



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
Khaoula SAHRAOUI et Nadia HABARA

Le : mercredi 10 juillet 2019

Thème

**Evaluation de l'Activité Antidiabétique Des
Extraits Aqueux obtenus par trois Méthodes
d'extraction à Partir Des feuilles d'*Olea europea***

Jury :

M.	Fateh GUEMAZ	MAA	Université de Biskra	Président
Mlle.	Amel CHOUIA	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme.	Imene MERZOUGUI	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2018 - 2019

Remerciements

*On tient tout d'abord nous remercions notre créateur **Allah** (الله), le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail.*

*En tout premier lieu nous tenons à remercier **notre encadreur** M elle **CHOUIA AMEL**, nos **Co-promotrices** **Dr. MERZOUGI IMENE**.*

*Nous remercions l'enseignante **BOUCIF ASMA**.*

*Nous remercions **tous membre des jurys***

*Nous remercions nos collègues **SADDAM** et **NADJET** et **ABDELHAKIM***

*Nous remercions également **mes parents, mes sœurs et frères, mes ami(e)s** pour le soutien et l'encouragement, apportés durant toutes mes études.*

*Nous remercions toute **l'équipe du laboratoire de notre département** pour l'assistance matérielle et l'atmosphère agréable des séances de travail.*

*Nous tenons également à remercier **toutes les personnes** qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici notre sincère et profonde gratitude.*

Dédicaces

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que nous avons achevé ce modeste travail que je dédie :

*A mon plus beau cadeau de la vie **mes chers parents «ABD EL LATTIFE» et «ZINEB»***

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous mérites pour tous les sacrifices que vous n'ont cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

*A mes sœurs «**NADJMA, SIHAM, FARIDA**»*

*A mes frères «**SAIF ADDINE, YACINE, SALIME**»*

*Aux femmes de mes frères «**SARA, YAMINA**»*

*A Tous mes amis «**KHAOULA, CHAHRAZEDE, DJAOUIDA, HOUDA, IBTISEME, ILHAM, LOUBNA, MADIHA, SELMA, YAMINA** »*

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

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

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

Nadia


Dédicaces

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

Dieu

Je dédie ce modeste travail à :

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

Que dieu t'accorde une longue vie.

*Mon grand père **BACHIR** et ma grande mère **OURIDA** qui m'est très chère, Dieu la bénisse et demeure au paradis.*

*Ma grand-mère **ZOHRA**, je vous souhaite une longue vie et une bonne santé.*

*Mes frères **ABD ERRAHMANE, IMADE EDDINE et AYMEN** et mes belles sœurs **ROMAÏSSA, NOUR EL HOUDA et SABRINA** qui m'ont soutenue moralement et m'ont encouragée durant mon cycle universitaire.*

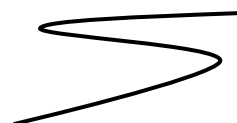
*Mon oncle **ABD EL DJALIL LAKHAL** et son épouse **HANIFA** et ses fils **ZAKARIA, MOUHAMED AMINE, CHOUAIB** et le petit poussin cher à mon cœur **IBRAHIM**. et ses filles **AMIRA, MANEL et MARIA**.*

Ma famille, qui m'a aidée d'une façon ou d'une autre dans l'achèvement de ce travail.

*Tous mes amis **NADIA, CHAHRAZEDE, DJAOUIDA, IBTISEME, LOUBNA, SELMA, YAMINA***

Toutes les personnes proches qui ont contribué dans la réalisation de ce mémoire de près ou de loin par leur soutien moral et leurs encouragements

Khaoula



Sommaire

Liste des Tableaux.....	I
Liste des Figures.....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction.....	1

Première partie : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. LA PLANTE ETUDIEE (*Olea europea*)

1.1. Définition.....	3
1.2. Description botanique.....	3
1.3. Classification botanique.....	4
1.4. Répartition géographique.....	4
1.5. Composition chimique.....	5
1.6. Utilisation traditionnel.....	5

Chapitre 2. ETUDE DU DIABETE ET PHYTOTHERAPIE

2.1. Etude de diabète.....	6
2.1.1. Généralité sur le diabète sucré.....	6
2.1.2. Classification.....	6
2.1.2.1. Diabète de Type 1 (insulino-dépendant DID).....	6
2.1.2.2. Diabète de Type 2 (non- insulino-dépendant DNID).....	6
2.1.2.3. Diabète expérimental.....	6
2.1.3. Induction du diabète.....	7
2.1.3.1. Induction par une substance chimique.....	7
2.1.4. Traitement.....	7
2.1.4.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	7
2.1.4.2. Médicament oral.....	8
2.1.4.3. Traitement par les plantes.....	8
2.2. Diabète et Phytothérapie.....	8
2.2.1. Définition de la phytothérapie.....	8

2.2.2. Composés phénoliques à un effet antidiabétiques	8
2.2.2.1. Composés phénoliques	9
a) Acides phénoliques.....	9
b) Flavonoïdes.....	9
c) Polyphénols complexes (tanins).....	10
2.2.3. L'effet biologique des polyphénols des feuilles d'olive.....	10

Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Présentation de la zone d'étude.....	11
3.2. Etude phytochimique	12
3.2.1. Le matériel végétal	12
3.2.2. Préparation des extraits aqueux.....	12
3.2.2.1. Extraction par macération.....	12
3.2.2.2. Extraction par décoction.....	12
3.2.2.3. Extraction par Infusion	13
3.2.3. Détermination du rendement	15
3.2.4. Dosage des polyphénols totaux	15
3.2.5. Dosage des flavonoïdes	16
3.3. Activité antidiabétique	17
3.3.1. Matériel animal.....	17
3.3.1.1. Présentation	17
3.3.1.2. Conditions d'élevage	17
3.3.2. Méthodes	18
3.3.2.1. Protocole expérimental.....	18
3.3.2.2. Traitement des animaux	21
3.3.2.3. Détermination de la glycémie.....	21
3.3.2.4. Détermination des poids corporels	21
3.3.3. Sacrifice et préparation des prélèvements	22
3.3.3.1. Sacrifice et prélèvement sanguin.....	22
3.3.3.2. Dissection et prélèvement des organes	22

3.3.3.3. Dosage des paramètres plasmatiques	23
---	----

Chapitre 4. RESULTATS ET DISCUSSIONS

4.1. Etude phytochimique	26
4.1.1. Rendement en extraits bruts aqueux	26
4.1.2. Teneur des trois extraits bruts en phénols totaux	26
4.1.3. Teneur des extraits bruts en flavonoïdes totaux	28
4.2. Activité antidiabétique	30
4.2.1. Étude de paramètres avant sacrifice	30
4.2.1.1. Détermination de la glycémie.....	30
4.2.1.2. Détermination des poids corporels	31
4.2.2. Etude de certains paramètres après sacrifice	33
4.2.2.1. Poids relatifs des organes	33
4.2.2.2. Dosage de paramètres plasmatiques	35
Conclusion.....	40
Références bibliographiques	42
Annexes	
Résumé	

