

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 اوت 1955 - سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOUT 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

**Evaluation des propriétés immunomodulatrices des
feuilles d'olivier (*Oléa europaea* L.) chez le lapin.**

Présenté Par : DOB Hiba, KECHICHED Soumia,
KHACHA Marwa & LAIDI Yasmina

Membre de Jury :

BENDJAMAA A.	MCA	Président	Université du 20 Août 1955 – Skikda.
DJERROU Z.	Pr	Promoteur	Université du 20 Août 1955 – Skikda.
BENDJEDID M.	MAA	Examinatrice	Université du 20 Août 1955 – Skikda.
AMRAOUI A.	Doctorant	Co-promoteur	Université du 20 Août 1955 – Skikda.

Année universitaire 2021/2022



Remerciement



Remerciement :

Avant tout, nous remercions **Allah** tout puissant qu'il nous a guidé tout au long de notre vie, qu'il nous a donné le courage et la patience pour passer tous les moments difficiles et qu'il nous a permis d'achever ce travail et de pouvoir le mettre entre vos mains aujourd'hui.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur Monsieur **Pr. DJERROU Zouhir** directeur de mémoire, pour son soutien, son attention, ses conseils prodigués, sa compétence scientifique, sa patience, ses qualités humaines, sa persévérance et la confiance qu'il nous a accordée dans la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude.

Merci au président du jury de soutenance **BENDJAMAA A** pour son temps qu'il nous a consacré pour nous et pour son implication.

Et Merci à l'examinatrice **BENDJEDID M** d'avoir accepté de faire partie du jury et de consacrer un peu de son temps pour juger la qualité de ce travail,

Nous remercions **Dr AMRAOUI A** pour ses aides, ses effets et orientations.

Enfin, nous remercions également toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.



Dédicace





Dédicace



A ceux qui m'ont donné sans rien en retour, à ceux qui m'ont encouragé et soutenue dans tous mes moments difficiles, à ceux qui m'ont aimé inconditionnellement, et à ceux qui ont été ma source d'espoir, à mes chers parents.

*A mon génial Papa « **Chabane** » pour tous ses aides et sacrifices, à croire en moi et mes capacités toujours, à ma magnifique maman « **Dounia Zed** » qu'était toujours là pour moi et pour me supporter.*

*A mes chères adorables sœurs **Asma, Amina, Selma** et **Hana**.*

*A **Asma** pour son support infini, à **Amina** pour tous ses aides,*

*A **Selma** qui m'a poussé en avant.*

*Et à **Hana** pour son soutien et encouragement durant toute ma vie.*

*A mon petit adorable neveu **Islem**.*

Et à ma grande mère pour toutes ses prières précieuses.

A tous mes amis qui ont été toujours là pour moi surtout les PCS.

*Sans oublier ma chère amie **Chiraz**.*



Hiba





Dédicace



*A mes très chers parents « **Brahim** » & « **Malika** »*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour vous. Ce travail est le fruit de vos sacrifices, et vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Que dieu vous apporte santé, bonheur et longue vie. JE VOUS AIME.

*A mes très chers frères « **Aymen** » & « **Akram** »*

Je leur souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, et de réussite. J'exprime ainsi mes sentiments de fraternité et d'amour. Qu'Allah vous protégé tous les deux.

*A mes **grands-parents** maternels et paternels
A toute **ma famille** grande et petite*

*A mon bien aimé ; l'autre partie de mon cœur « **S.A** »
Pour être toujours ici avec moi.*

*A ma meilleure amie ; une sœur d'une autre mère « **Mina** »
A mes adorables amies : « **DM₂R₂H** ».*



Marwa





Dédicace



À mon père « **Amar** » qui m'a donné son profond amour qui m'a toujours encouragé pour avancer en avant et accomplir mes études ; que dieu le garde et le protège.

C'est un honneur de me tenir devant vous et de partager mes précieux souvenirs de ma mère « **Meriem** ». Elle me manquera trop, mais sa mémoire vivra en nous pour toujours. Je t'aime tellement et tu me manqueras plus, aucun mot ne puisse l'exprimer.

Ma grande sœur « **Asma** » ou bien ma deuxième maman merci pour tout ce que tu m'as fait et merci aussi pour ton mari « **Lamine** » à tous.

« **Zineb** » pour l'amour qu'elle me réserve, je la souhaité une vie pleine du bonheur et succès.

A mes yeux « **Omar** » et « **Karim** » merci pour m'avoir toujours soutenu et merci pour tous nos bons moments.

Sans oublier ma petite sœur « **Maro** » pour être toujours là pour moi et à ma proche « **Abla** », je t'aime,

À mon soutien moral et ma source de joie et bonheur « **Walid** » pour son encouragement et aide.

A mes amis : « **Djihane, Hadjer, Hiba, Rofia, Roumaïssa et Warda** » au nom de l'amitié et à nos souvenirs inoubliables,

A tous les personnes qui j'aime dans ma famille

Boughlita et Laidi.



Yasmina



Dédicace



*Aux deux être les plus chères dans ma vie : **ma mère et mon père** qui ont éclairé mes jours et mes nuits avec les encouragements.*

*Ames frères «**Walid**» (mohamed) et «**Rabah**» qu'ils se sont sacrifiés pour je puisse faire mes études, à ce propos je leur présente mes sincères admirations et qu'ils trouvent ici le témoignage de ma grande reconnaissance.*

*A mes frères «**Yasser, Aissa et Salah**».*

*A ma sœur : «**Soria**» et son marie.*

*Ames sœurs : «**Sara**» et la petite de la maison «**Weam**».*

*Sans oublier : «**Aicha**», «**Karima**», «**Fatima**», «**Saliha**».*

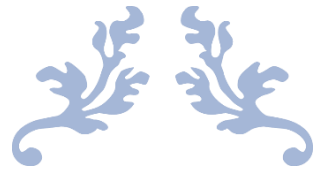
*A mes amis de la chambre universitaire 16 :
«**Chaima, Maroua, Ahlem, Yassmin et Youssra**».*

*A mes meilleurs amis : «**Meryy, Nedjla, Selwa, Hiba, Maro et Mina**».*



Soumia





Sommaire



Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1
1. Chapitre I: Présentation de la plante, <i>Oléa europaea</i> L.....	3
1.1 Histoire.....	3
1.2 Description et classification botanique.....	3
1.2.1 Description botanique.....	4
1.2.2 Classification botanique.....	4
1.3 Répartition géographique.....	4
1.3.1. Dans le monde.....	4
1.3.2. En Algérie.....	5
1.4 Composition et propriétés physico-chimiques.....	6
1.5 Utilisation traditionnelle.....	6
1.5.1. Domaine médicinal.....	6
1.5.2. Domaine alimentaire.....	7
1.6 Activités pharmacologiques.....	8
1.6.1 Activité antidiabétique.....	8
1.6.2 Activité antioxydante.....	8
1.6.3 Activité antihypertensive.....	9
1.6.4 Activité anti-inflammatoire.....	9
1.6.5 Activité antibactérienne.....	10
1.6.6 Activité anticancéreuse.....	11
1.6.7 Autres Activités.....	11
1.7. Toxicité.....	12
2. Chapitre II : Immunologie, immunomodulateurs, immunosuppresseurs.....	13
2.1. Brève histoire de l'immunologie.....	13
2.2. Système immunitaire.....	13
2.2.1. Immunité inné et spécifique.....	14
2.2.1.2. Immunité adaptative.....	14

2.2.2.	Concept immunologique	14
2.2.2.2.	Les cellules immunitaires	14
2.2.2.3.	Les substances plasmatiques solubles	15
2.2.3.	Déroulement de la réponse immunitaire	16
2.3.	Les immunomodulateurs	16
2.3.1.	Les immunostimulants	17
2.3.2.	Les immunosuppresseurs	18
2.4.	Prédnisolone.....	18
2.4.1	Mécanisme d'action	19
2.4.2	Indications thérapeutiques.....	20
2.4.3	Effets indésirables de prédnisolone.....	21
2.5.	Thérapie immunosuppressive, immunodépressive	22
2.6.	Activité immunomodulatrice des plantes.....	23
3.	Chapitre III : Matériel et méthodes	24
3.1.	Matériel.....	24
3.1.2	Modèle biologique.....	24
3.1.2.1	Classification de l'animal.....	25
3.1.2.2	Conditions d'élevage.....	25
3.1.3.	Médicament.....	26
3.1.4.	Instruments utilisés.....	26
3.2.	Méthode	26
3.2.2.	Protocole expérimental	27
3.2.3.	Etat clinique.....	28
3.2.4.	Analyses hémato-biochimiques.....	28
3.3.	Etude anatomopathologique.....	29
3.4.	Analyses statistiques	29
4.	Chapitre IV : Résultats et discussion	30
4.1.	Etat clinique des animaux	30
4.2.	Paramètres hématologiques	31
4.3.	Paramètres biochimiques	36
4.4.	Étude anatomopathologique.....	39
	Discussion.....	44
	Conclusion	47

Références Bibliographiques

Abstract

ملخص

Résumé

Liste des abréviations

°C : degré Celsius.

ACTH: Hormone Adreno-Cortico-Trope.

AFSSAPS : Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

AGMI : Acide Gras Monoinsaturé.

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé.

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique.

ANOVA: Analysis Of Variance.

ANSM: Agence national de sécurité du médicament.

ATPase: Adénosine Tri Phosphatase.

AU : Acide Urique.

Av J.C : Avant Jésus-Christ.

BCR : B Cell Receptor.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CRL : Contrôle.

DPPH : 1,1-DiPhényl-2-PicrylHydrazyle.

DTH: Delayed Type hypersensitivity.

E. coli: Escherichia coli.

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique.

EVOO: Extra Virgin Olive Oil.

Fig. : Figure.

FNS : Formule de la Numération Sanguine.

g : Gramme.

g/L : Gramme par Litre.

GR : Glucocorticoïde Receptor.

GRE : Glucocorticoïde Responsive Element.

IFN: Interféron.

IgD : Immunoglobuline D.

IgM : Immunoglobuline M.

IL-2 : Interleukine 2.

J : Jour.

K. pneumonie : *Klebsiella pneumonie*.

KM : Kilomètre

LBP: Lymphocyte B Plasmocyte.

LPS: Lipo-Poly-Saccharide.

LTc: Lymphocyte T Cytotoxique.

LTh: Lymphocyte T Helper.

M: Mètre.

mg: Milligramme.

mg/kg : Milligramme par Kilogramme.

ml: Millilitre.

MID: Mid cells.

Min: Minute.

mm: Millimètre.

NF-KB: Nuclear Factor -Kappa B.

NK: Cellule Natural Killer.

NS : Non significatif.

ORL: Otorhinolaryngologie.

PAMP : Moléculaire Associé aux Agents Pathogènes.

PH : Potentiel Hydrogène.

PHA : Phytohémagglutinine.

POE : Plante d'Olea Europaea.

PRED: Prédnisolone.

PRR: Pattern Recognition Receptor.

RPMI: Roswell Park Memorial Institute.

S. aureus : *Staphylococcus aureus*.

SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère.

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.

SOD: Super Oxyde Dismutase.

TCR: T Cell Receptor.

TGF: Transforming Growth Factor.

TGO: Glutamate Oxaloacétate Transaminase.

TGP: Glutamate Pyruvate Transaminase.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

μM : Micromètre.

Stat-3 : Facteur de transcription.

Liste des figures

Figure 01 : Arbre <i>d'oléa europaea</i> L.....	04
Figure 02 : Récolte des feuille d'olivier (a : l'arbre d'oléa europaea, b : feuilles récoltées).....	24
Figure 03 : Lapins domestiques de la race synthétique.	25
Figure 04 : Séchage des feuilles (a : séchage naturelle, b : autoclave utilisé, c : séchage automatique, d : feuilles sèches)	26
Figure 05 : Tamisage de la poudre d'oléa europaea	27
Figure 06 : Technique de gavage du lapin	28
Figure 07 : Variation du taux d'hématocrite chez les différents groupes	31
Figure 08 : Variation du taux des globules blancs chez les différents groupes.....	32
Figure 09 : Variation du taux des lymphocytes chez les différents groupes.....	33
Figure 10 : Variation du taux des granulocytes chez les différents groupes.....	34
Figure 11 : Variation du taux des MID chez les différents groupes	35
Figure 12 : Variation du taux de glycémie chez les différents groupes	36
Figure 13 : Variation du taux d'urée chez les différents groupes	37
Figure 14 : Variation du taux de TGO chez les différents groupes	38
Figure 15 : Variation du taux de TGP chez les différents groupes	39
Figure16 : Aspects extérieurs des différents organes des lapins (a: le foie, b: le cœur, c : les reins, d : les testicules, e : les surrénales)	39
Figure 17 : Variation du poids du foie chez les différents groupes	40
Figure 18 : Variation du poids du rein droit chez les différents groupes.....	41
Figure 19 : Variation du poids du rein gauche chez les différents groupes	41
Figure 20 : Variation du poids des testicules chez les différents groupes	42
Figure 21 : Variation du poids du surrénales chez les différents groupes	43

Liste des tableaux

Tableau I : Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteurs 06

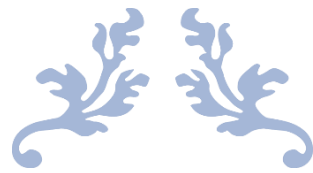
Tableau II : Quelques utilisations traditionnelles d'oléa europaea07

Tableau III : Indications thérapeutiques de prédnisolone20

Tableau IV : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité cellulaire.....22

Tableau V : Activités immunomodulatrices de quelque plantes23

Tableau VI : Variation de poids en (g) des lapins des différents groupes.....30



Introduction générale



Introduction générale

Depuis les temps les plus reculés l'homme a sélectionné les plantes alimentaires pour se nourrir, les plantes médicinales pour se soigner, et les plantes toxiques pour s'en servir comme poisons de flèche à la chasse ou à la guerre (**Hélène, 2013**).

Récemment l'homme s'intéresse beaucoup plus aux plantes médicinales et leur utilisation. Les plantes médicinales ou les plantes qui sont utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses, leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents. La phytothérapie est l'utilisation de ces plantes pour traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de végétaux, de parties ou de préparations à base des plantes (tisanes, infusions, gélules), maintenant cette discipline est plus répandue dans tout le monde et spécifiquement en Algérie.

La flore algérienne avec sa richesse et variété représente une large gamme des plantes aromatiques et médicinales dont la plupart existent à l'état spontané (**Amroun, 2018**).

La phytothérapie en Algérie a été utilisée depuis des milliers d'années grâce à sa situation géographique, son relief et sa grande variété de climats et de sols (**Duraffourd et al, 1997**).

