



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université du 20Août 1955 Skikda

Faculté des sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Thèse

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat (LMD)

Domaine : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Ecophysiologie animale

Intitulé

**Contribution à l'étude des activités anti
hyperlipémiantes, détoxifiantes et immunomodulatrices
des feuilles d'*Olea europaea* L. chez le lapin**

Oryctolagus cuniculus.

Présenté par : AMRAOUI Abdelatif

Soutenue le 19/12/ 2024 devant le jury composé de :

Président	MEZEDJRI Lyamine	Pr	Université 20 aout 1955 Skikda.
Examineur	CHETTOUM Aziz	Pr	Université Mentouri-Constantine 1.
Directeur de thèse	DJERROU Zouhir	Pr	Université 20 aout 1955 Skikda.
Examinatrice	BELAMBRI Sahra Amel	MCA	Université 20 aout 1955 Skikda.
Examinatrice	MAAMERI Zineb	MCA	Université Mentouri-Constantine 1.

Année universitaire : 2024-2025

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie **le Tout-Puissant** de m'avoir donné la force de surmonter toutes les difficultés et le courage d'affronter les défis, ce qui m'a permis de mener à bien ce travail. Louange à Allah, le Clément et le Miséricordieux.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à mon directeur de thèse **Pr. DJERROU Zouhir**, pour ses précieux conseils, ses commentaires et son soutien tout au long du processus de recherche. Ses connaissances et son expertise ont gagné à façonner mon travail et assurer son succès.

Je tiens également à remercier les membres du jury de thèse **Pr. MEZEDJRI Lyamine, Pr.**

CHETTOUM Aziz, Dr. BELAMBRI Sahra Amel et Dr. MAAMERI Zineb pour leurs commentaires perspicaces, leurs critiques constructives et leurs suggestions utiles, qui ont amélioré la qualité de ma recherche.

Je tiens à adresser mes remerciements au **Dr. Ali Haimoud Safia** de l'Université de Chlef pour l'attention qu'elle a portée à mes travaux.

Mes sincères remerciements vont également à mes parents, ma grande famille, et ma petite famille pour leur amour indéfectible, leurs encouragements et leur compréhension tout au long de ce parcours difficile.

Leur soutien constant et leur motivation ont été une source d'inspiration pour moi, et je n'aurais pas pu mener à bien cette thèse sans eux.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont méconnu à ma recherche d'une manière ou d'une autre, pour leur précieuse contribution et leur aide. Leurs contributions ont été inestimables et je leur suis reconnaissant de leur aide. **"Que Dieu vous bénisse tous.**

RESUME

Cette étude met en valeur une variété algérienne d'olivier en évaluant les activités antihyperlipémiantes, immunomodulatrices et détoxifiantes des feuilles *d'Olea europaea* L. chez le lapin *Oryctolagus cuniculus*.

L'analyse phytochimique a révélé une teneur significative en polyphénols, flavonoïdes et tanins dans les feuilles. Les tests DPPH et FRAP ont donné des valeurs de $0,34 \pm 0,06$ µg/ml et $6,35 \pm 0,52$ µmol Fe (II)/g PS, suggérant une capacité antioxydante potentielle pour des applications thérapeutiques.

L'activité antihyperlipémiante a été testée sur cinq groupes de lapins (n=5). Un groupe témoin a reçu un régime normolipidique, tandis que trois autres groupes ont suivi un régime hyperlipidique (10 ml de jaune d'œuf). Un groupe a servi de témoin hyperlipidique, tandis que les deux autres ont été traités avec de la poudre de feuilles d'olivier (150 mg/kg) ou avec de l'atorvastatine, un médicament de référence (2,5 mg/kg), l'autre groupe de lapins a reçu un régime naturel et a été traité uniquement avec de la poudre de feuilles d'olivier pendant 45 jours. Les résultats montrent que le régime hyperlipidique a entraîné une légère augmentation du poids corporel et des indices hépatiques et gras. La poudre *d'Olea europaea* a stabilisé ces paramètres et amélioré le profil lipidique en réduisant le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides. Les observations microscopiques du foie des lapins traités n'ont révélé aucun dommage tissulaire par rapport aux lapins soumis au régime hyperlipidique.

Pour évaluer le pouvoir détoxifiant, cinq groupes de lapins ont été soumis à des traitements avec de l'acétate de plomb (30 mg/kg) et/ou de la poudre *d'Olea europaea* (150 mg/kg). L'intoxication a entraîné une anémie normocytaire normochrome et une augmentation de l'urée. Le traitement par les feuilles d'olivier a corrigé ces effets délétères, avec une amélioration notable de l'architecture rénale.

Enfin, l'activité immunomodulatrice a été évaluée sur quatre groupes de lapins, dont deux ont été traités avec un immunodépresseur (prednisolone, 2,1 mg/kg) pendant 14 jours, l'un de ces groupes recevant également de la poudre d'olivier. La prednisolone a induit une diminution des globules blancs, lymphocytes, des granulocytes et des MID, mais l'utilisation des feuilles d'olivier a amélioré ces paramètres hématologiques ainsi que d'autres indices biochimiques. Les observations des organes internes n'ont montré aucune anomalie significative, à l'exception de perturbations dans le poids des testicules et des surrénales.

Ces résultats indiquent que les feuilles *d'Olea europaea* L. pourraient avoir des applications thérapeutiques grâce à leurs propriétés antihyperlipémiantes, détoxifiantes et immunomodulatrices.

Mots-clés : *Olea europaea* L., acétate de plomb, prednisolone, *Oryctolagus cuniculus*, hépatoprotecteur, immunomodulateur, détoxifiant, foie, rein.

ABSTRACT

This study highlights an Algerian variety of olive tree by evaluating the antihyperlipidemic, immunomodulatory, and detoxifying activities of *Olea europaea* L. leaves in the rabbit *Oryctolagus cuniculus*. Phytochemical analysis revealed a significant content of polyphenols, flavonoids, and tannins in the leaves. The DPPH and FRAP assays yielded values of 0.34 ± 0.06 $\mu\text{g/ml}$ and 6.35 ± 0.52 $\mu\text{mol Fe (II)/g DW}$, suggesting potential antioxidant capacity for therapeutic applications.

The antihyperlipidemic activity was tested on five groups of rabbits (n=5). A control group was given a normolipidic diet, while three other groups received a hyperlipidemic diet (10 ml of egg yolk). One group served as a hyperlipidemic control, while the other two were treated with olive leaf powder (150 mg/kg) or atorvastatin, a reference drug (2.5 mg/kg). The other group of rabbits received a natural diet and was treated exclusively with olive leaf powder for 45 days. Results show that the hyperlipidemic diet led to a slight increase in body weight and liver and fat indices. Olive leaf powder stabilized these parameters and improved the lipid profile by reducing total cholesterol, LDL-C, and triglycerides. Microscopic examination of the liver in treated rabbits showed no tissue damage compared to rabbits on the hyperlipidemic diet.

To assess detoxifying power, five groups of rabbits were treated with lead acetate (30 mg/kg) and/or *Olea europaea* powder (150 mg/kg). Lead intoxication caused normocytic normochromic anemia and an increase in urea. Olive leaf treatment mitigated these adverse effects, with notable improvements in renal architecture.

Finally, the immunomodulatory activity was assessed in four groups of rabbits, two of which were treated with an immunosuppressant (prednisolone, 2.1 mg/kg) for 14 days, with one of these groups also receiving olive leaf powder. Prednisolone induced a decrease in white blood cells, lymphocytes, granulocytes and MID, while the use of olive leaves improved these hematological parameters and other biochemical indices. Observations of internal organs revealed no significant abnormalities, except for weight disturbances in the testes and adrenals.

These findings suggest that *Olea europaea* L. leaves may have therapeutic applications due to their antihyperlipidemic, detoxifying, and immunomodulatory properties.

Keywords: *Olea europaea* L., lead acetate, prednisolone, *Oryctolagus cuniculus*, hepatoprotective, immunomodulatory, detoxifying, liver, kidney.

ملخص

تسلط هذه الدراسة الضوء على نوع جزائري من شجرة الزيتون من خلال تقييم الأنشطة المخفضة للدهون، المعدلة للمناعة، والمزيلة للسموم لأوراق *Olea europaea* L. لدى الأرنب *Oryctolagus cuniculus*.

كشفت التحليلات الكيميائية النباتية عن محتوى كبير من البوليفينولات والفلافونويدات والتانينات في الأوراق. وقد أسفرت اختبارات DPPH و FRAP عن قيم 0.06 ± 0.34 ميكروغرام/مل و 0.52 ± 6.35 ميكرومول/Fe(II) جم من المادة الجافة، مما يشير إلى قدرة محتملة على مضادات الأكسدة للتطبيقات العلاجية.

تم اختبار النشاط المخفض للدهون على خمس مجموعات من الأرانب ($n=5$). تم إعطاء المجموعة الضابطة نظامًا غذائيًا عادي الدهون، بينما تلقت ثلاث مجموعات أخرى نظامًا غذائيًا عالي الدهون (10 مل من صفار البيض). خصصت إحدى المجموعات كضابطة عالية الدهون، بينما تمت معالجة المجموعتين الأخرين بمسحوق أوراق الزيتون (150 ملغ/كغ) أو الأتورفاستاتين، وهو دواء مرجعي (2.5 ملغ/كغ)، المجموعة الأخرى من الأرانب تلقت نظامًا غذائيًا طبيعيًا وتعالج فقط بواسطة مسحوق أوراق الزيتون لمدة 45 يومًا. أظهرت النتائج أن النظام الغذائي عالي الدهون أدى إلى زيادة طفيفة في وزن الجسم ومؤشرات الكبد والدهون. وقد أدى استخدام مسحوق أوراق الزيتون إلى استقرار هذه المعايير وتحسين نتائج فحص الدهون عن طريق خفض الكوليسترول الكلي، وLDL-C، والدهون الثلاثية. ولم تكشف الفحوصات المجهرية لكبد الأرانب المعالجة عن أي ضرر نسيجي مقارنةً بالأرانب التي خضعت للنظام الغذائي عالي الدهون.

لتقييم القدرة على إزالة السموم، تم علاج خمس مجموعات من الأرانب بأسيئات الرصاص (30 ملغ/كغ) و/أو مسحوق *europaea* *Olea* (150 ملغ/كغ). وقد تسبب التسمم بالرصاص في فقر دم « Normocytaire normochrome » وزيادة في اليوريا. وخفف علاج أوراق الزيتون من هذه التأثيرات الضارة، مع تحسينات ملحوظة في بنية الكلى.

أخيرًا، تم تقييم النشاط المناعي في أربع مجموعات من الأرانب، عولجت اثنتان منها بمثبط مناعي (البريدنيزولون، 2.1 ملغ/كغ) لمدة 14 يومًا، مع تلقي إحدى هذه المجموعات أيضًا مسحوق أوراق الزيتون. وقد أدى البريدنيزولون إلى انخفاض في خلايا الدم البيضاء، و الخلايا المحببة، والخلايا اللمفاوية، القاعدية والحمضية، بينما حسنت أوراق الزيتون هذه المعايير الدموية ومؤشرات بيوكيميائية أخرى. ولم تظهر ملاحظات الأعضاء الداخلية أي تشوهات كبيرة باستثناء اضطرابات الوزن في الخصيتين والغدد الكظرية.

تشير هذه النتائج إلى أن أوراق *Olea europaea* L. قد تكون لها تطبيقات علاجية بفضل خصائصها المخفضة للدهون، المزيلة للسموم، والمعدلة للمناعة

الكلمات المفتاحية: *Olea europaea* L.، خلايا الرصاص، بريدنيزولون، *Oryctolagus cuniculus*، حماية الكبد، تعديل

المناعة، تطهير، كبد، كلى

LISTE DES FIGURES

Figure 01. Carte oléicole d'Algérie	07
Figure 02. Production d'olive par rapport à la superficie	08
Figure 03. <i>Olea europaea</i> L. : (a) arbre ; (b) feuilles ; (c) floraison ; (d) fruits ; (e) bois	09
Figure 04. Différentes formes d'utilisation des feuilles d'olive	14
Figure 05. Structure chimique du cholestérol	21
Figure 06. Structure d'une lipoprotéine	21
Figure 07. Récolte des feuilles d'olivier (a : l'arbre d' <i>Oléa europaea</i> , b : feuilles récoltées).	42
Figure 08. Étapes de préparation de la poudre : A. séchage à l'aire libre, B. séchage dans l'étuve, C. feuilles séchées, D. Obtention de la poudre.	42
Figure 09. Étapes de préparation de l'extrait méthanolique	44
Figure 10. Contenu bioactif de l'extrait méthanolique des feuilles d' <i>Olea europaea</i> L.	45
Figure 11. Mise en place des lapins.	50
Figure 12. Technique de réalisation des coupes histologiques des foies de lapins.	54
Figure 13. Variation du poids corporel des lapins, dyslipidémiques et traités pendant 45 jours	55
Figure 14. Variations des indices organo-somatiques chez les lapins témoins, dyslipidémiques et traités pendant 45 jours.	60
Figure 15. Microscopie optique de tissus du foie de lapin teints à l'hématoxyline et à l'éosine (x400)	63
Figure 16. Variations du bilan hématologique chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours.	72
Figure 17. Variations du bilan biochimique chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours.	75
Figure 18. Microscopie optique de tissus du rein de lapin teints à l'hématoxyline et à l'éosine (x400).	78
Figure 19. Variations du bilan hématologique chez les lapins témoins, gavés par la prednisolone (PRED) et traités pendant 21 jours	86
Figure 20. Variations du bilan biochimique chez les lapins témoins, gavés par la prednisolone (PRED) et traités pendant 21 jours	89
Figure 21. Aspects extérieurs des différents organes d'un lapin du groupe témoin (a : le foie, b : le cœur, c : les reins, d : les testicules, e : les surrénales).	91
Figure 22. Variations des poids des organes chez les lapins témoins, gavés par la prednisolone (PRED) et traités pendant 21 jours.	93
Figure 23. Courbe d'étalonnage d'acide gallique à 725nm.	140
Figure 24. Courbe d'étalonnage de catéchine à 510nm.	140
Figure 25. Courbe d'étalonnage de Quercétine à 500nm	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01. Classification botanique de l'olivier.	09
Tableau 02. Composition chimique globale des feuilles d'olivier.	11
Tableau 03. Composition en acides aminés des feuilles d'olivier fraîches	12
Tableau 04. Composition en minéraux des feuilles d'olivier.	13
Tableau 05. Activités antioxydantes de l'extrait d' <i>Olea europaea</i> L.	47
Tableau 06. Effet d' <i>Olea europaea</i> L. sur les lipides plasmatiques.	57
Tableau 07. Variation de poids en (g) des lapins des différents groupes.	84

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACTH**: Hormone Adreno-Cortico-Trope.
- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.
- AGMI** : Acide Gras Monoinsaturé.
- AhR** : récepteur des aryl hydrocarbures.
- AMPK** : Protéine kinase activée par l'AMP.
- ANOVA**: Analysis of Variance.
- ATV**: Atorvastatine.
- AU** : Acide Urique.
- Av J.C** : Avant Jésus-Christ.
- CCl₄** : Tétrachlorure de carbone.
- CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
- CD80** : Cluster of Differentiation 80.
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- COVID-19** : Coronavirus Disease 2019.
- CRL** : Témoin négatif.
- CT** : Cholesterol total.
- DPPH** : 1,1-DiPhényl-2-PicrylHydrazyle.
- DTH**: Delayed Type hypersensitivity.
- E. coli**: Escherichia coli.
- EDTA** : Ethylene Diamine Tetra-Acétate.
- EY** : Groupe gavé par le jaune d'œuf.
- FDA** : Administration des aliments et des médicaments.
- Fe²⁺** : Ion divalent du fer Fig : Figure.
- FeSO₄ 7H₂O** : Sulfate de fer (II) heptahydraté.
- FNS** : Formule de la Numération Sanguine.
- FRAP** : Pouvoir Réducteur Antioxydant Ferrique.
- g** : Gramme.
- g/L** : Gramme par Litre.
- GLUT4** : Transporteur de Glucose de type 4.
- Gly** : Glycémie.

GPX : glutathion peroxydase

GR : Globules rouges.

GRE : **Élément réactif aux glucocorticoïdes.**

Hb : Hémoglobine.

HCl : Acide chlorhydrique.

HDL: High Density Lipoprotein.

HT: Hématocrite.

IBD : Inflammatory Bowel Disease (maladie inflammatoire chronique de l'intestin).

IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire.

IFN- γ : Interféron gamma.

IgD : Immunoglobuline D.

IgM : Immunoglobuline M.

IL-2 : Interleukine 2.

ITIS : Système d'Information Intégré sur la Taxonomie.

J : Jour.

K+ : Potassium.

KM : Kilomètre.

LBP : Lymphocyte B Plasmocyte.

LC3-II : Forme lipidée de la protéine LC3 (Light Chain 3).

LDL: Low Density Lipoprotein.

LPS: Lipo-Poly-Saccharide.

LTc : Lymphocyte T Cytotoxique.

LTH : Lymphocyte T Helper.

M : Mètre.

MAT : Matières Azotées Totales.

MDA : malondialdéhyde.

Mg : Milligramme.

Mg CE : Milligrammes d'équivalent de catéchine.

Mg GAE : Milligrammes d'équivalent d'acide gallique.

Mg QE : Milligrammes d'équivalent de quercétine.

Mg+2 : Magnésium.

MID : Cellules intermédiaires.

Min : Minute.

ml : Millilitre.

Mm : Millimètre. Na^{+2} : Sodium.

Mmol/L : Millimole par litre.

NaNO_2 : Nitrite de sodium.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

NGB : Nombre de globules blancs.

NGR : Nombre de Globules Rouges.

NK : Cellule Natural Killer.

Nm : Nanomètre.

NS : Non Significatif.

O_2 : Oxygène.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORL : Otorhinolaryngologie.

PAL : Phosphatase Alcaline.

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns" ou "Modèles moléculaires associés aux pathogènes.

PB : Groupe intoxiqué par l'acétate de plomb.

Pb : Plomb.

$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$: Acétate de plomb (II).

PB+POE : Groupe intoxiqué par l'acétate du plomb et traité par la poudre d'*Olea eurpaea*.

PB+ZAN : Groupe intoxiqué par l'acétate de plomb et traité par l'acide folique.

PCB : Polychlorobiphényles.

PH : Potentiel Hydrogène.

POE : Groupe traité par la poudre d'*Olea eurpaea*.

PRED : Prédnisolone.

PRR : Récepteur de reconnaissance de motifs.

RAPDs : ADN polymorphique amplifié aléatoirement.

RAR : récepteur des acides rétinoïdes.

SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère.

SD : Déviation Standard

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.

SNV : Sciences de la Nature et de la Vie.

SOD : Superoxyde dismutase

TCR : Récepteur des lymphocytes T.

TG: Triglycéride.

TGO: Transaminase Glutamate Oxaloacétate.

TGP : Transaminase Glutamate Pyruvate.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

VIH : Virus de l'immunodéficience humain.

VLDL : Lipoprotéines de très basse densité.

μm : Micromètre.

Remerciements

Résumés

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des abréviations

TABLE DES MATIERES

Introduction générale 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. Généralités sur la plante « *Olea europaea* L. »

1	Histoire	5
2	Définition	6
3	Répartition géographique	6
3.1	Dans le monde	6
3.2	En Algérie	7
4	Étude botanique	8
4.1	Description	8
4.2	Classification botanique	8
4.3	Composition chimique des feuilles d'oliviers	9
4.4	Composition en acides aminées	11
4.5	Composition en minéraux	12
5	Usages de la plante	13
5.1	Domaine alimentaire	13
5.2	Domaine médicinal	13
6	Activités pharmacologiques	14
6.1	Activité antioxydante	14
6.2	Activité antidiabétique	15
6.3	Activité anti hypertensive	15
6.4	Activité anti-inflammatoire	16
6.5	Activité antibactérienne et antimicrobienne	16
6.6	Activité anticancéreuse	17
6.7	Autres Activités	18
7	Toxicité	18

Chapitre 2. Dyslipidémie et hypolipémiants

1.	Introduction	19
2.	Principales fractions circulantes	20
3.	Différents types de lipoprotéines	21
4.	Notion de "bon" et "mauvais" cholestérol	22
5.	Physiopathologie de la dyslipidémie	22
6.	Dépistage	23
7.	Diagnostic	23
8.	Traitement	24
8.1.	Mesures diététiques	24
8.2.	Médicaments hypolipémiants	24
8.2.1.	Fibrates	24
8.2.2.	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pravastatine, simvastatine)	25
8.2.3.	Résines échangeuses d'ions (cholestyramine)	25
8.2.4.	L'inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe)	25

Chapitre 3. Généralités sur l'intoxication par le plomb.

1.	Introduction	26
2.	Propriétés physicochimiques du plomb	26
3.	Utilisation moderne	27
4.	Sources d'exposition	27
5.	Toxicocinétique du plomb	28
6.	Symptômes	29
7.	Traitement de l'intoxication par le plomb	30
8.	Les produits détoxifiants naturel	30

Chapitre 4. Immunologie, immunomodulateurs et immunosuppresseurs.

1.	Introduction	32
2.	Brève histoire de l'immunologie	32
3.	Système immunitaire	33
	Éléments du système immunitaire	
3.1.		33
3.2.	Immunité innée	34
3.3.	Immunité adaptative	34
4.	Déroulement de la réponse immunitaire	34

5.	Immunomodulateurs	35
5.1.	Immunostimulants	35
5.2.	Immunosuppresseurs	36
6.	Anti-inflammatoires	36
7.	Prédnisolone	37
7.1.	Mécanisme d'action	37
7.2.	Effets indésirables de prédnisolone	37
7.3.	Effet immunosuppresseur	38
8.	Activité immunomodulatrice des plantes	38

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1. Étude phytochimique et activité antioxydante de la poudre des feuilles d'*Olea europaea* L.

1.	Introduction	41
2.	Matériel et méthodes	41
2.1.	Préparation de la matière végétale	41
2.1.1.	Collecte de matériel végétal	41
2.1.2.	Nettoyage et séchage	41
2.1.3.	Préparation d'extrait	42
2.2.	Tests quantitatifs	43
2.2.1.	Dosage de la teneur totale en phénols	43
2.2.2.	Dosage des flavonoïdes totaux	43
2.2.3.	Analyse des tanins totaux	43
2.3.	Études <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	44
2.3.1.	DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)	44
2.3.2.	FRAP (pouvoir réducteur ferrique antioxydant)	44
3.	Résultats et discussion	45
3.1.	Contenu bioactif	45
3.2.	Activité antioxydante	46
4.	Conclusion	47

Chapitre 2. Évaluation de l'activité antihyperlipémiant des feuilles d'*Olea europaea* L. : Étude expérimentale chez le lapin.

1.	Introduction	49
2.	Matériel et méthodes	49
2.1.	Produits utilisés	49
2.1.1.	Atorvastatine	49
2.1.2.	Jaune d'œuf	49
2.2.	Matériel végétal	49
2.3.	Animaux d'expérimentation	50
2.3.1.	Éthique	50
2.3.2.	Classification de l'animal	51
2.4.	Protocole expérimental	51
2.4.1.	Régimes alimentaires	51
2.4.2.	État clinique et poids corporels	52
2.4.3.	Dosage des lipides plasmatiques	52
2.4.4.	Étude anatomopathologique	52
2.4.4.1.	Mesure de l'indice organosomatique	52
2.4.4.2.	Étude histologique	52
	a) Fixation	52
	b) Déshydratation	53
	c) Inclusion et réalisation des blocs	53
	d) Confection des coupes	53
	e) Coloration au trichrome de masson	53
3.	Analyse statistique	54
4.	Résultats et discussion	54
4.1.	État clinique et poids corporels	54
4.2.	Effet de la poudre des feuilles d'oliviers sur les paramètres lipidiques	56
4.3.	Étude anatomopathologique	59
	Influence de la poudre de feuilles d'oliviers sur les indices organo-somatiques (IOS)	
4.3.1		59
4.3.2	Analyse des coupes histologiques	62
5.	Conclusion	64

Chapitre 3. Évaluation de l'activité détoxifiante des feuilles d'*Olea europaea* L. : Etude expérimentale chez le lapin.

1.	Introduction	66
2.	Présentation du cadre de l'étude	66
3.	Matériel et méthodes	66
3.1.	Matériel végétal	66
3.2.	Matériel animal	67
3.3.	Produits chimiques	67
3.4.	Protocole expérimental	67
3.4.1.	Préparation et traitement des lapins	67
3.4.2.	État clinique des animaux	68
3.4.3.	Étude hémato-biochimique	67
3.4.3.1	Paramètres hématologiques	68
3.4.3.2	Paramètres biochimiques	68
3.4.4.	Étude histologique	69
3.4.5.	Étude statistique	69
4.	Résultats et discussion	69
4.1.	États cliniques et poids corporel des lapins	69
4.2.	Paramètres hématologiques	70
4.3.	Résultats biochimiques	74
4.4.	Analyse des coupes histologiques	77
5.	Conclusion	80

Chapitre 4. Évaluation de l'activité immunomodulatrice des feuilles d'*olea europaea* L. : Étude expérimentale chez le lapin.

1.	Introduction	81
2.	Matériel et méthodes	81
2.1.	Matériel végétal	81
2.2.	Modèle biologique	82
2.2.1.	Conditions d'élevage	82
2.2.2.	Médicaments	82
2.2.3.	Protocole expérimental	82
2.2.3.1.	État clinique	83
2.2.3.2.	Analyses hémato-biochimiques	83

2.2.3.3.	Étude anatomopathologique	83
2.2.3.4.	Analyses statistiques	84
3.	Résultats et discussion	84
3.1.	État clinique des animaux	84
3.2.	Paramètres hématologiques	85
3.3.	Paramètres biochimiques	88
3.4.	Étude anatomopathologique	91
3.4.1.	Aspect général des organes	91
3.4.2.	Effets de prednisolone sur le poids des organes	92
4.	Conclusion	95
	Conclusion générale et perspectives	98
	Références bibliographiques	101
	Annexes	141
	Productions scientifiques	143

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'histoire de l'utilisation des plantes comme aliments et en phytothérapie s'étend sur des milliers d'années, étroitement liée à la culture humaine et aux pratiques de santé. Les pratiques anciennes ont évolué vers des applications modernes, soulignant l'importance des plantes dans la nutrition et la guérison traditionnelles (**Niazi & Monib, 2024**). La phytothérapie, qui repose sur l'utilisation de plantes pour traiter et prévenir les maladies, demeure une pratique très ancienne (**Leite et al., 2021**).

Les plantes médicinales ont été largement utilisées dans la médecine traditionnelle en raison de leurs propriétés bénéfiques et de leur efficacité contre diverses maladies. Cela a suscité un intérêt croissant, car ces plantes contiennent des composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) (**Chabrier, 2010**). Ces substances, produites naturellement par les plantes, varient d'une espèce à l'autre en fonction de leurs gènes et de leur environnement. Le terme de nutrition saine est couramment utilisé pour désigner le rôle crucial de ces composés dans notre alimentation. Certains aliments se distinguent par leur efficacité contre certaines maladies ; par exemple, la consommation quotidienne de soja au Japon a été associée à une réduction du cancer du sein chez les femmes. L'efficacité de ces aliments a même conduit à la création du terme « phytothérapie » (**Bland, 1996**).

La phytothérapie désigne l'utilisation de plantes médicinales efficaces pour traiter diverses pathologies, où de nombreuses parties des plantes (feuilles, branches, fruits) peuvent être utilisées, que ce soit sous forme naturelle ou préparée (tisanes, infusions, capsules). Cette spécialisation s'est récemment répandue en Algérie, comme dans de nombreux autres pays (**Yang & Zhu, 2023**). Dans ce contexte, de nombreux instituts de recherche se sont penchés sur le développement de méthodes de phytothérapie, conduisant à des études sur les activités biologiques des plantes médicinales indigènes.

Les résultats de ces recherches ont montré que certains extraits de plantes et huiles essentielles sont efficaces pour inhiber la croissance d'une variété de souches bactériennes (**Chikhi, 2014**). Des études ont confirmé que la phytothérapie, fondée sur des connaissances scientifiques et l'expérience médicale traditionnelle, peut fournir des solutions efficaces et sûres aux symptômes de certaines maladies, comme l'hypoplasie. Des essais cliniques ont également démontré qu'une combinaison appropriée de médicaments à base de plantes améliore

significativement le nombre de globules rouges, les taux d'hémoglobine et les enzymes. De plus, l'utilisation de suppléments dérivés de plantes spécifiques peut protéger les zones oculaires des dommages causés par un taux élevé de cholestérol (**Bouaziz, 2014 ; Tran et al., 2023**).

Une autre étude a montré que l'utilisation d'un mélange d'herbes médicinales en médecine persane, riche en polyphénols et flavonoïdes, peut être bénéfique pour traiter des problèmes de démence en raison de ses propriétés antioxydantes (**Peron et al., 2023**). L'efficacité de la phytothérapie contre certaines maladies est attribuée aux composés phénoliques présents dans ces plantes, qui possèdent des activités biologiques bénéfiques pour la santé humaine (**Martin & Andriantsitohaina, 2002**). De nombreuses études sur l'intervention alimentaire chez l'homme suggèrent également que les polyphénols offrent une protection contre le développement de maladies dégénératives, en particulier chez les personnes âgées (**Zhor et al., 2023**).

L'Algérie, avec son riche patrimoine végétal, présente une diversité florale impressionnante : méditerranéenne, saharienne et paléo-tropicale, avec plus de 3000 espèces provenant de différentes familles botaniques (**Akroum, 2011**). Ce pays abrite de nombreuses plantes aromatiques et médicinales, dont la plupart sont naturellement présentes (**Li et al., 2020**). Cette richesse végétale est due à la diversité climatique, aux sols variés et à une situation géographique unique (**Duraffourd, 1997**). De nombreuses plantes sont traditionnellement utilisées pour traiter diverses maladies, y compris les maladies cardiovasculaires et les infections telles que le rhumatisme, le diabète et les troubles digestifs. Parmi elles, l'olivier, largement connu dans l'est de l'Algérie, est souvent utilisé en médecine traditionnelle (**Lakache et al., 2021**). Les feuilles d'olivier sont reconnues pour leurs propriétés bénéfiques pour la santé humaine, grâce à leur richesse en composés phénoliques, notamment l'oleuropéine. Ces composés possèdent diverses propriétés, telles que des activités antioxydantes et antimicrobiennes, ce qui les rend précieux pour l'industrie alimentaire. Bien qu'ils reçoivent une attention considérable (**Addab et al., 2020**), ils ne sont pas encore pleinement exploités, représentant ainsi une ressource précieuse (**Rashed et al., 2022**).

L'objectif de cette étude est de valoriser une variété algérienne d'olivier en évaluant les activités ; antihyperlipémiante, détoxifiante et immunomodulatrice des feuilles d'*Olea europaea* L. chez le lapin *Oryctolagus cuniculus* comme modèle biologique.

Après cette introduction générale, notre travail se divise en deux parties principales :

La première partie est bibliographique et comporte quatre chapitres. Le premier chapitre aborde les généralités sur la plante étudiée (*Olea europaea* L.), suivi d'un chapitre consacré à la dyslipidémie et aux hypolipémiants. Le troisième chapitre traite des généralités sur l'intoxication par le plomb, tandis que la quatrième porte sur l'immunologie, les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

La deuxième partie est expérimentale et se consacre à l'étude de différentes activités des feuilles d'*Olea europaea* L., organisée également en quatre chapitres. Le premier chapitre de cette section est dédié à l'étude phytochimique et à l'évaluation de l'activité antioxydante de la poudre des feuilles. Le deuxième chapitre évalue l'activité antihyperlipidémique des feuilles à travers une étude expérimentale menée chez le lapin. Le troisième chapitre se concentre sur l'évaluation de l'activité détoxifiante des feuilles, également par une étude expérimentale chez le lapin. Enfin, le quatrième chapitre examine l'activité immunomodulatrice des feuilles d'*Olea europaea* L. dans le cadre d'une étude expérimentale chez le lapin. Chaque volet sera détaillé par les matériaux et les méthodes utilisées, ainsi que les résultats obtenus et la discussion qui en découle.

Enfin, une conclusion générale synthétisera les principaux résultats. Nous espérons ainsi contribuer à la connaissance des propriétés biologiques des feuilles d'*Olea europaea* L. chez le lapin.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralités sur la plante « *Olea europaea* L. »

Chapitre II : Dyslipidémie et hypolipémiants

Chapitre III : Généralités sur l'intoxication par le plomb

Chapitre VI : Immunologie, immunomodulateurs et
immunosuppresseurs

Chapitre 1. Généralités sur la plante « *Olea europaea* L. »

1. Histoire

L'olivier (*Olea europaea* ssp. *Europaea*) est l'un des plus anciens arbres cultivés. Son feuillage était historiquement utilisé pour couronner les vainqueurs de compétitions et de guerres. Les fruits de l'olivier, son huile et ses feuilles ont une histoire riche en matière de nutrition, de médecine et de cérémonies (**Soni et al., 2006**). Parmi les 35 espèces cultivées dans le monde, l'olivier se classe au 24^e rang, occupant une place majeure dans la culture de la région méditerranéenne (**Breton et al., 2006**).

Bien que ses origines et son histoire de domestication soient encore débattues, les données archéologiques et moléculaires suggèrent que les premiers cultivars proviennent probablement du Levant, il y a environ 6000 ans, dans une région située aujourd'hui à la frontière entre le sud-ouest de la Turquie et le nord-ouest de la Syrie (**Besnard & Bervillé, 2000**). L'origine de l'olivier dérivé de l'oléastre est maintenant certaine, qu'il provienne de l'est ou de l'ouest du bassin méditerranéen (**Breton et al., 2006**). L'oléastre présente un gradient de polymorphisme de l'ADN nucléaire (RAPDs) (**Besnard & Bervillé, 2000**).

Des études génétiques ont également révélé que la domestication de l'olivier est un processus long et continu avec des cultivars provenant de plusieurs populations sources, comme pour le raisin et les figues (**Besnard & Bervillé, 2000 ; Breton et al., 2009**). Il est désormais établi que les olives sauvages occidentales ont contribué de manière secondaire au pool génétique des variétés cultivées, tandis que la majorité des cultivars actuels restent principalement apparentés aux olives sauvages orientales (**Besnard & Bervillé, 2000**).

En Algérie, la culture de l'olivier remonte à la plus haute antiquité, où les paysans s'y consacraient avec expertise pendant plusieurs siècles (**Alba et al., 2009**). L'olivier et ses produits constituaient alors l'une des bases essentielles des activités économiques des populations rurales. L'huile d'olive faisait l'objet d'un commerce intense entre l'Algérie et Rome durant l'époque romaine. Depuis lors, l'histoire de l'olivier se confond avec celle de l'Algérie, et les différentes invasions ont eu un impact significatif sur la répartition géographique de l'olivier, héritée à l'indépendance du pays (**Benrachou et al., 2010**). En Afrique du Nord, l'oléastre existait probablement bien avant le XII^e millénaire (**Abdessemed et al., 2018**).

Les usages ethnomédicinaux de l'*O. europaea* sont documentés à travers le monde, où il a été utilisé pour traiter diverses maladies. La recherche phytochimique a permis l'isolement de flavonoïdes, secoiridoïdes, iridoïdes, flavanones, biophénols, triterpènes, dérivés de l'acide benzoïque, isochromanes et d'autres classes de métabolites secondaires (**Hashmi et al., 2015**).

2. Définition

L'olivier est un arbre typique de la région méditerranéenne, qui évolue dans un environnement à climat subtropical sec (**Tissot, 1937**) et se caractérise par ses fruits d'olive. L'huile extraite de ces fruits est riche en acides gras insaturés, en vitamine A et en polyphénols (**Airoudj et al., 2021**). C'est un arbre très adaptatif, capable de s'adapter à différents types de sols et à des conditions météorologiques extrêmes telles que des températures élevées, voire basses, ainsi qu'à des taux de précipitation d'environ 220 mm par an, à la sécheresse et à la salinité. Cette résistance est attribuée à l'anatomie particulière de ses feuilles, à son système racinaire et à sa capacité élevée à se régénérer morphologiquement. En revanche, l'olivier ne s'adapte pas à des humidités élevées ni au gel (**Lavee et al., 1996 ; Maas & Hoffman, 1977**).

Les propriétés thérapeutiques de cette plante sont principalement dues à ses feuilles et à ses fruits. L'huile d'olive est un élément alimentaire essentiel pour les peuples de la région méditerranéenne (**Arab et al., 2013**). Les produits issus de l'olive présentent également de nombreux avantages pour la santé, grâce à leur teneur phénolique, en particulier l'oleuropéine, qui leur confère des propriétés antioxydantes (**Romero-Márquez et al., 2022**).

3. Répartition géographique

3.1. Dans le monde

L'olivier (*Olea europaea* L.) occupe une place de choix parmi les arbres fruitiers des pays méditerranéens, il couvre environ 8 millions d'hectares, ce qui correspond à environ 98 % de la récolte mondiale (**Pereira et al., 2007**). Selon le Conseil oléicole international, le nombre d'oliviers dans le monde est estimé à 750 millions, avec une superficie totale de 9 millions d'hectares (**Awad et al., 2004**). En Espagne, en Italie, en Grèce, en Turquie, en France, en Tunisie, en Algérie et en Croatie, l'olivier (*Olea europaea* L.) est cultivé depuis longtemps. Les facteurs climatiques et pédologiques influencent la répartition géographique des plantations en Californie, Australie et Afrique du Sud (**Carrion et al., 2010 ; Gaussorgues, 2009**), où l'on peut également observer la distribution du pollen par le vent et les oiseaux (**Lumaret et al., 2004**).

En Afrique, l'olivier joue un rôle historique important, avec des vestiges de son utilisation ancienne datant d'environ 100 000 ans (**Marquer et al., 2022**). Les oliviers sont généralement répartis dans les zones côtières du bassin méditerranéen oriental, les zones côtières contiguës du sud-est de l'Europe, du nord de l'Iran à l'extrémité sud de la mer Caspienne, en Asie occidentale et en Afrique du Nord (**Ryan & Robards, 1998**).

3.2. En Algérie

D'après **Khoumeri (2009)**, la culture de l'olivier se concentre principalement sur les zones côtières du pays, situées à une distance de 8 à 100 km de la mer, où il bénéficie de conditions favorables pour son développement. Au cours de la décennie 2000-2009, les oliveraies en Algérie couvraient une superficie moyenne d'environ 187354 hectares, soit 39 % de tous les vergers. Cette superficie allouée aux oliviers a augmenté de 58 % en 2010-2017 par rapport à la décennie précédente (2000-2009), également dans les plaines occidentales du pays, y compris à Mascara, Sig, Relizane, et dans les vallées comme la Soummam (**Gharabiet *al.*, 2022**). Des études récentes affirment que, le verger oléicole algérien abrite une diversité variétale., il existe 150 variétés d'olivier plus au moins cultivé plus des variétés introduites (**Boukhari, 2014**), telles que Chemlal, Sigoise, Hamra, Aimel, Longue de Meliana, Mission, Guergour, Manzanitte Agnoun, Sofiana, Zaïti, Khodeiri, Terrella et Sorani (**Kheddam-Benadjal *et al.*, 2022**).

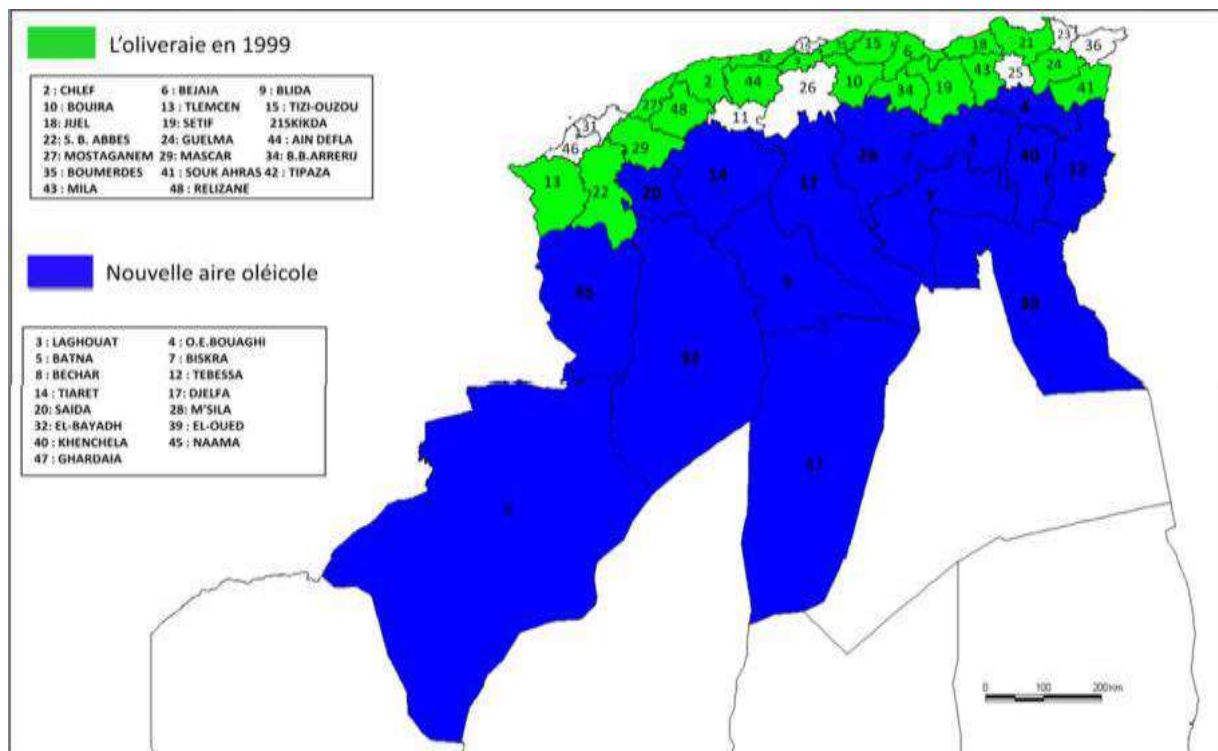


Figure 01. Carte oléicole d'Algérie (ITAF, 2017) in (Ogab & Zoudji, 2017).

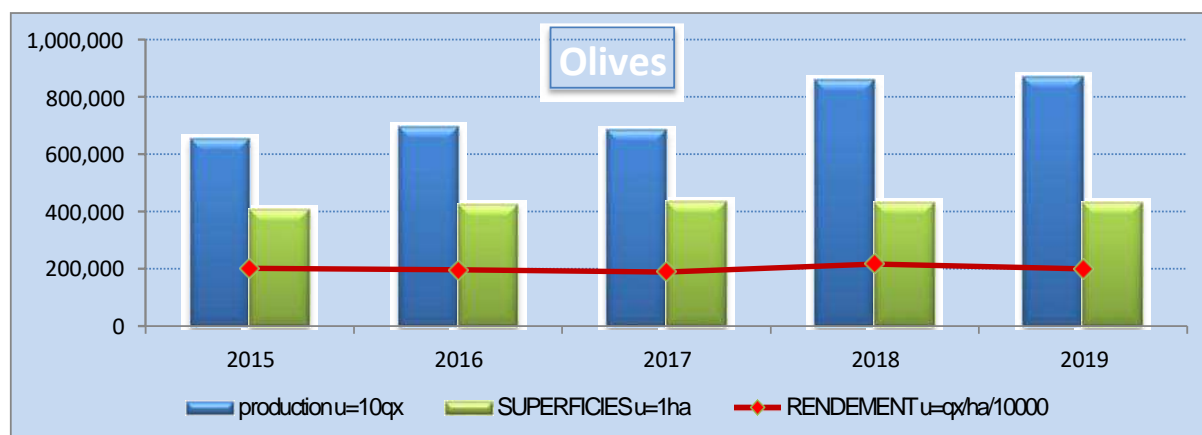


Figure 02. Production d'olive par rapport la superficie (Bessaoud et al., 2019).

4. Étude botanique

4.1. Description

L'olivier est un arbre de petite taille et de tronc épais, généralement sous forme d'arbres ou d'arbustes pouvant atteindre 10 mètres de hauteur. Son tronc, souvent recourbé et tordu, présente un diamètre important. Il possède plusieurs branches de roseau, avec des rameaux qui se chevauchent (Hashmi et al., 2015). Les feuilles de cette plante sont robustes, durables, de forme lancéolée et sans divisions, avec une texture coriace. Elles arborent une teinte vert kaki sur leur face supérieure et une teinte blanchâtre sur leur face inférieure, tandis que leurs bords sont souvent recourbés vers l'intérieur ou vers le bas (Ali-Delille, 2013).