Liste des Tableaux

Tableau 1: Rendements (%) des différent trois extrait aqueux. 26

Liste des Figures

Figure 1: La plante d'olivier sauvage	Figure 2: Les feuilles d' <i>Olea europea var. sylvestris</i>	3
Figure 3: Différentes classes des flavonoides.		10
Figure 4 : Carte de situation géographique de la wilaya de Biskra.		11
Figure 5: Protocole de préparation les trois extraits aqueux		14
Figure 6: Injection intra péritonéal d'une dose unique de l'alloxane à raison de 150mg/kg de poids corporel.....		19
Figure 7: Schémas représentative du protocole expérimental.....		20
Figure 8: Sacrifice et le prélèvement sanguin.		22
Figure 9: La dissection des souris.		23
Figure 10: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de polyphénols totaux.		27
Figure 11: Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits aqueux de la plante étudiée.....		27
Figure 12: Droite d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoides.....		29
Figure 13: Teneurs en flavonoïdes dans les extraits aqueux de la plante étudiée.		29
Figure 14: Evolution de la glycémie à jeun, avant sacrifice des différents lots des souris femelles.		30
Figure 15: Evolution des poids corporels des différents lots des souris femelles pendant la période de manipulation.....		32
Figure 16: Poids relatifs des différents organes des lots étudiés des souris femelles.....		34
Figure 17: Résultats des concentrations des différents paramètres biochimiques étudiés des lots des souris femelles.....		37

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADP : l'adénosine diphosphate

AlCl₃ : trichlorure d'aluminium

ATP: d'adénosine triphosphate

[C] : concentration

CHE : Cholestérol estérase

CHO: Cholestérol oxydase

(d) : dose

DID : diabète insulino-dépendant

DNID : diabète non-insulino-dépendant

DT2 : diabète type 2

DTEAD : diabétique traité par l'extrait aqueux de décoction

DTEAI : diabétique traité par l'extrait aqueux de l'infusion

DTEAM : diabétique traité par l'extrait aqueux de macération

EAD : extrait aqueux décoction

EAG : équivalent d'acide gallique

EAI : extrait aqueux infusion

EAM : extrait aqueux macération

EFO : extrait des feuilles d'olive

EQ : équivalent quercitine

G6P-DH : glucose-6-phosphate déshydrogénase

GK : Glucokinase

GLUT : Glucose transporter

Ha : hectare

HK : hexokinase

H3PW12O40 : acide phosphotungstique

H3PM12O40 : acide phosphomolybdique

J : jour

LCAT: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase

Me :masse de l'extrait sec

min : minute

Mv : masse de matériel végétal

OMS : organisation mondiale de la santé

R : Rendement

POD : Peroxydase

STZ : streptozotocine

T : température

(t) : temps

TDNT : témoin diabétique non traité

TG : Triglycéride

TS : témoin sain

UV : ultraviolet

W8O23 : oxydes bleus de tungstène

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
بَدَأَ خَلْقَ الْإِنسَانِ
مِنْ طِينٍ مِّنْ أَحْسَنِ
تَلْقَى
الْعِزِّ
وَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
بَدَأَ خَلْقَ الْإِنسَانِ
مِنْ طِينٍ مِّنْ أَحْسَنِ
تَلْقَى
الْعِزِّ

Introduction

Introduction

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

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

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

L'utilisation médicinale d'extraits préparés à base des feuilles d'olivier (*Olea europea*) ont été largement utilisées en traitement traditionnel dans les pays européens et méditerranéens. Ils ont été utilisés dans l'alimentation humaine sous forme d'extraits, de tisanes et de poudres et contiennent plusieurs composés potentiellement bioactifs pouvant avoir des propriétés antioxydantes, antihypertensives, anti-inflammatoires, hypoglycémiques et hypocholestérolémiants (El et Karakaya, 2009).

Le thé à la feuille d'olive et à mâcher les feuilles d'olivier sont des remèdes populaires pour le traitement du diabète (Visioli *et al.*, 2002).

Les propriétés pharmacologiques des feuilles d'olive contiennent des quantités plus élevées de polyphénols. Par exemple, l'oleuropéine est le composé phénolique principal et le composé phénolique le plus actif de la feuille d'olivier. Bien que plusieurs études aient révélé que l'extrait des feuilles d'olivier ont un effet antihyperglycémique, et un effet sur la production d'insuline des cellules β sur le diabète expérimental *in vivo* (Temiz et Temur, 2019).

Le mécanisme par lequel l'extrait de feuille d'olivier atténue l'hyperglycémie n'est toujours pas bien reconnu (Al-Azzawie et Alhamdani 2006).

Le but de notre étude est de rechercher l'effet antidiabétique des extraits aqueux des feuilles d'olivier obtenus par trois méthodes d'extraction (Macération, Décoction et Infusion). Nous allons utiliser donc des souris *Wistar albinos* femelles.

Cette étude est subdivisée en deux parties :

- Une partie bibliographique, représente une synthèse bibliographique de l'état actuel des connaissances sur :

- La plante étudiée (*Olea europea*)

- Etude de diabète et la phytothérapie

- Une partie expérimentale, où nous allons:

- Effectuer un dosage pour déterminer la teneur de quelques principes actifs contenus dans les extraits tels que: Flavonoïdes, polyphénols.

- Rechercher s'il existe un effet hypoglycémiant et anti hyperglycémiant de nos extraits aqueux sur les souris femelles *Wistar albinos*, dont la maladie de diabète est induite par l'Alloxane. De même nous allons déterminer l'impact des extraits sur certains paramètres sanguins.

Partie

Bibliographique

Chapitre 1

La plante étudiée
(Olea europea)

1.1. Définition

Olivier sauvage c'est un arbre emblématique à une origine très ancienne (Gaussorgues, 2009). Il est connu sous le nom (*Olea europea* subsp *europaea* var. *Sylvestris*) (Sergio *et al.*, 2011). Leur propriété médicinale est principalement attribuée aux feuilles, et fruits dont l'huile est un composant essentiel du régime méditerranéen (Arab *et al.*, 2013).

1.2. Description botanique

L'olivier, comme la plupart des plantes naturalisent dans le bassin méditerranéen (Villa, 2003). Il est présent une cime arrondie avec une rameaux étalés, leur hauteur peut atteindre 12 à 15 m et de tronc est le plus souvent élancé (Figure 1), Leur période floraison se déroule entre Mai et Juin (Argenson *et al.*, 1999). Les fleurs de cette arbre est petites et blanches, à quatre pétales. Leurs fruits sont des drupes ovoïdes, vertes puis noires à maturité, à noyau dur fusiforme. Les feuilles, blanc argenté à la face inférieure, vert grisâtre à la face supérieure, opposées, persistantes, coriaces (Ghedira, 2008). Elles sont de petite taille (de 3 à 8 cm de long et de 1 à 2,5 cm de large) (Figure 2) (Labdaoui, 2017). Avec une durée de vie de l'ordre de 3 ans (Merzoug et Merzougui, 2001).



Figure 1: La plante d'olivier sauvage
(*Olea europea* var. *sylvestris*)
(Photo original région Biskra).



Figure 2: Les feuilles d'*Olea europea* var.
sylvestris (Photo original région Biskra).

1.3. Classification botanique

Olea europea (Olivier) appartenant à la famille des Oléacées est un arbre à feuilles persistantes et une source naturelle de polyphénol. L'olivier sauvage ou *Oleaster* (*var. Sylvestris*) et l'olivier cultivé (*var. Europaea*) constituent les deux variétés botaniques d'*Olea europaea* (Zerriouh *et al.*, 2017). Plantes dicotylédones qui comprennent 900 espèces réparties en 25 genres (Gaussorgues, 2009).

