الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 20 Août 1955 - Skikda
Faculté des Sciences
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
كلية العلوم
قسم علوم الطبيعة و الحياة

Skikda le 06./07./2026

-Autorisation de dépôt du mémoire de Master-

Je soussigné ..... Dr. BOUHADDOUDA Nabila .....

Grade : ..... MCA

Encadrant(e) du travail de Master intitulé :

« Etude phytochimique et évaluation in vitro du potentiel antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait de feuille d'olivier »

Présenté et soutenu publiquement par les étudiants :

1- Berdoudi Malak
2- Bezazel Anfal
3- Boubekeur Chaima
4- .....

Spécialité : Biochimie appliquée

Certifie par la présente que les étudiants ont pris en considération l'ensemble des remarques, modifications et corrections formulées par les membres du jury lors de la soutenance qui s'est déroulée le 23./06./2026

En conséquence, le manuscrit final étant désormais conforme aux exigences scientifiques et académiques requises, j'autorise les étudiants suscités à procéder au dépôt officiel du mémoire auprès de la bibliothèque.

Emargement de l'encadrant

Dr. BOUHADDOUDA

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة 20 أوت 1955-سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOÛT 1955-SKIKDA

Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie Mémoire

Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Intitulé

Etude phytochimique et évaluation *in vitro* du potentiel antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait de feuille d'olivier

Présenté Par :

- Berdoudi malak
- Bezazel anfal
- Boubekeur chaima

Membresde Jury:

Dr. Belambri S.A	MCA	Présidente	Université20 août 1955-Skikda
Dr. Bouhaddouda N	MCA	Directrice de mémoire	Université20 août 1955-Skikda
Dr. Ouamane S.	MCA	Examinatrice	Université20 août 1955-Skikda

Soutenu le : 23/06/2026

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Avant tout, grand merci au bon Dieu, le tout puissant Allah, qui nous a donné la santé, le courage et la patience pour mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrant **Dr. Bouhaddouda N**. pour son accompagnement, ses précieux conseils, sa disponibilité et son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons aussi à remercier les membres du jury, Mme la présidente **Dr. Belambri S.A**. et Mme l'examinatrice **Dr. Ouamane S**., d'avoir accepté de juger et de donner leur avis sur notre travail.

Enfin, nous adressons nos plus vifs remerciements à nos parents, nos familles et nos amis pour leur soutien moral, leurs encouragements et leur confiance durant tout notre parcours universitaire.

Merci à Tous…



Dédicace

A l'aide de DIEU Tout-Puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

♥ À la chose la plus précieuse que j'ai, la lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie, ma mère Zahia, qui m'a soutenue durant toutes mes années d'études. Pour ses sacrifices et son soutien qui m'ont donné la confiance et le courage.

♥ À toi, mon cher père Hacene, qui m'a élevée, qui m'a appris tant de choses et qui a tout fait pour que je ne manque de rien. Que Dieu vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.

♥ À mes chères sœurs Selma, Yasmine et Nada, pour leur soutien moral, leurs conseils et leur aide qui m'ont permis d'atteindre ce stade. Que Dieu les protège.

♥ À mon cher frère Wassim, pour son soutien. Que Dieu le garde.

♥Mes vifs remerciements s'adressent également à une personne très spéciale, pour son soutien moral précieux et ses encouragements constants durant la réalisation de ce mémoire.

♥ À ma chère cousine Amel, pour son affection, son soutien et sa présence à mes côtés. Que Dieu lui accorde bonheur et réussite.

♥ À mon cher neveu Ayan, mon petit cœur bien-aimé, qui illumine nos vies par son innocence et sa joie. Que Dieu le protège et lui réserve un avenir brillant.

♥ Je n'oublie pas toute ma famille et mes proches sans exception.

Malak

Dédicace

Je dédie ce modeste travail,

À la mémoire de mon très cher père, Abdelhamid, que Dieu lui accorde Sa Sainte Miséricorde. Ton absence a laissé un grand vide dans nos cœurs, mais tes valeurs, ton amour et tes sacrifices continuent d'éclairer mon chemin. Que ce travail soit un humble hommage à ta mémoire.

À ma très chère mère, Yamina, pour son amour inconditionnel, sa patience, ses sacrifices et ses prières qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.

À ma sœur Amani et à mon frère Mustapha, pour leur affection, leur soutien et leurs encouragements constants.

À ma chère tante Noura et à son époux Abdelhafid, qui ont été un véritable soutien pour notre famille après le décès de mon père. Votre aide, votre générosité et votre présence resteront à jamais gravées dans mon cœur.

À mes chères amies Mounia et Hajar, pour leur amitié sincère, leur soutien et tous les moments précieux partagés ensemble.

À mes camarades avec qui je partage ce mémoire de fin d'études, pour les efforts, la coopération et les souvenirs inoubliables vécus durant cette aventure universitaire.

À toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin et qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Avec toute ma reconnaissance, mon respect et mon affection.

Anfal

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à toute ma famille et, plus particulièrement, aux êtres qui me sont les plus chers au monde :

▪ À ma chère maman, Mounira,

Ma reine, ma guerrière silencieuse. Celle qui a toujours été là dans les moments de joie comme dans les moments de doute. Celle qui a illuminé mon chemin par son amour, sa patience et ses prières. Si aujourd'hui je suis arrivée jusqu'ici, c'est grâce à toi. Aucun mot ne pourra jamais exprimer toute ma gratitude et mon amour.

▪ À mon cher papa, Yacine,

L'homme de peu de mots mais de grands gestes. Tes sacrifices et tes efforts ont toujours parlé d'eux-mêmes. Tu m'as appris la valeur du travail, la persévérance et la dignité. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue tout au long de mon parcours.

▪ À ma sœur bien-aimée, Nour,

Merci pour ton soutien et ta présence à mes côtés. Tu es une partie de mon âme et tu occupes une place particulière dans mon cœur. Ta présence remplit ma vie de joie et de bonheur.

▪ À mes chers frères et sœurs,

Vous êtes ma joie, mon bonheur et les plus beaux bienfaits de ma vie.

▪ À tous ceux que j'aime et qui m'aiment,

En espérant vous avoir rendus fiers

Que Dieu vous garde et vous protège tous.

Chaima

Sommaire

Titre	Page
Résumés	//
Liste des figures	//
Liste des tableaux	//
Liste des abréviations	//
Introduction	01
SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Stress oxydatif, inflammation et système de défense	
1. Stress oxydatif	05
1.1. Définition	05
1.2. Origine du stress oxydatif	05
1.3. Radicaux libres	06
1.3.1. Définition	06
1.3.2. Rôles des radicaux libres	06
1.3.3. Les classes de radicaux libres	07
1.4. Les conséquences biologiques du stress oxydatif	08
1.5. Les maladies humaines liées au stress oxydatif	09
1.6. Système antioxydant	10
2. L'inflammation	14
2.1. Définition	14
2.2. Les types et les phases de l'inflammation	14
2.3. Les médiateurs de l'inflammation	17
2.4. Les Anti-inflammatoires	19
3. Lien entre stress oxydatif et inflammation	20
3.1. Production des ERO lors de l'inflammation	20
3.2. Rôle des ERO dans l'induction de l'inflammation	21
Chapitre II : Polyphénols et activités biologiques	
1. Généralités sur les polyphénols	23
2. Localisation des polyphénols dans la plante	23

3. Classification des polyphénols	24
3.1. Les acides phénoliques	25
3.2. Les flavonoïdes	26
3.3. Les stilbènes	28
3.4. Les lignines	28
3.5. Les tanins	28
4. Rôle des composés phénoliques	29
5. Mécanismes d'action des polyphénols	30
5.1. Activité antioxydante des polyphénols	30
5.2. Activité anti-inflammatoire des polyphénols	33
6.Intérêt biologique des polyphénols	33
Chapitre III : Présentation de la plante étudiée	
1. Généralités sur l'olivier	35
2. Historique sur l'olivier	35
3. Description botanique	36
4. Répartition géographique	38
5. Composition chimique	40
6. Utilisation des feuilles d'olivier	40
7. Activités biologiques d'olivier	42
Matériel et méthodes	
I. Matériel	45
1. Matériel végétal	45
2. Identification, récolte, situation géographique et conservation	45
II. Méthodes	47
1. Extraction des polyphénols	48
2. Analyse quantitative de l'extrait brut	50
2.1. Dosage des polyphénols totaux	50
2.2. Dosage des flavonoïdes	51
3. Evaluation de l'activité antioxydante par test de piégeage du DPPH	51
4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*	53

Résultats et discussion	
1. Extraction des composés phénoliques	56
2. Dosage des polyphénols totaux	57
3. Dosage des flavonoïdes	58
4. Evaluation de l'activité antioxydante par le DPPH	59
5. Etude de l'activité anti-inflammatoire	60
Conclusion et perspectives	64
Références bibliographiques	//

Résumé

L'olivier (*Olea europaea*) est une plante médicinale appartenant à la famille des Oléacées, connue depuis l'Antiquité et largement utilisée dans les remèdes traditionnels pour ses nombreuses propriétés biologiques. Dans le cadre de la valorisation des ressources naturelles, nous avons essayé dans cette étude d'évaluer les teneurs en polyphénols et flavonoides, l'activité antioxydante et anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait méthanolique des feuilles d'olivier cultivé dans la région d'Aïn Kechra à Skikda.

L'extrait a été obtenu par macération dans une solution hydro-méthanolique à 80 %. Le rendement de l'extrait brut obtenu est estimé à 20,49 %, c'est une valeur considérable.

L'analyse quantitative révèle que l'extrait est riche en polyphénols totaux et en flavonoïdes. La teneur en polyphénols a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu et a indiqué une valeur de 62,47 ± 0,08 mg EAG/g d'extrait. Les flavonoïdes ont été évalués par la méthode de chlorure de l'aluminium $AlCl_3$, la teneur est estimée à 52,23 ± 0,2 mg EQ/g d'extrait.

Le résultat obtenu pour l'activité antioxydante révèle que l'extrait possède un grand pouvoir de piégeage du radical libre DPPH avec une IC50 de l'ordre de 66,1 µg/mL mais relativement faible par rapport à celui de la vitamine C.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire, basée sur la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines (BSA), a révélé que l'extrait possède une forte activité anti-inflammatoire, avec une IC50 de 121 µg/ml ; bien que cette activité reste inférieure à celle du Diclofénac.

Les résultats de ce travail montrent que les feuilles d'olivier issues de la région d'Aïn Kechra possèdent d'excellentes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, ce qui permet d'effectuer des recherches supplémentaires afin de pouvoir exploiter cette plante dans l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire.

Mots clés : Feuilles d'olivier, Polyphénols, Flavonoïdes, Activité antioxydante, DPPH, Activité anti-inflammatoire, BSA.

Abstract

The olive tree (*Olea europaea*) is a medicinal plant belonging to the Oleaceae family, known since ancient times and widely used in traditional remedies for its many biological properties.

In the context of valorizing natural resources, the present study aimed to investigate the total polyphenol and flavonoid contents as well as the *in vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of methanolic extracts obtained from olive leaves collected in the Aïn Kechra region, Skikda, Algeria.

The extract was obtained by maceration in an 80% hydro-methanolic solution. The yield of the crude extract obtained is 20.49%, which is a significant value.

Quantitative analysis reveals that the extract is rich in total polyphenols and flavonoids. The polyphenol content was determined using the Folin-Ciocalteu method and yielded a value of 62.47 ± 0.08 mg EAG/g of extract. Flavonoids were assessed using the aluminum chloride ($AlCl_3$) method; the content was estimated at 52.23 ± 0.2 mg EQ/g of extract.

The results for antioxidant activity reveal that the extract possesses a high DPPH free radical scavenging capacity with an IC50 of approximately 66.1 µg/mL, though this is relatively low compared to that of vitamin C.

The study of anti-inflammatory activity, based on the protein denaturation inhibition (BSA) assay, revealed that the extract exhibits strong anti-inflammatory activity, with an IC50 of 121 µg/ml. Although this activity is lower than that of diclofenac.

The results of this study show that olive leaves from the Aïn Kechra region possess excellent antioxidant and anti-inflammatory properties, paving the way for further research into the potential use of this plant in the pharmaceutical and food industries.

Keywords: Olive leaves, Polyphenols, Flavonoids, Antioxidant activity, DPPH, Anti-inflammatory activity, BSA.

ملخص

شجرة الزيتون (*Olea europaea*) هي نبات طبي ينتمي إلى عائلة الزيتونيات، وهي معروفة منذ العصور القديمة وتستخدم على نطاق واسع في العلاجات التقليدية بفضل خصائصها البيولوجية العديدة. في إطار الاستفادة من الموارد الطبيعية، حاولنا في هذه الدراسة تقييم محتوى البوليفينول و الفلافونويد وكذا النشاط المضاد للأكسدة والالتهابات في المختبر لمستخلصات الميثانول من أوراق شجرة الزيتون المزروعة في منطقة عين قشره في سكيكدة.

تم الحصول على المستخلصات عن طريق النقع في محلول مائي–ميثانولي بنسبة 80٪ وبلغت نسبة العائد من المستخلص الخام 20,49٪، وهي قيمة معتبرة .

يكشف التحليل الكمي أن المستخلص غني بالبوليفينولات الكلية والفلافونويدات. تم تحديد محتوى البوليفينولات بطريقة فولين–سيوكالتو، وأظهرت القيمة 62,47 ± 0,08 ملغ EAG/غرام من المستخلص. تم كذلك تقييم محتوى الفلافونويدات باستخدام طريقة كلوريد الألومنيوم($AlCl_3$) ، وقدرت نسبته بـ 52,23 ± 0,2 ملغ EQ/ غرام من المستخلص.

تُظهر النتيجة التي تم الحصول عليها فيما يتعلق بالنشاط المضاد للأكسدة أن المستخلص يتمتع بقدرة عالية على امتصاص الجذور الحرة DPPH، حيث تبلغ قيمة IC50 حوالي 66,1 ميكروغرام/مل، لكنها تعتبر منخفضة نسبياً مقارنةً بفيتامين C. أظهرت دراسة النشاط المضاد للالتهاب، التي استندت إلى طريقة تثبيط تحلل البروتينات(BSA) ، أن المستخلص يتمتع بنشاط مضاد للالتهاب قوي، حيث بلغت قيمة IC50 121 ميكروغرام/مل. رغم أن هذا النشاط يظل أقل من نشاط الديكلوفيناك.

تُظهر نتائج هذه الدراسة أن أوراق شجرة الزيتون المستخرجة من منطقة عين كشرى تتمتع بخصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات ممتازة، مما يتيح إجراء المزيد من الأبحاث بهدف الاستفادة من هذه النبتة في الصناعات الدوائية والغذائية.

الكلمات المفتاحية : أوراق الزيتون، البوليفينولات، الفلافونويدات، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للالتهابات، DPPH, BSA

Liste des figures

N° figure	Titre	Page
01	Déséquilibre de la balance entre oxydant et antioxydant (Stress oxydant)	05
02	Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant	06
03	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène Impliqué en biologie	08
04	Structure chimique du noyau phénol	23
05	Classification des composés phénoliques	24
06	Structures chimiques des acides hydroxybenzoïques	25
07	Structures chimiques des acides hydroxycinnamiques	26
08	Structure de base des flavonoïdes	26
09	Tannins condensés	28
10	Structure des tanins hydrolysables	29
11	Mécanisme d'action des antioxydants phénolique	31
12	Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques	32
13	Arbre de l'olivier cultivé	36
14	Fruit d'Oliver cultivé	37
15	Carte oléicole d'Algérie	39
16	Localisation de *Olea europaea L* dans la région de Safsafa à Ain-kachera Wilaya de Skikda	45
17	Photo originale de la plante fraiche.	46
18	Photo originale de Séchage	46
19	Photo originale de la poudre	46
20	Schéma général du protocole d'étude expérimentale.	47
21	Les étapes d'extraction des polyphénols	49
22	Phénomène d'agitation	49
23	Phénomène de filtration.	49

24	Filtrat obtenu.	49
25	Extrait méthalonique de *Olea europaea*	49
26	Réaction de la réduction du radical DPPH	52
27	Variation des rendements des extractions de trois régions différentes.	56
28	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.	57
29	Courbe d'étalonnage de la quercétine	58
30	Pourcentage d'activité antioxydante de l'extrait méthanolique et la vit C	59
31	Pourcentage d'Inhibition de la dénaturation de BSA	61

Liste des tableaux

N° tableau	Titre	Page
01	Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées.	13
02	Principales classes des flavonoïdes	27
03	Classification taxonomique	40

La liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléotide

$AlCl_3$: Trichlorure d'aluminium.

AGPI : Acides gras polyinsaturés

BSA : Bovine Sérum Albumine

COX1 : Cyclo-oxygénase 1

COX2 : Cyclo-oxygénase 2

$^1O_2$: Oxygène singlet

H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène

HOCl: Acide hypochlorique

ONOO : Peroxynitrite

ERO : Espèce réactive de l'oxygène

EOA : Espèces oxygénées actives

ROS : espèces réactives oxygénées

$O2^{\bullet -}$: Anion superoxide

RO• : Radical alkoxyle

ROO• : Radical peroxyle

SH : groupe sulfhydryle

SOD : superoxyde dismutase

CAT : la catalase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé

GPX : Glutathion peroxidase

ROOH : Peroxyde organique

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

PAF : le facteur d'activation plaquettaire

NOS : Oxydes Nitriques Synthétases

OH•: Radical hydroxyle

LPO : la lipo-oxygénase

XO : La xanthine oxydase

DAMP : Motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires

PAMP : Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

NO : Oxyde nitrique

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrasyl

% : Pourcentage

µl : Microlitre

IC50 : Concentration d'inhibition de 50% du radical DPPH

R : Rendement

Na_2CO_3 : bicarbonate sodium

A : Absorbance

OH : groupements hydroxyles

Introduction



Depuis l'Antiquité, les plantes et la phytothérapie constituent une source majeure de médicaments, grâce à la richesse de ce que l'on appelle le métabolisme secondaire. Toutefois, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des végétaux que par une approche progressive. L'observation, alliée à l'expérience et à la transmission des savoirs au fil du temps, a permis d'identifier les plantes médicinales et, finalement, de traiter diverses pathologies.

Le stress oxydatif et l'inflammation sont deux processus biologiques étroitement liés impliqués dans le développement de nombreuses maladies chroniques. Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les systèmes de défense antioxydants de l'organisme, entraînant des dommages cellulaires **(Shimizu, 2004 ; Grandjean, 2005)**. Quant à l'inflammation, bien qu'elle constitue une réponse protectrice face aux agressions, sa persistance peut favoriser diverses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, l'asthme et les maladies neurodégénératives **(Azab et *al.*, 2016 ; Dvorakova et Landa, 2017).** Les antioxydants synthétiques et les anti-inflammatoires conventionnels sont efficaces, mais leur utilisation prolongée peut entraîner des effets indésirables importants **(Bindu et *al.*, 2020 ; Chattopadhyay, 2022)**. Dans ce contexte, les plantes médicinales, riches en composés bioactifs tels que les polyphénols et les flavonoïdes, suscitent un intérêt croissant en tant que source potentielle d'agents antioxydants et anti-inflammatoires plus sûrs **(Nunes et al., 2020).**

A cet effet, et dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne, nous nous sommes intéressées à l'étude des feuilles d'olivier *(Olea europaea L.),* l'une des plus anciennes plantes cultivées.

Plus de 8 millions d'hectares d'oliviers sont exploités dans le monde, dont près de 98 % se trouvent dans le bassin méditerranéen **(Peralbo-Molina *et al.*, 2013).** Les résidus issus de la culture de l'olivier et de l'industrie de transformation de l'huile sont généralement appelés « sous-produits d'olive » **(Özcan et Matthäus, 2017).** Chaque année, de grandes quantités de ces sous-produits sont générées, bien que la plupart ne fassent l'objet d'aucune valorisation pratique. Les feuilles d'olivier, qui représentent environ 10 % du poids des olives récoltées, s'accumulent en volumes importants, notamment lors des opérations d'élagage **(Botsoglou et *al.*, 2010).**

Récemment, les extraits de feuilles d'olivier ont été commercialisés en tant que produits diététiques. Des compléments alimentaires (tisanes, poudres, extraits ou comprimés) sont disponibles dans le monde entier **(Tsimidou et Papoti, 2010).** Ces feuilles se caractérisent par une grande richesse en principes actifs, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, dotés de propriétés thérapeutiques variées notamment des activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Les principales classes de composés phénoliques présentes dans l'olivier sont les acides phénoliques, les alcools phénoliques, les flavonoïdes et les secoiridoïdes **(Rios et *al.*, 2005 ; Silva et *al.*, 2006).**

Dans le présent travail, nous avons étudié l'extrait des feuilles d'olivier afin d'évaluer ses activités antioxydante et anti-inflammatoire.

Notre travail est structuré en deux parties :

- La première partie est une revue bibliographique détaillant la monographie de l'espèce, les métabolites secondaires ainsi que les mécanismes des activités antioxydante et anti-inflammatoire des plantes.
- La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale, présentant le matériel végétal, les techniques d'analyse adoptées, ainsi que les résultats obtenus et leur discussion.

Ce travail s'achève par une conclusion générale et des perspectives.

Synthèse bibliographique



Chapitre I : Stress oxydatif, inflammation et système de défense

1. Stress oxydatif

1.1. Définition

Pour tous les êtres vivants, la production d'espèces réactives oxygénées (ERO) est un processus naturel et ne représente pas en soi une condition de stress oxydant. Cette production physiologique est soigneusement régulée par des mécanismes de défense contre les radicaux libres. La cellule possède un système de détoxification qui inclut des enzymes telles que les superoxydes dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase, la glutathion réductase ainsi que diverses petites molécules comme la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, certains polyphénols et les huiles essentielles... Si ce n'est pas le cas, que ce soit en raison d'un manque d'antioxydants ou d'une surproduction de radicaux, l'excès de ces radicaux est désigné comme un « stress oxydant » **(Favier, 2003).**

Le stress oxydant est caractérisé par l'incapacité du corps à résister aux attaques des ERO, résultant d'un déséquilibre entre la génération de radicaux libres ou composés pro-oxydants et leur élimination par les systèmes de défenses antioxydantes **(Zerargui, 2015).**

1.2. Origine de stress oxydatif

Divers mécanismes physiologiques génèrent des radicaux libres, car ils apportent des bienfaits à l'organisme lorsqu'ils sont présents en quantités modérées. Cette production physiologique est entièrement régulée par les systèmes de défense. Dans ces conditions standard, on dit que l'équilibre est atteint entre les antioxydants et les pro-oxydants. Si ce n'est pas le cas, que cela soit dû à une insuffisance d'antioxydants ou à une surproduction de radicaux, l'accroissement de ces radicaux est désigné comme « stress oxydatif » **(Favier, 2003).**

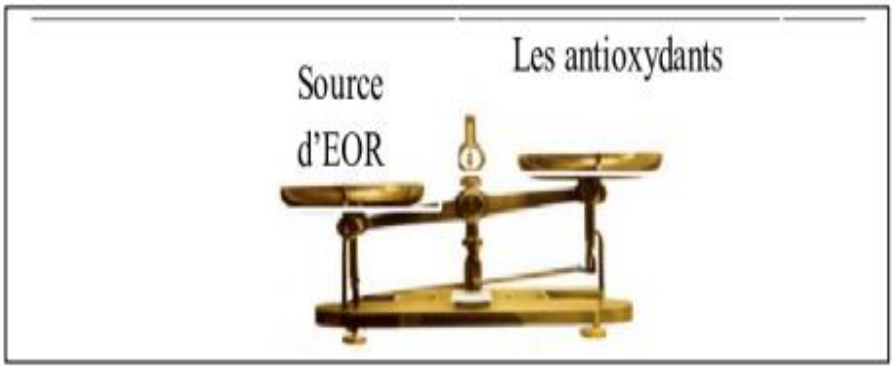


Figure 01 : Déséquilibre de la balance entre oxydant et antioxydant (Stress oxydant) (Chaouche, 2014).