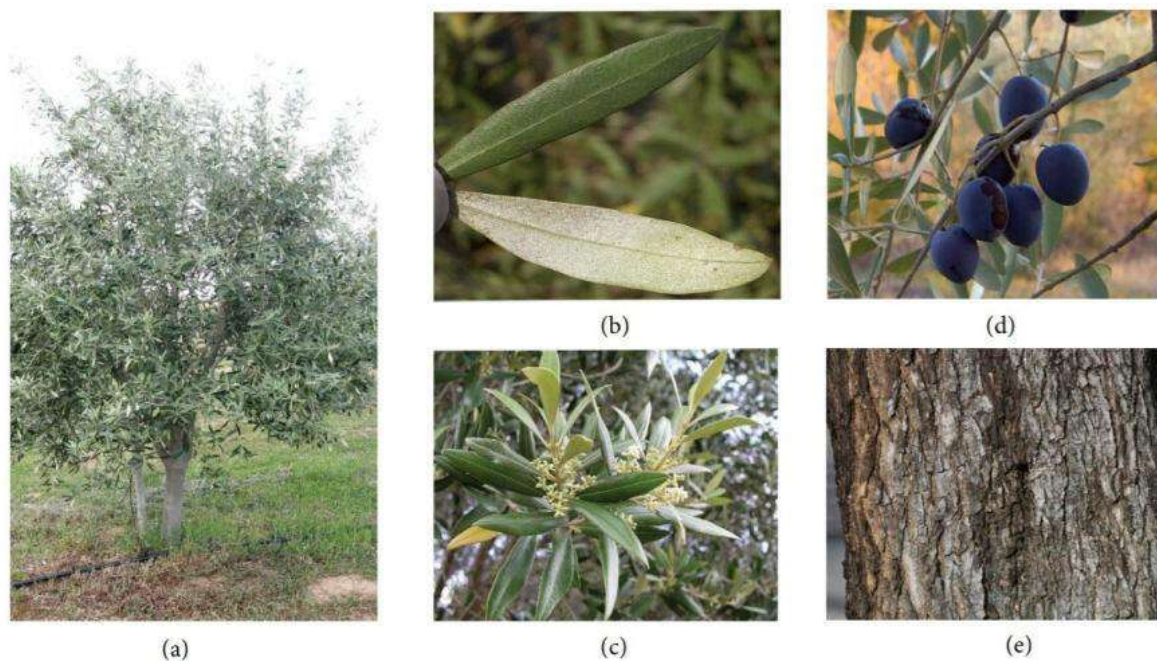
L'inflorescence prend la forme d'une panicule, composée de grappes longues pouvant comporter de 10 à 40 fleurs (Ouksili et al., 1983). Ce nombre est une caractéristique variétale (Breton, 2016). Les fleurs sont petites, de couleur blanc jaunâtre verdâtre, régulières, hermaphrodites, et présentent une formule florale très simple : 4 sépales, 4 pétales, 2 étamines et 2 carpelles. Cet arbre fleurit entre mai et juin. Les fruits, des olives, sont des drupes ovoïdes qui changent de couleur, passant du vert au noir à maturité. Ils renferment un noyau dur de forme fusiforme (Ghedira, 2008).

4.2. Classification botanique

L'*Olea europaea* L., faisant partie du royaume Plantae, tire son nom du grec « elaiia » et du latin « oleum », et est couramment connu sous le nom d'olivier (Bracci et al., 2011). Son numéro de série taxonomique, 32990, a été vérifié et accrédité par le système intégré d'information taxonomique (ITIS : Integrated Taxonomy Information System) (Raman & Shukla, 2017). D'après Ghedira (2008), la classification botanique de l'olivier est la suivante :

Tableau 01. Classification botanique de l'olivier (**Ghedira, 2008**).

Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dialypétales
Ordre	Lamiales
Famille	Oleaceae
Genre	Olea
Espèce	Europaea

**Figure 3.** *Olea europaea* L. : (a) arbre ; (b) feuilles ; (c) floraison ; (d) fruits ; (e) bois (**Hashmi et al., 2015**).

4.3. Composition chimique des feuilles d'oliviers

L'*Olea europaea* se compose d'une collection diversifiée de composés chimiques. Plusieurs études ont classé plus de 600 composés en 13 classes principales et 47 sous-classes. Divers composés, dont l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol, ont été étudiés pour leurs effets bénéfiques potentiels dans de multiples pathologies humaines. Cependant, la grande majorité des composés restent largement inexplorés et environ 50 % sont actuellement disponibles à des fins non commerciales (**Pitsillou et al., 2022**). Parmi ces différentes familles chimiques

retrouvées dans les feuilles d'olivier, dans différentes variétés de solvants aqueux, hydrométhanolique et hydroacétonique, on trouve : Alcaloïdes, Flavonoïdes, Tanins, Coumarines, Quinones libres, Stéroïls, et triterpènes, Terpénoïdes, Saponosides, Glycosides, Composés réducteurs (**Himour et al., 2016**).

La composition chimique des feuilles varie selon plusieurs facteurs, tels que la variété, les conditions climatiques, la période de récolte et l'âge des plantations. Les feuilles de l'arbre contiennent divers composés, notamment des composés phénoliques, de l' α -tocophérol et du β -carotène (**Bahloul, 2009**), elle renferme une richesse en triterpènes tels que l'acide oléanolique, l'acide maslinique, et l'acide hydroxy-oléanolique, ainsi qu'en flavonoïdes comprenant la lutéoline, le kaempférol, la myricétine, la quercétine, l'apigénine, le rutoside, la quercitrine et des glucosides de l'apigénine. De plus, on y trouve des sécoiridoïdes, notamment l'oléuropéoside, le 11-déméthyl-oléuropéoside, l'oléoside, le diméthylester oléoside, le ligustroside et l'oléurosides. Parmi les autres acides phénoliques présents, on compte l'acide caféique, l'acide caféoylquinique, l'acide coumarique et le verbascoside (**Ghedira, 2008**).

L'huile d'olive est renommée pour son parfum délicat et distinctif. Cette caractéristique unique résulte de la présence de nombreux composants en très faibles quantités, tels que les alcools, les composés polyphénoliques, la chlorophylle, les caroténoïdes, les stéroïls, les tocophérols et les flavonoïdes, entre autres. Les tocophérols et les phénols jouent un rôle essentiel dans la préservation de la qualité et de la stabilité de l'huile sur de longues périodes. Ils contribuent également à ses qualités organoleptiques, incluant son goût, sa saveur et sa valeur nutritionnelle (**Xu et al., 2012**). L'huile d'olive vierge est particulièrement appréciée pour sa grande stabilité et sa richesse en composants tels que les acides gras monoinsaturés et les composés phénoliques (**Alessandra Bendini et al., 2006**). Les acides gras principaux sont les acides gras monoinsaturés (AGMI), en particulier l'acide oléique, ainsi que les acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique et l'acide linoléique (**Salas et al., 2000**).

La teneur en matières grasses 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%) (**Nefzaoui, 1991**).

Tableau 02. Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteurs (**Molina-Alcaide & Yáñez-Ruiz, 2008**).

Composition (en %)	(Fegeros et al., 1995)	(Garcia- Gomez et al., 2003)	(Martin- Garcia et al., 2006)	(Boudhrioua et al., 2009)	(Erbay et Icier, 2009)
Eau	44,0 a	Nd	41,1a	46,2-49,7a	49,8a
Proteines	Nd	Nd	7,0b	5,0-7,6a	5,4a
Lipides	Nd	6,2b	3,2b	1,0-1,3a	6,5a
Minéraux	9,2b	26,6b	16,2b	2,8-4,4a	3,6a
Carbohydrates	Nd	Nd	Nd	37,1-42,5a	27,5a
Fibres brutes	18,0b	Nd	Nd	Nd	7,0a
Cellulose	11,4b	19,3b	Nd	Nd	Nd
Hémicellulose	13,3b	25,4b	Nd	Nd	Nd
Lignine	14,2b	30,4b	Nd	Nd	Nd
Polyphénols totaux	Nd	Nd	2,5b	1,3-2,3b	Nd
Tannins solubles	0,3b	Nd	Nd	Nd	Nd
Tannins condensés	1,0b	Nd	0,8b	Nd	Nd

a : correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse fraîche des feuilles d'olivier. **b** : correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse sèche des feuilles d'olivier. **nd** : valeur non déterminée.

4.4. Composition en acides aminés

Les niveaux de ces acides aminés varient en fonction de la méthode utilisée. Les concentrations les plus élevées d'acide glutamique et d'asparagine dans les feuilles sont observées lors de l'application foliaire de biofertilisants riches en azote, en phosphore et en potassium (**Casado et al., 2007**).

Tableau 03. Composition en acides aminés des feuilles d'olivier fraîche (exprimé en g par Kg d'azote total) (Martín García et al., 2006).

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

4.5. Composition en minéraux

Les compositions minérales des feuilles d'olivier varient en fonction de divers facteurs tels que le type de cultivar, l'irrigation et la période de récolte. Des recherches ont démontré que diverses espèces d'olives ont des profils minéraux différents (de Oliveira et al., 2023).

Tableau 04. Composition en minéraux des feuilles d'olivier (exprimé en g par Kg de matière sèche) (Fegeros et al., 1995).

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

5. Usages de la plante

5.1. Domaine alimentaire

Le rôle de l'*Olea europaea* dans l'industrie alimentaire est crucial, car il apporte à la fois une valeur nutritionnelle et des avantages fonctionnels. Les extraits de feuilles d'olivier sont étudiés comme des additifs naturels pour la viande et les produits carnés en raison de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes (Rashed, 2022). Il a été démontré que les feuilles d'olivier ont un effet conservateur contre les pathogènes et des propriétés antioxydantes des lipides et de l'oxymyoglobine dans les viandes bovines, qu'elles soient crues ou cuites. De plus, elles contribuent à prolonger la durée de conservation et à améliorer les propriétés technologiques des viandes bovines hachée (Nefzaoui, 1991). L'huile d'olive, grâce à sa haute teneur en divers antioxydants tels que la vitamine E et les polyphénols, aide à réduire le stress oxydatif et prévient la formation de radicaux libres, des molécules impliquées dans le processus de vieillissement. Ainsi, une consommation régulière de cette huile peut augmenter l'espérance de vie (Montpellier, 2019).

5.2. Domaine médicinal

Les feuilles d'olivier ont été abondamment utilisées dans les remèdes traditionnels des pays européens et méditerranéens, sous forme d'extraits, de tisanes et de poudres. Elles renferment plusieurs composés potentiellement bioactifs (Wainstein et al., 2012). Toutes les parties de l'olivier sont utilisées, y compris les feuilles, les rameaux, le bois, les fruits et l'huile (Breton et al., 2006), ces différentes parties de l'olivier sont utilisées sous diverses formes, parfois seules et parfois en combinaison avec d'autres herbes (Wainstein et al., 2012). En 1995,

l'extrait de feuille d'olivier a commencé à être utilisé dans le traitement de diverses maladies pour favoriser la santé globale. Grâce à leurs propriétés antimicrobiennes et antivirales, les feuilles d'olivier peuvent être bénéfiques dans le traitement des affections causées par des virus, des rétrovirus, des bactéries ou des protozoaires. Parmi les pathologies traitables figurent la grippe, le rhume, les infections à *Candida*, la méningite, l'encéphalite, le VIH/SIDA, la fatigue chronique, l'hépatite B, la pneumonie, la tuberculose, le paludisme, la diarrhée sévère, les infections des voies urinaires et les problèmes dentaires (**Ghedira, 2008**). Les feuilles d'olivier ont également été utilisées pour traiter les maladies gastro-intestinales, telles que les troubles de l'estomac et de l'intestin, ainsi que l'asthme et les états inflammatoires (**Bouallagui et al., 2011**). Effectivement, les feuilles d'olivier sont actuellement l'objet de recherches approfondies dans le vaste domaine de la médecine et de la pharmacologie.



Feuilles sèches en poudre.

Gélules

Tisane

Figure 04. Différentes formes d'utilisation des feuilles d'olive (**Hashmi et al., 2015**).

6. Activités pharmacologiques

La plante *Olea europaea* possède différentes propriétés pharmacologiques. Ces propriétés médicinales sont attribuées à différents composés bioactifs tels que les phényléthanoïdes, les sécoiridoïdes, les acides hydroxycinnamiques, les flavonols, les flavones, et les lignanes (**Contreras et al., 2022 ; Lahcene et al., 2023**).

6.1. Activité antioxydante

Les feuilles d'olivier présentent des propriétés chimio-préventives contre les principales maladies liées à l'oxydation, en faisant un candidat potentiel pour intégrer un régime alimentaire sain (**Lee & Lee, 2010**). **Abdel-sattar et al. (2012)**, ont examiné l'activité antioxydante en évaluant la capacité à neutraliser le radical libre 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle. L'extrait de feuille d'olivier a démontré une réduction du radical en une diphényl picryl-hydrazine (de

couleur jaune), ce qui confirme sa propriété antioxydante. La présence de composés phénoliques dans l'huile d'olive a également été liée à la sécurité cardiovasculaire et à la diminution des biomarqueurs du stress oxydatif tels que le LDL oxydé et le malondialdéhyde (Ait Si Said et al., 2022). Ces composés ont montré de manière significative un effet protecteur pour les globules rouges contre les dommages oxydatifs. (Paiva-Martins et al., 2009). L'effet protecteur des extraits contre l'oxydation des lipides et la peroxydation des protéines a également été étudié. La pulpe d'olive a démontré une activité significative dans la protection contre la peroxydation des lipides (Nadour et al., 2012).

6.2. Activité antidiabétique

Selon diverses études, il a été démontré que les extraits de feuilles d'olivier possèdent des propriétés antidiabétiques significatives. Les extraits de feuilles d'olivier ont montré une activité antioxydante, des effets inhibiteurs de l' α -glucosidase et une protection contre l'hémolyse, ce qui explique leur potentiel dans la prise en charge du diabète sucré de type II (Mansour et al., 2023a). Effectivement, les feuilles d'olivier sont utilisées pour traiter diverses pathologies telles que l'hyperglycémie diabétique, l'hypertension et les maladies infectieuses, entre autres (Pereira et al., 2007). Cette activité des feuilles d'olivier a été confirmée par plusieurs mécanismes, notamment une augmentation de l'absorption de glucose dans les muscles squelettiques, une activité antioxydante, une inhibition de la gluconéogenèse hépatique et un effet insulino-mimétique (Elberry et al., 2015). Al-Azzawie & Alhamdani. (2006), ont proposé que les patients diabétiques puissent être traités avec de bons antioxydants, car le soulagement du stress oxydatif peut réduire les taux de glycémie. Il a été suggéré que l'effet antidiabétique de l'oléuropéine et de l'hydroxytyrosol pourrait être dû à leur capacité à limiter le stress oxydatif, largement associé aux complications pathologiques du diabète (Jemai et al., 2008).

6.3. Activité anti hypertensive

Certaines espèces d'*Olea europaea* et ses extraits ont démontré des propriétés prometteuses pour traiter l'hypertension artérielle. Plusieurs recherches ont examiné l'emploi de l'extrait d'*Olea europaea* subsp *africana* dans le traitement de l'hypertension légère à modérée, montrant des diminutions importantes de la pression artérielle systolique et diastolique en fonction de différentes modes d'administration (Ronander, 2000).

D'après **Abdel-Sattar et al. (2012)**, qui ont administré un extrait d'*Olea europaea* à des rats pendant une période de 42 jours, ils ont constaté une réduction partielle de la L-N-nitroarginine méthyl ester, un déclencheur de l'hypertension (**Abdel-sattar et al., 2012**), dans une étude comparative entre un médicament antihypertensif (Captopril) et l'effet d'un extrait méthanolique des feuilles d'olivier. Ont découvert que cet extrait avait un effet hypotenseur. Après 8 semaines de traitement, une réduction significative et remarquable de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée. De plus, l'effet de cet extrait sur les individus hypertendus de stade 1 est comparable à ceux traités avec le médicament mentionné précédemment (**Susalit et al., 2011**).

6.4. Activité anti-inflammatoire

L'huile d'olive extra vierge a été reconnue pour son activité anti-inflammatoire notable principalement attribuée à la présence d'oleocanthal (**Ali-Shtayeh et al., 2012**), ce composé présente un profil remarquablement similaire à l'ibuprofène, un médicament anti-inflammatoire synthétique (**Beauchamp et al., 2005**). En outre, l'administration intrapéritonéale d'huile essentielle d'*Olea europaea* L. à des doses de 100, 200 et 300 mg/kg a provoqué une diminution significative des constriction abdominales induites par l'acide acétique et de l'œdème de la patte chez la souris (**Haloui et al., 2010**). Dans une autre étude l'administration de l'extrait méthanolique des feuilles d'olivier a entraîné une diminution significative du volume de l'œdème par rapport aux témoins négatifs (traités avec de l'eau physiologique), qui ont montré un gonflement important. De plus, il a été observé que cet extrait a été plus efficace que le médicament anti-inflammatoire « Diclofénac » pour réduire l'œdème. Certains éléments, comme l'oleuropéine et le lutéolin-7-O-glucoside, jouent un rôle dans les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la plante (**Fayez et al., 2023**).

6.5. Activité antibactérienne et antimicrobienne

Olea europaea L. a été utilisée comme un remède populaire pour traiter de nombreux troubles infectieux d'origine bactérienne, fongique et virale. Plusieurs études ont été menées par le passé pour valider le potentiel antimicrobien et antiviral de l'*Olea europaea* L. (**Adnan et al., 2014**).

Pour évaluer l'activité antibactérienne de l'*Olea europaea*, certains auteurs ont préparé plusieurs milieux de culture contenant différentes souches bactériennes telles que *E. coli*, *S. aureus* et *K. pneumoniae*, Ils ont observé que cet extrait présentait une zone d'inhibition pour le développement de ces cultures bactériennes. L'effet antibactérien de l'*Olea europaea* est lié à

sa composition riche en polyphénols, qui possèdent une activité antibactérienne, Lee & Lee ont démontré que le mélange des polyphénols de l'*Olea europaea* L. présente un effet antibactérien plus important que l'utilisation d'un seul composant phénolique (**Himour et al., 2017**).

Une autre expérience a été menée par Douglas et Jeruto, qui ont examiné l'activité antibactérienne des extraits de feuilles d'*O. africana* contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, en utilisant la méthode La dilution du bouillon (mic-to-broth). Les souches bactériennes ont été efficacement inhibées par l'extrait méthanolique. Ces études suggèrent donc que l'*O. africana* pourrait être utilisée traditionnellement dans le traitement des symptômes d'infection et d'inflammation causés par des bactéries (**Douglas & Jeruto, 2016**).

Les composés phénoliques des feuilles d'olivier ont également été évalués contre plusieurs microorganismes qui sont des agents pathogènes responsables d'infections intestinales et respiratoires chez l'homme, comprenant des bactéries Gram-positives telles que *Bacillus cereus*, *B. subtilis* et *Staphylococcus aureus*, des bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que des champignons tels que *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* (**Sudjana et al., 2009**). Les activités bactéricides et fongicides des solutions d'olives de table sans sel ont été évaluées contre plusieurs microorganismes phytopathogènes (**Medina et al., 2011**).

6.6. Activité anticancéreuse

Les composés présents dans d'*Olea europaea* L. ont démontré de très bonnes activités anticancéreuses contre différents types de cancers (**Guan et al., 2010**). Selon des recherches, les composés phénoliques présents dans les produits oléicoles, tels que l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol, le tyrosol et l'oléocanthal, ont un potentiel pour combattre les tumeurs en inhibant leur formation et leur croissance. (**Jaafar et al., 2022**), **Juan et al. (2008)**, ont étudié les activités antiprolifératives et apoptotiques de l'érythrodiol sur les cellules humaines HT-29 de carcinome colorectal. Ils ont constaté que l'érythrodiol inhibait la croissance cellulaire sans présenter de toxicité, dans une plage de concentration allant jusqu'à 100 micromoles dans les cellules d'adénocarcinome du côlon. De plus, l'extrait éthanolique des feuilles d'olivier a démontré une activité anticancéreuse significative contre les cellules de carcinome mammaire et hépatocellulaire, mettant en lumière le potentiel des composants de l'olivier en tant qu'agents anticancéreux naturels (**Rashed et al., 2022**).

6.7. Autres Activités

Certaines études ont révélé que l'*Olea europaea* possède d'autres propriétés pharmacologiques, notamment une activité anti-diarrhéique observée chez des souris traitées avec un extrait méthanolique de ses feuilles. Cette étude a montré que l'extrait méthanolique de feuilles d'*O. africana* était capable de réduire significativement la diarrhée, probablement en agissant sur la motricité intestinale. (Amabeoku & Bamuamba, 2010), en outre, l'acide maslinique isolé des feuilles d'olivier a démontré une activité neuroprotectrice significative de manière dose-dépendante chez les rats diabétiques de type 2 (Guan et al., 2010). Effectivement l'extrait aqueux de feuille d'olivier chez les rats pendant 14 jours a entraîné une augmentation des niveaux de triiodothyronine et une diminution des niveaux circulants de l'hormone stimulant la thyroïde (Al-Qarawi et al., 2002).

7. Toxicité

Plusieurs recherches ont été effectuées dans le but d'étudier la toxicité d'*Olea europaea*. Ces recherches ont montré généralement que cette plante n'a aucun signe de toxicité remarquable pour le moment. Aucun symptôme de toxicité dû à la consommation de feuilles d'olivier ou d'un extrait quelconque de l'olivier n'a été rapporté dans la littérature à ce jour (Lakache et al., 2021).

Weiss et Fintelmann (2000) ont constaté que l'*Olea europaea* ne présente pas actuellement d'effet toxique avéré, ils ont montré seulement quelques troubles gastriques occasionnels (Özcan & Matthäus, 2017). Une étude a été menée sur des souris albinos qui ont reçu un extrait aqueux d'*Olea europaea* pendant une période de 6 semaines, Le résultat obtenu montre qu'avec une grande dose et à long terme, quelques effets indésirables peuvent être observés, tels qu'une altération, voire une nécrose tissulaire au niveau rénal et hépatique. Il a également été observé une augmentation du taux de bilirubine chez les sujets étudiés. Ces résultats nous indiquent qu'il est important d'utiliser l'extrait d'*Olea europaea* avec précaution afin d'éviter de rencontrer ces cas d'effets indésirables (Hashmi et al., 2015). Une étude sur la génotoxicité de l'extrait aqueux d'*Olea europaea* a montré qu'il n'a aucun effet nocif, n'induisant ni mutations ni altérations du matériel génétique (Clewel et al., 2016).

Chapitre 2. Dyslipidémie et hypolipémiants

1. Introduction

Le trouble de la dyslipidémie se manifeste par des niveaux de lipides sanguins inappropriés, tels qu'un niveau élevé de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides, ainsi qu'une baisse des taux de HDL-C (**Davidson, 2004**). La dyslipidémie est classée en type primaire (familiale) et secondaire (récurrente) (**Liu et al., 2023**). La dyslipidémie primaire est principalement causée par des facteurs génétiques, résultant de mutations qui affectent le métabolisme des lipides (**Saldanha et al., 2020**). Par ailleurs, les causes de la dyslipidémie secondaire peuvent être liées au mode de vie, régime alimentaire inapproprié, à des maladies sous-jacentes comme l'hypothyroïdie, d'un diabète non contrôlé ou à certains médicaments (amiodarone, glucocorticoïdes, etc.) (**Yanai & Yoshida, 2021**).

La dyslipidémie peut aussi être classée en fonction des fractions lipidiques affectées, comme l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie ou l'hyperlipidémie mixte (**Farooqui et al., 2022**). Au fil des dernières décennies, la dyslipidémie a connu une augmentation constante à l'échelle mondiale, ce qui en fait un enjeu majeur pour la santé publique. La dyslipidémie joue un rôle essentiel dans le risque de maladies cardiovasculaires, qui représentent la principale cause de mortalité à l'échelle mondiale (**Harper & Jacobson, 2008 ; Pirillo et al., 2021**), entraînant 18 millions de décès chaque année (**Khan et al., 2021**).

La gestion de la dyslipidémie implique des approches comme la surveillance du régime alimentaire, l'exercice physique et l'utilisation de médicaments (**Gold et al., 2020**). Selon une étude, les personnes atteintes de l'hypercholestérolémie familial et qui ont pu bénéficier de thérapies lipidiques, seulement 11,2% des patients ont atteint le but de réduire les niveaux de LDL-cholestérol à moins de 100mg/dl (**Perez de Isla et al., 2016**).

Les remèdes alternatifs contre l'hypercholestérolémie, notamment les plantes médicinales et leurs compléments, ont connu une croissance importante au cours des dernières décennies (**Sharma et al., 2022**). Les composés produits par les plantes ont tendance à présenter moins d'effets secondaires toxiques que les médicaments synthétiques, ce qui en fait des matières premières potentielles pour de nouveaux médicaments (**Harnafi et al., 2008**). Une étude approfondie a été menée sur les remèdes populaires à base de plantes utilisés à travers le monde pour traiter l'hypercholestérolémie. L'étude a démontré que plusieurs d'entre elles étaient basées sur *Olea europaea* L., connu sous le nom d'olivier. On a signalé cette espèce dans six pays : Algérie, Argentine, Grèce, Palestine, Portugal et Turquie. L'olivier renferme de nombreux composés potentiellement bioactifs qui ont des propriétés antioxydantes,

antihypertensives, antiathérogènes, hypoglycémiques, anticancéreuses et anti-inflammatoires (El & Karakaya, 2009 ; Boss et al., 2016).

2. Principales fractions circulantes

- **Cholestérol** : Le cholestérol est une molécule essentielle qui se trouve dans les cellules humaines et qui a des effets à la fois positifs et négatifs sur l'organisme (Sonal Sekhar et al., 2020 ; Tabas, 2002). Le cholestérol est une molécule lipidique appartenant à la famille des stérols, qui est amphiphile. Il possède une partie hydrophile (tête polaire) et une partie hydrophobe (ou apolaire). Il se trouve dans tous les tissus des vertèbres, notamment dans le foie, le cerveau et la moelle épinière. Il est d'origine endogène, provient de la synthèse hépatique (70%), et de l'alimentation (30%) (Delmas et al., 2019). Malgré son importance, le cholestérol est souvent associé à des maladies cardiovasculaires, Cependant, il est crucial pour la réparation des tissus, la synthèse hormonale et la production de vitamine D, ce qui souligne son importance pour la vie humaine. Le cholestérol participe à la constitution des cellules, où il joue divers rôles, tels que la régulation de la structure des membranes, l'isolation des signaux nerveux et le contrôle de l'expression des gènes par la production d'hormones stéroïdes. Il est également précurseur des sels biliaires, des hormones stéroïdiennes sexuelles, des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, ainsi que d'autres régulateurs métaboliques. (Haris, 2016).
- **Triglycérides** : Ce sont les principales formes de stockage des lipides dans le tissu adipeux, mais ils circulent également dans le plasma, transportés par des lipoprotéines comme les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL).
- **Phospholipides** : ils font partie intégrante des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils jouent un rôle clé dans le transport des lipides dans le sang et sont essentiels pour la structure cellulaire.
- **Acides gras libres** : Ils circulent dans le sang, généralement liés à l'albumine, et sont utilisés par les tissus comme source d'énergie.
- **Lipoprotéines** : Les lipoprotéines (Fig. 6) sont des substances qui transportent des lipides dans le sang tels que le cholestérol et les triglycérides. Ils ont un impact essentiel sur la santé cardiovasculaire et la progression des maladies (Braun & Hantke, 2019).

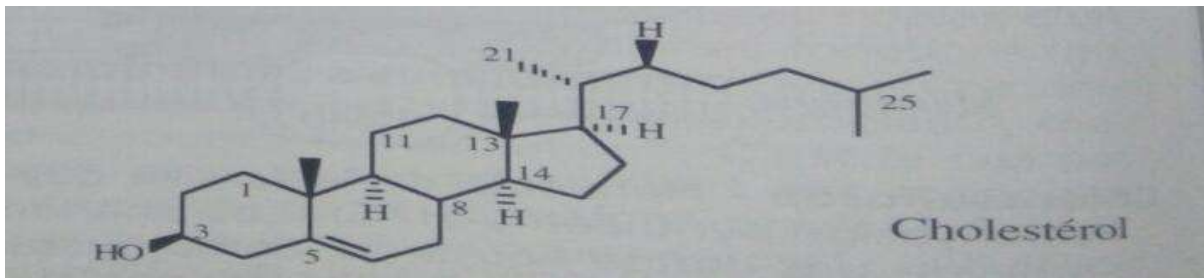


Figure 5. Structure chimique du cholestérol (Pelmont, 2008).

3. Différents types de lipoprotéines

Elles sont classées en plusieurs types selon leur densité :

- **Chylomicrons** : sont des grandes particules de lipoprotéines, qui ont pour fonction de transporter les triglycérides d'origine alimentaire de l'intestin vers les tissus (Zarkada et al., 2023).
- **LDL** : (lipoprotéines de basse densité) : Son rôle est reconnu dans l'apport de cholestérol aux tissus.
- **HDL** : (lipoprotéines de haute densité) : est lié à la suppression de l'excès de cholestérol dans le sang, ce qui diminue le risque d'athérosclérose (Rossi-Herring et al., 2023).
- **IDL** : (lipoprotéines de densité intermédiaire) : Il est produit à partir des VLDL et est capable de se transformer en LDL dans les sinusoides hépatiques, contribuant ainsi à l'apport de cholestérol aux tissus (Bailey & Mohiuddin, 2022).
- **VLDL** : (lipoprotéines de très basse densité) Il représente une source de LDL et transporte les triglycérides fabriqués par le foie (Dai et al., 2023).

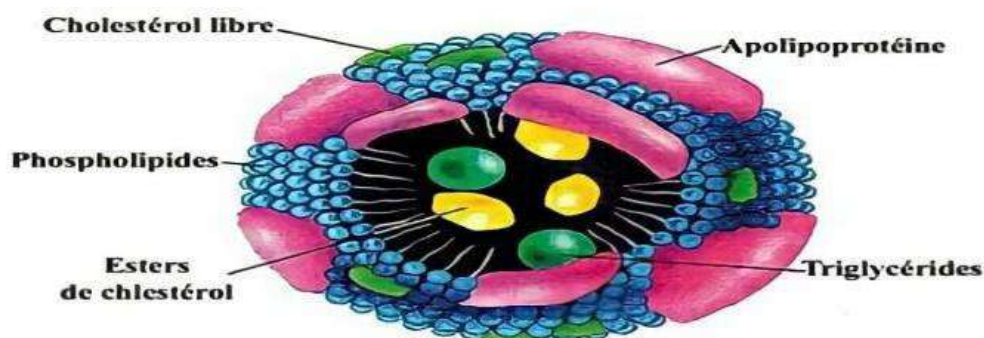


Figure 6. Structure d'une lipoprotéine (Saile & Hassan, 2007).

4. Notion de "bon" et "mauvais" cholestérol

L'approche classique qui qualifie le LDL de "mauvais" cholestérol et le HDL de "bon" cholestérol met l'accent sur le rôle du cholestérol transporté par les lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et de basse densité (LDL-C) dans la santé cardiovasculaire (**Elshourbagy et al., 2013 ; Fessler, 2015**).

Le HDL-C est qualifié de "bon" cholestérol car il peut transporter le cholestérol hors des tissus, favoriser le transport inverse du cholestérol et exercer divers effets bénéfiques sur les cellules. En revanche, le LDL-C est considéré comme "mauvais" car il dépose le cholestérol dans les tissus, contribuant à la formation de plaques d'athérosclérose et augmentant le risque de maladies cardiovasculaires. Cependant, des recherches récentes ont révélé la complexité des lipoprotéines, montrant que les fonctions du HDL vont bien au-delà de l'élimination du cholestérol, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires et protecteurs des vaisseaux sanguins. Cette nouvelle approche remet en question la distinction simpliste entre le "bon" et le "mauvais" cholestérol, en soulignant les multiples rôles des différentes lipoprotéines dans la santé cardiovasculaire et globale (**Constance, 2009 ; Zhong et al., 2019**).

5. Physiopathologie de la dyslipidémie

Les recherches actuelles mettent en évidence que la dyslipidémie métabolique constitue un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Elle se caractérise par des taux élevés de LDL-C et de triglycérides (TG), ainsi qu'une diminution du HDL-C, entraînant une athérosclérose par inflammation, un dysfonctionnement endothélial, la formation de cellules spumeuses et le développement de plaques, liant ainsi l'obésité à divers problèmes de santé, avec un rôle protecteur joué par les HDL (**Helkin et al., 2016 ; Müller-Wieland et al., 2021 ; Su et al., 2021**).

De plus, l'augmentation des triglycérides accroît fortement l'incidence des maladies coronariennes, en particulier lorsque le HDL-cholestérol est bas et le cholestérol total est élevé. Il existe également des anomalies dans le catabolisme des triglycérides par la lipoprotéine lipase, le catabolisme des lipoprotéines résiduelles et le catabolisme extrahépatique des lipoprotéines riches en cholestérol (**Brunzell et al., 1978**).

La dyslipidémie, en association avec une insuffisance rénale chronique, perturbe le métabolisme des lipides, entraînant une lipotoxicité rénale, un stress oxydatif et une inflammation, affectant ainsi la structure et la fonction des reins (**Lebedeva et al., 2019**). Les anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines potentiellement athérogènes, liées

au syndrome métabolique et au diabète de type 2, sont associées à la résistance à l'insuline et aux adipocytokines (**Vergès, 2007**).

En outre, la dyslipidémie secondaire peut résulter de maladies telles que l'hypothyroïdie (augmentation du cholestérol), le syndrome néphrotique (élévation du cholestérol et des triglycérides), ainsi que divers facteurs comme la consommation d'alcool, l'âge, le sexe, le tabagisme et l'obésité (**Yanai & Yoshida, 2021**). Bien que la physiopathologie de la dyslipidémie ne soit pas encore entièrement comprise, tous ces facteurs contribuent à un profil lipidique athérogène et à une augmentation du risque cardiovasculaire.

6. Dépistage

Les méthodes efficaces pour détecter la dyslipidémie incluent diverses techniques, telles que l'utilisation de modèles *in vitro*, qui permettent d'analyser les altérations lipidiques et d'étudier les mécanismes sous-jacents (**Benjamin, 2022**). L'indice de composition corporelle est utilisé pour évaluer les modèles de prédiction des risques (**Lan et al., 2023**). Les tests génétiques facilitent la détection de l'hypercholestérolémie familiale (**Izar & Fonseca, 2022**). L'évaluation des profils lipidiques durant l'enfance et l'adolescence permet un diagnostic précoce (**Guirguis-Blake et al., 2023**).

En outre, les prélèvements sanguins réalisés sans jeûne préalable sont validés pour détecter la dyslipidémie, les niveaux de triglycérides constituant un indicateur clé (**Miida, 2023**). Le dépistage des dyslipidémies est recommandé chez tous les hommes de plus de 35 ans et les femmes de plus de 45 ans, ou à un âge plus jeune en présence de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, le diabète, l'obésité et des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces (**Cornuz et al., 2010**).

Pour une personne en bonne santé, l'équilibre lipidique se traduit par des niveaux optimaux de cholestérol et de triglycérides. Les études montrent que ces niveaux fluctuent avec l'âge. Un taux de cholestérol total inférieur à 6,2 mmol/L, un LDL-C < 3,31 mmol/L, un HDL-C > 1,1 mmol/L et des triglycérides < 1,6 mmol/L représentent des valeurs moyennes souhaitables. Des écarts par rapport à ces valeurs peuvent indiquer des risques variables de maladies coronariennes (**Amaeva et al., 2017 ; Aoi et al., 2006**).

7. Diagnostic

La dyslipidémie est diagnostiquée par l'analyse des niveaux de lipides sanguins et de biomarqueurs spécifiques. Une des approches consiste à congeler et décongeler le sérum

sanguin trois fois, puis à évaluer les niveaux d'apolipoprotéine B et l'apolipoprotéine A, afin de déterminer un stade précoce de la dyslipidémie (**Zhang et al., 2019a**).

En outre, il a été démontré que divers ratios lipidiques, tels que TG/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C et non-HDL-C/HDL-C, augmentaient proportionnellement avec le nombre de personnes atteintes du syndrome métabolique, facilitant ainsi l'identification des individus à risque (**Zhang et al., 2019b**).

8. Traitement

8.1. Mesures diététiques

Avant de prescrire un traitement hypolipémiant, il est recommandé d'instaurer des mesures diététiques pendant 1 à 2 mois afin de réduire les lipides sanguins. Si l'hyperlipidémie persiste malgré un régime contrôlé, un traitement pharmacologique peut être envisagé, notamment si le cholestérol total dépasse 6,5 mmol/L (250 mg/dL) et les triglycérides 2,8-3,4 mmol/L (250-300 mg/dL). (**Gao et al., 2021**).

Les hypertriglycéridémies répondent généralement bien à ces mesures, tandis que l'effet est plus limité pour l'hypercholestérolémie. La perte de poids via un régime hypocalorique est prioritaire, notamment en cas d'obésité, facteur de risque vasculaire. Une alimentation pauvre en cholestérol et acides gras saturés peut réduire la cholestérolémie de 5 à 10 %, et les graisses polyinsaturées sont bénéfiques. Les hyperchylomicronémies nécessitent une réduction drastique des lipides alimentaires. En cas de sensibilité à l'alcool ou aux glucides rapides, leur exclusion est indispensable. (**Gao et al., 2021**).

8.2. Médicaments hypolipémiants

On peut classer les hypolipémiants en 4 groupes de produits en fonction de leurs différentes actions :

8.2.1. Fibrates : Les fibrates, tels que le ciprofibrate, le clofibrate, le fénofibrate et le gemfibrozil, favorisent la dégradation des lipides dans les vaisseaux sanguins et inhibent la production de cholestérol par le foie. Cependant, leur association avec les anticoagulants du groupe des antivitamines K est déconseillée, car elle peut potentialiser l'effet de ces derniers. Les fibrates sont contre-indiqués pendant la grossesse et en cas d'insuffisance hépatique. De plus, leur utilisation peut parfois entraîner la formation de calculs biliaires (**Mancini et al., 2013**).

- 8.2.2. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pravastatine, simvastatine) :** Ils entravent l'activité d'une enzyme qui participe à la production de cholestérol à partir d'une substance connue sous le nom d'acétyl-coenzyme A (ou acétyl-CoA) (**Farnier, 2003**).
- 8.2.3. Résines échangeuses d'ions (cholestyramine) :** Les résines échangeuses d'ions, telles que la cholestyramine, sont des agents hypolipémiants importants dans le traitement des taux élevés de cholestérol. Elles agissent par différents mécanismes, notamment en bloquant le passage des acides biliaires dans le sang via la paroi intestinale. Cependant, ces résines sont incompatibles avec de nombreux médicaments pris par voie orale (tels que l'aspirine, les antivitamines K, les digitaliques, le phénobarbital, etc.), car elles entravent leur absorption intestinale. De plus, l'utilisation de ces résines peut entraîner des effets secondaires, notamment la constipation (**Mancini et al., 2013**).
- 8.2.4. Inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe) :** L'ézétimibe agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle, où il inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant ainsi une réduction des apports intestinaux en cholestérol. Il est recommandé en complément d'une statine lorsque le contrôle de l'hypercholestérolémie est insuffisant, ou en remplacement d'une statine lorsque cette dernière est mal tolérée (**Farnier, 2003**).

Chapitre 3. Généralités sur l'intoxication par le plomb

1. Introduction

L'utilisation fréquente du plomb dans l'industrie entraîne une pollution environnementale majeure et présente des dangers significatifs pour la santé humaine, contribuant à la contamination des sols, de l'eau et de l'air à travers le monde (**Raj & Das, 2023**). Les effets néfastes du plomb, en particulier sur le développement cérébral des enfants, sont mis en lumière, avec des conséquences potentielles sur le développement neurocomportemental et la fonction rénale, même à des concentrations sanguines faibles (**Kumar et al., 2022**). L'intoxication au plomb représente un problème de santé mondial majeur, avec environ 674 000 décès attribués à l'exposition au plomb chaque année (**Gottesfeld, 2014**).

Les principales méthodes de détoxification, telles que la thérapie par chélation, peuvent entraîner des effets secondaires significatifs, notamment la neurotoxicité, l'hépatotoxicité et la perte d'éléments métalliques essentiels comme le cuivre et le zinc, ce qui motive la recherche d'alternatives. Celles-ci sont généralement plus saines et plus abordables, présentant moins d'effets secondaires par rapport aux agents de chélation traditionnels (**Amadi et al., 2019**).

2. Propriétés physicochimiques du plomb

Les caractéristiques physico-chimiques du plomb sont variées. Il s'agit d'un métal lourd de numéro atomique 82, présentant des propriétés douces et flexibles, ainsi qu'un point de fusion bas. Lorsqu'il est exposé à l'air, il perd sa couleur (**Gite et al., 2020**). Le plomb est facile à extraire et possède une large gamme d'applications (**Hossain & Pna, 2016**). En général, les composés de plomb se trouvent dans un état d'oxydation +2, formant des liaisons covalentes et présentant un comportement amphotère (**Mikhail Boldyrev & Boldyrev, 2018a**). Ces caractéristiques physico-chimiques ont un impact essentiel sur l'amélioration des propriétés du plomb, influençant des aspects tels que sa solubilité, sa stabilité et son absorption (**Di & Kerns, 2016**). Le plomb possède aussi des caractéristiques distinctives, comme sa forte densité et son inertie relative, qui le rend bénéfique dans plusieurs domaines malgré sa toxicité réputée. Pour la conception et le développement de médicaments, il est crucial de comprendre les caractéristiques physico-chimiques du plomb afin d'optimiser son efficacité, sa sécurité et ses profils pharmacocinétiques (**Krämer & Wunderli-Allenspach, 2001**).

3. Utilisation moderne

L'utilisation du plomb remonte à l'Antiquité, mais son utilisation contemporaine est menacée par une exposition plus importante (**Kazantzis, 1989**). Il a été employé par les anciens Égyptiens, puis par les Chinois pour la fabrication de pièces (**Foot, 2023**). Les Romains l'utilisaient également dans leurs réseaux d'alimentation en eau, les grecs quant à eux, ont reconnu ses propriétés de résistance à la corrosion et l'ont utilisé pour protéger les coques de navires, une pratique qui a perduré jusqu'à l'époque moderne (**Das, 2022**).

Actuellement, le plomb est principalement utilisé dans les batteries rechargeables destinées aux applications automobiles, en raison de sa grande imperméabilité (**Jacobs, 2023**).

De plus, le plomb a été largement employé dans diverses industries et produits, tels que la production de verre, où les déchets de verre contenant du plomb peuvent être transformés en matériaux céramiques présentant des caractéristiques spécifiques (**Hamzawy et al., 2019**). Malgré sa toxicité avérée, le plomb demeure un élément clé dans de nombreuses applications industrielles et technologiques de la vie moderne (**Allen et al., 2003**).

Au XXe siècle, la consommation de plomb a considérablement augmenté, la majorité des réserves étant utilisées dans les batteries, les plaques de plomb et les tuyaux en plomb (**Mao & Graedel, 2009**). Il est également utilisé dans les balles, la protection contre les radiations et les soudures, en raison de ses caractéristiques mentionnées ci-dessus (**Mikhail Boldyrev & Boldyrev, 2018b**).

4. Sources d'exposition

Le plomb continue de jouer un rôle important dans la vie moderne malgré sa toxicité bien établie (**Beltcheva et al., 2022a**). Diverses sources peuvent entraîner une exposition au plomb, telles que l'industrie du plomb, le traitement des déchets électroniques, le recyclage des batteries au plomb usagées, la réparation d'appareils électroniques, ainsi que les sites de déchets toxiques (**Poudel et al., 2023**).

De plus, l'exposition au plomb dans les communautés arctiques et subarctiques provient de sources telles que la peinture à base de plomb, la poussière, l'eau du robinet et l'utilisation de munitions au plomb dans le cadre de la récolte alimentaire traditionnelle (**Stalwick et al., 2023**).

En raison des fosses peu profondes et du déversement inapproprié de résidus miniers, les activités minières artisanales de plomb et de zinc génèrent une toxicité au plomb, affectant le sol, les plantes, les eaux de surface et les eaux souterraines (**Ozobialu et al., 2023**). Les origines de l'exposition au plomb sont diverses à travers le monde, notamment les déchets

électroniques au Nigeria, l'eau contaminée au plomb au Mexique et les émissions industrielles en Chine (**Obeng-Gyasi, 2019**).

En Afrique de l'Ouest, les principales sources incluent l'eau, les aliments et l'exposition professionnelle, notamment dans les secteurs du recyclage des déchets électroniques, de la mécanique automobile et des mines, qui présentent des dangers immédiats (**Obeng-Gyasi, 2022**).

5. Toxicocinétique du plomb

Les mécanismes de toxicocinétique du plomb impliquent son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination par l'organisme. Le plomb pénètre dans la circulation sanguine à partir de diverses voies, se déplace vers les tissus cibles, y est retenu et est finalement excrété par des voies systémiques (**Clewell & Clewell, 2023**).

En raison de sa densité élevée, le plomb est capable de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui affecte le système nerveux central et perturbe le développement cérébral, en particulier chez les enfants (**Gupta, 2020**). Les taux d'absorption du plomb sont principalement influencés par des facteurs tels que l'état physique et la liposolubilité, notamment lors de l'ingestion ou de l'inhalation.

Par ailleurs, il a été démontré que les composés de plomb peuvent être absorbés par la peau, avec une absorption cutanée significative tant chez les travailleurs humains que chez les rats, ce qui entraîne la formation de composés solubles comme le lactate de plomb, capable de pénétrer dans l'organisme par les glandes sudoripares (**Clewell & Clewell, 2023**).

Après son absorption, le plomb se distribue dans l'organisme en fonction de son affinité pour le plasma ou les tissus, avec une accumulation notable dans les os (**Li & Picard, 2023**). Selon **Das et al. (2020)**, la distribution du plomb dans l'organisme suit un modèle trois compartiment, comprenant le sang, les tissus mous et le tissu osseux, chacun ayant des cinétiques d'élimination distinctes. La demi-vie du plomb est d'environ 30 jours dans le sang et les tissus mous, tandis qu'elle varie de 10 à 30 ans dans le tissu osseux (**Kasperczyk et al., 2015**).

