiant de la plante. Université de Jijel, pp: 1-35-34.
- Bouldjadj R., (2009):** Etude l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* asso chez des rats sains et des rats rendues antidiabétique par streptozotocine. Thèse de magistère. Constantine, p: 111.
- Boumezbeur S., (2019):** Diabète et grossesse: Facteur de risque et prise en charge (à propre de 70 cas). Université des Frères Mentouri Constantine, p: 5.

- Bourine M., et Jolliete P., (1999):** pharmacologie général et pratique. Ed ellipse. Paris, p: 142.
- Bousliba A., et Bouabid R., (2020):** Effet d'extrait des feuilles d'olivier sur les bactéries pathogènes: Synthèse bibliographique. Université 8 Mai 1945 Guelma, pp: 8-16.
- Boussadia D., et Djenoune S., (2017):** Evaluation de l'activité antibactérienne des extraits bruts des feuilles de l'olivier de Laperrine (*Olea europaealaperrinei*) et de l'oléastre (*Olea europaea sylvestris*) sur cinq souches bactérienne et l'étude de l'association extrait brut-antibiotique. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, p: 17.
- Buccolo. G., Harold. D. (1973):** Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin. chem. Vol 19. (5). 476-482. Cité par fiche technique SPINREACT, Ref:1001310.
- Cheelabi A., (2019):** Compositionphénolique et activité antioxydante d'extraits de feuilles d'olivier. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, pp: 17-18.
- Chouikh A., Alia F., Neffar S., Rebiai A., Adjal E., et Chefrour A., (2018):** Evaluation of phenolic contents (quantitative et qualitative) et antioxidant activities in different physiological phases of Genista saharae COSS. & DUR. Growing in th sahara of algeria. Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie, 2: 84
- Chouikh A., et Rebiai A., (2020):** The influence of extraction method on the composition et analgesic activity of Calligonum comosum phenolic extracts. Ovidius University Annals of Chemistry, 31 (1): 34.
- Cooperstin S. J., Watkin D., (1981):** Action of Toxic Drugs on Islet Cells in the Islets of Langerhans. Academic Press, New York: 387-425.
- Dahache Y., (2018):** L'étude de l'entomofaune de différentes variétés de l'olivier dans la région d'Ath mansour (Bouira). Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, p: 4.
- Daya R., (2014):** Effet des polyphénols des feuilles et fruits d'*Olea europea* et *Olea europea oleaster*, sur le diabète. Université Saad Dahleb de Blida, p: 1.
- 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.
- Defdaf D., et Benkahoul L., (2019):** Contribution à l'Etude De L'effet Antidiabétique D'un Extrait Aqueux De Deux Plantes (*Oppuntia ficus indica* L. et *Nigellasativa* L.) Issue De La Région De –Batna- Sur Des Souris (*Wistar albinos*) Diabétiques à L'Alloxane. Université Mohamed Khider de Biskra, p: 3.

- Dienepo B., (2021):** Complicayions metaboliques aigues du diabète au service d'accueil des urgences de l'hopital du mali : aspect epidemio-clinique. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, p: 4.
- Dorđević 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.
- Doulache N., etBoudjaoui W., (2020):** Synthèse bibliographique sur les maladies chroniques cas du diabète. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, p: 24.
- Dunn, F. L., Raskin P., Bilheimer D. W., et Grundy S. M., (1984):** The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 33: 117-123.
- 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.
- Farhi H., (2009):** Effet de l'irradiation gamma sur les feuilles d'olivier et application dans les produits carnés. Université du 7 novembre à Carthage, p: 13.
- Foudi L., (2017):** Dépistage du diabète sucré au niveau de la wilaya de Bouira. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, p: 6.
- Garber A. J., et Attenuating C.V., (2002):** Risk factors in patients with diabetes: clinical evidence to clinical practice. *Diabetes Obes Metab*, 1:5-12.
- Gokhan Z., Abdurrahman A., Gokalp O. G., Yavuz S. C., and Evren Y., (2010):** Antioxidant Properties of Methanolic Extract and Fatty Acid Composition of *Centaurea urvillei* DC. subsp. *hayekiana* Wagenitz. *Records of Natural Products*, 5 (2): 125.
- Grankvist K., Marklund S. L., et Taljedal I. B., (1981):** Cu Zn-superoxide dismutase. Mn-superoxide dismutase. catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J*, 199: 393-398.
- Guendouz A., et Hamza Zerigat I., (2018):** Etude comparative des différents paramètres lipidiques chez les diabétiques de type 1 et 2 et enquête ethnobotanique des plantes médicinales antidiabétiques dans l'ouest Algérien. Université Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem, pp: 5-10.
- Hab el homs I., Bensdira R., et Souli M., (2020):** Etude de l'effet anti inflammatoire d'Olea Europaea, l'olivier. Université des Frères Mentouri Constantine 01, p: 24.
- Hachani K., (2019):** Etude du Bilan martial chez les insuffisants rénaux chroniques. Université Mohamed Khider de Biskra, p: 12.