La classification botanique de l'olivier selon Ghedira (2008) est comme suite :

Règne : plantae

Embranchement : Magnoliophyta

Sous-embranchement : Magnoliophytina

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Dialypétales

Ordre : Lamiales

Famille : Oleaceae

Genre : *Olea*

Espèce : *Olea europea* L.

Sous-espèces : *O. europea subsp. europaea var. sylvestris*

O. europea subsp. Europaea var. europaea

1.4. Répartition géographique

L'olivier est l'un des arbres fruitiers les plus importants des pays méditerranéens. où ils couvrent 8 millions d'hectares, représentant près de 98% de la récolte mondiale (Pereira *et al.*, 2007). Le nombre mondiale d'olivier est évalué à 784 millions, dont 754 millions dans le bassin méditerranéen. L'Europe représente 66% de verger oléicole mondiale, l'Asie (17%) et le Maghreb (14%). On trouve des oliviers en Chine, Australie, USA, Afrique du sud et en Argentine (Iguergaziz, 2012).

En Algérie la superficie totale du verger s'élève à 310000 hectares pour plus de 34 millions d'arbres, les prévisions de superficies oléicoles portent sur 309 500 ha. La plupart des oliveraies (80%) sont situées dans des zones de montagne, sur des terrains accidentés et

marginiaux, peu fertiles. Le reste des oliveraies (20%) sont situées dans les plaines occidentales du pays (Chafaa, 2014).

1.5. Composition chimique

Les feuilles de l'arbre contiennent certains composés tels que les composés phénoliques, l' α -tocophérol et le β -carotène (Boudhioua *et al.*, 2008).

Elle est riche en triterpènes (Acide oléanolique, acide maslinique, acide hydroxy-oléanolique), et en flavonoïdes (Lutéoline, kaempférol, myricétine, quercétine, apigénine – Rutoside, quercitrine et des glucosides de l'apigénine et de la lutéoline), en sécoiridoïdes dont (Oleuropéoside, 11-déméthyl-oleuropéoside, oléoside, diméthylester oléoside, ligustroside, oleurosides). Et autre Acides phénols tels que Acide caféique, acide caféoylquinique, acide coumarique, verbascoside (Ghedira, 2008).

1.6. Utilisation traditionnelle

Les feuilles d'olivier sont diurétiques et préconisées dans l'hypertension artérielle modérée. L'extrait de feuilles est utilisé comme adjuvant dans les formes légères de diabète (au cours de la grossesse ou en cas d'obésité). Elles aussi contiennent du cinchonidine, une quinoléine alcaloïde aux propriétés antipaludiques (Ghedira, 2008). Les feuilles et les fruits possédant des activités antioxydantes, hypotensive, antibactérien, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant et antiseptique, antidépresseur (Ghedira, 2008 ; Polzonetti *et al.*, 2004).

Chapitre 2

Etude du diabète et Phytothérapie

2.1. Etude de diabète

2.1.1. Généralité sur le diabète sucré

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résultant de défauts de sécrétion d'insuline, d'action de l'insuline ou des deux (Mangambu *et al.*, 2014). L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. Selon l'OMS on dit qu'une personne est diabétique quand son taux de glucose dans le sang (ou glycémie), à jeun, est supérieure à 1.26 g/L ou 7 mmol/L (Detournay *et al.*, 1999).

2.1.2. Classification

En 1999, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'ADA et l'OMS (Drouin *et al.*, 1999). On distingue trois types de diabètes :

2.1.2.1. Diabète de Type 1 (insulino-dépendant DID)

Le diabète type I, également appelé diabète insulino-dépendant, est un état d'hyperglycémie chronique dû à une affection de pancréas endocrine dont les îlots de Langerhans ne secrète plus d'insuline (insulinopénie) (Calop *et al.*, 2008). Cette forme de diabète survient chez les enfants et les jeunes adultes. il est représentait un peu plus de 5,6 % des cas de diabète (Fagot-Campagna *et al.*, 2010).

2.1.2.2. Diabète de Type 2 (non- insulino-dépendant DNID)

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète. Il est caractérisé par une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles comme le foie, le muscle et le tissu adipeux, et d'une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques (Cheng *et al.*, 2009). Cette forme de diabète survient chez les adultes mais peut apparaître chez l'adolescence. Chez les adultes, il représentait un peu plus de 91,9% des cas de diabète (Fagot-Campagna *et al.*, 2010).

2.1.2.3. Diabète expérimental

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies (Bouhouche, 2014).

2.1.3. Induction du diabète

2.1.3.1. Induction par une substance chimique

- **l'Alloxane** : est un agent diabétogène capable de détruire les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques (Kebièche *et al.*, 2011). Il a été utilisé pour produire un diabète expérimental chez des animaux tels que les rats, les souris. Avec différents degrés de gravité de la maladie, selon la dose d'Alloxane utilisée (Ankur et Shahjad, 2012).
- **La streptozotocine** : est un antibiotique produit par *Streptomyces achromogenes* (Ghasemi *et al.*, 2014). Les multiples injections de STZ à faible dose pouvant induire une destruction progressive et auto-immune des cellules β pancréatiques (Zhang *et al.*, 2008). La STZ diminue la synthèse et la sécrétion d'insuline donc l'installation d'un diabète (Ghasemi *et al.*, 2014).

Mode d'action de l'Alloxane

L'Alloxane, par une analogie structurale au glucose, pénètre à travers les transporteurs de glucose GLUT2 des cellules β pancréatiques. Le mécanisme d'action de l'Alloxane sur le pancréas est précédé par son absorption rapide par les cellules β de Langerhans. L'Alloxane va d'abord oxyder les groupements SH trouvés au niveau des agents réducteur de la cellule β de Langerhans. Ces agents réducteurs sont le glutathion réduit (GSH), la cystéine, les enzymes sulfhydriles, l'acide ascorbique et surtout la glucokinase. La glucokinase est une enzyme spécifique au glucose appartenant aux cellules β de Langerhans. L'enzyme active est nécessaire au bon fonctionnement des cellules de Langerhans et donc à la sécrétion d'insuline. Deux groupements SH du site actif de la glucokinase sont oxydés par l'Alloxane formant ainsi une liaison disulfure, rendant cette enzyme inactive. Après cette étape l'Alloxane est réduit en acide dialurique capable de se ré-oxyder en Alloxane (Lenzen et Panten, 1988; Szkudelski, 2001; Srinivasan et Ramarao, 2007).

2.1.4. Traitement

2.1.4.1. Mesures hygiéno-diététiques

85% des diabétiques de type 2 sont obèses, ils nécessitent donc un régime hypocalorique (Drouin *et al.*, 1999). Équilibre alimentaire et l'augmentation de l'activité physique pour le traitement (Schlienger, 2016).

2.1.4.2. Médicament oral

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 (DT2) fait appel à des médicaments hypoglycémisants oraux, ces médicaments dirigés contre les cibles physiopathologiques différentes (Scheen, 2015). Ce traitement comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit des médicaments insulinosensibilisateurs (Scheen et Van Gaal, 2008). soit par des nouvelles classes de traitement en cours de développement (Tielmans *et al.*, 2007) :

-Augmentation de l'insulinosécrétion par Sulfamides hypoglycémisants (SH) et Glinides (Scheen, 2015).

-Augmentent la sensibilité à l'insuline par Biguanides et Thiazolidinediones (Scheen *et al.*, 2007).

-Inhibition des alphaglucosidases intestinales : diminution de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables par Inhibiteurs des alphaglucosidases (Pillon *et al.*, 2014).