Par ailleurs, l'exposition au plomb altère les rythmes métaboliques du foie et des muscles, ce qui impacte le métabolisme des glucides et des lipides chez la souris (**Rabinowitz et al., 1976**). L'exposition professionnelle au plomb influence également la glycémie et les enzymes impliquées dans la glycolyse et la peroxydation lipidique (**Cilliers et al., 2021**). Le rôle du foie dans le métabolisme du plomb est crucial, les enzymes du cytochrome P450 jouant

un rôle clé dans l'activation et la détoxification des composés du plomb (**Meyer & Maurer, 2022**).

Le plomb est principalement éliminé par les voies rénale et hépatique, les reins étant responsables de l'élimination des composés polaires dans l'urine, tandis que le foie élimine les composés liposolubles par la bile (**Asati et al., 2022**).

Il est essentiel de comprendre la toxicocinétique du plomb afin d'évaluer ses risques pour la santé et de définir des limites d'exposition sécuritaires (**Mirer, 2011**).

6. Symptômes

L'exposition au plomb représente un danger considérable pour la santé humaine et le développement, touchant divers systèmes corporels tels que le système nerveux, le système reproducteur, le système squelettique, le système hématopoïétique, les reins et les vaisseaux sanguins (**Mandal et al., 2022**). L'intoxication au plomb, une maladie grave, peut résulter de l'ingestion de substances contenant du plomb, de l'inhalation de vapeurs de plomb ou de l'exposition à des peintures plombées (**Al-Tubaikh, 2010**).

Les symptômes de l'empoisonnement au plomb varient, allant des troubles gastro-intestinaux aux manifestations neurologiques, rendant le diagnostic complexe (**Rothschild & Edmund, 1970**). Cette intoxication peut entraîner des conséquences graves, telles qu'un retard de croissance, une perte de l'audition, des troubles cognitifs et comportementaux (**Roland et al., 2013**). Chez les enfants, l'exposition au plomb est particulièrement préjudiciable, pouvant réduire le quotient intellectuel, nuire à l'apprentissage et provoquer des troubles comportementaux (**Yang, 2023**).

Le plomb peut également induire des effets néfastes sur le système génétique en générant des radicaux libres ou en inhibant la réparation de l'ADN, touchant divers organes. Il a été démontré que le plomb peut traverser le placenta, compromettant le développement fœtal et augmentant le risque de complications pendant la grossesse (**Córdoba-Gamboa et al., 2023**).

Une exposition prolongée au plomb peut également induire des symptômes similaires à ceux de l'anxiété, de l'hypertension, d'une neuro-inflammation, d'une surexcitation synaptique et de troubles de la mémoire, illustrant son effet préjudiciable sur le comportement, la cognition et la santé cardiovasculaire (**Shvachiy et al., 2020**).

Les symptômes non spécifiques d'empoisonnement incluent douleurs abdominales et osseuses, maux de tête, étourdissements, fatigue, cauchemars, constipation, insomnie, faiblesse, douleurs généralisées et parésie musculaire. Des signes spécifiques tels que la chute du poignet,

une ligne bleue sur les gencives peuvent signaler une toxicité au plomb (Ge et al., 2023 ; de Souza et al., 2018)

7. Traitement de l'intoxication par le plomb

En général, la thérapie par chélation est cruciale, bien que la prévention soit essentielle, car l'accumulation de plomb peut entraîner des dysfonctionnements organiques et de nombreux problèmes de santé, même si l'empoisonnement au plomb reste rare. La détection précoce du saturnisme par des analyses sanguines et des mesures rapides est primordiale pour limiter les effets néfastes (Mirzaei et al., 2018).

La D-pénicillamine a démontré son efficacité dans le traitement du saturnisme, ce qui a entraîné une baisse importante des niveaux de plomb dans le sang, sans avoir de répercussions graves (Ciocan et al., 2021).

Le traitement par chélation à l'acide éthylène diamine tétra acétique a permis de diminuer le taux de plomb dans le sang dans les cas d'empoisonnement au plomb causé par la consommation de substances contaminées comme les médicaments ayurvédiques (Al-Jawahery, 2022).

En outre, on a étudié des méthodes de bio-remédiation à l'aide de bactéries, de bio-sorption et de bio-minéralisation afin de nettoyer l'environnement des zones contaminées par le plomb (Paezi et al., 2019).

8. Produits détoxifiants naturels

Des recherches récentes ont exploré divers agents détoxifiants du plomb. Les composés naturels tels que les tétrapeptides et octapeptides cycliques ont montré une capacité prometteuse à lier sélectivement les ions plomb et à réduire la toxicité sans causer de dommages supplémentaires (Beltcheva et al., 2022b). Le *Coriandrum sativum*, grâce à ses propriétés hépatoprotectrices et rénales, est traditionnellement utilisé comme agent chélatant pour éliminer les métaux lourds, y compris le plomb (Cheikhyoussef et al., 2023).

De plus, les champignons *Auricularia auricula* et *Pleurotus ostreatus* se sont révélés être des détoxifiants efficaces contre le plomb, absorbant efficacement ce métal (Zhang et al., 2023). Les racines de *Dracaena sanderiana* ont montré une grande efficacité dans l'élimination du plomb dissous dans l'eau, avec une accumulation notable de celui-ci (Hò Bích Liên, 2023).

L'extrait de feuilles d'*Olea europaea* a également démontré des effets prometteurs dans la lutte contre le saturnisme, jouant un rôle dans la réduction de la toxicité par divers mécanismes. Il a été prouvé que cet extrait agit comme un biosorbant, capable de retirer

efficacement le plomb des solutions aqueuses, cette capacité de biosorption des feuilles d'*Olea europaea*, atteignant environ 34,2 mg/g, renforçant leur potentiel en tant qu'agent détoxifiant grâce à leurs propriétés antioxydantes (**Namdeti, 2023 ; Hinad et al., 2021**).

Les polyphénols présents dans l'*Olea europaea* sont reconnus pour leur capacité à chélater le plomb, neutraliser les radicaux libres, renforcer l'activité des enzymes antioxydantes et exercer des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, contribuant ainsi à réduire la toxicité du plomb chez les animaux et les humains (**Li et al., 2021**).

De plus, ces propriétés anti-inflammatoires et anti-apoptotiques de l'extrait de feuilles d'olivier ont été démontrées efficaces dans la prévention des troubles comportementaux et des altérations de la production de neurotransmetteurs induits par le plomb (**Seddik et al., 2011**).

Chapitre 4. Immunologie, immunomodulateurs, immunosuppresseurs

1. Introduction

L'immunologie est l'étude du système immunitaire, qui joue un rôle crucial dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes. Les immunomodulateurs sont des substances capables de moduler les réponses immunitaires, qu'elles soient amplifiées ou inhibées, et suscitent un intérêt croissant pour leur potentiel thérapeutique dans diverses affections. Tandis que les immunosuppresseurs sont une classe de médicaments qui inhibent ou réduisent la réponse immunitaire, principalement utilisés dans les transplantations d'organes et les maladies auto-immunes. Ces agents sont essentiels pour prévenir le rejet d'organes et gérer les conditions inflammatoires, mais ils comportent également des risques d'infections et de malignités (Sparrow & Rubin, 2024).

2. Brève histoire de l'immunologie

L'histoire de l'immunologie est marquée par des moments clés ayant enrichi notre compréhension du système immunitaire. Tout débuta avec les travaux pionniers d'Edward Jenner sur la vaccination contre la variole bovine, jetant ainsi les bases du domaine.

La fin du XIXe siècle vit l'essor de l'immunologie en tant que discipline scientifique, grâce aux contributions de Louis Pasteur, Robert Koch, Elie Metchnikoff et Paul Ehrlich, qui clarifièrent les mécanismes de l'immunité et mirent au point des vaccins préventifs (Silverstein, 2009).

L'évolution de l'immunologie peut être divisée en plusieurs phases : une première orientation médicale (1880–1910), une période dominée par des méthodes chimiques (1910–1960), et une reprise des perspectives biologiques et médicales.

Les théories clés, telles que la théorie de la sélection clonale proposée par MacFarlane Burnet, ont encore approfondi notre compréhension de cette discipline (Silverstein, 2009).

L'émergence de théories telles que la sélection clonale a encore approfondi l'appréhension des réponses immunitaires, créant ainsi l'immunologie comme une discipline scientifique distincte qui continue de se développer avec les techniques modernes de biologie moléculaire (Melnyk *et al.*, 2023). Au cours des 50 dernières années, l'immunologie a connu une véritable révolution, notamment grâce aux avancées des techniques moléculaires, à la découverte des lymphocytes T et B, et à l'avènement de l'immunothérapie, avec le développement des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de point de contrôle (Nomula *et al.*, 2022).

Des progrès notables ont été réalisés dans l'immunothérapie du cancer, avec l'approbation par la FDA de plus de 30 inhibiteurs de pont de contrôle, ouvrant de nouvelles perspectives de traitement pour divers types de cancers en améliorant l'efficacité tout en réduisant les effets secondaires (**Darvishi et al., 2023**).

Les progrès récents en immunologie ont été grandement accélérés par la pandémie de COVID-19, qui a catalysé des avancées dans le développement des vaccins et permis une meilleure compréhension des réponses immunitaires aux pathogènes.

L'émergence rapide des vaccins à ARNm illustre cette évolution et souligne la coopération intersectorielle pour relever les défis de santé mondiaux (**Elliott, 2022**).

3. Système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes de défense sophistiqués et adaptatifs qui protègent l'organisme contre une large variété d'agents pathogènes, tels que les bactéries, virus, parasites et champignons. Il comprend un réseau complexe d'organes, de cellules immunitaires notamment les globules blancs, de protéines comme les anticorps et de molécules de signalisation. Ces éléments travaillent de concert pour identifier et éliminer les substances étrangères, tout en préservant les cellules de l'organisme, afin de maintenir l'homéostasie (**McDade, 2003**).

Les deux fonctions principales du système immunitaire sont de protéger l'organisme contre les agents pathogènes et de maintenir la tolérance au soi. Il remplit ces rôles grâce à deux composantes majeures : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif (**Vojdani et al., 2020**).

3.1. Éléments du système immunitaire

Le système immunitaire comprend différents éléments, notamment des organes lymphoïdes (comme la moelle osseuse, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques), des cellules spécialisées (lymphocytes B et T, macrophages, cellules dendritiques, cellules NK et granulocytes) et des molécules de signalisation (anticorps, cytokines et système du complément). Il s'appuie également sur des barrières physiques et chimiques, telles que la peau et les muqueuses, pour prévenir l'invasion des pathogènes. Ensemble, ces éléments détectent, neutralisent et éliminent les agents pathogènes tout en préservant la tolérance aux tissus sains, assurant ainsi une protection efficace contre les infections et les maladies. (**Parkin & Cohen, 2001**).

3.2. Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes, les cellules cancéreuses et les toxines. Elle opère par des mécanismes principalement non spécifiques qui ne se modifient pas au fil du temps. Cette structure comprend des barrières physiques et chimiques, ainsi qu'une variété de cellules immunitaires, telles que les macrophages, les cellules tueuses naturelles et les cellules dendritiques, qui collaborent pour détecter et répondre aux menaces microbiennes sans besoin d'exposition préalable (**Riera Romo et al., 2016**).

3.3. Immunité adaptative

L'immunité adaptative, également appelée immunité acquise ou spécifique, est une réponse immunitaire sophistiquée caractérisée par sa capacité à reconnaître et à mémoriser des pathogènes spécifiques. Cette réponse repose principalement sur les lymphocytes, notamment les lymphocytes B et T, qui subissent diverses reconfigurations génétiques afin de générer un large éventail de récepteurs spécifiques aux antigènes, permettant de différencier les antigènes propres de ceux étrangers (**Bonilla & Oettgen, 2010**).

4. Déroulement de la réponse immunitaire

Lorsque les agents pathogènes envahissent le corps de l'hôte, l'immunité innée est lancée en première ligne de défense (**Daoudi-Dabladji, 2016**). Les leucocytes (cellules dendritiques, neutrophiles et macrophages), grâce à leur récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires « pattern recognition receptor » (PRR), détectent et réagissent rapidement face à un agent pathogène, connu sous le nom de modèle moléculaire associé aux agents pathogènes (PAMP). La liaison PRR-PAMP déclenche la libération de cytokines et provoque une réaction inflammatoire, entraînant la destruction des cellules microbiennes. Les cellules Natural Killer (NK) ont la capacité de poursuivre et tuer les agents pathogènes ainsi que les cellules malignes (**Paul et al., 2020**).

Lorsque la réponse innée devient inefficace pour l'élimination de l'agent pathogène, la réponse adaptative prend le relais. Les cellules dendritiques capturent et présentent l'antigène, sous forme de peptide associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aux lymphocytes T, qui possèdent un TCR spécifique du peptide, ce qui permet leur activation, prolifération et différenciation en LTH, LTC et LT mémoire (**Kouassi, 1990**). Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des cytokines qui activent les autres lymphocytes B et T et contrôlent la

production des anticorps par les lymphocytes B, tandis que les lymphocytes T cytotoxiques tuent les cellules infectées par l'agent pathogène et les cellules tumorales (**Paul et al., 2020**).

5. Immunomodulateurs

Le terme immunomodulation, dérivée du latin « immunis » (exempt de) et « modulari » (mesurer en cadence), désigne la manipulation du système immunitaire pour moduler ses réponses, soit par immunostimulation (augmentation de l'activité immunitaire) ou immunosuppression (réduction de l'activité). La première est cruciale pour la résistance aux maladies, tandis que la seconde est utilisée dans des contextes comme les transplantations ou les troubles auto-immuns (**Chauhan et al., 2024**).

Un immunomodulateur modifie l'activité du système immunitaire, soit en le stimulant, soit en le déprimant, selon les doses. Ces substances, d'origine naturelle ou biotechnologique, agissent sur différents niveaux du système immunitaire, en influençant la différenciation, la prolifération des lymphocytes B et T, et la migration des macrophages. Elles stimulent également la production d'interféron gamma, l'activation du complément et la libération de corticoïdes ou prostaglandines, avec parfois une activité pyrogénique (**Beau, 2001**).

5.1. Immunostimulants

Un immunostimulant est une substance qui renforce la réponse immunitaire innée, non spécifique. Il peut s'agir d'une substance chimique, d'un médicament, d'un facteur de stress ou d'une action qui augmente les mécanismes de défense immunologique non spécifique. Ces mécanismes sont liés à la fonction et à l'efficacité des macrophages, du système du complément, des granulocytes, des cellules Natural Killer (NK), des lymphocytes, ainsi qu'à la production de molécules effectrices telles que les cytokines produites par les cellules activées (**Jayathirtha & Mishra, 2004**).

Les immunostimulants interagissent avec des récepteurs spécifiques et des composants cellulaires de la réponse innée et adaptative pour moduler cette réponse. Ils sont utilisés dans des contextes d'immunité supprimée, comme dans les maladies cancéreuses, le SIDA, le SARS, etc., pour améliorer la résistance de l'hôte. On peut les classer en immunostimulants spécifiques, qui stimulent une réponse immunitaire contre un antigène particulier, comme les vaccins, et immunostimulants non spécifiques, qui n'ont pas de spécificité antigénique et sont utilisés dans les infections chroniques, les maladies malignes, les immunodéficiences et les maladies auto-immunes (**Paul et al., 2020**).

Les immunostimulants peuvent effectivement être classés selon leur origine et leur mécanisme d'action. D'après la littérature, ils sont répartis en plusieurs catégories, telles que les produits bactériens, les complexes de carbohydrates, les vaccins (composés d'antigènes et d'adjuvants), les cytokines, les médicaments immunostimulants, les facteurs nutritionnels, ainsi que les extraits d'animaux et de plantes. Cette classification permet de mieux comprendre la diversité de ces agents et leur mode d'action pour moduler la réponse immunitaire (**Jain et al., 2022**).

5.2. Immunosuppresseurs

Un immunosuppresseur est une substance ou un médicament qui diminue le pouvoir du système immunitaire à répondre efficacement aux antigènes étrangers, y compris ceux présents à la surface des cellules tumorales, ce qui peut résulter de la destruction des cellules effectrices immunitaires ou du blocage des voies intracellulaires essentielles pour la reconnaissance des antigènes et d'autres éléments de la réponse immunitaire (**Rice, 2019**).

Certaines parties du système immunitaire peuvent exercer des effets immunosuppresseurs sur d'autres, et l'immunosuppression peut survenir comme une réaction indésirable au traitement d'autres affections (**Rathee et al., 2013**).

Les immunosuppresseurs sont des substances utilisées lorsque la réponse immunitaire devient nuisible, comme dans les allergies immédiates, les maladies auto-immunes et les réactions d'hypersensibilité de type retardé (DTH). Ils sont également utilisés pour contrôler les manifestations graves liées à la transplantation et au rejet de greffe (**Aichour, 2018**).

Parmi les immunosuppresseurs, les anti-inflammatoires, ont un effet immunosuppresseur significatif, en particulier chez les patients souffrant de maladies inflammatoires (**Gertel et al., 2024**).

6. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments destinés à réduire l'inflammation, une réponse biologique aux stimuli nocifs tels que les pathogènes ou les blessures. Ils sont couramment utilisés pour traiter diverses affections, telles que la rhumatoïde, l'asthme, ainsi que certains troubles neurodégénératifs comme l'Alzheimer et la Parkinson (**Kamini et al., 2023**).

Il existe deux principaux types d'anti-inflammatoires : les non-stéroïdiens et les stéroïdiens. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (tels que prédnisone, prédnisolone,

et bétaméthasone) sont des dérivés synthétiques des corticostéroïdes naturels, des hormones sécrétées par les glandes corticosurrénales (**Aichour, 2018**).

Les corticostéroïdes se divisent en deux groupes : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes, qui possèdent à la fois des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, agissent sur plusieurs cibles moléculaires. On distingue deux grandes classes de glucocorticoïdes : les glucocorticoïdes fluorés et les glucocorticoïdes non fluorés, tels que la prédnisolone (**Pierrel, 2015**).

7. Prédnisolone

La prédnisolone est un glucocorticoïde synthétique largement utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, en faisant un traitement efficace pour diverses affections. Elle est particulièrement indiquée dans le traitement des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires de l'intestin (Inflammatory Bowel Disease « IBD »), telles que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (**Finšgar et al., 2020**).

7.1. Mécanisme d'action

La prédnisolone est un glucocorticoïde synthétique dont le mécanisme d'action repose sur la modulation de l'expression génique et l'inhibition des réponses inflammatoires et immunitaires. Après avoir pénétré dans la cellule, la prédnisolone se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, activant ainsi le complexe qui migre vers le noyau. Ce complexe se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse aux glucocorticoïdes, régulant la transcription des gènes cibles. Cette action induit la synthèse de protéines anti-inflammatoires, telles que la lipocortine, qui inhibe la phospholipase A2 et réduit la production de médiateurs inflammatoires. La prédnisolone réprime également la transcription des gènes pro-inflammatoires, limitant l'infiltration des cellules immunitaires et la réponse inflammatoire. En outre, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, diminuant la sécrétion de l'ACTH et la production endogène de cortisol (**Pierrel, 2015**).

7.2. Effets indésirables de prédnisolone

Les effets indésirables sont principalement à craindre lors de l'administration à doses élevées ou d'un traitement prolongé sur plusieurs mois. Parmi les effets systémiques courants, on retrouve l'hypertension, l'hyperglycémie, les troubles rénaux et l'ostéoporose (**Kamel et al., 2024**). Une utilisation prolongée de la prédnisolone peut entraîner le syndrome de Cushing,

caractérisé par des symptômes tels que l'obésité centrale, le facies lunaire et la faiblesse musculaire (**Paul et al., 2016**).

Par ailleurs, des effets secondaires oculaires, tels que les cataractes et des troubles visuels, ont été rapportés (**Geetha et al., 2024**). Des troubles cardiaques, notamment la bradycardie, ont également été observés comme effet secondaire rare après une thérapie orale à base de méthylprednisolone (**Tripathy et al., 2023**).

Enfin, les effets locaux des injections peuvent inclure des réactions cutanées, des poussées inflammatoires post-injection et des ruptures tendineuses (**Kamel et al., 2024**).

7.3. Effet immunosuppresseur

Les effets immunosuppresseurs de la prédnisolone se manifestent par plusieurs mécanismes ciblant divers éléments de la réponse immunitaire. Elle empêche la polarisation des monocytes/macrophages vers le phénotype M1 pro-inflammatoire, ce qui diminue l'expression de marqueurs inflammatoires tels que TNF- α et CD80, et entrave la migration des monocytes (**Kim et al., 2020**).

De plus, la production de cytokines pro-inflammatoires et les voies de signalisation cellulaire sont perturbées par la prédnisolone, ce qui est caractéristique de l'action des glucocorticoïdes (**Schrezenmeier et al., 2024**). Son effet immunosuppresseur induit une diminution du nombre de lymphocytes T circulants, ainsi que des altérations dans la production, la prolifération et les fonctions des lymphocytes T auxiliaires, régulateurs et cytotoxiques. Il entraîne également une inhibition de la présentation de l'antigène, une réduction de l'activité bactéricide des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages), un blocage de la libération d'histamine par les mastocytes, et une augmentation de sa dégradation par la synthèse d'histaminase. Ces effets se traduisent par une diminution des fonctions immunitaires cellulaires, en particulier de l'immunité non spécifique médiée par les lymphocytes T. En revanche, les taux d'anticorps produits par les lymphocytes B (immunité humorale spécifique) restent peu modifiés (**Pierrel, 2015**).

8. Activité immunomodulatrice des plantes

L'activité immunomodulatrice des plantes est de plus en plus reconnue pour son potentiel d'amélioration des réponses immunitaires et développement de nouveaux médicaments. Selon diverses recherches, des phytoconstitués tels que les flavonoïdes, les terpénoïdes et les polysaccharides exercent des effets immunomodulateurs significatifs. Par

exemple, des composés bioactifs des feuilles d'*olea europaea* ont montré une amélioration des réponses immunitaires et réduisent l'inflammation (**Khobrakova et al., 2024**).

Dans une autre étude l'extrait de feuilles d'olivier a réduit les médiateurs pro-inflammatoires et amélioré l'intégrité de la barrière intestinale, ce qui indique son rôle dans la modulation des réponses immunitaires. Ces effets sont attribués notamment aux composés phénoliques, tels que l'oleuropéine qui sont bénéfiques pour des affections telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (**Veza et al., 2017**).

Il a été démontré que les extraits de feuilles d'olivier augmentent la croissance cellulaire et la synthèse des protéines totales tout en diminuant les marqueurs de stress oxydatif dans les modèles de levure (**Beyaz et al., 2022**).

De plus, certaines espèces botaniques, telles que curcuma longa, Panax ginseng et Moringa oleifera, ont démontré leur capacité à activer les macrophages et les lymphocytes, indiquant ainsi leur rôle potentiel dans la préservation de l'équilibre immunitaire (**Kadiyska et al., 2023**).

En général, les données montrent que les produits immunomodulateurs d'origine végétale représentent des alternatives sûres et efficaces aux médicaments synthétiques, ce qui justifie une étude approfondie de leurs mécanismes d'action et de leurs applications (**Miteva et al., 2024**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I. Étude phytochimique et activité antioxydante de la poudre des feuilles d'*Olea europaea* L.

Chapitre II. Évaluation de l'activité antihyperlipidémique des feuilles d'*Olea europaea* L. : Étude expérimentale chez le lapin.

Chapitre III. Évaluation de l'activité détoxifiante des feuilles d'*Olea europaea* L. : Étude expérimentale chez le lapin.

Chapitre VI. Évaluation de l'activité immunomodulatrice : Étude expérimentale chez le lapin.

Chapitre 1. Étude phytochimique et activité antioxydante de la poudre des feuilles d'*Olea europaea* L.

1. Introduction

L'intérêt croissant pour l'étude phytochimique des plantes réside dans ses potentielles applications thérapeutiques et son importance culturelle. Cette étude souligne le rôle des composés phytochimiques dans la médecine traditionnelle, avec des recherches mettant en évidence leur efficacité dans le traitement de diverses affections, telles que le diabète et le cancer

L'intérêt pour l'étude phytochimique des plantes est de plus en plus reconnu pour ses potentielles applications thérapeutiques et sa signification culturelle. L'étude met en évidence le rôle des phytochimiques dans la médecine traditionnelle, avec des études qui démontrent leur efficacité dans le traitement de diverses maladies, telles que le diabète et le cancer (**Bansode & Salalkar, 2015**).

La recherche sur des plantes telles que l'*Olea europaea* révèle une composition riche en bioactifs tels que les polyphénols, qui sont essentiels pour comprendre leurs vertus médicinales (**Zemali & Mohammed Ridha, 2013**),

de plus, la découverte d'activités antioxydantes dans cette plante met en évidence leur potentiel thérapeutique, confirmant ainsi les utilisations traditionnelles (**Prapula et al., 2024**).

2. Matériel et méthodes

Ce travail a été effectué dans le laboratoire Horizon, analyse des sols et des eaux à Annaba.

2.1. Préparation de la matière végétale

2.1.1. Collecte du matériel végétal : Les feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.) d'une variété locale *Hamri* ont été récoltées dans la région de Skikda, au nord-est de l'Algérie, début 2022 (Fig.7).

2.1.2. Nettoyage et séchage : Après un nettoyage en profondeur, les feuilles ont été séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière pendant 10 jours, puis à l'aide d'une étuve pendant 48 heures dans une température de 40 °C, et enfin broyées par un broyeur électrique pour obtenir une poudre plus fine. La poudre obtenue a été conservée dans une bouteille hermétiquement fermée à température ambiante, dans un endroit sec et sombre jusqu'à utilisation ultérieure (Fig.8).



Figure 07. Récolte des feuilles d'olivier (a : l'arbre d'*Oléa europaea*, b : feuilles récoltées).



Figure 08. Etapes de préparation de la poudre (A. séchage à l'air libre, B. séchage dans l'étuve, C. feuilles séchées, D. obtention de la poudre).

2.1.3. Préparation de l'extrait : Pour l'extraction, nous avons utilisé une méthode décrite par Bhatia et al. (Bhatia et al., 2019). Après avoir imbibé 20 g de la poudre de feuilles d'olivier dans 100 ml de méthanol à 70% à température ambiante pendant 24 h (Fig.10), nous avons filtré le mélange et effectué une macération triple avec renouvellement du solvant afin d'extraire le maximum du produit bioactif. Ensuite, nous avons retiré le méthanol dans un évaporateur à vide rotatif à 40 °C et stocké l'extrait obtenu dans des boîtes de Petri à 4 °C jusqu'à leur utilisation.

2.2. Tests quantitatifs

2.2.1. Dosage de la teneur totale en phénols

Pour évaluer la teneur totale en phénols, nous avons appliqué la méthode spectrophotométrique décrite par **Al-Farsi et al. (2005)**, Conformément à la procédure, nous avons ajouté 200 µL de l'extrait à 1,5 ml du réactif Folin-Cio- calteu. Après avoir mélangé et incubé les solutés à l'obscurité pendant 5 min, nous avons ajouté 1,5 ml de bicarbonate de sodium (60 g/L) au milieu réactionnel. Après 90 min d'incubation à température ambiante, on a mesuré l'absorbance à l'aide d'un spectrophotomètre ultraviolet-visible à 725 nm contre le feuillet sans extrait. On a exprimé le contenu phénolique en mg GAE/g de poids sec, c'est-à-dire en milligrammes équivalent d'acide gallique par 1 g de poids sec.

2.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux

Pour évaluer la quantité totale de flavonoïdes dans l'extrait, nous avons suivi le protocole décrit par **Biglari et al. (2008)**, nous avons ajouté 4,0 mL d'eau distillée et 1 ml de l'extrait à 0,3 ml de nitrite de sodium à 5,0 % (NaNO₂) et 0,3 ml de chlorure d'aluminium à 2,0 % (AlCl₃) dissous dans le méthanol. Après 5 minutes d'incubation à température ambiante, nous avons ajouté 2 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 1,0 % dissous dans le méthanol. Le mélange ensuite a été dilué à 10 ml avec de l'eau distillée, et l'absorbance a été mesurée à 510 nm contre le blanc. La teneur en flavonoïdes était exprimée en mg CE/g de poids sec, c'est-à-dire en milligrammes équivalent de catéchine par 1 g de poids sec.

2.2.3. Analyse des tanins totaux

Pour déterminer la quantité totale de tanins, nous avons utilisé la méthode de la vanilline acide comme décrite par **Qaisar et al. (2014)**, nous avons préparé le réactif vanilline en mélangeant les mêmes volumes de 8 % (v/v) HCl, 37 % (v/v) méthanol et 4 % de vanilline dans le méthanol (m/v). Après avoir stocké le mélange à 30 °C, nous avons ajouté 200 µL de l'extrait à 1000 µL du réactif "vanilline". Le mélange a été agité et incubé dans l'obscurité à 30 °C pendant 20 min. Pour mesurer l'absorbance à 500 nm, nous avons utilisé un blanc (A blank) constitué d'un mélange de méthanol (37 %) et de HCl (8 %) en volumes égaux. Les résultats ont été exprimés en mg QE/g de poids sec, c'est-à-dire en milligrammes d'équivalent de quercétine par 1 g de poids sec.

2.3. Études *in vitro* de l'activité antioxydante

2.3.1. DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)

Comme recommandé par Blois, nous avons mesuré le potentiel antioxydant de l'extrait de feuille d'olivier pour piéger le radical libre 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) (Blois, 1958). Nous avons mélangé 60 μL de différentes concentrations de l'extrait avec 1500mL de la solution de DPPH ($6 \cdot 10^{-5}$ M). Après 30 min d'incubation à température ambiante, nous avons surveillé l'absorbance à 517 nm. Le pourcentage d'inhibition (I, %) du radical DPPH a été calculé selon l'équation suivante : $I(\%) = \frac{A_{blanc} - A_{ech}}{A_{blanc}} \times 100$.

- *Ablanc* correspond à l'absorbance du DPPH au temps zéro, avant l'ajout de l'échantillon ou du standard.
- *Aech* est l'absorbance de l'extrait d'essai.

La même procédure a été répétée pour les solutions d'hydroxytoluène butylé comme témoin positif. L'activité antioxydante de l'extrait a été exprimée en CI50, ce qui représente la concentration ($\mu\text{g/ml}$) du tractus nécessaire pour récupérer 50 % du radical libre DPPH.

2.3.2. FRAP (pouvoir réducteur ferrique antioxydant)

Le pouvoir antioxydant ferrique réducteur (FRAP) de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* a été mesuré selon la méthode décrite par Benzie & Strain (1996). Conformément au protocole, nous avons ajouté 20 μL de l'extrait à 1,5 ml du réactif FRAP. Les solutions bleues obtenues sont restées à la température ambiante à 37 °C pendant 20 minutes pour que l'absorbance soit mesurée à 593 nm. Nous avons utilisé des concentrations de sulfate ferreux heptahydraté ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (100-2000 mmol/L) pour étalonner la courbe standard. Le pouvoir antioxydant ferrique réducteur a été exprimé en mmol Fe (II) par 1 g de poids sec.



Figure 09. Étapes de préparation de l'extrait méthanolique. (A. extrait hydrométhanolique, B. filtration, C. séchage à l'aide d'un rotavap, D. séchage dans l'étuve, E. conservation dans une boîte de Pétri).

3. Résultats et discussion

3.1. Contenu bioactif

La figure 10 montre que l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* L. était riche en composés phénoliques. La teneur totale en phénoliques, en flavonoïdes et en tanins était de $119,84 \pm 3,65$ mg GAE/g poids sec, $2,22 \pm 1,86$ mg CE/g de poids sec et $21,25 \pm 1,24$ mg REQ/g de poids sec, respectivement.

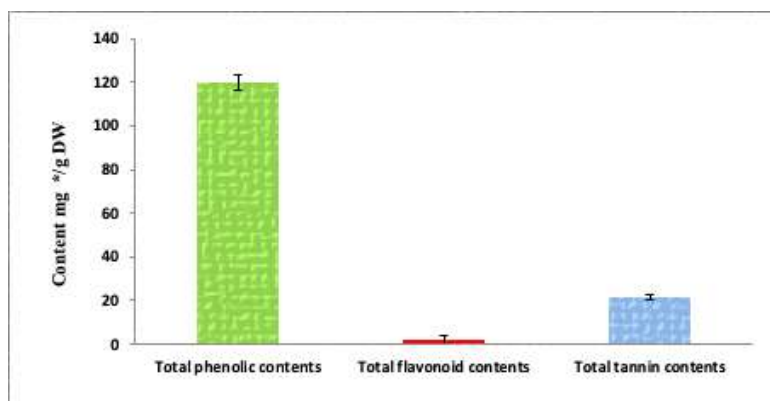


Figure 10. Contenu bioactif de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* L.

*Le contenu est représenté en mg de GAE/g de PS : milligramme d'acide gallique équivalent par g de poids sec pour le phénolique total, mg de CEQ/g de PS : milligramme d'équivalent catéchine par g de poids sec pour les flavonoïdes, mg de REQ/g de PS : milligramme de quercétine équivalent par g de poids sec pour les tanins.

Nos résultats étaient en accord avec ceux obtenus par **Wang et al., (2019)** qui ont rapporté que le contenu phénolique de l'extrait de feuille d'olivier provenant de Chine était de 151,74 mg GAE/g. **Fki et al., (2020)** qui ont travaillé avec des feuilles d'*O. europaea* tunisiennes, ont signalé une teneur phénolique totale plus élevée de 905,96 mg GAE/g. Les résultats des chercheurs turcs et saoudiens pour les phénols totaux étaient inférieurs aux nôtres, à savoir 37,8 et 45,48 mg GAE/g, respectivement (**Acar-Tek & Ağgündüz, 2020 ; Anwar et al., 2023**).

Des autres chercheurs qui ont également travaillé avec des feuilles d'*O. europaea* d'Arabesaudite, ont rapporté une teneur totale en flavonoïdes entre $3,11 \pm 0,67$ et $6,44 \pm 0,12$ mg CE/g (**Anwar et al., 2023**), nos conclusions coïncident plus ou moins avec ces résultats. Cependant, d'autres études ont signalé que la concentration totale de flavonoïdes était de 21,45 mgCE/g pour l'extrait méthanolique de feuilles d'olivier d'Égypte (**Morsy & Abdel-Aziz, 2014**). Ces résultats ont dépassé ceux obtenus dans notre étude. À notre connaissance, aucune

donnée concernant la teneur totale en tanins des extraits de feuilles d'*O. europaea* n'a été publiée jusqu'à présent.

La séparation chromatographique des extraits aqueux des génotypes égyptiens de la plante *O. europaea* L. a révélé la présence d'acide gallique, d'hydroxytyrosol, de catéchol, d'acide p-hydroxybenzoïque, de caféine, d'acide vanillique, d'acide caféique, d'acide syringique, d'oleuropéine, de vanilline, d'acide p-coumarique, d'acide férulique, de rutine, d'acide ellagique, d'acide benzoïque, d'acide ortho-coumarique, d'acide salicylique et d'acide cinnamique (Mansour et al., 2023a; Morelo Dal Bosco, 2015).

Plusieurs études ont identifié l'oleuropéine comme un composé primaire chez *O. europaea*. Ces composants phytochimiques sont connus pour leurs puissantes activités biologiques (Orak et al., 2019 ; Zhang et al., 2022). Anwar et al. (2023), ont mentionné certaines molécules : 6-C-glucopyranosyl-8-cxy- lopyranosylchrysoeriol, quercétine 3-galactoside-7-rhamnoside, isovitexine, 6- hydroxylutéoline 5-rhamnoside, mélanoxétine, calomélanol D-1, monotropéine, tephrodine, robinetine 3-rutinoside, isovitexine 7-O-rhamnoside, isovitexine et kaempférol 3-(2''-(Z)-p- coumaroylglucoside) comme flavonoïdes dominants dans l'extrait méthanolique des feuilles d'*O. europaea* L.

La composition phytochimique des extraits de feuilles d'*O. europaea* dépend de l'origine géographique, du climat, de la variété, des conditions de croissance, de la maturité, de la saison, du sol, des spécificités culturelles, des méthodes de traitement et du solvant (Alesci et al., 2022).

3.2. Activité antioxydante

Le tableau 05 résume les valeurs des activités antioxydantes des feuilles d'*O. europaea* à partir des dosages DPPH et FRAP. L'hydroxytoluène butylée, qui a été utilisée comme étalon, avait une forte capacité de piégeage du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ($0,18 \pm 1,5 \mu\text{g/mL}$) par rapport à l'extrait des feuilles d'*O. europaea* ($0,34 \pm 0,06 \mu\text{g/mL}$). Quant au pouvoir antioxydant réducteur de ferriques, l'extrait d'olive a démontré un potentiel antioxydant assez élevé de $6,35 \pm 0,52$ mole Fe (II)/g de poids sec, ainsi qu'une capacité à réduire le fer ferrique (Fe+3) en fer ferreux (Fe+2).

Tableau 05. Activités antioxydantes de l'extrait des feuilles d'*Olea europaea* L

	DPPH IC50 (µg/ml)	FRAP (moles Fe (II) / g ps)
Feuilles <i>d'Olea europaea</i> L.	0.34 ± 0.06 ^b	6.35± 0.52
BHT	0.18±1.5 ^a	/

a–b : Les valeurs (écart-type moyen, n=3) dans la même colonne partageant des lettres différentes sont significativement différentes (p < 0,05).

BHT, hydroxytoluène butylé ; DPPH, 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ; ps, poids sec ; FRAP, pouvoir antioxydant réducteur de ferrique ; IC50, la concentration qui a causé 50 % de récupération de DPPH.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par **Cheurfa et al., (2019)** dont l'équipe a étudié l'activité antioxydante des extraits éthanoliques et aqueux de feuilles d'*O. europaea* cultivées à Chlef, en Algérie. Leur dosage FRAP a rendu les valeurs de 07,53±0,06 et 4,01±0,01 moles Fe (II)/g de poids sec, respectivement. On peut supposer que les feuilles d'*O. europaea* doivent leurs propriétés antioxydantes à leur haute teneur en oleuropein (**Fernández-Poyatos et al., 2019**).

Mansour et al. (2023a), ont étudié trois cultivars d'*O. europaea* d'Égypte, soit le picual, le tofahi et le shemlali, avec des CI50 respectives de 48,14±0,15, 56,00±0,10 et 56,00±0,13 µg/mL, cela signifie que ces variétés ont une activité antioxydante moins puissante par rapport à celle de notre variété étudiée.

Ce produit phytochimique naturel protège les cellules humaines contre les radicaux libres qui réagissent avec des molécules cellulaires de graisses, de protéines et d'ADN, produisant ainsi des dommages oxydatifs (**Lins et al., 2018**). La puissance antioxydante de l'oleuropéine peut être due à ses capacités à chélater de cuivre et de fer. Les ions de ces métaux génèrent des espèces réactives de l'oxygène, qui sont connues pour déclencher le cancer, l'hypertension, les maladies cardio-vasculaires et les perturbations inflammatoires (**Orak et al., 2019**).

4. Conclusion

Ces résultats ont montré que les feuilles d'*Olea europaea* L. contiennent des composants qui pourraient être utilisés dans le contexte thérapeutique en tant qu'agent

hépatoprotecteur. Les teneurs totales en phénol, flavonoïdes et tanins étaient respectivement de $119,84 \pm 3,65$ mg GAE/g poids sec, $2,22 \pm 1,86$ mg CE/g poids sec et $21,25 \pm 1,24$ mg REQ/g poids sec. Les capacités antioxydantes des feuilles d'*Olea europaea* L. en utilisant les dosages DPPH et FRAP sont respectivement de $0,34 \pm 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ et $6,35 \pm 0,52$ $\mu\text{mol Fe (II) / g PS}$.

Chapitre 2. Évaluation de l'activité antihyperlipémiante des feuilles d'*Olea europaea*

L. : Étude expérimentale chez le lapin.

1. Introduction

L'activité antihyperlipidémique désigne la capacité des substances à diminuer les niveaux élevés de lipides dans le sang, ce qui est essentiel pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Diverses études récentes ont mis en évidence divers composés qui ont des effets significatifs sur l'hyperlipidémie. Par exemple, les polyphénols réduisent l'hyperlipidémie grâce à divers mécanismes moléculaires, principalement en interagissant avec les principales enzymes de métabolisation des lipides et en modulant les voies de signalisation, ce qui réduit leur accumulation (Alameen et al., 2023).

Cette partie est consacrée à tester l'effet préventif des feuilles d'olivier sur un modèle de lapin rendu dyslipidémique. On a effectué cette étude au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences de l'Université 20 août 1955, Skikda.

2. Matériel et méthodes

2.1. Produits utilisés

2.1.1. Atorvastatine : AROVANE® sous forme de comprimés (dosage 40 mg) fabriqué dans un laboratoire en Algérie (ELKENDI) : Lot 191985, la date de FAB : O9-2019, EXP : 09-2022.

2.1.2. Jaune d'œuf : Pour obtenir le jaune d'œuf (*vitellus*), les œufs de poules utilisés étaient achetés chez le même marchand de la région de Skikda. Tout d'abord, la coquille d'œuf était soigneusement cassée pour éviter de mélanger le blanc avec le jaune, puis le jaune était remis dans une assiette où il était bien mélangé avant son administration à chaque lapin.

2.2. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans notre étude est constitué des feuilles de l'*Olea europaea* L. récoltées dans la région de Sidi Mezghiche, Wilaya de Skikda le 12 février 2022 d'une variété Hamri. Les feuilles sont bien nettoyées, puis séchées à l'air libre pendant 10 jours et à l'aide d'une étuve pendant 48h dans une température de 40°C et enfin broyées par un broyeur électrique pour obtenir une poudre plus fine. La poudre obtenue est ensuite stockée dans un

flacon hermétiquement fermé à une température ambiante, dans un endroit sec et à l'abri de l'humidité et de la lumière jusqu'à son utilisation (Fig.09).

La préparation de l'extrait de gavage a été effectuée selon le protocole suivant : on prend 3 g de poudre récupérée, on la dissout dans 30 ml d'eau distillée. Cette étape a été répétée quotidiennement tout au long de l'expérience.

2.3. Animaux de l'expérimentation

La recherche a porté sur des lapins mâles sains (*Oryctolagus cuniculus* L.). Les animaux avaient huit à dix semaines et pesaient de 1,6 à 2,5 kg. Ils ont été obtenus auprès d'un fournisseur local (Hama Bouziane, Constantine, Algérie). Tous les animaux ont été maintenus dans des conditions environnementales standard, comprenant des cycles alternés de lumière et d'obscurité. Ils étaient logés dans des cages grillagées (Fig. 12) à une température ambiante de 20 ± 2 °C. Ils avaient un accès libre à l'eau du robinet et à une alimentation adaptée. Une période de quarantaine de 10 jours a été respectée avant le début de l'expérience.

2.3.1. Éthique

Toutes les expériences sur les animaux ont été confirmées et approuvées par le Département des sciences de la nature et de la vie de l'Université du 20 août 1955 de Skikda. Les expériences ont été menées conformément au Guide de soins et d'utilisation des animaux de laboratoire.



Figure 11. Mise en place des lapins.

2.3.2. Classification de l'animal

- Règne : Animal
- Embranchement : Vertébrés
- Classe : Mammifères
- Super ordre : Glires
- Ordre : Lagomorphe
- Famille : Léporides
- Genre : *Oryctolagus*
- Espèce : *Oryctolagus cuniculus* L.

2.4. Protocole expérimental

L'activité antihyperlipidémique des feuilles d'*Olea europaea* a été mesurée selon la méthode proposée par Djerrou (**Djerrou, 2014**). Nous avons divisé un total de 25 lapins au hasard en cinq groupes expérimentaux de cinq animaux chacun (n = 5) :

- **Le groupe 1** (CRL) : représente un contrôle normal et a reçu un régime standard ;
- **Le groupe 2** (POE) : a été nourri par voie orale (gavage) avec de la poudre de feuilles d'*O. europaea* (150 mg/kg) (**Zakri, 2016**).
- **Le groupe 3** (EY) : a reçu un régime alimentaire standard et 10 mL de jaune d'œuf, c'est-à-dire un régime riche en matières grasses.
- **Les animaux du groupe 4** (EY+ATV) : ont reçu de l'atorvastatine (2,5 mg/kg) suivie de 10 mL de jaune d'œuf après 30 minutes. (**Aragoncillo et al., 2000**)
- **Le groupe 5** (EY+POE) : ont été nourris avec de la poudre de feuilles d'olivier (150 mg/kg), suivie de 10 ml de jaune d'œuf après 30 minutes.

2.4.1. Régime alimentaire

Les animaux ont été nourris par un régime alimentaire standard sous forme de granulés composés de : maïs, tourteaux de soja, issus, calcium, phosphate, acides aminés, oligo-éléments, poly vitamines, antioxydants, luzerne, huile de soja. L'eau d'abreuvement a été renouvelée quotidiennement.

Le jaune d'œufs, la poudre et l'atorvastatine ont été appliqués par une sonde gastrique quotidiennement. Les lapins ont été traités une fois par jour pendant une durée de 45 jours.