Le genre *Olea europaea* L., ce dernier est largement distribué surtout dans le centre d'Algérie. Ce genre alimentaire était l'intérêt de plusieurs recherches grâce à sa richesse et diversité en métabolites secondaires qui ont des activités biologiques et pharmacologiques telles que l'activité antidiabétique, anti-inflammatoire, antibactérienne, anticancéreux, antioxydant, neuroprotectrice (**Diab et al, 2020**). L'huile d'olive a été connue depuis longtemps par ses valeurs nutritionnelles et médicinales, les recherches montrent qu'il a des propriétés anti-cancer, antidiabétique, diminue la pression artérielle, fortifie le système immunitaire, régule le cholestérol, lisse les cheveux et encore hydrate naturellement la peau (**Luaces et al, 2003**).

Les dernières études sont effectuées sur les feuilles d'olivier, ces études montrent la richesse de ces derniers en composants phénoliques, pouvoirs antioxydant, anticancéreux et antimicrobien qui les rendent très importants pour la santé (**Aouidi, 2012**).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité immunomodulatrice de l'espèce *Olea europaea* L. chez le lapin domestique.

Après une introduction générale, notre travail est divisé en deux parties :

La première partie est une synthèse bibliographique qui est composée de deux chapitres :

- Chapitre 1 : généralité sur la plante *Olea europaea* L.
- Chapitre 2 : Immunologie, immunomodulateur, immunosuppresseur

La deuxième partie une étude expérimentale qui comprend :

- Chapitre 3 : décrivant le matériel et les méthodes expérimentales utilisés.
- Chapitre 4 : les résultats obtenus et leurs discussions avec des études ultérieures.

Et enfin, une conclusion générale synthétise les principaux résultats obtenus.



Chapitre I : Présentation de la plante
Oléa europaea L.



I. Chapitre I : Présentation de la plante *Oléa europaea* L.

1.1 Histoire

L'olivier est un symbole traditionnel de l'abondance, gloire et paix, son feuillage branches était utilisé historiquement pour couronner les vainqueurs sur les jeux amicaux et les guerres. Les fruits d'olivier, son huile et ces feuilles ont une histoire riche sur la nutrition, la médecine et les cérémonies (**Soni et al, 2006**).

Elle est l'un des plus anciennes cultures de la région méditerranéenne où il a occupé depuis la préhistoire une place majeure dans la culture de cette région (**Blondel et al, 1995**).

Il existe deux théories se rapportant aux premiers cultivateurs de l'olivier certains mentionnent la Phénicie, d'autre la Crète, des amphores appelés pithoi, datant de 3500 av J.C (**Vladimir, 2008**).

Dans l'Afrique du nord, l'oléastre y existait probablement bien avant le XIIe millénaire. En Algérie, la culture de l'olivier remonte à la plus haute antiquité (**Abdessamed, 2017**).

1.2 Description et classification botanique

1.2.1 Description botanique

L'olivier est court et épais, généralement des arbres ou des arbustes à 10 m de hauteur. Son tronc possède un grand diamètre typiquement recourbé et tordu. Il a de nombreuses branches de roseau avec des rameaux opposés (**Hashmi et al, 2015**).

Ses feuilles sont dures, persistantes, simples entières lancéolées, coriaces, d'un vert kaki, sur le dessus, blanchâtre sur le dessous, à bord souvent révoleté ou réfléchi (**Lucienne, 2013**). L'inflorescence est une panicule, constituée de grappes longues et comporter de 10 à 40 fleurs. (**Loussert et Brousse, 1978**), d'après Ouksili (1983), ce nombre est un caractère variétal. Petites et d'un blanc jaune verdâtre. Les fleurs sont régulières, hermaphrodites avec une formule florale très simple : 4 sépales, 4 pétales, 2 étamines, 2 carpelles. (**Argenson et al, 1999**) Pour les fruits, olives, sont des drupes ovoïdes, vert puis noires à maturité, à noyau dur fusiforme (**Ghedira, 2008**).

1.2.2 Classification botanique

D'après Ghedira (2008), la classification botanique de l'olivier est:

- **Embranchement** : Magnoliophyta
- **Sous-embranchement** : Magnoliophytina
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Sous-classe** : Dialypétales
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : Oleaceae
- **Genre** : *Olea*
- **Espèce** : *Olea europaea* L.
- **Sous-espèce** : *O. europaea* subsp. *Europaea* var. *sylvestris*



Figure 01: Arbre d'*Oléa europaea* L.

O. europaea subsp. *Europaea* var. *europaea*

1.3 Répartition géographique

1.3.1. Dans le monde

Les oliviers sont normalement répartis dans les zones côtières du bassin méditerranéen oriental, les zones côtières contiguës du sud-est de l'Europe, le nord de l'Iran à l'extrémité sud de la mer Caspienne, l'Asie occidentale et l'Afrique du Nord (Ryan et al, 1998).

Oléa europaea L est cultivé surtout en : Espagne, Italie, Grèce, Turquie, France, Tunisie, Algérie et Croatie. Aujourd'hui si l'on trouve des plantations en Californie, Australie, Afrique du Sud, cette répartition géographique est influencée par des facteurs climatiques et pédologiques (Gaussorgues, 2009 ; Carrion, et al, 2010).

En Afrique, l'olivier est cultivé par ordre d'importance en Tunisie, Maroc, Algérie, Libye, Egypte, Afrique du Sud et Angola (Verdier, 2003).

1.3.2. En Algérie

D'après khoumeri 2009, l'olivier est principalement cultivé sur les zones côtières du pays à une distance de 8 à 100 km de la mer où il trouve les conditions favorables pour son

développement. Il occupait, en 2009, une superficie de 310 000 hectares, Les principaux et les plus anciens vergers oléicoles se trouvent dans les régions montagnardes et les collines recouvrant une surface de 195 000 hectares (**Abbas, 2019**).

Ainsi que dans les plaines occidentales du pays (Mascara, Sig, Relizane..) et dans les vallées comme la Soummam. Le verger oléicole algérien comprend une diversité variétale, selon les travaux réalisés par **Hauvill (1953)**, il existe 150 variétés d'olivier plus au moins cultivé plus des variétés introduites.

D'après **Boukhari (2014)**, les principales variétés en Algérie sont : Chemlal ; Sigoise ; Azeradj ; Limli et Bouchouk ; Rougette et Blanquette de Guelma ; Rougette de la Mitidja.

1.4 Composition et propriétés physico-chimiques

1.4.1 Composition chimique

La composition chimique des feuilles d'*Oléa europaea* varié selon plusieurs conditions comme l'origine, proportion des branches dans l'arbre, les conditions climatiques, la teneur en humidité et le degré de contamination avec la terre et des huiles. De plus, la teneur structurelle en carbohydrates et en azote des feuilles d'olivier dépend de facteurs tels que la variété de l'olivier, les conditions climatiques, l'année, la proportion de bois, etc (**Molina-Alcaide et al, 2008**).

L'huile d'olivier se caractérise par son parfum délicat et unique. Cet arôme très particulier est dû à toute une gamme de composants présents en très faibles quantité tels que les alcools, les composés polyphénoliques, la chlorophylle, les caroténoïdes, les stérols , les tocophérols et les flavonoïdes ,,etc. les tocophérols et les phénols ont un rôle dans la préservation de la qualité et la stabilité de l'huile durant des périodes prolongées , ils contribuent aussi à la qualité organoleptique (goût , saveur, valeur nutritive) (**Doveri et al,2007**) .L'huile d'olive vierge et particulièrement appréciée pour sa grande stabilité et sa teneur élevée en constituant tels que les acides gras monoinsaturés, et les composants phénoliques (**Bendini et al, 2006**). Les acides gras dominants sont les (AGMI) dont l'acide oléique et les acides gras polyinsaturés dont l'acide linoléique et l'acide linoléique (**Salas et al, 2000**).

Tableau I : Composition chimique global des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteurs (**Molina-Alcaide et al, 2008**).

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

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

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

nd : valeur non déterminée.

1.5 Utilisation traditionnelle

1.5.1. Domaine médicinal

D'après les études, ils ont montré que *Oléa europaea* a diverses utilités en domaine thérapeutique et médicinales, elle est utilisé comme hypotensive antibactérienne, antidiabétique, anti-inflammatoire....etc (**Hashmi et al, 2015**).

Toutes les parties de l'olivier sont utilisées : feuilles, rameaux, bois, fruits huile, (**Breton et al, 2012**) ils sont utilisés sous différentes formes, seuls ou parfois en combinaison avec d'autres herbes. Les feuilles ont été largement utilisées dans les remèdes traditionnels dans les pays européens et méditerranéens comme des extraits, des tisanes, et des poudres (**Wainstein et al, 2013**).

Tableau II : Quelques utilisations traditionnelles d'*Oléa europaea* L. (**Hashmi et al, 2015**).

L'infusion et la macération des feuilles et des fruits	Hypoglycémiant et hypotensives
La décoction et l'infusion des fruits et des feuilles	Antidiabétique
Huile d'olive avec le jus de citron	Traiter les calculs biliaires
Huile des graines	Pris par voix oral comme un laxatif
La décoction des feuilles et des fruits séchés	Traiter la diarrhée et les infections respiratoires et Urinaires
Huile d'olive	Prévenir la chute des cheveux
Extrait bouilli des feuilles fraîches	Traiter l'asthme
L'extrait bouilli de feuilles séchées	Traiter l'hypertension
L'extrait des feuilles en eau chaude	Diurétique
Huile d'olive	Appliqué sur les membres fracturés
L'infusion des feuilles	Antipyrétique
Les fruits d'olive	Des nettoyants pour la peau
L'infusion des feuilles	Un anti-inflammatoire tonique
La préparation des feuilles	Traité la goute
Les feuilles d' <i>Oléa europeae</i>	Antibactériennes
La décoction des feuilles	Antidiabétique, anti hypertenseur
Les fruits et les feuilles	Hémorroïdes et rhumatisme et vasodilatateurs
L'infusion des feuilles	Traiter les infections des yeux

1.5.2. Domaine alimentaire

Oléa europaea L. est largement étudiée pour son utilisation alimentaire (les fruits et l'huile sont des composants importants de l'alimentation quotidienne d'une grande partie de la population mondiale) (**Hansen et al, 1996**).

Oléa europaea L. est utilisée aussi dans le domaine de conservation des aliments surtout les viandes, selon **Aouidi (2012)**. Il a été montré l'effet préservatif des feuilles d'olivier contre les pathogènes et l'oxydation des lipides et de l'oxymyoglobine dans les viandes bovines hachées crues et cuites, aussi une augmentation de la date limite de conservation et une amélioration des propriétés technologiques des viandes bovines hachées.

L'huile d'olive grâce à sa teneur élevée en antioxydant divers (vitamine E, polyphénols.), il permet de réduire le stress oxydatif et permet de la formation des radicaux libres, molécules impliquées dans le processus de vieillissement, ainsi la consommation régulière de cette huile augment l'espérance de vie (**Montpellier, 2019**).

1.6 Activités pharmacologiques

1.6.1 Activité antidiabétique

Les feuilles d'olivier sont utilisées pour traiter l'hyperglycémie diabétique, l'hypertension, les maladies infectieuses, etc (**Pereira JA et al, 2006**).

L'activité antihyperglycémique a été accréditée par une augmentation de l'absorption de glucose dans les muscles squelettiques, une activité antioxydante, une inhibition de la gluconéogenèse hépatique et un effet insulino-mimétique (**Elberry et al, 2006**).

Komaki et al (2003), leurs découvertes suggèrent que lutéoléine et l'acide oléanolique ont un effet inhibiteur sur l'augmentation postprandial de la glycémie.

1.6.2 Activité antioxydante

Le stress oxydatif est impliqué dans la pathologie des maladies liées à l'oxydation telles que le cancer, la maladie cardiaque, l'athérosclérose et la polyarthrite rhumatoïde, et peut jouer un rôle dans les maladies neurodégénératives et les processus de vieillissement (**Ok-Hwan et al, 2010**).

Abdel-Sattar et al (2012), ont étudié l'activité antioxydante par l'exploration d'activité de piégeage du radical libre 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle. L'extrait de feuille d'olivier a réduit le radical à une diphényl-picryl-hydrazine de couleur jaune, ce qui confirme sa propriété antioxydante.

Fukumoto et Mazza (2000), invoquent l'activité pro-oxydante des polyphénols *in vitro*, seuls les polyphénols les plus réducteurs peuvent manifester cet effet en entrant dans des

cycles redox qui génèrent des espèces réactives de l'oxygène (Izza, 2020).

Gray et Dugan (1975), ont déterminé les activités antioxydantes *in vitro* des phénoliques individuels et combinés par capacité de piégeage des nitrites, activités de piégeage des radicaux super oxyde dismutase (SOD) et (DPPH). Ainsi, la feuille d'olivier a des avantages chimio-préventifs potentiels contre les principales maladies liées à l'oxydation et peut faire partie d'un régime en bonne santé (Ok-Hwan et al, 2010).

1.6.3 Activité antihypertensive

Les feuilles d'*Oléa europaea* L. sont utilisées depuis longtemps pour traiter l'hypertension comme elles ont des propriétés cardiovasculaires et anti-arythmique.

D'après Abdel-settar et al (2012), qui ont traité des animaux par l'extrait d'*Oléa europaea* pour une durée de 42 jours, ils ont trouvé qu'il y a une partielle réduction de L-N-nitroarginine methyl ester qui est un déclencheur de l'hypertension.

Susalit et al (2010), qui ont fait une étude comparative entre un médicament antihypertensif (Captopril) et l'effet d'extrait méthanolique des feuilles d'olivier, ils ont trouvé que cette extrait a un effet hypotenseur, avec une réduction significative remarquable de la pression artérielle systolique et diastolique après 8 semaines de traitement et son effet sur les individus hypertendus de stade 1 est comparable à autres qui sont soustraitemment avec le médicament qu'on a cité précédemment.

Somova et al (2004), ont trouvé que l'acide oléanolique et uvaol ont un effet vasodépresseur, et ils ont prescrit l'huile d'olive comme un remède naturel pour contrôler l'hypertension.

1.6.4 Activité anti-inflammatoire

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique des feuilles de l'olivier *in vivo* a été réalisée selon la méthode de Bhat (1997) via l'injection de 10 micro litres d'une solution de formol à 1% dans la zone plantaire de la patte arrière droite des rats Wistar. L'administration de l'extrait méthanolique des feuilles de l'olivier a diminué significativement le volume de l'œdème par rapport aux témoins négatifs (eau physiologique), qui a présenté un volume de gonflement important; et qu'il a pu réduire l'œdème de façon plus efficace que le médicament anti- inflammatoire «Diclofénac » (Benladjila et al, 2021).