1.3. Radicaux libres

1.3.1. Définition

Un radical libre désigne une molécule ou un atome possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur son orbite externe, soit un électron solitaire, ce qui lui confère une réactivité accrue. Son existence est très brève (une poignée de millisecondes ou même quelques nanosecondes) et il est représenté par un point indiquant la position de l'électron libre (par exemple : OH˙) **(Mac Laren, 2007 ; Sayre et *al.*, 2008 ; Goto et *al.*, 2008).**

Cette molécule présente une grande instabilité et interagit rapidement avec d'autres éléments, cherchant à obtenir l'électron requis pour atteindre la stabilité. Une réaction en chaîne s'initie quand un radical libre s'en prend à la molécule stable la plus proche en lui volant son électron, transformant alors la molécule ciblée en radical libre **(Martinez-Cayuela, 1995).**

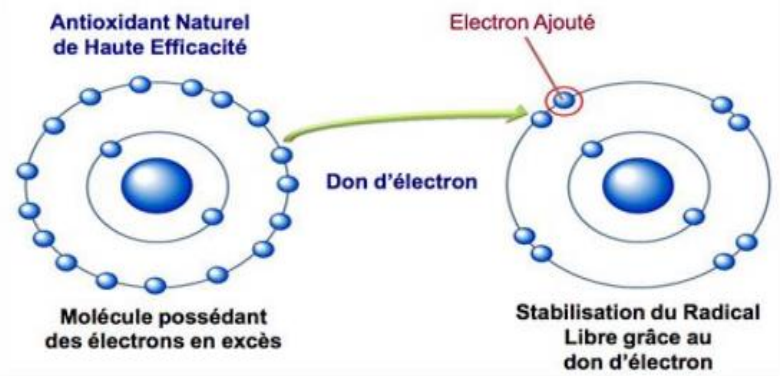


Figure 02 : Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant (Hocine et Gorine, 2017).

1.3.2. Rôles des radicaux libres

En biologie, le paradoxe des radicaux libres est qu'ils sont à la fois une espèce très périlleuse, susceptible de causer de nombreuses maladies, et une espèce essentielle à l'existence. Ils assument effectivement de nombreuses fonctions bénéfiques qui, à l'exception de la phagocytose, ont été révélées récemment.

Les radicaux libres jouent un rôle dans l'activité de certaines enzymes, la transmission de signaux cellulaires, le système immunitaire contre les pathogènes, l'élimination des cellules tumorales par apoptose, le contrôle de la dilatation capillaire, le fonctionnement de certains neurones, y compris ceux impliqués dans la mémoire, la fécondation ovulaire et la régulation des gènes. **(Favier, 2003).**

1.3.3. Les classes de radicaux libres

Il existe deux classes principales des radicaux libres :

- **Les radicaux libres primaires**

Les radicaux libres primaires représentent le plus grand danger puisqu'ils se forment directement à partir de l'O_2 **(Reichl et *al.*, 2004).** On compte deux catégories :

- ✓ Les dérivés oxygénés réactifs non radicaux qui n'ont pas d'électrons célibataires, mais Ils sont les ancêtres des radicaux libres et possèdent une réactivité équivalente à la leur. On peut notamment mentionner : le peroxyde d'hydrogène H_2O_2, l'acide hypochloreux HOCl, l'oxygène singulet ½ O_2 et le peroxynitrite $ONOO^-$.
- ✓ Les radicaux libres d'oxygène, qui possèdent un électron isolé non apparié et sont très réactifs : Le radical hydroxyle HO°, le plus réactif des radicaux libres oxygénés, ainsi que l'anion superoxyde O°2-, qui peut se créer lors de la réaction de l'oxygène avec un électron qui provient généralement d'une fuite au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale), le radical hydroperoxy HO_2, ou encore le monoxyde d'azote, aussi appelé oxyde nitrique NO° **(Belkheiri, 2010).**

- **Les radicaux libres secondaires**

Ils ne se forment pas de manière spontanée, mais sont le résultat de l'interaction d'un radical libre primaire avec un élément cellulaire (acides nucléiques, lipides de membrane, protéines). Il s'agit des radicaux alkoxy (RO°) et peroxy (ROO°) - **(Bouhaddouda, 2016).**

Ces radicaux libres s'attaquent aux protéines, lipides, sucres et l'ADN, et par la suite aux membranes cellulaires et aux cellules **(Sekli Belaidi, 2011).** Lorsqu'ils échappent à tout contrôle en raison d'une anomalie, d'un déséquilibre ou d'une carence nutritionnelle, cela engendre un stress oxydatif.

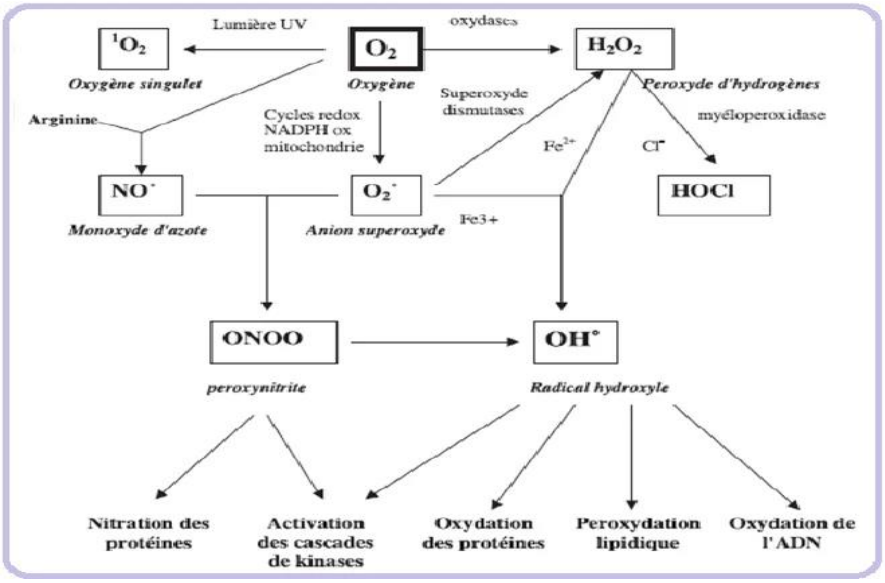


Figure 03 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène Impliqué en biologie (Favier, 2003).

1.4. Les conséquences biologiques du stress oxydant

Un excès de radicaux libres entraîne des dommages directs sur les molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais également des dégâts secondaires due à la toxicité et à la mutagénèse des métabolites libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides **(Favier, 2003).**

1.4.1. Oxydation de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

Les espèces oxygénées activées privilégient l'ADN comme cible. Par exemple, la guanine peut interagir avec OH pour créer de la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de se lier à la cytosine, se couplera avec l'adénine, provoquant des mutations dans l'ADN et entraînant des modifications génétiques liées à l'apparition du cancer et au processus de vieillissement **(Haleng et *al.*, 2007).**

1.4.2. Oxydation des protéines

C'est surtout les protéines contenant un groupe sulfhydryle (SH) qui sont les plus vulnérables aux attaques des radicaux libres. Cela concerne de nombreuses enzymes et protéines de transport qui seront donc oxydées et rendues inactives. D'autres lésions irrémédiables provoquent la création d'un intermédiaire radicalaire. Les protéines peuvent donc être soit réticulées par la création de ponts bityrosine, soit coupées en cas d'agressions

intenses, ou encore subir des modifications de certains acides aminés lorsqu'elles sont exposées à des agressions de moindre intensité **(Favier, 2003).**

Les acides aminés réagissent de manière différente aux ERO ; l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine sont ceux qui présentent la plus grande réactivité. Toute attaque radicalaire sur un acide aminé entraînera l'oxydation de certains résidus, ce qui provoquera l'émergence de groupements carbonylés, des coupures de chaînes peptidiques et des liaisons bi-tyrosine intra- et inter-chaînes **(Franzin et *al.*, 1993).**

Une majorité de ces dommages sont irréversibles et peuvent induire des changements fonctionnels significatifs, comme l'incapacité d'un récepteur à reconnaître un ligand ou la disparition de son activité enzymatique. Certaines protéines oxydées présentent une faible dégradation et constituent des agrégats qui se déposent dans les cellules ainsi que dans l'espace extracellulaire **(Haleng et *al.*, 2007).**

1.4.3. Oxydation des lipides

Lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) représentent la première cible de l'attaque radicalaire par le radical $OH^{\cdot}$ **(Bennamara, 2017)**. En fait, les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation **(Pamplona et *al.*, 2000 ; Hulbert, 2005).** Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui causer souvent la mort des cellules **(Haleng et *al.*, 2007).**

1.5. Les maladies humaines liées au stress oxydant

Le stress oxydatif joue un rôle dans une multitude de maladies, soit comme élément déclencheur, soit en tant qu'accompagnateur des complications de leur progression. L'accumulation de maladies liées au stress oxydatif est souvent liée à l'âge, puisque le vieillissement entraîne une diminution des défenses antioxydantes et une augmentation de la production de radicaux libres **(Favier, 2003).** C'est pourquoi le stress oxydant joue un rôle dans la majorité des pathologies associées au vieillissement, telles que le cancer, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'œdème pulmonaire **(Dröge, 2002 ; Newsholme, 2003 ; Ullah 2016).**

1.6. Système antioxydant

1.6.1. Définition

On appelle antioxydant toute substance qui, bien qu'étant en faible concentration par rapport au substrat oxydable, retarde ou empêche de manière significative l'oxydation de ce dernier **(Pastre et Priymenko, 2007).** Les antioxydants ont la capacité de prévenir ou de ralentir les processus d'oxydation induits par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène **(Heo et *al.*, 2007).** Ils jouent un rôle préventif en inhibant l'initiation en se liant aux catalyseurs, en interagissant avec l'oxygène ou en fonctionnant comme des agents de terminaison aptes à détourner ou à attraper les radicaux libres. Ils œuvrent en produisant des composés non-radicaux **(Hellal, 2011).**

1.6.2. Classification des antioxydants

On peut classer les antioxydants en deux principales catégories : les antioxydants endogènes, majoritairement enzymatiques, qui sont produits par l'organisme et contribuent à la préservation de la santé et les antioxydants exogènes, non enzymatiques, qui sont fournis par l'alimentation ou d'autres sources externes et contribuent aussi à la défense contre le stress oxydatif **(Baba et McGrath, 2008).**

1.6.2.1. Les antioxydants enzymatiques

Les enzymes, présentes de façon endogène, aident à défendre les cellules contre les radicaux libres générés physiologiquement lors du métabolisme cellulaire standard. Les systèmes enzymatiques majeurs englobent les dismutases super oxydes (SOD), la catalase (CAT) ainsi que diverses versions de glutathion peroxydases (GSH-PX) **(Jacob et *al.*, 2006 ; Garrel et *al.*, 2007 ; Menon et Goswami, 2007).**

a. Les superoxydes dismutases (SODs)

Le (SOD) est un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus performants **(Rahman, 2007),** il s'agit de métallos enzymes que l'on retrouve dans toutes les cellules animales et végétales. Leur agencement crée un puits hydrophobe au cœur de la protéine, dans lequel l'anion superoxyde se faufile. L'enzyme catalyse le processus réactionnel grâce à la présence d'un métal situé au centre, et la nature de ce dernier permettra de distinguer un type spécifique **(Chandel et Budinger, 2007)**. Chez l'homme, on distingue trois formes de SOD : la SOD à cuivre-zinc, qui se trouve dans le cytoplasme (Cu/Zn-SOD), la SOD à

manganèse (Mn-SOD) qui est localisée dans les mitochondries, et une forme extracellulaire, également à cuivre-zinc (Cu/Zn-SOD) **(Zelko et *al.*, 2002).** La SOD transforme le superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire selon l'équation suivante :

$$2\ O_2^{-} + 2\ H^{+} \rightarrow H_2O_2 + O_2$$ **(Matès, 2000).**

b. Les catalases

Principalement localisée dans les peroxysomes et les globules rouges, cette enzyme peut convertir le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire **(Delattre et *al.*, 2005).** Cependant, son rôle devient particulièrement crucial en présence d'ions ferreux.

$$2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$$ **(Lindau-Sehpard et Shaffer, 1993).**

c. Les glutathion-peroxydases :

Les glutathion-peroxydases sont des protéines qui ont en commun une structure tétramérique. Chaque tétramère possède un atome de sélénium dans son site actif **(Matès et *al.*, 1999 ; Pillon, 2010).** Elles sont présentes à la fois dans le cytosol et dans les mitochondries de la plupart des tissus où elles réalisent la quasi-totalité de l'élimination de H_2O_2 et des hydroperoxydes ROOH.

$$2\ GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2\ H_2O$$

Le maintien de l'activité de la glutathion-peroxydase nécessite la régénération du glutathion réduit GSH, assurée par le glutathion réductase à partir du NADPH, lui-même régénéré par la voie des pentoses **(Matès et *al.*, 1999).**

1.6.2.2. Les antioxydants non enzymatiques

Les facteurs non enzymatiques viennent en complément des enzymes en piégeant directement les radicaux, régénérant d'autres antioxydants et en retenant des cofacteurs pro-oxydants. Ils englobent des molécules internes et des éléments nutritifs qui préservent divers compartiments cellulaires **(Skoryk et Horila, 2023 ; Bandodka et *al.*, 2025).**

a. Vitamine C

L'acide ascorbique, également connu sous le nom de vitamine C est un agent hydrosoluble qui piège les radicaux libres. En outre, en association avec le GSH ou des composés susceptibles de fournir des équivalents réducteurs, il régénère la vitamine E dans les membranes cellulaires. La vitamine C se convertit en radical ascorbate en cédant un électron au radical lipidique pour interrompre le cycle de peroxydation lipidique. Les couples

de radicaux ascorbate réagissent promptement pour générer une molécule d'ascorbate et une molécule de déhydroascorbate. Le déhydroascorbate ne possède aucune propriété antioxydante. Ainsi, le déhydroascorbate est transformé en ascorbate grâce à l'apport de deux électrons. On a suggéré que l'ultime phase de l'incorporation de deux électrons au déhydroascorbate soit effectuée par l'oxydoréductase. **(Nimse et Pal, 2015).**

b. Vitamine E

Étant liposoluble, la vitamine E se lie aux membranes et peut donc capturer les radicaux libres, freinant ainsi la diffusion des réactions de peroxydation lipidique. **(Pckear et *al.*, 1997 ; Goussard, 1999 ; Evans, 2002).** Défendant ainsi les cellules contre les dégâts liés aux radicaux libres et par conséquent, étendant la longévité cellulaire tout en freinant le processus de vieillissement. De plus, des preuves cliniques ont démontré que les patients atteints d'Alzheimer bénéficient considérablement d'un traitement à base de vitamine E. Il a été établi que la vitamine E naturelle paraît avoir une biodisponibilité deux fois supérieure à celle de la vitamine E synthétique **(Burton et Ingold, 1986).**

c. Les caroténoïdes et les polyphénols :

Les caroténoïdes, qui comportent des doubles liaisons conjuguées, sont des pigments essentiels présents dans les plantes. Ces doubles liaisons possèdent une activité antioxydante qui provient de leur aptitude à délocaliser les électrons non-appariés, à éliminer l'oxygène singulet et à interagir avec les radicaux libres **(Rahman, 2007).**

Les polyphénols, et notamment les flavonoïdes, sont parmi les antioxydants les plus présents dans notre régime alimentaire. De nombreuses études leur attribuent la fonction de remarquables capturers d'espèces réactives dérivées de l'oxygène, participant à l'oxydation des lipides, protéines et acides nucléiques (ADN, ARN). Cette démarche, très analysée, est mentionnée comme un élément crucial pour la prévention des pathologies chroniques directement associées au stress oxydatif telles que les affections cardiovasculaires, les cancers, les maladies neuro-dégénératives et le processus de vieillissement **(Nibir et *al.*, 2017).**

d. Les oligo-éléments

Les oligoéléments tels que le zinc, le magnésium ou le sélénium sont définis comme une catégorie de nutriments indispensables à l'existence d'un organisme **(Higuchi, 2014).** Bien qu'ils soient présents en quantité minime. Il est essentiel d'obtenir une quantité appropriée de nutriments par l'alimentation. Effectivement, ils ne combattent pas directement les ROS, mais ils participent aux réactions biochimiques essentielles en jouant le rôle de cofacteurs pour plusieurs enzymes antioxydantes (SOD, Catalase, GPX), et en servant de points de stabilisation pour les structures des enzymes et des protéines **(Prashanth, 2015).**

Tableau 01 : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées. (Zohra, 2013).

Principaux nutriments antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrumes, melon, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile : de tournesol, de soja, de mais, beurre, œufs, noix.
B-carotène	Légumes et fruits
Sélénium	Poisson, œufs, viandes, céréales, volaille.
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huitres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert.
Acide phénolique	Céréales complètes, baies, cerises.
Tanins	Lentilles, thé, raisins.

2. L'inflammation

2.1. Définition

L'inflammation représente une réaction de défense naturelle des organismes supérieurs face à toute atteinte externe, qu'elle soit due à des éléments physicochimiques (comme les radiations, les brûlures ou les traumatismes mécaniques), à des infections microbiennes (bactéries, virus ou parasites), ou encore à des composants internes tels que des substances dérivées de la réponse immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines...). Son but est de supprimer le microorganisme infectieux et de restaurer les tissus endommagés **(Yougbaré-Ziébrou et *al.*, 2016 : Taiba et *al.*, 2017).** On la décrit aussi comme étant une réaction immédiate et transitoire normale, manifestée par une série de réponses cellulaires et moléculaires à la fois locales et périphériques, déclenchées à partir d'un point focal **(Muller, 2003).**

Quatre signes principaux caractérisent l'inflammation :

- La vasodilatation et l'hyperémie induisent la rougeur.
- Oedème : C'est la situation où les tissus sont envahis par des liquides et des protéines plasmatiques, provoquant une hausse de la perméabilité de la membrane.
- La chaleur est associée à une élévation du flux sanguin et à une intensification de l'activité cellulaire.
- La douleur est associée à la stimulation des neurones nocicepteurs par des stimuli spécifiques **(Libby, 2007).**

2.2. Les types et les phases de l inflammation

Deux types d'inflammation ont pu être distingués morphologiquement dont une forme aiguë et une autre chronique comme l'infection virale, la réaction à corps étrangers et les mycoses. Cette forme chronique est très similaire sur le plan morphologique à l'inflammation observée dans la maladie de Crohn **(De Vos et *al.*, 1989; Van Pra et *al.*, 2016).** Une inflammation aiguë peut disparaitre ou aboutir à une cicatrisation, mais en absence d'une résolution elle peut évoluer vers une inflammation chronique **(Stevens et *al.*, 2004).**

2.2.1. L'inflammation aiguë

Elle est de courte durée, s'étendant sur quelques jours à quelques semaines tout au plus. Elle se distingue par une importante accumulation de cellules inflammatoires sur le lieu de la lésion. Dans la plupart des situations, sa résolution est spontanée et ne laisse que très peu de séquelles tissulaires **(Lacavé-Lapalun, 2013).** Elle est déclenchée par divers agents nuisibles, comme l'infection et les dommages tissulaires causés par un traumatisme, et manifeste les symptômes cliniques traditionnels cités précédemment. C'est un processus crucial de la réaction immunitaire innée qui se déclenche rapidement et les signes peuvent persister pendant plusieurs jours, comme dans le cas d'une cellulite ou d'une pneumonie aiguë **(Das, 2020 ; Amroun, 2021 ; Hannoodee et Nasuruddin, 2021 ; Pahwa et *al.*, 2021).**

Elle se compose de trois phases :

- Une phase vasculaire : l'inflammation aiguë vasculaire est un processus évolutif vers une vasoconstriction. Les agents responsables incluent l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et la kinine. La sensation de douleur est immédiate, due à l'intervention du système sympathique et à l'accroissement de la réactivité des terminaisons nerveuses **(Bony, 2010 ; Liddle et *al.*, 2022).**
- La seconde étape est la phase cellulaire qui se déroule sous l'influence des médiateurs inflammatoires, également appelés facteurs chimiotactiques. Cette action entraîne une mobilisation et une migration de plusieurs cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes et macrophages) vers le site inflammatoire. Ces derniers contribuent à l'élimination de l'agent perturbateur via divers mécanismes biologiques tels que la phagocytose ou la production de médiateurs solubles (comme les protéines du système du complément et les cytokines, entre autres) **(Diallo, 2014 ; Febvre-James, 2019 ; Habouche et Mimoune, 2019 ; Benbalia et *al.*, 2020 ; Das, 2020.)**
- La résolution ou la cicatrisation est la phase finale de l'inflammation qui, suite à l'élimination de l'agression, dépend du niveau des atteintes tissulaires et vise à rétablir les conditions physiologiques ainsi que l'homéostasie normale des tissus **(Febvre-James, 2019 ; Benbalia et *al.*, 2020 ; Amroun, 2021).** Durant cette phase, la baisse de production de médiateurs pro-inflammatoires, la sécrétion de glucocorticoïdes, l'expulsion de l'infiltrat leucocytaire et l'apoptose des polynucléaires jouent un rôle crucial dans la résolution de la réaction inflammatoire **(Hajjaj, 2017 ; Amroun, 2021).**

En règle générale, les neutrophiles déclenchent l'apoptose après une période de 24 à 48 heures, réagissant à différents signaux comme la réduction des messagers de survie. Les neutrophiles apoptotiques seront ensuite phagocytés par les macrophages, ce qui leur enverra un signal pour remplacer la production de cytokines pro-inflammatoires par celle de cytokines anti-inflammatoires **(Fadok et *al.*, 1998).** Ce processus favorise la guérison lorsque le tissu endommagé ne peut se régénérer, ou en cas de destruction tissulaire étendue et/ou prolongée. Aucun signe d'inflammation ne demeure alors **(Weill et *al.*, 2003 ; Medzhitov, 2010).**

2.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est le résultat d'une défaillance de l'inflammation aiguë. La continuité de l'inflammation est à l'origine des séquelles anatomiques et fonctionnelles qui caractérisent la gravité des maladies inflammatoires chroniques. Le fonctionnement de la chronicité n'est pas toujours clair. Cela pourrait être lié à la persistance de l'agent infectieux. Cependant, il se peut que cette inflammation persiste même sans la présence de tout agent infectieux **(Hajjaj, 2016).**

L'inflammation chronique se distingue de l'inflammation aiguë principalement par :

- La présence simultanée des phases vasculaires et d'amplification.

  Un maintien de l'inflammation sur une longue durée.

  Des dégats majeurs aux tissus **(Hellal, 2007).**

L'inflammation chronique, souvent désignée comme inflammation persistante et étendue, qui s'étend sur des durées de plusieurs mois à plusieurs années, est la première cause de mortalité globale. En effet, trois individus sur cinq perdent la vie suite à des pathologies inflammatoires chroniques **(Ginwala et *al.*, 2019 ; Pahwa et *al.*, 2021).**

2.3. Les médiateurs de l'inflammation

2.3.1. Les médiateurs cellulaires

a. Les amines vaso-actives : On parle ici de sérotonine et d'histamine.

- La sérotonine, qui se trouve dans les plaquettes de sang et les cellules chromaffines de la muqueuse intestinale, est libérée et stimule les fibres vasculaires lisses ainsi que la séparation des cellules endothéliales **(Miossec, 2003).**

- L'histamine est une amine vasoactive qui se trouve dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes, lorsqu'ils détectent des DAMP (Motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires) ou des PAMP (Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes.), ou sont stimulés par les anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine qu'ils ont stockée dans leurs granules vers l'environnement extracellulaire.
- L'histamine accroît la perméabilité des vaisseaux sanguins et favorise la contraction locale des muscles lisses. Elle exerce également une action sur le système nerveux et déclenche la perception de la douleur **(Mayol, 2025).**

b. Les cytokines : Les cytokines, dérivées du grec « cyto » signifiant cellules et « kinos » signifiant mouvement, sont de petites protéines produites par les cellules en réaction à différents stimuli. Concernant la réaction immunitaire, elles facilitent l'échange d'informations entre les cellules immunitaires et le guidage de la réponse selon le type de signal perçu **(Mayol, 2025).** Les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et d'autres types de cellules, y compris les cellules épithéliales, sont responsables de leur sécrétion. Les cytokines pro-inflammatoires comprennent principalement l'interleukine IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8 et le TNF alpha **(Bounihi, 2016).** La sécrétion de cytokines et de chimiokines contribue à la persistance des cellules inflammatoires sur le lieu de l'inflammation dans diverses pathologies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies intestinales chroniques **(Liby, 2007 ; Lowe et *al.*, 2011).**

c. Les prostaglandines et les leucotriènes : Ils Jouent un rôle dans les processus inflammatoires, qu'ils soient aigus ou chroniques. Ce sont des médiateurs lipidiques proviennent de phospholipides tels que la phosphatidylcholine, qui se trouve dans la membrane plasmique. La phospholipase A2, à partir de ces phospholipides, va produire de l'acide arachidonique et de l'acide lysophosphatidique. Ils sont dérivés de l'acide arachidonique grâce à l'intervention des cyclooxygénases (COX1 et COX2) et des lipooxygénases, produisant ainsi les leucotriènes et les prostaglandines.