2.4.2. État clinique et poids corporels

Au cours de l'expérience, on a surveillé quotidiennement l'état général des lapins (comportement, appétit, état des muqueuses et l'état de déjection), et chaque semaine, on mesure l'évolution du poids pour les différents groupes.

2.4.3. Dosage des lipides plasmatiques

À la fin de la période expérimentale de 45 jours, les lapins ont été sacrifiés pour prélever des échantillons de sang. Moins d'une heure après le prélèvement, les échantillons ont été envoyés à un laboratoire de diagnostic pour effectuer un test de profil lipidique à l'aide d'un autoanalyseur BS-240 Mindray. Le test comportait les paramètres suivants : cholestérol total (CT), cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), triglycérides totaux (TG), cholestérol total vs. Lipoprotéines de haute densité (CT/HDL) et lipoprotéines de basse densité vs lipoprotéines de haute densité (LDL/HDL).

2.4.4. Étude anatomopathologique

2.4.4.1. Mesure de l'indice organosomatique

Les organes (foie, reins, cœur, rate et testicules) sont rapidement prélevés et pesés. L'indice organo-somatique (IOS) est ensuite calculé selon la formule suivante :

$$\text{IOS} = \left(\frac{\text{poids de l'organe}}{\text{poids de l'animal}} \right) \times 100$$

2.4.4.2. Étude histologique

Les foies des lapins ont été lavés avec une solution saline normale de glace et fixés dans une solution de formol à 10 % pour une évaluation histologique.

Les coupes histologiques ont été réalisées au service d'anatomopathologie de l'hôpital de Skikda, selon la méthode expliquée par Martoja (**Martoja-Pierson, 1967**), qui comprend les étapes suivantes :

- a) **Fixation** : Son objectif est de stabiliser les structures cellulaires tout en préservant leurs formes. Elle doit être effectuée dans les plus brefs délais après le sacrifice des lapins et le prélèvement des organes. On a placé des morceaux de foie dans le fixateur (formol à 10 %) afin de rendre l'échantillon plus dur sans l'abîmer. Une fois que les pièces ont été fixées pendant 07 jours, elles

sont retirées et rincées à l'eau courante (48 heures). Les prélèvements sont placés dans des cassettes spécifiques avec des parois perforées.

- b) **Déshydratation** : Étant donné que la paraffine n'est pas soluble dans l'eau, il est paraffine. Il est également impossible de la dissoudre dans l'alcool utilisé pour la déshydratation, qui est remplacé par le xylène. Un automate permet de déshydrater les échantillons en les plongeant dans des bains d'éthanol à concentration croissante (70, 90 et 100 %), puis dans des bains de xylène qui est un agent éclaircissant qui donne au tissu une certaine transparence.
- c) **Inclusion et réalisation des blocs** : Si l'échantillon est totalement déshydraté et ne contient plus de solvant intermédiaire (alcool), elle ne peut être satisfaisante. On plonge les pièces (2 heures) dans des bains de paraffine liquide fondue à une température de 60°C. Comme les échantillons sont enveloppés dans de la paraffine, ils sont ensuite placés dans des moules spécifiques et remplis de paraffine. L'opération nécessite l'utilisation d'appareils appelés "à inclusion", qui contiennent un réservoir de paraffine qui est maintenu à l'état liquide grâce à un système de chauffage. Il faut utiliser un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée afin de permettre à la paraffine de se solidifier rapidement (10 à 15 minutes) contenant le tissu.
- d) **Confection des coupes** : Préalablement taillés, les blocs de paraffine sont coupés au microtome à une taille de 4 à 5 µm. On étale les rubans de paraffine sur des lames porte-objet, puis on les déplisse et on les fixe avec de l'eau gélatineuse chauffée à 40 °C. Les lames sont laissées sécher pendant une heure dans une étuve à 100 °C.
- e) **Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine** : La mise en évidence des structures tissulaires et cellulaires a été possible. L'hématoxyline et l'éosine sont utilisés pour colorer les coupes. Le microscope optique (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Allemagne) permet d'observer les coupes à divers grossissements (Obj. ×10, Obj. ×40 et Obj. ×100).



Figure 12. Technique de réalisation des coupes histologiques des foies de lapins.

a : Fixation, b: Déshydratation, c: Inclusion et réalisation des blocs d : Confection des coupes, e : Coloration a l'hématoxyline et l'éosine, g : coupe histologique du foie du groupe hiperlipidimique.

3. Analyse statistique

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et d'écart-types. L'évaluation statistique est réalisée à l'aide du test de la variance (ANOVA), suivi par le test de Tukey en utilisant le logiciel IBM® SPSS® Statistics version 25.

La différence est considérée statistiquement significative au seuil de 5% ($p < 0,05$) :

- $P > 0,05$: la différence n'est pas significative (ns).
- $P \leq 0,05$: la différence est significative (*).
- $P \leq 0,01$: la différence est hautement significative (**).
- $P \leq 0,001$: la différence est très hautement significative (***)).

4. Résultats et discussion

4.1. État clinique et poids corporels

Cette étude évalue l'effet préventif des feuilles d'Olea europaea chez des lapins rendus dyslipidémiques par un régime hyperlipidique ; aucune mortalité n'a été enregistrée tout au long

de l'expérimentation. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes de lapins par l'analyse de la température, de la fréquence cardiaque et de la respiration.

La figure 13 présente la variation du poids corporel des lapins dyslipidémiques et de ceux traités avec la poudre de feuilles d'olivier ou l'atorvastatine pendant 45 jours.

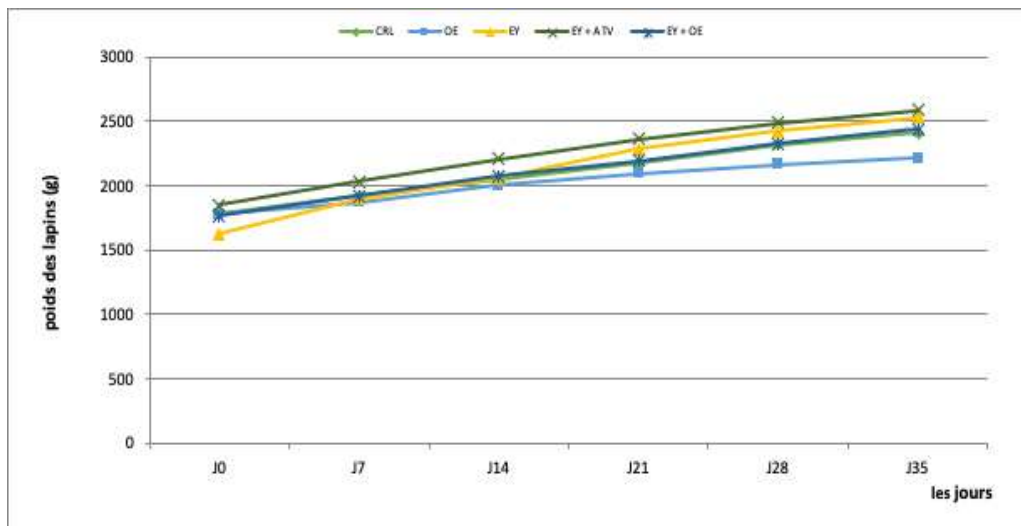


Figure 13. Variations du poids corporel des lapins témoins, dyslipidémiques et traités pendant 45 jours.

CRL : groupe témoin non traité, POE : groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L., EY : groupe gavé par le jaune d'œuf, EY+ATV : groupe gavé par le jaune d'œuf et traité par l'Atorvastatine, EY+POE : groupe gavé par le jaune d'œuf et traité par la poudre d'*Olea europaea* L. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SD, n=5.

Une augmentation non significative du poids corporel a été observée chez les lapins du groupe EY, nourris avec un régime riche en graisses, par rapport au groupe témoin CRL ($2,532 \pm 0,231$ kg contre $2,410 \pm 0,363$ kg).

Cependant, l'ajout de poudre de feuilles d'*Olea europaea* (150 mg/kg) a limité la prise de poids excessive chez les lapins du groupe EY+POE, également nourris avec un régime enrichi en jaune d'œuf.

Par ailleurs, le groupe POE, nourri avec un régime standard et recevant la poudre de feuilles d'*Olea europaea*, a enregistré un poids corporel inférieur à celui des autres groupes.

Le régime riche en graisses est associé à l'apparition de l'obésité par divers mécanismes biologiques. Selon des études, ce type de régime active les voies de signalisation de la résistance à l'insuline dans certains neurones, entraînant une augmentation du poids corporel et une perte de tolérance au glucose, en lien avec une résistance à la leptine (Klößener et al., 2011). Les

jeunes femelles lapines exposées à une alimentation grasse présentent également une augmentation de leur poids corporel, une accumulation accrue d'acides gras et des modifications comportementales par rapport à celles nourries normalement (**Shao et al., 2021**).

En revanche, une alimentation pauvre en glucides et en graisses entraîne une perte de poids et des modifications des indicateurs biochimiques, suggérant que, bien que les lapins puissent tolérer un régime riche en graisses, cela peut ne pas être optimal pour leur santé globale (**Ayodele & Ehidiamen, 2010**).

L'obésité est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, reconnu comme la principale cause de décès prévisible, avec de nombreuses complications telles que la maladie coronaire, le diabète de type 2, l'hypertension et divers cancers, exerçant une pression sur les systèmes de santé (**Wyatt et al., 2006**).

Physiologiquement, l'obésité modifie les fonctions métaboliques, rendant la perte de poids difficile en raison des changements dans la consommation énergétique et les signaux hormonaux, et elle augmente les niveaux de cytokines inflammatoires, contribuant à des comorbidités comme le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (**Lewis & Aldiss, 2022**).

Des recherches indiquent qu'*Olea europaea* possède un fort potentiel pour traiter les problèmes liés à l'obésité, principalement grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. Les feuilles d'olivier sont utilisées pour réduire l'inflammation chez les personnes obèses en modulant la polarisation des macrophages, réduisant les cytokines pro-inflammatoires et stimulant les cytokines anti-inflammatoires, ce qui peut contribuer à atténuer l'inflammation chronique de faible intensité associée à l'obésité (**De Cicco et al., 2020**).

En outre, des études sur la poudre d'olive et ses nanoparticules ont montré une diminution significative du poids corporel et des profils lipidiques chez les rats hyperlipidémiques obèses, suggérant un effet bénéfique pour la gestion de l'obésité (**Abdelbaky et al., 2016**).

4.2. Effet de la poudre des feuilles d'oliviers sur les paramètres lipidiques

Les résultats présentés dans le tableau 6 montrent que la concentration du cholestérol total a augmenté significativement ($p < 0,05$) dans le groupe de lapins nourris au jaune d'œuf ($1,07 \pm 0,306$ g/dL) par rapport aux lapins témoins non traités ($0,49 \pm 0,72$ g/dL).

La concentration de cholestérol total a également augmenté par rapport au groupe de lapins traités avec de la poudre de feuilles d'olivier ($0,67 \pm 0,08$ g/dL). Cependant, les deux groupes nourris avec du jaune d'œuf et traités avec de l'atorvastatine ($0,71 \pm 0,12$ g/dL) ou de la poudre de feuilles d'olivier ($0,76 \pm 0,08$ g/dL) ont montré une diminution significative ($p < 0,05$) par rapport au groupe (EY).

Tableau 6. Effet d'*Olea europaea* L. sur les lipides plasmatiques.

Paramètres	Groupe 1 CRL	Groupe 2 OEP	Groupe 3 EY	Groupe 4 EY+ATV	Groupe 5 EY+OEP
Profil lipidique plasmatique					
TC (mg/dl)	$0,490 \pm 0,724^a$	$0,674 \pm 0,085^a$	$1,076 \pm 0,306^b$	$0,710 \pm 0,123^{a,c}$	$0,760 \pm 0,081^{a,c}$
HDL-c (mg/dl)	$0,272 \pm 0,064^a$	$0,302 \pm 0,031^a$	$0,482 \pm 0,070^b$	$0,353 \pm 0,710^{a,b,c}$	$0,442 \pm 0,058^b$
LDL-c (mg/dl)	$0,266 \pm 0,257^a$	$0,098 \pm 0,054^a$	$0,447 \pm 0,219^{a,b}$	$0,226 \pm 0,057^{a,b}$	$0,248 \pm 0,081^{a,b}$
TG (mg/dl)	$0,704 \pm 0,189^a$	$0,616 \pm 0,096^a$	$0,762 \pm 0,277^a$	$0,662 \pm 0,145^a$	$0,558 \pm 0,228^a$
TCHDL (mg/dl)	$1,912 \pm 0,609^a$	$2,232 \pm 0,166^a$	$2,103 \pm 0,454^a$	$2,019 \pm 0,253^a$	$1,752 \pm 0,356^a$
LDLHDL (mg/dl)	$1,036 \pm 1,101^a$	$0,336 \pm 0,211^a$	$0,895 \pm 0,329^a$	$0,462 \pm 0,166^a$	$0,578 \pm 0,234^a$

TC : cholestérol total, HDL-c : lipoprotéine-cholestérol de haute densité, LDL-c : lipoprotéine-cholestérol de basse densité, TG : triglycérides totaux, TCHDL : cholestérol total / cholestérol HDL, LDL / HDL : lipoprotéine de basse densité / lipoprotéine de haute densité, a-b-c : Si les valeurs (moyenne \pm écart-type, $n = 5$) dans la même ligne ont des lettres différentes, elles sont significativement différentes ($p < 0,05$).

Les résultats révèlent une augmentation significative ($p < 0,05$) des lipoprotéines de haute densité chez les lapins qui ont reçu un régime riche en graisses ($0,482 \pm 0,070$ g/dL) par rapport au groupe témoin ($0,27 \pm 0,06$ g/dL) et au groupe (OEP) ($0,30 \pm 0,03$ g/dL), qui a reçu la poudre des feuilles des feuilles d'olivier. De plus, nous avons observé une diminution significative dans le groupe (EY+ATV) ($0,35 \pm 0,71$ g/dL), traité avec de l'atorvastatine et du jaune d'œuf, par rapport au groupe 5 (EY+OEP), qui a reçu la poudre des feuilles d'olivier et du jaune d'œuf. Cependant, le groupe de lapins nourris avec des feuilles d'olivier (OEP) a montré une certaine diminution ($0,44 \pm 0,05$ g/dL), bien qu'elle ne soit pas significative, par rapport au groupe 3 (EY).

La concentration de lipoprotéine-cholestérol de faible densité a augmenté d'une façon significative ($p \leq 0,05$) dans le groupe (EY) ($0,44 \pm 0,21$ g/dL) par rapport au groupe OEP ($0,09 \pm 0,05$ g/dL) et a augmenté de façon négligeable par rapport au groupe CRL ($0,26 \pm 0,25$ g/dL), qui a reçu un régime standard. En revanche, les groupes (EY+ATV) et (EY+OEP) qui ont tous deux reçus du jaune d'œuf et de l'atorvastatine ou de la poudre de feuilles d'olivier, ont montré une diminution non significative ($p > 0,05$) par rapport au groupe (EY), qui a reçu du jaune d'œuf et une alimentation standard, avec des niveaux respectifs de $0,22 \pm 0,05$ et $0,24 \pm 0,08$ g/dL.

La concentration de triglycérides totaux a augmenté de façon non significative dans le groupe (EY) ($0,76 \pm 0,27$ g/dL) comparativement au groupe (OEP) ($0,61 \pm 0,09$ g/dL) et au groupe (CRL) ($0,70 \pm 0,18$ g/dL). Cependant, le taux de triglycérides a diminué de façon négligeable dans le groupe (EY+ATV) ($0,66 \pm 0,14$ g/dL) et le groupe traité avec de la poudre de feuilles d'olivier (EY+OEP) ($0,55 \pm 0,22$ g/dL) par rapport au groupe (EY).

Les résultats n'ont pas montré d'augmentation significative ($p > 0,05$) du rapport des TC/HDL dans le groupe (EY) ($2,10 \pm 0,45$ g/dL), par rapport au groupe (CRL) ($1,91 \pm 0,60$ g/dL). Cependant, nous n'avons observé aucune diminution significative dans le groupe des lapins du groupe EY+OEP ($1,75 \pm 0,35$ g/dL) et le groupe EY+ATV ($2,01 \pm 0,25$ g/dL), par rapport au groupe (EY). Nous n'avons également détecté aucune augmentation significative du rapport lipoprotéine basse densité vs lipoprotéine haute densité dans le groupe (EY) ($0,89 \pm 0,32$ g/dL), comparé au groupe (OEP) ($0,33 \pm 0,21$ g/dL).

Aucune dérase significative ($p > 0,05$) n'a été enregistrée dans le groupe (EY) par rapport au groupe (CRL) ($1,03 \pm 1,10$ g/dL), de même, nous n'avons trouvé aucune diminution significative ($p > 0,05$) dans le rapport lipoprotéine de faible densité vs lipoprotéine de haute densité dans le groupe (EY+ATV) ($0,46 \pm 0,16$ g/dL) et le groupe (EY+OEP) ($0,57 \pm 0,23$ g/dL), par rapport au groupe (EY).

Les données épidémiologiques mettent en corrélation une consommation élevée d'extraits de plantes avec un risque moindre de plusieurs maladies cardiovasculaires et dégénératives, d'où l'intérêt scientifique croissant pour leurs propriétés thérapeutiques en tant que sources de molécules phytochimiques bénéfiques pour la santé. Plusieurs expériences sur des humains, des souris et des rats ont rapporté que l'extrait de feuilles d'*O. europaea* L. améliorait le profil des lipides plasmatiques. Cependant, à notre connaissance, aucune publication n'a jusqu'à présent fait état de l'activité antihyperlipidémique des feuilles d'*O. europaea* en utilisant un régime riche en graisses et une hypercholestérolémie induite chez les lapins comme animaux modèles.

Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs études précédentes. Par exemple, **Cheurfa et al. (2019)**, ont étudié l'administration d'un extrait aqueux de feuilles d'*O. europaea* cultivées à Chlef, Algérie, sur le cholestérol total sérique, les triglycérides, les lipoprotéines de haute densité, les lipoprotéines de basse densité et les lipoprotéines de très basse densité chez les souris hypercholestérolémies. Les souris traitées avec les extraits ont montré des niveaux plus faibles de cholestérol total, de lipoprotéines de faible densité et de triglycérides. De plus, ils ont signalé que la rutine et la lutéoline étaient naturellement présentes dans les feuilles d'*O. europaea*. Ces substances ont été ancrées contre HMG-CoA réductase, l'enzyme qui limite le métabolisme du cholestérol.

Jang et al. (2008), ont signalé que des composés phénoliques tels que l'acide gallique et l'acide linoléique, ainsi que leurs mélanges, amélioraient le profil lipidique sérique chez les souris dyslipidémiques C57BL/6 en diminuant les triglycérides sériques et le cholestérol lipoprotéique de basse densité.

Hadrich et al. (2016), ont étudié l'effet de l'oleuropéine administrée par voie orale (50 mg/kg) sur la sécrétion d'adiponectine. L'oleuropéine exerce un effet hypocholestérolémique en inhibant le récepteur γ activé par le proliférateur des peroxyosomes, la protéine 1c régulatrice des stérols et l'expression des acides gras synthases. L'équipe a signalé un effet protecteur de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol dérivés des feuilles d'olivier sur les troubles du métabolisme lipidique induits par l'alimentation riche en graisses.

Ces composés phénoliques ont exercé leurs effets hypolipidémiques et hépatoprotecteurs en améliorant le système de défense antioxydant et en bloquant l'expression des protéines impliquées dans l'inflammation et les dommages au foie (**Fki et al., 2020**).

4.3. Étude anatomopathologique

4.3.1. Influence de la poudre de feuilles d'oliviers sur les indices organo-somatiques (IOS)

On utilise l'Indice Organo-Somatique (IOS) pour évaluer la santé et la condition physique de certains animaux en évaluant le poids relatif de certains organes par rapport au poids corporel (**Ogamba et al., 2014**).

Le poids relatif des organes constitue un indicateur important pour comprendre différentes maladies, car des différences par rapport aux normes organiques peuvent fournir des informations cruciales sur les processus pathologiques (**Bell et al., 2022**).

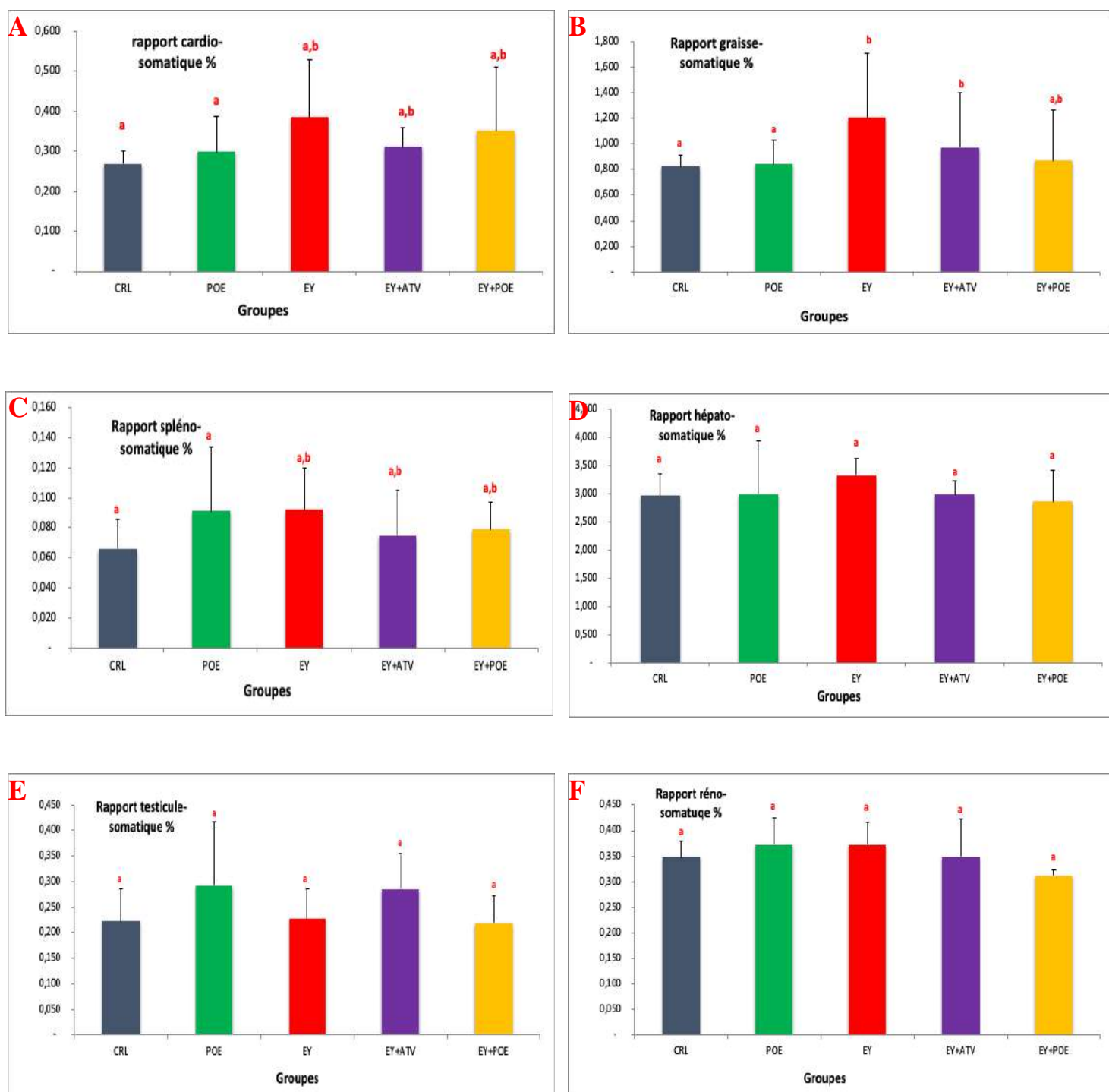


Figure 14. Variations des indices organo-somatiques chez les lapins témoins, dyslipidémiques et traités pendant 45 jours.

CRL : groupe témoin non traité, POE : groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L., EY : groupe gavé par le jaune d'œuf, EY+ATV : groupe gavé par le jaune d'œuf et traité par l'Atorvastatine, EY+POE : groupe gavé par le jaune d'œuf et traité par la poudre d'*Olea europaea* L. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SD, n=5.

Si IOS est élevé par rapport à celui du lot contrôle, cela montre qu'il existe une hypertrophie de l'organe en question.

Les résultats montrent une augmentation significative de l'indice cardio-somatique (Fig. 14 A), atteignant 42,75 %, dans le groupe ayant reçu un régime riche en matières grasses, comparé au groupe nourri uniquement avec un régime standard. En revanche, une diminution non significative de cet indice a été observée, de l'ordre de -8,85 % dans le groupe traité avec de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* et recevant du jaune d'œuf, par rapport au groupe hyperlipidémique.

Les résultats révèlent également une augmentation significative de l'indice grasse-somatique (Fig. 14 B), atteignant 46,29 %, dans le groupe ayant reçu un régime riche en matières grasses, par rapport au groupe nourri uniquement avec un régime standard. En revanche, une diminution significative de cet indice, de l'ordre de -27,65 %, a été observée dans le groupe traité avec de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* et recevant du jaune d'œuf, comparé au groupe hyperlipidémique.

Pour l'indice spléno-somatique, une augmentation significative de 39,39 % a été enregistrée dans le groupe ayant reçu un régime riche en matières grasses (Fig. 14 C), comparé au groupe témoin CRL. En revanche, une diminution non significative de cet indice, de l'ordre de - 14,13 %, a été observée dans le groupe traité avec de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* et recevant du jaune d'œuf, par rapport au groupe hyperlipidémique.

De plus, nos résultats indiquent une augmentation non significative ($P > 0,05$) des indices hépato-somatique, testiculo-somatique et réno-somatique dans le groupe hyperlipidémique EY, comparé au groupe témoin CRL. Une amélioration non significative de ces indices a également été observée dans le groupe traité avec de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* et recevant du jaune d'œuf, par rapport au groupe soumis uniquement à un régime riche en matières grasses.

Le lien entre une alimentation riche en graisses et l'indice de masse corporelle relative est significatif, comme le démontrent de nombreuses études. Selon des recherches, un régime hypergras entraîne une augmentation des poids et des organes, notamment le foie, le cœur et la rate, en raison de l'accumulation de graisse et des anomalies structurelles.

Par exemple, une étude a révélé que les jeunes mâles de rats alimentés par un régime riche en graisse ont présenté des poids organiques plus élevés des différents organes, à l'exception du thymus, par rapport à ceux qui étaient sur une alimentation normale (**Perić Kačarević et al., 2014**).

Une autre étude a révélé que les rats alimentés par un régime hypergras ont connu des augmentations significatives de leur poids corporel et les poids relatifs des organes, tels que le foie et les reins, cependant en observant une diminution du poids de certains organes tels que l'épididyme (**de Moura e Dias et al., 2021**).

Dans les modèles expérimentaux de régimes riches en glucides et en lipides, l'extrait de feuille d'olivier favorise le maintien d'une masse organique équilibrée (**Poudyal et al., 2010**).

Les polyphénols d'olive ont été identifiés comme des agents capables de diminuer la masse de graisse viscérale et d'améliorer le profil lipidique. Ces effets pourraient, de manière indirecte, moduler la masse des organes en limitant le stockage lipidique au niveau d'organes tels que le foie. (**Saibandith et al., 2017**).

Il a été démontré que les polyphénols d'olive améliorent les marqueurs du syndrome métabolique, comme le métabolisme du glucose et la pression artérielle, ce qui pourrait potentiellement influencer le poids des organes en réduisant la graisse viscérale et en améliorant la santé métabolique globale (**Saibandith et al., 2017**).

4.3.2. Analyse des coupes histologiques

La (Fig. 15) illustre les résultats de l'étude histopathologique.

Les caractéristiques morphologiques du foie dans le groupe témoin CRL ont montré une architecture normale des hépatocytes (Fig. 15 A). L'histologie des lapins qui ont reçu un régime standard avec des feuilles d'olivier a également démontré une architecture normale des hépatocytes (Fig. 15 B).

L'observation microscopique du foie obtenu chez les lapins ayant reçu un régime hyperlipidique, le groupe (EY) a révélé des changements dans l'architecture tissulaire, notamment des dépôts de stéatose, des ballonnements et une nécrose cellulaire (Fig. 15 C).

Cependant, l'architecture histopathologique des coupes hépatiques obtenues à partir des lapins traités avec les feuilles d'olivier (Fig. 15 D) et l'atorvastatine, le groupe de référence, (Fig. 15 E), n'a montré aucun changement histologique par rapport au groupe EY.

L'incidence croissante de certaines maladies chroniques, y compris l'hyperlipidémie, a sensibilisé à l'importance de l'alimentation. De nombreuses études ont montré que les animaux nourris avec des aliments riches en matières grasses et en cholestérol développaient des maladies hépatiques non alcooliques. Cette pathologie est caractérisée par la stéatose, la nécroinflammation, le gonflement et la fibrose.

Guex et al. (2018), ont signalé que l'administration par voie orale de l'extrait éthanoliques des feuilles d'olivier n'a induit aucune modification de l'histopathologie, du profil

biochimique et des paramètres hématologiques après des doses uniques ou répétées dans un modèle de rat.

Selon **Taamalli et al. (2020)**, l'atteinte des tissus hépatiques correspond assez bien au contenu biochimique. Ils ont expliqué les potentiels hépatoprotecteurs par les teneurs phénoliques élevées qui ont pu réduire les troubles inflammatoires et oxydants dans les cellules hépatiques.

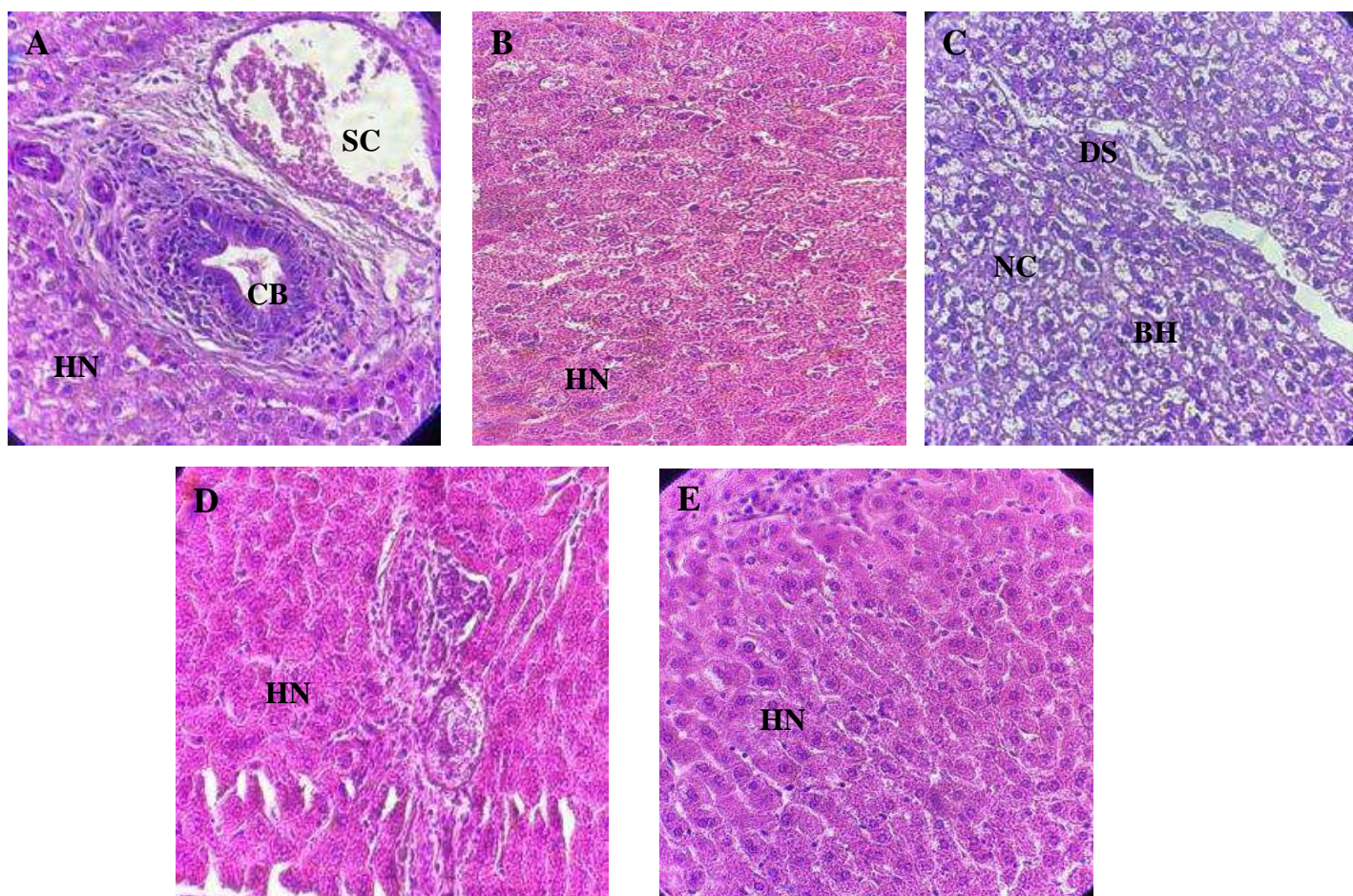


Figure 15. Microscopie optique de tissus du foie de lapin teints à l'hématoxyline et à l'éosine (x400).

A : Groupe CRL ; régime standard (HN : hépatocytes normaux, CB : canal biliaire, SC : sang capillaire), B : Groupe OEP ; feuilles d'olivier (HN : hépatocytes normaux), C : Groupe EY ; régime standard et jaune (BH : ballonisation d'hépatocytes, DS : dépôt de stéatose, NC : nécrose cellulaire), D : Groupe EY+ATV ; régime standard et jaune d'oeuf (HN : hépatocytes normaux), E : Groupe EY+OEP ; feuilles d'olivier et jaune d'oeuf (HN : hépatocytes normaux).

Jemai et al. (2008), ont évalué le potentiel hépatoprotecteur de l'oleuropéine à 16 mg/kg contre l'hépatotoxicité induite par le cadmium chez la souris. L'oleuropéine administrée par voie orale a permis de restaurer de façon significative des biomarqueurs de lésions hépatiques tels que l'alanine transaminase, l'aspartate transaminase, le lactate déshydrogénase et la phosphatase alcaline, par rapport aux animaux qui ont reçu du cadmium seul. Les tests histologiques et immunohistochimiques ont montré une suppression significative des scores d'inflammation, ainsi que des dommages oxydatifs induits par le cadmium dans les tissus hépatiques. Les rats prétraités avec des extraits de feuilles d'olivier ont montré moins de dommages oxydatifs dans les parties ischémiques et non ischémiques du foie, ainsi qu'une amélioration significative des troubles physiologiques et histopathologiques.

Le mécanisme prédominant de l'action hépatoprotectrice est dû au potentiel antioxydant élevé et à la capacité de piéger les radicaux libres (**Mustafa Uyanoğlu, 2021**).

Vidičević et al. (2020), ont étudié les mécanismes de protection de l'extrait sec de feuilles d'olivier chez des rats hépatotoxiques traités au tétrachlorure de carbone (CCl₄). Le traitement simultané avec CCl₄ et l'extrait d'*O. europaea* réduit de manière significative l'expression de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) et inhibe l'expression de la protéine LC3-II, impliquée dans l'autophagie, par rapport au groupe témoin.

Omagari et al. (2010), ont confirmé l'effet protecteur de l'oleuropéine en montrant une réduction de l'expression de nombreux gènes hépatiques impliqués dans la production d'espèces réactives de l'oxygène ainsi que dans la régulation du métabolisme du cholestérol et des lipides. Ces effets sont dus aux propriétés antioxydantes, qui permettent aux antioxydants d'agir comme agents réducteurs en donnant de l'hydrogène, en éteignant l'oxygène singulet ou en agissant comme chélateurs pour piéger les radicaux libres.

5. Conclusion

Les lapins soumis à un régime riche en matières grasses ont présenté une augmentation non significative du poids corporel, de l'indice hépatosomatique et de l'indice graisse-somatique. En revanche, le traitement par la poudre de feuilles d'*Olea europaea* a permis de stabiliser ces paramètres comparativement au groupe témoin. Ce traitement a également amélioré le profil lipidique en réduisant le cholestérol total (CT), le LDL-C, les triglycérides (TG), ainsi que les ratios CT/HDL-C et LDL-C/HDL-C.

L'observation microscopique du foie des lapins ayant reçu le régime hyperlipidique (groupe EY) a révélé des altérations tissulaires, avec des dépôts de stéatose et des signes de nécrose ballonnée et cellulaire. En revanche, les coupes hépatiques des lapins traités avec la

poudre de feuilles *d'Olea europaea* L. n'ont montré aucune lésion, contrairement au groupe ayant seulement reçu le régime riche en graisses.

Enfin, le traitement à la poudre de feuilles *d'Olea europaea* L. a entraîné une diminution significative ($p < 0,05$) du profil lipidique et a amélioré la fonction hépatique par rapport au groupe témoin.

Chapitre 3. Évaluation de l'activité détoxifiante des feuilles d'*Olea europaea* L. : Étude expérimentale chez le lapin.

1. Introduction

L'étude de l'activité de détoxification inclut diverses méthodologies et applications, allant des pratiques traditionnelles aux processus chimiques avancés. Les recherches sur ces activités visent à améliorer l'efficacité des plantes médicinales contre les composés chimiques et les polluants environnementaux. Il a été démontré qu'une combinaison de flavonoïdes possède des propriétés efficaces de chélation des métaux lourds et un fort pouvoir antioxydant, renforçant ainsi le processus de détoxification (Adhikari et al., 2018).

Le contenu bioactif des feuilles d'*Olea europaea* a fait l'objet d'une attention particulière en raison de ses avantages potentiels pour la santé, notamment en matière de détoxification. Les recherches montrent que les feuilles d'olivier sont riches en composés phénoliques, en flavonoïdes et en antioxydants, contribuant ainsi à la prévention contre la toxicité induite par le plomb (Chaji et al., 2024).

2. Présentation du cadre de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets toxicologiques de l'acétate de plomb chez le lapin et d'analyser l'effet préventif de l'extrait de feuilles d'*Olea europaea* L. La recherche a été menée dans l'animalerie du département des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV) de la faculté des Sciences de l'Université du 20 Août 1955 de Skikda.

3. Matériel et méthodes

3.1. Matériel végétal

L'expérimentation a été réalisée sur des feuilles d'olivier : *Olea europaea* L. En février 2022, nous avons collecté 500 g de feuilles d'olivier dans la région de Sidi Mezghiche (Skikda). Nous avons choisi la variété Hamri, qui est précoce, résistante au froid et à la sécheresse, avec une floraison précoce et d'intensité moyenne. La plante a été identifiée par le docteur Laib Messaoud, du département des Sciences Agronomiques de l'Université de Skikda.

Les feuilles d'olivier fraîchement collectées ont été apportées au laboratoire, où elles ont été lavées à l'eau pour enlever la poussière, puis étalées et séchées sur un filet à l'air libre, à l'abri du soleil, et à température ambiante dans un endroit sec, ventilé et ombragé pendant 15 jours. Ensuite, elles ont été séchées à une température de 40 °C dans une étuve pendant 48 heures. Après cela, elles ont été broyées avec un broyeur électrique pour obtenir une fine poudre

qui a été tamisée (particules de 0,2 mm). La poudre a été conservée dans un flacon en verre à température ambiante jusqu'à son utilisation.

3.2. Matériel animal

L'étude a inclus 25 lapins mâles adultes en bonne santé (*Oryctolagus cuniculus*) de souche synthétique, dont le poids variait entre 1200 g et 1650 g au début de l'expérience. Ces animaux ont été fournis par un fournisseur privé de la région d'El Hamma Bouziane, Constantine. Ils ont été placés dans des cages en acier inoxydable, cinq lapins par cage, avec un accès libre à l'eau et à une alimentation standard. Les animaux ont été maintenus dans des conditions normales (température de 20 à 22 °C et éclairage naturel). Pendant toute la durée de l'expérience, la litière a été changée tous les trois jours.

3.3. Produits chimiques

Les produits employés lors de cette expérience comprenaient :

- L'acétate de plomb [$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$], un cristal incolore et soluble dans l'eau, ainsi que l'eau distillée tous les deux récupérés du laboratoire du département des sciences agronomiques de l'université de Skikda.
- Zanitra® (lot : 652, date de fabrication : décembre 2021, date d'expiration : décembre 2023), fourni par un pharmacien à Skikda, c'est le nom commercial de la vitamine B9 produite par SAIDAL, son principe actif est l'acide folique à une dose de 5 mg.

3.4. Protocole expérimental

3.4.1. Préparation et traitement des lapins

Après 10 jours d'adaptation, les lapins ont été répartis de manière aléatoire en 5 groupes de 5 lapins chacun.

- Groupe 1 (CRL) : Groupe témoin négatif ; les animaux de ce groupe n'ont reçu aucun traitement.

- Groupe 2 (POE) : Les animaux ont reçu de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. à une dose de 150 mg/kg de poids vif, administrée dans de l'eau distillée (**Zakri, 2016**).

- Groupe 3 (PB) : Groupe témoin positif ; ces lapins ont été exposés à l'acétate de plomb dissous dans de l'eau distillée à une dose de 30 mg/kg de poids vif, administrée par voie orale (**Taha et al., 2019**).

- Groupe 4 (PB+ZAN) : Les animaux ont été intoxiqués avec de l'acétate de plomb, de la même manière que ceux du groupe (PB). Ensuite, ils ont été traités avec de l'acide folique (Zanitra®) à une dose de 1 mg/kg de poids vif. (Shukla et al., 2009).

- Groupe 5 (PB+POE) : Les animaux ont reçu de la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. comme le groupe POE, puis ont été intoxiqués avec de l'acétate de plomb, comme le groupe (PB).

La poudre de la plante a été administrée 30 minutes avant l'intoxication par l'acétate de plomb, chaque jour pendant 30 jours. Les trois produits ont été administrés à l'aide d'une sonde gastrique

3.4.2. État clinique des animaux

Chaque jour, pendant toute la durée de l'expérience, l'état général des animaux (comportement, appétit, état des muqueuses, état des déjections) a été vérifié. Au début de chaque semaine, un examen clinique a été réalisé, incluant la mesure du rythme cardiaque, des mouvements respiratoires et de la température rectale (thermomètre modèle KD101, lot 161105). De plus, le poids corporel des animaux a été mesuré à l'aide d'une balance de cuisine.

3.4.3. Étude hémato-biochimique

À la fin de l'expérience (30^e jour), des prélèvements sanguins ont été effectués dans la veine marginale de l'oreille de chaque lapin des différents groupes (un tube EDTA et une autre héparine). Ensuite, des analyses hématologiques et biochimiques ont été réalisées au laboratoire de biochimie Abderrazak Bouhara, ainsi qu'au laboratoire de Sonatrach.

3.4.3.1. Paramètres hématologiques

Un automate d'hématologie (Mindray BC-5380) a été utilisé pour mesurer les paramètres hématologiques suivants : le nombre de globules rouges (GR), l'hémoglobine (HB), l'hématocrite (HT), le nombre de globules blancs (NGB), les plaquettes, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

3.4.3.2. Paramètres biochimiques

Les données biochimiques ont été obtenues à l'aide d'un automate (Mindray BS-200). Les paramètres mesurés comprenaient la glycémie à jeun (Gly), la glutamate-oxaloacétate-transaminase (TGO), la glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).

3.4.4. Étude histologique

Pour l'analyse histologique, les reins ont été fixés dans une solution de formol à 10 %. Les coupes histologiques ont été réalisées au service d'anatomopathologie de l'hôpital de Skikda. L'examen a été effectué à l'aide d'un microscope optique (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Allemagne), en suivant la méthode décrite par **Martoja et Pierson (1967)**. Cette méthode inclut les étapes suivantes : fixation, déshydratation, inclusion, réalisation des blocs, confection des coupes, ainsi que la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

3.4.5. Étude statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm écart-type (Moyenne \pm SD). Les données des cinq groupes ont été analysées en utilisant une analyse de variance (ANOVA à un facteur), suivie du test de Tukey. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics, version 25. Les différences ont été considérées comme :

- Non significatives : lorsque $P > 0.05$
- Significatives : lorsque $P \leq 0,05$.
- Hautement significatives : lorsque $P \leq 0,01$.
- Très hautement significatives : lorsque $P \leq 0,001$.

4. Résultats et discussion

4.1. États cliniques et poids corporel des lapins

Au cours de l'expérimentation, aucun décès n'a été signalé dans les cinq groupes. Tous les animaux ont présenté une fréquence cardiaque, une activité respiratoire et une température rectale conformes aux normes.

Les lapins ont présenté une consommation d'eau normale, un appétit et un comportement normaux, à l'exception du groupe intoxiqué par l'acétate de plomb (PB), où une diminution de l'appétit et un manque de vivacité ont été observés.

Dans tous les groupes de lapins, le poids corporel a progressivement augmenté tout au long de la période expérimentale.

Les effets de l'intoxication au plomb sur les systèmes physiologiques sont importants, ce qui peut entraîner différents problèmes de santé. Plusieurs processus biologiques sont perturbés par l'exposition chronique au plomb, tels que le stress oxydatif, la régulation hormonale et la fonction immunitaire, ce qui peut entraîner des conséquences sanitaires graves.