2.1.4.3. Traitement par les plantes

Plus de 1 200 plantes médicinales utilisées pour le diabète (Shapiro et Gong, 2002). Ils représentent plus de 725 genres appartenant à 183 familles. 81% des plantes antidiabétiques traditionnelles testées ont donné des résultats positifs et qui montrent une réduction de l'hyperglycémie (Marles et Farnsworth, 1995).

2.2. Diabète et Phytothérapie

2.2.1. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie, du grec phytos : plante et therapia : la cure, elle se base sur l'utilisation des plantes médicinales, qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour traiter des maladies physiques (Belaïche, 1979).

2.2.2. Composés phénoliques à un effet antidiabétiques

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes, ils sont divisés principalement en trois grandes familles: Les polyphénols, les terpènes (Lutge *et al.*, 2002 ; Abderrazak et Joël, 2007).

2.2.2.1. Composés phénoliques

Les polyphénols ou composés phénoliques regroupent un vaste ensemble de plus de 8 000 molécules, divisées en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) (Hennebelle *et al.*, 2004).

Les principales classes des composants phénoliques sont les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tannins (King et Young, 1999 ; Tapiero *et al.*, 2002).

a) Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont contenus dans certain nombre de plantes médicinales (Psotová *et al.*, 2003), Ce sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ils sont représentés par deux sous-classes : les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique (James *et al.*, 1984).

b) Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés possédant un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central de type pyrane, formant une structure C6-C3-C6 (Ferrali *et al.*, 1997). Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils interviennent dans la pigmentation des fleurs et dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (Brown *et al.*, 1998). Elles sont considérées comme des pigments quasi universels des végétaux qui peuvent participer dans les processus photosynthétiques (Mukohata *et al.*, 1978).

Les flavonoïdes peuvent être divisés en 13 classes, la plus importante être représenté par les flavonols, les flavanols, les flavones, les isoflavones, les anthocyanidines ou anthocyanes et flavanones (Figure 3) (Lourdes, 2013).

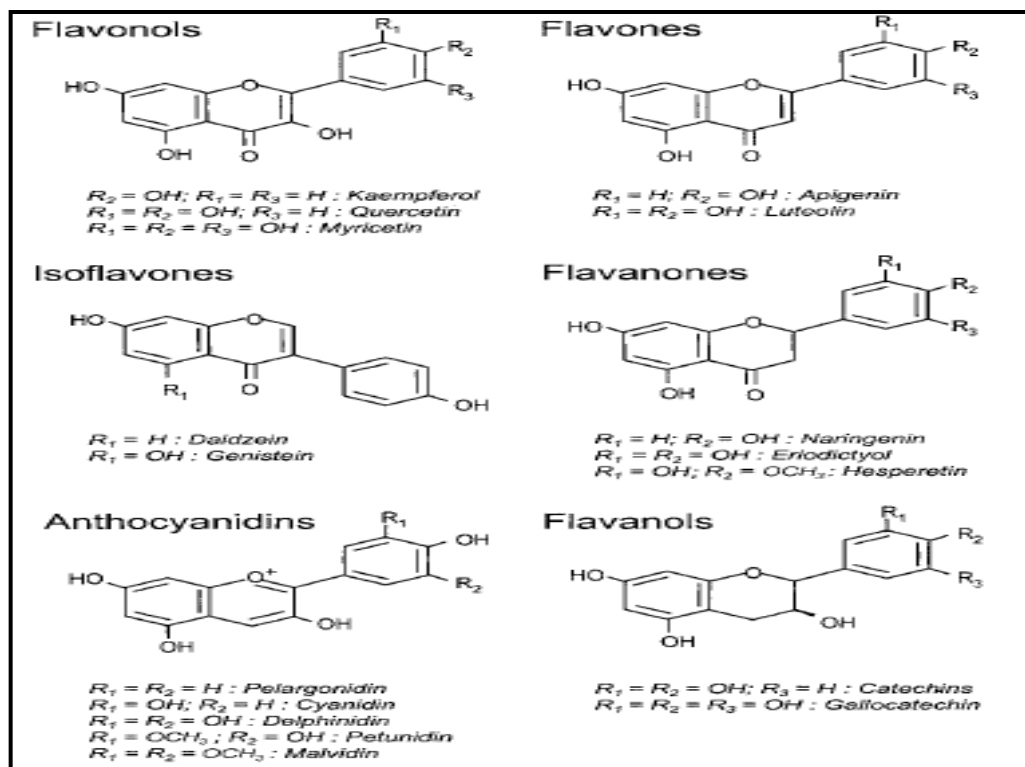


Figure 3: Différentes classes des flavonoïdes (Manach *et al.*, 2004).

c) Polyphénols complexes (tanins)

Les tanins sont des composés phénoliques de poids moléculaire moyen à élevé (500-3000 D) et peuvent être classés en deux groupes principaux: les tanins hydrolysables et les composés non hydrolysables ou tannins condensés (Lourdes, 2013).

Les tanins hydrolysables sont des esters d'acide gallique, tandis que les tanins condensés (également connus sous le nom de proanthocyanidines) sont des polymères de polyhydroxyflavan-3-ol les monomères (Ozcan *et al.*, 2014).

2.2.3. L'effet biologique des polyphénols des feuilles d'olive

Les polyphénols des feuilles d'olivier ont de nombreux effets bénéfiques sur la santé humaine, tels que capacité antioxydante, antihypertenseur, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant, cardioprotecteur, anti-inflamatoire (Vogel *et al.*, 2015).

Partie

Expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthodes

3.1. Présentation de la zone d'étude

La wilaya de Biskra se situe au Sud Est de l'Algérie, elle occupe une superficie de 21671 km², son altitude est de 128 mètres au niveau de la mer. Elle est caractérisée par un climat froid en hiver, chaud et sec en été.

La wilaya de Biskra (Figure 4) est limitée par :

- Le Nord : Wilaya de Batna et M'sila.
- Le Sud : Wilaya d'Ouargla. Et El-Oued.
- L'Est : Wilaya de Khenchela.
- L'Ouest : Wilaya de Djelfa (Bouchamal et Achour, 2015)