- Les leucotriènes provoquent une augmentation de la perméabilité des capillaires et attirent chimiquement les polynucléaires.
- Les prostaglandines induisent une dilatation locale des vaisseaux sanguins, stimulent l'œdème et l'arrivée de leucocytes. En outre, elles inhibent certains processus immunitaires et amplifient les effets douloureux de la bradykinine **(Miossec, 2003).**
- L'acétylation de l'acide lysophosphatidique produit le facteur d'activation plaquettaire (PAF), qui, outre son effet sur les plaquettes, peut induire une vasodilatation, accroître la perméabilité des vaisseaux et activer les neutrophiles. **(Millet, 2014).**

2.3.2. Les médiateurs plasmatiques

a. Kinines plasmatiques : Il s'agit de polypeptides plasmatiques. Elles ont un effet de vasodilatation et augmentent la perméabilité des vaisseaux. Elles encouragent la libération de prostaglandines. Les kinines, notamment la bradykinine qui stimule une vasoconstriction à l'origine de la stase intracapillaire sont actives **(Meyer et *al.*, 1994).**

b. Le système du complément : Il s'agit d'un réseau complexe de protéines, qui, comme son nom le suggère, permet d'achever les réactions immunitaires et inflammatoires. Ce système constitue l'une des premières protections contre une attaque microbienne, tout en contribuant à la maturation synaptique, à l'élimination des complexes immunitaires, à l'angiogenèse, au déplacement des progéniteurs des cellules souches hématopoïétiques, à la régénération des tissus et au métabolisme lipidique **(Millet, 2014).**

c. Les facteurs de la coagulation : La fibrine qui se dépose dans la zone de l'inflammation pendant la phase aiguë est le produit de l'activation du processus de la fibrinogénèse **(Miossec, 2003).**

2.4. Les Anti-inflammatoires

2.4.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) forment une large catégorie de traitements, dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde (GC). Ils sont des hormones stéroïdiennes générées par la glande surrénale et sous la gouverne de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien **(Faure, 2009 ; *Ayroldi et al.,* 2012).** Les agents anti-inflammatoires et immunomodulateurs les plus fréquemment employés sont les glucocorticoïdes (GC). Ils ont une importance thérapeutique considérable pour une multitude de maladies auto-immunes et inflammatoires, et ils sont couramment employés dans le traitement des inflammations aiguës et chroniques, y compris la polyarthrite rhumatoïde, la maladie intestinale inflammatoire, la sclérose en plaques, le psoriasis et l'eczéma. Ils sont également utilisés dans le traitement de certaines leucémies et dans le cadre des traitements immunosuppresseurs post-greffe d'organe. **(Barnes et Adcock, 1998 ; Riccardi et *al,* 2000 ; Rhen et Cidlowski, 2005)** Les GCs freinent de nombreux événements préliminaires d'une réaction inflammatoire. Les glucocorticoïdes, de manière prononcée, ralentissent la vasodilatation et l'accroissement de la perméabilité vasculaire en réponse à une atteinte inflammatoire, tout en restreignant l'émigration des leucocytes vers les zones enflammées. Ces effets requièrent une synthèse protéique renouvelée **(Perretti et Ahluwalia, 2000).**
L'action principale des GCs est basée sur le matériel génétique ; ils inhibent la transcription de plusieurs gènes qui produisent des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire ainsi que des enzymes essentielles à l'initiation et à la persistance de la réponse inflammatoire de l'hôte **(Coutinho et Chapman, 2011).**

2.4.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Aujourd'hui, on utilise souvent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le monde entier, que ce soit par ordonnance médicale ou dans le contexte de l'automédication **(Jouzeau et *al.,* 2004).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une vaste catégorie d'inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines par la cyclooxygénase (COX), soit par l'altération covalente de l'enzyme, soit en fournissant une concurrence au substrat actif **(Carbone et *al.,* 2013 ; Ambriz-Pérez et *al.,* 2016).** L'acide arachidonique, synthétisé à partir des phospholipides présents dans les membranes par la phospholipase A, constitue la

matière première pour la fabrication des éicosanoïdes, des leucotriènes, des thromboxanes, des prostacyclines et des prostaglandines.

Dans la voie de synthèse des prostaglandines, les cyclooxygenases assument un rôle crucial dans la production de ces composés.Tous les inhibiteurs de la COX, bien qu'ils aient des structures chimiques distinctes, manifestent des actions thérapeutiques similaires telles que l'effet anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. L'enzyme COX se présente sous au moins deux formes : une isoforme essentiellement constitutive (COX-1), générant du thromboxane qui promeut l'adhésion des plaquettes et la vasoconstriction, et qui est prépondérante pour la défense gastro-intestinale **(Douaouri, 2018).** La COX-2 est une forme inductible dont l'expression est intensifiée par des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres agents inflammatoires ulcérogènes **(Seibert et *al.*, 1997 ; Hawkey, 2001 ; Kyrikou et *al.*, 2004).** La majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bloquent COX-1 et COX-2 sans grande sélectivité. Néanmoins, l'inhibition de ces processus est à l'origine de la plupart des effets indésirables liés aux AINS, comme l'irritation de l'estomac, les ulcères gastro-intestinaux et la toxicité rénale, tous majoritairement associés à l'activité inhibitrice de la COX1.

3. Lien entre stress oxydatif et inflammation

Le stress oxydatif est connu pour être à l'origine de nombreux dommages sur l'organisme et à l'origine, entre autres, des maladies inflammatoires chroniques. Cependant, quel est le lien entre la réaction inflammatoire, qui aboutit à ce type de pathologies, et la présence dans l'organisme de radicaux libres, conséquences du stress oxydatif ? C'est la question à laquelle nous allons répondre dans les lignes qui suivent. **(Guillaume de Phily, 2022).**

3.1. Production des ERO lors de l'inflammation

La production des ERO dans l'environnement inflammatoire et à l'intérieur des cellules du tissu enflammé accompagne toujours la réaction inflammatoire. Cette production est essentiellement le résultat de l'activation de plusieurs enzymes :

- La stimulation d'enzymes constitutives : les NOS endothéliales, la xanthine oxydase (XOR), les cyclooxygénases-1 (COX 1) et les Nox1.
- L'activation d'enzymes inductibles : principalement iNOS, COX2 et Nox2.

Les principales cellules génératrices des ERO comprennent les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et, dans une mesure plus limitée, les polynucléaires éosinophiles. D'autres cellules spécifiques du tissu produisent également des ERO en cas d'inflammation :

- Les synoviocytes et chondrocytes présents dans le cartilage, ainsi que les fibroblastes et les cellules endothéliales.
- La phagocytose se caractérise par une intensification de l'absorption d'oxygène, pouvant aller jusqu'à 10 à 20 fois la consommation de base chez les neutrophiles stimulés. Cette utilisation de l'oxygène est associée à une hausse de la consommation de glucose et à l'activation de la voie des pentoses phosphate qui génère du NADPH. Pour la production du radical superoxyde, il est ensuite essentiel (**Halliwell et Gutteridge, 2008).** L'acidité du phagolysosome favorise la conversion du radical superoxyde produit par Nox2 en peroxyde d'hydrogène par dismutation. D'autres enzymes aussi contribuent à la production de ERO, en complément du rôle de Nox : la myéloperoxydase dans les phagolysosomes, la iNOs, dans les macrophages, la xanthine oxydase (XO) abondante dans les cellules endothéliales et phagocytaires **(Halliwellet Gutteridge, 2008).**

3.2. Rôle des ERO dans l'induction de l'inflammation

Plusieurs pathologies ont pour origine le stress oxydant **(Suzuki et al., 2003 ; Urakawa et al., 2003).** Ces maladies surviennent généralement avec l'âge, car le processus de vieillissement réduit les défenses antioxydantes et accroît la production de radicaux par les mitochondries **(Favier., 2003).**

On peut classer ces affections en deux catégories : la première inclut celles qui sont principalement dues à une surproduction des ERO au niveau des mitochondries, comme le cancer ou le diabète de type 2 ; la seconde comprend les situations où une stimulation excessive des NOX ou de la xanthine oxydase provoque une hausse de la production d'ER. Ce groupe présente également une composante inflammatoire importante. Les maladies chroniques en question incluent notamment les affections cardiovasculaires telles que l'athérosclérose **(Stentz et al., 2004),** les maladies cardiaques ischémiques ou neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson) ainsi que la polyarthrite rhumatoïde **(Droge., 2002 ; Valko et al., 2007).**

Chapitre II : Polyphénols et activités biologiques

1. Généralités sur les polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires de la plante **(Macheix et *al.*, 2005).** On les retrouve dans toutes les plantes vasculaires **(Lebham, 2005).**

Ils participent à divers processus physiologiques tels que la croissance cellulaire, la germination des graines et le mûrissement des fruits **(Boizot et Charpentier, 2006).**

Les composés phénoliques, comprenant les acides phénoliques, les flavonoïdes simples et les proanthocyanidines, constituent le groupe de composés phytochimiques le plus significatif dans le règne végétal **(Beta et *al.*, 2005).**

La caractéristique structurelle essentielle qui les définit est l'existence d'au moins un noyau phénolique à six carbones, auquel est directement attaché au moins une fonction hydroxyle (OH) libre ou liée à une autre fonction : éther, ester ou hétéroside **(Bruneton, 1999).**

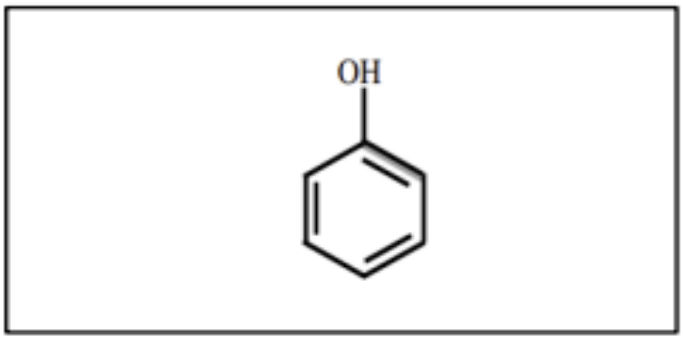


Figure 04 : structure chimique du noyau phénol (Sarin-Manchado et Cheynier, 2006)

2. Localisation des polyphénols dans la plante

Les polyphénols sont principalement des pigments qui participent à la coloration des feuilles, des fleurs et des fruits. On trouve ces éléments dans toutes les parties des plantes : racines, tiges, fleurs, feuilles ; en quantités qui peuvent varier **(Wichtl, Anton 2003).**

Au niveau cellulaire, les composés phénoliques se répartissent essentiellement en deux compartiments : la paroi et les vacuoles. Dans les vacuoles, les polyphénols se lient à des sucres ou des acides organiques, augmentant ainsi leur solubilité et réduisant leur toxicité pour la cellule. La paroi contient principalement de la lignine et des flavonoïdes associés aux structures pariétales **(Bénard, 2009)**. Quant aux composés phénoliques, ils sont produits dans le cytosol **(Macheix et *al.*, 2005).**

3. Classification des polyphénols

Les polyphénols représentent un ensemble très étendu de composés chimiques, ils peuvent être classés en diverses catégories en fonction du nombre et de la disposition de leurs atomes de carbone. Ils se distinguent principalement par la complexité du squelette fondamental (allant depuis un simple C6 jusqu'à des formes hautement polymérisées). Puis par le niveau de transformation de ce squelette (niveau d'oxydation, d'hydroxylation et de méthylation, etc.). Finalement, grâce à l'association possible de ces molécules fondamentales avec d'autres (glucides, lipides, protéines, etc.) **(Herbert, 1988 ; Macheix et *al.*, 2005 ; Beta et *al.*, 2005 ; Crozier et *al.*, 2008).**

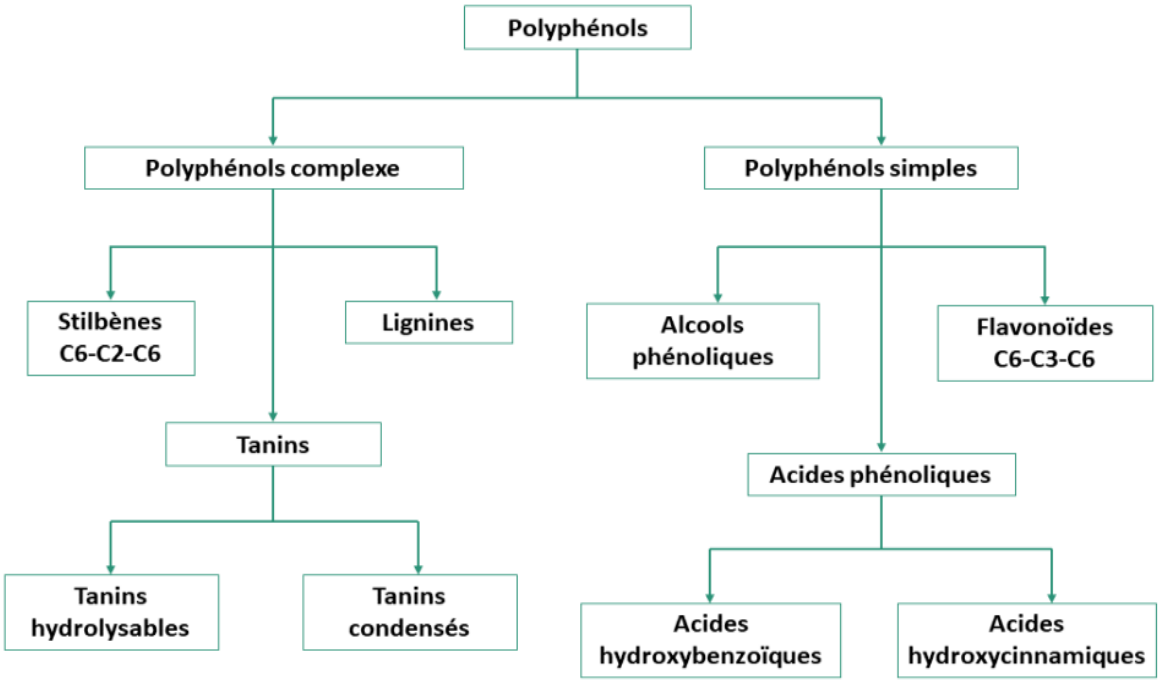


Figure 05 : Classification des composés phénoliques **(Laouini, 2014).**

3.1. Les acides phénoliques

On peut utiliser l'expression d'acide-phénol pour désigner tous les composés organiques qui possèdent au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Dans la photochimie, l'usage de ce terme est généralement limité aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique **(Bruneton, 2009).**

3.1.1. Acides hydroxybenzoïques

Les acides hydroxybenzoïques proviennent de l'acide benzoïque. Ils possèdent une structure en C6-C1, constituée d'un noyau benzénique sur lequel se fixe une chaîne aliphatique à un carbone **(Chira et *al.*, 2008 ; Sabra et *al.*, 2021).**

On les retrouve fréquemment sous forme libre ou combinée à l'état d'ester ou d'hétéroside (acides benzoïque, p-hydroxybenzoïque, salicylique, vanillique, syringique, gentisique, vératrique, gallique, protocatéchique) **(Bruneton, 2009).**

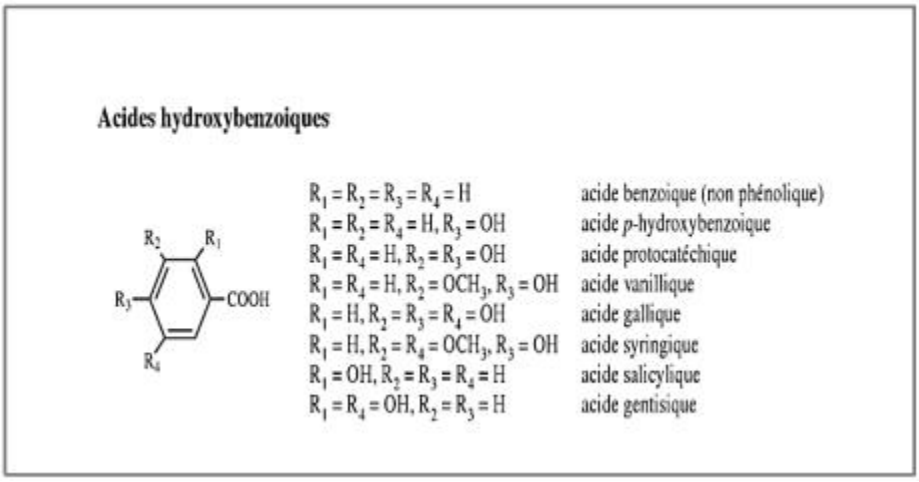


Figure 06 : Structures chimiques des acides hydroxybenzoïques (Macheix et *al.*, 2005 ; Clodoveo et *al.*, 2022).

3.1.2. Acides hydroxycinnamiques

L'acide cinnamique possede une structure en C6-C3 **(Sabra et *al.*, 2021).** On désigne souvent l'acide cinnamique et les acides hydroxycinnamiques par le terme de phénylpropanoïdes. Leur structure fondamentale est un noyau benzénique qui possède une chaîne aliphatique de trois carbones, avec un ou plusieurs groupes hydroxyles généralement transformés en ester d'alcool aliphatique. Les acides hydroxycinnamiques fréquents comprennent l'acide caféique

et l'acide p-coumarique , férulique et sinapique. **(Chira et *al.*, 2008).** L'acide cinnamique présente une présence quasi omniprésente et peut se trouver à l'état pur ou sous forme de composés (esters, amides, glucosides) **(Bruneton, 2009).**

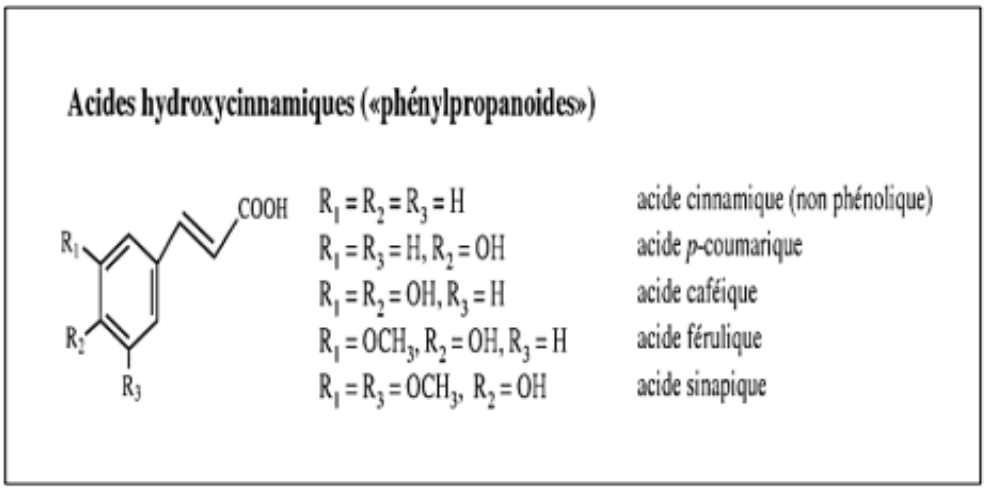


Figure 07 : Structures chimiques des acides hydroxycinnamiques (Macheix et al., 2005 ; Clodoveo et al., 2022).

3.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent un groupe significatif de polyphénols dans les plantes, souvent pigmentés. Ils sont à l'origine de la coloration des fruits, des fleurs et parfois des feuilles, en rouge ou bleu grâce aux anthocyanes, et en crème ou jaune clair pour les flavones et les flavonols **(Bruneton, 1999 ; Ghestem et *al.*, 2001).**

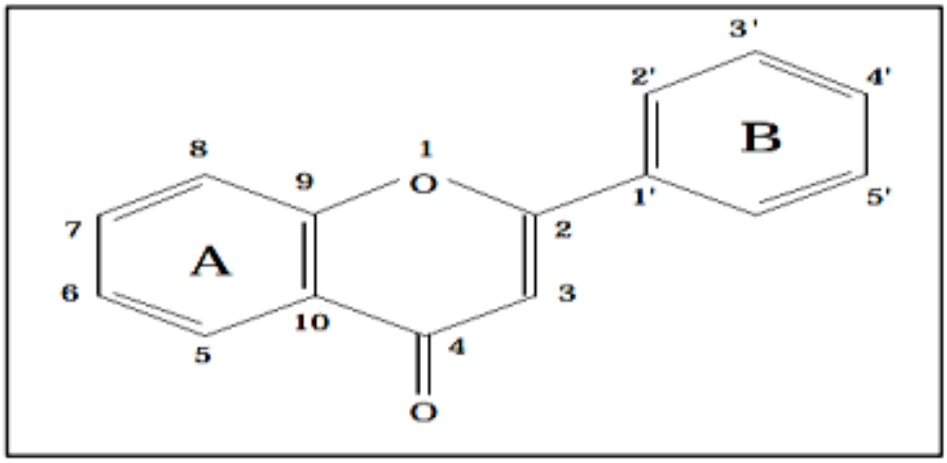
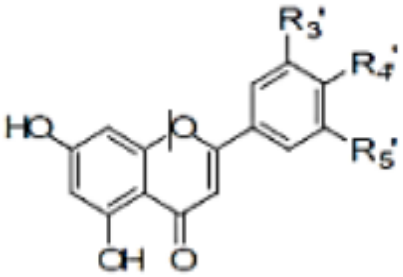
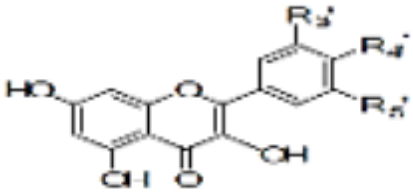
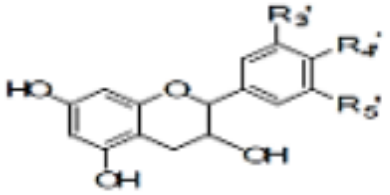
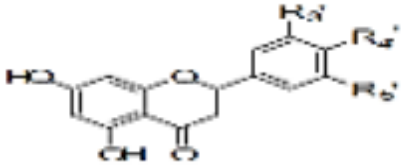
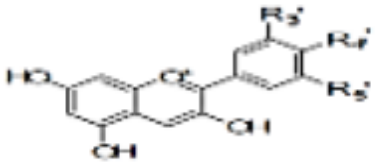
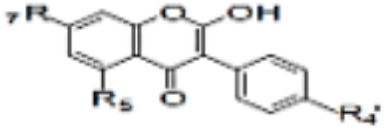


Figure 08 : structure de base des flavonoïdes (bennaghmouch et *al.*, 2002).

Tableau 02 : Principales classes des flavonoïdes (Narayana et *al.*, 2001)

Classe	Structure chimique	R'_3	R'_4	R'_5	Exemple
Flavones		H	OH	H	Apigénine
		OH	OH	H	Lutéoline
		OH	OCH_3	H	Déosmétine
Flavonols		H	OH	H	Kaempférol
		OH	OH	H	Quercétine
		OH	OH	OH	Myecétine
Flavanols		OH	OH	H	Catéchine
Flavanones		H	OH	H	Naringénine
		OH	OH	H	Eriodictyol
Anthocyani-dines		H	OH	H	Pelargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphénidine
Isoflavones		R_5	R_7	R'_4	
		OH	OH	OH	Genisteine
		H	O-Glu	OH	Daidezine

3.3. Les stilbènes

Cette famille présente la structure C6-C2-C6 semblable à celle des flavonoïdes. Elle se compose de phytoalexines, des composés que les plantes synthétisent en réaction aux attaques de microbes pathogènes fongiques, bactériens et viraux. Les principaux contributeurs en stilbènes sont le soja, les arachides, le vin et les raisins **(Crozier et *al.*, 2006).**

3.4. Les lignines

Ils sont issus des monolignols **(Muanda, 2010),** et se forment par la dimérisation de trois catégories d'alcools : l'alcool p-coumarique, l'alcool coniférique et l'alcool sinapique **(Ghnimi, 2015).**

3.5. Les tanins

Les tannins représentent une catégorie de substances phénoliques polymériques solubles dans l'eau, dotées d'un poids moléculaire plutôt important. Ils se trouvent en différentes concentrations et dans diverses parties de la plante : l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits et les racines **(Vandi et *al.*, 2016).** Les tannins se retrouvent couramment dans l'alimentation humaine, comme c'est le cas pour les pommes, le vin rouge, le chocolat et bien d'autres. On peut les classer en deux groupes : les tannins condensés et les tannins hydrolysables.