Par le même principe, une autre expérience a été réalisée par **Lakache (2019)**, il a utilisé l'extrait méthanolique des feuilles d'*Oléa europaea* sur l'œdème des oreilles des souris, **El Halaoui et al (2010)**, ont testé l'utilisation d'huile essentielle d'*O.europaea* sur l'œdème des pattes des souris, les résultats confirment l'efficacité de l'activité anti-inflammatoire d'*O. europaea* qui est due à la présence des stéroïdes, triterpènes, polyphénols.

L'huile d'olive extra vierge "EVOO" a montré une activité anti-inflammatoire remarquable grâce à l'oléocanthal. Un composé présent dans l'EVOO qui a un profil étonnamment similaire à l'ibuprofène, un anti-inflammatoire synthétique (**Beauchamp, 2005**).

Sahranavard et al (2014), ont étudié à la fois les activités anti-inflammatoires et antinociceptives d'extraits aqueux et méthanoliques d'olives dégraissées. Les résultats ont montré que les deux extraits méthanolique et aqueux inhibaient la douleur induite dans la deuxième phase du test au formol à des doses de 600 mg/Kg et 450 mg/Kg, respectivement **Sahranavard et al (2014)**.

1.6.5 Activité antibactérienne

Pour évaluer l'activité antibactérienne d'*Oléa europaea*, certains auteurs ont préparé plusieurs milieux de cultures de différentes bactéries (*E.coli*, *S.aureus*, *K. pneumonia*,) avec un extrait aqueux des feuilles d'*Oléa europaea* L., ils ont remarqué que cet extrait montre une zone d'inhibition pour le développement de ces cultures bactériennes. L'effet antibactérien d'*Oléa europaea* est relié avec sa composition riche en polyphénols qui ont une activité antibactérienne, Lee & Lee ont montré que le mélange des polyphénols d'*Oléa europaea* L. a un grand effet antibactérien par rapport à l'utilisation d'un seul composant phénolique (**Yahia et al 2017**).

Une autre expérience a été réalisée par Douglas et Jeruto qui ont étudié l'activité antibactérienne d'extraits de feuilles d'*O. africana* contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, par la méthode de diffusion micTo- broth. Les souches ont été inhibées efficacement avec l'extrait au méthanol. Ces études supposent donc qu'*O. africana* pourrait être utilisée traditionnellement dans le traitement des symptômes d'infection et d'inflammation par des bactéries (**Douglas et al, 2016**).

Caturla et al, attestent que la feuille d'olivier a des activités contre certaines souches bactériennes. Les souches *Salmonella typhim*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus*

aureus, *Klebsiella pneumoniae*, et *Escherichia coli*, mises en présence d'extraits de feuilles n'ont pas pu se développer sur les milieux de culture (Vladimir, 2008).

1.6.6 Activité anticancéreuse

Les constituants d'*O. europaea* ont montré de très bonnes activités anticancéreuses sur divers types de cancers (Casaburi, 2013).

Juan et al. (2008) ont étudié les activités antiprolifératives et apoptotiques de l'érythrodiol chez l'homme cellules HT-29 du carcinome colorectal. Il a inhibé la croissance de la cellule sans aucune toxicité dans une gamme de concentration de 100 μ M dans les cellules d'adénocarcinome du côlon (Juan et al, 2008).

1.6.7 Autres Activités

-Une étude menée par Amabeoku et Bamuamba qui ont étudié l'extrait méthanolique de feuilles d'*O. africana* pour son activité anti-diarrhéique chez la souris. Des souris albinos ont reçu l'extrait méthanolique de la feuille. Il a été observé que cet extrait réduisait l'apparition de la diarrhée en diminuant notablement le nombre de souris atteintes de diarrhée. Cette étude a montré que l'extrait méthanolique de feuilles d'*O. africana* était capable d'antagoniser significativement la diarrhée, en exerçant éventuellement son activité en réduisant la motricité intestinale (Amabeoku et al, 2010).

-Guan et al, ont étudié l'effet de l'acide maslinique, un triterpénoïde isolé de feuilles d'olivier, sur la neuroprotection chez les rats diabétiques de type 2. La streptozotocine a été injectée pour induire la mort neuronale chez la souris. L'acide maslinique a montré une activité neuroprotectrice significative de manière dose-dépendante (Guan et al, 2010).

-Un extrait aqueux de feuille d'olivier administré à des rats pendant 14 jours a augmenté les niveaux de Triiodothyronine et réduit les niveaux circulants d'hormone stimulant la thyroïde, éventuellement via un mécanisme de rétroaction (Al-Qarawi et al, 2002).

-Ces effets antiallergiques sont attribués à l'influence des polyphénols sur la production de l'histamine. En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes, telles que l'Adénosine monophosphate cyclique (AMPC) phosphodiesterase et ATPase Ca²⁺-dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles (Carlo et al, 1999).

-**Homer et al (1992)**, ont signalé que l'eau extraite des branches terminales d'*O. europaea* ssp. *Africana* a inhibé les activités enzymatiques peptidase et glycosidase produites par les bactéries parodontopathiques *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides intermedius*, *Treponema denticola*.

1.7. Toxicité

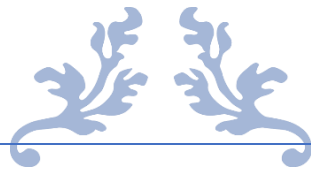
Plusieurs recherches ont été effectuées dans le but d'étudier la toxicité d'*Oléa europaea*, ces recherches ont montré généralement que cette plante n'a aucun signe de toxicité remarquable pour le moment.

Weiss et Fintelmann (2000), ont trouvé que *Oléa europaea* n'a pas véritablement un effet toxique pour l'instant, ils ont montré seulement quelques troubles gastriques occasionnels (**Valdenir, 2008**).

Une étude a été réalisée sur des souris albinos qui ont reçu un extrait aqueux d'*Oléa europaea*, pendant une période de 6 semaines.

Le résultat obtenu montre qu'avec une grande dose et à long terme on peut voir quelques effets indésirables aussi, tel qu'une altération et même si une nécrose tissulaire au niveau rénal et hépatique avec aussi une augmentation de taux de bilirubine sur les sujets étudiés, ces résultats obtenus nous informent qu'il faut utiliser l'extrait d'*Oléa europaea* avec une attention pour ne pas tomber dans ces cas (**Hashmi et al, 2015**).

Une étude sur la génotoxicité d'extrait aqueux d'*Oléa europaea* a montré que *Oléa europaea* n'a aucun effet nocif sur la génotoxicité, elle n'est pas capable de faire ni mutation ni changement de matériel génétique (**Clewell et al, 2016**).



Chapitre II : Immunologie,
Immunomodulateurs, Immunosuppresseurs



2. Chapitre II : Immunologie, immunomodulateurs, immunosuppresseurs

Afin de comprendre l'immunomodulation il faut comprendre c'est quoi l'immunologie et comment ça déroule la réponse immunitaire, l'immunologie est une science complexe connue depuis longtemps, et qui se manifeste par les différentes défenses exercée par le corps humain pour se protéger contre les maladies et les infections, elle est divisée en deux grands types qui sont l'immunité inné et l'immunité spécifique.

2.1. Brève histoire de l'immunologie

L'immunologie est une science relativement nouvelle. Son origine est attribuée à Edward Jenner qui a découvert en 1796 que la vaccine ou cow-pox, induit une protection contre la variole humaine, maladie souvent mortelle (**Bendiabdellah, 2011**).

Lorsqu'Edward Jenner introduit la vaccination, il ne savait encore rien sur l'agent ethnologique de l'immunologie. Au XIXe siècle, Robert Koch confirma que les maladies infectieuses sont causées par des microorganismes pathogènes, dont chacun est responsable d'une pathologie donnée (**Bendiabdellah, 2011**).

Au début des années 1900, Jules Bordet et Karl Landsteiner portent la discussion sur la notion de « spécificité immunologique ». Ils démontrent que le système immunitaire est capable de produire des anticorps spécifiques contre les produits chimiques synthétisés artificiellement, qui n'ont jamais existé à l'état naturel (**Bendiabdellah, 2011**).

Les années soixante sont considérées comme le début de l'époque moderne de l'immunologie. Rodney Porter et Gerald Edelman réussissent à élucider la structure des anticorps entre 1959 et 1961, et furent lauréats du prix Nobel de médecine en 1972 (**Bendiabdellah, 2011**).

Vers 1960, la communauté scientifique découvrait, grâce aux travaux de Jacques Miller, d'autres caractéristiques fondamentales des cellules immunitaires. En 1989, Charles Janeway propose un modèle selon lequel, ce serait l'immunité innée qui serait la véritable gardienne des clefs du déclenchement d'une réponse immunitaire (**Bendiabdellah, 2011**).

2.2. Système immunitaire

Le système immunitaire est un réseau complexe formé d'organes, tissus, cellules spécialisées et protéines (**Aichour, 2017**) ; qui font une équipe pour éliminer un ensemble infini

d'envahisseurs. Il remplit deux fonctions principales : la reconnaissance des substances étrangères et la réponse immunitaire (**Daoudi, 2016**).

Par rapport à la rapidité et spécificité ; l'immunité est divisée en deux parts : l'immunité innée et l'immunité adaptative (**Jacqueline et al, 2001**).

2.2.1. Immunité inné et spécifique

2.2.1.1. Immunité innée

Connue sous le nom d'immunité naturelle ou native. C'est la première ligne de défense contre les attaques internes et externes à la fois. C'est un mécanisme de défense indépendant, non spécifique, non mémorable et immédiat (quelque minutes/heures de rencontre avec l'antigène) (**Sujata et al, 2020**). Il comprend plusieurs éléments qui sont les barrières anatomiques (la peau, les muqueuses, la température, PH), l'inflammation, et ses cellules (**Besançon, 2017**).

2.2.1.2. Immunité adaptative

Appelée aussi immunité spécifique ou acquise. Elle est dépendante de l'antigène, plus lent et très spécifique ; peut générer la mémoire pour obtenir une réponse plus rapide, plus forte et efficace contre une exposition consécutive à l'antigène (**Sujata et al, 2020**).

Elle comprend deux composants principaux : Humoral (les lymphocytes B) et Cellulaire (les lymphocytes T) (**Aichour, 2017**).

2.2.2. Concept immunologique

2.2.2.1. Les organes lymphoïdes

- Moelle osseuse : responsable de la génération des cellules immunitaire. C'est le lieu de maturation du lymphocyte B (**Daoudi, 2016**).
- Thymus : centre de maturation des lymphocytes T (**Bilambri, 2015**).

2.2.2.2. Les cellules immunitaires

- Les macrophages : sont la forme mature des monocytes circulants ; l'un des types cellulaires les plus importants d'immunité innée ; jouent un rôle central dans le processus d'inflammation et de défense de l'organisme (**Besançon, 2017**).

- Les neutrophiles : sont des cellules phagocytaires possèdent la plus forte activité cytotoxique et antimicrobienne (**Habchi et al, 2015**).
- Les cellules dendritiques : sont des cellules présentatrices d'antigènes ; circulantes à l'état immature. Elles sont des phagocytaires et macropinocytaires à la fois (**Bilambri, 2015**).
- Les lymphocytes : sont des petits leucocytes présents dans les organes lymphoïdes et dans le sang. Selon l'origine et la différenciation ; ils sont distingués en deux types cellulaires : lymphocyte B et lymphocyte T (**Aichour, 2017**).
- Les lymphocytes B : 'B' pour (Bone marrow) le lieu où ils acquièrent leur maturation « moelle osseuse ». Ils ont un rôle de fabriquer des immunoglobulines « Les anticorps ». Les lymphocytes B matures (les plasmocytes 'LBP') expriment à leur surface des immunoglobulines IgM ou IgD ; qui jouent le rôle de récepteur d'antigène BCR (récepteur de la cellule B) (**Aichour, 2017**).
- Les lymphocytes T : 'T' pour Thymus leur site de différenciation. Ils existent deux types de lymphocyte T : les lymphocytes T auxiliaires de type CD4+ 'LTH' et les lymphocytes T cytotoxiques de types CD8+ 'LTC'. (**Aichour, 2017**). Ils ont des récepteurs spécifiques de l'antigène exprimés sur leur surface ; ce sont les TCR. (Récepteur de la cellule T) (**Bilambri, 2015**).
- Les cellules Natural killer : c'est la 3ème sous population des lymphocytes ; elles n'ont pas des récepteurs de surface (**Habchi et al, 2015**). Ce sont des lymphocytes cytotoxiques capables d'induire la lyse des cellules cibles par une cytotoxicité naturelle ou bien cytotoxicité dépendante des anticorps (**Aichour, 2017**).

2.2.2.3. Les substances plasmatiques solubles

- Les cytokines : ce sont des glycoprotéines solubles sécrétés par certaines sous populations de lymphocyte T et par les monocytes. Elles agissent à distance lors d'une réaction inflammatoire et permettent l'activation des cellules immunitaires (lymphocyte B, T et macrophage) (**Aichour, 2017**). Elles ont trois voies d'action : autocrine, paracrine et endocrine. Elles peuvent être classées en : interleukines, interférons, facteur de nécrose tumorale 'TNF', chimiokines, facteur de croissance de transformant 'TGF' (**Habchi et al, 2015**).

- Les anticorps : sont des molécules complexes de la famille des immunoglobulines. Fabriquées par les plasmocytes des lymphocytes B activés. Ils ont la fonction de la reconnaissance et la fixation spécifique aux antigènes **(Daoudi, 2016)**.

2.2.3. Déroulement de la réponse immunitaire

Lorsque les agents pathogènes envahissent le corps de l'hôte ; l'immunité innée est lancée en première ligne de défense. **(Daoudi, 2016)**. Les leucocytes (cellules dendritiques, neutrophiles et macrophages), par leur récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires « pattern recognition receptor 'PRR' », détectent et réagissent rapidement vis-à-vis d'un agent pathogène connus sous le nom de modèle moléculaire associé aux agents pathogènes 'PAMP'. La liaison PRR-PAMP déclenche la libération de la cytokine et provoque une réaction inflammatoire ; qui cause la destruction des cellules microbiennes. Les cellules Natural killer ont la capacité de poursuivre et tuer les agents pathogènes et les cellules malignes **(Sujata et al, 2020)**.

Quand la réponse innée devient inefficace pour l'élimination d'agent pathogène, la réponse adaptative prend sa place. Les cellules dendritiques capturent et présentent l'antigène, sous forme de peptide associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité 'CMH', aux lymphocytes T ; qui ont un TCR spécifique du peptide, ce qui permet leur activation, prolifération, et différenciation en LTH, LTC et LT mémoire **(Kouassi et al, 2003)**. Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent les cytokines qui permet l'activation des autres lymphocytes B et T ; et contrôlent la production des anticorps par les lymphocytes B, tandis que les lymphocytes T cytotoxiques tuent les cellules infectées par l'agent pathogène et les cellules tumorales **(Sujata et al, 2020)**.