- Hadj Brahim H., et Benbelal O., (2020):** Étude de l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringaoleifera* L. chez des rats *Wistar* rendus diabétique par la *streptozotocine*. Université de Ghardaïa, p: 1-7.
- Hamlat M., (2022):** Étude morphométrique de l'olivier (*Olea europaea* ssp. *europaea* L.) et valorisation des sous-produits oléicoles en Algérie. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, p: 3.
- Hattab A., et Maatoug H., (2017):** Détermination quelques paramètres biochimique chez la femme enceinte atteinte de diabète gestationnel dans la région de Mostaganem. Université Abdelhamid Iben Badis, p: 2.
- Houdjedje D., et Mehimmedetsi C., (2018):** Evaluation de l'activité anti-oxydante in vitro des extraits d'olives. Université des Frères Mentouri Constantine, p: 27.
- Huda-Faujan N., Noriham A., Norrakiah A. S., et Baji A. S., (2009):** Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. African Journal of Biotechnology, 8 (3): 485.
- Iguergaziz N., (2012):** Essai d'élaboration d'un alicament sous forme de comprimés de dattes entières et/ou dé-sucrées additionnés d'extrait aqueux des feuilles d'olivier algérien. Université M'hamed Bougara-Boumerdes, p: 12.
- Kara S., et Hammadi D., (2021):** Synthèse bibliographique sur la physiopathologie du diabète. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, p: 18.
- Khellaf Yasmine., et Zergane S., (2022):** Etude de l'activité antioxydante et anti-butyrylcholinestérase des feuilles d'olivier et de lentisque. Université Frères Mentouri Constantine 1, pp: 9-10-11.
- Khelif 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.
- Lahouazi A., et Madani H., (2017):** Contribution à l'étude de l'entomofaune de l'olivier dans la région de Haizer (Bouira). Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, p: 12.
- Lahreche I., et Chiha K., (2016):** Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Université des Frères Mentouri Constantine, p: 7.
- Lapraz J., Carillon A., Charrié J. C., Chastel B., Cieur C., Combe P., Damak M., Kamyar H., et Soulard C. S., (2017):** Plantes Médicinales. Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique, p: 488-496.
- Lenzen S., et Munda Y. R., (1991):** Thiol group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its N-methyl derivatives and a comparison with ninhydrin. Biochem Pharmacol, 42: 1385–91.

- Makhlouf S., et Chahboub S., (2015):** Evaluation des facteurs de risque chez les diabétique au niveau de Ain defla.Université El Djilali BounaamaKhemis Miliana, pp:22-23.
- Medjahdi M. E., et Boukhari I., (2022):** Etude des déterminants génétiques et environnementaux du diabète de type 2 et Hba1c.Universite Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem, p: 8.
- Meiattini, F et al. (1978):** The 4 hydroxybenzoate/4 aminophenazone chromogenic system. Clin chem, 24(12): 2161-2165.
- Mekhalfa S., et Assala F., (2018):** Evaluation de l'activité antidiabétique et inhibitrice de l'alpha amylase pancréatique et de la xanthine oxydase de la plante Fraxinus Angustifolia de la région de Béjaia.Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel, pp: 4-10.
- Messeguem A., et Oulad Hammadi A., (2021):** Plantes médicinales présumées antidiabétiques utilisées en médecine traditionnelle dans la ville de Ghardaïa au Sahara septentrional Algérien : Approche ethnobotanique. Université de Ghardaïa, p: 1.
- Metidji H., et Zekoum I., (2017):** Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année 2016.UniversitéAkli Mohand Oulhadj – Bouira, pp: 9-10.
- Mirad B., et Badis A., (2019):** Activité antioxydant et antibactérienne des extraits des feuilles d'olivier sauvages et cultivés. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira, p: 21.
- Mokhenache H., Maza F. Z., et Yousji R., (2010):** Qualité des olives de table de la Variété Sigoise. Université de Jijel, pp: 7.
- Morzouglal D., et Rabouh Kh., (2019):** Contribution à l'étude de l'activité anti-oxydante des extraits de feuilles d'olivier. Université Ziane Achour-Djelfa, pp: 6-7.
- Murray R., (1984):** Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. Clin chem the C.V. Mosby Co. St louis. Toronto. Princeton: 1088-1090. Cité par fiche technique SPINREACT, Ref: 1001170.
- NaceiriMrabti H., (2018):** Étude Pharmacologique Toxicologique de l'*Arbutusunedo* L. au Maroc.Université Mohammed V de Rabat, pp: 27-31.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé), (2000):** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. WOH/TRM/2000,1 : annexe II : 31-35.
- Ouadjed K. I., (2017):** Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer.Université Abdelhamid Ben Badis - Mostaganem, pp: 4-19.
- Oudina D., et Soudous D., (2020):**Bactériologie du pied diabétique au CHU de Constantine.Université des Frères Mentouri Constantine, pp: 1-5.