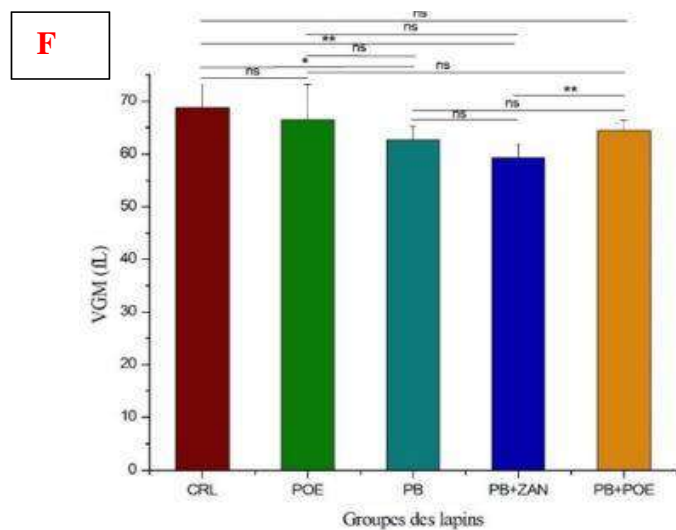
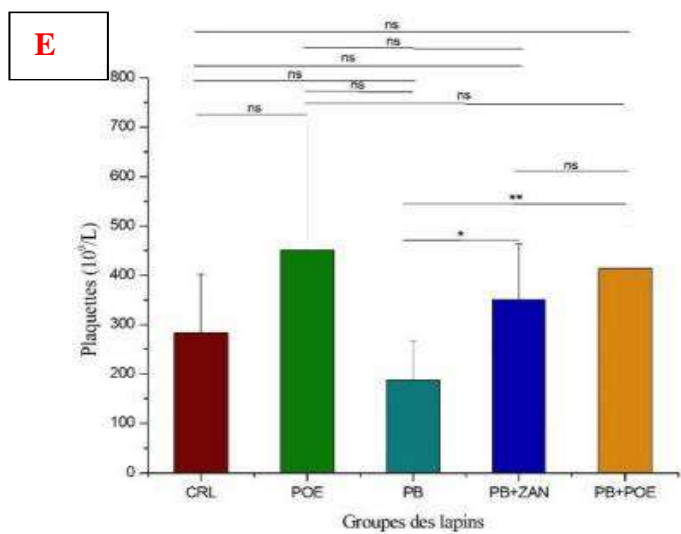
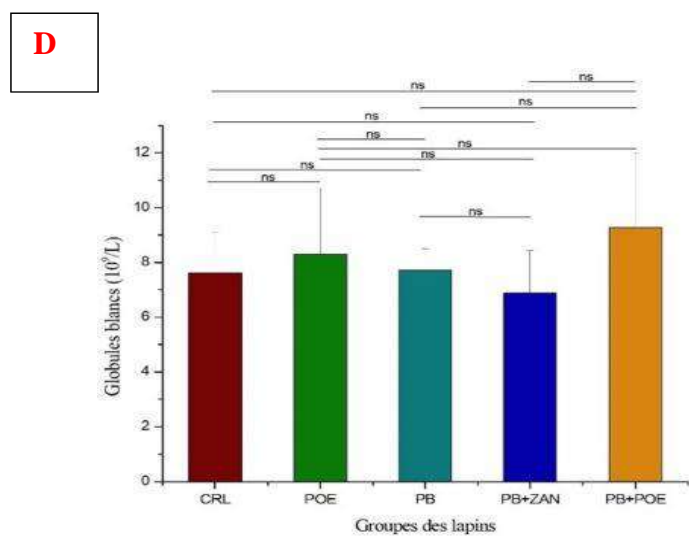
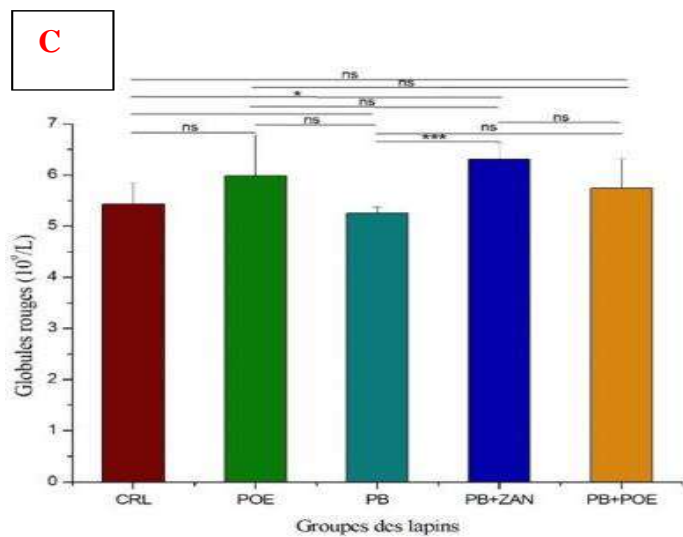
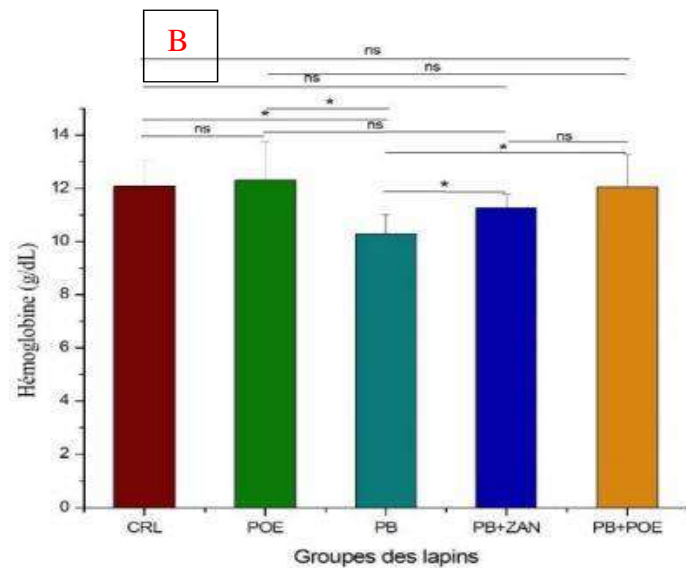
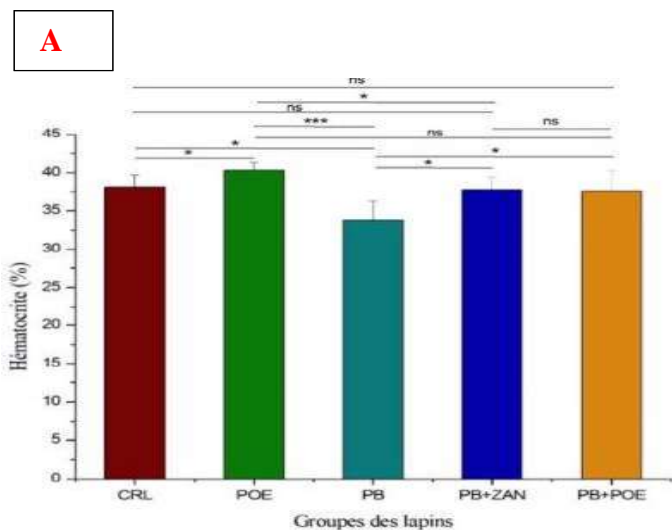
Le saturnisme influence considérablement le poids corporel, notamment chez les organismes en pleine croissance. Selon des études, l'exposition au plomb peut provoquer un retard de croissance significatif et une diminution du poids (**Daoud, 2024**).

Une autre étude a montré que l'appétit a été influencée par l'exposition au plomb, mais n'a pas eu d'effet significatif sur le poids corporel des rats traités (**Amin et al., 1993**).

Nos résultats obtenus dans cette étude ont démontré que l'intoxication par l'acétate de plomb à une dose de 30mg/kg n'a pas perturbé significativement la croissance des lapins.

4.2. Résultats hématologiques

Les résultats présentés dans la Figure 16A montrent une diminution significative ($P \leq 0,05$) du pourcentage d'hématocrite chez les lapins intoxiqués par le plomb (PB) et une augmentation significative chez ceux ayant reçu la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. (POE) par rapport au témoin négatif (CRL). De plus, par rapport au groupe (PB), une augmentation significative de l'hématocrite est observée dans les groupes intoxiqués par le plomb et traités avec de l'acide folique (PB+ZAN) ainsi que dans ceux traités avec la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. (PB+POE). Enfin, une diminution très significative ($P < 0,001$) est observée dans le groupe (PB), ainsi qu'une diminution significative dans le groupe (PB+ZAN) par rapport au groupe (POE).



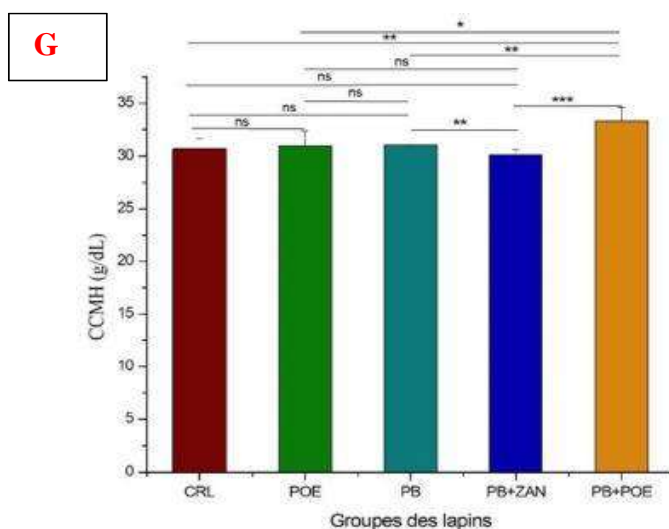


Figure 16. Variations du bilan hématologique chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours.

CRL : groupe témoin non traité ; POE : groupe qui a reçu la poudre d'*Olea europaea* L. PB : groupe intoxiqué par le plomb ; PB+ZAN : groupe intoxiqué par l'acétate de plomb et traité par l'acide folique ; PB+POE : groupe intoxiqué par le Pb et traité par la poudre d'*Olea europaea* L. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5. Ns = non significatifs : $P > 0,05$; * = Différence significative : $P \leq 0,05$; *** = Différence très hautement significative : $P \leq 0,001$.

Les résultats présentés dans l'histogramme de la Figure 16B montrent les différentes valeurs d'hémoglobine pour chaque groupe de lapins, avec les valeurs du groupe témoin (CRL) considérées comme des normes. Le groupe intoxiqué par le plomb (PB) a montré une réduction significative par rapport au groupe témoin (CRL) ($p = 0,030$). Les deux groupes intoxiqués par le plomb et traités respectivement avec de l'acide folique (PB+ZAN) ou la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. (PB+POE) ont présenté une augmentation significative par rapport au groupe (PB). Toutefois, l'analyse comparative entre ces deux groupes (PB+ZAN et PB+POE) n'a révélé aucune différence significative

Les résultats présentés dans la Figure 16C montrent une diminution non significative du nombre de globules rouges dans le groupe (PB) par rapport au groupe témoin (CRL). Le groupe (PB+ZAN) a entraîné une augmentation significative par rapport aux groupes (PB) et (CRL). Le groupe (PB+POE) a enregistré une augmentation, mais cette différence n'a pas été significative par rapport aux groupes (PB) et (CRL).

L'étude comparative du nombre de globules blancs entre le groupe (PB) et le groupe témoin (CRL), ainsi qu'entre le groupe (PB) et le groupe (PB+ZAN), n'a révélé aucune différence significative. Les groupes (POE) et (PB+POE) ont montré une élévation, mais cette différence n'a pas été significative par rapport aux autres groupes (Fig. 19D)

Les résultats ont montré une diminution non significative de la concentration des plaquettes dans le groupe (PB) par rapport aux groupes (CRL) et (POE). Les deux groupes traités, (PB+ZAN) et (PB+POE), ont présenté une augmentation significative par rapport au groupe (PB). En revanche, la comparaison entre ces deux groupes n'a pas montré de différence significative (Fig. 16E).

Les résultats présentés dans la Figure 16F indiquent une diminution significative de la concentration du VGM ($P < 0,05$) dans le groupe (PB) par rapport au groupe (CRL). De plus, dans le groupe intoxiqué par l'acétate de plomb et traité avec de l'acide folique (PB+ZAN), une diminution hautement significative ($P < 0,01$) par rapport au groupe (CRL) a été observée. Le groupe (PB+POE) a montré une élévation significative par rapport au groupe (PB+ZAN).

Les résultats présentés dans la Figure 16G, représentant les différentes valeurs de CCMH, n'ont montré aucune différence significative entre les groupes (CRL), (POE) et (PB). Cependant, le groupe (PB+ZAN) a enregistré une diminution significative par rapport au groupe (PB). Le groupe (PB+POE) a montré une augmentation significative par rapport aux autres groupes (CRL), (PB), (POE) et (PB+ZAN).

Les résultats obtenus dans cette étude ont démontré que l'intoxication par l'acétate du plomb à une dose de 30mg/kg a provoqué une diminution significative de l'hémoglobine entraînant une anémie normocytaire normochrome chez le groupe témoin positif (PB).

Les risques sanitaires du saturnisme sont considérables pour différentes populations, en particulier pour les enfants, les femmes enceintes et les adultes. Les problèmes de santé aigus et chroniques sont causés par la présence du plomb dans l'environnement, principalement en raison des activités humaines, ce qui nécessite des interventions urgentes en santé publique (Mirzaei et al., 2018).

Des recherches expérimentales menées sur des souris ont montré une nette diminution des taux d'hémoglobine avec une exposition prolongée au plomb, les valeurs passant de 12,82 g/dl dans le groupe témoin à 7,54 g/dl dans les groupes fortement exposés, classant ainsi ces derniers comme anémiques (Kodariah et al., 2023). L'exposition au plomb entraîne une diminution du nombre d'érythrocytes, des taux d'hémoglobine et du volume globulaire moyen,

tandis que le nombre total de leucocytes augmente souvent en raison des effets toxiques sur la leucopoïèse (Alwaleedi, 2016).

Une autre étude a révélé que l'exposition chronique au plomb peut également provoquer une anémie hémolytique, où les globules rouges sont détruits plus rapidement qu'ils ne peuvent être produits (Ray, 2016).

Al-Tubaikh (2010), montre que l'exposition au plomb altère la biosynthèse hémique et favorise la destruction des cellules sanguines, entraînant ainsi une anémie microcytaire hypochrome, comme observé dans les études chez l'homme et chez l'animal. Cette anémie pourrait être due à l'accumulation d'acide delta-aminolévulinique et de nucléotides pyrimidines, qui sont toxiques pour les érythrocytes. De plus, le plomb inhibe l'incorporation du fer dans l'hémoglobine (Asati et al., 2022).

Dans le groupe traité par Zanitra®, un anti-anémique (PB+ZAN), les troubles hématologiques ont été corrigés par l'administration de l'acide folique, principal constituant de ce médicament. Une étude de dépistage et de traitement utilisant le fer et l'acide folique a montré une réduction considérable de la prévalence de l'anémie, passant de 69,6 % à 29,8 % sur une période de 90 jours chez les jeunes femmes, avec des effets bénéfiques maintenus pendant un an (Maitri et al., 2022).

Une étude a rapporté que l'extrait aqueux de feuilles d'olivier a considérablement augmenté le nombre de globules rouges, l'hématocrite et l'hémoglobine chez les souris, ainsi que chez un petit groupe de volontaires humains en bonne santé, après une intervention de 8 semaines (Kondo et al., 2023a).

Les polyphénols éliminent les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par l'exposition au plomb, réduisant ainsi le stress oxydatif (Wang et al., 2016)

Les polyphénols peuvent également former des complexes stables avec le Pb, ce qui facilite son excrétion et réduit sa biodisponibilité dans l'organisme (Li et al., 2020).

4.3. Résultats biochimiques

L'intoxication au plomb entraîne des conséquences biochimiques profondes qui perturbent divers mécanismes physiologiques dans différents systèmes organiques. Elle se manifeste principalement par le stress oxydatif, l'inhibition des enzymes et les dommages cellulaires, ayant des répercussions significatives sur la santé (Singh et al., 2018).

La figure 17 illustre les variations du bilan biochimique chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours.

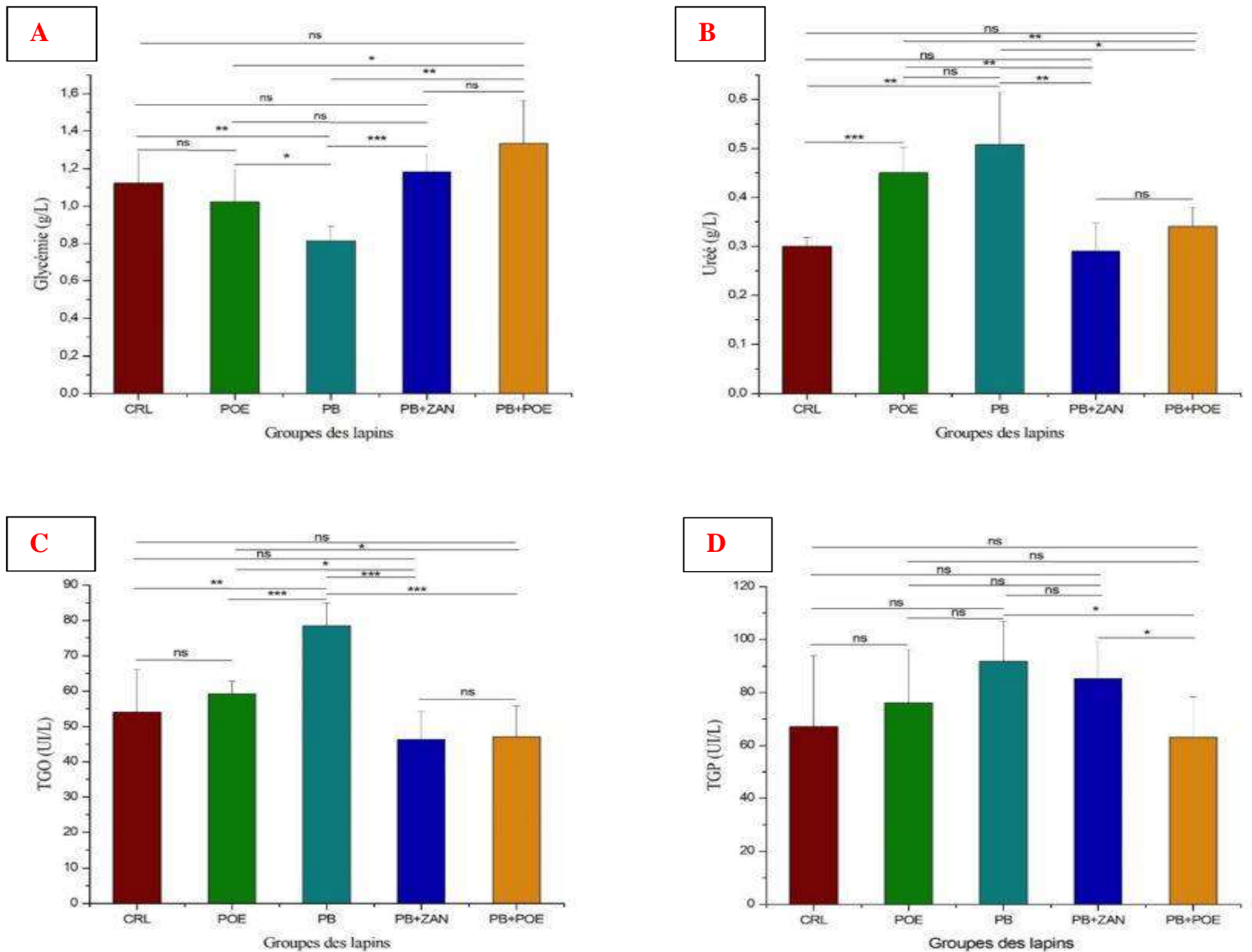


Figure 17. Variations du bilan biochimique chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours.

CRL : groupe témoin non traité ; POE : groupe qui a reçu la poudre d'*Olea europaea* L. PB : groupe intoxiqué par le plomb ; PB+ZAN : groupe intoxiqué par l'acétate de plomb et traité par l'acide folique ; PB+POE : groupe intoxiqué par le Pb et traité par la poudre d'*Olea europaea* L.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5. Ns = non significatifs : $P > 0.05$; * = Différence significative : $P \leq 0,05$; *** = Différence très hautement significative : $P \leq 0,00$

Les résultats du dosage de la glycémie (Fig. 17A) montrent une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) chez le groupe témoin positif (PB) par rapport au groupe témoin négatif (CRL) ainsi qu'au groupe (POE). Une augmentation très significative ($P \leq 0,001$) a été observée dans le groupe (PB+ZAN) par rapport au groupe intoxiqué par le plomb. De même, une augmentation significative a été notée dans le groupe (PB+POE) par rapport aux groupes (PB) et (POE).

Pour évaluer la fonction rénale, nous avons basé l'analyse sur les résultats du dosage de l'urée (Fig. 17B). Les résultats montrent une augmentation significative de l'urée dans les groupes (PB) ($P \leq 0,01$) et (POE) ($P \leq 0,001$) par rapport au groupe (CRL). Le groupe (PB+ZAN) a présenté une diminution significative par rapport aux groupes (PB) et (POE). Enfin, le groupe (PB+POE) a montré une diminution significative par rapport aux groupes (PB) et (POE), mais cette diminution n'était pas significative par rapport au groupe (CRL).

Les résultats de la (Fig. 17C), représentant les variations de l'activité enzymatique de la TGO chez les différents groupes, montrent une élévation hautement significative chez le groupe (PB) par rapport aux groupes (POE) et au témoin négatif (CRL). Les groupes (PB+POE) et (PB+ZAN) ont présenté une diminution significative par rapport aux groupes (PB) et (POE), bien que cette diminution ne soit pas significative par rapport au groupe (CRL).

La (Fig. 17D), représentant les variations de l'activité enzymatique de la TGP chez les différents groupes, a montré une augmentation non significative chez le témoin positif (PB) par rapport au témoin négatif (CRL). Le groupe (PB+ZAN) a enregistré une élévation, bien que non significative, par rapport aux autres groupes (PB, CRL et POE). En revanche, le groupe (PB+POE) a présenté une diminution significative ($P < 0,05$) par rapport aux groupes (PB+ZAN) et (PB), ainsi qu'une diminution non significative par rapport aux groupes (CRL) et (POE).

Nos résultats sont en accord avec certaines études menées sur des lapins exposés à l'acétate de plomb à une dose de 70 mg/kg de poids vif. Ces études ont révélé des taux élevés d'enzymes hépatiques (TGO, TGP) ainsi qu'une augmentation du taux d'urée, indiquant un dysfonctionnement hépatique et une possible insuffisance rénale (**Taha et al., 2019**).

Des études histologiques menées chez des rats exposés au plomb ont révélé des lésions rénales importantes, accompagnées d'une élévation des taux plasmatiques de créatinine et d'urée. Ces observations mettent en évidence l'impact toxique du plomb sur la structure et la fonction rénales (**Fatoki et al., 2022**). Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres études montrant que l'exposition au plomb induit une élévation des activités des enzymes hépatiques,

telles que l'alanine aminotransférase (TGP), l'aspartate aminotransférase (TGO) et la phosphatase alcaline (ALP), dans divers modèles animaux. Par exemple, une étude réalisée sur des rats Wistar a révélé une augmentation significative des niveaux d'ALT et d'AST après une administration d'acétate de plomb à une dose de 0,2 mg/kg pendant 28 jours, comparativement au groupe témoin non exposé (**Ajibade, 2021**).

Inversement, d'autres travaux rapportent que l'administration chronique d'acétate de plomb chez les lapins n'a pas entraîné de modifications significatives des taux plasmatiques d'urée et de créatinine, ce qui laisse supposer que la filtration glomérulaire peut rester intacte malgré des altérations structurelles. (**Falke & Zwennis, 1990**).

Le plomb a causé des perturbations biochimiques, comprennent une diminution de l'activité des enzymes du métabolisme énergétique et une augmentation du stress oxydatif, ce qui perturbe la peroxydation lipidique et l'intégrité de la membrane (**Ajibade, 2021**).

Des études menées sur des rats mâles Wistar ont montré que l'augmentation des enzymes hépatiques (TGO et TGP) due à l'exposition au plomb est liée à une hausse des marqueurs du stress oxydatif, tels que le malondialdéhyde (MDA), et à une baisse des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (**Ilesanmi et al., 2022**).

Dans notre étude, le traitement avec la poudre de feuilles d'olivier a amélioré les paramètres (GLY, Urée, TGO et TGP), en comparaison avec le groupe témoin positif intoxiqué par le plomb.

Les mécanismes de protection de l'extrait de feuilles d'olivier incluent des effets anti-apoptotiques, l'inhibition des voies inflammatoires et la chélation des ions de plomb, réduisant ainsi collectivement l'accumulation de plomb dans les tissus (**Seddik et al., 2011**).

Les polyphénols de feuilles d'olivier réduisent considérablement les marqueurs du stress oxydatif, comme le malondialdéhyde (MDA), et améliorent l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, GPX). Cette réduction du stress oxydatif peut entraîner une amélioration de la fonction hépatique, comme l'indiquent les niveaux plus faibles de TGO et de TGP chez les lapins traités (**Giacometti & Grubić-Kezele, 2020**).

4.4. Analyse des coupes histologiques

La (Fig.18) illustre les résultats des études histopathologiques du rein chez les lapins témoins, intoxiqués par le plomb (PB) et traités pendant 30 jours. Les effets secondaires du plomb sur la fonction rénale sont considérables, contribuant à la fois aux lésions rénales aiguës et chroniques. Selon les études, même de faibles quantités de plomb peuvent causer une

congestion rénale et des hémorragies interstitielles, comme on l'a observé chez les rats et les lapins (Dominika et al., 2022).

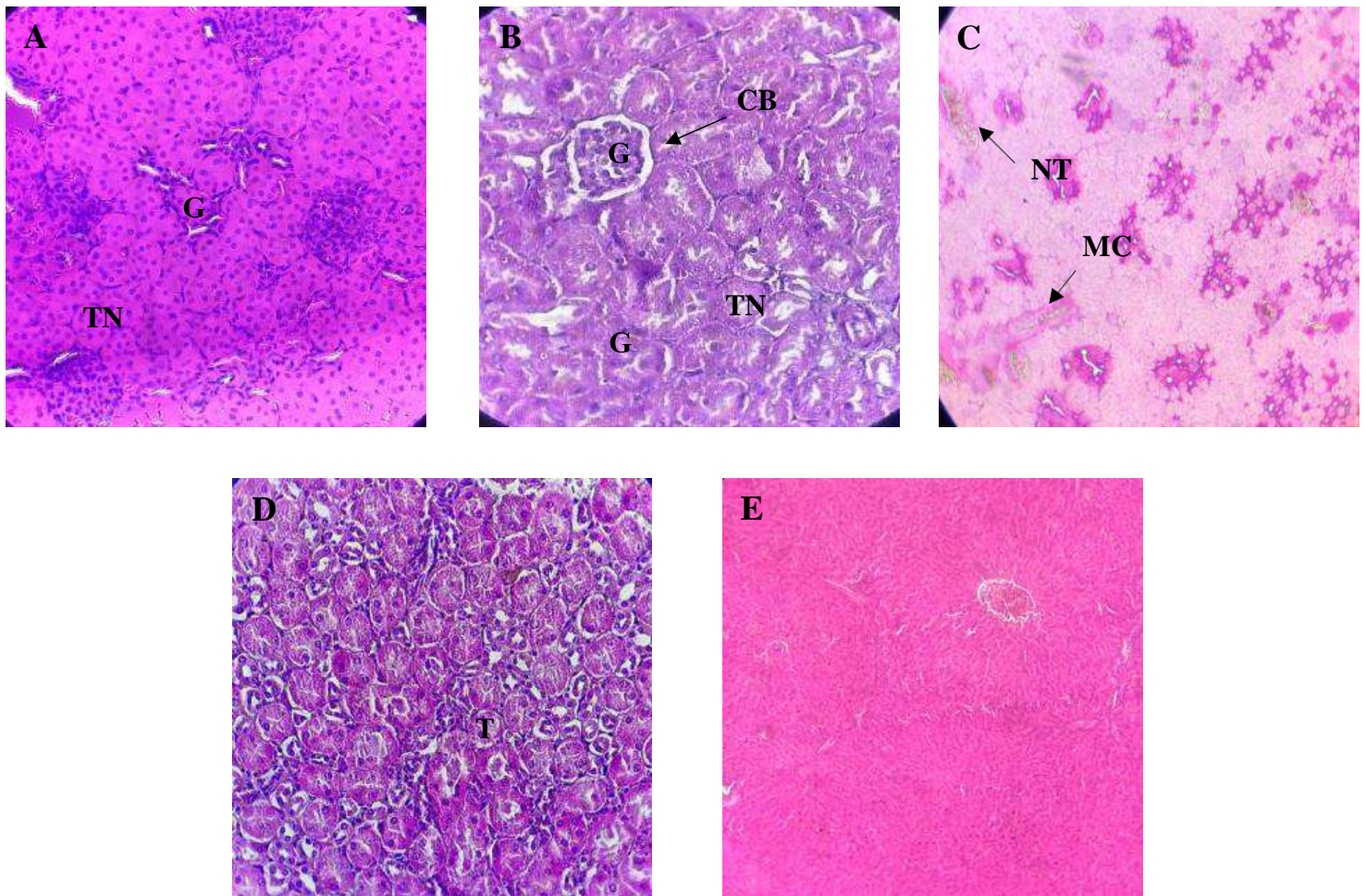


Figure 18. Microscopie optique de tissu du rein de lapin teints à l'hématoxyline et à l'éosine (x400) :

A – groupe CRL ; groupe témoin non traité (G : glomérule, TN : tubules normaux), B – groupe OEP ; feuilles d'olivier (T :tubule, G :glomérule, CB : capsule de Bowman) , C – groupe PB ; intoxiqué par l'acétate de plomb (NT :nécrose tubulaire, MC : microcalcification), D – PB+ZAN ; acide folique et acétate de plomb (G : glomérule, TN : tubules normaux), E – Groupe BP+OEP ; feuilles d'olivier et acétate de plomb.

L'observation microscopique du rein dans le groupe témoin négatif (CRL) a montré une architecture normale des cellules rénales (Fig. 18A). L'histologie des lapins qui ont reçu un régime standard avec des feuilles d'olivier (OEP) a également démontré une architecture

normale des cellules rénales (Fig. 18B). L'observation microscopique du rein obtenue chez les lapins qui ont été intoxiqués par l'acétate de plomb a révélé des changements dans l'architecture tissulaire, notamment des nécroses tubulaires, microcalcification (Fig. 18C).

Cependant, l'architecture histopathologique des coupes du rein obtenues à partir des lapins traités avec les feuilles d'olivier (Fig. 18D) et l'acide folique, le groupe de référence, (Fig. 18E), a montré une réparation remarquable des dommages provoqués par le plomb.

Selon certaines études, les modifications dégénératives des tubules rénaux, y compris la dilatation et la nécrose, sont des observations courantes. Par exemple, les rats exposés à l'acétate de plomb ont présenté des dommages tubulaires graves (**Dominika et al., 2022**),

Même à faible dose, l'acétate de plomb peut provoquer des lésions significatives dans la structure rénale chez le lapin, affectant principalement les tubules proximaux et les glomérules, et entraînant des phénomènes tels que la nécrose tubulaire. La microscopie électronique a révélé que le plomb induit une augmentation des inclusions lysosomales et de la vacuolation dans les cellules des tubules proximaux, ainsi qu'un gonflement des mitochondries et une dégénérescence des crêtes mitochondriales (**Spit et al., 1981**).

D'autres études révèlent que l'administration d'acétate de plomb chez le lapin induit des modifications histopathologiques prononcées, se manifestant par des altérations structurelles et fonctionnelles des reins, susceptibles de favoriser la formation de microcalcifications (**Karimfar et al., 2016**). Le mécanisme pathogène conduisant à la calcification suite à une exposition chronique au plomb est lié à la formation de corps d'inclusion éosinophiles dans les cellules épithéliales rénales (**Horn, 1970**).

Les études approfondies qui ont été menées sur les effets des feuilles d'olivier sur la santé rénale, mettant en évidence leurs propriétés potentielles de protection contre différentes formes de lésions rénales. Selon ces études, l'extrait de feuille d'olivier a la capacité de diminuer l'inflammation et la nécrose tissulaire, ce qui améliore la fonction rénale (**Mohammed et al., 2018**).

L'effet protecteur des polyphénols contre la nécrose tubulaire et la microcalcification suite à une exposition au plomb chez les lapins peut être attribué à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et à leur capacité de chélater le plomb. Ils neutralisent les espèces réactives de l'oxygène (ROS), prévenant ainsi les dommages cellulaires et l'apoptose des cellules rénales. Par ailleurs, les polyphénols inhibent l'expression des cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α et l'IL-1 β , qui sont élevés lors de la toxicité du plomb (**Wang et al., 2016 ; Li et al., 2020**).

5. Conclusion

La prise quotidienne de l'acétate de plomb, à une dose de 30 mg/Kg chez les lapins, a entraîné un effet anorexigène traduit par une diminution de l'appétit. Cette intoxication au plomb a provoqué une diminution des taux de l'hématocrite, de l'hémoglobine ainsi que le nombre de globules rouges se traduisant par une anémie normocytaire normochrome. De même, le plomb a provoqué une augmentation des concentrations des biomarqueurs du fonctionnement rénal et ceux du fonctionnement hépatique. L'observation microscopique du rein de lapins ayant été intoxiqués par le plomb (groupe PB) révèle des modifications de l'architecture tissulaire caractérisées par une nécrose tissulaire et une microcalcification, en revanche, le traitement par la poudre d'*Olea europaea* stabilise les paramètres hémato- biochimiques par rapport au groupe (PB). L'architecture histopathologique des coupes du rein obtenues à partir de lapins traités avec la poudre de feuilles d'*Olea europaea* L. montre l'absence de dommages par rapport au groupe intoxiqués (PB).

Chapitre 4. Évaluation de l'activité immunomodulatrice des feuilles d'*Olea europaea* : Étude expérimentale chez le lapin.

1. Introduction

Les problèmes actuels de dysfonctionnements du système immunitaire liés aux immunosuppresseurs entraînant ainsi des réponses immunitaires inadéquates, ce qui présentent des effets néfastes, tels que le risque accru des infections, toxicités, des cancers et l'inefficacité à long terme des médicaments. Cette situation nécessite l'émergence de solutions plus sûres et plus efficaces (**Kervella & Blancho, 2022**).

La recherche récente s'est concentrée sur de nouveaux composés dérivés de plantes visant à améliorer les résultats pour les patients tout en réduisant au minimum les effets indésirables, en améliorant les réponses immunitaires et offrant des avantages thérapeutiques. Ces agents, dont les polysaccharides, les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes, modulent diverses voies immunitaires, améliorant ainsi les mécanismes de défense du corps contre les infections et les maladies (**Haider et al., 2024**).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les propriétés immunomodulatrices des feuilles d'*Olea europaea* L. chez le lapin domestique *Oryctolagus cuniculus*.

2. Matériel et méthodes

Cette expérimentation a été menée dans l'animalerie du département des sciences de la nature et de la vie de l'université, 20 août 1955 de Skikda, durant la période allant du 19 février au 31 mars 2022.

2.1. Matériel végétal

Nous avons utilisé dans cette expérience de la poudre de feuilles d'oliviers que nous avons obtenue après séchage des feuilles à l'abri du soleil pendant 15 jours, puis l'utilisation d'une étuve pendant 48 h à une température variant entre 38 à 40 °C (**Okur et al., 2022**).

Les feuilles sèches ont été broyées à l'aide d'un moulin électronique, puis la poudre obtenue a été conservée dans un étui hermétiquement fermé.

2.2. Modèle biologique

Vingt lapins domestiques (*Oryctolagus cuniculus*. L) de souche synthétique (mâles adultes et en bonne santé) ont été utilisés pour cette expérience. Ils ont été ramenés par un fournisseur local privé de la région de Hamma Bouziane, Constantine. Au début de l'expérimentation, ils ont pesé entre 1,6 kg et 2 kg.

2.2.1. Conditions d'élevage

Les lapins sont placés dans des cages séparées, 5 lapins par cage sur une litière en sciure de bois, en la changeant une fois chaque 2 jours et en nettoyant complètement l'endroit. Ils sont maintenus dans des conditions adéquates, avec une température ambiante entre 20-22°C, une alternance naturelle de lumière et d'obscurité, et une bonne ventilation quotidienne. Les lapins ont accès libre à l'eau de boisson en suivant un régime alimentaire standard à base de petits granulés.

2.2.2. Médicaments

Prédnisolone 20 mg comprimés orodispersibles (Solupred® Oro, SANOFI, lot n°210528, date de fabrication le 07/2021, date d'expiration : 06/2023), a été acheté au niveau d'une pharmacie locale à Skikda.

2.2.3. Protocole expérimental

Avant le début de l'expérience, les lapins ont été adaptés aux conditions de l'animalerie pendant une période de 10 jours. Ils ont été répartis aléatoirement en quatre groupes, chacun comprenant 5 lapins.

- Groupe 1 : " témoin négatif ou CRL", les lapins de ce groupe n'ont reçu aucun traitement.
- Groupe 2 : " témoin positif ou POE", les lapins sont traités par la poudre d'*Olea europaea* L. à la dose de 150 mg/kg (**Zakri, 2016**).
- Groupe 3 : " Groupe prédnisolone ou PRED", les lapins de ce groupe sont traités par prédnisolone à la dose de 2,1 mg/kg (**Junior & Shimano, 2003**).
- Groupe 4 : " Groupe prédnisolone + *Olea europaea* L. ou PRED+POE", les lapins sont traités premièrement par la poudre d'*Olea europaea* L. et après 30 minutes, ils ont été traités par prédnisolone à la dose de 2.1 mg/kg.

La poudre des feuilles d'Olea europaea L. a été administrée aux lapins en mélangeant avec de l'eau distillée ainsi que la prédnisolone en utilisant une sonde gastrique, (6/7 jours) pendant 21 jours. Les deux produits sont préparés chaque jour avant leur administration aux lapins.

2.2.3.1. État clinique

L'état clinique des lapins a été surveillé tout au long de l'expérimentation (21 jours) par la mesure de la température rectale, de la fréquence cardiaque et respiratoire, ainsi que par une prise de poids hebdomadaire. D'autres signes cliniques (appétit, abreuvement, comportement, état des muqueuses, urines, déjections, etc.) ont également été observés quotidiennement.

2.2.3.2. Analyses hémato-biochimiques

Pour les quatre groupes, un prélèvement sanguin a été réalisé au niveau de la veine marginale de l'oreille après 21 jours de traitement, après 16 heures de jeûne (**Townsend et al., 2016**). Les analyses ont été réalisées au niveau du laboratoire de biochimie Abderrazak Bouhara et d'autres au laboratoire de Sonatrach, Skikda.

Nous avons utilisé deux types de tubes d'essais :

- Tube HEPARINE : Après centrifugation à 4000 tours pendant 10 minutes, le sang prélevé sur ces tubes est utilisé pour mesurer les paramètres biochimiques tels que la glycémie, l'urée, la glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) et la glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) à l'aide d'un automate (Mindray BS-200).
- Tube EDTA : Les paramètres hématologiques sont mesurés en utilisant un automate d'hématologie (Mindray BC-5380). Les paramètres mesurés sont : hématicrite, globules blancs, lymphocytes, granulocytes, cellules moyennes (MID).

2.2.3.3. Étude anatomopathologique

A la fin de l'expérimentation, les animaux ont été abattus et soumis à une dissection visant à étudier leurs organes internes (cœur, foie, reins, surrénales, testicules).

Dès leur prélèvement, ces organes ont été soumis à une analyse macroscopique quantitative et qualitative qui implique l'observation externe des organes, leurs couleurs, leurs consistances et leurs textures, et calcule leur poids.

2.2.3.4. Analyses statistiques

Les mesures de poids corporel, ainsi que celles des organes, les mesures de fréquence cardiaque, respiratoire et températures, ainsi que les analyses biochimiques et hématologiques ont été exprimées en moyennes et en écart types. Toutes ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du test ANOVA à un facteur suivi par le test de Tukey. Le niveau de signification a été fixé à 0.05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics version 25.

3. Résultats et discussion

3.1. État clinique des animaux

Durant toute la durée de l'expérimentation, aucune mortalité n'a été signalée. L'analyse de la température, de la fréquence cardiaque et de la respiration n'a révélé aucune différence significative entre les différents groupes de lapins.

La température rectale a enregistré une moyenne de $38.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, la fréquence cardiaque une moyenne de 209.166 ± 3.21 bpm, et la fréquence respiratoire a varié entre 49 ± 9 MPm.

Tableau 07. Variation de poids en (g) des lapins des différents groupes.

Groupes	J01	J07	J14	J21
CRL	1817,75±285,027	1923,75±306,828	2063,75±291,124	2231±316,648
POE	1934 ±289,799	2025,6±245,907	2152,8±183,288	2242±172,525
PRED	1689,2±308,765	1821,8±357,860	1840,8±378,404	1837,8±334,185
PRED+POE	1790,8±290,159	1908,8±278,402	1973,4±240,026	1984,2±194,808

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5.

Les données statistiques concernant le poids des lapins (Tableau 07) n'ont révélé aucune différence significative entre les différents groupes. Dans les deux groupes témoins, CRL et POE, le poids corporel a progressivement augmenté, avec un gain de poids de 413,25 g et 308g respectivement.

Les deux premières semaines ont montré une évolution corporelle progressive chez les lapins des groupes PRED et PRED+POE, suivie d'un léger ralentissement, voire d'une diminution, dans la dernière semaine pour le groupe PRED.

Dans une étude, des lapins traités avec 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant trois semaines ont montré une perte de poids significative par rapport aux groupes témoins (**Junior & Shimano, 2003**). Une autre étude sur la prednisolone a révélé qu'une dose plus élevée (0,25 mg/kg/jour) provoquait également une diminution du poids corporel de lapins par rapport aux groupes de référence (**Aso et al., 1992**).

Par ailleurs, l'administration de méthylprednisolone à une dose de 10 mg/kg a induit une immunosuppression marquée chez les lapins, sans effet significatif sur la masse corporelle à court terme. À l'inverse, l'administration de doses plus faibles de corticostéroïdes n'a pas entraîné de variations notables du poids corporel, ce qui suggère une relation dose-dépendante (**Félix et al., 2011**). Ces observations s'expliquent par l'effet des corticostéroïdes, tels que la prednisolone, qui peuvent réduire l'appétit et perturber le métabolisme, contribuant ainsi à la perte de poids (**Frang et al., 2011**).

L'influence des corticostéroïdes sur le poids corporel peut être attribuée à leur capacité à induire des altérations métaboliques, notamment une élévation du taux d'insuline et des perturbations dans le métabolisme du glucose et des lipides (**Sigsgaard et al., 2008**).

Cependant, l'extrait de feuilles d'olivier a la capacité de stabiliser les paramètres oxydatifs, de diminuer la peroxydation lipidique et d'améliorer l'activité des enzymes antioxydantes, jouant ainsi un rôle protecteur contre la prise de poids induite par le stress oxydatif (**Bahri et al., 2023**).

Il a également été démontré que les polyphénols réduisent le gain de poids en régulant l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides, favorisant ainsi la dégradation des graisses par l'activation de la protéine kinase activée par AMP, ce qui réduit la lipogénèse et améliore la lipolyse, tout en inhibant leur synthèse. De plus, les polyphénols inhibent l'absorption des lipides (**Pan et al., 2016 ; Ye et al., 2023**).

3.2. Paramètres hématologiques

La nécessité d'effectuer des analyses hématologiques chez les sujets soumis à une corticothérapie est soulignée par les effets significatifs des glucocorticoïdes sur les paramètres sanguins. Les corticostéroïdes peuvent modifier les profils hématologiques et avoir un impact sur la numération des globules rouges, la distribution des leucocytes et les facteurs de coagulation, ce qui nécessite un suivi attentif afin de gérer efficacement les complications potentielles (**Nordsborg et al., 2023**).

La figure 19 présente les variations du bilan hématologique chez les lapins témoins (CRL, POE), gavés de prednisolone (PRED) et traités avec les feuilles d'oliviers (PRED+POE).