La réponse anticorps a lieu dans le cortex superficiel du ganglion. Elle implique une réaction des centres germinatifs avec prolifération des cellules B et mutation somatique permettant une sélection des anticorps de haute affinité **(Kouassi et al, 2003)**.

2.3. Les immunomodulateurs

Le terme immunomodulation provient du mot latin « *immunis* » signifiant "exempt de" et de « *modulari* » qui signifie "mesurer en cadence" **(Beau, 2001)**.

L'immunomodulation est définie comme la manipulation du système immunitaire, soit par l'amélioration, soit par la suppression des réponses immunitaires. Elle peut être réalisée par différents agents, appelés immunomodulateurs (**Fan, 2017**).

Un immunomodulateur est une substance qui modifie l'activité du système immunitaire tantôt en le déprimant, tantôt en le stimulant selon les doses utilisées. Les immunomodulateurs peuvent être soit des produits naturels soit synthétisés par les méthodes de biotechnologie (**Beau, 2001**).

Les immunomodulateurs réagissent sur les éléments du système immunitaire sur différents niveaux d'action : ils induisent la différenciation des lymphocytes B et T , agissent sur la prolifération des lymphocytes B et T , ils stimulent la migration et le chimiotactisme des macrophages, agissent aussi sur la prolifération et l'activation des macrophages, induisent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T, l'activation direct ou indirect du complément (voie alterne) par la libération des corticoïdes ou des prostaglandines ils induisent aussi une légère activité pyrogénique (**Beau, 2001**).

2.3.1. Les immunostimulants

Un immunostimulant est une substance qui renforce la réponse immunitaire inné 'non-spécifique' il peut être une substance chimique, un médicament, un facteur de stress ou une action ; qui élève les mécanismes de défense immunologique non spécifique (**Anonyme 1**). Ces mécanismes sont liés à la fonction et l'efficacité des macrophages, système du complément, les granulocytes, les cellules Natural killer (NK), les lymphocytes et également à la production de molécules effectrices tels que les cytokines produites par les cellules activées (**Jayathirtha et al, 2004**).

Les immunostimulants interagissent avec des récepteurs spécifiques et des composants cellulaires de la réponse innée et adaptative pour la moduler, ils sont utilisés dans le cas d'immunité supprimée comme dans les maladies cancéreuses, le SIDA, SARS... etc. pour améliorer la résistance de l'hôte, on peut les classer en des immunostimulants spécifiques qui stimulent une réponse immunitaire à un type antigénique spécifique (par exemple les vaccins) tandis que les non spécifiques n'ont pas de spécificité antigénique et sont largement utilisés dans les infections chroniques, les maladies malignes, l'immunodéficience et les maladies auto-immunes (**Sujata et al, 2020**).

Les immunostimulants peuvent être regroupés sous différents agents en fonction de la source, tels que les préparations bactériennes, les polysaccharides, les extraits des plantes, les facteurs nutritionnels et les cytokines (**Anonyme 1**).

2.3.2. Les immunosuppresseurs

L'immunosuppression est la réduction de la capacité du système immunitaire à répondre efficacement aux antigènes étrangers, y compris les antigènes de surface sur les cellules tumorales. L'immunosuppression peut résulter de la destruction des cellules effectrices immunitaires ou du blocage des voies intracellulaires essentielles pour la reconnaissance de l'antigène ou d'autres éléments de la réponse immunitaire (**Rice, 2019**).

Certaines parties du système immunitaire ont des effets d'immunosuppresseurs sur d'autre partie du système immunitaire, et l'immunosuppression peut survenir en tant que réaction indésirable au traitement d'autre affection (**Permender et al, 2013**).

Les immunosuppresseurs sont des substances utilisées dans des situations où la réponse immunitaire est nuisible, telle que les allergies immédiates, les maladies auto-immunes et les réactions immunitaires d'hypersensibilité de type retardé (DTH), ils sont utilisés aussi pour contrôler les manifestations graves liées à la transplantation et le rejet de greffe (**Aichour, 2017**).

2.4. Prédnisolone

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui peuvent réduire la douleur, l'inflammation et dans certains cas la fièvre. Il existe deux principaux types d'anti-inflammatoires : les non stéroïdiens et les stéroïdiens (**Chennoufi, 2019**).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (prédnisone, prédnisolone, bêtaméthasone) sont des dérivés synthétiques des corticostéroïdes naturels hormones sécrétées par les glandes corticosurrénales (**Aichour, 2017**).

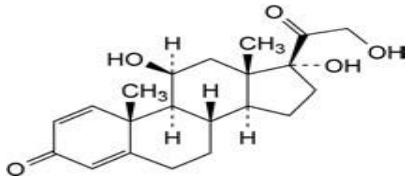
On distingue deux groupes de ces corticostéroïdes : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes sont des médicaments à la fois anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, agissant sur des multiples cibles moléculaires (**Anonyme 2**).

Il existe deux grandes classes de glucocorticoïdes : les glucocorticoïdes fluorés et les glucocorticoïdes non fluorés « ex : prédnisolone » (Solène, 2015).

Parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens les plus connus on a Prédnisolone qui est un glucocorticoïde non fluoré endogène

PREDNISOLONE (Prednisolonum), C₂₁H₂₈O₅ Mr 360.4



11 β ,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diène-3,20-dione.

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La prédnisolone présente le phénomène du polymorphisme (PHEUR, 2011).

2.4.1 Mécanisme d'action

Les corticoïdes sont des agonistes des 'glucocorticoïd receptors' appelés GR, Les récepteurs GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes, ces GR se présentent sous forme inactive dans le cytoplasme des cellules jusqu'à l'association avec son ligand (les glucocorticoïdes), les récepteurs GR agissent comme facteur de transcription ligand-dépendant. Ces GR subdivisent en trois domaines cela permettant à l'agoniste la modulation de l'expression des gènes cibles, la fraction libre de glucocorticoïde lipophile traverse la membrane pour se lier au GR, une fois dans le noyau l'homodimère se fixe sur une séquence spécifique de l'ADN « GRE » 'glucocorticoïdes responsive element' le récepteur GR joue alors le rôle de facteur de transcription, les GR stimulent la transcription de gène cible qui code pour des protéines déterminant l'action hormonale du glucocorticoïde. Le GR peut par exemple induire la synthèse de lipocortine qui provoquera un effet anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2, mais aussi induire la répression de

gènes codant pour l'ACTH. Ce mécanisme est responsable du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol (Solène, 2015).

2.4.2 Indications thérapeutiques

Prédnisolone « comprimé ordiospersible » est indiqué dans les cas suivants :

Tableau III : Indications thérapeutiques de prédnisolone (AFSSAPS, 2011).

Dermatologiques	Dermatoses bulleuses auto-immune sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse
Digestives	Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn
Endocrinologiques	thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère
Hématologiques	Anémies hémolytiques auto-immune, érythroblastopénies chroniques immunologique sévère
Infectieuses	Pneumopathie à pneumocystose carinii avec hypoxie sévère, péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital
Orl	Polypose nasosinusienne, rhinites allergiques saisonnières en cure courte, certaines otites sévères
Respiratoires	Sarcoïdose évolutive, asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec de traitement par voie inhalée à forte dose, exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave
Neurologiques	Myasthénie, œdème cérébral de cause tumoral, polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire
Néphrologiques	Sarcoïdose granulomateuse intrarénale, vascularites à l'atteinte rénale, glomérulonéphrites extra-capillaires primitives
Transplantation d'organe et des CMH allogéniques	Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe, prophylaxie ou traitement de la réaction de greffon contre l'hôte

2.4.3 Effets indésirables de prédnisolone

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois, parmi ces effets indésirables on peut citer :

- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes).
- Troubles rénaux : crise rénale sclérodermique.
- Troubles cardiaques : cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés bradycardie.
- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive, Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

Avec quelques troubles neuropsychiques, oculaires, digestifs et musculo-squelettiques (ANSM, 2021).

2.4.4 Effet immunosuppresseur

L'activité immunosuppressive de glucocorticoïdes (prédnisolone) s'exerce sur les cellules dendritiques (présentation de l'antigène) et les lymphocytes T (inhibition de l'expression de gènes de différentes cytokines « Il-2, Il-6, IFN γ , TNF α ») les glucocorticoïdes n'inhibent pas l'activité cytotoxique des lymphocytes T mais à forte dose et avec des posologies plus élevées, ils peuvent induire une leucocytose et une lymphopénie réversible en modifiant la circulation des lymphocytes (**Anonyme 2**).

Leur effet immunosuppresseur induit une diminution du nombre de lymphocytes T circulants, la production, la prolifération et les fonctions des lymphocytes T helpers suppresseurs et cytotoxiques. Il induit aussi une inhibition de la présentation de l'antigène, une baisse de l'activité bactéricide des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages), un blocage de la libération d'histamine par les mastocytes et une

augmentation de sa dégradation grâce à la synthèse d'une histaminase ; l'histamine jouant un rôle majeur dans l'asthme et un grand nombre de maladies allergiques (Solène, 2015).

Un traitement prolongé par un glucocorticoïde (d'une durée supérieure à 15 J) diminue les fonctions immunitaires cellulaires, c'est-à-dire l'immunité non spécifique médiée par les lymphocytes T. En revanche les taux d'anticorps synthétisés par les lymphocytes B (immunité humorale spécifique) sont peu modifiés (Solène, 2015).

Tableau IV : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité cellulaire (Netzer, 2010).

Mécanisme d'action	Conséquences biologiques
Effets immunosuppresseurs	
Diminution de l'expression des molécules de CMH II	Diminution de l'antigénécité des protéines
Inhibition de la production d'IL-2	Diminution de la prolifération lymphocytaire
Effets pro-apoptotiques	
Induction de gènes de mort cellulaire ou répression de facteurs indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

2.5. Thérapie immunosuppressive, immunodépressive

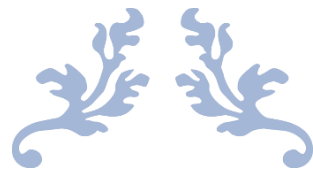
L'activité immunodépressive de glucocorticoïdes est utilisée en médecine humaine dans la prévention des rejets de greffe et peut être utile dans de nombreuses maladies liées à un dysfonctionnement immunitaire. A contrario, une corticothérapie peut se révéler néfaste sur l'apparition ou l'aggravation d'événements infectieux (Grangeasse et al, 2008). Elle est utilisée dans le cas des maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, sclérose en plaques, thyroïdites auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune...). Les réactions allergiques sévères : œdème de Quincke, urticaire géant, choc anaphylactique en relai de l'adrénaline. La prévention et le traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte (le traitement immunosuppresseur des transplantés d'organes). Les rhinites saisonnières allergiques (corticoïdes par voie nasale à effet retard). Les conjonctivites et kératites (collyres). L'eczéma, le psoriasis (dermocorticoïdes) (ANSM, 1998).

2.6. Activité immunomodulatrice des plantes

Habchi et Maaizia (2015) ont fait une monographie sur les effets immunomodulateurs de quelques plantes médicinales connues par leurs propriétés thérapeutiques (immunologiques) (Habchi et al, 2015).

Tableau V : Activités immunomodulatrice de quelques plantes.

Les plantes	Effet immunodépressive	Effet immunostimulant
<i>Allium sativum</i>	<p>- Le disulfure et le trisulfure de diallyle inhibe efficacement l'activation de NF-kappa B induit par LPS.</p> <p>-L'extrait d'ail (0.1-10 µg/ml) inhibe la production L'IL-2, IL-12, TNF-α et IFN-γ.</p>	<p>- La fraction protéique de l'extrait d'ail sur une période prolongée améliore la cytotoxicité des macrophages vis-à-vis les cellules tumorales.</p> <p>-Les extraits d'ail à diverses doses augmentent de façon significative le nombre de lymphocytes.</p>
<i>Echinacea purpurea</i>	<p>-L'extrait alcoolique d'échinacée inhibe la production de TNF-α.</p> <p>-Les alkylamides des feuilles de l'échinacée diminuent l'expression du CMH-II sur les cellules dendritiques,</p>	<p>-L'administration alimentaire quotidienne d'extrait des racines a entraîné des augmentations significatives de cellules NK,</p> <p>-Elle est responsable d'une augmentation de sécrétion de cytokines impliqué par les macrophages et la sécrétion d'IL-12 est augmentée par les polysaccharides.</p>
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	<p>-La glycyrrhizine de la réglisse réduit l'activité de NFκB et STAT-3 dans un modèle d'inflammation aiguë.</p> <p>-La liquiritigénine et l'acide glycyrrhétinique inhibent la production d'IgE, ce qui limite la dégranulation des mastocytes à l'origine de la réaction anaphylactique cutanée.</p>	<p>-Les polysaccharides de la réglisse augmentent la synthèse d'IL-1 par les macrophages et la sécrétion d'IFN-γ par les cellules NK.</p> <p>- Elle a montré des effets immunostimulants en augmentant la production des lymphocytes Périphériques</p>



Chapitre III : Matériel et méthode



3. Chapitre III : Matériel et méthode

L'objectif de notre travail est d'évaluer les propriétés immunomodulatrices des feuilles d'*Olea europaea* L. chez les lapins.

Cette étude expérimentale a été réalisée au niveau de l'animalerie du département des sciences de la nature et de la vie de l'université du 20 Août 1955 Skikda.

3.1. Matériel

3.1.1. Matériel végétal

Une quantité de 1500 g des feuilles d'olivier de la variété Rougette a été récoltée à la région de Sidi Mezghiche wilaya de Skikda durant la 1^{ère} moitié du mois de février 2022. La récolte a été effectuée sur 15 arbres de la même variété dans le même site.



Figure 02 : Récolte des feuilles d'olivier (a : l'arbre d'*oléa europaea*, b : feuilles récoltées).

3.1.2 Modèle biologique

L'expérience a été réalisée sur 20 lapins domestiques (*Oryctolagus cuniculus*.L) de la race synthétique (males, adultes, et en bonne santé) ayant un poids variant entre 1.6 kg et 2 kg au début de l'expérimentation, ils ont été ramenés par un fournisseur local privé de la région de Hamma Bouziane Constantine.

3.1.2.1 Classification de l'animal

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

3.1.2.2 Conditions d'élevage

Les lapins sont placés dans des cages séparées, 5 lapins par cage sur une litière en sciure de bois avec changement de cette dernière une fois chaque 2 jours et avec un nettoyage complet de l'endroit.

Ils sont maintenus dans des conditions convenables avec une température ambiante environ 20°C et un cycle naturel de lumière/obscurité et une aération quotidienne.

Les lapins sont alimentés par un régime alimentaire standard à base des petits granules avec un accès libre à l'eau de boisson.



Figure 03: Lapins domestiques de la race synthétique.