3.5.1. Les tannins condensés

Les proanthocyanidines, aussi appelées tannins condensés, sont des polymères de flavane-3-ol reliés principalement par des liaisons C4-C6 ou C4-C8 **(Panzella et Napolitano, 2022).** Ils ont une grande affinité pour les protéines, avec lesquelles ils constituent des complexes, ce qui explique leur fonction de protection contre les herbivores **(War et *al.*, 2018).**

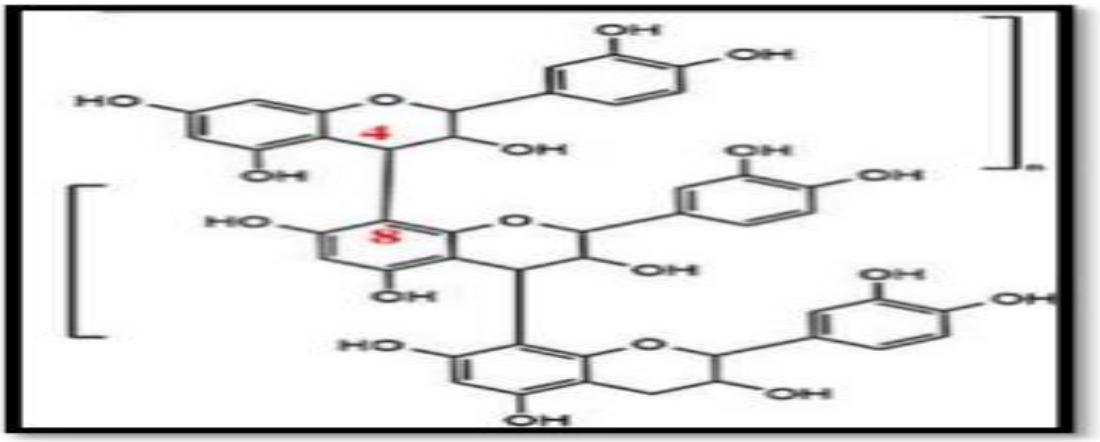


Figure 09 : Tannins condensés (Yan et *al.*, 2021).

3.5.2. Les tannins hydrolysables

On les retrouve en grande quantité chez les dicotylédones et certains arbres. Ils se distinguent initialement par leur capacité à être dégradés par hydrolyse chimique (alcaline ou acide) ou enzymatique. Ils libèrent donc une fraction non phénolique (généralement du glucose ou de l'acide quinique) et une fraction phénolique qui peut être soit de l'acide gallique (comme dans le cas des gallotannins), soit un dimère de cet acide, connu sous le nom d'acide ellagique (comme c'est le cas des tannins ellagiques). **(Macheix et *al.*, 2005).**

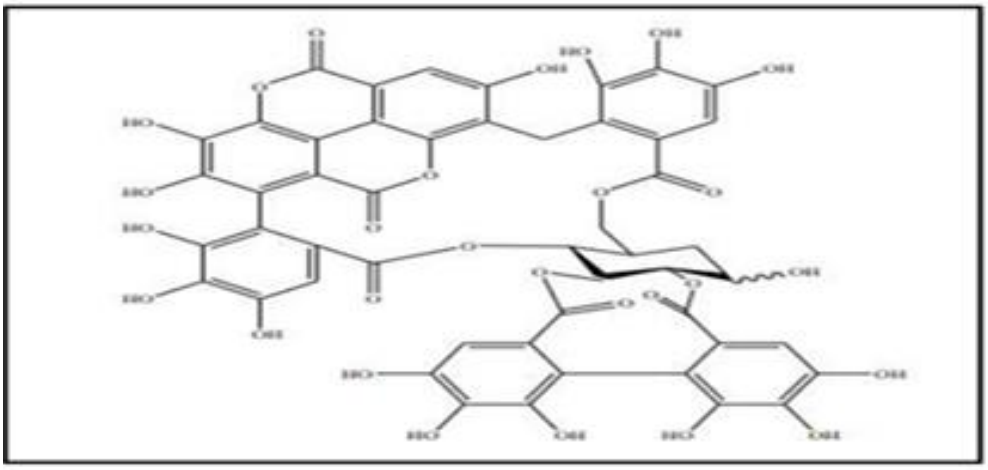


Figure 10 : Structure des tanins hydrolysables (Jarrige et Ruckebusch, 1995).

4. Rôle des composés phénoliques

On reconnaît désormais le rôle des composés phénoliques dans divers aspects de l'existence des plantes ainsi que dans leur utilisation par l'homme. Il est en effet possible qu'ils interviennent **(Macheix et *al.*, 2005)** :

- Concernant divers éléments de la physiologie végétale (lignification, contrôle de la croissance, interactions moléculaires avec certains microorganismes symbiotiques ou parasites…).
- Dans les échanges des plantes avec leur milieu biologique et physique (interactions avec des bactéries, des champignons, des insectes, résistance aux UV), soit directement dans leur habitat naturel, soit lors de leur conservation après la récolte de certaines espèces végétales.
- Les critères de qualité (couleur, astringence, amertume, valeurs nutritives...) influencent les décisions des individus en matière de consommation des organes végétaux (fruits, légumes, tubercules...) et des produits dérivés par leur transformation.

- Lors de procédés technologiques tels que la préparation de jus de fruits ou de boissons fermentées, on observe souvent des brunissements enzymatiques qui altèrent la qualité du produit fin*al.* Ces changements peuvent être liés à diverses caractéristiques des plantes.
- Dans la protection de l'individu contre certaines maladies en raison de leur interaction potentielle avec de multiples enzymes et de leurs attributs antioxydants.

5. Mécanismes d'actions

5.1. Activité antioxydante des polyphénols

Les phénols peuvent agir en tant qu'antioxydants en neutralisant les radicaux libres, grâce à leur faculté de céder un électron ou un atome d'hydrogène. Leur composition leur permet d'avoir une activité antioxydante élevée, surtout grâce aux groupes hydroxyles présents dans les polyphénols qui agissent comme de bons donneurs d'atomes d'hydrogène. Ces substances sont susceptibles de réagir avec les espèces réactives d'oxygène et d'azote, ce qui perturbe le cycle de production de nouveaux radicaux **(Boubekri, 2014).**

Les polyphénols peuvent exercer leur action selon plusieurs mécanismes, notamment :

- Piégeage des radicaux libres
- La chélation des ions métalliques
- Inhibition enzymatique

5.1.1. Piégeage des radicaux libres

En raison de leur aptitude à capturer les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, les composés phénoliques possèdent des propriétés antioxydantes, un procédé dit radicalaire. Ils perturbent l'oxydation des lipides et d'autres composés en fournissant rapidement un atome d'hydrogène aux radicaux libres, conformément à un mécanisme suggéré par Sherwin dès 1976 : l'antioxydant libère officiellement un radical hydrogène, qui peut être accompagné d'un transfert d'électrons suivi, plus ou moins rapidement, par un transfert de proton, formant ainsi un radical intermédiaire. Il est stabilisé grâce à ses structures de mésomérie conjuguée **(Sökmen et *al.*, 2012).**

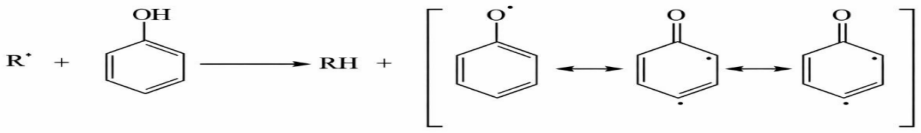


Figure 11 : Mécanisme d'action des antioxydants phénolique (Boubekri, 2014).

Les radicaux libres peuvent être neutralisés par les composés phénoliques grâce à leur structure chimique favorable, notamment les groupes hydroxyles phénoliques qui ont tendance à céder un électron ou un atome d'hydrogène au radical libre et un système aromatique stabilisé par la résonance **(Dai et Mumper, 2010).**

Les flavonoïdes tels que la catéchine ou la quercétine ont la capacité de capturer directement les ERO, tels que l'O_2, le H_2O_2 ou encore le HOCl. La quercétine, la myricétine et le kaempférol sont les flavonoïdes qui possèdent l'activité la plus élevée pour neutraliser les radicaux libres.

Les polyphénols ont aussi la capacité d'agir directement en interceptant les électrons non appariés des ERO, produisant ainsi des espèces moins réactives. Les flavonoïdes capturent les radicaux libres afin de produire le radical flavine, nettement moins réactif **(Quiñones et *al.*, 2013).**

5.1.2. Chélation des ions métalliques

Les composés phénoliques peuvent exercer une activité antioxydante, non seulement en neutralisant les radicaux libres, mais aussi par la capacité à chélater ou à réduire des ions métalliques comme le cuivre (Cu+) et le fer (Fe2+) **(Gülçin, 2006).** Ces ions ont la capacité de produire des radicaux hydroxyles ($OH^{\bullet -}$) hautement réactifs à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) grâce à une réaction nommée la réaction de Fenton **(Craft et *al.*, 2012).**

$$H_2O_2 + Fe^{2+}\ (Cu+) \rightarrow OH^{\bullet} + OH^{-} + Fe3^{+}\ (Cu^{2+})$$

Des études ont prouvé que les flavonoïdes ont la capacité de se fixer aux métaux, et que l'efficacité de cette interaction est déterminée par le pH de l'environnement et le nombre de groupes hydroxyle présents.

Les trois principaux centres de coordination se trouvent entre :

- Le cycle A contient un groupe 5-OH et un groupe 4-carbonyle qui se trouve dans le cycle C.
- Dans le cycle C, on retrouve les deux groupes 3-OH et 4-carbonyle.
- Dans le cycle B, on trouve les groupes 3'-OH et 4'-OH. **(Olszowy et *al.*, 2019).**

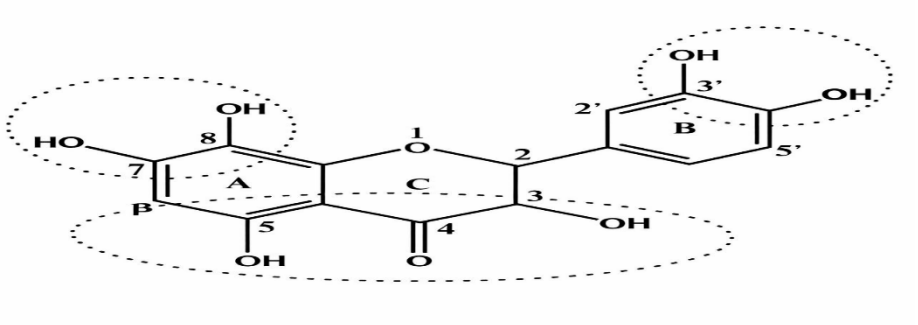


Figure 12 : Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Khazai, 2011).

5.1.3. Inhibition enzymatique

Grâce à leurs diverses propriétés phénoliques, les polyphénols ont une forte interaction avec les protéines, ce qui entraîne fréquemment la formation de complexes protéine-polyphénol précipités. Cette caractéristique est employée dans la procédure de tannage du cuir **(Handique et Baruah, 2002).** Afin de mieux saisir le mode d'action des flavonoïdes inhibiteurs, des scientifiques ont analysé l'incidence de la quercétine sur l'oxydation de l'acide linoléique par la lipoxygénase. Il a été établi que la quercétine n'inhibe pas les lipoxygénases par le biais d'une complexation ou d'oxydation du Fe^{2+}, mais plutôt grâce à une inhibition irréversible due à des liaisons covalentes formées entre l'enzyme et les dérivés oxydés de la quercétine (quinone ou radical phénoxy) **(Chebil, 2006).**

5.2. Activité anti-inflammatoire

De multiples recherches *in vitro* et *in vivo* ont confirmé l'action anti-inflammatoire des composés phénoliques **(Santangelo et *al.*, 2007).** L'augmentation des activités d'enzymes comme la cyclo-oxygénase (COX) et la lipo-oxygénase (LPO), impliquées dans la libération de facteurs tels que les interleukines et les chimiokines, est induite par le stress oxydatif **(Quiñones et *al.*, 2013).**

L'acide arachidonique est transformé en prostaglandines et leucotriènes par l'action de la cycloxygénase et de la lipoxygénase, ce qui déclenche des processus inflammatoires.

Les polyphénols manifestent une action anti-inflammatoire en régulant le système immunitaire par la suppression de l'activité des enzymes participantes au processus inflammatoire, telles que COX, LPO, les synthases de NO et diverses cytokines. **(Capiralla et *al.*, 2012).** Ils peuvent également réguler l'adhésion des monocytes lors de l'inflammation athérosclérosique en inhibant la production des médiateurs inflammatoires **(Gonzalez-Gallego et *al.*, 2007).** Il a été également démontré que quelques composés phénoliques peuvent entraver l'histamine **(Kim et *al.*, 2004).**

6. Intérêt biologique des polyphénols

On attribue aux polyphénols des propriétés diverses : ils sont veinotoniques, anti-tumoraux, anti-radicaux libres, anti-inflammatoires, antalgiques, antiallergiques, antispasmodiques, antibactériens, hépato-protecteurs et/ou estrogéniques et/ou anti-estrogéniques. Ils sont aussi réputés pour ajuster l'activité de diverses enzymes ou récepteurs au niveau cellulaire. Les flavonoïdes contribuent à la détente des vaisseaux sanguins et sont efficaces pour empêcher l'agrégation des plaquettes. Ils réduisent l'oxydation des graisses dans le sang et participent à la bataille contre les dépôts d'athérosclérose. Ils agissent également comme des anxiolytiques, protègent nos artères contre l'athérosclérose et diminuent la formation de thromboses (caillots dans les artères) **(Bruneton, 1993 ; Arnaud et Martine, 2001 ; Scalbert et *al.*, 2005 ; Hanhineva et *al.*, 2010 ; Lambert et Elias, 2010 ; Link et *al.*, 2010 Anhê et *al.*, 2013 ; Khushwant et *al.*, 2013)**

Chapitre III : Présentation de la plante étudiée

1. Généralités sur l'olivier

L'olivier (*Olea europaea L.)* appartient à la famille des Oleaceae **(Bayraktara et *al.*, 2020).** Il se classe en 24e position parmi les 35 espèces agricoles les plus cultivées à l'échelle mondiale **(Breton et *al.*, 2006).** *L'Olea europaea L* est une espèce fruitière majeure, tant du point de vue de la diversité des variétés cultivées que de son importance sociale et économique liée à sa culture et à son rôle environnement*al.* Plus de 805 millions d'oliviers sont présents à travers le globe, dont 98% se trouvent autour du bassin méditerranéen. En réalité, le patrimoine génétique des olives au niveau mondial est extrêmement riche en diversités variétales. Cela comprend plus de 2 600 variétés distinctes **(Oulebrsir-Mohandkaci et *al.*, 2017).**

Le genre *Olea* est principalement représenté par *l'Olea europaea L*. Il s'agit de la seule espèce appartenant à ce groupe qui est utilisée pour l'alimentation **(Alesci et *al.*, 2021),** et également la seule espèce que l'on trouve dans le bassin méditerranéen **(Bentellis, et *al.*, 2017).** Elle se divise en deux variétés botaniques : *Olea europaea.subsp. europaea var. europaea* qui englobe les formes cultivées, et *Olea europaea.subsp. europaea var. sylvestris* qui inclut les formes sauvages et spontanées couramment appelées oléastres. L'oléastre et l'olivier cultivé affichent une rusticité et une plasticité exceptionnelles qui leur permettent de croître dans des conditions ardues **(Slahi et *al.*, 2021),** comme les températures élevées, l'exposition au soleil, la sécheresse et la salinité. Ces facteurs stimulent la biosynthèse de métabolites secondaires tels que les composés phénoliques **(Addab et *al.*, 2020).** Donc, l'olivier est perçu comme une plante aromatique et médicinale, riche en composés naturels aux effets positifs et aux activités biologiques de grande importance **(Djenane et *al.*, 2012).**

2. Historique sur l'olivier

L'olivier, un membre de la famille des oléacées, est principalement cultivé dans le bassin méditerranéen et ce depuis au moins 3500 ans avant Jésus-Christ. Dans l'Antiquité grecque et romaine, il représentait un symbole de fécondité ainsi qu'un emblème de paix et de gloire. L'appellation scientifique de l'arbre « Olea » découle d'un terme signifiant « huile » chez les Grecs de l'Antiquité **(Loussert et Brousse, 1978).**

On a mentionné l'olivier à de multiples reprises dans des ouvrages. L'olive est citée à six reprises dans le Coran, notamment dans un verset mentionné en ouverture de la sourate « Al-Tîne ». Ce produit est également mentionné dans la Bible et l'Évangile. Le développement

de cette culture s'entrecroise et se superpose à de nombreuses civilisations, en particulier dans la région du bassin méditerranéen. Des chercheurs spécialisés en histoire ont découvert des fossiles de feuilles d'olivier à Mongardino, en Italie, un site du Pliocène. Ils ont également mis au jour des restes fossilisés dans des couches du Paléolithique supérieur sur le site d'élevage d'escargots de Relilai, en Afrique du Nord. Certains soutiennent même que sa présence remonte au XIIe millénaire avant J.C. **(Blaquez et Jose, 1997).**

3. Description botanique

L'olivier de culture est un arbre à feuillage persistant dont les feuilles varient selon les variétés. Son développement dépend de facteurs climatiques, de la qualité du sol et des techniques agricoles **(Moreno-Alias et Rapoport, 2012).** Les caractéristiques de l'arbre incluent l'intensité et la configuration du feuillage, son épaisseur et la dimension des entre-noeuds. À maturité, le tronc présente une surface rugueuse et sinueuse **(Barranco et *al.*, 2000).**



Figure 13 : Arbre de l'olivier cultivé (prise sur le terrain).

- **Tronc**

Le diamètre de l'olivier fluctue en fonction de son stade de croissance **(Rugini et *al.*, 2016).** Un jeune olivier présente un tronc lisse et de forme cylindrique, arborant une couleur gris-vert. Avec l'âge, le tronc subit des déformations, des torsions et des fissurations. L'écorce prend une teinte grise, parfois noire, et peut être envahie par de la mousse, du lichen ou des champignons **(Roland et *al.*, 2015).**

- **Fleurs**

Les fleurs mentionnées sont de petite taille, gamopétales, de couleur blanche avec une nuance de vert, rassemblées en grappes sous les bractées sur le bois de l'année précédente. Ces plantes sont hermaphrodites et possèdent une formule florale comprenant 4 sépales, 4 pétales, 2 étamines et 2 carpelles **(Bernie et *al.*, 2006).**

- **Feuilles**

Les feuilles d'olivier ont un système de protection contre la chaleur estivale, grâce à une face supérieure vernissée qui facilite l'évasion de l'eau. La face inférieure, dotée de stomates recouverts de minuscules poils, favorise l'évaporation. Sous une humidité accrue, les poils s'élèvent, alors qu'en situation de sécheresse, ils bloquent les stomates, réduisant de ce fait la transpiration. Les feuilles démontrent aussi des bords enroulés, mettant en évidence principalement les nervures **(Roland et *al.*, 2015).**

- **Fruit**

Le fruit de l'olivier, une drupe de forme sphérique, ovoïde ou ellipsoïde, a un diamètre variant de 1 à 3 cm selon les variétés **(Argenson et *al.*, 1999) :**

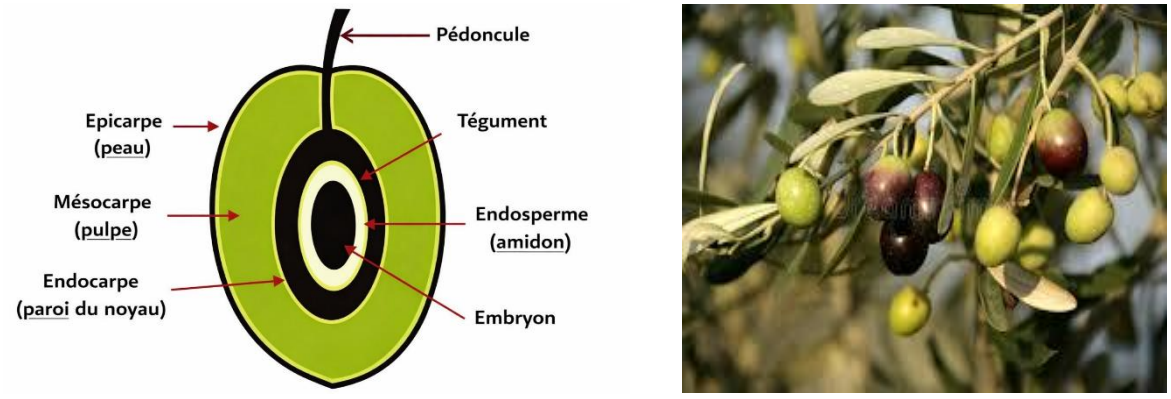


Figure 14: Fruit d'Oliver cultivé **(Breton et al., 2001 ; Muzzalupo et Micali, 2015).**

- L'épicarpe correspond à la peau de l'olive, fermement associée au mésocarpe, et est recouvert d'une matière cireuse qui rend l'olive imperméable. À maturité, il change de couleur verte à des nuances violettes ou rouges, puis évolue vers une teinte sombre, généralement en octobre-novembre **(Boskou, 2006).**

- Le mésocarpe est la partie charnue du fruit, formée de cellules renfermant des gouttelettes de graisse. Ces graisses se métamorphosent en huile d'olive lors de la lipogenèse, qui a lieu de la fin août jusqu'à la véraison **(Boskou, 2006).**
- L'endocarpe comprend un noyau robuste, allongé et rayé, utilisé pour différencier les différentes variétés d'oliviers. Il se compose de deux sortes de cellules : une coque qui durcit durant l'été et une réserve d'amidon à l'intérieur renfermant deux ovaires, dont l'un est stérile et l'autre produit un embryon. Des attributs comme la couleur de l'épiderme, la configuration du mésocarpe et le nombre de rainures sont propres à chaque variété **(Chol et *al.*, 2005).**

4. Répartition géographique

4.1. Dans le monde

L'olivier est aujourd'hui cultivé dans différentes régions du monde situées entre les latitudes 26° et 45° des deux hémisphères. Sa culture s'étend des Amériques (Californie, Mexique, Brésil, Argentine, Chili) jusqu'à l'Australie, la Chine, le Japon et l'Afrique du Sud. Le nombre d'oliviers cultivés à travers le monde est estimé entre 850 et 900 millions d'arbres, couvrant une superficie d'environ 9,5 à 9,6 millions d'hectares, ce qui place l'olivier au 24ème rang parmi les 35 espèces les plus cultivées dans le monde **(FAO, 2012).**

Malgré cette large répartition géographique, le bassin méditerranéen demeure la principale région oléicole mondiale, regroupant près de 95 % des oliveraies. Cette prédominance s'explique par les conditions climatiques favorables, notamment en termes de température et d'hydrométrie, qui assurent un environnement propice au développement de l'olivier **(Benhayoun et Lazzeri, 2007).**

4.2. En Algérie

En Algérie, l'espace oléicole est constitué de trois zones majeures : la région Ouest qui s'étend sur 31 400 hectares et englobe cinq wilayas : Tlemcen, Ain Timouchent, Mascara, Sidi Belabès et Relizan. Cette région constitue 16,40% du verger à olives du pays **(Chaux, 2010).**

La plus grande partie de la région centrale du pays, s'étendant sur une superficie de 110200 hectares entre les wilayas d'Ain Defla, Blida, Boumerdès, Tizi Ouzou, Bouira et Bejaia, représente 57,5% de la surface nationale dédiée à l'oléiculture **(Chaux, 2010).**

L'Est de la région est illustré par des vergers d'oliviers s'étendant sur 49 900 hectares, ce qui équivaut à 26,1% du patrimoine national, et se trouve réparti entre les wilayas de Jijel, Skikda, Mila et Guelma. **(Sekour, 2012).**

Malgré des superficies considérables et l'importance du patrimoine oléicole, qui constitue 40% du verger national d'arbres fruitiers et qui couvre 2,5% de la surface agricole utile (S.A.U) du pays, cette culture ne répond pas adéquatement aux besoins nationaux en huile. En effet, elle ne fournit que 4% de la demande en huile d'olive, rendant ainsi les importations massives d'huile à base de graines indispensables **(Sekour, 2012).**

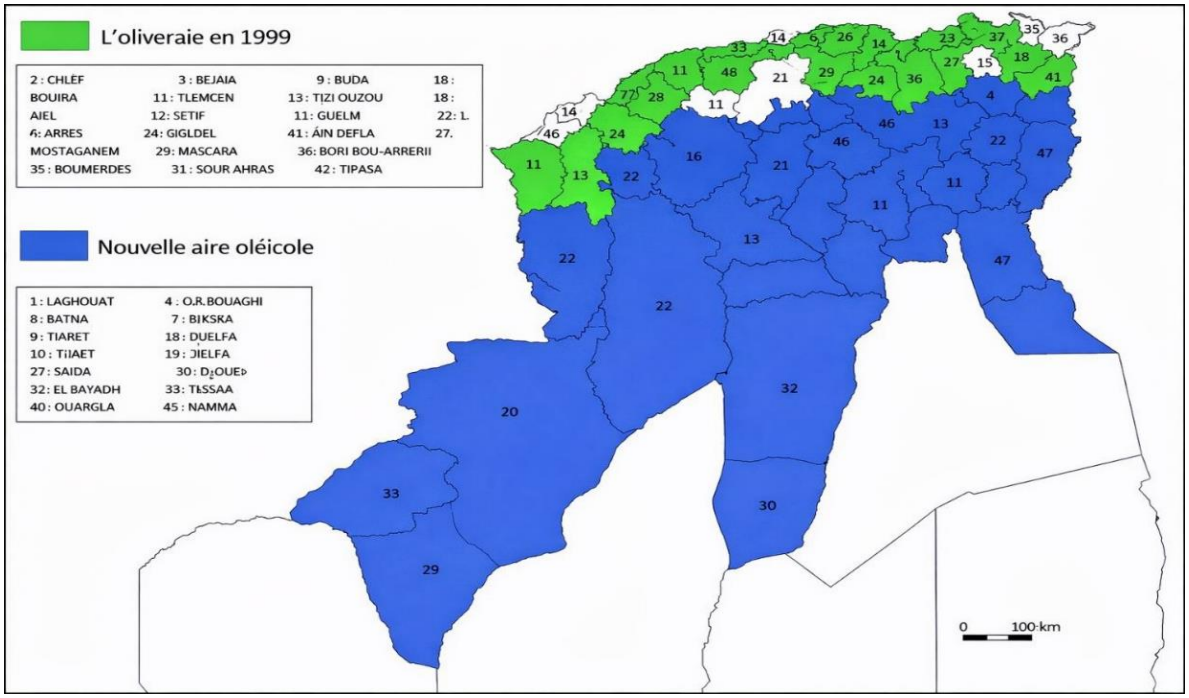


Figure 15 : Carte oléicole d'Algérie (Institut Technique des Arbres Fruitiers, ITAF, 2008).