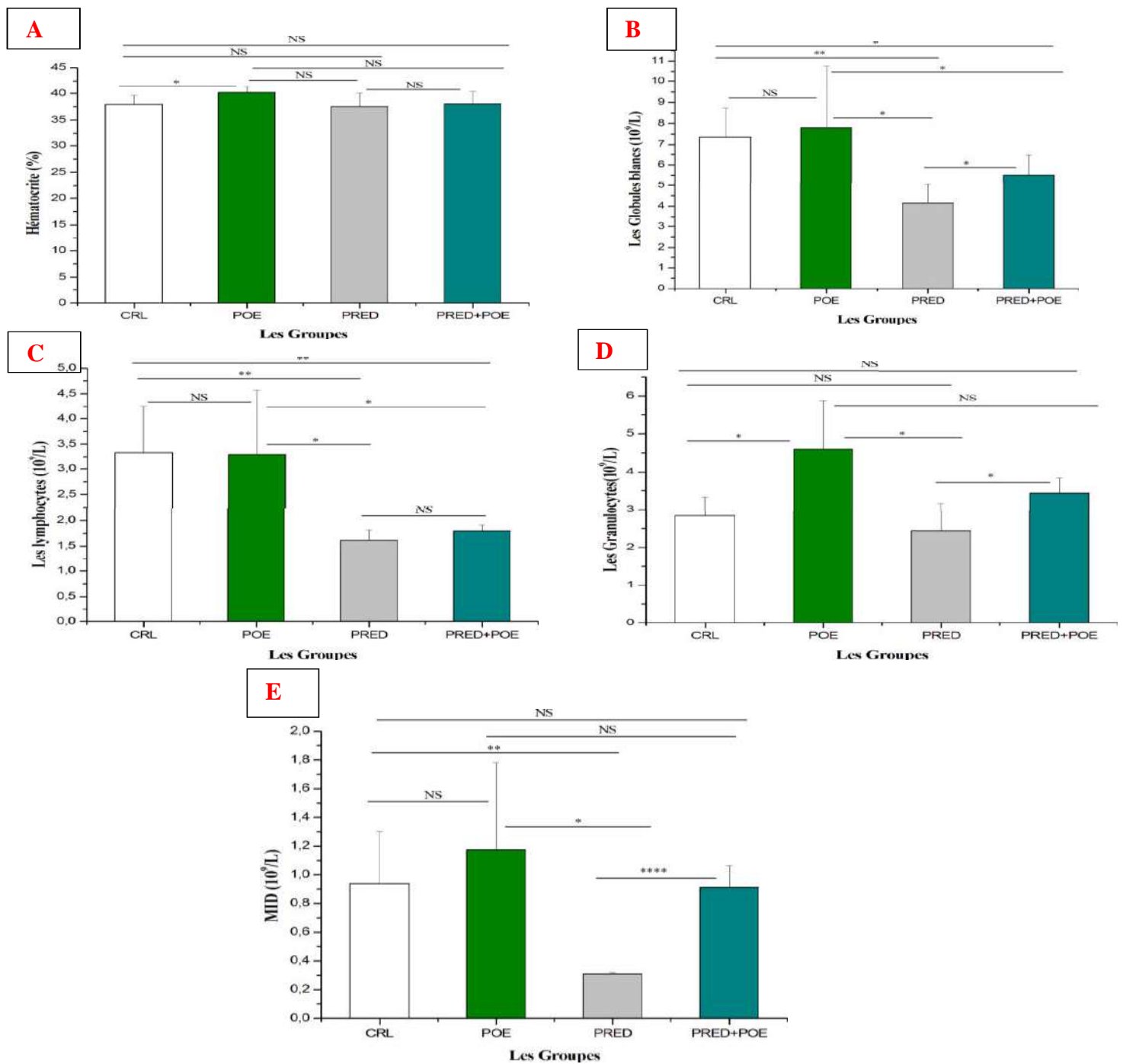


Figure 19. Variations du bilan hématologique chez les lapins témoins, gavés par la prednisolone (PRED) et traités pendant 21 jours.

CRL : témoin négatif, groupe qui n'a reçu aucun traitement. POE : témoin positif, groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L. PRED : groupe traité par prédnisolone. PRED+POE : groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L. et prédnisolone. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5. *(P < 0.05), ** (P<0.01), *** (P< 0.001), **** (P<0.0001), NS (P > 0.05).

Les résultats présentés dans la Figure 19A montrent une augmentation significative ($P < 0,05$) du taux d'hématocrite a été observée chez le témoin positif (POE) comparé au témoin négatif (CRL). En revanche, une différence non significative du taux d'hématocrite dans le groupe (PRED+POE) par rapport aux groupes (PRED), (POE) et (CRL) ($P > 0,05$).

Les résultats présentés dans la Figure 19B montrent une augmentation non significative du taux de globules blancs dans le groupe (POE) par rapport au groupe témoin (CRL). Une diminution significative a été observée dans les deux groupes traités (PRED et PRED+POE) par rapport aux groupes (CRL) et (POE). Par ailleurs, le groupe (PRED+POE) a montré une augmentation significative par rapport au groupe (PRED).

Les résultats présentés dans la Figure 19C indiquent une différence non significative du taux de lymphocytes dans le groupe (POE) par rapport au groupe témoin (CRL). Une diminution significative a été observée dans les deux groupes traités (PRED et PRED+POE) par rapport aux groupes (CRL) et (POE). De plus, le groupe (PRED+POE) a enregistré une augmentation non significative par rapport au groupe (PRED).

Les résultats présentés dans la Figure 19D montrent une augmentation significative du taux de granulocytes dans le groupe témoin positif (POE) par rapport au témoin négatif (CRL). Une diminution non significative a été observée dans le groupe traité (PRED) par rapport au témoin négatif, ainsi qu'une diminution significative par rapport au témoin positif. Par ailleurs, le groupe traité (PRED+POE) a montré une augmentation significative par rapport au groupe (PRED) et une augmentation non significative par rapport au témoin négatif (CRL).

Les résultats présentés dans la Figure 19E montrent une augmentation non significative du taux des MID chez le témoin positif (POE) par rapport au témoin négatif (CRL). Une diminution significative a été observée dans le groupe traité (PRED) par rapport aux deux témoins (positif et négatif). En revanche, le groupe traité (PRED+POE) a affiché une augmentation très hautement significative comparée au groupe traité (PRED). Par ailleurs, ce même groupe (PRED+POE) a présenté une différence non significative par rapport au témoin négatif (CRL) et une diminution non significative par rapport au groupe (POE).

Concernant le groupe PRED+POE, les taux de certains paramètres hématologiques (globules blancs, MID, granulocytes) sont significativement améliorés par rapport au groupe PRED, ce qui démontre l'effet stimulant de la poudre de cette plante sur le système immunitaire.

Le témoin positif POE a enregistré des taux élevés de certains paramètres hématologiques par rapport aux autres groupes, ce qui indique que cette plante exerce un effet immunostimulant sur le nombre de globules blancs, de MID, de lymphocytes et de granulocytes.

L'impact des glucocorticoïdes sur les paramètres hématologiques révèle à la fois des avantages thérapeutiques, tels que le ralentissement des réactions inflammatoires, entraînant des améliorations des paramètres hématologiques comme l'augmentation du nombre d'érythrocytes, la concentration d'hémoglobine et les valeurs de l'hématocrite, ainsi que des effets secondaires potentiels. Ces molécules peuvent en effet entraîner une diminution des lymphocytes et des monocytes, ce qui pourrait compromettre la fonction immunitaire (**Hasković et al., 2022**).

En effet, les glucocorticoïdes exercent des effets immunosuppresseurs importants par divers mécanismes, principalement en interagissant avec le récepteur glucocorticoïde. Cette interaction entraîne des altérations de la fonction de la prolifération et de l'apoptose des cellules immunitaires, ce qui réduit finalement la réponse immunitaire (**Wood & Whirledge, 2021**). Des doses élevées de glucocorticoïdes, comme la dexaméthasone, réduisent considérablement la prolifération des cellules lymphoïdes et myéloïdes, ce qui diminue les populations de macrophages, de cellules dendritiques et de cellules B de plus de 90 % et 70 %, respectivement (**Wu et al., 2023**).

Cependant, Les polyphénols, en particulier l'oleuropéine, exercent des effets immunomodulateurs significatifs par le biais de mécanismes variés, influençant à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives. Ces composés se lient à des récepteurs tels que AhR (récepteur des aryl hydrocarbures) et RAR (récepteur des acides rétinoïdes), activant des voies de signalisation qui régulent le métabolisme et la fonction des cellules immunitaires. (**Ferreira et al., 2024**). Il a été démontré que les extraits de feuilles d'olivier augmentent l'expression des cytokines impliquées dans l'immunité, telles que le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-2, qui sont essentielles à la réponse immunitaire (**Kondo et al., 2023b**).

3.3. Paramètres biochimiques

Malgré l'importance des corticoïdes dans divers processus physiologiques, leur utilisation en milieu clinique peut entraîner des effets significatifs sur plusieurs voies métaboliques. (**Zhou & Seibel, 2022**).

La figure 20 présente les variations du bilan biochimique chez les lapins témoins (CRL, OEP), gavés de prédnisolone (PRED) et traités avec des feuilles d'olivier pendant 21 jours (PRED + OEP).

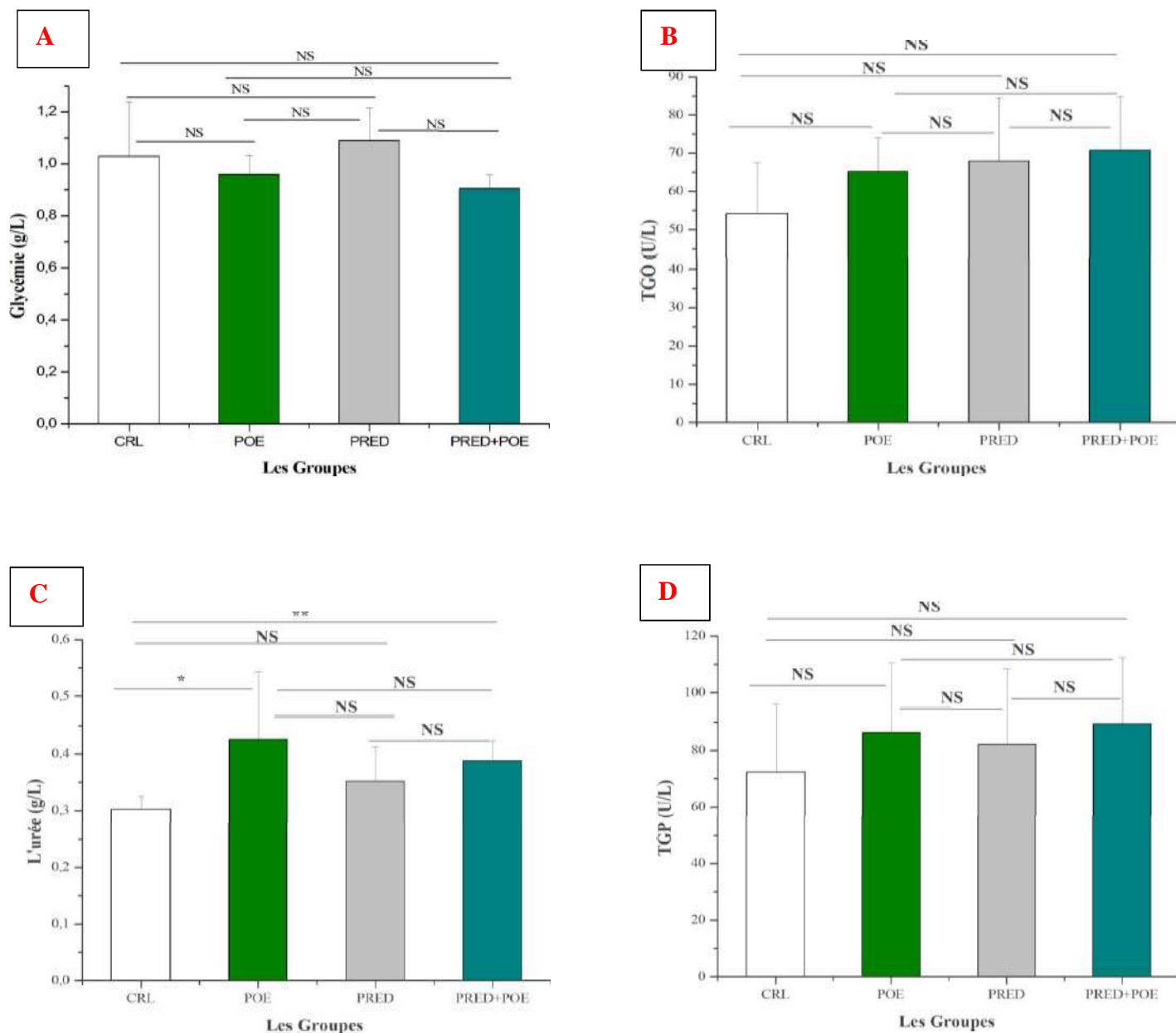


Figure 20. Variations du bilan biochimique chez les lapins témoins, gavés par la prednisolone (PRED) et traités pendant 21 jours.

CRL : témoin négatif, groupe n'a reçu aucun traitement. POE : témoin positif, groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L. PRED : groupe traité par prédnisolone. PRED+POE : groupe traité par la poudre d'*Olea europaea*

L. et prédnisolone. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5. *(P < 0.05), ** (P < 0.01), NS(P > 0.05).

Les résultats de la Figure 20A montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant la glycémie entre les différents groupes.

Concernant le taux de glutamate-oxaloacétate-transaminase (TGO), les résultats présentés dans la Figure 20B montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les différents groupes.

La Figure 20C présente les variations du taux d'urée dans les différents groupes. Une augmentation significative du taux d'urée a été observée chez le groupe POE par rapport au groupe CRL. Les résultats montrent une diminution non significative du taux d'urée dans le groupe PRED par rapport au témoin positif POE, ainsi qu'une augmentation non significative par rapport au témoin négatif CRL. Le groupe PRED+POE a enregistré une augmentation non significative par rapport au groupe PRED, une augmentation significative comparativement au CRL, et une diminution non significative par rapport au POE.

Les résultats de la Figure 20D montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant le taux de glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) entre les différents groupes.

Les résultats des paramètres biochimiques n'ont montré aucune différence significative concernant le taux de glycémie entre les différents groupes. De même, les transaminases (TGO, TGP) n'ont pas présenté d'altérations significatives.

En effet, des études montrent que les glucocorticoïdes, tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone, sont associés à des taux de glucose sanguin plus élevés que l'hydrocortisone et la prednisolone, avec des différences moyennes de 16,6 mg/dL et 27,4 mg/dl, respectivement (**Limbachia et al., 2024**). Par ailleurs, une étude a démontré que l'activité des transaminases alanine- α -cétoglutarates était significativement augmentée chez le rat après administration de cortisol, notamment en conditions de jeûne ou d'apport protéique élevé, ce qui suggère un rôle dans l'adaptation métabolique (**Rosen et al., 1963**).

En effet l'administration de la poudre d'*Olea europaea* L. n'a donc pas perturbé la fonction hépatique chez les lapins. Concernant l'urée, les résultats montrent une augmentation significative chez le groupe POE comparativement aux autres groupes.

Des taux élevés d'urée, ou urémie, peuvent résulter de diverses conditions physiologiques et pathologiques (insuffisance cardiaque, choc, stress important, infarctus récent, obstruction du flux urinaire, et déshydratation), conditions principalement liées à la fonction rénale et au métabolisme protéique (**Salazar, 2014**).

Certaines études rapportent que les polyphénols peuvent réduire les concentrations d'urée chez le lapin. Cependant, d'autres travaux indiquent que l'administration de polyphénols isolés pourrait aggraver les troubles métaboliques, notamment en favorisant la fibrose rénale.

Ces résultats soulignent la variabilité des effets des polyphénols, influencée par le contexte expérimental et la forme d'administration (Sanz-Lamora et al., 2022).

Inversement dans une étude menée sur des chèvres Shami, l'ajout de feuilles d'olivier à leur régime alimentaire n'a montré aucun effet négatif sur les variables sanguines, y compris l'urée sérique. Cela suggère que les feuilles d'olivier peuvent être intégrées sans risque dans les régimes alimentaires du bétail, sans nuire à la fonction rénale (Alkhtib et al., 2021).

L'impact des polyphénols des feuilles d'olivier sur le TGO, le TGP, la glycémie et les niveaux d'urée chez les lapins a été exploré dans plusieurs études, mettant en évidence des avantages significatifs pour la santé. Les extraits de feuilles d'olivier ont montré qu'ils pouvaient améliorer les paramètres métaboliques, notamment dans des conditions telles que le stress thermique et le diabète (Jubury, 2022). Dans les modèles diabétiques, les polyphénols de l'olive ont stimulé l'expression du GLUT4, entraînant une réduction de la glycémie, ce qui souligne leur rôle dans l'homéostasie du glucose (Giacometti et al., 2020).

3.4. Étude anatomopathologique

3.4.1. Aspect général des organes

L'aspect général des organes (couleur, consistance, texture) des lapins des différents groupes, comme le montre la Figure 21, a été généralement normal avec absence des anomalies macroscopiques.

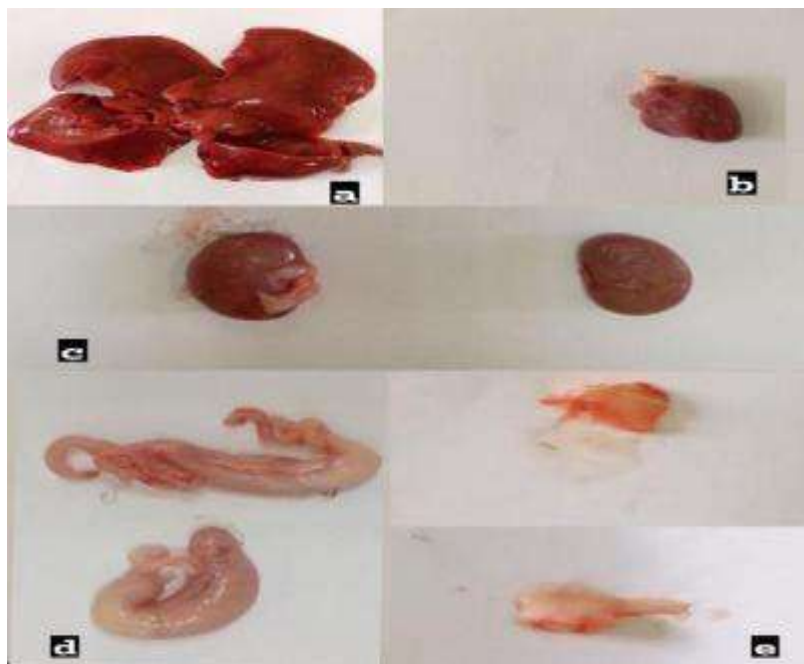


Figure 21. Aspects extérieurs des différents organes d'un lapin du groupe témoin (a : le foie, b : le cœur, c : les reins, d : les testicules, e : les surrénales).

Cependant une étude réalisée sur des lapins a confirmé que l'administration à long terme de prédnisolone entraîne des modifications histopathologiques significatives, comprenant une dégénérescence et une nécrose des tissus hépatiques et rénaux, une diminution du poids des organes et des altérations de la biochimie sanguine, notamment une augmentation du taux de cholestérol (**Hammadi Jasim et al., 2022**).

En revanche, les altérations de la structure tissulaire de certains organes chez le lapin peuvent perturber la réponse immunitaire. Les recherches indiquent que les lapins présentant une dystrophie protéique au niveau du foie et des reins, ainsi qu'une hyperplasie des ganglions lymphatiques, développent une immunodéficience secondaire due à ces changements structurels (**Skrypka et al., 2020**).

Dans notre étude, l'absence d'anomalies macroscopiques détectées dans les organes des lapins traités, de même que l'absence de différences significatives par rapport aux autres groupes, pourrait être attribuée à la durée limitée de l'étude ainsi qu'à la posologie de prédnisolone utilisée.

Par ailleurs, certaines études indiquent que les analyses histologiques de certains organes, notamment les reins et le foie, chez les lapins traités avec l'extrait d'*Olea europaea*, révèlent des améliorations significatives de la structure tissulaire, se traduisant par une prolifération accrue de cellules saines et une réduction des altérations dégénératives (**Jan, 2010**).

3.4.2. Effets de prednisolone sur le poids des organes

Selon la littérature, les glucocorticoïdes ont un rôle essentiel dans la maturation et le bon fonctionnement des organes du corps, ce qui laisse supposer une relation complexe qui mérite d'être approfondie (**Rog-Zielinska et al., 2015**).

Dans cette approche, nous avons cherché à comprendre les conséquences néfastes des glucocorticoïdes sur le poids et la croissance des organes, tout en évaluant l'effet protecteur ou modérateur de la poudre de feuilles d'olivier.

L'objectif était d'examiner si l'extrait de feuilles d'olivier pouvait atténuer les altérations physiopathologiques induites par ces substances.

La figure 22 représente les résultats du poids de différents organes (foie, reins " gauche et droit", testicules et surrénales) pour chaque groupe.

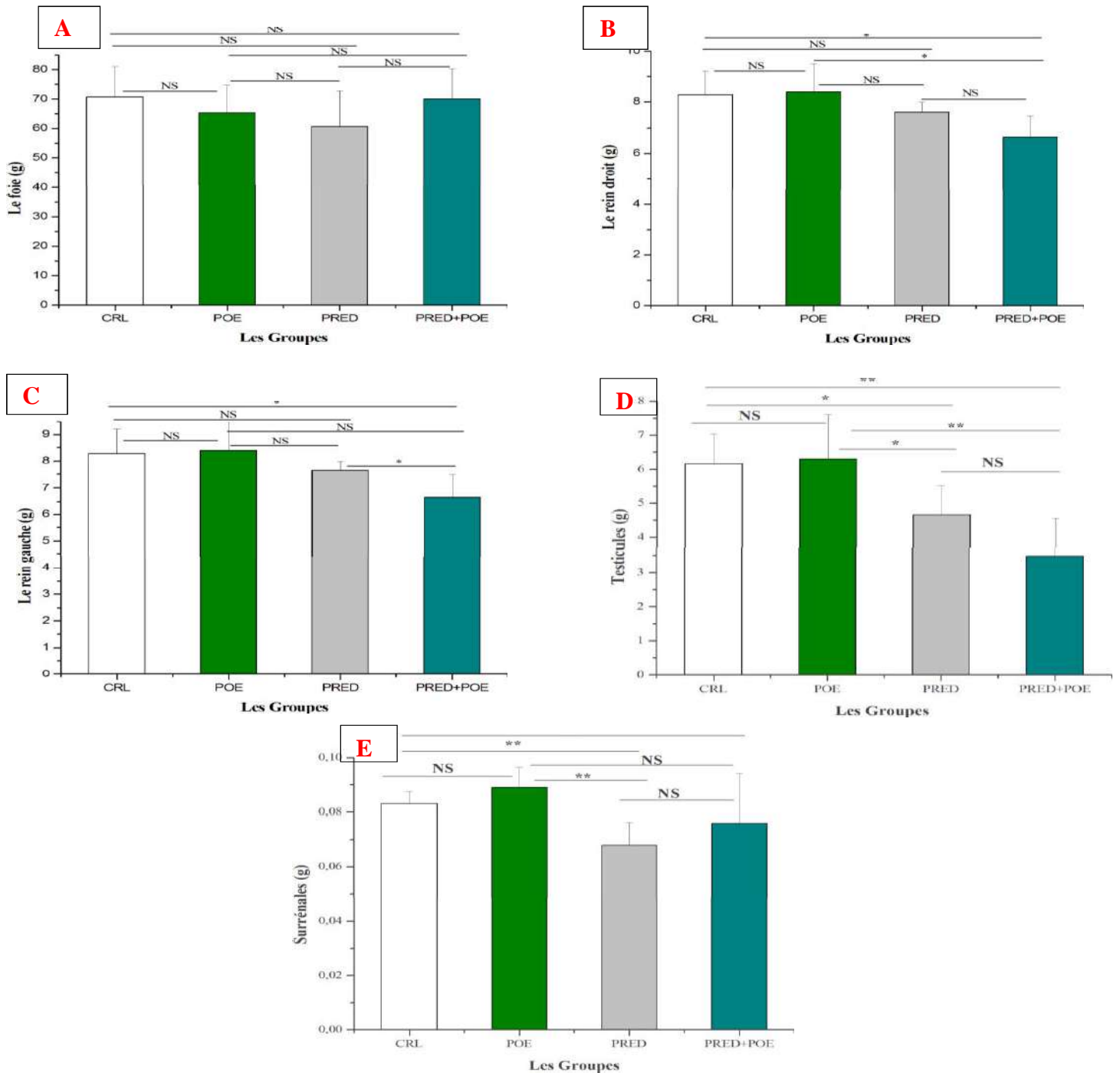


Figure 22. Variations des poids des organes chez les lapins témoins, gavés par la prédnisolone (PRED) et traités pendant 21 jours.

CRL : témoin négatif, groupe qui n'a reçu aucun traitement. POE : témoin positif, groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L. PRED : groupe traité par prédnisolone. PRED+POE : groupe traité par la poudre d'*Olea europaea* L. et prédnisolone.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SD, n=5. *(P < 0.05), ** (P < 0.01), NS (P > 0.05)

D'après les résultats visibles sur la (Fig. 22A), montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant le poids du foie des différents groupes.

Les résultats présentés dans la (Fig. 22B) montrent qu'il n'y a pas de différence significative du poids du rein droit entre le groupe POE et le groupe témoin CRL. Une diminution non significative du poids du rein a été observée dans le groupe PRED par rapport aux deux groupes témoins (CRL et POE). Le groupe PRED+POE présente une diminution non significative par rapport au groupe PRED, mais une diminution significative par rapport au groupe témoin CRL.

Les résultats présentés dans la (Fig. 22C) montrent une différence non significative du poids du rein gauche entre le témoin négatif et le témoin positif. Ils indiquent également une diminution non significative du poids du rein dans le groupe PRED par rapport aux deux groupes témoins (CRL et POE). De plus, une diminution significative a été observée dans le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED et au témoin négatif, ainsi qu'une diminution non significative par rapport au témoin positif.

Les résultats présentés dans la (Fig. 22D) montrent qu'il n'y a pas de différence significative du poids des testicules entre le témoin négatif et le témoin positif. Ils révèlent une diminution significative du poids des testicules dans le groupe PRED par rapport aux deux groupes témoins (CRL et POE). De plus, une diminution significative a été observée dans le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED ainsi qu'aux deux témoins (CRL et POE).

Les résultats présentés dans la (Fig. 22E) montrent une augmentation non significative du poids des glandes surrénales dans le groupe POE par rapport au groupe CRL. Ils révèlent une diminution significative du poids des surrénales dans le groupe PRED par rapport aux deux témoins (CRL et POE). De plus, une augmentation non significative a été observée dans le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED, ainsi qu'une diminution non significative par rapport aux deux témoins (CRL et POE).

Les résultats de l'étude anatomopathologique n'ont révélé aucune anomalie macroscopique des organes (couleur, consistance et texture). L'analyse statistique des poids des organes a montré une diminution significative du poids des surrénales et des testicules chez le groupe traité avec la prédnisolone (PRED) par rapport aux groupes témoins (CRL, OEP).

Les études mettent en évidence que l'administration prolongée de glucocorticoïdes induit une réduction significative du poids corporel et des organes chez les lapins, associée à des altérations histopathologiques notables dans certains tissus. Par exemple, il a été démontré que ces traitements entraînent une réduction marquée de la masse d'organes vitaux tels que le cœur, le foie et les reins (**David Mosier et al., 2017 ; Hussein et al., 2014**).

En outre, une autre étude confirme que le traitement des lapins par le glucocorticoïde a induit des modifications histopathologiques significatives dans le foie et les reins, accompagnées d'une diminution du poids de ces organes, ce qui suggère un effet négatif potentiel sur la santé des organes (Al-Hussainy, 2022 ; Hammadi et al., 2022).

En fait, les glucocorticoïdes ont généralement l'effet inverse sur l'appétit en réduisant la régulation de l'appétit par des peptides dans l'hypothalamus, comme le neuropeptide Y et les protéines liées à l'agouti, ce qui entraîne une diminution de la consommation alimentaire et une perte de poids subséquente (Liu et al., 2011).

Dans notre étude, la diminution significative du poids des glandes surrénales et des testicules pourrait être liée aux effets de la prednisolone. Ce traitement semble avoir supprimé l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, réduisant la production d'ACTH et de corticostérone, ce qui explique la baisse de poids des surrénales. De plus, la prednisolone pourrait avoir diminué le poids des testicules en perturbant la stéroïdogénèse et la spermatogénèse, probablement en inhibant les gonadotrophines, essentielles au fonctionnement des testicules (Hampl & Stárka, 2020 ; Spiga et al., 2020).

Par ailleurs, il a été démontré que la supplémentation en poudre de feuilles d'*Olea europaea* dans l'alimentation des lapins avait une influence positive sur la croissance des organes et sur la santé en général. La recherche indique que l'incorporation de poudre de feuilles d'olivier peut améliorer les performances de croissance, la digestibilité des nutriments (Zakri, 2016).

Étant donné que les polyphénols inhibent la digestion et l'absorption des lipides, réduisant ainsi l'apport calorique. De plus, ils favorisent le métabolisme lipidique par l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), ce qui stimule la lipolyse et réduit l'accumulation de graisse dans les organes, ce qui peut avoir une incidence sur le poids global des organes (Pan et coll., 2016).

4. Conclusion

Dans cette étude, la prédnisolone a provoqué une diminution du taux de certains paramètres hématologiques (globules blancs, lymphocytes, granulocytes et MID) à cause de son effet immunosuppresseur. Sur le plan biochimique, on a enregistré des augmentations non significatives des différents paramètres (glycémie, urée, TGO et TGP) par rapport au témoin négatif (CRL).

L'administration de la plante d'*Olea europaea* L. a entraîné une amélioration du taux de globules blancs, lymphocytes, granulocytes et MID.

L'étude macroscopique des organes (foie, reins "gauche et droit", surrénales et testicules) n'a montré aucune anomalie visible chez les différents groupes, à l'exception des perturbations du poids des testicules et des deux surrénales.

D'après les résultats de cette étude, on peut conclure que les feuilles *d'Olea europaea* L. sont dotées d'une activité immunomodulatrice.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

Le présent travail avait pour objectif l'évaluation de l'activité anti-hyperlipémiante, détoxifiante et immunomodulatrice de la poudre *d'Olea europaea* L. chez le modèle de lapin *Oryctolagus cuniculus*.

L'analyse phytochimique a révélé une quantité significative de polyphénols, de flavonoïdes et de tanins dans les feuilles *d'Olea europaea* L. Ces composants pourraient être utilisés dans un contexte thérapeutique en raison de leur pouvoir antioxydant. Les teneurs totales en phénol, flavonoïdes et tanins étaient respectivement de $119,84 \pm 3,65$ mg GAE/g poids sec, $2,22 \pm 1,86$ mg CE/g poids sec et $21,25 \pm 1,24$ mg REQ/g poids sec. Les capacités antioxydantes des feuilles *d'Olea europaea* L., mesurées par les dosages DPPH et FRAP, étaient respectivement de $0,34 \pm 0,06$ μ g/ml et $6,35 \pm 0,52$ μ mol Fe (II)/g PS.

En ce qui concerne l'activité antihyperlipémiante, l'utilisation *d'Olea europaea* L. par voie orale chez les lapins normaux n'a pas provoqué de changements cliniques ou biochimiques significatifs sur le bilan lipidique et le bilan hépatique. Cependant, une augmentation significative de l'urée a été observée dans le bilan rénal. Il convient de souligner que tous les résultats obtenus se situent dans la plage des normes physiologiques de l'espèce lapine. La consommation de jaune d'œuf par les lapins (groupe EY) a provoqué une altération du profil lipidique, avec une augmentation significative du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du cholestérol LDL, TCHDL et LDLHDL. De la même manière, une augmentation très importante de la TGO a été constatée. Les deux groupes gavés de jaune d'œuf et traités soit par la poudre *d'Olea europaea* L. (EY + POE) soit par l'atorvastatine (EY + ATV) ont démontré une prévention significative de l'hyperlipidémie causée par le jaune d'œuf, en réduisant le taux de cholestérol LDL et les taux de triglycérides. Dans le même cadre, l'étude microscopique du foie des lapins ayant été traités avec un régime hyperlipidique (groupe EY) a révélé des changements dans l'architecture tissulaire, notamment la présence de dépôts de stéatose et une nécrose ballonnée et cellulaire. Les coupes hépatiques obtenues à partir de lapins traités avec la poudre de feuilles *d'Olea europaea* L. présentent une architecture histopathologique sans dommages, par rapport au groupe qui n'a reçu que le régime hyperlipidique.

Nos résultats ont démontré que l'exposition subaiguë des lapins à l'acétate de plomb, à une dose quotidienne de 30 mg/kg, provoque une anorexie et entraîne une baisse de l'appétit. L'intoxication au plomb a entraîné une réduction des niveaux d'hématocrite, d'hémoglobine et de globules rouges, ce qui a provoqué une anémie normocytaire normochrome.

De même, le plomb a entraîné une augmentation des niveaux de biomarqueurs liés au fonctionnement rénal(urée) ainsi qu'à ceux liés au fonctionnement hépatique (TGO, TGP). L'observation microscopique du rein chez les lapins intoxiqués par l'acétate de plomb (groupe Pb) a révélé des changements dans l'architecture tissulaire, notamment une nécrose tubulaire et une microcalcification. Cependant, l'architecture histopathologique des coupes de rein obtenues à partir des lapins traités avec les feuilles d'olivier et l'atorvastatine montre l'absence de dommages par rapport au groupe qui n'a reçu que l'acétate de plomb.

Pour l'activité immunomodulatrice, dans l'étude expérimentale, l'effet immunosuppresseur de la prédnisolone a entraîné une réduction du taux de certains paramètres hématologiques (globules blancs, lymphocytes, granulocytes et MID). En ce qui concerne les paramètres biochimiques, on a constaté des hausses moins importantes sur les divers paramètres (glycémie, urée, TGO et TGP). L'administration de la plante *Olea europaea* L. a entraîné une amélioration du taux de globules blancs, lymphocytes, granulocytes et MID, avec la régulation des taux des paramètres biochimiques. Chez les différents groupes, l'examen macroscopique des organes (foie, reins " gauche et droit", surrénales et testicules) n'a révélé aucune anomalie visible, à l'exception des altérations du poids des testicules et des deux surrénales.

Les résultats de la présente étude s'ouvrent sur plusieurs perspectives :

Pour confirmer l'innocuité de la plante sur l'organisme des animaux de laboratoire, il est nécessaire de prolonger la durée de l'expérimentation. On pourrait tester aussi plusieurs niveaux de doses de cette plante ou de son extrait.

Il est nécessaire également de tester les extraits obtenus par différents types de solvants afin de rechercher un meilleur effet thérapeutique avec moins d'effets toxiques.

Entreprendre une étude de l'intoxication par le plomb au niveau glial par l'utilisation de l'immunohistochimie.

Confirmer l'activité immunomodulatrice de cette plante à travers d'autres études expérimentales.

Identifier les molécules bioactives responsables de ces activités pharmacologiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

Abdelbaky, M. S. M. E., Ibrahim, H. S., Hassan, M. L., & Sayed, Z. E. (2016). The Impact of Olive Seeds (*Olea europaea* L.) Powder (OSP) and its Nanoparticles (NOS) on Obese Hyperlipidemic Rats. *ARC Journal of Nutrition and Growth*, 2(2), 28-40. <http://dx.doi.org/10.20431/2455-2550.0202003>

Abdel-sattar, E., Abdel-Naim, A., & Abdallah, H. (2012). Chemical and Biological Assessment of African Olive Leaf Extract. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3, 155-172. [http://rjpbcs.com/pdf/2012_3\(4\)/\[17\].pdf](http://rjpbcs.com/pdf/2012_3(4)/[17].pdf)

Abdessemed, S. (2018). Caractérisation et identification de quelques écotypes d'olivier *Olea europaea* L en Algérie. *Agriculture*, 8(4), 26-43. <https://asjp.cerist.dz/en/article/51290>

Acar-Tek, N., & Ağagündüz, D. (2020). Olive Leaf (*Olea europaea* L. folium) : Potential Effects on Glycemia and Lipidemia. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(1), 10-15. <https://doi.org/10.1159/000505508>

Addab, N., Fetni, S., Hamlaoui, F., Zerguine, A., & Mahloul, K. (2020). Evaluation comparative de l'activité anti-oxydante des extraits éthanoliques des feuilles d'*Olea europaea* L. de l'Est Algérien: Comparative evaluation of antioxidant activity of ethanolic extracts from leaves of *Olea europaea* L. from Eastern Algeria. *Journal de la faculté de médecine d Oran*, 4(2). <https://doi.org/10.51782/jfmo.v4i2.106>

Adhikari, A., Darbar, S., Chatterjee, T., Das, M., Polley, N., Bhattacharyya, M., Bhattacharya, S., Pal, D., & Pal, S. K. (2018). Spectroscopic Studies on Dual Role of Natural Flavonoids in Detoxification of Lead Poisoning: Bench-to-Bedside Preclinical Trial. *ACS Omega*, 3(11), 15975-15987. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02046>

Adnan, M., Bibi, R., Mussarat, S., Tariq, A., & Shinwari, Z. K. (2014). Ethnomedicinal and phytochemical review of Pakistani medicinal plants used as antibacterial agents against *Escherichia coli*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12941-014-0040-6>

Aichour, R. (2018). Effets immunomodulateurs sur les lymphocytes humains et hépatoprotecteur des extraits de *Capparis spinosa* [Thesis]. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/handle/123456789/1563>

Airoudj, S., Boubenia, M., Souyad, I., & Bekka-Hadji, F. (Encadreur). (2021). *Qualité, composition et activité antioxydante de l'huile d'olive vierge extra de quelques variétés algériennes* [Thesis, Université de Jijel]. <http://dspace.univ-jijel.dz:8080/xmlui/handle/123456789/10845->

Ait Si Said, C., Riad, N., Zahi, M. R., Sabour, S., Akkal, S., Zam, W., Touafek, O., & El Hattab, M. (2022). Screening of Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oil and Volatile Fraction from Olive Mill Wastewater. *Chemosensors*, 10(11), 491. <https://doi.org/10.3390/chemosensors10110491>

Ajibade, A. J., Akinola, O. T., & Kehinde, B. D. (2021). Some Morphological And Biochemical Changes In The Liver Of Adult Wistar Rats Following Lead Acetate Exposure. *J Anat Sci Res*, 4(4), 1. <https://www.imedpub.com/journal-anatomical-science-research/>

Akroum, S. (2011). Etude analytique et biologique des flavonoïdes naturels. *Université Mentouri de Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Doctorat en Sciences*, 113. <https://www.theses-algerie.com>

Alameen, A. A., Allothman, M. R., Al Wahibi, M. S., Abdullah, E. M., Ali, R., Abdalla, M., Fattiny, S. Z. A., & Elsayim, R. (2023). Potential Effect of Baobab's Polyphenols as Antihyperlipidemic Agents : In Silico Study. *Molecules*, 28(16), 6112. <https://doi.org/10.3390/molecules28166112>

Al-Azzawie, H. F., & Alhamdani, M.-S. S. (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences*, 78(12), 1371-1377. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.07.029>

Al-Hussainy, A. D. L. (2015). Histopathological effects of the prednisolone and vitamin E in the different organs (liver, lung, heart and testis) of the rabbits. *Journal of Wasit for Science and Medicine*, 8(2), 37-51. doi: 10.31185/jwsm.239

Al- Jubury, N. O. H. (2022). Effects of Olive Leaves Extract on Urea, Uric Acid and Creatinine Concentrations in Serum of Heat Stressed Male Rabbits. *Journal of Wasit for Science and Medicine*, 6(1), 1-11. <https://doi.org/10.31185/jwsm.214>

Alba, V., Montemurro, C., Sabetta, W., Pasqualone, A., & Blanco, A. (2009). SSR-based identification key of cultivars of *Olea europaea* L. diffused in Southern-Italy. *Scientia Horticulturae*, 123(1), 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2009.07.007>

Alesci, A., Miller, A., Tardugno, R., & Pergolizzi, S. (2022). Chemical analysis, biological and therapeutic activities of *Olea europaea* L. extracts. *Natural Product Research*, 36(11), 2932-2945. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1922404>

Bendini, A., Cerretani, L., Vecchi, S., Carrasco-Pancorbo, A., & Lercker, G. (2006). Protective effects of extra virgin olive oil phenolics on oxidative stability in the presence or absence of copper ions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13), 4880-4887. <https://doi.org/10.1021/jf060481r>

Al-Farsi, M., Alasalvar, C., Morris, A., Baron, M., & Shahidi, F. (2005). Comparison of Antioxidant Activity, Anthocyanins, Carotenoids, and Phenolics of Three Native Fresh and Sun-Dried Date (*Phoenix dactylifera* L.) Varieties Grown in Oman. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(19), 7592-7599. <https://doi.org/10.1021/jf050579q>

Ali-Delille, L. (2013). *Les plantes médicinales d'Algérie*. Berti Editions.

Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., & Jamous, R. M. (2012). Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 18(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.09.001>

Al-Jawahery, H. F. A. H. (2022). Lead Treatment by Eco-Friendly Techniques. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*, 192-199. <https://doi.org/10.29196/jubpas.v30i1.4133>

Alkhtib, A., Muna, M., Burton, E., Wamatu, J., Darag, M., Alkhaled, E., Al-asa'ad, Z., Almoufachi, H., & Zaeowd, R. (2021). Effect of olive tree leaves and twigs on intake, digestibility, growth performance and blood variables of Shami goats. *Veterinary Medicine and Science*, 7(3), 908-914. <https://doi.org/10.1002/vms3.419>

Allen, G. C., Black, L., Forshaw, P. D., & Seeley, N. J. (2003). Raindrops Keep Falling on My Lead. *Journal of Architectural Conservation*, 9(1), 23-44. <https://doi.org/10.1080/13556207.2003.10785333>

Al-Qarawi, A. A., Al-Damegh, M. A., & ElMougy, S. A. (2002). Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary–thyroid axis in rats. *Phytotherapy Research*, 16(3), 286-287. <https://doi.org/10.1002/ptr.855>

Al-Tubaikh, J. A. (2010). Lead Poisoning (Plumbism). *Internal Medicine: An Illustrated Radiological Guide*, 230-230. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03709-2_40

Alwaleedi, S. (2016). Hematobiochemical changes induced by lead intoxication in male and female albino mice. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6(1), 46. <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.0910201578>

Amabeoku, G. J., & Bamuamba, K. (2010). Evaluation of the effects of *Olea europaea* L. subsp. *Africana* (Mill.) P.S. Green (Oleaceae) leaf methanol extract against castor oil-induced diarrhoea in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(3), 368-373. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.03.0012>.

Amaeva, A. M., Koshechkin, V. A., & Kuznetsov, V. I. (2017). Distribution of total cholesterol, LDL-C and LDL-HDL PFUR students from different climatic and geographical regions. *RUDN Journal of Medicine*, 21(1), 29-34. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2017-21-1-29-34>

Amadi, Cecilia, Nwadiuto., Samuel, James, Offor., Chiara, Frazzoli., Orish, Ebere, Orisakwe. (2019). Natural antidotes and management of metal toxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(18):18032-18052. doi: 10.1007/S11356-019-05104-2

Amin, R. J., Venkatakrishna-Bhatt, H., & Panchal, G. M. (1993). Effect of lead on anorexia and body weight in albino rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 37, 115-115. PMID: 8225542.