3.1.3. Médicament

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

3.1.4. Instruments utilisés

Sondes gastriques, seringues (2.5/ 5 / 10), flacons, balance de précision + balance de cuisine, thermomètre rectale + thermomètre ambiant, tubes d'analyses EDTA, tubes d'analyses HEPARINE, alcool, Coton, aiguille vacutainer 25mm 8/10 21G, trousse de dissection.

3.2. Méthode

3.2.1. Préparation de l'extrait d'*Oléa europaea* L.

Après l'étape de récolte, les feuilles d'olivier ont été lavées par l'utilisation d'eau du robinet, après leurs séparations des parties aériennes de la plante.

Ces feuilles ont été laissées sécher à l'ombre à une température ambiante dans un endroit bien aéré, pendant une période de 15 jours. Cette opération de séchage a été achevée par l'utilisation d'un autoclave pendant 48 h à une température variant entre 38 à 40 °C.



Figure 04 : Séchage des feuilles (a : séchage naturelle, b : autoclave utilisé, c : séchage automatique, d : feuilles sèches).

Les feuilles sèches ont été broyées à l'aide d'un moulin électronique. La poudre obtenue est ensuite tamisée et conservée dans des boîtes sèches et stériles et à l'abri d'humidité et de la lumière jusqu'à son usage.

L'extrait aqueux de cette plante a été préparé en mélangeant une quantité de 50g de la poudre fine dans 500 ml d'eau distillée sous agitation manuelle légère à une température ambiante pendant 30 secondes.



Figure 05: Tamisage de la poudre d'*oléa europaea*.

3.2.2. Protocol expérimental

Avant le début d'expérience, les lapins ont été habitués dans les conditions d'animalerie pendant une période d'adaptation de 10 jours. Ils ont été divisés en quatre groupes, chaque groupe contient 5 lapins.

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



Figure 06: Technique de gavage du lapin.

L'extrait aqueux d'*Oléa europaea* L. et prédnisolone ont été administrés aux lapins par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique (6/7jrs) pendant une période de 21 jours.

Les deux solutions sont préparées quotidiennement juste avant l'administration aux lapins.

3.2.3. Etat clinique

Pendant toute la durée d'expérimentation (21jours), l'état clinique des lapins a été contrôlé par la mesure de la température rectale, fréquence cardiaque et respiratoire et la prise de poids une fois par semaine de façon régulière, avec l'observation quotidienne d'autres signes cliniques (appétit, abreuvement, comportement de l'animal, état du muqueuses, urines, déjections etc.).

3.2.4. Analyses hémato-biochimiques

Après 21 jours de traitement, un prélèvement sanguin a été effectué au niveau de la veine marginale de l'oreille pour les quatre groupes, après une période de jeun de 16 heures.

Deux types de tubes d'essais ont été utilisés :

- Tube EDTA : le sang prélevé sur ces tubes est utilisé pour le dosage des paramètres hématologique (l'hématocrite, globules blancs, lymphocytes, granulocytes, les cellules moyennes (MID)).
- Tube HEPARINE : le sang prélevé sur ces tubes est utilisé après centrifugation à 4000 tours pendant 10 minutes pour le dosage des paramètres biochimiques (glycémie, urée, glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), glutamate-pyruvate-transaminase (TGP)).

3.3. Etude anatomopathologique

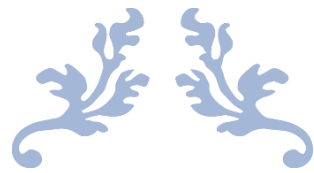
Après abattage des animaux à la fin de l'expérimentation, ces derniers ont été mis à une dissection dont le but est d'examiner leurs organes internes (cœur, poumons, foie, reins, rate, surrénales, testicules).

Ces organes ont été prélevés et pesés immédiatement, ils ont été soumis à un examen macroscopique d'ordre qualitatif et quantitatif qui comporte l'observation externe des organes, leurs couleurs, leurs consistances et leurs textures.

3.4. Analyses statistiques

Les données obtenues à partir des mesures de poids corporelle, et celle des différents organes, des mesures de la fréquence cardiaque, respiratoire et températures, ainsi que les analyses biochimiques et hématologiques ont été exprimées en moyenne et écart type, tous ces analyses statistiques ont été effectuées avec l'utilisation de test ANOVA pour la comparaison entre les différents groupes.

Le niveau de signification a été fixé à 0.05. Cette étude a été effectuée en utilisant le logiciel « Origine version 6 ».



Chapitre IV : Résultats et discussion



4. Chapitre IV : Résultats et discussion

4.1. Etat clinique des animaux

Pendant toute la période d'expérimentation, aucune mortalité n'a été enregistrée. Les résultats des mesures de la température, fréquence cardiaque et respiratoire n'ont montré aucune différence significative chez les différents groupes des lapins.

Ils ont enregistré une moyenne de {37.2-38°C} pour la température, une moyenne de {96-103} pour la fréquence cardiaque et une moyenne de {100-104} pour la fréquence respiratoire.

Les résultats statistiques des poids des lapins (**Tableau VI**), n'ont montré aucune différence significative entre les différents groupes.

Le poids corporel a évolué de façon progressive dans les deux groupes témoins (CRL, POE) avec un gain de poids 413.25, 308 respectivement.

Le groupe PRED a évolué de façon progressive pendant les deux premières semaines, et il a reconnu une légère perturbation dans la dernière semaine.

Le groupe PRED+POE a évolué de façon progressive pendant les deux premières semaines avec une petite stagnation remarqué dans la dernière semaine.

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

Groupe	J 01	J 07	J 14	J 21
CRL	1817,75±285,027	1923,75±306,828	2063,75±291,124	2231±316,648
POE	1934 ±289,799	2025,6±245,907	2152,8±183,288	2242±172,525
PRED	1689,2±308,765	1821,8±357,860	1840,8±378,404	1837,8±334,185
PRED+POE	1790,8±290,159	1908,8±278,402	1973,4±240,026	1984,2±194,808

CRL : témoin négatif, groupe n'a reçu aucun traitement.

POE : témoin positif, groupe traité par la poudre d'*Oléa europaea* L.

PRED : groupe traité par prédnisolone.

PRED+POE : groupe traité par la poudre d'*Oléa europaea* L. et prédnisolone.

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

4.2. Paramètres hématologiques

4.2.1. Taux d'hématocrite

Les résultats présentés (**Fig. 07**) montrent une différenciation non significative du taux d'hématocrite chez le groupe PRED+POE comparativement au PRED et au témoin positif et au témoin négatif ($P > 0.05$). Ils indiquent aussi une augmentation significative ($P < 0.05$) chez le témoin positif par rapport au témoin négatif.

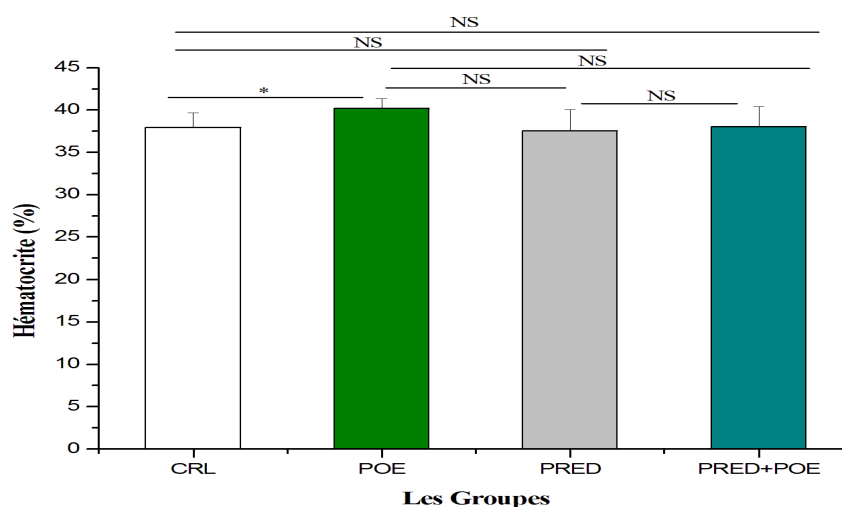


Figure 07 : Variation du taux d'hématocrite chez les différents groupes.

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

4.2.2. Taux de globules blancs

Les résultats présentés (**Fig.08**) montrent une augmentation non significative de taux des globules blancs chez le témoin positif comparativement au témoin négatif, et une diminution significative chez les deux groupes traités (PRED, PRED+POE) par rapport aux groupes CRL et POE. Le groupe PRED+POE a enregistré une augmentation significative comparativement au groupe PRED.

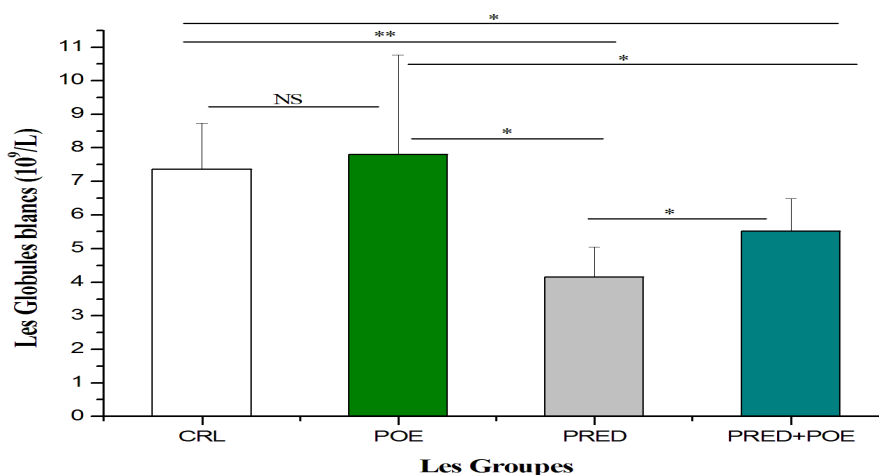


Figure 08 : Variation du taux des globules blancs chez les différents groupes.

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

4.2.3. Taux des lymphocytes

Les résultats présentés (**Fig.09**) indiquent une différence non significative du taux des lymphocytes chez le témoin positif comparativement au témoin négatif, et une diminution significative chez les deux groupes traités (PRED, PRED+POE) par rapport aux groupes témoins (CRL, POE). Le groupe PRED+POE a enregistré aussi une augmentation non significative par rapport au groupe PRED.

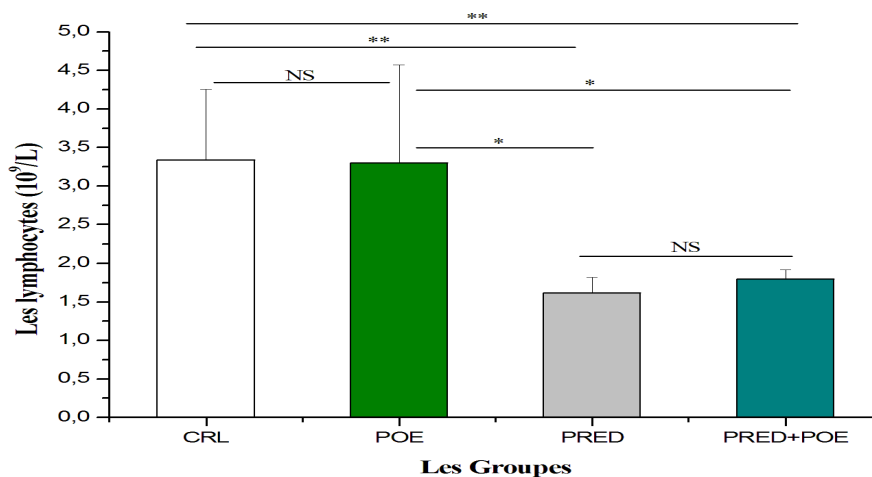


Figure 09 : Variation du taux des lymphocytes chez les différents groupes.

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

4.2.4. Taux des granulocytes

Les résultats présentés (**Fig.10**) montrent une augmentation significative du taux des granulocytes chez le témoin positif par rapport au témoin négatif. Ils indiquent une diminution non significative chez le groupe traité PRED comparativement au témoin négatif et une diminution significative par rapport au témoin positif. Une augmentation significative a été observée chez le groupe traité PRED+POE par rapport au groupe traité PRED et une augmentation non significative par rapport au témoin négatif.

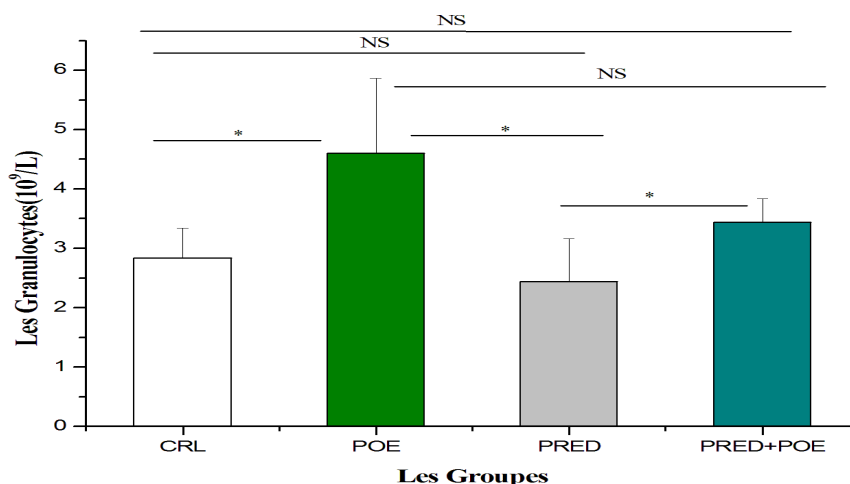


Figure 10 : Variation du taux des granulocytes chez les différents groupes.

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

4.2.5. Taux des MID

Les résultats présentés (**Fig.11**) montrent une augmentation non significative du taux des MID chez le témoin positif par rapport au témoin négatif. Ils indiquent une diminution significative chez le groupe traité PRED comparativement aux deux témoins positif POE et négatif CRL et une augmentation très hautement significative chez le groupe traité PRED+POE par rapport au groupe traité PRED.

Le groupe traité PRED+POE a enregistré une différence non significative comparativement au témoin négatif et une diminution non significative par rapport au témoin positive.