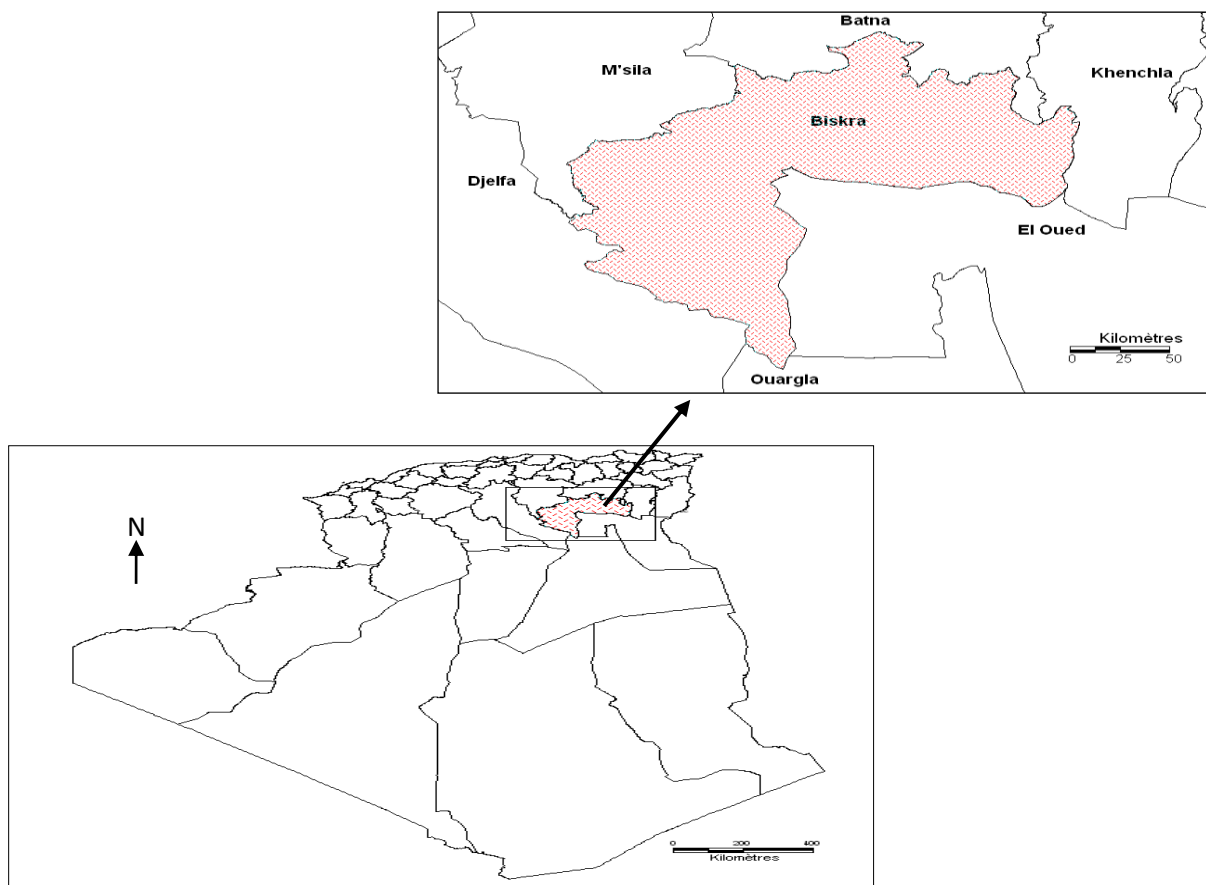


Figure 4 : Carte de situation géographique de la wilaya de Biskra (Laamari *et al.*, 2010).

3.2. Etude phytochimique

3.2.1. Le matériel végétal

Dans cette étude, l'échantillon du matériel végétal utilisé a été récolté dans la région de wilaya de Biskra pendant la saison de floraison. Après la récupération de la plante, les feuilles sont lavées puis laissées sécher à l'ombre et à température ambiante dans un endroit aéré, pendant 20 jours. Les feuilles sèches ont été broyées à l'aide d'un moulin à café et le broyat obtenu a été conservé dans un flacon à température ambiante, dans un endroit sec et à l'abri de l'humidité et de la lumière jusqu'à son utilisation.

3.2.2. Préparation des extraits aqueux

L'extrait aqueux de cette plante a été préparé par trois méthodes d'extraction ; macération, décoction et infusion.

3.2.2.1. Extraction par macération

Le liquide de macération peut être de l'eau, de l'alcool ou du vinaigre.

Dans le cas de la macération à l'eau, les plantes doivent être versées dans le liquide froid ou tiède pendant quelques heures (10 ou 12 heures) (Pierre et Lis, 2007).

L'extrait aqueux par cette méthode de la partie aériennes (feuilles) on été préparé selon la méthode décrite par (Boubakeur *et al.*, 2017) Avec une légère modification : 50 g du matériel végétal broyé est mis à macérer dans 500 ml d'eau distillée sous agitation magnétique et à une température ambiante. Cette macération est répétée trois fois successivement avec renouvellement du solvant chaque 24 heures. Les macérats aqueux obtenus sont soumis à la double filtration sur coton hydrophile et sur papier-filtre Whatman no 3. Après séchage à l'étuve (37 °C) pendant 48 heures, l'extrait obtenu on été nommés EAM puis conservés à 4 °C pour les travaux ultérieurs.

3.2.2.2. Extraction par décoction

Les plantes sont versées dans l'eau froide et portées à ébullition un temps plus ou moins long, dix minutes pour les feuilles (Pierre et Lis, 2007).

Cette méthode d'extraction a été effectuée selon le protocole décrit par (Boubakeur *et al.*, 2017). Une quantité de 50 g du matériel végétal broyé est mise à bouillir pendant 15 minutes dans 500 ml d'eau distillée. Après filtration sur papier-filtre Whatman no 3, les filtrats ont été ensuite concentrés et séchés dans l'étuve et nommés EAD puis conservés à 4 °C pour les travaux ultérieurs.

3.2.2.3. Extraction par Infusion

Une infusion est préparée en versant de l'eau bouillante sur une quantité spécifique de matière végétale, en laissant reposer la mixture pendant 10-15 minutes (Sofowora, 2010).

L'extrait aqueux de poudre des feuilles que nous faisons infuser 50 g dans 500 ml d'eau distillée chauffée à 100 °C. Ce mélange est agité pendant 24 heures par un agitateur magnétique. Ensuite la solution est filtrée sur papier Wattman (3 mm), l'extrait obtenu à été nommé EAI et conservés à 4 °C pour les travaux ultérieurs (Soro *et al.*, 2009) .