5. Classification taxonomique

L'olivier fait partie de la famille des oléacées. On désigne sous le nom *« d'Olea »* ce genre qui regroupe 30 espèces distinctes réparties à travers le monde. En Méditerranée, l'espèce qui est cultivée est « Olea europaea », qui comprend l'oléastre ou l'olivier sauvage et l'olivier cultivé. Selon **(Ghedira, 2008),** l'arbre de l'olivier est classé botaniquement comme suit :

Tableau 03 : Classification taxonomique

Embranchement	Magnoliophyta
Sous embranchement	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Asteridae
Ordre	Scrophulariales
Famille	Oleaceae
Genre	*Olea L.*
Espèces	*Olea europea L.*
Sous-espèces	*Olea europea L.* ssp.Oleaster Hoffm. Et Link *Olea europea L.* ssp.Sylvestris Miller**).**

6. Utilisation des feuilles d'olivier

6.1. La santé humaine

Depuis les temps anciens, on utilise les feuilles d'olivier en phytothérapie. Les Grecs employaient les feuilles pour assainir les blessures de la peau **(Bottani, 1994).** Elles ont des propriétés diurétiques et sont recommandées pour l'hypertension artérielle modérée l'extrait de feuilles est utilisé comme auxiliaire dans les cas bénins de diabète, que ce soit pendant la grossesse ou en situation d'obésité **(Ghedira, 2008).** De plus, elles ont été largement employées comme solution pour le traitement de la fièvre **(Lee et *al.*, 2009).** En outre, elles jouent un rôle préventif contre l'artériosclérose et les affections coronariennes. Grâce à ces caractéristiques, elles réduisent le cholestérol néfaste (LDL) tout en augmentant le cholestérol bénéfique (HDL), ce qui en fait un complément précieux au traitement du diabète non insulino-dépendant **(Cherif et *al.*, 1996).** De surcroît, ces feuilles contiennent des flavonoïdes aux propriétés antioxydantes, qui aident à neutraliser les radicaux libres et jouent un rôle majeur dans la protection de la paroi artérielle **(Aydogan, 2008).**

6.2. L'alimentation animale

Les feuilles servent d'aliment pour les moutons et les chèvres **(Delgado- Pertinez et *al.*, 2000).** Elles sont aussi employées dans l'alimentation des dindes afin d'améliorer la qualité de leur chair **(Botsoglou et *al.*, 2010).**

6.3. L'industries alimentaire

Les feuilles peuvent servir d'ingrédients hypoglycémiants dans la préparation d'aliments fonctionnels **(Komaki, 2003),** pour stabiliser l'huile de tournesol **(Farag et *al.*, 2007)** et l'huile d'olive **(Bouaziz et *al.*, 2008)**

6.4. L'industrie pharmaceutique

La valorisation fait référence à l'extraction des tocophérols et de l'oleuropeine, ainsi qu'à la production de l'hydroxytyrosol **(De Lucas et *al.*, 2002 ; Bouaziz et Sayadi, 2003).** D'autres composés dérivés des feuilles d'olivier sont également prisés, comme les flavonoïdes **(Yuhong et *al.*, 2006),** les stérols et les alcools gras **(Orozco-Solano et *al.*, 2010).**

6.5. Cosmétologie

On utilise les feuilles dans la préparation de produits cosmétiques, comme les savons et les crèmes **(Tadashi, 2006).**

7. Activités biologiques d'olivier

7.1. Activité antimicrobienne

Différentes études ont confirmé l'effet antimicrobien des polyphénols provenant de l'olive, de l'huile d'olive et des feuilles d'olivier, mettant en avant leurs propriétés antimicrobiennes. On a démontré que les sécoiridoides (oleuropéine et ses dérivés), l'une des principales catégories de polyphénols présentes dans l'olive, l'huile d'olive et les feuilles d'olivier, inhibent ou ralentissent la croissance de divers types de bactéries et de microchampignons (Bisignano et al., 1999). Ces informations indiquent que, en plus de l'usage potentiel de ses principes actifs comme additifs alimentaires ou dans des programmes globaux de gestion des parasites, l'Olea europaea pourrait être envisagé comme une source potentielle d'agents antimicrobiens prometteurs pour le traitement des infections du système gastro-intestinal ou respiratoire humain. La feuille d'olivier en elle-même possède des propriétés fongicides et renferme un antibactérien, l'oleuropeine, qui défend l'arbre contre les champignons et les moisissures **(Bisignano et al., 1999).**

7.2. Activité anti-inflammatoire

Les feuilles d'olivier contiennent deux iridoïdes : l'oleuropeine et le ligustroside, qui favorisent la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages et stimulent l'activité globale des cellules du système immunitaire. De plus, elles renferment deux tritérpénoïdes : l'acide oléanolique et l'acide ursolique, ainsi que divers flavonoïdes comme l'apigénine et la chrysine, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires **(Diaz, 2000).**

7.3. Activité anticancéreuse

Les éléments présents dans les feuilles d'olivier ont démontré de puissants effets anti-cancéreux sur différentes formes de cancers (Casaburi et *al.*, 2013). Les actions antiprolifératives et apoptotiques de l'érythrodiol sur les cellules ht-29 du carcinome colorectal humain ont été examinées **(Juan et *al.*, 2008).** L'hydroxytyrosol est un puissant agent antitumoral, car il défend les cellules des effets du peroxyde d'hydrogène, de l'ADN des effets nocifs du nitrite de peroxy, a la capacité d'interrompre la division cellulaire à la phase G1 et peut déclencher l'apoptose **(Fabiani et *al.*, 2002).** L'acide maslinique, un triterpène extrait des olives et de leurs feuilles, a démontré une puissante action antitumorale contre les cellules cancéreuses du côlon HT29 **(Bianchi et *al.*, 1994).**

7.4. Activité hypoglycémiante

Deux mécanismes de l'oleuropéoside pourraient expliquer les effets hypoglycémiants de l'extrait de feuilles d'olivier, qui augmentent l'utilisation périphérique du glucose et stimulent la libération d'insuline provoquée par le glucose (Al-Azzawie et *al.*, 2006). Dans une autre recherche, l'hydroxytyrosol et l'oleuropeine extraits des feuilles d'olive ont été associés à une activité antidiabétique grâce à leurs propriétés de réduction du stress oxydatif, étroitement liées aux complications pathologiques du diabète **(Jemai et *al.*, 2009).**

7.5. Activité cardioprotectrice

Les éléments contenus dans les feuilles d'olive réduisent les risques de troubles cardiovasculaires en empêchant l'oxydation du L.DL., ce qui entraîne une diminution de la formation de plaques d'athérosclérose **(Visioli et Galli, 1994).**

7.6. Activités neuroprotectrices

Différents chercheurs ont examiné l'impact de l'acide maslinique (un terpénoïde contenu dans la feuille d'olive) sur les rats atteints de diabète. Les rats ont reçu une injection de streptozotocine afin de provoquer la mort des neurones. L'acide maslinique a démontré une activité neuroprotectrice notable de manière dose-dépendante (Mushtaq et *al.*, 2020). Une recherche antérieure indique que l'oleuropeine et l'extrait de feuilles d'olive sont bénéfiques dans le traitement de la maladie de Parkinson (Pasban-Aliabadi et *al.*, 2013). L'oleuropeine aglycone diminue la génération d'amas amyloïdes nocifs dans le cerveau, ce qui réduit par conséquent les risques liés à la maladie d'Alzheimer **(Diomede et *al.*, 2013).**

7.7. Activité hypolipidémique

Des expériences sur des animaux de laboratoire ont été réalisées pour tester les effets hypolipidémiques et hypoglycémiques des feuilles d'olive. L'oleuropéine est mentionnée comme un élément actif, agissant en stimulant la libération d'insuline induite par le glucose et en amplifiant l'absorption périphérique du glucose sanguin **(Mushtaq et *al.*, 2020).**

Matériel et méthodes



Notre étude de recherche a été réalisée au laboratoire de biochimie située au niveau de hall de faculté de science technologique de l'université de 20 aout 1955 Skikda.

I. Matériel

1. Matériel végétal

❖ Critères de choix de la plante

Nous nous sommes intéressés à l'étude de *Olea europaea L*. sur la base de recherches approfondies sur sa valeur thérapeutique et son utilisation traditionnelle. Cette plante est largement utilisée à Skikda pour ses pouvoirs curatifs.

Les critères de sélection de cette plante objet de notre étude sont les suivant :

- Abondance de cette plante dans notre région et facilité de culture, récolte et son étude.
- Son utilisation en médecine traditionnelle pour traiter les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les inflammations des muqueuses de la bouche, et certaines infections, en plus d'être antioxydantes, antibactérienne et anti-inflammatoire.
- Sa richesse en composés phénoliques.

2. Identification, récolte, situation géographique et conservation

Dans notre étude, nous avons utilisé les feuilles de l'espèce *Olea europaea L* récoltées au mois de Mars 2026 dans la région de "Safsafa" à Ain-kachera Wilaya de Skikda.

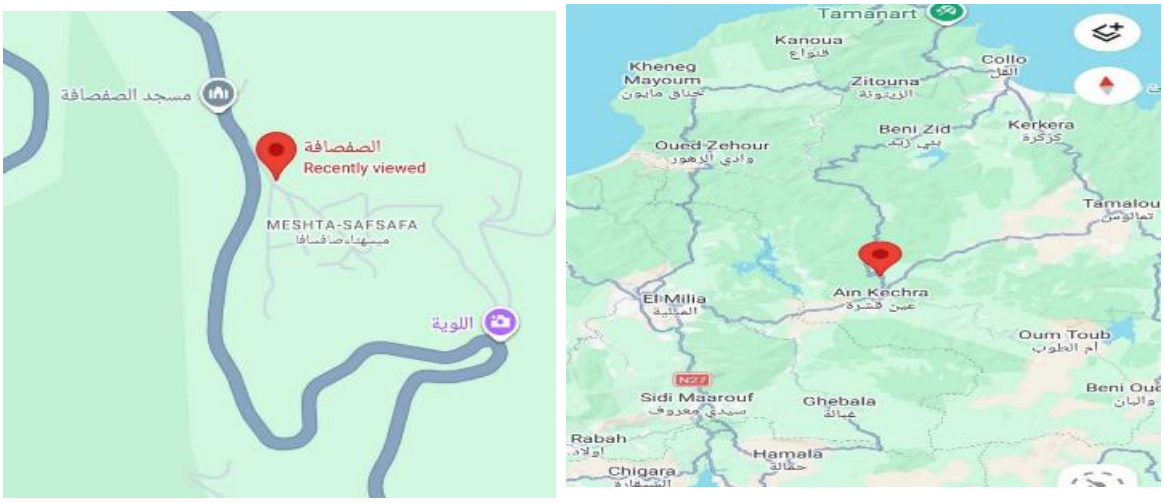


Figure 16 : Localisation de *Olea europaea L* dans la région de Safsafa à Ain-kachera Wilaya de Skikda

La plante fraîche est nettoyée avant d'être mise à sécher à l'abri de la lumière et de l'humidité pendant 15 à 20 jours. Après avoir séchées, les feuilles sont retirées des rameaux, puis réduites en poudre avec un broyeur électrique. La matière sèche broyée est stockée dans un récipient en verre hermétique à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité, jusqu'à utilisation ultérieure.



Figure 17 : Photo originale de la plante fraiche.



Figure 18 : Photo originale de Séchage ;



Figure 19 : Photo originale de la poudre

II. Méthodes

La méthode de travail suivi dans ce mémoire est résumée comme suit :

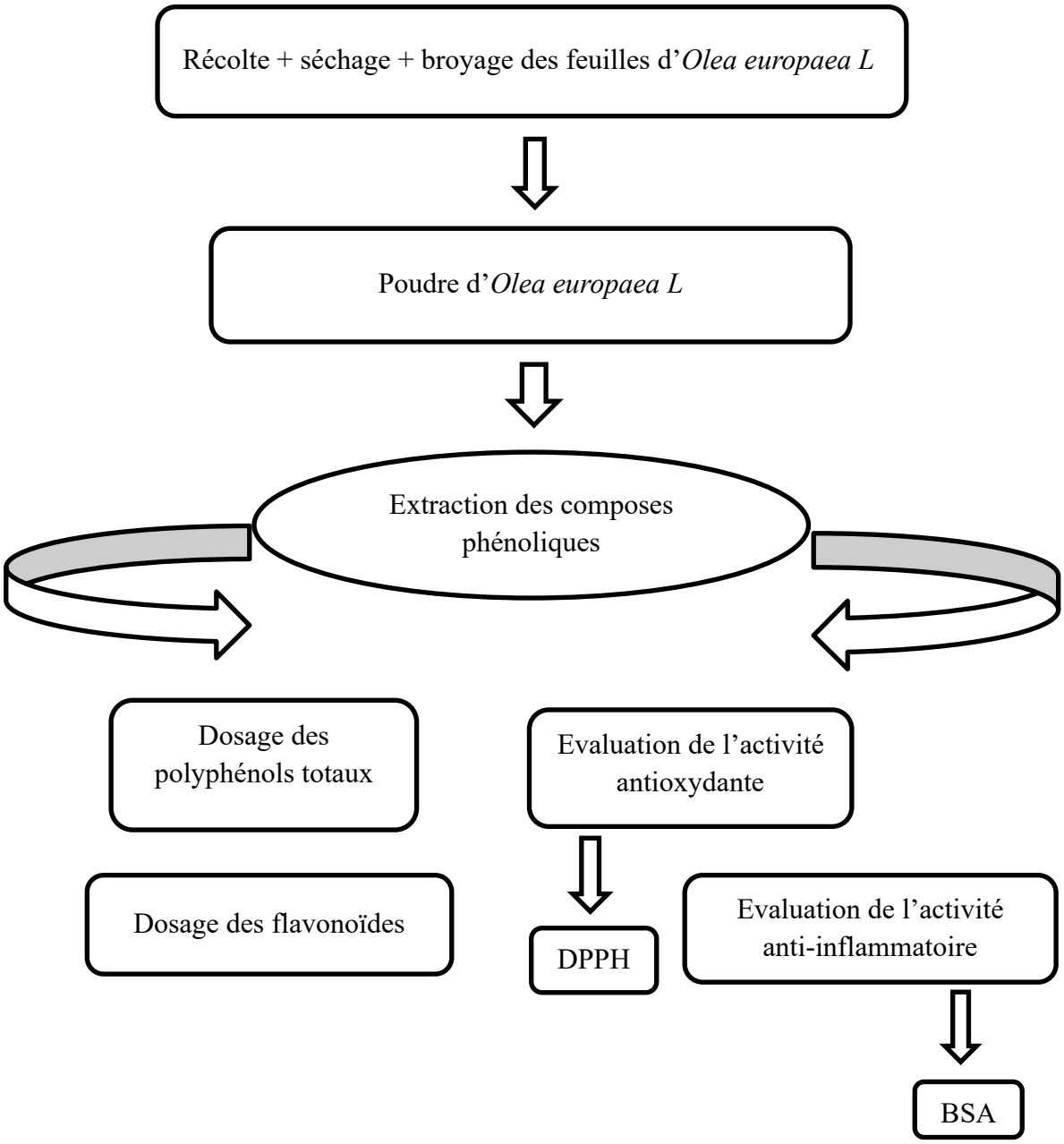


Figure 20 : Schéma général du protocole d'étude expérimentale.

1. Extraction des polyphénols

1.1. Principe

Plusieurs procédés d'extraction peuvent être utilisés, du fait de la diversité des métabolites secondaires, en particulier des polyphenols. Pour l'extraction de ces derniers on a opté pour la méthode utilisée par (**Owen et Johns, 1999).**

L'extraction des polyphénols totaux est basée sur l'utilisation des solvants organique « macération ». Afin d'avoir une solution bien riche en composés phénoliques, le méthanol reste le meilleur solvant d'extraction avec l'eau **(Bonnaillie et *al.*, 2012).**

1.2. Mode opératoire

L'extraction des polyphénols totaux à partir des feuilles sèches *d'Olea europaea L.* a été réalisée par macération dans une solution hydro-méthanolique à 80%.

Une quantité de 20 g de matière sèche finement broyée est macérée dans un volume de 200 ml de méthanol/eau. Le rapport matériel végétal /solvant étant de (1/10 g/ml) **(Marston et Hotsmann, 2006).** Le mélange est conservé à température ambiante sous agitation pendant 72h, avec renouvellement du solvant chaque 24h pour permettre une meilleure extraction des composés phénoliques.

Après filtration à l'aide d'un papier filtre (Wattman n°1) et un entonnoir, les filtrats combinés sont soumis à une évaporation en les mettant dans un cristallisoir dans une étuve à 45° pendent 8 jours afin d'éliminer le maximum de solvant et de concentrer l'extrait. Les substances obtenues sous forme visqueuse sont stockées dans des boites de pétri en verre à +4 °C jusqu'à utilisation ultérieure.

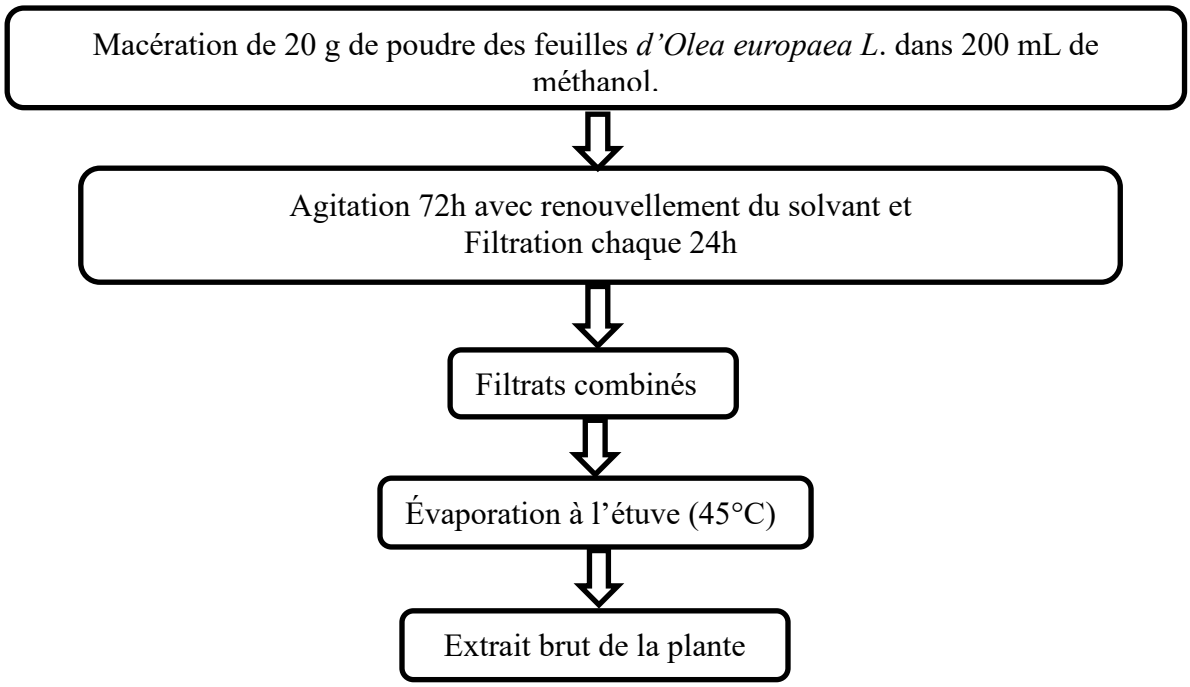


Figure 21 : les étapes d'extraction des polyphénols

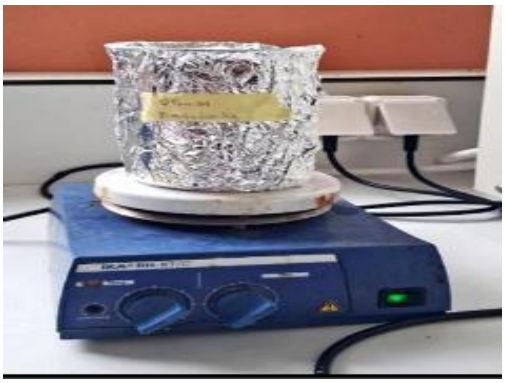


Figure 22 : phénomène d'agitation

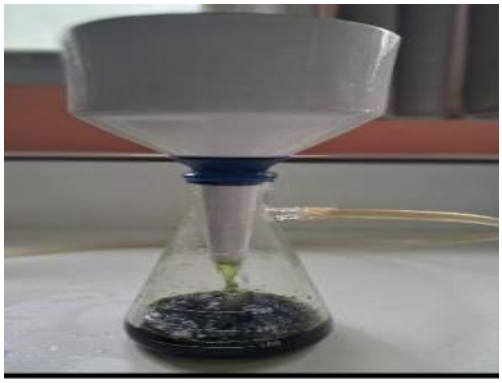


Figure 23 : phénomène de filtration.

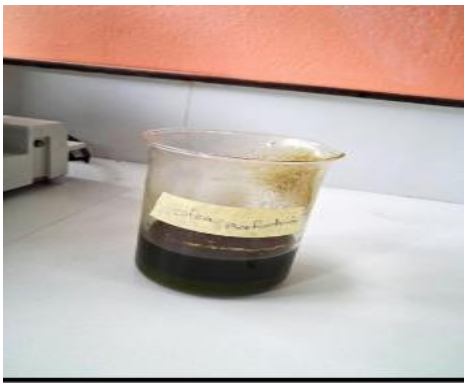


Figure 24 : Filtrat obtenu.



Figure 25 : extrait méthanolique de *Olea europaea*

1.3. Calcul du rendement

Le rendement en extrait méthanolique (R) est le rapport entre la masse de l'extrait et la masse de la matière végétale utilisée. Il est calculé par la formule suivante :

$$R=(P1-P2/P3) \times 100$$

- **P1 :** poids du cristallisoir après évaporation en g.
- **P2 :** poids du cristallisoir vide avant évaporation en g.
- **P3 :** poids de la plante en g.

2. Analyse quantitative de l'extrait brut

2.1. Dosage des polyphénols totaux

2.1.1. Principe

La teneur en polyphénols totaux est estimée selon la méthode de Folin-Ciocalteu **(Singleton et al., 1999)** qui est considérée parmi les meilleures méthodes de quantification des polyphénols totaux des extraits de plantes **(Robards, 2003).**

Ce réactif de couleur jaune est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Lorsque les polyphénols sont oxydés, ils réduisent le réactif de Folin-Cioclateu en un complexe ayant une couleur bleue constituée d'oxyde de tungstène et de molybdène. L'intensité de la couleur, dont l'absorption maximum est comprise entre 725 et 760 nm, est proportionnelle aux taux des composés phénoliques oxydés et présents dans les extraits végétaux **(Boizot et charpentier, 2006).**

2.1.2. Mode opératoire

Dans une fiole jaugée, on introduit 100 µl de solution d'extrait, contenant 1mg d'extrait végétal sec, puis en ajoute 46 ml d'eau distillée et 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu.
Le mélange est agité vigoureusement. Après 3 minutes, on ajoute 3 ml d'une solution de Na2CO3 à 2%. Le mélange est incubé pendant 2 heures avec agitation intermittente.
L'absorbance est mesurée à 760 nm. Le témoin étant 100µl méthanol sans extrait.

Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique à différentes concentrations (0 à 1000 µg / ml).

2.1.3. Expression des résultats

Les teneurs en polyphénols totaux sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g extrait). Les tests sont réalisés en triplicata.

2.2. Dosage des flavonoïdes

2.2.1. Principe

La formation d'une liaison covalente entre le trichlorure d'aluminium (AlCl3) et les groupements hydroxyles (OH) des flavonoïdes produit un complexe de couleur jaune ayant une absorbance maximale à 430nm **(Rezzaghi, 2012).**

2.2.2. Mode opératoire

La teneur en flavonoïdes de l'extrait a été déterminée selon la méthode de **(Bahorun et al., 1996)** en ajoutant 1ml d'extraits à 1ml d'une solution d'AlCl3 à 2%.
Le mélange est agité vigoureusement et incubé à l'ambre à la température ambiante pendant 15 min. l'absorbance de la solution est déterminée à 430 nm contre un blanc préparé en mélangeant 1ml de méthanol avec 1ml de solution AlCl3.

La concentration des flavonoïdes est calculé à partir de l'équation de régression d'une courbe d'étalonnage de la quercétine réalisée dans les mêmes conditions opératoires en utilisant des concentrations allant de 1000 µg à 0 µg/ml.

2.2.3. Expression des résultats

Les résultats du dosage sont exprimés en mg équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g extrait). Les tests sont réalisés en triplicata.

3. Evaluation de l'activité antioxydante par test de piégeage du DPPH

3.1. Principe

Le DPPH (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl) est un radical libre violet qui est réduit en un composé jaune en présence des anti-radicaux. L'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre et inversement proportionnelle à l'activité anti radicalaire. Le DPPH permettant de mesurer l'activité antioxydante d'une substance.
Avec cette méthode on calcule la concentration moyenne inhibitrice IC50 des substances antioxydantes. C'est la concentration nécessaire pour réduire 50% de radical libre (DPPH). Donc, plus l'IC50 est faible, plus que l'activité antioxydant des extraits est élevée.

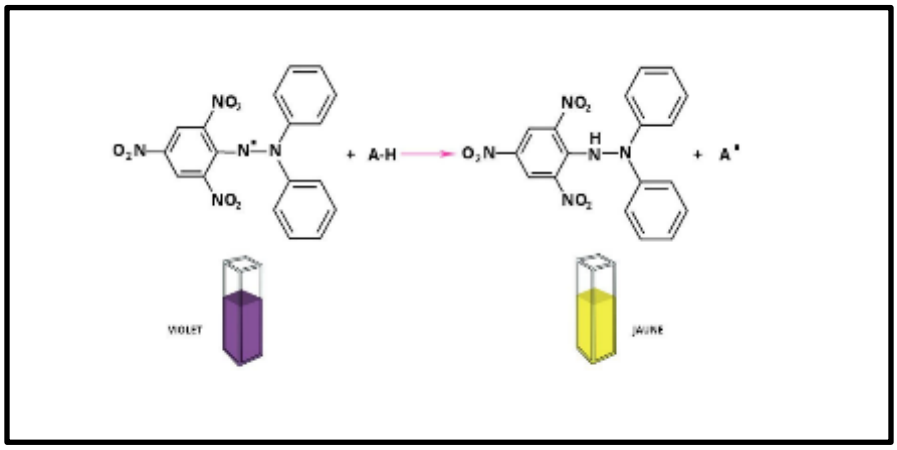


Figure 26 : Réaction de la réduction du radical DPPH

3.2. Mode opératoire

La capacité de l'extrait méthanolique de notre plante à piéger le radical libre DPPH a été évaluée selon la méthode décrite par **Lopez-Lutz et al., (2008).**

- On prépare la solution mère dans le méthanol à une concentration de 2000 µg /ml (2 mg d'extrait dans 1 ml de méthanol).
- Nous effectuons par la suite, une série de 8 dilutions en progression géométrique à raison de 2 pour obtenir des concentrations allant de 1000 µg/ml à 7.81 µg/ml.
- 100 µl de chacune des solutions d'extrait sont ajoutés à 2 ml de solution méthanolique de DPPH (4 mg/ 100 ml). Pour le contrôle négatif (le blanc), nous avons mélangé 100 µl du méthanol avec 2 ml de solution DPPH.
- Le mélange est laissé à l'obscurité pendant 30 min à température ambiante et la décoloration a été mesurée par rapport au contrôle négatif par un spectrophotomètre à 517nm.
- L'activité inhibitrice du radical libre DPPH par l'acide ascorbique a également été évaluée dans les mêmes conditions à des fins de comparaison.

3.3. Expression des résultats

- L'activité antioxydant est exprimée comme le pourcentage d'inhibition calculé en utilisant l'équation suivante :

  Activité Antioxydant (%) = 100 × [(A contrôle - A échantillon) / A contrôle]

  Où, A contrôle : représente l'absorbance de l'échantillon contrôle
  A échantillon : représente l'absorbance de l'extrait méthanolique.
- La concentration inhibitrice (IC50) est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH. Elle est calculée à partir du graphe de l'activité antioxydant (en %) en fonction de différentes concentrations des extraits testés. Une faible valeur d'IC50 indique une forte capacité de l'extrait à agir comme piégeur du DPPH.

4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro

4.1. Principe

L'albumine est la protéine du plasma la plus abondante chez l'homme et d'autres mammifères. Elle est essentielle pour maintenir la pression colloïdale osmotique requise pour la distribution appropriée des fluides corporels entre les compartiments intravasculaires et les tissus. La BSA est généralement employée comme une protéine modèle dans plusieurs domaines de recherche comme, entre autres, la biologie moléculaire, la médicine, l'agro-alimentaire et l'environnement **(Rojas, 2009).** Le principe consiste à l'inhibition de dénaturation du BSA provoquée par la chaleur (72°C) par l'extrait.

4.2. Mode opératoire

Afin d'évaluer l'activité anti inflammatoire d'extrait de *Olea europaea L*, nous avons appliqué le test d'inhibition de la dénaturation thermique des protéines BSA (Bovine Serum Albumin) décrit par **Kandikattu, 2013** avec de légères modifications. Le principe consiste à l'inhibition de dénaturation du BSA, provoquée par la chaleur à 72°C, par d extrait de Olea europaea L.

- Une gamme de concentrations d'extrait de *Olea europaea L*, allant de 1 à 0.0312 mg/ml, est réalisée.
- 1 ml de chaque dilution est ajouté à 1 ml de la solution de BSA à 0.2 % préparée dans le Tris HCl (0,05 M à pH 6,6).

- Le mélange est ensuite incubé à 37 C° pendant 15 min puis à 72°C pendant 5 min.
- A la fin de l'incubation, et après l'avoir vortexé, le mélange est refroidi rapidement, puis la turbidité est mesurée à 660 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.
- Pour chaque concentration d'extrait, un blanc constitué de 1 ml d'extrait et de 1 ml de Tris-Hcl (0,05 M à pH 6,6) est préparé. Ce blanc a pour but de soustraire l'absorbance de l'extrait et du Tris-Hcl des résultats obtenus.

Dans ce test, le diclofénac a été utilisée comme anti-inflammatoire de référence. L'évaluation de son activité anti-inflammatoire a été effectuée dans les mêmes conditions opératoires que celles appliquées aux échantillons. Les essais sont réalisés en duplicata.

4.3. Expression des résultats

❖ Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA) a été déterminé en utilisant la formule suivante :

% d'inhibition de la dénaturation = [(A control – A échantillon) / A control] ×100

- **A control :** l'absorbance du contrôle négatif.
- **A échantillon :** l'absorbance de l'extrait ou du diclofénac

❖ L'IC50 correspond à la concentration nécessaire pour réduire 50% de dénaturation thermique de la protéine BSA. On la calcule en se basant sur le diagramme de l'activité anti-inflammatoire en fonction des diverses concentrations de l'extrait testée et du diclofénac.

Résultats et discussion



1. Extraction des composés phénoliques

L'extraction des composés phénoliques a été effectuée par macération des feuilles *Olea europaea L* dans le méthanol. Après filtration et l'obtention du filtrat, celui-ci est évaporé dans une étuve afin d'obtenir un extrait méthanolique visqueux de couleur marron foncé.

Le rendement d'extraction obtenu dans notre étude est de **20,49 %.**

Extrait	Rendement	Couleur
Feuille d'olivier	20,49 %	Marron foncé

En comparant nos résultats à ceux rapportés par d'autres chercheurs, notre résultat est plus élevé que ceux obtenus par **Ghaffour et Rahmani, (2020)** dans la région de Tlemcen et par **Hamdaoui, (2025)** à Mostaganem, qui ont rapporté des rendements d'extraction de 15 % et 13,33 %, respectivement.

Ces différences peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la nature du solvant utilisé, les conditions écologiques, la partie de la plante exploitée, l'âge de la plante, le stade du cycle végétatif ainsi que des facteurs génétiques.

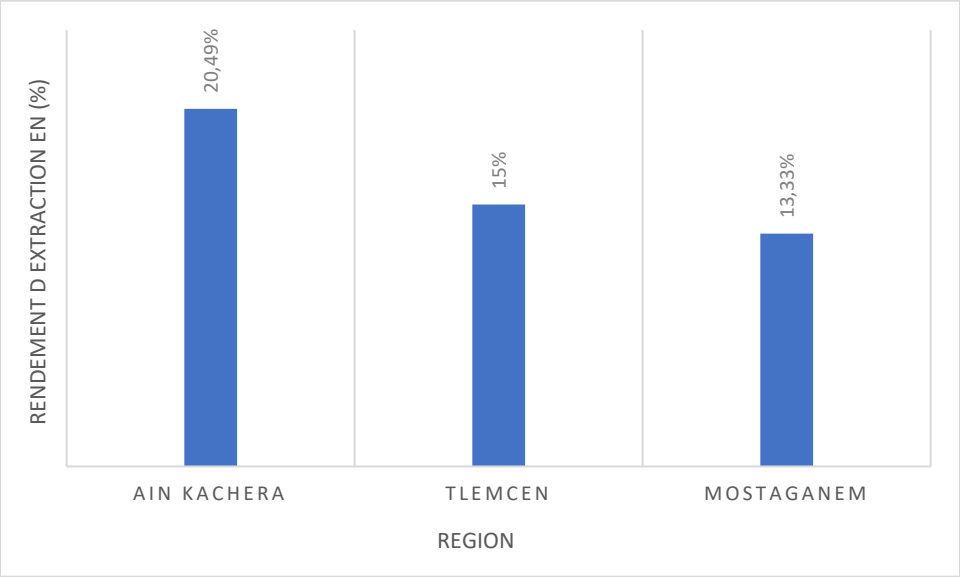


Figure 27 : Variation des rendements des extractions de trois régions différentes.

2. Dosage des polyphénols totaux

L'objectif de l'analyse quantitative de l'extrait méthanolique des feuilles d'olivier récupéré par la consolidation des trois filtrats successifs grâce au dosage spectrophotométrique utilisant la méthode Folin-Ciocalteu, est de déterminer la concentration totale de polyphénols.

Le calcul du total de polyphénols a été effectué en utilisant l'équation de régression linéaire tirée de la courbe d'étalonnage effectuée avec diverses concentrations d'acide gallique.

L'équation obtenue est de type : $y = 0,5683x + 0,0496$; coefficient de corrélation $R^2 = 0.9989$.

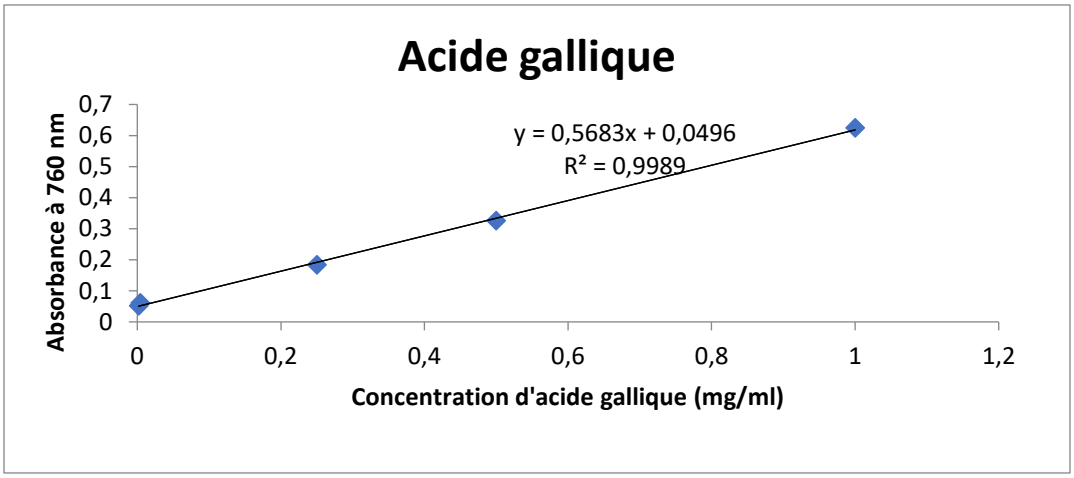


Figure 28 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

Le taux de polyphénols contenu dans l'extrait méthanolique des feuilles d'olivier est de **62.47 ± 0.08 mg EAG/g d'extrait.**

Cette valeur est supérieure à celle obtenue par **Chelgui et *al.* (2022)** dans la région de Ghardaïa, qui ont rapporté une teneur de 35.55mg EAG/g d'extrait.

En revanche, notre résultat reste inférieur à ceux obtenus par **Ben Salah et *al.* (2012)** en Tunisie, qui, sur huit variétés d'olivier, ont déterminé des teneurs en polyphénols totaux variant entre 73 et 144 mg EAG/g d'extrait.

Cette variabilité dans les résultats concernant le niveau de polyphénols est sans doute issue de la répartition des métabolites secondaires pendant la croissance de la plante. Ceci peut être attribué à des facteurs externes (provenance de la plante, conditions météorologiques, techniques agricoles, stade de développement, période de récolte, conditions de conservation et solvant d'extraction) et internes (génétiques). **(Podsedek, 2007 ; Ebrahimzadeh et *al.*, 2008).**

3. Dosage des flavonoïdes

L'évaluation du contenu en flavonoïdes a été effectuée en utilisant la technique du trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$).

L'évaluation de la teneur en flavonoïdes a été réalisée selon l'équation de régression linéaire issue de la courbe de calibration élaborée avec des solutions étalon de quercétine à diverses concentrations. L'équation obtenue est de type : y= 5,7619 x + 0,0726 ; coefficient de corrélation R^2= 0.9938.

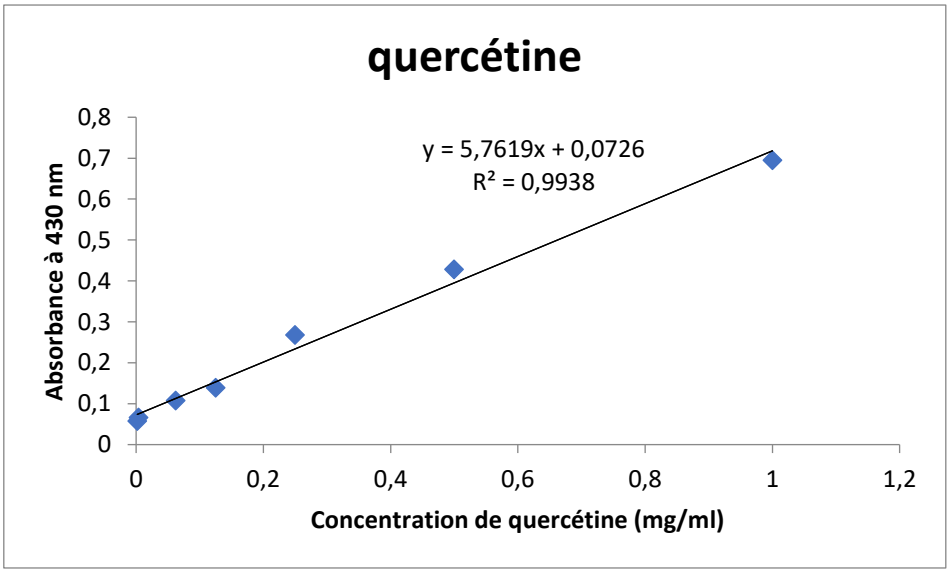


Figure 29 : Courbe d'étalonnage de la quercétine

Après le dosage des composés phénoliques totaux, nous avons procédé à la quantification des flavonoïdes, qui constituent une sous-classe importante des polyphénols. Le résultat obtenu indique une teneur de **52,23 ±0.2 mg EQ/g d'extrait**.

Cette valeur est légèrement inférieure mais très proche de la limite minimale rapportée par **Ben Salah et *al.* *(2012)*** en Tunisie 56 mg EQ/g. En revanche, elle est nettement plus élevée que les résultats obtenus par **Lakache et *al.* (2019)** dans l'Atlas Blidéen en Algérie, estimés à 7,19 ± 0,19 mg EQ/g d'extrait, ainsi que ceux de **Abaza et *al.* (2011)** exhibant un taux de 3,42± 21,47 mg EQ/g d'extrait.

Cette différence dans les teneurs peut être expliquée par les conditions environnementales et climatiques, la période de collecte, ainsi que par les facteurs génétiques, les conditions expérimentales et le type de solvant d'extraction **(El Abed et *al.*, 2014).**

4. Evaluation de l'activité antioxydante par le DPPH

L'évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* L. est réalisée par le test de piégeage du radical DPPH. Il est communément admis que lorsque la solution de DPPH est combinée avec celle d'un composé riche en antioxydants, le radical libre stable DPPH (de couleur violet foncé) se transforme en 1,1-diphényl-2-picryl hydrazine, provoquant une décoloration (jaune) aisément quantifiable par spectrophotométrie à 517 nm **(Molyneux, 2004).**

Les valeurs obtenues ont permis de tracer la courbe du pourcentage d'activité anti- radicalaire pour l'extrait méthanolique et la vitamine C.

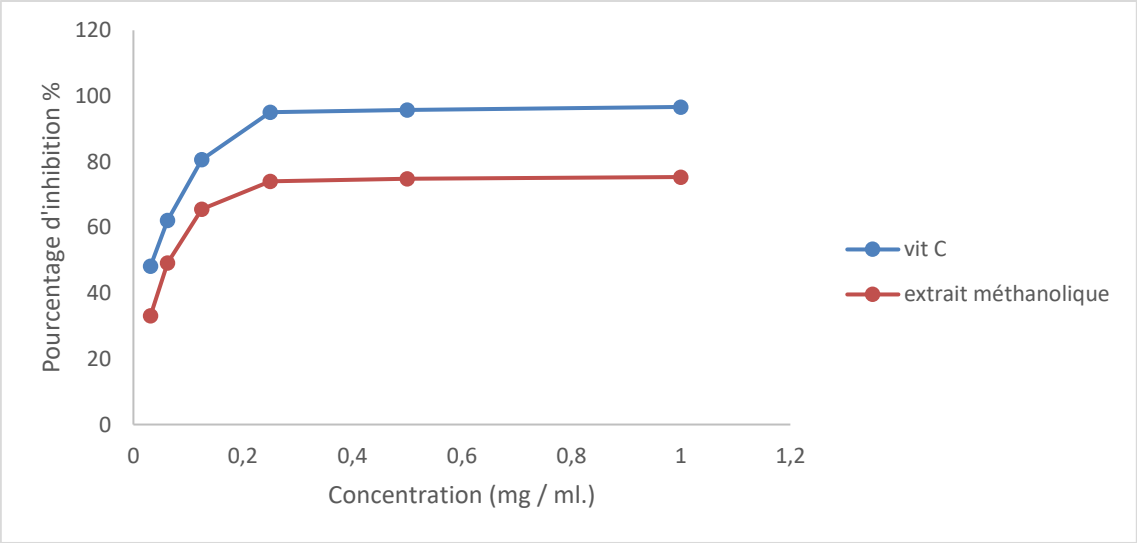


Figure 30: Pourcentage d'activité antioxydante de l'extrait méthanolique et la vit C

L'IC50 représente une mesure qui détermine la concentration efficace du substrat entraînant une réduction de 50% du radical DPPH. Plus un IC50 est faible, plus l'activité antioxydante est forte. La détermination de l'IC50 se fait par l'utilisation d'une régression linéaire des pourcentages d'inhibition en fonction de diverses concentrations de l'extrait.

Selon la figure 30, les résultats révèlent que l'extrait de feuilles d'olivier possède une activité antiradicalaire dose-dépendante ; où il affiche un pourcentage d'inhibition optimal estimé à **75,34%** à une concentration de 1000µg/ml

L'extrait méthanolique a montré une activité antioxydante modérée avec une **IC50 = 66,1µg/ml** comparé à la vitamine C qui présente une activité anti-radicalaire plus puissante avec une **IC50** de **23,4µg/ml.**

Notre résultat est extrêmement proche de celui rapporté par **Belmihoub et *al.* (2022)** qui ont également travaillé sur les feuilles d'olivier issus de Djelfa et ont obtenu une IC_{50} = 65,62 µg/mL. De plus, il s'inscrit dans l'intervalle des valeurs publiées par **Bendjaballah et *al.* (2021)** qui ont évalué différentes variétés de feuilles d'olivier et rapporté des IC50 comprises entre 15,70 ± 0,64 µg/mL et 74,51 ± 0,12 µg/mL, indiquant une activité antioxydante importante à modérée.

En comparaison avec les résultats des travaux de **Ben Salah et *al.* (2012)** réalisés en Tunisie sur différentes variétés de feuilles d'olivier, notre extrait a présenté une activité antioxydante moins importante. Ces auteurs ont rapporté une valeur d'IC_{50} de 7,90 µg/mL pour la variété « Chemlali ».

Cette performance peut être attribuée à la richesse de nos extraits en composés phénoliques, notamment en flavonoïdes, reconnus pour leur fort potentiel de transfert d'électrons ou d'hydrogène. En effet, **Kang et *al.* (2003)** ont suggéré que les extraits végétaux contenant des molécules polaires montrent une activité antiradicalaire élevée.

Ce résultat est également confirmé par **Damak et *al.* (2008)**, qui ont rapporté que la concentration en polyphénols totaux est corrélée significativement avec la capacité antioxydante. De même, **Loziene et *al.* (2007)** ont remarqué que la quantité de DPPH· non piégée (résiduel) diminue en fonction des concentrations utilisées, confirmant ainsi la dépendance de la capacité antioxydante de la quantité en polyphénols totaux.

5. Etude de l'activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire de différents extraits de feuilles d'olivier a été réalisée grâce à la technique d'inhibition de la dénaturation des protéines BSA.

On définit la dénaturation des protéines comme un processus morbide entraînant la destruction de leur configuration, conduisant par ailleurs à une perte de fonctionnalité. Ceci rend le test de dénaturation des protéines BSA, ainsi que sa capacité à réduire la dénaturation des protéines, parfait pour évaluer le potentiel anti-inflammatoire **(Sridevi et *al.*, 2015).**

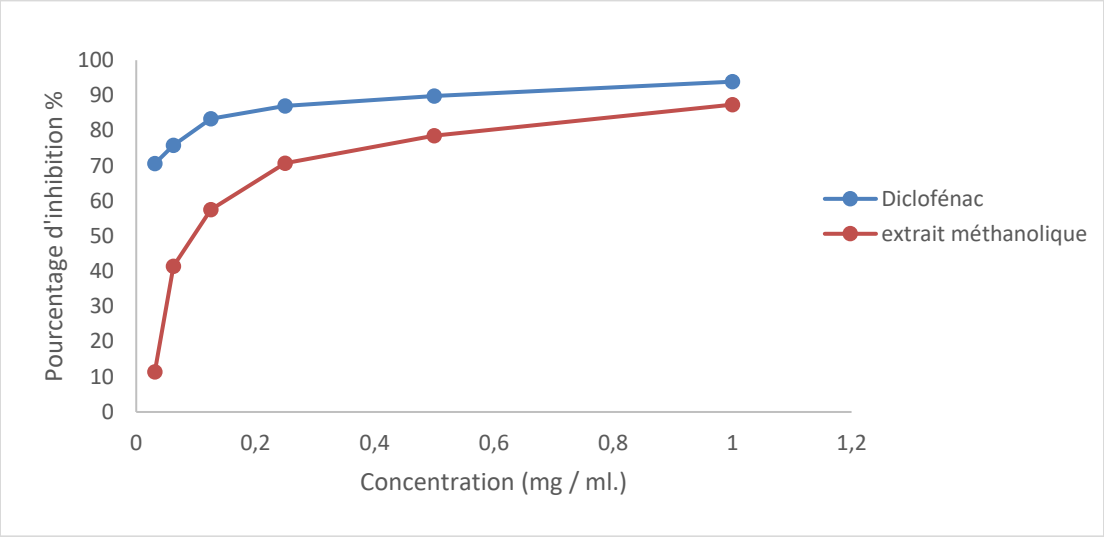


Figure 31 : Pourcentage d'Inhibition de la dénaturation de BSA

La figure 31, représente la variation du pourcentage de protection vis-à-vis de la dénaturation thermique du BSA en fonction des différentes concentrations en extrait méthanolique de *Olea europaea L*.