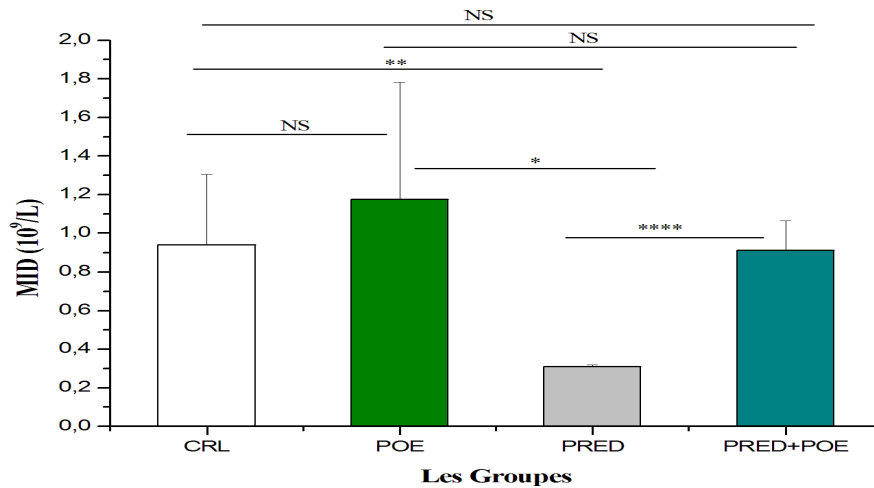


Figure 11 : Variation du taux des MID chez les différents groupes.

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

4.3. Paramètres biochimiques

4.3.1. Glycémie

Les résultats présentés (**Fig.12**) montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant la glycémie dans tous les différents groupes.

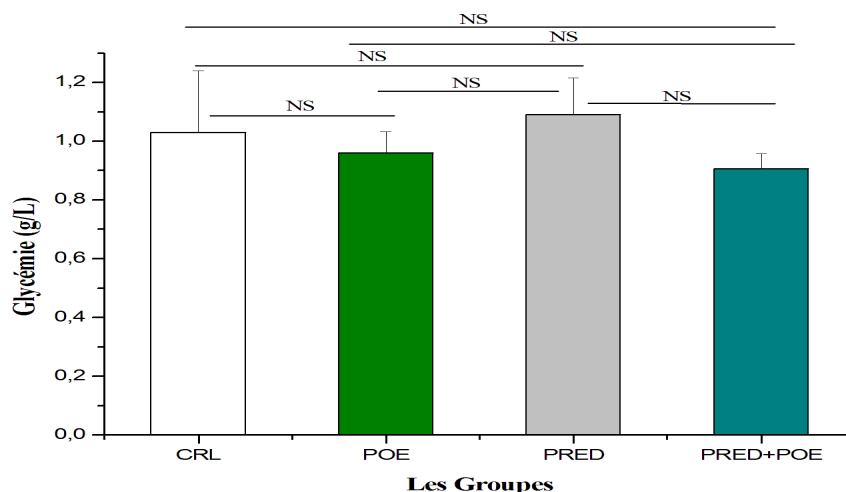


Figure 12 : Variation du taux de glycémie chez les différents groupes.

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

4.3.2. L'urée

Les résultats (**Fig. 13**) montrent une augmentation significative du taux de l'urée chez le témoin positif par rapport au négatif, ils indiquent une diminution non significative chez le groupe PRED par rapport au témoin positif POE, et une augmentation non significative par rapport au témoin négatif CRL, le groupe PRED+POE a enregistré une augmentation non significative par rapport au groupe PRED, mais significative comparativement au CRL, et une diminution non significative par rapport au POE.

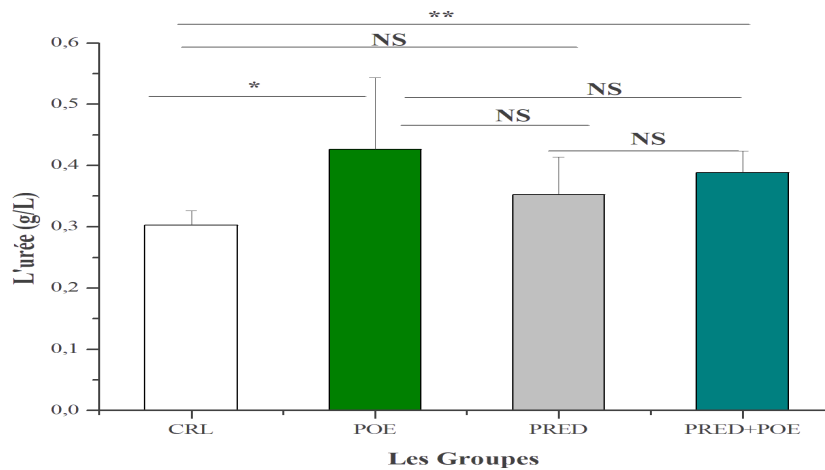


Figure 13 : Variation du taux d'urée chez les différents groupes.

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

4.3.3. Taux de glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO)

Les résultats présentés (**Fig. 14**) montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant le taux de TGO entre les différents groupes.

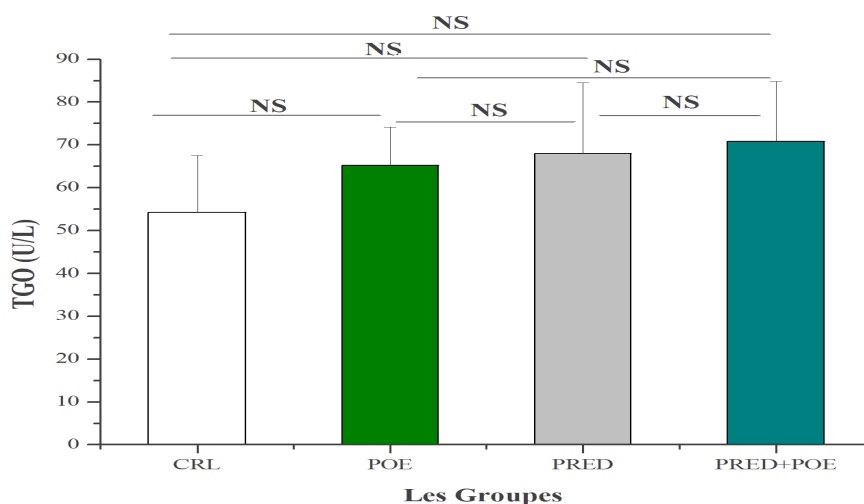


Figure 14 : Variation du taux de TGO chez les différents groupes.

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

4.3.4. Taux de glutamate-pyruvate-transaminase (TGP)

Les résultats présentés (**Fig. 15**) montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant le taux de TGP entre les différents groupes.

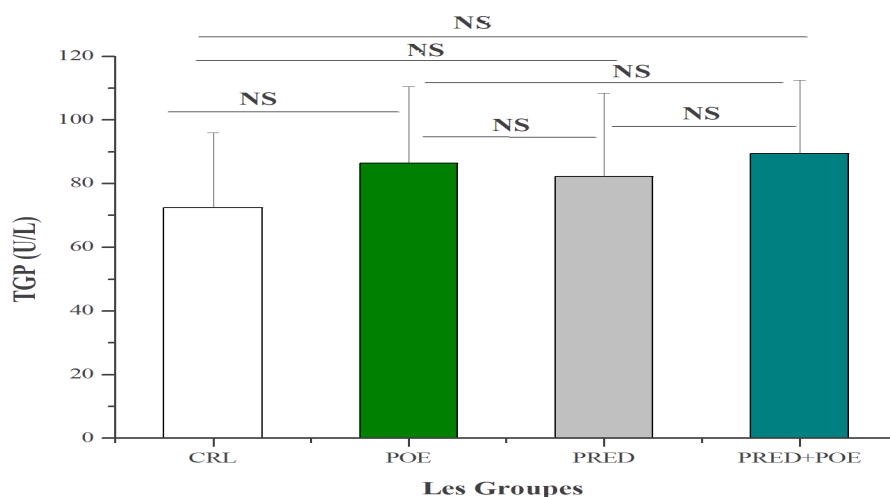


Figure 15 : Variation du taux de TGP chez les différents groupes.

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

4.4. Étude anatomopathologique

L'aspect général des organes (couleur, consistance) des lapins des différents groupes (**Fig.16**) a été généralement normal avec absence des anomalies macroscopiques, ainsi que leurs poids ont été dans les normes. Les figures ci-dessous (17, 18, 19, 20, 21) représentent les résultats du poids de différents organes (foie, reins « gauche et droit », testicules et surrénales) pour chaque groupe.

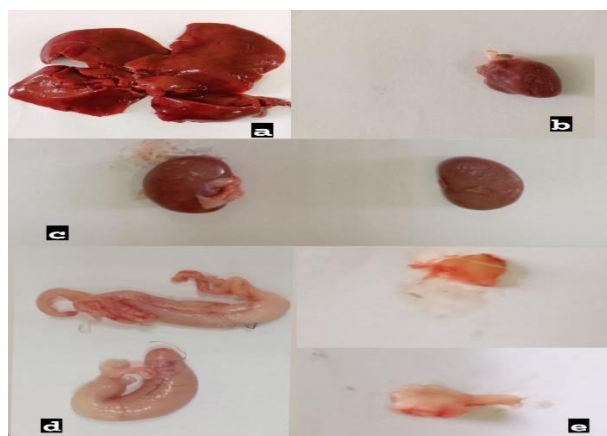


Figure16 : Aspects extérieurs des différents organes d'un lapin du groupe témoin (**a**: le foie, **b**: le cœur, **c** : les reins, **d** : les testicules, **e** : les surrénales).

4.4.1. Le foie

Les résultats présentés (**Fig.17**) montrent qu'il n'y a aucune différence significative concernant le poids du foie des différents groupes.

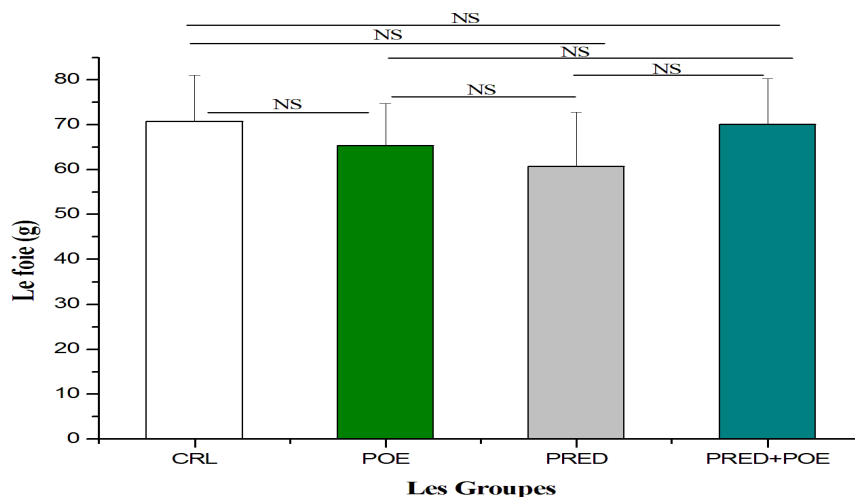


Figure 17 : Variation du poids du foie chez les différents groupes.

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

4.4.2. Les deux reins

Les résultats présentés (**Fig.18**) montrent une différence non significative du poids du rein droit chez le groupe POE par rapport au CRL. Et une diminution non significative chez le groupe PRED par rapport aux deux témoins (CRL, POE), le groupe PRED+POE a enregistré une diminution non significative par rapport au groupe PRED, et une diminution significative par rapport au témoin positif et négatif.

Les résultats présentés (**Fig.19**) montrent une différence non significative du poids de rein gauche chez le témoin négatif par rapport au témoin positif. Ils indiquent aussi une diminution non significative chez le groupe PRED comparativement aux deux témoins (CRL, POE), ils montrent aussi une diminution significative chez le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED et au témoin négatif et une diminution non significative par rapport au témoin positif.

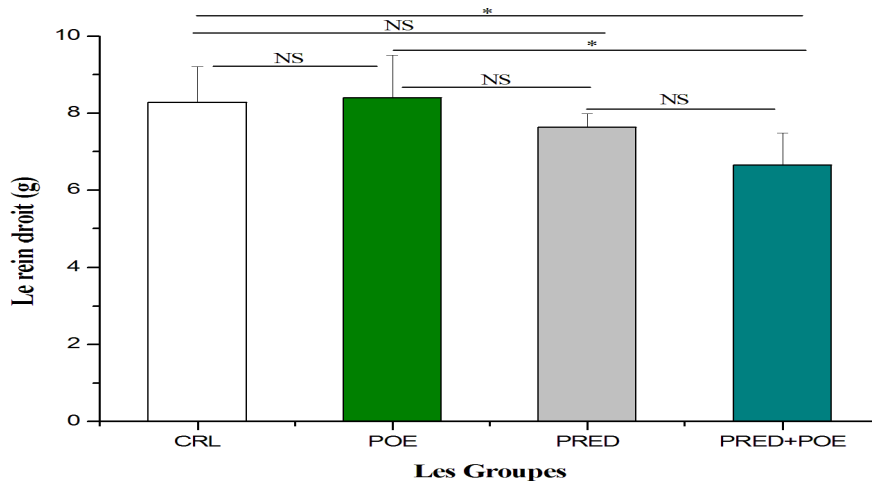


Figure 18: Variation du poids du rein droit chez les différents groupes.

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

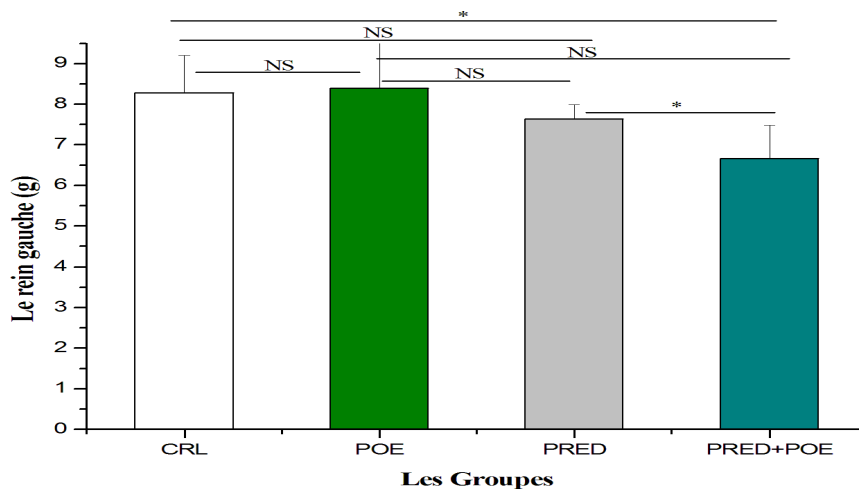


Figure 19 : Variation du poids du rein gauche chez les différents groupes.

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

4.4.3. Les testicules

Les résultats présentés (**Fig.20**) montrent une différence non significative du poids des testicules entre le témoin négatif et positif. Ils indiquent une diminution significative chez le groupe PRED comparativement aux deux témoins (CRL, POE), ils montrent aussi une diminution significative chez le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED et les deux témoins (CRL, POE).