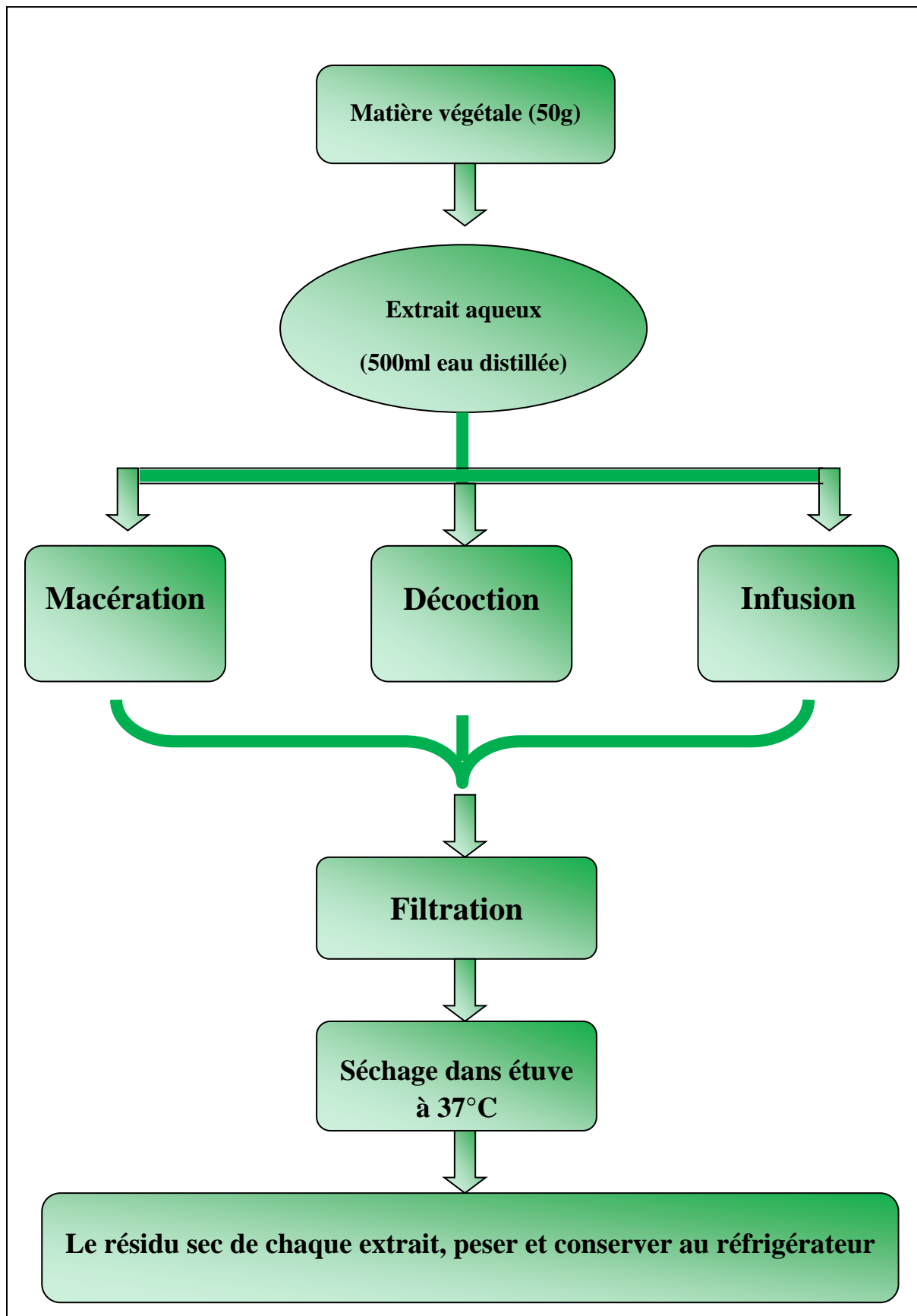


Figure 5: Protocole de préparation les trois extraits aqueux (Boubakeur *et al.*, 2017 ; Soro *et al.*, 2009).

3.2.3. Détermination du rendement

Le rendement des différents extraits obtenus est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenus après séchage dans l'étuve à 37°C pendant 48 heures et la masse du matériel végétale traité .ce rendement est calculés par l'équation suivante (Harbone,1980):

$$R (\%) = (Me /Mv) \times 100$$

Où:

R (%): Rendement exprimé en %.

Me : Masse de l'extrait sec résultant en gramme.

Mv : Masse du matériel végétal à traiter en gramme.

3.2.4. Dosage des polyphénols totaux

- **Principe**

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

L'oxydation des composés phénoliques par le réactif de Folin-Ciocalteu résulte de la réaction entre l'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et l'acide phosphomolybdique (H₃PM₁₂O₄₀) en milieu alcalin. Cette réduction se traduit par l'apparition d'une coloration bleue formée d'un mélange d'oxyde bleu de tungstène (W₈O₂₃) et de molybdène (M₈O₂₃) qui sont proportionnels à la concentration en polyphénols dans le mélange (Blouin *et al.*, 1972).

- **Mode opératoire**

0.5 ml de chaque extrait de *Olea europea* (1mg/ml) sont ajoutés à 5 ml d'eau distillée puis en ajout 0.5 ml du réactif de Folin- Ciocalteu dilué 10 fois .Après 3 min, 0.8 ml de

carbonate de sodium (7.5%) sont ajoutés, Les tubes sont agités et incubés à température ambiante et à l'abri de la lumière. Après 1h d'incubation, les absorbances des mélanges sont mesurées à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/VIS, contre un blanc qui comporte les mêmes composants à l'exception de l'extrait testé. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif.

Le taux de polyphénols dans nos extraits, a été calculé à partir d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y=ax+b$), établie avec des concentrations précises d'acide gallique (20 – 200 µg/ml).

Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait de feuilles (µg EAG/mg).

3.2.5. Dosage des flavonoïdes

- **Principe**

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

- **Mode opératoire**

La teneur en flavonoïdes des extraits aqueux a été déterminée spectrophotométriquement selon la méthode de trichlorure d'aluminium $AlCl_3$ décrite par

(Ayoola *et al.*, 2008 ; Mbaebie *et al.*, 2012) avec des modifications : Le chlorure d'aluminium forme des complexes jaunâtres avec les atomes d'oxygène présents sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes.

Brièvement, 1 ml de l'échantillon (1mg/ml) est ajouté à 1 ml de la solution d' $AlCl_3$ (2% dans le méthanol), le mélange est vigoureusement agité. Après 10 min d'incubation, à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'absorbance est lue à 430 nm.

Une courbe d'étalonnage ($y = ax + b$) établie par la quercétine, réalisée dans les mêmes Conditions opératoires que les échantillons, servira à la quantification des flavonoïdes. La teneur en flavonoïdes est exprimée en microgramme d'équivalent de Quercétine par un milligramme d'extrait de feuilles (µg EQ/mg).

3.3. Activité antidiabétique

3.3.1. Matériel animal

3.3.1.1. Présentation

Notre travail a porté sur des souris (*Wistar albinos*), qui est une espèce génétiquement sélectionnée, issue par croisement, de race albinos. C'est un rongeur nocturne, omnivore et coprophage. Le pelage du jeune rat blanc est soyeux mais devient progressivement rugueux et décoloré avec l'âge. Il possède une large tête, de petites oreilles des yeux rouges globuleux et une petite queue. Il se reproduit pendant toute l'année et la gestation dure 21 jours. Sa durée de vie est de 2 à 3 ans (Chichonyi Kalungia *et al.*, 2018).

Le choix de ce modèle animal a été fait pour les raisons suivantes :

- Ces souris sont des animaux dociles et faciles à manipuler surtout si on les habitue dès leur plus jeune âge.
- Ils sont peu agressifs.
- Leur facilité d'entretien.
- Leur résistance vis-à-vis de diverses contaminations.
- C'est le modèle animal le mieux adapté et le plus utilisé pour des études similaires citées par la littérature.

3.3.1.2. Conditions d'élevage

L'étude a été réalisée sur des souris (*Wistar albinos*), femelles, produits au niveau de l'institut pasteur d'Alger (centre d'élevage de Kouba-Alger). Le commande de souris reçu le 25 october 2018.

40 souris (*Wistar albinos*) adultes en bonne santé pesant entre 29 et 42 g. Les animaux ont été logés dans des cages et maintenu dans des conditions standard et la température ambiante. Les animaux ont été nourris avec un culot de souris standard alimentation et fourni de l'eau à travers le période expérimentale. Tous les animaux ont été autorisés à s'acclimater aux conditions de laboratoire avant expérimentation (Chichonyi Kalungia *et al.*, 2018).

3.3.2. Méthodes

3.3.2.1. Protocole expérimental

Les souris ont été divisées en 5 lots de huit souris par cage (TS, TDNT, EAM, EAD, EAI). Pour faire un suivi de chaque souris femelle durant la manipulation, les animaux de tous les lots ont été marqués à l'aide de feutres permanents.

❖ Induction de l'hyperglycémie persistante (diabète sucré) chez les souris

Les 40 souris ont été mises à jeun pendant la nuit. Une persistance état hyperglycémique chez les souris a été induite en utilisant monohydrate d'Alloxane (Sigma-Aldrich, St. Louise, États-Unis) administré par voie intrapéritonéale à une dose unique ou répétée (pour induire le diabète chez les souris résistants) de 150mg / kg poids corporel (Figure 6). La matière à injecter a été préalablement dissoute dans de l'eau physiologique à 0,9%.