D'après les résultats, il semble qu'il y a une relation proportionnelle entre l'augmentation de la concentration et le pourcentage de la dénaturation de BSA par l'extrait et le diclofénac.

Nos résultats montrent que le pourcentage d'inhibition de la dénaturation du BSA par l'extrait des feuilles d'olivier est inférieur à celui du diclofénac pour toutes les concentrations utilisées.

Pour une concentration de 1 mg/ml le diclofénac a relevé un pourcentage d'inhibition maximale de la dénaturation du BSA de 93,9% alors que pour notre extrait, le pourcentage * était proche et estimé à **87,37%.**

Selon les résultats obtenus, l'extrait d'*Olea europaea* a montré une activité anti-inflammatoire notable, avec une valeur d'IC50 de **121 µg/ml**. Néanmoins, cette activité demeure inférieure à celle du diclofénac, molécule de référence, dont l'IC50 beaucoup plus faible (1,19 µg/ml) traduit un potentiel anti-inflammatoire nettement supérieur.

Notre étude démontre que l'extrait de feuilles d'olivier présente une très bonne activité anti-inflammatoire comparée aux résultats rapportés par **Bendjaballah et *al.* (2021)**, où l'activité maximale enregistrée parmi les dix extraits testés était de 90,07 % pour la variété

« chemlal » Batna à une concentration proche 937,5µg/ml, suivie par les variétés « blanquette de Guelma » Skikda (83,44 %) et « sigoise » Batna (73,51 %).

La dénaturation des protéines a été provoquée par l'application d'un stress externe : un composé comme un acide ou une base forte, un sel inorganique concentré, un solvant organique ou avec la chaleur. C'est un processus dans lequel les protéines perdent leurs structures tertiaires et secondaires ainsi que leurs fonctions biologiques ; ce qui peut conduire à la production d'auto-antigènes **(Sivaraj et *al.*, 2017).**

L'analyse phytochimique préliminaire de notre extrait a révélé la présence de polyphénols, ces composants possèdent plusieurs propriétés biologiques notables qui sont peut-être à l'origine de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait **(Sivaraj et *al.*, 2017).**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de montrer que les polyphénols pouvaient agir sur les activités enzymatiques du métabolisme de l'acide arachidonique (AA) : phospholipase A2, cyclooxygénase et lipoxygénase. Ils agissent également sur la production de ˙NO en modulant l'activité des NOS. Une inhibition de ces enzymes par les polyphénols réduit ainsi la production d'AA, de ˙NO, de prostaglandines et de leucotriènes, médiateurs de l'inflammation **(Guo et *al.*, 2009).** Des études menées *in vitro* ont également montré que des flavonoïdes comme la lutéoline ou l'apigénine inhibaient la production de cytokines telles que IL-4, IL-5 et IL-13, que la quercétine inhibait la production de TNF-α par des macrophages stimulés au lipopolysaccharide (LPS), que le kaempférol inhibait l'expression et la sécretion du TNF-α, de l'IL-1β ou de l'IL-6 dans les mastocytes **(Gonzalez-Gallego et *al.*, 2010).** De plus, il est maintenant connu que les polyphénols exercent leur activité anti-inflammatoire en agissant *in vitro* et *in vivo* sur l'activation du facteur de transcription NF-κB **(Santangelo et *al.*, 2007).**

Conclusion et perspectives



De nos jours, l'intérêt pour les plantes médicinales connaît un regain remarquable dans les domaines médical, pharmaceutique, cosmétique et agricole. Cette transition vers la phytothérapie s'explique par la richesse des plantes en molécules bioactives et par la recherche d'alternatives thérapeutiques efficaces et moins agressives pour l'organisme face aux effets secondaires des médicaments de synthèse. C'est précisément dans ce cadre que s'est inscrit notre travail, dédié à l'étude phytochimique et à l'évaluation *in vitro* des potentiels antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait de feuilles d'olivier *(Olea europaea L.).*

Cette étude a mis en évidence la haute valeur biologique des feuilles d'olivier *(Olea europaea)* issues de la région d'Aïn Kechra (Skikda). En effet, notre travail a permis de générer un rendement d'extraction brut très considérable s'élevant à 20,49 %.

Les analyses quantitatives ont confirmé le profil hautement polyphénolique de cet extrait, révélant des teneurs remarquables en polyphénols totaux (62,47 ± 0,08 mg EAG/g) et en flavonoïdes (52,23 ± 0,2 mg EQ/g).

L'étude a révélé une bonne activité antioxydante avec un pourcentage d'inhibition maximale de75,34% et avec une IC50 de 66,1 µg/mL. De même, l'évaluation du potentiel anti-inflammatoire par le test de dénaturation de la BSA a révèle un taux d'inhibition de 87,37% à une concentration de 1 mg/ml et une IC50 égale à 121 µg/mL.

En somme, ces observations confirment la forte teneur des feuilles d'olivier en composés phénoliques dotés d'un excellent pouvoir bioactif, validant ainsi leur utilisation traditionnelle et ouvrant des perspectives prometteuses pour leur valorisation industrielle et biomédicale.

Les résultats obtenus lors de cette étude phytochimique et de l'évaluation *in vitro* du potentiel antioxydant et anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de feuilles d'*Olea europaea* constituent une base préliminaire. Afin de valoriser pleinement ce potentiel et de tendre vers une application concrète, plusieurs perspectives de recherche sont proposées :

- Caractérisation qualitative approfondie de l'extrait méthanolique par HPLC/SM afin d'identifier les composés bioactifs responsables des activités antioxydante et anti-inflammatoire
- Étude du mécanisme d'action (inhibition des voies NF-κB, COX-1/COX-2, LOX)
- Validation de l'effet anti-inflammatoire sur modèles animaux d'œdème de patte ou inflammation chronique.
- Comparaison des méthodes d'extraction : macération, ultrasons, micro-ondes pour améliorer le rendement.
- La valorisation des feuilles d'olivier, sous-produit agricole à haute valeur ajoutée, passe par l'exploration de leur effet conservateur naturel dans l'industrie agroalimentaire et par leur intégration dans des formulations cosmétiques.
- Compléter ce travail par une étude plus large sur d'autres activités antidiabétiques, antimicrobiennes, anticancéreuses.

Références Bibliographiques

- **A**

- **Al-Azzawie, H. F., & Al-Hamdani, M. S. (2006).** Hypoglycemic and antioxidant effect of Oleaster (Eleagnus angustifolia) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 28(4), 225-229.
- **Abaza L., BenYoussef N., Manai H., Mahjoub Haddada F., Methenni K., Zarrouk M.**
- **(2011).** Chétoui olive leaf extracts: influence of the solvent type on phenolics and antioxidant
- activities. Grasas y Aceites. 62; 96-104.
- **Alesci, A., Miller, A., Tardugno, R. et Pergolizzi, S. (2021).** Chemical analysis, biological and therapeutic activities of Olea europaea L. extracts. Natural Product Research, 1-14.
- **Addab, N., Fetni, S., Hamlaoui, F., Zerguine, A. et Mahloul, K. (2020).** Evaluation comparative de l'activité anti-oxydante des extraits éthanoliques des feuilles d'Olea europaea L. de l'Est Algérien. Journal de la Faculté de Médecine d'Oran, 2 (4) : 579-586.
- **Argenson, C., Regis, S., Jourdain, J.M. et Vaysse, P. (1999).** Oléagineux Corps gras Lipids.Edition Luis Gérard, 6 : 80-83.
- **Arnaud Basdevant. Martine Laville. (2001).** Eric Lerebours. Traité de nutrition clinique
  de l'adulte. Flammarion Médecine-Sciences, p165-177.
- **Andriantsitohaina, R., Ratomahenina, R., Muller, B., Becht, A., & Martine, L. (2001).** Polyphénols du vin et protection cardiovasculaire. Journal de la Société de Biologie, 195(3), 269-273.
- **Anhê, F. F., Desjardins, Y., Pilon, G., Dudonné, S., Genovese, M. I., Lajolo, F. M., & Marette, A. (2013).** Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. PharmaNutrition, 1(4), 105–114.
- **Amroun, D. (2021).** Effets anti-inflammatoire, toxicologique et analyse phytochimique des extraits de Erica arborea. Thèse de doctorat en spécialité : physiologie animale. Université Ferhat Abbas Sétif 1. Algérie. 5-10.

- **AYDOGAN C, Phytotherapy Research 2008.**Food supplementation with an olive (olea europa L) Leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive Monozygote twins.phytoher.Res.22.1239-1242.
- **Azab, A., Nassar, A., & Azab, A. N. (2016).** Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. Molecules, 21(10), Article 10
- **Ayroldi, E., Cannarile, L., Migliorati, G., Nocentini, G., Delfino, D. V., & Riccardi, C.(2012).** Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: Genomic andnongenomic interference with MAPK signaling pathways. The FASEB Journal, 26(12), 4805-4820.
- **Ambriz-Pérez, D. L., Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva, E. P., & Heredia, J. B. (2016).**Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. Cogent Food& Agriculture, 2(1), 1131412.

- **B**

- **Barranco, D., Cimato, A., Fiorino, P., Rallo, L., Touzani, A., Castañeda, C., Serafín, F. et Trujillo, I. (2000).** World catalogue of olive varieties. International Olive OilCouncil, Madrid, pp: 480.
- **Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Vasseur, J., Gazin, J.C., Pinkas, M., Luyckx, M., Gazin, M. (1996).** Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. Arzneimforschung, 46 (11): 1086-1089.
- **Bandodkar, S., Moger, R., & Baliga, M. S. (2025).** Olive leaf (Olea europaea L.) extract as a potent antioxidant and anti-inflammatory agent: A review of mechanistic pathways. International Journal of Phytomedicine and Pharmacology, 14(1), 34-48.
- **Bayraktara, M., Hayta-Smedleyc, S., Unala, S., Varold, N. et Gurel, A. (2020).** Micropropagation and prevention of hyperhydricity in olive (Olea europaea L.) cultivar 'Gemlik'. South African Journal of Botany, 128 : 264-273.
- **Belkheiri N., (2010).** Dérivés phénoliques à activités antiatherogenes. Mémoire de doctorat:Chimie-biologie-santé.Université Paul Sabatier Toulouse 3. 193p
- **Bentellis, A., Djelali, N.E. et Sahir-Halouane, F. (2017).** Proceeding. The 1stInternational Congress on Biotechnologies for Sustainable Development- CIBSDD, Boumerdes- Algeria, (1 4).

- **Benbalia, A., Aggoun, A., et Baalia, B. (2020).** Etude de l'activité anti-inflammatoire d'une plante médicinale : Moringa oleifera. Mémoire de Master en biologie spécialité : immunologie appliquée. Université 8 Mai 1945 Guelma. 6-7.
- **Bennaghmouch, L., Hajjaji, N. et Gmira, N. (2002).** Flavonoïdes d'Ajuga iva (L.) Schreb (Labiée). Actes inst.agron.vet. (Maroc), 22(1) :25-30.
- **Bennamara F.Z. (2017).** Stress oxydant Et pathologies humaines. Thèse de Doctorat De l'Université Mohammed V-Rabat. P : 172.
- **Bendjaballah S., Benmeggoura N., Taoutaou S.** Anti-inflammatoire et antoxydantes propriétés des extraits des feuilles d'olivier récoltées de différentes régions. (Mémoire de Master). Constantine, Université des Frères Mentouri ; 2021.64 p.
- **Ben Salah, M., Abdelmelek, H., & Abderraba, M. (2012). Study of phenolic** Composition and biological activities assessment of olive leaves from different Varieties grown in Tunisia. Medicinal chemistry, 2(5), 107-111.
- **Belmihoub M., Ghabani O. R.** Extraction des composés phénoliques de feuilles d'olivier (région de Djelfa) et étude de leurs activités anti-oxydantes. (Mémoire de Master). Djelfa, Université Ziane Achour ; 2022.86 p.
- **Blaquez Jose, M. (1997).** Origine et diffusion de la culture de l'olivier. Encyclopédie de l'olivier. Madrid,pp : 19-20.
- **Bernie, G., Forrester, S. et Grey, D. (2006).** Botanica. Encyclopedie de botanique et d'horticulture plus de 1000 plants de monde entière. Edition place victores, pp : 1020.
- **Breton, C., Médail, F., Pinatel, C. et Bervillé, A. (2001).** De l'olivier à l'oléastre : origine et domestication de l'Olea europaea L. dans le Bassin méditerranéen. Cahiers Agricultures, 15 (4), 329.331.
- **Boskou, D., Blekas, G. et Tsimidou, M. (2006).** Olive oil composition. Edition, Olive oil, chemistry and technology (2nd edition). Champaign Illinois: American oïl Chemists society. USA, pp : 41-72.
- **Bonnaillie C,. Salacs M ,. Vassiliova E,. Saykova,I., (2012).** Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (Arachis hypogaea L.). Revue de génie industriel. Vol. 7. pp. 35-45
- **Benhayoun G. et Lazzeri Y (2007).** L'olivier en Méditerranée, du symbole à l'économie. Editions Le Harmattan. Paris, P. 137, P. 17.

- **Bottani, A., & Bosisio, E. (1994).** Effect of some flavonoids on the oxidation of low-density lipoproteins. Pharmacological Research, 30(3), 273-280.
- **Botsoglou, E., Govaris, A., Pexas, G., Fletouris, D., & Papageorgiou, G. (2010).** Effect of dietary olive cake supplementation on the oxidative stability of egg yolk and tissues of laying **hens. British Poultry Science, 51(2), 199-206.**
- **Bouaziz, M., Grayer, R. J., Simmonds, M. S., Damak, M., & Sayadi, S. (2008).** Identification and antioxidant potential of flavonoids and low molecular weight phenols in olive leaves. Food Chemistry, 110(1), 102-115.
- **Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafulli, G., Uccella, N., & Saija, A. (1999).** On the in vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 51(8), 971-974.
- **Bianchi, G., Pozzi, N., & Vlahov, G. (1994).** Pentacyclic triterpene acids in olives. Phytochemistry, 37(1), 205-207.
- **Bruneton J. (1993).** Pharmacognosie, phytochimie, plantas medicinales. Lavoisier, Paris, 915p.
- **Breton, C., Médail, F., Pinatel, C. et Bervillé, A. (2006).** De l'olivier à l'oléastre : origine et domestication de l'Olea europaea L. dans le Bassin méditerranéen. Cahiers Agricultures, 4 (15) : 329-336.
- **Boubekri Chérifa (2014).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanummelongena par des techniques électrochimiques. Eprint_fieldopt_thesis_type_phd
  not definedthesis, Université Mohamed Khider Biskra-Algérie, (thèse de doctorat).
- **Bruneton J., (1999).** "Pharmacognosie, Plantes médicinales", Ed. Lavoisier, Techniques et documentation, Paris, 405.
- **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4èmeédition, Technique et Documentation, pp : 5-484 ; 938.
- **Beta T, Nam S, Dexter JE et Sapirstein HD, 2005.** Phenolic content and antioxydant activity of pearled wheat and roller – milled fractions. Cereal chem.390-393p.
- **Bénard C (2009). Étude** de l'impact de la nutrition azotée et des conditions de culture sur le contenu en polyphénols chez la tomate.Biothechnology and MolecularBiologyReview (9) : 24-39.

- **Boizot N. & Charpentier.J.P., 2006.** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Le cahier des techniques de l'INRA. Pp : 79-82.
- **Bounihi A., (2016).** Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de Melissa officinalis et de Mentharotundifolia (Lamiacées). Thèse de doctorat en Sciences du Médicament, Université Mohamed V. Rabat. P: 52.
- **Bony E. (2010).** Composition chimique et propriétés anti-inflammatoires de l'huile de pulpe d'awara (astrocaryum vulgare m.). Thèse de doctorat, Université Montpellier 2. France p :236.
- **Burton, G. W., & Ingold, K. U. (1986).** Vitamin E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. Accounts of Chemical Research, 19(7), 194–201
- **Bouhaddouda N., (2016).** Activités antioxydante et antimicrobienne de deux plantes du sol local : Origanum vulgare et Mentha pulegium. Mémoire de Doctorat : Biochimie Appliquée. Université d'Annaba, 162p
- **Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage : A current perspective. Biochemical Pharmacology, 180, 114147.
- **Barnes, P. J. (1998).** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. Clinical Science, 94(6), 557-572.

- **C**

- **Chandel NS, Budinger GR. (2007).** The cellular basis for diverse responses to oxygen. Free Radical Biology & Medicine. 42 : 165-174.
- **Chaouche T.M., (2014).** Etude des activités antioxydante et antimicrobiennes des extraits de quelques plantes médicinales, Analyse par HPLC-SM les extraits les plus actifs. Thèse doctorat. Université abou bekr belkaid, Tlemcen.
- **Chehrit-Hacid, F. (2016).** Etude de la variabilité biochimique, physiologique et évaluation des activités biologiques des polyphénols de deux espèces du genre Pistacia (P. lentiscus L. et P. atlantica Desf.). Thèse de Doctorat. Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.

- **Chehrit-Hacid, F., Gaceb-TerraK, R., Daoudi, H., Hannachi,L., Metna,B., Mati, A., Limam, F., Mati-Moulti,F. (2021).** Effect of environnemental factors on variation of phenolic.
- **Chelgui D., Rai S. M.** Étude du pouvoir antioxydant des différents extraits des feuilles d'Olea europaea L. de la région de Ghardaïa. (Mémoire de Master). Ghardaïa, Université de Ghardaïa ; 2022.83 p.
- **Crozier A., Clifford M.N et Ashihara H., (2006).** Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet, Edt Blackwell Publishing Ltd.
- **Crozier, Mike N Clifford, and Hiroshi Ashihara.** Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. John Wiley & Sons, 2008.
- **Chira, K., Suh, J.H, Saucier, C. et Teissèdre, P.L. (2008).** Les polyphénols du raisin. Phytothérapie, 2(6) : 75-82.
- **Clodoveo, M.L., Crupi, P., Annunziato, A., Corbo, F. (2022).** Innovative Extraction Technologies for Development of Functional Ingredients Based on Polyphenols from Olive Leaves. Foods, 11, 103: 1-26.
- **Craft B, Kerrihard A, Amarowicz R et Pegg R (2012).** Antioxydants à base de phénol et méthodes in vitro utilisées pour leur évaluation vol (11), Numéro 2 Pages 148-173.
- **CHEBIL L (2006).** Acylation des flavonoïdes par les lipases de Candida antarctica et de Pseudomonas cepacia : études cinétique, structurale et conformationnelle. Thèse de Doctorat : Institut national polytechnique de LORRAIN Netherlands, 23–24.
- **Capiralla, H., Vingtdeux, V., Zhao, H., Sankowski, R., Al-Abed, Y., Davies, P., & Marambaud, P. (2012).** Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and Aβ-mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-κB/STAT signaling cascade. Journal of Neurochemistry, 120(3), 461–472.
- **Chol, P., Lauri, P.E. et Moutier, N. (2005).** L'olivier. In : De la taille à la conduite des arbres fruitiers. Editions du Rouergue, Parc Saint-Joseph, pp: 193-208.
- **Cherif, A., Lotti, G., Zarrouk, M., Ben Miled, A., & Marzouk, B. (1996).** Composition de l'huile de quelques variétés d'olivier poussant en Tunisie. Rivista Italiana delle Sostances Grasse, 73(10), 431-435.
- **Casaburi, I., Puoci, F., Chimento, A., Sirianni, R., Ruggiero, C., Fiorillo, M., & Pezzi, V. (2013).** Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents

against cancer: A review of in vitro studies. Molecular Nutrition & Food Research, 57(1), 71-83.

- **Chaux, C., & Rouquet, O. (2010).** Caractérisation phytochimique et potentiel anti-inflammatoire des extraits d'Olea europaea L. Phytothérapie Appliquée, 18(2), 77-85.
- **Chattopadhyay, A. (2022).** The adverse effects of corticosteroids. 9, 25-32.
- - Nunes, C. dos R., Barreto Arantes, M., Menezes de Faria Pereira, S., Leandro da Cruz, L., de Souza Passos, M., Pereira de Moraes, L., Vieira, I. J. C., & Barros de Oliveira, D. (2020). Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents. Molecules, 25(16), Article 16
- **Carbone, C., Musumeci, T., & Pignatello, R. (2013).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs.In Drug–Biomembrane Interaction Studies (pp. 281-303).
- **Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011).** The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Molecular and Cellular Endocrinology, 335(1), 2–13.

- **D**

- **Droge W. (2002).** Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82, 47-95.
- **Delattre J, Thérond P, Bonnefont-Rousselot D.2005.** Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. In : Delattre J, Beaudeux JL, Bonnefont- Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales. Paris. 2005b; 281-351. **Descamps, M., & Dufrêne, M. (2004).** Extraction et évaluation de l'activité antioxydante des composés phénoliques des feuilles d'Olea europaea. Journal of Plant Biochemical and Biotechnological Sciences, 12(3), 145-152.
- **Das, A. S. (2020).** A study on the anti-inflammatory role of ribosomal protein L22 and transcriptional parallels in different inflammatory signalings in macrophages. Thèse de doctorat. Tezpur University. Inde. 1-2.
- **Damak, M., Allouche, N., & Sayadi, S. (2009).** Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic extracts from Tunisian olive (Olea europaea L.) leaves. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(19), 8798-8804.
- **De Vos, M., Cuvelier, C., Mielants, H., Veys, E., Barbier, F., & Elewaut, A. (1989).** Ileocolonoscopy in Seronegative Spondylarthropathy. Gastroenterology, 96(2), 339 344.

- **Diallo, K. (2014).** Recensement des plantes anti-inflammatoire de la flore sénégalaise. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Cheikh ANTA DIOP de Dakar. Sénég*al.* 3-9.
- **Droge W. (2002).** Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82, 47-95.
- **Dai J et Mumper R (2010).** Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxydant and Anticancer Propreties. Molecules 15(10), 7313-52.
- **Delgado-Pertíñez, M., Gómez-Cabrera, A., & Garrido, A. (2000).** Stopping the use of olive cake in the diet of dairy goats. Journal of Dairy Research, 67(3), 441-446.
- **De Lucas, A., García, A., Álvarez, A., & Gracia, I. (2002).** Supercritical extraction of oleuropein from olive leaves. The Journal of Supercritical Fluids, 24(2), 131-141.
- **Djenane, D., Yanguela, J., Derriche, F., Bouarab, L. et Roncales, P. (2012).** Utilisation des composés de feuilles d'olivier comme agents antimicrobiens ; application pour la conservation de la viande fraîche de dinde. Nature et Technologie, 07 : 53- 61.
- **Diaz, A. M., Abellan, G. B., & Cano, M. S. (2000).** Inhibitory effect of olive phenolic compounds on the growth of Saccharomyces cerevisiae. Journal of Food Protection, 63(10), 1438-1441.
- **Diomede, F., et *al.* (2013).** Plant-derived compounds in dental and medical applications: An overview of their efficacy. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 27(3), 617-624.
- **Dvorakova, M., & Landa, P. (2017).** Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. Pharmacological Research, 124, 126-145.
- **Douaouri, N. E. H. (2018).** Contribution à une étude phytothérapeutique, anti-inflammatoireet antioxydante du grenadier (Punica granatum L.) – Étude in vivo. Université Abdelhamid IbnBadis de Mostaganem.

- **E**

- **EVANS R J; REYNHOUT G S. 1992**. Alternates to synthetic antioxidants. Food Science and human Nutrition. P 29: 27-42.
- **El-Abed N., Guesmi F., Mejri M, Marzouki Mn, Ben hadj Ahmed, S (2014).** Phytochemical screening and assessment of antioxidant, antibacterial and cytotoxicityactivities of five tunisianmedicinal plants. International journal of pharmaceuticalresearch and bio-science. Vol3(4) :770-789.