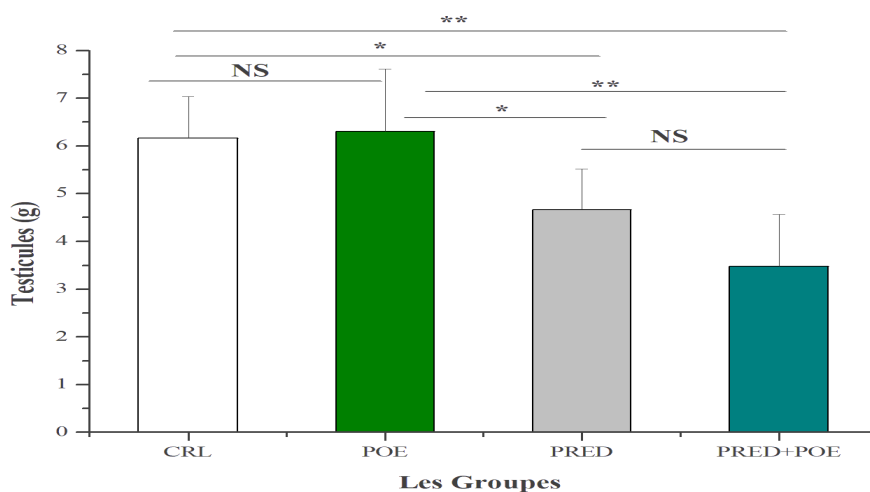


Figure 20 : Variation du poids des testicules chez les différents groupes.

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

4.4.4. Les surrénales

Les résultats présentés (**Fig.21**) montrent une augmentation non significative du poids des surrénales chez le POE comparativement au CRL. Ils indiquent une diminution significative chez le groupe PRED par rapport aux deux témoins (CRL, POE) et ils montrent aussi une augmentation non significative chez le groupe PRED+POE par rapport au groupe PRED et une diminution non significative par rapport aux deux témoins (CRL, POE).

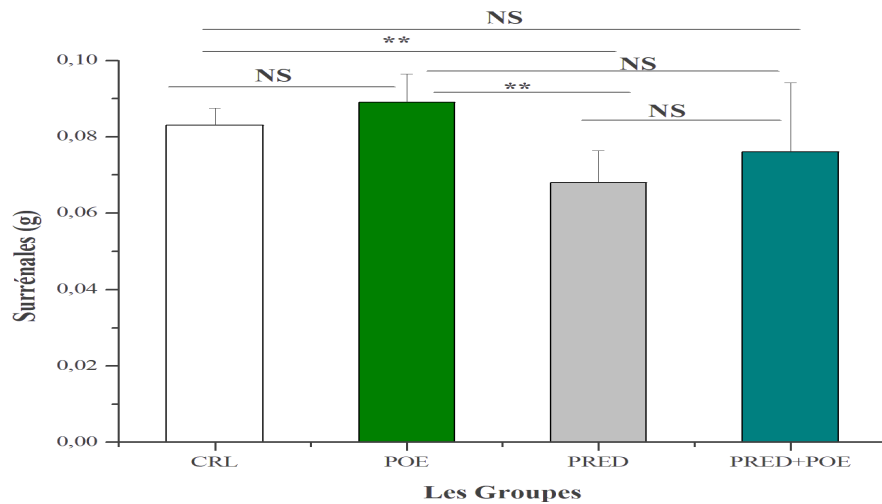


Figure 21: Variation du poids du surrénales chez les différents groupes.

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

Discussion

L'intérêt de ce travail est d'évaluer l'activité immunomodulatrice des feuilles d'olivier (*Oléa europaea* L.) chez le lapin. Notre choix a porté sur cette plante connue pour ses propriétés pharmacologiques et biologiques intéressantes. Des études montrent que son huile a un effet sur le système immunitaire. D'après Yaqoob, (2002) l'huile d'olive riche en acide oléique, est capable de moduler les fonctions des cellules du système immunitaire, plusieurs études (non concluantes) ont démontré *in vivo*, les effets suppresseurs de régime à base d'acide oléique sur la réponse immunitaire (**Stéphanie, 2003**).

Oléa europaea L. (Oleaceae, olivier), est une plante médicinale méditerranéenne typique qui a été utilisée pour traiter plusieurs affections, grâce à sa richesse en métabolites secondaires, polyphénols et glycosides sécoiridoïdes surtout ces feuilles. Les feuilles d'olivier sont riches en triterpènes, flavonoïdes, sécoiridoïdes dont l'oleuropéoside et en phénols, elles exercent des activités antioxydantes, hypotensives, spasmolytiques, hypoglycémiantes, outre les propriétés diurétiques pour lesquelles elles sont utilisées sous forme de spécialité phytothérapeutiques. Les phénols présents dans les feuilles d'olivier sont essentiellement Tyrosol, Catechin, acide caféique, acide vanilline, Rutine, Oleuropéine, Hydroxytyrosol, Verbascoside, Lutéoline-7-glucoside, Apigenin-7-glucoside (**Farhi, 2010**).

Cette expérience a été réalisée sur 20 lapins *Oryctolagus cuniculus* de souche synthétique, cette dernière espèce a été choisie puisqu'elle représente le modèle biologique le plus utilisé pour les recherches dans le domaine médical grâce à sa physiologie ressemblable à celle de l'être humain.

Comme nous l'avons mentionné précédemment au protocole expérimental, le médicament utilisé était la prédnisolone ; Il existe différentes formes des glucocorticoïdes, les plus employés sont la prédnisone et la prédnisolone, la prédnisolone (Solupred®). Cette dernière a été choisie pour cette expérience puisqu'elle possède un effet immunosuppresseur qui va altérer les différentes phases de la réponse immunitaire en baissant l'activité immunitaire humorale et cellulaire « les doses les plus faibles inhibent les réactions de l'immunité à médiation cellulaire et les plus fortes inhibent les réactions de l'immunité humorale » (**Baldomir, 2011**).

La présente étude a adopté plusieurs aspects : évolution de l'état clinique le long de l'expérimentation, le dosage de certains paramètres hématologiques et biochimiques avec une étude anatomopathologique.

Concernant l'état clinique aucune perturbation n'a été enregistrée sur les rythmes respiratoires, cardiaques, la température rectale ainsi que le poids corporel.

Les résultats des paramètres hématologiques montrent que les groupes traités avec le médicament (prédnisolone) ou le médicament avec la plante ont enregistré des modifications significatives par rapport au groupe non traité. Chez le groupe PRED on a noté que les taux d'hématocrite, des globules blancs, des MID et des lymphocytes ont été diminués ; ceci pourrait être due à l'effet immunosuppresseur exercé par ce médicament puisque les glucocorticoïdes induisent l'apoptose et la redistribution des lymphocytes qui est responsable d'une lymphopénie, ils agissent aussi sur les hématies (**Baldomir, 2011**).

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

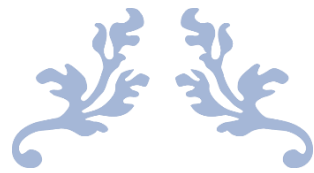
Le témoin positif POE a enregistré un taux élevé des paramètres hématologiques par rapport aux autres groupes qui nous indiquent que cette plante a un effet immunostimulant sur les taux d'hématocrite, des globules blancs, des MID, des lymphocytes et des granulocytes. D'après **Andrew (2007)**, qui a étudié les effets *in vitro* des extraits d'oleuropéine et des feuilles d'*Olea europaea* L. sur les lymphocytes non stimulés, il a trouvé que l'oleuropéine et l'extrait de feuilles d'olivier avaient un effet stimulant plutôt qu'inhibiteur sur les lymphocytes normaux, ils activent aussi la protéine kinase C, qui stimule la prolifération et module l'apoptose des lymphocytes.

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

Les transaminases sont des biomarqueurs spécifiques d'une atteinte hépatique et de la nécrose hépatocytaire. Leur élévation signifie une toxicité hépatique (**Gherib, 2015**). Donc l'administration de la poudre d'*Oléa europaea* L. n'a pas perturbé la fonction hépatique chez les lapins.

Concernant l'urée, les résultats démontrent une augmentation significative chez le témoin positif (POE) comparativement aux autres groupes. Selon la littérature, un taux élevé d'urée dans le sang suggère généralement un mauvais fonctionnement rénal. Un taux élevé de ce paramètre peut être attribué à une condition qui a réduit le flux de sang dans les reins (insuffisance cardiaque, choc, stress important, infarctus récent, obstruction du flot urinaire et la déshydratation). Plus rarement, le taux d'urée peut révéler un catabolisme (digestion intracellulaire) accéléré des protéines, une augmentation importante de l'apport alimentaire en protéines ou des saignements digestifs. Certains médicaments peuvent également causer une augmentation du taux d'urée (**Anonyme3**).

Les résultats de l'étude anatomopathologique n'ont pas révélé des anomalies macroscopiques des organes (couleur, consistance). L'analyse statistique des poids des organes a montré une diminution significative de poids des surrénales et testicules chez le groupe PRED. Selon **Baldomir (2011)**, la prise des glucocorticoïdes pendant de longue durée est capable d'inhiber la sécrétion d'ACTH et de cortisol ce qui met les glandes surrénales aurepos.



Conclusion



Conclusion

Ce travail a pour objectif l'évaluation des propriétés immunomodulatrices des feuilles d'*Oléa europaea* L. chez le lapin domestique *Oryctolagus cuniculus*.

Dans l'étude expérimentale, la prédnisolone a provoqué une diminution du taux de certains paramètres hématologiques (globules blancs, lymphocytes, granulocytes, et MID) à cause de son effet immunosuppresseur.

Sur les paramètres biochimiques, il a enregistré des augmentations non significatives sur les différents paramètres (glycémie, urée, TGO et TGP).

L'administration de la plante d'*Oléa europaea* L. a entraîné une amélioration du taux de globules blancs, lymphocytes, granulocytes et MID, avec la régulation du taux des paramètres biochimiques.

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

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

Les résultats de la présente étude s'ouvrent sur les perspectives de recherche suivantes :

- Confirmer l'activité immunomodulatrice de cette plante à travers d'autres études expérimentales.
- Identifier les molécules bioactives responsables de cette activité pharmacologique.
- Mener d'autres études toxicologiques pour chercher d'éventuels effets toxiques pour cette plante surtout suite à un usage prolongé.



Références Bibliographiques



Références Bibliographiques

A

- Abbas.H, Zitouni.F, 2019. Caractérisation morphologique et étude phytochimique de l'extrait des feuilles de trois variétés d'olivier *oléa europaea* L. dans la région de Biskra, p :57.
- Abdel- Sattar EA, Abdallah HM, Khedr A, Abdel- Naim AB, 2012. Chemical and biological assessment of African Olive leaf extract. *Research Journal of Pharmaceutical, BiologicalandChemical Sciences*; 3(4):155- 172. ISSN: 0975- 8585
- Abdessamed Sanna, 2017. Thèse, Contribution à la caractérisation et à l'identification des écotypes d'olivier *Olea europaea*. L dans la région des Aurès, p :138.
- AFSSAPS, 2011. Prednisolone Laboratoire Substipharm 20 Mg, Comprime Ordispersible.
- Aichour.R,2017. Thèse, Effets immunomodulateurs sur les lymphocytes humains et hépatoprotecteur des extraits de *Capparis spinosa* ; p :151.
- Ali-Shtayeh.S, Jamous.R.M, 2012. "Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients, "Complementary Therapies in Clinical Practice, Vol. 18, no. 1, pp. 16–21".
- Al-Khalil.S, 1995. "A survey of plants used in Jordanian traditional medicine," *Pharmaceutical Biology*, vol. 33, no. 4, pp. 317–323.
- Al-Qarawi. A. A, Al-Damegh. M. A. ElMougy. S. A., 2002. Effect of freeze-dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytotherapy Res.*, 16:286-287.
- Amabeoku GJ, Bamuamba K, 2010. Evaluation of the effects of *Olea europaea* L. subsp. *africana* (Mill.) P.S. Green (Oleaceae) leaf methanol extract against castor oil- induced diarrhea in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 62:368–373. doi:10.1211/jpp/62.03.0012
- Amroun S, 2018. *Phytothérapie et plantes médicinales*. P: 66.
- Amy E. Clewell et al, 2016. A Comprehensive Toxicological Safety Assessment of an Extract of *Olea Europaea* L. Leaves (Bonolive™) *International Journal of Toxicology*, Vol. 35(2) 208-221.
- Andrew Mangion Randona,Everaldo Attardb,2007 the in vitro immunomodulatory activity of

oleuropéine, secoiridoide glycoside of *Olea europaea* L. .Vol.2 No.5 515-519

- Anonyme 1 : Nayak A, xxxx. Immunostimulants.
- Anonyme 2 : Item 127 : Traitement immunosuppresseurs – association des collègues des enseignants d’immunologie des universités de langue française, 2011.
- Anonyme 3 : <http://www.biron.com/fr/glossaire/urée/>
- ANSM 1998 (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) Fiche de transparence Glucocorticoïdes par voie générale.
- ANSM 2021(Agence Nationale de Sécurité du Médicament) Fiche de transparence Glucocorticoïdes par voie générale.
- Aouidi. F,2012. Thèse, Etude et valorisation des feuilles d’olivier *Olea europaea* dans l’industrie agroalimentaire. P :213.
- Argenson C., Regis S., Jourdain J.M. and Vaysse P. 1999. L’olivier. Eds. Centre technique interprofessionnel des fruits et légume (Ctifl), Paris, pp .204.

B

- Baldomir.E, 2011. Thèse, Les Effets Indésirables De La Corticothérapie Orale Au Long Cours. Mesures Adjuvantes Et Conseils Lors De La Delivrance (L’officine) p :151.
- Beau.P, 2001. Thèse, Les immunomodulateurs naturels utilisés en prophylaxie et lors du traitement des infections ORL a récides. P :195.
- Beauchamp.G.K, Keast.R.S.J, Morel.D.et al, 2005. “Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil,” *Nature*, vol. 437, no. 7055, pp.45–46.
- Bendiabdellah M, 2011. Système immunitaire artificiel pour la reconnaissance du diabète. P : 81.
- Bendini A., Cerretani, S Vecchi, A. Carrasco-Pancorbo, G. Lercker, 2006. Protective Effects of Extra Virgin Olive Oil Phenolics on Oxidative Stability in the Presence or Absence of Copper Ions.J. Agric.Food Chem.54, 4880-4887
- Benladjila.M, Derbal.R, 2021. Etude phytochimique et évaluation in vivo de l’activité

antidiabétique et anti-inflammatoire des feuilles de l'olivier "Olea europaea L.".