Anwar, S., Saleem, H., Khurshid, U., Ansari, S. Y., Alghamdi, S., Al-Khulaidi, A. W. A., Malik, J. A., Ahemad, N., & Ali, N. A. A. (2023). Comparative phytochemical composition, oleuropein quantification, antioxidant and cytotoxic properties of *Olea europaea* L. leaves. *Natural Product Research*, 37(6), 1023-1029. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2022.2097230>

Aoi, W., Naito, Y., & Yoshikawa, T. (2006). Exercise and functional foods. *Nutrition Journal*, 5(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-5-15>

Arab, K., Bouchenak, O., & Yahiaoui, K. (2013). Évaluation de l'activité biologique des feuilles de l'olivier sauvage et cultivé. *Afrique Science : Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 9(3), 159-166. in : <http://www.afriquescience.info>

Asati, S., Pandey, V., Gour, V., Tiwari, R., Soni, V., Rajpoot, K., Tekade, M., Sharma, M.C., & Tekade, R. K. (2022). Chapter 16—Toxicity and toxicokinetic considerations in product development and drug research. In R. K. Tekade (Éd.), *Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations* (Vol. 2, p. 401-424). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98367-9.00001-9>

Aso, Sunao., Satoshi, Morita., Yasuhiro, Kajiwara., Shin-ichi, Horiwaki., Hidetsugu, Tanaka., Mitsuhiro, Shinomiya. (1992). [Reproductive and developmental toxicity study of prednisolone farnesylate (PNF)--teratogenicity study in rabbits by subcutaneous administration]. *Journal of Toxicological Sciences*, 17 :241-250. doi : 10.2131/JTS.17.SUPPLEMENTIII_241

Awad, A., Salman, H., & Hung, Y. T. (2004). Olive oil waste treatment. In *Handbook of Industrial and Hazardous Wastes Treatment* (pp. 810-893). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203026519>

Aragoncillo, P., Maeso, R., Vázquez-Pérez, S., Navarro-Cid, J., Ruilope, L. M., Díaz, C., & Cachofeiro, V. (2000). The protective role of atorvastatin on function, structure and ultrastructure in the aorta of dyslipidemic rabbits. *Virchows Archiv*, 437, 545-554. doi: 10.1007/S004280000278

Ayodele Ob, H., & Ehidiamen, F. (2010). Effects of Low Carbohydrate High Fat Nigerian- Like Diet on Biochemical Indices in Rabbits. *Pakistan Journal of Nutrition*, 9(3), 245-249. <https://doi.org/10.3923/pjn.2010.245.249>

Boudhioua, N., Ben Slimen, I., Bahloul, N., & Kechaou, N. (2009). Etude du séchage par infrarouge de feuilles d'olivier d'origine tunisienne : Partie 2: Influence du séchage et du blanchiment sur les composés phénoliques totaux. *Revue des énergies renouvelables*, 111-116. <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=22567159>

Bahri, Sana., Anouar, Abidi., Afef, Nahdi., R., Abdennabi., Mona, Mlika., Ridha, Ben, Ali., Saloua, Jameleddine. (2023). *Olea europaea* L. Leaf Extract Alleviates Fibrosis Progression and Oxidative Stress Induced by Bleomycin on a Murine Model of Lung Fibrosis. *Dose-response*, 21(3): <https://doi.org/10.1177/15593258231200972>

Bailey, A., & Mohiuddin, S. S. (2022). Biochemistry, high density lipoprotein. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>

Bansode, T., & Salalkar, B. K. (2015). Phytochemical analysis of some selected Indian medicinal plants. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 6, P550-P556.
http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/3886_pdf.pdf

Batçioğlu, K., Küçükbay, F. Z., Alagöz, M. A., Günal, S., & Yilmaztekin, Y. (2023). Antioxidant and antithrombotic properties of fruit, leaf, and seed extracts of the Halhali olive (*Olea europaea* L.) native to the Hatay region in Turkey. *Foods and Raw Materials*, 84-93. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2023-1-557>

Beau, P. (2001). Les immunomodulateurs naturels utilisés en prophylaxie et lors du traitement des infections ORL à récurrences (Doctoral dissertation). <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-51864>

Beauchamp, G. K., Keast, R. S. J., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee, C.-H., Smith, B., & Breslin, P. A. S. (2005). Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, 437(7055), 45-46. <https://doi.org/10.1038/437045a>

Bell, M. D., Long, T., Roden, A. C., Cooper, F. I., Sanchez, H., Trower, C., Martinez, C., Hooper, J. E., & on behalf of the Autopsy Committee of the College of American Pathologists. (2022). Updating Normal Organ Weights Using a Large Current Sample Database. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 146(12), 1486-1495. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0287-OA>

Beyaz, S., Özlem, Gök., Abdullah, Aslan. (2022). A research paper on the immunomodulatory and anti-inflammatory activities of olive tree (*Olea europaea* L.) leaf. *International Journal of Secondary Metabolite*, 9(3):348-359. doi: 10.21448/ijsm.1075283

Beltcheva, M., Ostoich, P., Aleksieva, I., & Metcheva, R. (2022a). Natural zeolites as detoxifiers and modifiers of the biological effects of lead and cadmium in small rodents : A review. *BioRisk*, 17, 147-155. <https://doi.org/10.3897/biorisk.17.77435>

Beltcheva, M., Ostoich, P., Aleksieva, I., & Metcheva, R. (2022b). Natural zeolites as detoxifiers and modifiers of the biological effects of lead and cadmium in small rodents : A review. *BioRisk*, 17, 147-155. <https://doi.org/10.3897/biorisk.17.77435>

Benjamin, B. (2022). Screening Methods for the Evaluation of Antihyperlipidemic Drugs. In M. Lakshmanan, D. G. Shewade, & G. M. Raj (Éds.), *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology : Volume 3 : Experimental Pharmacology : Research Methodology and Biostatistics* (p. 363-369). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-19-5343-9_27

Benrachou, N., Henchiri, C., & Djeghaba, Z. (2010). Caractérisation de trois huiles d'olive issues de trois cultivars de l'Est algérien. *Synthèse: Revue Des Sciences et de La Technologie*, 22, 12-22. <https://www.ajol.info/index.php/srst/article/view/117836>

Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>

Besnard, G., & Bervillé, A. (2000). Multiple origins for Mediterranean olive (*Olea europaea* L. ssp. *Europaea*) based upon mitochondrial DNA polymorphisms. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*, 323(2), 173-181. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(00\)00118-9](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(00)00118-9)

Bessaoud, O., Pellissier, J.-P., Rolland, J.-P., & Khechimi, W. (2019). *Rapport de synthèse sur l'agriculture en Algérie* (p. 82) [Research Report]. CIHEAM-IAMM. <https://hal.science/hal-02137632>

Bhatia, A., Singh, B., Arora, R., & Arora, S. (2019). In vitro evaluation of the α -glucosidase inhibitory potential of methanolic extracts of traditionally used antidiabetic plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2482-z>

Biglari, F., AlKarkhi, A. F. M., & Easa, A. M. (2008). Antioxidant activity and phenolic content of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Iran. *Food Chemistry*, 107(4), 1636-1641. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.10.033>

Bland, J. S. (1996). Phytonutrition, phytotherapy, and phytopharmacology. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2(6), 73-76. <https://europepmc.org/article/med/8942046>

Blois, M. S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>

Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2, Supplement 2), S33-S40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>

Boss, A., Bishop, K. S., Marlow, G., Barnett, M. P., & Ferguson, L. R. (2016). Evidence to support the anti-cancer effect of olive leaf extract and future directions. *Nutrients*, 8(8), 513. <https://doi.org/10.3390/nu8080513>

Bouallagui, Z., Han, J., Isoda, H., & Sayadi, S. (2011). Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 179-184. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.10.014>

Bouaziz, A. L. (2014). *Identification de métabolites secondaires des plantes, protecteurs des photorécepteurs à cônes pour le traitement de la rétinopathie pigmentaire* [Phd thesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. <https://theses.hal.science/tel-03815605>

BOUKHARI, R. (2014). *Contribution à l'analyse génétique et caractérisation de quelques variétés d'olivier et l'influence de l'environnement sur leurs rendements au niveau de la wilayade Tizi-Ouzou* [PhD Thesis, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid]. <https://www.pnst.cerist.dz/detail.php?id=73073/>

Bracci, T., Busconi, M., Fogher, C., & Sebastiani, L. (2011). Molecular studies in olive (*Olea europaea* L.): Overview on DNA markers applications and recent advances in genome analysis. *Plant Cell Reports*, 30(4), 449-462. <https://doi.org/10.1007/s00299-010-0991-9>

Braun, V., & Hantke, K. (2019). Lipoproteins: structure, function, biosynthesis. *Bacterial Cell Walls and Membranes*, 39-77. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18768-2_3

Breton, C. (2016). *La maîtrise de la pollinisation chez l'olivier – Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault*. <https://s2hnh.org/articles/2016/05/la-maitrise-de-la-pollinisation-chez-lolivier>

Breton, C., Médail, F., Pinatel, C., & Bervillé, A. (2006). De l'olivier à l'oléastre: origine et domestication de l'*Olea europaea* L. dans le Bassin méditerranéen. *Cahiers agricultures*, 15(4), 329-336. <https://revues.cirad.fr/index.php/cahiers-agricultures/article/view/30592>

Breton, C., Terral, J.-F., Pinatel, C., Médail, F., Bonhomme, F., & Bervillé, A. (2009). The origins of the domestication of the olive tree. *Comptes Rendus Biologies*, 332(12), 1059-1064. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2009.08.001>

Brunzell, J. D., Chait, A., & Bierman, E. L. (1978). Pathophysiology of lipoprotein transport. *Metabolism*, 27(9), 1109-1127. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(78\)90157-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(78)90157-9)

Carrión, Y., Ntinou, M., & Badal, E. (2010). *Olea europaea* L. in the North Mediterranean Basin during the Pleniglacial and the Early-Middle Holocene. *Quaternary Science Reviews*, 29, 952-968. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2009.12.015>

Casado, F. J., Sánchez, A. H., Rejano, L., & Montaña, A. (2007). D-Amino Acid Formation in Sterilized Alkali-Treated Olives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(9), 3503-3507. <https://doi.org/10.1021/jf0701685>

Chabrier, J. Y. (2010). *Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré). <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739123>

Chaji, S., Zenasni, W., Ouaabou, R., Ajal, E. A., Lahlali, R., Fauconnier, M. L., ... & Bajoub, A. (2024). Nutrient and Bioactive Fraction Content of *Olea europaea* L. Leaves: Assessing the Impact of Drying Methods in a Comprehensive Study of Prominent Cultivars in Morocco. *Plants*, 13(14), 1961. doi : 10.3390/plants13141961

Chauhan, R. S., Malik, Y. S., Saminathan, M., & Tripathi, B. N. (2024). Immunomodulation. In R. S. Chauhan, Y. S. Malik, M. Saminathan, & B. N. Tripathi (Éds.), *Essentials of Veterinary Immunology and Immunopathology* (p. 143-168). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-99-2718-0_6

Cheikhyoussef, A., Cheikhyoussef, N., Bashir, A. K., & Hussein, A. A. (2023). Heavy Metals Detoxification Using Coriander. In *Handbook of Coriander (Coriandrum sativum)* (pp. 223-234). CRC Press. doi: 10.15171/jhp.2019.12

Cheurfa, M., Abdallah, H. H., Allem, R., Noui, A., Picot-Allain, C. M. N., & Mahomoodally, F. (2019). Hypocholesterolaemic and antioxidant properties of *Olea europaea* L. leaves from Chlef province, Algeria using *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches. *Food and Chemical Toxicology*, 123, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.002>

Chikhi, I. (2013). *Composition chimique et activités biologiques des extraits de cinq plantes aromatiques et médicinales de l'ouest d'Algérie* (Doctoral dissertation, thèse de doctorat, p 100). <http://dspace1.univ-tlemcen.dz/handle/112/3726>

Cilliers, C., Chirwa, E. M. N., & Brink, H. G. (2021). Insight into the Metabolic Profiles of Pb(II) Removing Microorganisms. *Molecules*, 26(13),4008. <https://doi.org/10.3390/molecules26134008>

Ciocan, C., Mansour, I., Beneduce, A., Loia, R. C., Milanesio, N., Declementi, M., Godono, A., Garzaro, G., & Pira, E. (2021). Lead poisoning from Ayurvedic treatment : A further case.: Medicina alternativa e rischi per la salute. *La Medicina Del Lavoro / Work, Environment and Health*, 112(2), 162-167. <https://doi.org/10.23749/mdl.v112i2.10576>

Clewell, A. E., Béres, E., Vértesi, A., Glávits, R., Hirka, G., Endres, J. R., Murbach, T. S., & Szakonyiné, I. P. (2016). A Comprehensive Toxicological Safety Assessment of an Extract of *Olea Europaea* L. Leaves (Bonolive™). *International Journal of Toxicology*, 35(2), 208-221. <https://doi.org/10.1177/1091581815619764>

Clewell, R. A., & Clewell III, H. J. (2023). Toxicokinetics. In *Patty's Toxicology* (p. 1-18). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0471125474.tox120>

Constance, C. (2009). Le bon et le mauvais : Nouvelles connaissances sur le cholestérol alimentaire, la maîtrise des lipides et le risque de maladies cardiovasculaires depuis la Harvard Egg Study. *International Journal of Clinical Practice*, 63(s163), 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02154.x>

Contreras, M. D. M., Gómez-Cruz, I., García-Vargas, M. C., Romero, I., & Castro, E. (2022). Bioactives and Pharmacology of *Olea europaea* L. (Family: Oleaceae). In *Bioactives and Pharmacology of Medicinal Plants* (pp. 357-367). Apple Academic Press. <https://doi.org/10.1201/9781003281658>

Córdoba-Gamboa, L., Vázquez-Salas, R. A., Romero-Martínez, M., Cantoral, A., Riojas-Rodríguez, H., Bautista-Arredondo, S., Bautista-Arredondo, L. F., de Castro, F., Tamayo-Ortiz, M., & Téllez-Rojo, M. M. (2023). Lead Exposure Can Affect Early Childhood Development and Could Be Aggravated by Stunted Growth : Perspectives from Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065174>

Cornuz, J., Auer, R., Senn, N., Guessous, I., & Rodondi, N. (2010). Prevention and screening in adults: trends in 2010. *Revue Medicale Suisse*, 6(273), 2276-2278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21207720/>

Dai, L., Li, S., Hao, Q., Zhou, R., Zhou, H., Lei, W., Kang, H., Wu, H., Li, Y., & Ma, X. (2023). Low-density lipoprotein: A versatile nanoscale platform for targeted delivery. *Nanoscale Advances*, 5(4), 1011-1022. <https://doi.org/10.1039/D2NA00883A>

Daoud, Y. A. (2024). *Une Approche quantitative de l'exposition fœtale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance* (Doctoral dissertation, AgroParisTech). <https://pastel.hal.science/tel-04599462>

Daoudi-Dabladji, R. (2016). *Classification du cancer du sein par des approches basées sur les systèmes immunitaires artificiels* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay; Université d'Evry-Val-d'Essonne). <https://hal.science/tel-01762795>

Darvishi, M., Tosan, F., Nakhaei, P., Manjili, D. A., Kharkouei, S. A., Alizadeh, A., Ilkhani, S., Khalafi, F., Zadeh, F. A., & Shafagh, S.-G. (2023). Recent progress in cancer immunotherapy: Overview of current status and challenges. *Pathology - Research and Practice*, 241, 154241. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154241>

Das, P., Pal, S., & Basu, S. (2020). Metabolic adaptability in liver and gastrocnemius muscle of mice following subacute lead toxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 36(7), 487-501. <https://doi.org/10.1177/0748233720937196>

Das, R. (2022). Chapter 23—Sources of lead (Pb) in atmosphere over Indian cities and health impacts. In R. P. Singh (Éd.), *Asian Atmospheric Pollution* (p. 435-452). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816693-2.00014-7>

David Mosier Jr., H., Dearden, L. C., Jansons, R. A., Roberts, R. C., & Biggd, C. S. (2017). Disproportionate Growth of Organs and Body Weight following Glucocorticoid Treatment of the Rat Fetus. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, 4(1-2), 89-105. <https://doi.org/10.1159/000457394>

- Davidson, M. H. (2004).** Biologic therapies for dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports*,6(1), 69-72. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0118-2>
- De Cicco, P., Maisto, M., Tenore, G. C., & Ianaro, A. (2020).** Olive Leaf Extract, from *Olea europaea* L., Reduces Palmitate-Induced Inflammation via Regulation of Murine Macrophages Polarization. *Nutrients*, 12(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/nu12123663>
- Delmas, P., Padilla, F., & Poilbout, C. (2019).** Le cholestérol cellulaire, un régulateur important de la douleur inflammatoire. *médecine/sciences*, 35(2), 115-118 <https://doi.org/10.1051/medsci/2019019>
- de Oliveira, N. M., Lopes, L., Chéu, M. H., Soares, E., Meireles, D., & Machado, J. (2023).** Updated Mineral Composition and Potential Therapeutic Properties of Different Varieties of Olive Leaves from *Olea europaea*. *Plants*, 12(4), 916. <https://doi.org/10.3390/plants12040916>
- de Souza, I. D., de Andrade, A. S., & Dalmolin, R. J. S. (2018).** Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Critical Reviews in Toxicology*, 48(5), 375-386. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429387>
- Di, L., & Kerns, E. H. (2016).** Chapter 20—Lead Properties. In L. Di & E. H. Kerns (Éds.), *Drug-Like Properties (Second Edition)* (p. 283-289). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801076-1.00020-4>
- Djerrou, Z. (2014).** Anti-hypercholesterolemic effect of *Pistacia lentiscus* fatty oil in egg yolk-fed rabbits: A comparative study with simvastatin. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(8), 561-566. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60086-8](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60086-8)
- Dominika, K., Berata, I., & Setiasih, E. (2022).** HISTOPATHOLOGY OF RAT KIDNEY EXPOSED TO LEAD HEAVY METAL. *Buletin Veteriner Udayana*, 45. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2023.v01.i01.p06>
- Douglas, K., & Jeruto, J. (2016).** Phytochemistry and Antimicrobial Activity of Extracts from Medicinal Plants *Tithonia diversifolia* and *Olea africana*. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-7. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2016/26566>

Duraffourd, C., Lapraz, J. C., & Chemli, R. (1997). La plante médicinale de la tradition à la science. *Grancher*. Paris. 538p. <http://www.ethnopharmacologia.org/bibliotheque-ethnopharmacologie/la-plante-medicinale-de-la-tradition-a-la-science/>

El, S. N., & Karakaya, S. (2009). Olive tree (*Olea europaea*) leaves : Potential beneficial effects on human health. *Nutrition Reviews*, 67(11), 632-638. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00248.x>

Elberry, A. A., Harraz, F. M., Ghareib, S. A., Gabr, S. A., Nagy, A. A., & Abdel-Sattar, E. (2015). Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 3(1), 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2011.01.004>

Elliott, T. (2022). Immunotherapy advances : One year on. *Immunotherapy Advances*, 2(1), ltac001. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac001>

Elshourbagy, N. A., Meyers, H. V., & Abdel-Meguid, S. S. (2013). Cholesterol : The Good, the Bad, and the Ugly - Therapeutic Targets for the Treatment of Dyslipidemia. *Medical Principles and Practice*, 23(2), 99-111. <https://doi.org/10.1159/000356856>

Farnier, M. (2003). Nouveaux hypolipémiants : Prospectives. *Therapies*, 58(1), 97-105. <https://doi.org/10.2515/therapie:2003014>

Farooqui, S., Quamri, M., Ahmed, K., & Shahid, A. (2022). Diagnostic criteria of dyslipidemia with lipid fractions & its association with the risk of coronary heart disease : A review. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 6, 159-164. <https://doi.org/10.33545/26174693.2022.v6.i2c.151>

Fatoki, J. O., Atere, T. G., Dare, B. J., Tokunbo, O. S., & Iyapo, H. A. A. and O. (2022). Subchronic Oral Administration of Lead Exacerbate Liver and Kidney Toxicity in Male Wistar Rats. *FUOYE Journal of Pure and Applied Sciences (FJPAS)*, 7(1), 36-47. DOI: <https://doi.org/10.55518/fjpas.KNBY5971>

Fayez, N., Khalil, W., Abdel-Sattar, E., & Abdel-Fattah, A.-F. M. (2023). In vitro and in vivo assessment of the anti-inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacology*, 31(3), 1529-1538. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01208-x>

Fegeros, K., Zervas, G., Apsokardos, F., Vastardis, J., & Apostolaki, E. (1995). Nutritive evaluation of ammonia treated olive tree leaves for lactating sheep. *Small Ruminant Research*, 17(1), 9-15. [https://doi.org/10.1016/0921-4488\(95\)00657-7](https://doi.org/10.1016/0921-4488(95)00657-7)

Félix, Houphouët., Yapo, Adou., Bidie, Alain, dit, Philippe., Ahiboh, Hugues. (2011). Lipids, glucose parameters and reversible immunosuppression induced by Methylprednisolone on healthy rabbits. *Agriculture and Biology Journal of North America*, 2(1):182-187. doi: 10.5251/ABJNA.2011.2.1.182.187

Fang, Jing., Debra, C., DuBois., Yang, He., Richard, R., Almon., William, J., Jusko. (2011). Dynamic modeling of methylprednisolone effects on body weight and glucose regulation in rats. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 38(3):293-316. doi: 10.1007/S10928-011-9194-4

Fernández-Poyatos, M. P., Ruiz-Medina, A., & Llorent-Martínez, E. J. (2019). Phytochemical profile, mineral content, and antioxidant activity of *Olea europaea* L. cv. Cornezuelo table olives. Influence of *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*, 297, 124933. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.207>

Ferreira, C., Vieira, P., Sá, H., Malva, J., Castelo-Branco, M., Reis, F., & Viana, S. (2024). Polyphenols: Immunonutrients tipping the balance of immunometabolism in chronic diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1360065. doi: 10.3389/fimmu.2024.1360065

Fessler, M. B. (2015). Revisiting “Good” and “Bad” Cholesterol. The Battle over Flow through Arteries Now Shifts to Flow through Airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(9), 969-970. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0413ED>

Finšgar, M., Perva-Uzunalić, A., Behr, H., Ledinek, N., Knez, Ž., & Novak, Z. (2020). An Improved Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography Method for the Analysis of Related Substances of Prednisolone in Active Ingredient. *ACS Omega*, 5(14), 7987-8000. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00037>

Fki, I., Sayadi, S., Mahmoudi, A., Daoued, I., Marrekchi, R., & Ghorbel, H. (2020). Comparative Study on Beneficial Effects of Hydroxytyrosol- and Oleuropein-Rich Olive Leaf Extracts on High-Fat Diet-Induced Lipid Metabolism Disturbance and Liver Injury in Rats. *BioMed Research International*, 2020, e1315202. <https://doi.org/10.1155/2020/1315202>

Foot, J. (2023). The Years of Lead. Memory, history, journalism, victims. *Modern Italy*, 28(3),260-267. <https://doi.org/10.1017/mit.2023.16>

Gaussorgues, R. (2009). L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique ? *Revue Française d'Allergologie*, 49, S2-S6. [https://doi.org/10.1016/S1877-0320\(09\)72476-5](https://doi.org/10.1016/S1877-0320(09)72476-5)

Gao, X., Tian, Z., Zhao, D., Li, K., Zhao, Y., Xu, L., ... & Yang, Y. (2021). Associations between adherence to four a priori dietary indexes and cardiometabolic risk factors among hyperlipidemic patients. *Nutrients*, 13(7), 2179. Doi : 10.3390/NU13072179

Ge, W., Shao, L.-H., Gong, H.-Y., & Chen, G. (2023). Severe Abdominal Pain as a Presentation of Lead Poisoning: A Case Presentation. *International Medical Case Reports Journal*, 16, 245-249. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S404885>

Geetha, K., Sahithya, U. laxmi, Smaighdini, C., Sree, K. ramya, Rao, T. R., Geetha, K., Sahithya, U. laxmi, Smaighdini, C., Sree, K. ramya, & Rao, T. R. (2024). Prednisolone- Induced Cushing's syndrome : A case report. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 21(1), 2471-2473. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.1.0056>

Gertel, S., Rokach, M., Polachek, A., Litinsky, I., Anouk, M., Elkayam, O., & Furer, V. (2024). Anti-inflammatory effects of infliximab and methotrexate on peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells : Ex vivo study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 53(3), 188-198. <https://doi.org/10.1080/03009742.2023.2300887>

Gharabi, D., & Bellhabib, A. (2022). Morphological and biochemical behavior of the olive tree in semi-arid areas of Algeria. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 12(3) [https://doi.org/10.38150/sajeb.12\(3\).p398-406](https://doi.org/10.38150/sajeb.12(3).p398-406)

Ghedira, K. (2008). L'olivier. *Phytothérapie*, 6(2), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s10298-008-0294-2>

Giacometti, Jasminka., Damir, Muhvić., Tanja, Grubić-Kezele., Marina, Nikolić., Tamara, Šoić-Vranić., Snježana, Bajek. (2020). Olive Leaf Polyphenols (OLPs) Stimulate GLUT4 Expression and Translocation in the Skeletal Muscle of Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23):8981-. doi: 10.3390/IJMS21238981

Giacometti, J., & Grubić-Kezele, T. (2020). Olive leaf polyphenols attenuate the clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis and provide neuroprotection by reducing oxidative stress, regulating microglia and SIRT1, and preserving myelin integrity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 6125638. doi: 10.1155/2020/6125638

Gite, A. B., Palve, B. M., Gaikwad, V. B., Shinde, S. D., Jain, G. H., & Pathan, H. M. (2020). Physicochemical properties and thermoelectric studies of electrochemically deposited lead telluride films. *ES Materials & Manufacturing*, 11, 40-49. DOI: <https://dx.doi.org/10.30919/esmm5f932>

Gold, M. E., Nanna, M. G., Doerfler, S. M., Schibler, T., Wojdyla, D., Peterson, E. D., & Navar, A. M. (2020). Prevalence, treatment, and control of severe hyperlipidemia. *American Journal of Preventive Cardiology*, 3, 100079. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100079>

Gottesfeld*, P. (2014). A Call for the Global Elimination of Lead Poisoning. *ISEE Conference Abstracts*, 2014(1), 2913. <https://doi.org/10.1289/isee.2014.S-022>

Guan, T., Qian, Y.-S., Huang, M.-H., Huang, L.-F., Tang, X.-Z., Li, Y.-M., & Sun, H.-B. (2010). Neuroprotection of Maslinic Acid, a Novel Glycogen Phosphorylase Inhibitor, in Type 2 Diabetic Rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 8(4), 293-297. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(10\)60037-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(10)60037-4)

Guex, C. G., Reginato, F. Z., Figueredo, K. C., da Silva, A. R. H. da, Pires, F. B., Jesus, R. da S., Lhamas, C. L., Lopes, G. H. H., & Bauermann, L. de F. (2018). Safety assessment of ethanolic extract of *Olea europaea* L. leaves after acute and subacute administration to Wistar rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 395-399. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.013>

Guirguis-Blake, J. M., Evans, C. V., Coppola, E. L., Redmond, N., & Perdue, L. A. (2023). Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents : Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 330(3), 261-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8867>

Gupta, P. K. (2020). Toxicokinetic of Xenobiotics. In P. K. Gupta (Éd.), *Problem Solving Questions in Toxicology: A Study Guide for the Board and other Examinations* (p. 69-79). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50409-0_6

Hasković, Edhem., Safija, Herenda., Amina, Herenda., Denis, Hasković., Ena, Hasković., Amina, Selimovic. (2022). Effects of drug betamethasone on hematological parameters of *rattus norvegicus* (berkenhout 1769) in vivo conditions. *Journal of IMAB*, 28(3) :4525-4531. doi : 10.5272/jimab.2022283.4525

Hampl, R., & Stárka, L. (2020). Glucocorticoids affect male testicular steroidogenesis. *Physiological Research*, 69(Suppl 2), S205. doi: 10.33549/PHYSIOLRES.934508

Hadrich, F., Mahmoudi, A., Bouallagui, Z., Feki, I., Isoda, H., Feve, B., & Sayadi, S. (2016). Evaluation of hypocholesterolemic effect of oleuropein in cholesterol-fed rats. *Chemico-Biological Interactions*, 252, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.03.026>

Haider, Rehan., Asghar, Mehdi., Anjum, Zehra., Gürbüz, Daş., Zameer, Ahmed., Sambreen, Zameer. (2024). Immunostimulants and Adaptogens From Plants. *International Journal of Scientific Multidisciplinary Research*, 2(3):247-260. doi: 10.55927/ijsmr. v2i3.8627

Haloui, E., Marzouk, Z., Marzouk, B., Bouftira, I., Bouraoui, A., & Fenina, N. (2010). Pharmacological activities and chemical composition of the *Olea europaea* L. leaf essential oils from Tunisia. *J. Food Agric. Environ.*, 8, 204-208. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:6977643>

Hammadi Jasim, N., Adel Kareem, D., Majeed AL Ali, M. F., & Abbas, B. A. (2022). Effect of Long-Term Treatment with Dexamethasone on the Liver and Kidney Histopathology, as well as Blood Biochemistry in Male Rabbits (*Lepus Cuniculus*). *Archives of Razi Institute*, 77(1), 333-343. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356468.1847>

Hamzawy, E. M. A., El-Sherbiny, S. I., & Saber, A. M. (2019). Trials of reuse the Pb- containing wastes of crystal glass factories into useable new materials. *Bulletin of the National Research Centre*, 43(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0204-9>

Haris, P. (2016). Cholesterol: A chemical of life and death. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 5, S1-S3. <https://doi.org/10.3233/BSI-160161>

Harnafi, H., Serghini Caid, H., El Houda Bouanani, N., Aziz, M., & Amrani, S. (2008). Hypolipemic activity of polyphenol-rich extracts from *Ocimum basilicum* in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic mice. *Food Chemistry*, 108(1), 205-212. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.10.062>

- Harper, C. R., & Jacobson, T. A. (2008).** Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(25), 2375-2384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.025>
- Hashmi, M. A., Khan, A., Hanif, M., Farooq, U., & Perveen, S. (2015).** Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Olea europaea* (Olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*, 1-29. <https://doi.org/10.1155/2015/541591>
- Helkin, A., Stein, J. J., Lin, S., Siddiqui, S., Maier, K. G., & Gahtan, V. (2016).** Dyslipidemia Part 1—Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*, *50*(2), 107-118. <https://doi.org/10.1177/1538574416628654>
- Herberman, R. B. (1986).** Natural killer cells. *Annual Review of Medicine*, *37*, 347-352. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.37.020186.002023>
- Himour, S., Yahia, A., & Belattar, H. (2017).** Oleuropein and Antibacterial Activities of *Olea europaea* L. Leaf Extract. *European Scientific Journal, ESJ*, *13*(6), 342. <https://doi.org/10.19044/esj.2017.v13n6p342>
- Himour, S., Yahia, A., Belattar, H., & Bellebcir, L. (2016).** Etude phytochimique des feuilles d'*Olea europaea* L. var *Chemlel* d'Algérie. *J. of Biores. Valorization*, *1*(1), 34-38. <http://www.biolival.com/index.php/revue/archives-jvb>
- Hinad, I., S'hih, Y., Gui, R. E., Elhessni, A., Mesfioui, A., & Ouahidi, M. laarbi. (2021).** Acute and subacute toxicity study of the methanolic extract of *olea europea*.L leaves in Wistar rat. *E3S Web of Conferences*, *319*, 01094. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202131901094>
- Hồ Bích Liên. (2023).** The absorption and accumulation of lead in *dracaena sanderiana* plant. *Journal of Thu Dau Mot University*, 88-96. <https://doi.org/10.37550/tdmu.EJS/2023.02.398>
- Horn, J. (1970).** Isolierung und Untersuchung von Einschlußkörperchen in der Rattenniere nach chronischer Bleivergiftung. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-pathologie*, *6*(1), 313-317. doi: 10.1007/BF02899132
- Hossain, M. F., & Pna, A. (2016).** Evaluation of the Physicochemical Properties of a Novel Antimalarial Drug Lead, Cyclen Bisquinoline. *Modern Chemistry & Applications*, *04*(02). <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000181>

Hussein, A. J., Majeed, M. F., & Abbas, A. S. (2014). Histopathological Study of Some Organs After Long-Term Treatment with Dexamethasone in Male Rabbits. *Science Journal of University of Zakho*, 2(1):39-48. doi: 10.25271/2014.2.1.131

Izar, M. C. O., & Fonseca, F. A. H. (2022). Targeted Screening of Familial Hypercholesterolemia in 11 Small Brazilian Cities: An Effective Approach to Detect Clusters of Affected Individuals. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 118, 678-679. <https://doi.org/10.36660/abc.20220027>

Ilesanmi, O. B., Adeogun, E. F., Odewale, T. T., & Chikere, B. (2022). Lead exposure-induced changes in hematology and biomarkers of hepatic injury: protective role of Trévo™ supplement. *Environmental Analysis, Health and Toxicology*, 37(2). doi: 10.5620/eaht.2022007

Jacobs, D. E. (2023). Lead. In *Patty's Toxicology* (p. 1-49). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0471125474.tox034.pub3>

Jain, P., Darji, P., Thakur, B. S., Jain, A., Jain, P. K., & Khare, B. (2022). Immunostimulants: Concepts, Types and Functions. *Asian Journal of Dental and Health Sciences*, 2(4), 26-34. <https://doi.org/10.22270/ajdhs.v2i4.22>

Jan, M. (2010). Effects of 'Olea europea' extract on volume and acidity of carbachol induced gastric secretion, liver and kidney function in rabbits. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 22(3):113-115. <http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/22-3/Jan.pdf>

Jang, A., Srinivasan, P., Lee, N. Y., Song, H. P., Lee, J. W., Lee, M., & Jo, C. (2008). Comparison of hypolipidemic activity of synthetic gallic acid–linoleic acid ester with mixture of gallic acid and linoleic acid, gallic acid, and linoleic acid on high-fat diet induced obesity in C57BL/6 Cr Slc mice. *Chemico-Biological Interactions*, 174(2), 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.05.018>

Jayathirtha, M. G., & Mishra, S. H. (2004). Preliminary immunomodulatory activities of methanol extracts of *Eclipta alba* and *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 11(4), 361-365. <https://doi.org/10.1078/0944711041495236>

Jemai, H., Bouaziz, M., Fki, I., El Feki, A., & Sayadi, S. (2008). Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chemico-Biological Interactions*, 176(2), 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.08.014>

Juan, M. E., Wenzel, U., Daniel, H., & Planas, J. M. (2008). Erythrodiol, a natural triterpenoid from olives, has antiproliferative and apoptotic activity in HT-29 human adenocarcinoma cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(5), 595-599. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700300>

Silva Junior, C. A. D. (2003). Avaliação das propriedades mecânicas de ossos de coelhas submetidas à administração de glicocorticóides (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). Doi : 10.11606/D.82.2003.TDE-11122003-143837

Kadiyska, T., Tourtourikov, I., Dabchev, K., Zlatarova, A., Stoynev, N., Hadjiolova, R., Spandidos, D. A., Adamaki, M., & Zoumpourlis, V. (2023). Herbs and plants in immunomodulation (Review). *International Journal of Functional Nutrition*, 4(1), 1-11. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2023.31>

Kamel, S. I., Rosas, H. G., & Gorbachova, T. (2024). Local and Systemic Side Effects of Corticosteroid Injections for Musculoskeletal Indications. *American Journal of Roentgenology*, 222(3), e2330458. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.30458>

Kamini, Kumar, A., Chawla, P. A., & Kapoor, B. (2023). Chapter 21—Clinical trials and future perspectives of antiinflammatory agents. In P. Prasher, F. C. Zacconi, J. H. Withey, M. Rathbone, & K. Dua (Éds.), *Recent Developments in Anti-Inflammatory Therapy* (p. 331-386). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99988-5.00012-7>

Karimfar, M. H., Bargahi, A., Moshtaghi, D., & Farzadinia, P. (2016). Long-term exposure of lead acetate on rabbit renal tissue. *Iranian Red Crescent medical journal*, 18(2). doi: 10.5812/IRCMJ.22157

Kasperczyk, A., Dobrakowski, M., Ostalowska, A., Zalejska-Fiolka, J., & Birkner, E. (2015). The metabolism of carbohydrates and lipid peroxidation in lead-exposed workers. *Toxicology and Industrial Health*, 31(12), 1318-1324. <https://doi.org/10.1177/0748233713483204>

Kazantzis, G. (1989). Lead: Ancient Metal — Modern Menace? In M. A. Smith, L. D. Grant, & A. I. Sors (Éds.), *Lead Exposure and Child Development: An International Assessment* (p. 119-128). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-0847-5_3

Khan, S. S., Sidney, S., Lloyd-Jones, D. M., & Rana, J. S. (2021). National and Global Trends of Cardiovascular Disease Mortality, Morbidity, and Risk. In N. D. Wong, E. A. Amsterdam, & P. P. Toth (Éds.), *ASPC Manual of Preventive Cardiology* (p. 17-33). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56279-3_2

KHEDDAM-BENADJAL, N., BENZAHRA, A., KHEDDAM, M., & BOUZNAD, Z. (2022). Evaluation of the incidence and severity of peacock eye caused by *Fusicladium oleagineum* in different olive cultivars in Algeria. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1715783/v1>

Kervella, D., & Blancho, G. (2022). New immunosuppressive agents in transplantation. *La Presse Médicale*, 51(4), 104142. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104142

Khobrakova, V. B., Б, X. B., Tugarina, Y. A., A, T. Ю., Olennikov, D. N., H, O. Д., Pavlova, S. I., & И, П. C. (2024). Immunomodulating activity of individual substances isolated from the aerial part of *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC in experimental immunodeficiency. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 27(4), 63-69. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-09>

Kim, B.-Y., Son, Y., Kim, M. S., & Kim, K. (2020). Prednisolone suppresses the immunostimulatory effects of 27-hydroxycholesterol. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 2335-2342. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8458>

Klöckener, T., Hess, S., Belgardt, B. F., Paeger, L., Verhagen, L. A. W., Husch, A., Sohn, J.-W., Hampel, B., Dhillon, H., Zigman, J. M., Lowell, B. B., Williams, K. W., Elmquist, J. K., Horvath, T. L., Kloppenburg, P., & Brüning, J. C. (2011). High-fat feeding promotes obesity via insulin receptor/PI3K-dependent inhibition of SF-1 VMH neurons. *Nature Neuroscience*, 14(7), 911-918. <https://doi.org/10.1038/nn.2847>

Kodariah, L., Isti, B., Harahap, H. S., & Synthia, R. (2023). Pengaruh Induksi Timbal (Pb) Pada Mencit (*Mus musculus*) Terhadap Kadar Hemoglobin. *Jurnal Kesehatan Rajawali*, 13(1), 8-11. <https://doi.org/10.54350/jkr.v13i1.154>

Kondo, S., Ferdousi, F., Zhao, J., Suidasari, S., Yokozawa, M., Yamauchi, K., Tominaga, K., & Isoda, H. (2023a). Hematinic Potential of Olive Leaf Extract: Evidence from an In Vivo Study in Mice and a Pilot Study in Healthy Human Volunteers. *Nutrients*, 15(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/nu15194095>

Kondo, S., Ferdousi, F., Zhao, J., Suidasari, S., Yokozawa, M., Yamauchi, K., Tominaga, K., & Isoda, H. (2023b). Hematinic Potential of Olive Leaf Extract : Evidence from an In Vivo Study in Mice and a Pilot Study in Healthy Human Volunteers. *Nutrients*, 15(19), 4095. <https://doi.org/10.3390/nu15194095>

Kouassi, E. (1990). *Catécholamines et cellules du système immunitaire : Étude fonctionnelle des récepteurs et des mécanismes de signalisation* [These de doctorat, Lyon 1]. <https://theses.fr/1990LYO1W270>

Krämer, S. D., & Wunderli-Allenspach, H. (2001). Physicochemical properties in pharmacokinetic lead optimization. *Il Farmaco*, 56(1), 145-148. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01028-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01028-X)

Kumar, S., Islam, R., Akash, P. B., Khan, M. H. R., Proshad, R., Karmoker, J., & MacFarlane, G. R. (2022). Lead (Pb) Contamination in Agricultural Products and Human Health Risk Assessment in Bangladesh. *Water, Air, & Soil Pollution*, 233(7), 257. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05711-9>

Lahcene, S., Trabelsi, L., Salem-Bekhit, M. M., Shazly, G. A., Selim, H. M. R. M., Alehaidib, S. M., Sebbane, H., Msela, A., Benguerba, Y., & Houali, K. (2023). Anti-leishmanial activities of *Olea europaea* subsp. *Laperrinei* extracts. *Cellular and Molecular Biology*, 69(3), 207-213. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.3.30>

Lakache, Z., Tigrine, C., Aliboudhar, H., & Kameli, A. (2021). Composition chimique, activités anti-inflammatoire, antalgique et cytotoxique in vivo de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea*. *Phytothérapie*, 19(2), 83-92. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0195>

Lan, J., Zhou, X., Huang, Q., Zhao, L., Li, P., Xi, M., Luo, M., Wu, Q., & Tang, L. (2023). Development and validation of a simple-to-use nomogram for self-screening the risk of dyslipidemia. *Scientific Reports*, 13(1), 9169. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36281-3>

Lavee, S., Rallo, L., Rapoport, H. F., & Troncoso, A. (1996). The floral biology of the olive: Effect of flower number, type and distribution on fruit set. *Scientia Horticulturae*, 66(3-4), 149-158. [https://doi.org/10.1016/S0304-4238\(96\)00941-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4238(96)00941-7)

Lebedeva, E. N., Vyalkova, A. A., Afonina, S. N., & Chesnokova, S. A. (2019). Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the progression of the chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 23(5), 56-64. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64>

Lee, O.-H., & Lee, B.-Y. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology*, *101*(10), 3751-3754. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.12.052>

Leite, P. M., Camargos, L. M., & Castilho, R. O. (2021). Recent progress in phytotherapy : ABrazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, *41*, 101270. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>

Lewis, J. E., & Aldiss, P. (2022). The physiology of obesity: from mechanisms to medicine (M2M). Part one. *Journal of Physiology*, *600*(4). <https://doi.org/10.1113/JP282346>

Li, W., & Picard, F. (2023). Toxicokinetics in preclinical drug development of small-molecule new chemical entities. *Biomedical Chromatography*, *37*(7), e5553. <https://doi.org/10.1002/bmc.5553>

Li, Ying., Hao, Lv., Chenyu, Xue., Na, Dong., Chongpeng, Bi., Anshan, Shan. (2020). Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. *Biological Trace Element Research*, *199*(10):3960-3976. doi: 10.1007/S12011-020-02498-W

Liu, X. Y., Shi, J. H., Du, W. H., Fan, Y. P., Hu, X. L., Zhang, C. C., ... & Chen, F. L. (2011). Glucocorticoids decrease body weight and food intake and inhibit appetite regulatory peptide expression in the hypothalamus of rats. *Experimental and therapeutic medicine*, *2*(5), 977-984. doi: 10.3892/ETM.2011.292

Li, Y., Lv, H., Xue, C., Dong, N., Bi, C., & Shan, A. (2021). Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. *Biological Trace Element Research*, *199*(10), 3960-3976. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02498-w>

Li, Z., Zhang, H., Li, Y., Chen, H., Wang, C., Wong, V. K. W., Jiang, Z., & Zhang, W. (2020). Phytotherapy using blueberry leaf polyphenols to alleviate non-alcoholic fatty liver disease through improving mitochondrial function and oxidative defense. *Phytomedicine*, *69*, 153209. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153209>

Limbachia, V., Nunney, I., Page, D. J., Barton, H. A., Patel, L. K., Thomason, G. N., Green, S. L., Lewis, K. F. J., & Dhatariya, K. (2024). The effect of different types of oral orintravenous corticosteroids on capillary blood glucose levels in hospitalized inpatients with andwithout diabetes. *Clinical Therapeutics*, *46*(2), e59-e63. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.11.013>

- Lins, P. G., Marina Piccoli Pugine, S., Scatolini, A. M., & De Melo, M. P. (2018).** In vitro antioxidant activity of olive leaf extract (*Olea europaea* L.) and its protective effect on oxidative damage in human erythrocytes. *Heliyon*, 4(9), e00805. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00805>
- Liu, J., Dan, W., Liu, X., Zhong, X., Chen, C., He, Q., & Wang, J. (2023).** Development and validation of predictive model based on deep learning method for classification of dyslipidemia in Chinese medicine. *Health Information Science and Systems*, 11(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s13755-023-00215-0>
- Lumaret, R., Ouazzani, N., Michaud, H., Vivier, G., Deguilloux, M.-F., & Di Giusto, F. (2004).** Allozyme variation of oleaster populations (wild olive tree) (*Olea europaea* L.) in the Mediterranean Basin. *Heredity*, 92(4), 343-351. <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800430>
- Maas, E. V., & Hoffman, G. J. (1977).** Crop Salt Tolerance—Current Assessment. *Journal of the Irrigation and Drainage Division*, 103(2), 115-134. <https://doi.org/10.1061/JRCEA4.0001137>
- Maitri, V., Tushar, D., Dhiren, M., Shrey, D., & Gayatri, D. (2022).** A Hospital Based Study to Access the Usefulness of Using the Combination Regime of the Ferric Carboxy Maltose, Vitamin B12 and Folic Acid as a Treatment of Severe Anemia among Pregnant Women in a Rural Tribal Community of South Gujarat. *Indian Journal of Community Medicine*, 47(3), 437. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_964_21
- Mancini, G. B. J., Hegele, R. A., & Leiter, L. A. (2013).** Dyslipidémie. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S484-S491. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.015>
- Mandal, G. C., Mandal, A., & Chakraborty, A. (2022).** The toxic effect of lead on human health : A review. *Human Biology and Public Health*, 3. <https://doi.org/10.52905/hbph2022.3.45>
- Mansour, H. M. M., Zeitoun, A. A., Abd-Rabou, H. S., El Enshasy, H. A., Dailin, D. J., Zeitoun, M. A. A., & El-Sohaimy, S. A. (2023a).** Antioxidant and Anti-Diabetic Properties of Olive (*Olea europaea*) Leaf Extracts: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(6), 1275. <https://doi.org/10.3390/antiox12061275>
- Mao, J., & Graedel, T. E. (2009).** Lead In-Use Stock. *Journal of Industrial Ecology*, 13(1), 112-126. <https://doi.org/10.1111/j.1530-9290.2009.00109.x>

Marquer, L., Otto, T., Arous, E. B., Stoetzel, E., Campmas, E., Zazzo, A., Tombret, O., Seim, A., Kofler, W., Falguères, C., El Hajraoui, M. A., & Nespoulet, R. (2022). The first use of olives in Africa around 100,000 years ago. *Nature Plants*, 8(3), 204-208. <https://doi.org/10.1038/s41477-022-01109-x>

Martín García, I., Yáñez Ruiz, D., Moumen, A., & Molina Alcaide, E. (2006). Effect of polyethylene glycol, urea and sunflower meal on olive (*Olea europaea* var. *Europaea*) leaf fermentation in continuous fermentors. *Small Ruminant Research*, 61(1), 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.01.005>

Martin, S., & Andriantsitohaina, R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 51(6), 304-315. [https://doi.org/10.1016/S0003-3928\(02\)00138-5](https://doi.org/10.1016/S0003-3928(02)00138-5)

Martoja, R. 1., & Martoja-Pierson, M. 1. (1967). Initiation aux techniques de l'histologie animale. Paris: Masson. 1-331

McDade, T. W. (2003). Life history theory and the immune system : Steps toward a human ecological immunology. *American Journal of Physical Anthropology*, 122(S37), 100-125. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10398>

Medina, E., Romero, C., de los Santos, B., de Castro, A., García, A., Romero, F., & Brenes, M. (2011). Antimicrobial Activity of Olive Solutions from Stored Alpeorujo against Plant Pathogenic Microorganisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 6927-6932. <https://doi.org/10.1021/jf2010386>