Animaux avec une glycémie de base niveau constamment supérieur à 120 mg /dl après 48 à72 heures considéré comme ayant développé une hyperglycémie persistante et ont été inclus dans l'expérience. Après 48 à 72 heures, les souris diabétiques ont ensuite été divisées au hasard en 5 différents groupes expérimentaux avec chaque groupe contenant au moins 8 souris (Chichonyi Kalungia *et al.*, 2018).



Figure 6: Injection intra péritonéal d'une dose unique de l'Alloxane à raison de 150mg/kg de poids corporel.

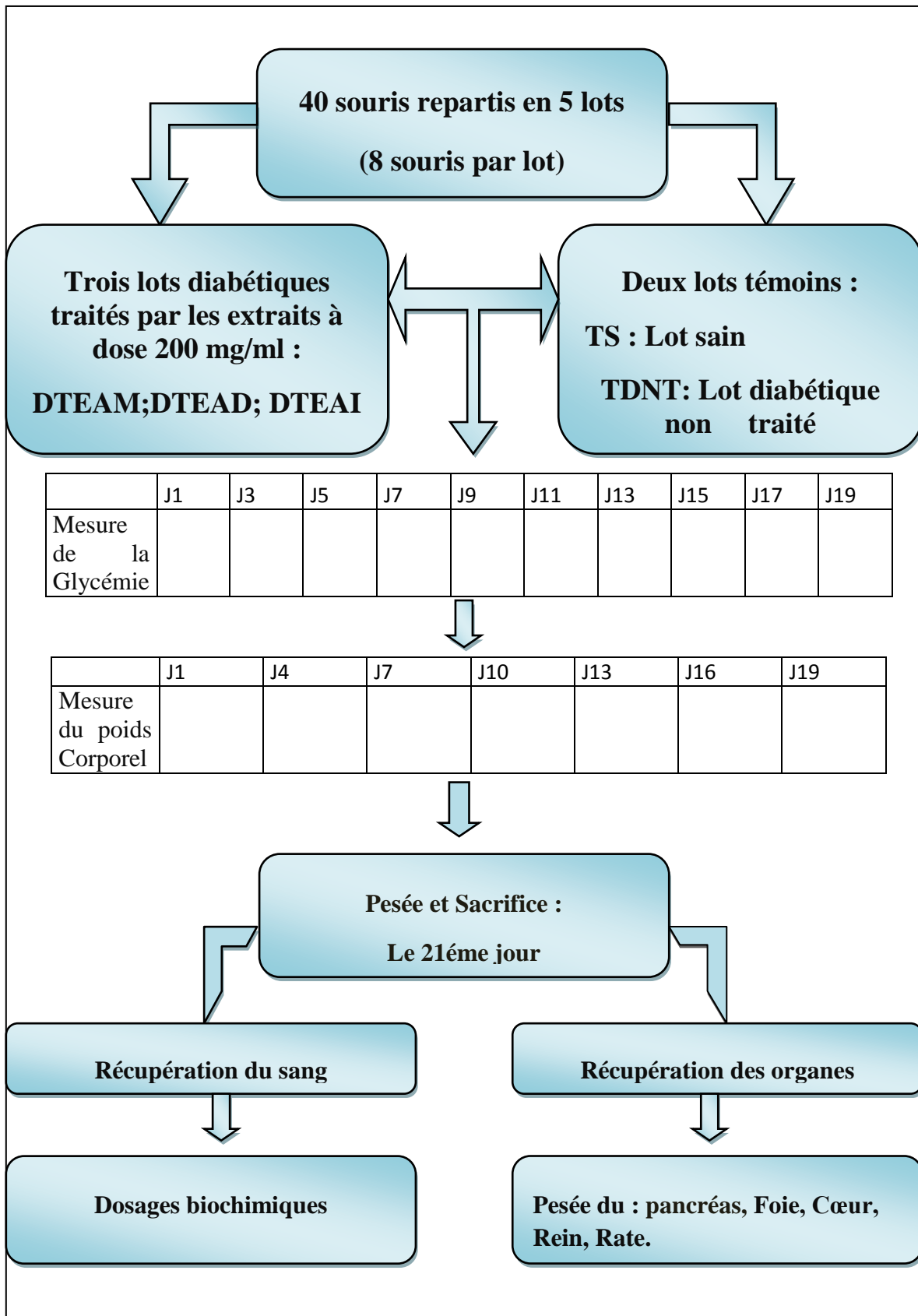


Figure 7: Schémas représentative du protocole expérimental.

3.3.2.2. Traitement des animaux

• Préparation et administration de l'extrait

On préparer l'extrait de gavage a partir des trois extraits (EAM, EAD et EAI), obtenus par la plante, selon le protocole suivant : On prend 200 mg /kg On la dissout dans l'eau distillée, on introduit l'extrait par gavage 0.5 ml pour chaque souris (Jouad *et al.*, 2003; Dellile, 2007).

Durant la période de manipulation, les 3 lots EAM, EAD et EAI, sont traités deux fois par jour, par voie orale, par la dose (d) de la plante.

3.3.2.3. Détermination de la glycémie

Pendant la période de manipulation (de J1 à J19), 10 glycémies ont été mesurées. La première a été effectuée dans le but de vérifier l'installation du diabète chez les lots traités par l'Alloxane en prenant comme référence de glycémie normale : la glycémie du lot TS (avant le début du traitement). Elle a été mesurée à jeun, 72 h après l'administration du produit diabétogène (Sabu *et al.*, 2002). Si pendant cette période, le test est positif (la maladie est installée), on commencera alors la manipulation le même jour (temps $t = 0$ de la manipulation) ; sinon on réinjecte l'Alloxane jusqu'à installation du diabète. Après cette mesure de la glycémie, huit autres ont été mesurées tous les 2 jours et à des horaires fixes à l'aide de glucomètre à bandelettes ACCU-CHEK Active.

Le sang est prélevé à partir de la veine caudale des souris femelles et cela en effectuant une petite incision dans la partie distale de la queue Après chaque opération établie, la queue (BVA, FRAME, BSPCA, UFAW, 1993) de l'animal doit être désinfectée à l'aide de coton imbibé de Bétadine. La 10 ème mesure de la glycémie a été effectuée le 21 ème jour par dosage colorimétrique et cela après sacrifice des animaux.

Analyses statistiques:

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. La signification des différences dans les valeurs a été réalisée par un test ANOVA unidirectionnel à l'aide du programme SPSS. $P < 0,05$ était considéré comme une différence significative (Siham et Abunasef, 2006).

3.3.2.4. Détermination des poids corporels

Les poids des souris femelles ont été mesurés à des moments fixes tous les trois jours, du jour J1 (début de l'expérience) jusqu'au 21ème jour (décapitation des souris). Au total 7 mesures de poids ont été effectuées.

3.3.3. Sacrifice et préparation des prélèvements

3.3.3.1. Sacrifice et prélèvement sanguin

A la fin du traitement et au 21 jour (16 avril a 7 mai), les souris femelles sont sacrifiées le matin à jeun et à la même heure choisie pour mesurer la glycémie par bandelettes ACCU-CHEK, tous les souris femelles de tous les lots ont été décapités à l'aide de lames bistouri stériles. Après chaque décapitation, le sang est prélevé dans des tubes héparines (Figure 8) et tout de suite centrifugé à 3000 tours / min pendant 10min. Le plasma récolté a été servi pour doser les paramètres biochimiques.