- Besançon.M,2017. Thèse, Immunothérapie non-spécifique du cancer de la vessie : développement de nouvelles approches basées sur la combinaison d'agents thérapeutiques. P: 234.
- Bianchi.G, Pozzi.N, Vlahov.G, 1994. "Pentacyclic triterpene acids in olives," *Phytochemistry*, vol. 37, no. 1, pp. 205–207.
- Bilembri.SA,2015. Cour d'immunologie « généralité sur l'immunologie ».
- Blondel.J et Aronson .J, 1995.Biodiversity and ecosystem function in the méditerrananean basin. In Davis,G.& Richardson,D. (eds). Biodiversity and ecosystem function in the méditerrananean-type Ecosysteme: 43-119, Berlin; Springer verlag.
- Boukhari R., 2014. Contribution à l'analyse génétique et caractérisation de quelques varieties d'olivier et l'influence de l'environnement sur leurs rendements au niveau de la willaya de Tizi-Ouazou ; université Tlemcen. Ingénieur en agronomie. P :9.

C

- Carrion, Y., Ntinou, M., Badal, E. 2010. *Olea europaea L.* in the North Mediterranean Basin during the Pleniglacial and the Early–Middle Holocene. *Quaternary Science Reviews* 29.p 952–968
- Casaburi.I, Puoci.F, Chimento.A et al,2013. "Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents against cancer: a review of in vitro studies," *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 57, no. 1, pp. 71–83.
- Catherine Breton, André Bervillé, coordonnateurs ; Histoire de l'olivier
- Chennoufi. A, 2020. Cours de 3ième année pharmacie Année universitaire.

D

- Daoudi.R,2016 Classification du cancer du sein par des approches basées sur les Systèmes Immunitaires Artificiels. P:
- Di Carlo G, Mascolo N, Izzo, A.A., Capasso F, 1999. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs, *Review. Life Sci.*65: 337-53

- Diab.M.A .Hadad.G. .Ibrahim.K.A, 2020. Review article on chemical constituents and biological activity of olea europeae. Records of pharmaceutical and biomedical sciences. P: 10.
- Douglas K, Jeruto J, 2016. Phytochemistry and antimicrobial activity of extracts from medicinal plants *Tithonia divers' folia* and *Olea africana*. British Journal of Pharmaceutical Research. 12(3): one–7doi:10.9734/BJPR/2016/26566
- Douglas K, Kiplimo JJ, Chirchir D, 2016. Phytochemistry and antibacterial activity of extracts from medicinal plant *Olea africana*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 10(15):330–336. doi:10.5897/AJPP2016.4543
- Doveri, S., Baldoni L, 2007. Olive in Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants. Ed C. Kole. Volume 4: Fruits and Nuts, 253-264
- Duquesnoy.E, Castola.V, Casanova.J, 2007. “Triterpenes in the hexane extract of leaves of *Olea europaea* L.: analysis using ¹³C NMR spectroscopy,” *Phytochemical Analysis*, vol. 18, no. 4, pp.347–353).
- Duraffourd.C., Lapraz.J, Chemli.R, 1997.La plante médicinale de la traduction à la science. Grancher.Paris.538p.

-

E

- Elberry AA, Harraz FM, Gharei SA, Gabr SA, Nagy AA, Abdel- Sattar E, 2015. Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin- induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes Mellitu* ;3:37–44. ISSN: 0975–8585

F

- Farhi H, 2010. Effet de l'irradiation gamma sur les feuilles d'olivier et application dans les produits carnés. P : 70.

G

- Gaussorgues, R., 2009. L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique. *Revue française d'allergologie*, 49. p 2–6

- Ghedira.K, 2008. Thèse, L'olivier. Phytothérapie. 6 ; 83-89.
- Gherib A, 2015. Thèse, Caractérisation physicochimique et biochimique d'un extrait d'Olea europea var.oleaster et détermination de ses effets sur certains paramètres biologiques. P : 120.
- Grangeasse, L., Limat, S., Woronoff-Lemsi, M.-C, 2008. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes. Soins. 52(714) pp. 59-61.
- Guan.T, Qian.Y.S, Huang.M.H et al, 2010. "Neuroprotection of maslinic acid, a novel glycogen phosphorylase inhibitor, in type 2 diabetic rats," Chinese Journal of Natural Medicines, vol. 8, no.4, pp. 293–297.

H

- Habchi.S, Maaiza T,2015. Étude Bibliographique sur Quelques Plantes Médicinales Ayant un Effet sur le Système Immunitaire. P : 118.
- Haloui.E, Marzouk.Z, Marzouk.B, Bouftira.I, Bouraoui.A, Fenina.N, 2010. "Pharmacological activities and chemical composition of the Olea europaea L. leaf essential oils from Tunisia," Journal of Food, Agriculture and Environment, vol. 8, no. 2, pp. 204–208.
- Hansen, K.; Adersen, A.; Christensen, BS; Broeegger, S.; Rosendal, JS; Nyman, U.; Wagner Smitt, U. 1996. Isolement d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) provenant d'Olea europaea et d'Olea lancea. Phytomedicine, 2, p 319–324.
- Hashmi MA, Khan A, Hanif M, Farooq U, Perveen S, 2015. Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of Olea europaea (Olive). Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi Publishing Corporation. 2015:1–29. doi: 10.1155/2015/541591.
- Hauville, A., 1953. La répartition des variétés d'olives en Algérie et ses Conséquences pratiques. Bulletin de la société des Agriculteurs d'Algérie, p: 580.
- Hélène.L, 2013. Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles. Droit. Université de Strasbourg. Français. FfNNT : 2013STRAJ024ff. Fftel-00936734.
- Homer.K, Manji.F, Beighton.D, 1992. Inhibition of peptidase and glycosidase activities of Porphyromonas gingivalis, Bacteroides intermedius and Treponema denticola by plant extracts. Journal of clinical periodontology 19(5): 305-310.

I

- Izza.S, 2020. Activité antioxydante des feuilles de l'olivier *Olea europea* L. subsp *europaea* var. *sylvestris*. P: 62.

J

- Jacqueline.P, Bryony C, 2001. An overview of the immune system. P: 13.

- Jayathirtha MG, Mishra SH, 2004. Preliminary immunomodulatory activities of methanol extracts of *Eclipta alba* and *Centella asiatica*. *Phytomedicine*. 11: 361-365.

- Juan.M.E, Wenzel.U, Daniel.H, Planas.J.M, 2008. "Erythrodiol, a natural triterpenoid from olives, has antiproliferative and apoptotic activity in HT-29 human adenocarcinoma cells," *Molecular Nutrition and Food Research*, vol. 52, no. 5, pp. 595–599.

K

- Kouassi.E, Revillard J-P, Fournier M, Ayotte P, Roy R, Brousseau P, Hadji L, 2003. Système immunitaire.

L

- Lakache.Z et al, 2019. Lavoisier SAS Composition chimique, activités anti-inflammatoire, antalgique et cytotoxique in vivo de l'extrait méthanolique des feuilles d'*oléa europaea*.

- Loussert.R, Brousse.G, 1978. L'olivier, techniques agricoles et production méditerranéenne. G.p. Maisonneuve et Lotose, Paris.1-3, 58, 62-77,128-136.

- Lucienne.D, 2013. Les plantes médicinales d'Algérie.

M

-Molina-Alcaide E, Yáñez-Ruiz DR, 2008. Potential use of olive by-products in ruminant feeding: a review. *Anim Feed Sci Technol*. 2008; 147:247–264) & (Martin-Garcia AI, Molina- Alcaide E. Effect of different drying procedures on the nutritive value of olive (*Olea europaea* var. *europaea*) leaves for ruminants. *Anim Feed Sci Technol* ;142 :317–329

- Montpellier. C, 2019. Thèse, L'huile d'olive : intérêts alimentaire et cosmétique. P : 80.

N

- Netzer, F, 2010. Anti-Inflammatoires Stéroïdiens - Conférence Internat 2010 Paris V-.

O

- Ok-Hwan.L, Boo-Yong.L, 2010. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract.

P

- Pereira JA, Pereira APG, Ferreira ICFR, et al, 2006. Table olives from Portugal: phenolic compounds, antioxidant potential and antimicrobial activity. *J Agric Food Chem* ; 54:8425–8431

- Permender.R, et al, 2012. Immunossuppressants: a review. *The pharma innovation- journal*. Vol.1 No.12. P : 13.

- Pharmacopée européenne 7ème édition, 2011. (FR) : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM),2010.

R

- Rice.J.M, 2019. Immunosuppression. Tumor Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publication, No.165.) Chapter 16.

- Romero.C, Garc´ıa.A, Medina.E, Ru´ız-M´endez.M.V, de Castro.A, and Brenes.M,2010 “Triterpenic acids in table olives,” *Food Chemistry*, vol. 118, no. 3, pp. 670–674.

- Ryan.D, Robards.K, 1998. “Phenolic compounds in olives,” *Analyst*, vol. 123, no. 5, pp. 31R–44R.

S

- Sahranavard.S, Kamalinejad.M, and Faizi.M, 2014. “Evaluation of anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of defatted fruit extract of *Olea europaea*,” Iranian Journal of Pharmaceutical Research, vol. 13, supplement, pp. 119–123.
- Salas J-L., Sanchez J., Ramli U-S., Manaf A-M., Williams M., Harwood J-L, 2000. Biochemistry of lipid metabolism in olive and other oil fruits. *Progr.Lipid Res.*39; 151-180.
- Solène P, 2015. Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes: utilisation en oncologie et en neurologie. *Sciences pharmaceutiques*.hal-01733409.
- Soni.M.G, Burdock.G.A, Christian.M.S, Bitler.C.M, Crea.R,2006. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food Chem Toxicol.*44:903–915.
- Stéphanie.H, 2003. L’huile d’olive: son intérêt nutritionnel, ses utilisations en pharmacie et en cosmétique. *Science pharmaceutiques*. Hal-01731806.
- Sujata.P, El Bethel.H, Sharma.H.K, 2020. Strengthening immunity with immunostimulants: a review.
- Susalit.E, et al, 2010. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine*. doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.016.

V

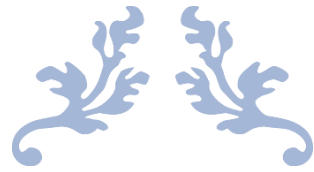
- Verdier.E, 2003. L’huile d’olive.P:14
- Vladimir.A, 2008. Thèse : l’olivier et les vertus thérapeutiques de ses feuilles. P : 106.

W

- Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z, 2013. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Natural medicine*; 01-477.

Y

- Yahia A, Belattar H,Himour.S, 2017. "Oleuropein and antibacterial activities of olea europaea L. leaf extract. Vol.13, No.06. P:12.
- Ye Fan, 2017. L'effet immunomodulateur de cellule souche mésenchymateuse et ses exosomes sur l'activité des lymphocytes. Immunologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT: 2017 SACL5 194.tel-02275798.



Résumé



Abstract

This study was conducted to evaluate the immunomodulatory activity of *Olea europaea* L. olive leaves in rabbits. The study was carried out on 20 domestic rabbits of the synthetic breed randomly divided into 4 groups of 5 rabbits. A negative control group (CRL), a positive control group (POE) treated with *Olea europaea* L. powder with a dose of 150mg/kg, a group treated with prednisolone (PRED) with a dose of 2,1mg/kg and a last PRED+POE group treated with prednisolone and plant powder. The prednisolone and the *Olea europaea* L. powder are administered to the rabbit by gavage (6/7) for a period of 21 days.

The results of the hematological analyzes showed a decrease in the rate of all the parameters investigated in the PRED group, unlike the POE group, which recorded an improvement in these parameters. The results of the biochemical analyzes did not show remarkable disturbances between the groups with the exception of urea which underwent an increase in the POE group. The anatomopathological study did not show any macroscopic abnormality but it revealed a significant reduction in the weight of the testicles and the adrenal glands in the PRED group. Finally, it emerges from this study that *Olea europaea* L. has a modulating effect on the immune system.

Key words: *Olea europaea* L., prednisolone, immunomodulator, rabbit.

ملخص

أجريت هذه الدراسة لتقييم الفعالية المناعية لأوراق الزيتون *Oléa europaea* L. في الأرانب. أجريت الدراسة على 20 أرنباً محلياً من السلالة الاصطناعية مقسمة عشوائياً إلى 4 مجموعات من 5 أرانب.

مجموعة شاهد سلبية (CRL), مجموعة شاهد موجبة (POE), عولجت بمسحوق *Oléa europaea* L بجرعة 150 مغ/كغ. مجموعة (PRED) عولجت بالبريدنيزولون بجرعة 2.1 مغ/كغ, و آخر مجموعة (PRED+POE) عولجت بالبريدنيزولون و مسحوق *Oléa europaea* L للأرنب بالتزقيم (6/7 أيام) لمدة 21 يوماً.

أظهرت نتائج التحاليل الدموية انخفاضاً في معدل جميع التحاليل التي تم فحصها في مجموعة (PRED) على عكس مجموعة (POE) التي سجلت تحسناً في هذه التحاليل. لم تظهر نتائج التحاليل البيوكيميائية اضطرابات ملحوظة بين المجموعات باستثناء اليروريا التي خضعت لزيادة في مجموعة (POE).

لم تظهر الدراسة التشريحية المرضية أي شذوذ مجهرى لكنها كشفت عن انخفاض كبير في وزن الخصيتين و الغذ الكظرية في مجموعة (PRED).

أخيراً يتضح من هذه الدراسة أن *Oléa europaea* L له فعالية تعديل على الجهاز المناعي.

الكلمات الأساسية: *Oléa europaea* L, بريدنيزولون, الجهاز المناعي, أرنب.

Thème : Evaluation des propriétés immunomodulatrices des feuilles d'olivier *Oléa europaea* L. chez le lapin.

Nature de diplôme : Master Biochimie Appliquée

Résumé

Cette étude a été menée pour évaluer l'activité immunomodulatrice des feuilles d'olivier *Oléa europaea* L. chez le lapin. L'étude a été réalisée sur 20 lapins domestiques de la race synthétique divisés aléatoirement en 4 groupes de 5 lapins. Un groupe témoin négatif (CRL), un groupe témoin positif (POE) traité par la poudre d'*Oléa europaea* L. avec une dose de 150mg/kg, un groupe traité par la prédnisolone (PRED) avec une dose de 2.1mg/kg et un dernier groupe PRED+POE traité par la prédnisolone et la poudre de la plante. La prédnisolone et la poudre d'*Oléa europaea* L. sont administrés au lapin par gavage (6/7J) pendant une durée de 21 jours.

Les résultats des analyses hématologiques ont montré une diminution du taux de tous les paramètres investigués chez le groupe PRED contrairement au groupe POE qui a enregistré une amélioration de ces paramètres. Les résultats des analyses biochimiques n'ont pas montré des perturbations remarquables entre les groupes à l'exception de l'urée qui a subi une augmentation chez le groupe POE. L'étude anatomopathologique n'a montré aucune anomalie macroscopique mais elle a révélé une diminution significative du poids des testicules et des surrénales dans le groupe PRED. En fin, il ressort de cette étude que l'*Oléa europaea* L. a un effet modulateur du système immunitaire.

Mots clé : *Oléa europaea* L., prédnisolone, immunomodulateur, lapin.