- Ouedraogo A., (2002):** Etude de l'alimentation des diabétiques: Résultats d'une enquête qualitative et semi-quantitative à Ouagadougou. Université d'Ouagadougou, p: 7.
- 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.
- Rezigue I. S., et Laouar A., (2021):** Synthèse bibliographique : Effet d'extrait des feuilles d'olivier sur les bactéries pathogènes. Université Mohamed Khider de Biskra, pp: 17-18.
- Saad D., (2009):** Etude des endomycorhizes de la variété Sigoise d'olivier (*Olea europaea* L.) et essai de leur application à des boutures semi – ligneuses. Université d'Oran, p 9.
- 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* L. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 6(2), 197-202.
- Sahnine N., et Yahiaoui Y., (2018):** Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète: Cas CHU l'hôpital belloua Tizi- Ouzou. Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou, pp:7-13.
- Sahraoui Kh., et Habara N., (2019):** Evaluation de l'Activité Antidiabétique Des Aqueux obtenus par trois Méthodes d'extraction à Partir Des feuilles d'*Olea europea*. Université Mohamed Khider de Biskra, p: 1.
- Salem N., et Saker I., (2022):** Contribution à l'étude de l'activité antioxydant de l'extrait éthanolique des feuilles de l'olivier (*Olea europaea*L.). Université Mohamed Khider de Biskra, p: 7.
- Salhi F et Kecham Y., (2020):** Perspectives d'exploitation de deux plantes médicinales : feuilles d'olivier et armoise blanche. Université M'hamed Bougara Boumerdes, pp: 16-23.
- Sali N., et Tamendjari L., (2018):** L'enrichissement des olives de table taillées élaborées en naturel en saumure avec les feuilles d'olivier. Université A. Mira – Béjaia, p: 3.
- Sebboua S., (2021):** L'activité antifongique des extraits des feuilles d'oliviers vert et noir. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, p: 19.
- Selaimia H., Zerrouki S., et Zarouri M. W., (2019):** Etude des vertus thérapeutiques des feuilles d'olivier cultivé et sauvage *Olea europaea* L. Université Saad Dahlab – Blida, pp: 16-17-21.
- 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.

- 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.
- Sugdan P. H., et Fuller S. J., (1991):** Regulation of protein turn over in skeletal and cordiac muscle. *Biochem. J*, 273:21-37.
- Szkudelski T., (2001):** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res*, 50: 536-546.
- Tellaa C., Ayad N. E., et Boulhadid R., (2016):** Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du Diabète de type II dans la région Constantine. Université des Frères Mentouri Constantine, p: 10.
- Tili M. L., (2021):** Contribution à la caractérisation structurale et biologique de quelques principes actifs extraits de deux plantes médicinales du Sahara Algérien *Salvia chudaei* (Lamiaceae) et *Pergularia tomentosa* (Asclepiadeceae). Université Kasdi Merbah – OUARGLA-, p: 55.
- 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.
- Visioli F., et Galli C., (2002):** Biological properties of olive oil phytochemicals. *Critical reviews in food science and nutrition*, 42(3),209-221.
- 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.
- Zenasni R., et Lasgaa N., (2021):** Incidence d'un suivi nutritionnel chez les personnes diabétiques. Université Aboubekr Belkaid – Tlemcen, p: 11.