Melnyk, V. V., Kryvetskyi, V. V., Proniaiev, D., Yemelianenko, N. R., Voloshyn, V. L., & Kuchuk, O. P. (2023). History of the development of the science of the immune system. *Bukovinian Medical Herald*, 27, 115-121. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.19>

Meyer, M. M., & Maurer, H. H. (2022). Toxicokinetics/Toxicogenomics. In *Handbook of Forensic Medicine* (p. 1155-1165). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119648628.ch51>

Miida, T. (2023). Blood Sampling on Admission in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 30(1), 1-2. <https://doi.org/10.5551/jat.ED204>

- Boldyrev, M. (2018).** Lead: properties, history, and applications. *WikiJournal of Science*, 1(2), 1-23. <https://doi.org/10.15347/WJS/2018.007>
- Mirer, F. E. (2011).** The Mode of Absorption, Distribution, and Elimination of Toxic Materials. In *Patty's Industrial Hygiene* (p. 41-88). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0471435139.hyg072>
- Mirzaei, S. M. M., Akbari, A., Mehrpour, O., & Zamani, N. (2018).** Lead Toxicity due to Ingestion of Lead-Contaminated Opium in a Patient Presenting with Motor Neuropathy and Upper Limb Paresis: A case report. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18(4), e529. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.04.017>
- Miteva, D., Kitanova, M., & Velikova, T. (2024).** Biomacromolecules as Immunomodulators: Utilizing Nature's Tools for Immune Regulation. *Macromol*, 4(3), 610-633. <https://doi.org/10.20944/preprints202407.0699.v1>
- Mohammed, H. A., Okail, H. A., Ibrahim, M. A., & Emam, N. M. (2018).** Influences of olive leaf extract in the kidney of diabetic pregnant mice and their offspring. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 79(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s41936-018-0024-8>
- Molina-Alcaide, E., & Yáñez-Ruiz, D. R. (2008).** Potential use of olive by-products in ruminant feeding: A review. *Animal Feed Science and Technology*, 147(1), 247-264. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2007.09.021>
- Montpellier, C. (2019).** *L'huile d'olive : Intérêts alimentaire et cosmétique* (p. 67) [Other, Frédérique Grimaldi]. <https://coilink.org/20.500.12592/37hhxpv>
- Moradi BinaBaj, M., Namjoo, M., Nejabat, M., & Joshaghani, H. R. (2016).** Association of HDL/TG Ratio as an Insulin Resistance Marker with Various Levels of Fasting Blood Glucose. *Medical Laboratory Journal*, 10(1), 50-55. <https://doi.org/10.18869/acadpub.mlj.10.1.50>
- Vogel, P., Kasper Machado, I., Garavaglia, J., Terezinha Zani, V., Souza, D. D., & Bosco, S. M. D. (2015).** Beneficios polifenoles hoja de olivo (*Olea europaea* L) para la salud humana. *Nutrición Hospitalaria*, 31(3), 1427-1433. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8400>

Nashwa, F. S. M., & Abdel-Aziz, M. E. (2014). Efficiency of olive (*Olea europaea* L.) leaf extract as antioxidant and anticancer agents *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 20(1), 46-53. <http://journal-of-agroalimentary.ro>

Müller-Wieland, D., Merkel, M., Verket, M., März, W., & Eckardstein, A. von. (2021). Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 146(22), e103-e111. <https://doi.org/10.1055/a-1516-2441>

Mustafa Uyanoglu. (2021). Prevention of Tissue Injury with *Olea europaea* L. Leaf Extract after Partial Liver Ischemia/Reperfusion. *Biology Bulletin*, 48(5), 536-545. <https://doi.org/10.1134/S1062359021050150>

Nadour, M., Michaud, P., & Moulti-Mati, F. (2012). Antioxidant Activities of Polyphenols Extracted from Olive (*Olea europaea*) of Chamlal Variety. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 167(6), 1802-1810. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9633-8>

Nakhaee, S., Amirabadizadeh, A., Brent, J., & Mehrpour, O. (2019). Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 621-628. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13179>

Namdeti, R. (2023). Study on *Olea europaea* as an Adsorbent to Remove Heavy Metal from Wastewater. *Advances in Research*, 24(1), 1-15. <https://doi.org/10.9734/air/2023/v24i1928>

Nordsborg, NB., Bonne, T, C., Sørensen, H., & Bejder, J. (2023). Glucocorticoids Accelerate Erythropoiesis in Healthy Humans-Should the Use in Sports Be Reevaluated? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 55(7), 1334-1341. <https://doi.org/10.1249/mss.00000000000003156>

Nefzaoui, A. (1991). *Valorisation des sous-produits de l'olivier.* <https://om.ciheam.org/article.php?IDPDF=91605051>

Niazi, P., & Monib, A. W. (2024). The role of plants in traditional and modern medicine. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 13(2), 643-647. <https://doi.org/10.22271/phyto.2024.v13.i2d.14905>

Nomula, K., Liburd, K., Ge, X., Sun, J., & Chang, C. (2022). Chapter 2—A brief history of allergy and immunology. In C. Chang (Éd.), *Allergic and Immunologic Diseases* (p. 17-42). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95061-9.00002-3>

Obeng-Gyasi, E. (2019). Sources of lead exposure in various countries. *Reviews on Environmental Health*, 34(1), 25-34. <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0037>

Obeng-Gyasi, E. (2022). Sources of Lead Exposure in West Africa. *Sci*, 4(3), 33. <https://doi.org/10.3390/sci4030033>

Ogab, S., & Zoudji, F. Z. (2017). *Caractérisation morphologique, culturelle et pathogénique de Verticillium dahliae Kleb., agent causal de la verticilliose de l'olivier (Olea europea L.)*. <http://e-biblio.univ-mosta.dz/handle/123456789/7315>

Ogamba, Ogamba, E. N., Seiyaboh, E. I., & Gijo, A. H. (2014). Organosomatic Index and Behavioural Responses of Clarias Gariepinus to Dichlorvos. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(2), 43-46. <https://doi.org/10.9790/3008-09244346>

Omagari, K., Kato, S., Tsuneyama, K., Hatta, H., Sato, M., Hamasaki, M., Sadakane, Y., Tashiro, T., Fukuhata, M., Miyata, Y., Tamaru, S., Tanaka, K., & Mune, M. (2010). Olive leaf extract prevents spontaneous occurrence of non-alcoholic steatohepatitis in SHR/NDmcr-cp rats. *Pathology*, 42(1), 66-72. <https://doi.org/10.3109/00313020903434389>

Orak, H. H., Karamać, M., Amarowicz, R., Orak, A., & Penkacik, K. (2019). Genotype- Related Differences in the Phenolic Compound Profile and Antioxidant Activity of Extracts from Olive (Olea europaea L.) Leaves. *Molecules*, 24(6), 1130. <https://doi.org/10.3390/molecules24061130>

Okur, İlhami., Serap, Namli., Mecit, Halil, Oztop., Hami, Alpas. (2022). High-Pressure- Assisted Extraction of Phenolic Compounds from Olive Leaves: *optimization and Comparison with Conventional Extraction*. *ACS food science & technology*, 3(1):161-169. doi : 10.1021/acscfoodscitech.2c00346

Özcan, M. M., & Matthäus, B. (2017). A review : Benefit and bioactive properties of olive (Olea europaea L.) leaves. *European Food Research and Technology*, 243(1), 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00217-016-2726-9>

Ozobialu, B., Emeh, C., Igwe, O., Nwoko, C. E., Omonona, O. V., & Okoye, E. A. (2023). Environment-Human Bioaccumulation of Lead Resulting from Artisanal Lead-Zinc Mining Activities in Ebonyi State, Southeastern Nigeria. *Soil and Sediment Contamination: An International Journal*, 32(8), 1095-1115. <https://doi.org/10.1080/15320383.2023.2169246>

Prapula Thejashwini P, Madhusudhan MC, Sushma T, Gulnaz AR, Arpitha CH Gowda, Roopa G, Pushpalatha HG and Geetha N (2024). Evaluation of phytochemical composition and in-vitro assessment of antioxidant and antimicrobial activities of various medicinal plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 13(3), 37-45. <https://doi.org/10.22271/phyto.2024.v13.i3a.14942>

Paezi, M., Zamani, N., Hassanian-Moghaddam, H., Shadnia, S., Zamani, N., Chaleshi, V., & Mafi, A. (2019). Treatment of adult lead poisoning with D-penicillamine. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 34(2), 20190003. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2019-0003>

Paiva-Martins, F., Fernandes, J., Rocha, S., Nascimento, H., Vitorino, R., Amado, F., Borges, F., Belo, L., & Santos-Silva, A. (2009). Effects of olive oil polyphenols on erythrocyte oxidative damage. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(5), 609-616. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800276>

Pan, H., Gao, Y., & Tu, Y. (2016). Mechanisms of body weight reduction by black tea polyphenols. *Molecules*, 21(12), 1659. doi: 10.3390/MOLECULES21121659

Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)

Paul, E. M., Jose, S., Achar, Y., & Raghunath, B. D. (2016). Prednisolone induced Cushing syndrome: a case report. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 9(2). <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:57287804>

Paul, S., & El Bethel Hmar, H. K. S. (2020). Strengthening immunity with immunostimulants: a. *Current Trends in Pharmaceutical Research*, 7(1), 2319-4820. www.dibru.ac.in/ctpr

Pelmont, J. (2008). *Glossaire de biochimie environnementale*. EDP Sciences. <https://laboutique.edpsciences.fr/produit/83/9782759800049/glossaire-de-biochimie-environnementale>

Pereira, A. P., Ferreira, I. C. F. R., Marcelino, F., Valentão, P., Andrade, P. B., Seabra, R., Estevinho, L., Bento, A., & Pereira, J. A. (2007). Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *12*(5), 1153-1162. <https://doi.org/10.3390/12051153>

Perez de Isla, L., Alonso, R., Watts, G. F., Mata, N., Saltijeral Cerezo, A., Muñiz, O., ... & Mata, P. (2016). Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(11), 1278-1285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.008>

Perić Kačarević, Ž., Šnajder, D., Marić, A., Vrselja, Z., & Radić, R. (2014). Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation and effects on male offspring weight and organ development. *In The 6th international symposium of clinical and applied anatomy* (p. 126). <https://www.bib.irb.hr:8443/860899?amp%3Bamp%3Brad=860899&lang=en>

Peron, G., Moafpoorian, R., Faggian, M., Realdon, N., Zengin, G., Zarshenas, M. M., & Dall'Acqua, S. (2023). Linking traditional medicine to modern phytotherapy: Chemical characterization and assessment of antioxidant and anticholinesterase effects in vitro of a natural Persian remedy for dementia. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *235*, 115674. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115674>

Pierrel, S. (2015). *Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes : Utilisation en oncologie et en neurologie* (p. non renseigné) [Other, Université de Lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733409>

Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(10), 689-700. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>

Pitsillou, E., Liang, J. J., Beh, R. C., Prestedge, J., Catak, S., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2022). Identification of novel bioactive compounds from *Olea europaea* by evaluation of chemical compounds in the OliveNet™ library : in silico bioactivity and molecular modelling, and in vitro validation of hERG activity. *Computers in Biology and Medicine*, *142*, 105247. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105247>

Poudyal, H., Campbell, F., & Brown, L. (2010). Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *The journal of nutrition*, 140(5), 946-953
doi: 10.3945/JN.109.117812

Poudel, K., Ikeda, A., Fukunaga, H., Brune Drisse, M. N., Onyon, L. J., Gorman, J., ... & Kishi, R. (2024). How does formal and informal industry contribute to lead exposure? A narrative review from Vietnam, Uruguay, and Malaysia. *Reviews on Environmental Health*, 39(2), 371-388.
<https://doi.org/10.1515/reveh-2022-0224>

Qaisar, M. N., Chaudhary, B. A., Sajid, M. U., & Hussain, N. (2014). Evaluation of α -glucosidase inhibitory activity of dichloromethane and methanol extracts of *Croton bonplandianum* Baill. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(11), 1830-1836. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i11.9>

Saldanha, A. L. R., Margeotto, A. P. P., & Gasparoto, A. L. V. (2020). Classification of Primary and Secondary Dyslipidemias Revisited. *J Med-Clin Res & Rev*, 4(8), 1-3.
DOI: 10.33425/2639-944X.1164

Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 58(2), 260-270. <https://doi.org/10.1172/JCI108467>

Raj, K., & Das, A. P. (2023). Lead pollution: Impact on environment and human health and approach for a sustainable solution. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, 5, 79-85.
<https://doi.org/10.1016/j.enceco.2023.02.001>

RAMAN, T., & SHUKLA, S. (2017). *Olea europaea* L.: A MULTIPURPOSE TREE AND SOLUTIONS TO MEET DEMAND. *Asian Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2(2), 37-49.
<https://ikprress.org/index.php/AJMAB/article/view/94>

Rashed, K. (2022). Phytocontent and Biological Effects of *Olea europaea* L. : A Review. *Plantae Scientia*, 5(2), 36-44. <https://doi.org/10.32439/ps.v5i2.36-44>

Rashed, S. A., Saad, T. I., & El-Darier, S. M. (2022). Potential aptitude of four olive cultivars as anticancer and antioxidant agents: Oleuropein content. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche eNaturali*, 33(1), 195-203. <https://doi.org/10.1007/s12210-022-01056-x>

Rathee, P., Chaudhary, H., Rathee, S., Rathee, D., & Kumar, V. (2013). Immunosuppressants: A review. *The Pharma Innovation*, 1(12),90-101

<https://www.thepharmajournal.com/search/?q=Immunosuppressants%3A+A+Review>

Ray, R. R. (2016). Haemotoxic Effect of Lead : A Review. *Proceedings of the Zoological Society*, 69(2), 161-172. <https://doi.org/10.1007/s12595-015-0160-9>

Rice, J. M. (2019). Immunosuppression. In R. A. Baan, B. W. Stewart, & K. Straif (Éds.), *Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis*. International Agency for Research on Cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570319/>

Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D., & Castillo Ferrer, C. (2016). Innate immunity in vertebrates: An overview. *Immunology*, 148(2), 125-139. <https://doi.org/10.1111/imm.12597>

Romero-Márquez, J. M., Navarro-Hortal, M. D., Jiménez-Trigo, V., Vera-Ramírez, L., Forbes-Hernández, T. J., Esteban-Muñoz, A., Giampieri, F., Bullón, P., Battino, M., Sánchez-González, C., & Quiles, J. L. (2022). An oleuropein rich-olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces β -amyloid and tau proteotoxicity through regulation of oxidative- and heatshock-stress responses in *Caenorhabditis elegans*. *Food and Chemical Toxicology*, 162, 112914. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112914>

Rog-Zielinska, E. A., Craig, M. A., Manning, J. R., Richardson, R. V., Gowans, G. J., Dunbar, D. R., ... & Chapman, K. E. (2015). Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 α . *Cell Death & Differentiation*, 22(7), 1106-1116. [doi:10.1038/cdd.2014.18](https://doi.org/10.1038/cdd.2014.18)

Ronander, G. (2000). *The relative effectiveness of Olea europea subsp. Africana aqueous leafextract and of Olea europea subsp. Africana 6CH on mild to moderate hypertension* [Thesis]. <https://doi.org/10.51415/10321/1937>

Rosen, F., Harding, H. R., Milholland, R. J., & Nichol, C. A. (1963). Glucocorticoids and Transaminase Activity: VI. COMPARISON OF THE ADAPTIVE INCREASES OF ALANINE- AND TYROSINE- α -KETOGLUTARATE TRANSAMINASES. *Journal of Biological Chemistry*, 238(11), 3725-3729. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)75332-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)75332-0)

Rossi-Herring, G., Belmonte, T., Rivas-Urbina, A., Benítez, S., Rotllan, N., Crespo, J., Llorente-Cortés, V., Sánchez-Quesada, J. L., & de Gonzalo-Calvo, D. (2023). Circulating lipoprotein-carried miRNome analysis reveals novel VLDL-enriched microRNAs that strongly correlate with the HDL-microRNA profile. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *162*, 114623. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114623>

Rothschild Edmund O. (1970). Lead Poisoning—The Silent Epidemic. *New England Journal of Medicine*, *283*(13), 704-705. <https://doi.org/10.1056/NEJM197009242831310>

Ryan, D., & Robards, K. (1998). Critical Review. Phenolic compounds in olives. *Analyst*, *123*(5), 31R-44R. <https://doi.org/10.1039/A708920A>

Jaafar, N. S., Alshammaa, D. A., Zuhair Abdul-lalil, T., & Ibrahim, N. M. (2022). Quantitative Determination and Cytotoxic Effect of Oleanolic Acid from *Olea europaea* Leaves Extract Cultivated in Iraq. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences (P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512)*, *31*(2), 244-250. <https://doi.org/10.31351/vol31iss2pp244-250>

Saile, R., & Hassan, T. (2007). Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. *Les technologies de laboratoire*, *2*(2). <https://www.researchgate.net/publication/26844393>

Salas, J. J., Sánchez, J., Ramli, U. S., Manaf, A. M., Williams, M., & Harwood, J. L. (2000). Biochemistry of lipid metabolism in olive and other oil fruits. *Progress in Lipid Research*, *39*(2), 151-180. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(00\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(00)00003-5)

Salazar, J. H. (2014). Overview of Urea and Creatinine. *Laboratory Medicine*, *45*(1), e19-e20. <https://doi.org/10.1309/LM920SBNZPJRJGUT>

Saibandith, B., Spencer, J. P., Rowland, I. R., & Commane, D. M. (2017). Olive polyphenols and the metabolic syndrome. *Molecules*, *22*(7), 1082. <https://doi.org/10.3390/molecules22071082>

Sanz-Lamora, H., Marrero, P. F., Haro, D., & Relat, J. (2022). A Mixture of Pure, Isolated Polyphenols Worsens the Insulin Resistance and Induces Kidney and Liver Fibrosis Markers in Diet-Induced Obese Mice. *Antioxidants*, *11*(1), 120. doi: 10.3390/antiox11010120

Schrezenmeier, E., Dörner, T., Halleck, F., & Budde, K. (2024). Cellular Immunobiology and Molecular Mechanisms in Alloimmunity—Pathways of Immunosuppression. *Transplantation*, 108(1), 148. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004646>

Seddik, L., Madjou Bah, T., Aoues, A., Slimani, M., & Benderdour, M. (2011). Elucidation of mechanisms underlying the protective effects of olive leaf extract against lead-induced neurotoxicity in Wistar rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 36(6), 797-809. <https://doi.org/10.2131/jts.36.797>

Shao, J., Wang, J., Li, Y., Elzo, M. A., Tang, T., Lai, T., Ma, Y., Gan, M., Wang, L., Jia, X., & Lai, S. (2021). Growth, behavioural, serum biochemical and morphological changes in female rabbits fed high-fat diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 105(2), 345-353. <https://doi.org/10.1111/jpn.13459>

Sharma, P., Hajam, Y. A., Kumar, R., & Rai, S. (2022). Complementary and alternative medicine for the treatment of diabetes and associated complications : A review on therapeutic role of polyphenols. *Phytomedicine Plus*, 2(1), 100188. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100188>

Shvachiy, L., Geraldés, V., Amaro-Leal, Â., & Rocha, I. (2020). Persistent Effects on Cardiorespiratory and Nervous Systems Induced by Long-Term Lead Exposure : Results from a Longitudinal Study. *Neurotoxicity Research*, 37(4), 857-870. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00162-8>

Shukla, N., Hotston, M., Persad, R., Angelini, G. D., & Jeremy, J. Y. (2009). The administration of folic acid improves erectile function and reduces intracavernosal oxidative stress in the diabetic rabbit. *BJU international*, 103(1), 98-103. doi: 10.1111/J.1464-410X.2008.07911.X

Silverstein, A. M. (2009). *A History of Immunology*. Academic Press.

Singh, Nitika., Abhishek, Kumar., Vivek, Kumar, Gupta., Bechan, Sharma. (2018). Biochemical and Molecular Bases of Lead-Induced Toxicity in Mammalian Systems and Possible Mitigations. *Chemical Research in Toxicology*, 31(10):1009-1021. doi: 10.1021/ACS.CHEMRESTOX.8B00193

Sonal Sekhar, M., Marupuru, S., Reddy, B. S., Kurian, S. J., & Rao, M. (2020). Chapter 21—Physiological role of cholesterol in human body. In H. G. Preuss & D. Bagchi (Éds.), *Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health* (p. 453-481). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816918-6.00021-4>

Soni, M. G., Burdock, G. A., Christian, M. S., Bitler, C. M., & Crea, R. (2006). Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food and Chemical Toxicology*, 44(7), 903-915. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.01.008>

Skrypka, Maryna., Oleksandra, Tul., Borys, Kyrychko. (2020). Pathomorphological Changes in Organs of Rabbits with Experimental Colibacillosis. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 77(2):35-. doi: 10.15835/BUASVMCN-VM:2020.0005

Spit, B. J., Wibowo, A. A. E., Feron, V. J., & Zielhuis, R. L. (1981). Ultrastructural changes in the kidneys of rabbits treated with lead acetate. *Archives of Toxicology*, 49, 85-91. doi: 10.1007/BF00352076

Spiga, F., Zhao, Z., & Lightman, S. L. (2020). Prolonged treatment with the synthetic glucocorticoid methylprednisolone affects adrenal steroidogenic function and response to inflammatory stress in the rat. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 703-714. doi: 10.1016/J.BBI.2020.03.001

Stalwick, J. A., Ratelle, M., Gurney, K. E. B., Drysdale, M., Lazarescu, C., Comte, J., Laird, B., & Skinner, K. (2023). Sources of exposure to lead in Arctic and subarctic regions :A scoping review. *International Journal of Circumpolar Health*, 82(1), 2208810.

<https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2208810>

Su, X., Cheng, Y., Zhang, G., & Wang, B. (2021). Novel insights into the pathological mechanisms of metabolic related dyslipidemia. *Molecular Biology Reports*, 48(7), 5675-5687. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06529-0>

Sigsgaard, I., Almdal, T., Hansen, B. A., & Vilstrup, H. (1988). Dexamethasone increases the capacity of urea synthesis time dependently and reduces the body weight of rats. *Liver*, 8(4), 193-197. doi: 10.1007/BF00352076

Sudjana, A. N., D'Orazio, C., Ryan, V., Rasool, N., Ng, J., Islam, N., Riley, T. V., & Hammer, K. A. (2009). Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(5), 461-463. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.026>

de Moura e Dias, M., Dos Reis, S. A., da Conceição, L. L., Sedyama, C. M. N. D. O., Pereira, S. S., de Oliveira, L. L., ... & Milagro, F. I. (2021). Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2>

Susalit, E., Agus, N., Effendi, I., Tjandrawinata, R. R., Nofiarny, D., Perrinjaquet-Moccetti, T., & Verbruggen, M. (2011). Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine*, 18(4), 251-258. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.016>

Taamalli, A., Feriani, A., Lozano-Sanchez, J., Ghazouani, L., El Mufti, A., Allagui, M. S., Segura-Carretero, A., Mhamdi, R., & Arráez-Roman, D. (2020). Potential Hepatoprotective Activity of Super Critical Carbon Dioxide Olive Leaf Extracts against CCl₄-Induced Liver Damage. *Foods*, 9(6), 804. <https://doi.org/10.3390/foods9060804>

Tabas, I. (2002). Cholesterol in health and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(5), 583-590. <https://doi.org/10.1172/JCI16381>

Taha, H. S., Abdelnour, S. A., & Alagawany, M. (2019). Growth performance, biochemical, cytological and molecular aspects of rabbits exposed to lead toxicity. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 103(3), 747-755 <https://doi.org/10.1111/jpn.13073>

Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Yokoyama, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Sekiguchi, A., Iizuka, K., Hanawa, S., Araki, T., Miyauchi, C. M., Sakaki, K., Nozawa, T., Ikeda, S., Yokota, S., Daniele, M., Sassa, Y., & Kawashima, R. (2021). Lead exposure is associated with functional and microstructural changes in the healthy human brain. *Communications Biology*, 4(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02435-0>

Tissot, P. (1937). L'Olivier dans le bassin méditerranéen. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 17(192), 586-610. <https://doi.org/10.3406/jatba.1937.5774>

Townsend, MK., Ying, Bao., Elizabeth, M., Poole., Kimberly, A., Bertrand., Peter, Kraft., Brian, M., Wolpin., Clary, B., Clish., Shelley, S., Tworoger. (2016). Impact of Pre-analytic Blood Sample Collection Factors on Metabolomics. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(5):823-829. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1206

Tran, H. D., Pham, T. N., Hoang, H. Q., Pham, T. D., Pham, Q. T., Bui, D. T., Bui, N. T., Hoang, C., Han, B., & Hoang, B. X. (2023). Efficacy of phytotherapy as nutritional supplements in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Phytomedicine Plus*, 3(1), 100404. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100404>

Tripathy, S. K., Das, S., & Malik, A. (2023). Bradycardia after pulse methylprednisolone therapy in a child—Uncommon side effect of a frequently used drug : A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(5), 1006. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_2167_22

Vergès, B. (2007). Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 21(1), 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.01.011>

Vidičević, S., Tošić, J., Stanojević, Ž., Isaković, A., Mitić, D., Ristić, D., & Dekanski, D. (2020). Standardized *Olea europaea* L. leaf extract exhibits protective activity in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: The insight into potential mechanisms. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(5), 399-407. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1550095>

Veza, T., Francesca, Algeri., Alba, Rodríguez-Nogales., José, Garrido-Mesa., M., Pilar, Utrilla., Nassima, Talhaoui., Ana, María, Gómez-Caravaca., Antonio, Segura-Carretero., M., Elena, Rodríguez-Cabezas., Giovanni, Monteleone., Julio, Gálvez. (2017). Immunomodulatory properties of *Olea europaea* leaf extract in intestinal inflammation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(10):1601066-. doi: 10.1002/MNFR.201601066

Vojdani, A., Vojdani, E., & Vojdani, C. (2020). The Immune System: Our Body's Homeland Security Against Disease. In D. Noland, J. A. Drisko, & L. Wagner (Éds.), *Integrative and Functional Medical Nutrition Therapy: Principles and Practices* (p. 285-302). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30730-1_19

Wainstein, J., Ganz, T., Boaz, M., Bar Dayan, Y., Dolev, E., Kerem, Z., & Madar, Z. (2012). Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 15(7), 605-610. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0243>

Wang, B., Qu, J., Feng, S., Chen, T., Yuan, M., Huang, Y., Liao, J., Yang, R., & Ding, C. (2019). Seasonal Variations in the Chemical Composition of Liangshan Olive Leaves and Their Antioxidant and Anticancer Activities. *Foods*, 8(12), 657. <https://doi.org/10.3390/foods8120657>

- Wang, Haidong., Deyuan, Li., Zhongze, Hu., Siming, Zhao., Zhejun, Zheng., Wei, Li. (2016).** Protective Effects of Green Tea Polyphenol Against Renal Injury Through ROS-Mediated JNK-MAPK Pathway in Lead Exposed Rats. *Molecules and Cells*, 39(6):508-513. doi: 10.14348/MOLCELLS.2016.2170.
- Wood, M., & Whirledge, S. (2021).** Mechanism of glucocorticoid action in immunology—Basic concepts. In *Reproductive Immunology* (pp. 147-170). *Academic Press*. doi: 10.1016/B978-0-12-818508-7.00020-8
- Wyatt, S. B., Winters, K. P., & Dubbert, P. M. (2006).** Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *The American Journal of the Medical Sciences*, 331(4), 166-174. <https://doi.org/10.1097/00000441-200604000-00002>
- Wu, Shuting., Shushu, Zhao., Yiwei, Zhong., Bin, Wang. (2023).** Inhibitory effects of glucocorticoid on immunocytes. *bioRxiv*, doi: 10.1101/2023.01.28.525640
- Xu, Y., Li, Z.-K., & Thomson, M. J. (2012).** Molecular breeding in plants : Moving into the mainstream. *Molecular Breeding*, 29(4), 831-832. <https://doi.org/10.1007/s11032-012-9717-8>
- Yanai, H., & Yoshida, H. (2021).** Secondary dyslipidemia : Its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health & Medicine*, 3(1),15-23.<https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01078>
- Yang, D. (2023).** Lead toxicity. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 40, 209-213. <https://doi.org/10.54097/hset.v40i.6610>
- Yang, S., & Zhu, G. (2023).** Phytotherapy of abnormality of fear memory: A narrative review of mechanisms. *Fitoterapia*, 169, 105618. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105618>
- Ye, Y., Kawaguchi, Y., Takeuchi, A., Zhang, N., Mori, R., Mijiti, M., ... & Nagaoka, S. (2023).** Rose polyphenols exert antiobesity effect in high-fat–induced obese mice by regulating lipogenic gene expression. *Nutrition Research*, 119, 76-89. doi: 10.1016/j.nutres.2023.09.002
- Zarkada, G., Chen, X., Zhou, X., Lange, M., Zeng, L., Lv, W., ... & Zhang, F. (2023).** Chylomicrons regulate lacteal permeability and intestinal lipid absorption. *Circulation Research*, 133(4), 333-349.<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322607>

Zemali, D., & Mohammed Ridha, O. (2013). Phytochemical Study of Selected Medicinal Plant, Solanum Nigrum, the Algerian Desert. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 20, 25-30. <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.20.25>

Zhang, C., Xin, X., Zhang, J., Zhu, S., Niu, E., Zhou, Z., & Liu, D. (2022). Comparative Evaluation of the Phytochemical Profiles and Antioxidant Potentials of Olive Leaves from 32 Cultivars Grown in China. *Molecules*, 27(4), 1292. <https://doi.org/10.3390/molecules27041292>

Zhang, Q., Liu, Y., Liu, G., Zhao, G., Qu, Z., & Yang, W. (2019a). An automatic diagnosticsystem based on deep learning, to diagnose hyperlipidemia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 12, 637-645. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S198547>

Zhang, Q., Liu, Y., Liu, G., Zhao, G., Qu, Z., & Yang, W. (2019b). An automatic diagnosticsystem based on deep learning, to diagnose hyperlipidemia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 12, 637-645. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S198547>

Zhang, W., Zheng, X., Chen, X., Jiang, X., Wang, H., & Zhang, G. (2023). Lead detoxification of edible fungi *Auricularia auricula* and *Pleurotus ostreatus*: the purification of the chelation substances and their effects on rats. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1162110. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1162110>

Zakri, A. M. (2016). The effect of using two different concentration of Ground Olive leaves on production traits of male Rabbits. *Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences*, 7(1), 154-160. DOI: <https://doi.org/10.36326/kjvs/2016/v7i14279>

Zhong, J., Yang, H., & Kon, V. (2019). Kidney as modulator and target of “good/bad” HDL. *Pediatric Nephrology*, 34(10), 1683-1695. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4104-2>

Zhor, C., Wafaa, L., Ghzaïel, I., Kessas, K., Zarrouk, A., Ksila, M., Ghraïri, T., Latruffe, N., Masmoudi-Kouki, O., El Midaoui, A., Vervandier-Fasseur, D., Hammami, M., Lizard, G., Vejux, A., & Kharoubi, O. (2023). Effects of polyphenols and their metabolites on age- related diseases. *Biochemical Pharmacology*, 214, 115674. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115674>

Zhou, H., & Seibel, M. J. (2023). Glucocorticoid action in osteoblasts and systemic energy metabolism. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 28, 100432. doi: 10.1016/j.coemr.2022.100432

ANNEXES

Annexes :

- Dosage des composés phénoliques :

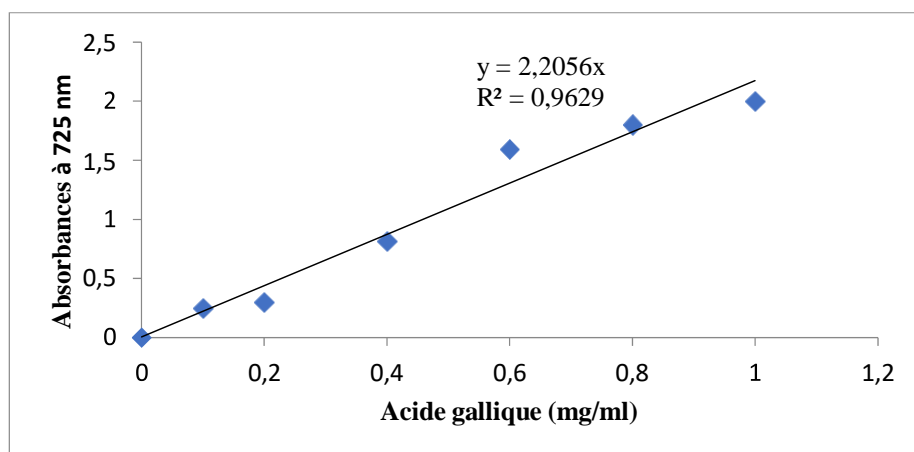


Figure 23. Courbe d'étalonnage d'acide gallique à 725nm.

- Dosage des flavonoïdes :

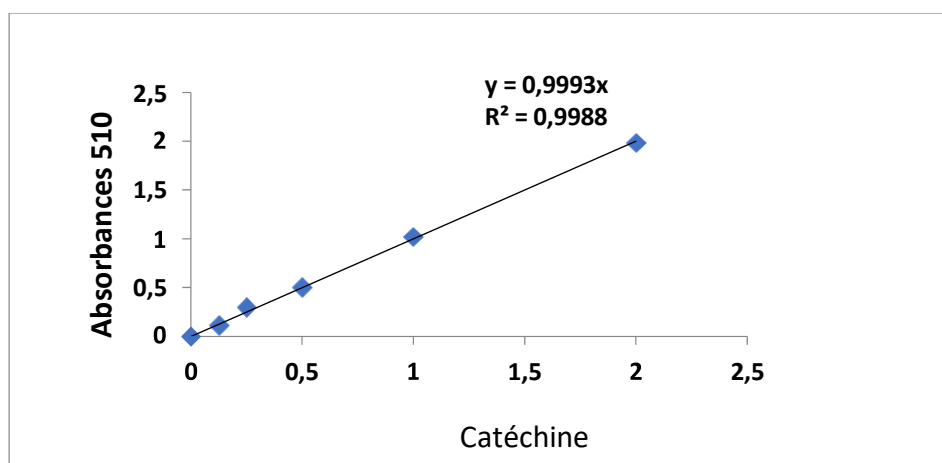


Figure 24. Courbe d'étalonnage de catéchine à 510nm.

- Dosages des tanins :

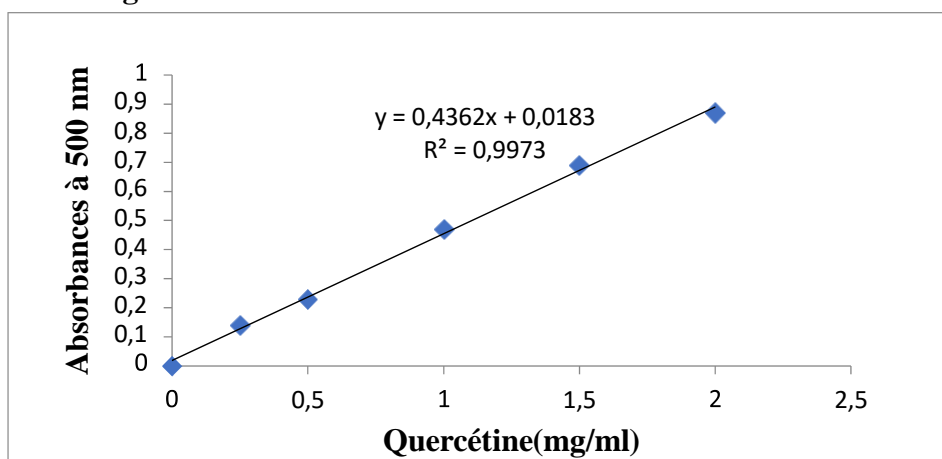


Figure 25. Courbe d'étalonnage de Quercétine a 500nm.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES



Antihyperlipidemic and antioxidant potential of *Olea europaea* L. leaves: An experimental study *in vivo*, *in vitro* and *in silico*

Abdelatif Amraoui^{1,*}, Zouhir Djerrou¹, Safia Ali Haimoud²,
Khayra Zerouki², Samira Elmokli³

¹ University August 20, 1955, Skikda, Algeria

² Hassiba Benbouali University of Chlef, Ouled Fares, Algeria

³ Public Hospital, Skikda, Algeria

* e-mail: al.amraoui@univ-skikda.dz

Received 04.10.2023; Revised 26.10.2023; Accepted 07.11.2023; Published online 04.04.2024

Abstract:

Hyperlipidemia is an enduring metabolic ailment that affects glucose and lipid processing.

The research objective was to measure the total phenolic, flavonoid, and tannin contents in *Olea europaea* L. leaves and to identify their antioxidant and antihyperlipidemic potential. The study included an *in silico* model of interaction for hydroxytyrosol, oleuropein, and xanthine dehydrogenase. The *in vivo* experiment involved rabbits that received olive leaves (150 mg/kg) and 10 mL of egg yolk as a high-fat diet. At the end of the experimental period, blood samples were tested for lipid profile, and tissue specimens were used for liver histology.

The total phenolic content was 119.84 ± 3.86 mg GAE/g, the total flavonoid content was 2.22 ± 0.07 mg CE/g, and the total tannin content was 21.25 ± 1.24 mg REQ/g dry weight. According to DPPH and FRAP analyses, the antioxidant capacities were 0.34 ± 0.06 μ g/mL and 6.35 ± 0.52 μ mol Fe(II)/g dry weight, respectively. In the experimental animals, *O. europaea* leaves reduced such parameters as total cholesterol, low-density lipoprotein, total triglycerides, total cholesterol vs. high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein vs. high-density lipoprotein. The histopathological liver assay showed no signs of tissue damage while the samples obtained from the control group demonstrated steatosis deposits and cellular necrosis. Based on the energy and RMSD results, hydroxytyrosol proved an effective xanthine dehydrogenase inhibition.

These findings constitute a good scientific basis for the complementary future research on the potential of *O. europaea* leaves as ingredients of functional foods or medical drugs.

Keywords: *Olea europaea* L., hyperlipidemia, phenolic compounds, antioxidant activity, antihyperlipidemic activity, xanthine dehydrogenase

Please cite this article in press as: Amraoui A, Djerrou Z, Ali Haimoud S, Zerouki K, Elmokli S. Antihyperlipidemic and antioxidant potential of *Olea europaea* L. leaves: An experimental study *in vivo*, *in vitro* and *in silico*. Foods and Raw Materials. 2025;13(1):35–45. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2025-1-621>

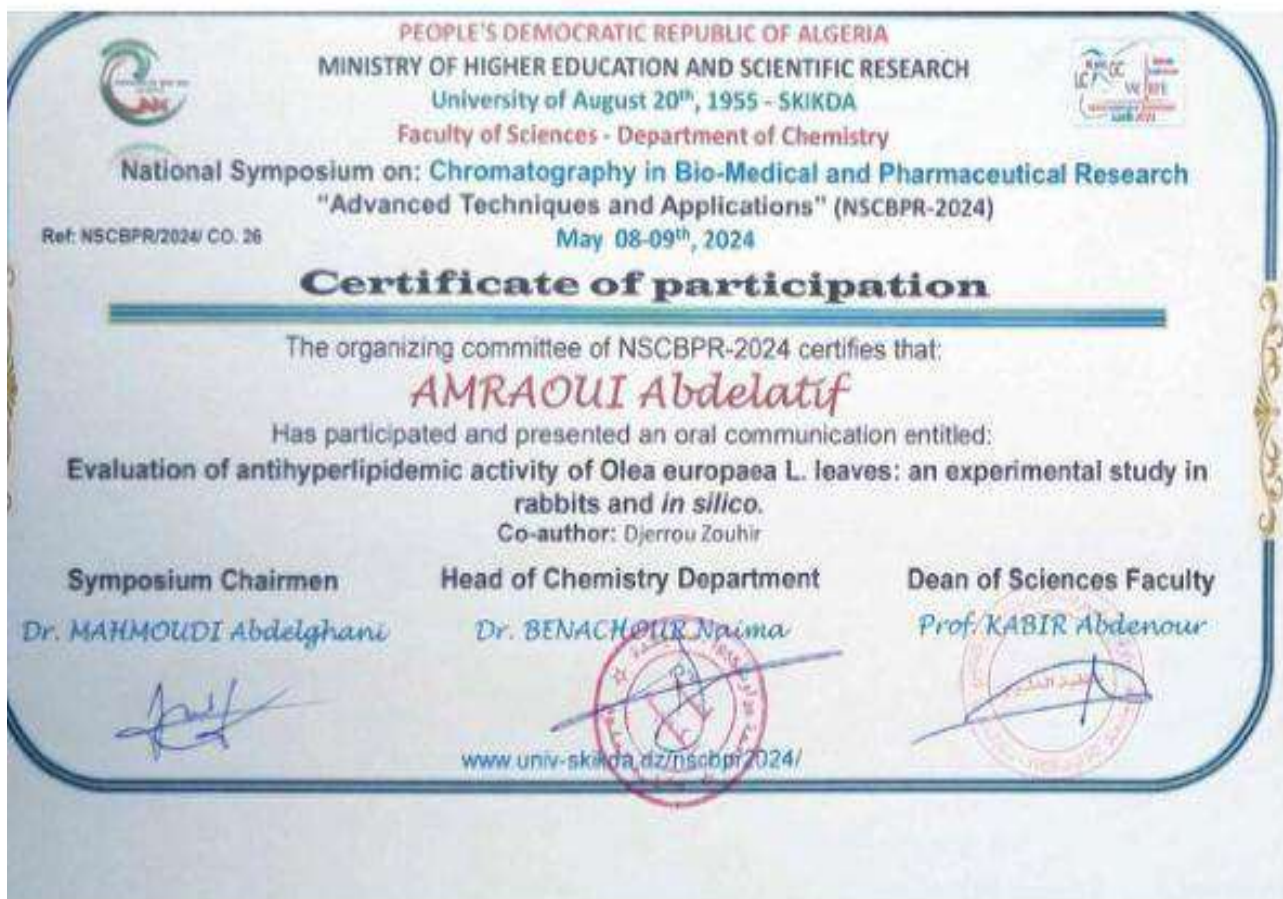
INTRODUCTION

Hyperlipidemia refers to increased presence of one or more lipid types in the bloodstream. This condition is evident through high cholesterol, sometimes accompanied by triglycerides [1–3]. Hyperlipidemia can be classified into two groups as either primary (familial) or secondary (acquired) hyperlipidemia. Primary hyperlipidemia originates from various genetic disorders while secondary hyperlipidemia typically arises as a result of inadequate diet, certain medications (amiodarone, glucocorticoids, etc.), hypothyroidism, uncontrolled diabetes, and unhealthy lifestyle [4]. The global incidence of hyper-

lipidemia has been progressively rising, which is commonly attributed to lifestyle and dietary factors [5].



As a multifaceted and enduring metabolic ailment, hyperlipidemia encompasses disruptions in glucose and lipid processing, along with broader systemic imbalances within the body. These imbalances include thickening of blood vessel walls, obesity, and high blood sugar [6]. Hyperlipidemia can directly trigger metabolic disorders, thus causing significant disruptions in metabolism and exerting adverse effects on intestinal well-being [7, 8]. Hyperlipidemia could be linked to an increased cumulative risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and









People's Democratic Republic of Algeria
 Ministry of Higher Education and Scientific Research
 University August 20, 1955 Skikda
 Faculty of Sciences
 Department of Agronomic Sciences
 Laboratory for the Optimization of Agricultural Production in Sub-humid Zones (LOPAZS)

INTERNATIONAL SEMINAR ON VALORIZATION OF AGRONOMIC, ECOLOGICAL AND FOOD RESOURCES (ISVAEFR 2022) - 18, 19 & 20 OCTOBER 2022
CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The President of the International Seminar on the Valorization of Agronomic, Ecological and Food Resources, certified that:
Mrs. AMRAOUI ABDELATIF
 Presented a **Poster** communication entitled:
VALORISATION DES FEUILLES D'OLEA EUROPAEA L. D'UN POINT DE VUE MEDICAL EN ETUDIANT L'ACTIVITE IMMUNOMODULATRICE CHEZ LE LAPIN ORYCTOLAGUS CUNICULUS.
CO-AUTEURS: ZOUHIR DJERROU

President of ISVAEFR-2022
 Université du 20 Août 1955 - Skikda
 Faculté des Sciences
 Département des Sciences Agronomiques
 Séminaire International sur la Valorisation des Ressources Agronomiques, Ecologiques et Alimentaires (ISVAEFR) - 18, 19, 20 Octobre 2022
 - Skikda - Algérie -



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
 Université du 20 Août 1955 - Skikda
 Faculté des Sciences
 Département de Chimie

Séminaire international sur la chimie organique et pharmaceutique (ICPOC-2022) 11 et 12 Octobre 2022

Ref: ICPOC/2022/ CA.145

Attestation de participation

Le comité d'organisation du séminaire (ICPOC'2022) atteste que:
M. AMRAOUI Abdelatif
 a présenté une communication affichée intitulée:
Contribution à l'étude de quelques propriétés pharmacologiques de l'extrait aqueux des feuilles d'Olea europaea L. chez le lapin.

Co-auteurs: DJERROU ZOUHIR.

Président du séminaire
 ICPOC-2022
Dr. MAHMOUDI Abdelghani




University of Skikda
 Faculty of Sciences
 Department of Chemistry
 ICPOC (2022) Organizing Committee
 President: Dr. Mahmoudi Abdelghani

www.univ-skikda.dz/icpoc2022/