- **F**

- **Favier A. (2003).** Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique., 108 115.
- **Franzin, L., Cabodi, D., Leo, A., Cusina, A., & Marocco, R. (2000).** Clarithromycin and amoxicillin susceptibility of Helicobacter pylori strains in Italy. Current Microbiology, 40(2), 96-100.
- **Febvre-James, M. (2019).** Effets régulateurs du ruxolitinib sur l'expression de marqueurs de l'inflammation. Thèse de doctorat. L'université de rennes 1. France. 17 19.
- **Fadok, V. A., Savill, J. S., Haslett, C., Bratton, D. L., Doherty, D. E., Campbell, P. A., & Henson, P. M. (1992).** Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. The Journal of Immunology, 149(12), 4029–4035.
- **Farag, M. A., Mohsen, M., Heinke, R., & Wessjohann, L. A. (2014).** Metabolomic fingerprints of 21 date palm fruit varieties from Egypt using UPLC/PDA/ESI–qTOF-MS and GC–MS analyzed by chemometrics. Food Research International, 64, 218–226.
- **Fabiani R, De Bartolomeo A, Rosignoli P, Servili M, Montedoro GF, Morozzi G.** Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenols. Cancer Lett. 2002 May 28;181(1):49-55.
- **F.A.O., 2012.** Séries statistiques. www.FAO.org, consulté 14/01/2016.
- **Fedarko, N. S. (2009).** Les théories du vieillissement / La théorie des radicaux libres. HealthPlexus. Réunion scientifique annuelle de la SCG.
- **Faure, S. (2009).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités pharmaceutiques, 48(489), 53-58.S

- **G**

- **Garrel C., Ceballos-Picot I., Germain G., Al-Gubory K.H. (2007).** Oxidative stress-inducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2α-induced luteal cell death in vivo. Free Radical Research, 41(3), 251-259.

- **Ghaffour Y., Rahmani S.** Evaluation de l'activité antioxydante in vitro des extraits des feuilles d'Olea europaea. (Mémoire de Master). Tlemcen, Université de Tlemcen ; 2020.50 p.
- **Goto M, Ueda K, Hashimoto T, Fujiwara S, Matsuyama K, Kometani T, Kanazaw K. A. (2008)**. formation mechanism for 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine mediated by peroxidized 2′-deoxythymidine. Free Radical Biology and Medicine., Vol.45; pp 1318–1325.
- **Ginwala, R., Bhavsar, E., Chigbu, D. I., Jain, P., & Khan, Z. K. (2019).** Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. Antioxidants, 8(2), 35.
- **Ghnimi W., (2015).** Etude phytochimique de l'extrait de deux euphorbiacées : Ricinus communis et jatrophacuracas. Evaluation de leur propriété antioxydant et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acetylcholinesterase. Thèse doctorat. Université de lorraine, Bizerte.
- **Guillaume de Phily, G. (2022).** Valorisation des sous-produits de l'olivier : Optimisation de l'extraction des antioxydants naturels à partir des feuilles d'Olea europaea. Éco-Science et Technologie des Bio-ressources, 9(2), 112-124.
- **Gülçin I., 2006.** Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). Toxicology, 217(2–3), pp. 213–220.
- **Ghedira, K. (2008).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et thérapeutique. Phytothérapie, 6(3), 162-169.
- **González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ.2007.** Fruit polyphenols, immunity and inflammation. Br J Nutr. 2007;98(S1): S31–S35.
- **Goussard, F. (1999).** Stress oxydant et antioxydants : aspects biologiques et médicaux. Lavoisier, Paris.
- **Gonzalez-Trujano ME, Carrera D, Ventura-Martinez R, Cedillo Portugal E, Navarrete A. (2006).** Neuropharmacological profile of an ethanol extract of Ruta chalepensis L. In mice. J. Ethnopharm. 106, 129−135.

- **H**

- **Haleng J. et coll. (2007).** Le stress oxydant. Rev Med Liege, 62(10), 628-638.

- **Hamdaoui, M. (2025).** Criblage phytochimique et activité antimicrobienne des extraits aqueux et méthanolique des feuilles de l'olivier (Olea europaea L.). Mémoire de Master, Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, Algérie.
- **Heo HJ, Kim YJ, Chung D, Kim DO.** Antioxidant Capacities of Individual and Combined Phenolics in a Model System. Food Chem. 2007; 104(1): 87-92.
- **Hulbert AJ. (2005).** On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. J Theor Biol 234, 277-288.
- **Hellal EGE.** Effectiveness of an herbal mixture with treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. Al-Azhar Bull Sci. 2000; 1: 201-34.
- **Higuchi, M. (2014).** Non-enzymatic Antioxidants: Role and Mechanisms. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 54(1), 1-15.
- **Hannoodee, S., et Nasuruddin, DN. (2021).** Acute Inflammatory Response. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearl.
- **Habouche, H., et Mimoune, S. (2019).** Etude in vitro de l'activité antioxydant et anti inflammatoire de Matricaria pubescens. Mémoire de Master en biologie spécialité : biochimie appliquée. Universite Mohamed Boudiaf - M'sila. 9.
- **Hannoodee, S., et Nasuruddin, DN. (2021).** Acute Inflammatory Response. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearl.
- **Hellal M. (2007).** Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine. Thèse de doctorat. Strasbourg: Université Louis Pasteur (Strasbourg I).
- **Halliwell B., Gutteridge J M C (2008).** Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford University Press.
- **Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010).** Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. International Journal of Molecular Sciences, 11(4), 1365-1402
- **Hocine F.M., GORINE M.A., (2017).** Évaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant chez les ouvriers exposes aux fumes de soudage. Mémoire master. Université Abou bekr belkaid, Tlemcen.
- **Handique, J. G., & Baruah, J. B. (2002).** Polyphenolic compounds: an overview. Reactive and Functional Polymers, 52(3), 163-188.

- **Herbert Richard B. The biosynthesis of secondary metabolites. Springer** Science & Business Media, 1989.
- **Hawkey, C. J. (2001).** COX-1 and COX-2 inhibitors. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 15(5), 801-820.

- **I**

- **Institut Technique des Arbres Fruitiers [ITAF]. (2008).** *Rapport technique sur la cartographie et le développement de la filière oléicole en Algérie*. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rur*al.*

- **J**

- **Jacob C, Knight I, Winyard PG. Aspects of the biological redox chemistry of cysteine:**
  from simple redox responses to sophisticated signalling pathways. Biol Chem. 2006; 387: 1385-1397.
- **Jarrige, R. et Ruckebusch, Y. (1995).** Nutrition des ruminants domestiques : Ingestion et digestion. Quae Gie, pp: 921.
- **Jemai, H., El Feki, A., & Sayadi, S. (2009).** Antidiabetic and hypolipidemic effects of oleuropein-and hydroxytyrosol-rich extracts from olive leaves in olive oil-fed rats. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(19), 8798-8804.
- **Juan, M. E., Planas, J. M., Ruiz-Gutierrez, V., Daniel, H., & Wenzel, U. (2008).** Oleanolic acid, a natural triterpenoid, provides protection against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in PC12 cells. Free Radical Biology and Medicine, 45(1), 79-87.
- **J. Y., Daouphars, M., Benani, A., & Netter, P. (2004).** Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. Gastroentérologie clinique et biologique, 28(2), 7-17

- **K**

- **Kang, D. G., Yun, C. K., & Lee, H. S. (2003).** Screening and comparison of antioxidant activity of extracts of herbal medicines used in Korea. Journal of Ethnopharmacology, 87(2-3), 231-236.
- **Khushwant S. Bhullar and H. P. Vasantha Rupasinghe (2013):** Polyphenols Multipotent

Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity; Article ID 891748, 18 pages

- **Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S., 2004.** Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. Journal of Pharmacological Sciences, 96(3), pp. 229–245.
- **Khazai, V., Piri, K., Nazeri, S., Karamian, R., & Zamani, N. (2011).** Free Radical Scavenging Activity and Phenolic and Flavonoid. Asian J Med Pharm Res, 1(1), 09-11.
- **Komaki, E., Yamaguchi, F., Maruya, M., Kawamoto, M., Imamura, S., & Takamura, H. (2003).** Identification of anti-alpha-amylase components from olive leaf extract. Food Science and Technology Research, 9(1), 35-39.

- **L**

- **LINDAU-SEHPARD B; SHAFFER J., 1993.** Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxiadative damage. Free rad boil Med. p 8-15-581.
- **Lacavé-Lapalun, J.V. (2013).** Réponse immunitaire induite par l'irradiation colorectale. Thèse de Doctorat en immunologie (Physiologie Physiopathologie), Université Pierre et Marie-Curie, Paris, France.
- **Lambert, J. D., & Elias, R. J. (2010).** The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. Archives of Biochemistry and Biophysics, 501(1), 65–72.
- **Lakache Z., Tigrine C., Aliboudhar H., Kameli .2019.** Composition chimique, activités
- anti-inflammatoire, antalgique et cytotoxique in vivo de l'extrait méthanolique des
- feuilles d'Olea europaea , Phytothérapie 2019-0195
- **LAOUINI Salah Eddine. Etude phytochimique et activité biologique d'extrait de des feuilles de Phoenix dactylifera L dans la région du Sud d'Algérie (la région d'Oued Souf).** PhD thesis, Université Mohamed Khider Biskra, 2014.
- **Lebham, 2005.** Thèse au Laboratoire d'Encyclopédie et de Biotechnologie des Halophytes et des algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de la mer (IUEM). Université de Bretagne Occidentale (UBO).

- **Link, B. G., & Phelan, J. C. (2010).** Labeling and Stigma. In G. W. Brown, J. S. House, & S. T. Ensel (Eds.), Handbook of the Sociology of Mental Health (pp. 571 587). Springer.
- **Loussert R. Et Brousse C. (1978).** Contribution à l'étude de l'oléiculture dans les zones arides : Cas de l'exploitation de Dhaouia (Wilaya d 'El -Oued). Mémoire d'Ingénieur d'Etat en Agronomie Saharienne. Université Kasdi Merbah-Ouargla.77p
- **Lee, Y. L., Cesario, T., Wang, Y., Shanbrom, E., & Thrupp, L. (2009).** Antibacterial activity of vegetables and fruits. Nutrition, 25(11-12), 1184-1186.
- **Liddle, I., Chunder, R., Christopoulos, A., Lane, J. R., Canals, M., & Scammells, P. J. (2022).** Covalent cannabinoid receptor ligands—structural insight and selectivity challenges. RSC Medicinal Chemistry, 13(5), 497–510
- **Liby, K. T., Yore, M. M., & Sporn, M. B. (2007).** Triterpenoids and reteroids as multifunctional drugs: introduction to the special issue on nrf2. *Nature Reviews Cancer*, *7*(5), 357-369
- **Lowell, C. A. (2011).** Src-family kinases: Rheostats of immune cell signaling. *Molecular Interventions*, *11*(4), 210-220.
- **Lopez-Lutz, D.S., Alviano, D.S., Alviano, C.P., & Kolodziejczyk, P. (2008).** Screening of chemical composition, antimicriobal and antioxidant activities of artemisia essential oils. Phytochemistry 69:1732-1738.
- **Loziene, K., Venskutonis, P.R., Sipailiené, A., Labokas, J. (2007)** Radical scavenging and
  antibacterial properties of the extracts from different Thymus pulegioides L. chemotypes.
  Food Chem. 103: 546-559.

- **M**

- **Mac Laren, I, S. (2007).** Studies in two centuries of human history in the upper atthabasca river watershed. book publishers association of Alberta.
- **Martinez-Cayuela M. (1995).** Oxygen free radicals and human disease. Biochem.77 : 147-161.
- **Marston A., Hosttmann K., (2006).** Separation and Quantification of Flavonoids. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. Taylors and Francis: 1-36.

- **Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & Núñez de Castro, I. (1999).** Antioxidant enzymes and human diseases. Clinical Biochemistry, 32(8), 595–603
- **Muller M. (2003).** Réaction inflammatoire : mécanismes cellulaires et moléculaires.
- **Medzhitov, R. (2010).** Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. Cell, 140(6), 771-776.
- **Miossec P. (2003).** Physiopathologie de l‟‟inflammation. La revue du praticien, 53, 1-7.
- **Meyer R.A., Campbell J.N. & Raja S.N. (1994).** Peripheral neural mechanisms of nociception. Edinburgh, Chruchill-Livingstone.
- **Millet A., (2014).** Rôle pro-inflammatoire et immuno-modulateur de la protéinase 3 membranaire exprimée au cours de l'apoptose ; implications dans la granulomatose avec polyangéite. Thèse de doctorat de Biologie et Biotechnologie. Université Paris Descartes, France. P: 14-16.
- **Macheix, J.J., Fleuriet, A. et Jay-Allemand, C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Lausanne, Presses polytechniques et universitaires romandes, pp : 1-45.
- **Macheix, J.J., Fleuriet A., Sarni-Manchado P. (2006).** Composés Phénoliques dans la Plante-Structure, Biosynthèse, Répartition et Rôles ; in : « Les Polyphénols en Agroalimentaire ». Techniques & Documentation, Lavoisier, Paris. (P. 1-27).
- **Moreno-Alias, I. et Rapoport, H.F. (2012).** Morphological Limitation in floral development among olive tree cultivars. Plant physiology. From cell to fruit. Prod. Sys.acta hort, 932: 23-28.
- **Muanda F.N., (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse doctorat université Paul Verlaine de Metz. France.
- **Muzzalupo, I. et Micali, S. (2015).** Agricultural and Food Biotechnology of Olea europaea and Stone Fruits. Bentham Science Publishers, pp: 485.
- **Menon, S. G., & Goswami, P. C. (2007).** A possible role for mitochondrial oxidant production in manganese superoxide dismutase G1c variant-mediated alterations in cell cycle progression. Free Radical Biology and Medicine, 42(11), 1684-1692.
- **Mushtaq A., Hanif M. A., Ayub M. A., Bhatti I. A et Romdhane M., 2020.** Olive. Medicinal Plants of South Asia , Edition Novel sources for drug discovery

- **Mayol, K. (2025, 2 mai).** Les médiateurs de l'inflammation. Plateforme ACCES - Institut Français de l'Éducation (IFÉ). Consulté le 11 avril 2026, sur https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/microbes-immunite-et-vaccination/dossiers-thematiques/immunite-innee/les-mediateurs-de-linflammation.
- **Molyneux P., 2004.** The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxydant activity. Songklanakarin J. Sci. Technol. 26(2): 211 219.

- **N**

- **Narayana, K.R,Reddy,M.S., Chaluvadi,MR.et Krishna,DR.(2001).** Bioflavonoids classification pharmacological, biochemical effects and therapeutic potenti*al.* Indian journal of pharmacology, 33,2-16.
- **NEWSHOLME P., et *al.* (2003).** Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. Biochemical Journ*al.* 473(24): 4527-4550.
- **Nibir, Y. M., Sumit, A. F., Akhand, A. A., Ahsan, N., Hossain, M. S., & Rahman, M. M. (2017).** Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties of polyphenolic compounds from medicinal plants. BMC Complementary and Alternative Medicine, 17, 1–10.
- **Nimse S.B., Pal D. (2015).** Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. RSC Advances, 5, 27986-28006.

- **O**

- **Oulebsir-Mohandkaci, H., Selami, S. et Benzina, F. (2017).** Détection de Pseudomonas savastanoi. pv agent causal de la tuberculose de l'olivier. Evaluation du pouvoir antagoniste de quelques substances végétales bioactives. The 1st International Congress On Biotechnologies for Sustainable Development- CIBSDD, Boumerdes- Algeria, (15-19).
- **Orozco-Solano M., Ruiz-Jiménez J. and Luque de Castro M.D. (2010).** Ultrasound-assisted extraction and derivatization of sterols and fatty alcohols from olive leaves and drupes prior to
  determination by gas chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A 1217, 1227-1235.
- **Owen P. et Johns T., 1999.** Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. Journal of Ethnopharmacology. 64: 149 160.

- **P**

- **Pastre J, Priymenko N. Intérêt des anti-oxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques.** Revue Méd Vét. 2007; 158 (4): 180-189.
- **Prashanth L., Kattapagari KK., Chitturi RV.,Reddy Baddam VR., Prasad LK. A review on role of essential trace elements in health and disease.** J Health Scien, 2015, 4(2): 75-85. DOI: 10.4103/2277-8632.158577.
- **Pahwa, R., Goyal, A., et Jialal, I. (2021).** Chronic Inflammation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls.
- **Panzella, L., Napolitano, A. (2022).** Condensed Tannins, a Viable Solution To Meet the Need for Sustainable and Effective Multifunctionality in Food Packaging: Structure, Sources, and Properties. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 70, 751−758.
- **Packer, L., Traber, M. G., & Kraemer, K. (1997).** *Molecular Mechanisms of Vitamin E: Transport and Signaling*. Academic Press.
- **Pillon, A. (2010).** Rôle des systèmes antioxydants cellulaires (Glutathion peroxydases et Sélénoprotéines) dans la modulation du stress oxydant. (Thèse de doctorat, Université de Lorraine).
- **Podsedek, A. (2007).** Natural antioxydants and antioxydant capacity of Brassica vegetables: A review. LWT. 40 :1-11.
- **Perretti, M., et Ahluwalia, A. (2000).** The microcirculation and inflammation: Site of action for glucocorticoids. Microcirculation, 7(3), 147-161.

- **Q**

- **Quiñones, M., Miguel, M., et Aleixandre, A. (2013).** Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. Pharmacological Research, 68(1), 125–131.

- **R**

- **Reichl F.X., Benecke J., Benecke M., Eckert K.G., Erber B., Golly I.C., Kreppel H., Liebl B., Muckter H., Szinicz L. et Zilker T., (2004).** Guide pratique de toxicologie. 1ère éd. Ed. De Boeck Université, Bruxelles.
- **Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. Clin Interv Aging.** 2007;2(2): 219–236.

- **Rezzagui A.2012. Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activité antioxydante des différents extraits des graines de Peganumharmala L.** Thèse de magistère, Biochimie et physiologie Expérimentales. Université Farhat Abbas. Sétif. P78.
- **Roland, B., Lucien, B., Jean Pierre, J. et Chantier, B.T. (2015).** L'olivier. Fidelis legi semper Oliva, BT 1095, 15:1-19.
- **Robards, K. 2003**. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruit and vegetables. Journal of chromatography A, 1000(1-2), 657-691.
- **Rojas, luis Lartundo. (2009).** Influence de l'adsorption de protéine (BSA) sur le comportement électrochimique et la composition de surface d'un alliage Fe-17Cr en solution aqueuse. THESE DE DOCTORAT. L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS VI).
- **Rugini, E., Cristofori, V. et Silvestri, C. (2016).** Genetic improvement of olive (Olea europaea L.) by conventional and in vitro biotechnology methods Biotechnol. Adv. doi : 10.1016/ j.biotechad, 03 : 04 :27.
- **Riccardi, C., Zollo, G. N., Bruscoli, S., Bartoli, A., D'Adamio, F., Cannarile, L., Delfino,D., Ayroldi, E., & Migliorati, G. (2000).** Glucocorticoid hormones in the regulation of Cell.Therapie, 55, 165-169.
- **Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005).** Antiinflammatory action of glucocorticoids – Newmechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711-1723.

- **S**

- **Sekli-Belaidi F., (2011),** Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin, Thèse de doctorat, université de Toulouse.
- **Sayre LM, Perry G, Smith MA. (2008).** Oxidative stress and neurotoxicity. Chem Res Toxicol. 21(1):172-88.
- **Suzuki K., Ito Y., Ochiai J., Kusuhara Y., Hashimoto S., Tokudome S., Kojima M., Wakai K., Tato Rocha RE., Cardenas V E., Herrero H E. Selenium:** the physiopathological and clinical implications. An.Med Interna, 1994, vol 11, p. 457-463.

- **Stentz F.B., Umpierrez G.E., Cuervo R., Kitabchi A E. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises.** Diabetes, 2004, vol 53, n°8, p. 2079-286.
- **Sabra, A., Netticadan, T. et Wijekoon C. (2021).** Grape bioactive molecules, and the potential health benefits in reducing the risk of heart diseases. Food Chemistry : X,12, 100149 : 1-13.
- **Sökmen1 B B, Aydın S. &Kınalıoğlu K. (2012).** Antioxidant and antibacterial properties of a lichen species Diploschistes scruposus(Schreb.) Norman. IUFS Journal of Biology 71(1), 43-51.
- **Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., & D'Archivio, M. (2007).** Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, 43(4), 394–405.
- **Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 45(4), 287–306.
- **Skoryk, M., & Horila, M. (2023).** Non-enzymatic antioxidants: Mechanisms of action and role in cellular protection against oxidative stress. Journal of Biological Research, 96(1), 45-53.
- **Sekour, M. (2012).** Analyse de la filière oléicole en Algérie : Diagnostic des vergers et évaluation de la production d'huile de l'Est et du Centre. (Thèse de Magister / Doctorat, Institut National Agronomique, Alger).
- **Stevens A, Lowe J, Young B. (2004).** Anatomie pathologique atlas the wheater. (éd. 4). Bruxelles-Belgique. De Boeck Supérieur: 10-25.
- **Singleton, V. L., Orthofer, R., &Lamuela-Raventós, R. M. 1999.** [14] Analysis of total phenols and otheroxidationsubstrates and antioxidants by means of folin ciocalteureagent. In Methods in enzymology (Vol. 299, pp. 152-178). Academicpress.
- **SIVARAJ, C., NIKHISHAA-SREE, R. P., ARUMUGAM, P et GAYATHRI, K. (2017).**

  Antiinflammatory, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Essential Oil Extracted

from

Salvia officinalis L. World Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.5, N°6, pp.257-263.

- **Sridevi, G., Sembulingam, K., Muhammed, I., Srividya, S., Prema, S. (2015).** Evaluation of in- vitro anti-inflammatory activity of Pergularia daemia. World J. Pharm. Res., 4(6), 1100-1108.
- **Shimizu, H., Kiyohara, Y., Kato, I., Kitazono, T., Tanizaki, Y.,Kubo, M., ... &Iida, M. 2004 .** Relationship between plasma glutathionelevels and cardiovasculardisease in a definedpopulation: the Hisayamastudy. Stroke, 35(9), 2072-2077.
- **Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J., & Isakson, P. (1997).** Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. In Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury 2 (pp. 167-170).

- **T**

- **Taïba, I., Boumahrat, M., Boulifa, A. (2017).** Evaluation de l'activité anti inflammatoire,

  analgésique, antioxydante et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne Salvia Officinalis.L. Mémoire de Master en Biologie spécialité : Toxicologie. Université Fréres Mentourie. Constantine. 2-14.
- **Tadashi U. (2006).** Antiaging food compositions containing collagen, and their manufacture. Patent written in Japanese, 7.

- **U**

- **ULLAH A., Abad K., & Ismail K. (2016).** Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise Review. Saudi Pharm J. 24(5): 547-553.
- **Urakawa, H., Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E. C., Murashima, S., Maruyama, N., ... & Adachi, Y. (2003).** Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(10), 4673-4676.

- **V**

- **Vandi, D., Nga, E. N., Betti, J. L., Loe, G. M. E., Ottou, P. B. M., Priso, R. J., Mpondo, E. M. (2016).** Contribution des populations des villes de Yaoundé et Douala à la

connaissance des plantes à tanins et à anthocyanes. Journal of Animal &Plant Sciences. 30 (3): 4797-4814

- **Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- **Visioli, F., & Galli, C. (1994).** Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. Life Sciences, 55(24), 1965-1971.
- **Van Praet, L., Elewaut, T., Elewaut, D., & Van den Bosch, F. (2016).** Inflammation chronique de l'intestin et rhumatismes inflammatoires : Caractéristiques cliniques et paracliniques. Revue du Rhumatisme Monographies, 83(4), 203-206.

- **W**

- **Weill, B., & Batteux, F. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
- **Wichtl, M. Et Anton, R., 2003.** Plantes thérapeutiques- Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2ème édition. Paris France : Tec&Doc. ISBN 2-7430-0267-0.
- **War, A.R., Paulraj, M.G., Ahmad, T., Buhroo, A.A., Hussain, B., Ignacimuthu, S., Sharma, H.C. (2018).** Mechanisms of Plant Defense against Insect Herbivores. Plant Signaling and Behavior. 7 (10): 1306-1320.

- **Y**

- **Yougbaré-Ziébrou, M. N., Ouédraogo, N., Lompo, M., Bationo, H., Yaro, B., Sawadogo, W. R., & Guissou, I. P. (2016).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de Saba senegalensis Pichon (Apocynaceae). Phytothérapie, 14(4), 213–219.
- **Yan, Z., Zhong, Y., Duan, Y., Chen, Q., Li, F. (2020).** Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits.Animal Nutrition. 6 (2): 115-123.
- **Yuhong, T., Miyake, J., & Wang, J. (2006).** Inhibitory effects of various plant extracts on the activity of \alpha-glucosidase. Journal of Food and Drug Analysis, 14(3), 273 278.

- **Z**

- **Zerargui, F., Boumerfeg, S., Charef, N., Baghiani, A., Djarmouni, M., Khennouf, S., ... & S Mubarak, M. (2015).** Antioxidant potentials and xanthine oxidase inhibitory

effect of two furanocoumarins isolated from Tamus communis L. Medicinal Chemistry, 11(5), 506-513.

- **Zohra, F. (2013).** Évaluation des propriétés antioxydantes de certains extraits végétaux et leurs sources alimentaires (Thèse de Doctorat). Université d'Alger.
- **Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family:** a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. Free Radic Biol Med. 2002; 33(3): 337-49