Figure 8: Sacrifice et le prélèvement sanguin.

3.3.3.2. Dissection et prélèvement des organes

Après le sacrifice, on procède à une dissection des souris femelles (Figure 9), dans le but de prélever certains organes : Le foie, le pancréas, les reins, la rate et le cœur. Ces organes sont pesés à l'aide d'une balance précis.

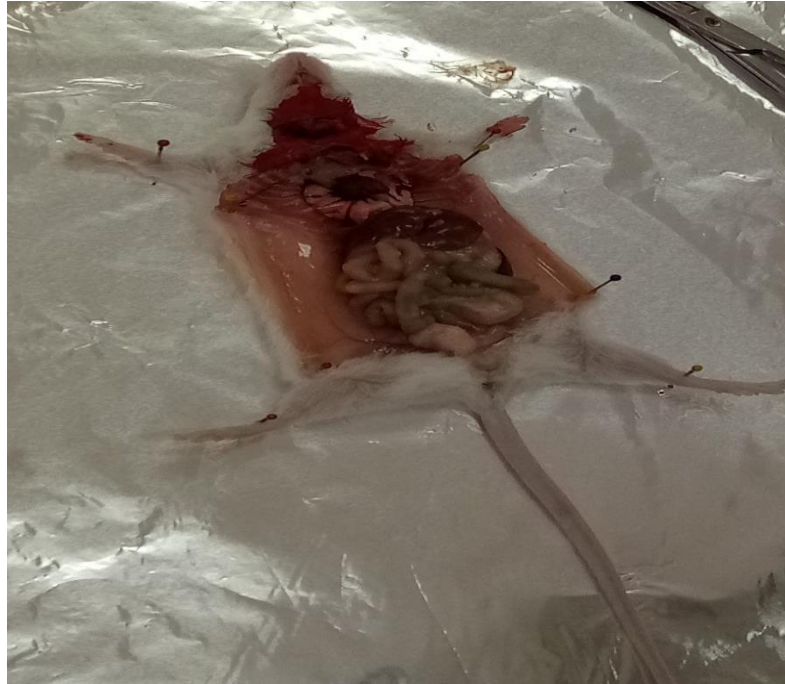


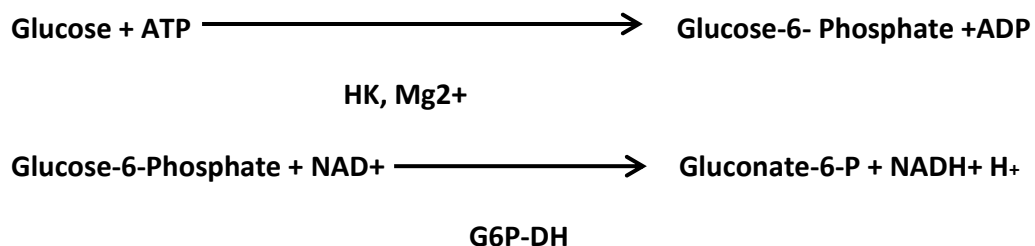
Figure 9: La dissection des souris.

3.3.3.3. Dosage des paramètres plasmatiques

Tous les paramètres plasmatiques (Glucose, Cholestérol Total, Triglycérides, Créatinine, Urée) ont été dosés grâce à l'automate **KENZA 240TX**.

• Glucose

Le glucose est phosphorylé par l'action de l'hexokinase (HK) en présence d'adénosine triphosphate (ATP) et d'ions Mg^{2+} pour produire du glucose 6- phosphate et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) oxyde le glucose-6-phosphate de façon spécifique pour produit duproduire du gluconate-6-phosphate. Le NAD^{+} est simultanément réduit en NADH. L'augmentation de l'absorbance à 340 nm est proportionnelle à la concentration en glucose de l'échantillon (Teuscher et Richterich, 1971; Braham et Trinder, 1972).

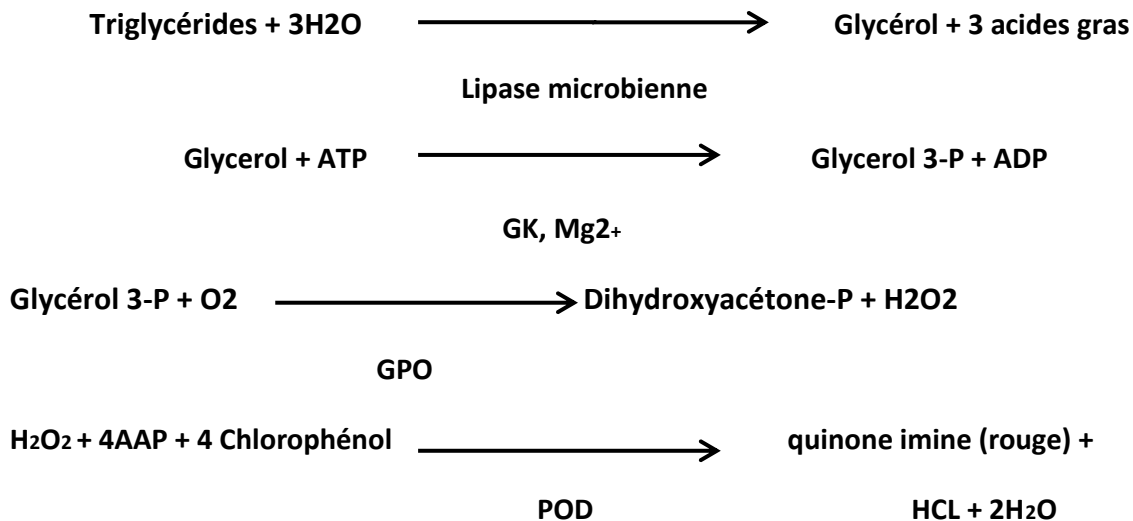


• Cholestérol Total

La méthode utilisée pour mesurer le taux de cholestérol dans un échantillon est une méthode enzymatique. Au cours de la procédure, les esters de cholestérol de l'échantillon sont hydrolysés par la CHE. Le cholestérol libre produit, est oxydé par la CHO pour former du cholestène-3-One, avec production simultanée de H₂O₂ qui s'allie par oxydation avec la 4-AA et le phénol en présence de la POD et produit un groupement chromophore (la quinonéimine) dont l'augmentation de l'absorbance à 540/600 nm peut être mesurée par spectrophotométrie (Allain *et al.*, 1974).

• Triglycérides

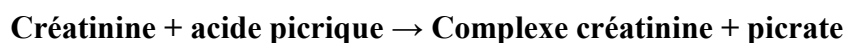
La méthode du dosage est basée sur une série de réactions enzymatiques couplées :



L'absorbance du complexe coloré (quinoneimine) est maximale à 500 nm. L'augmentation de l'absorbance est proportionnelle au contenu en triglycérides de l'échantillon (Jacobs et Van- Denmark, 1960; Kodistchek et Umbreit, 1969).

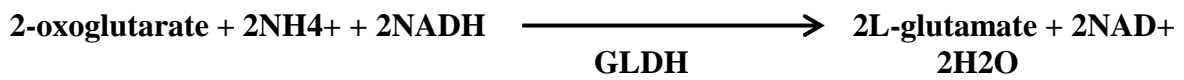
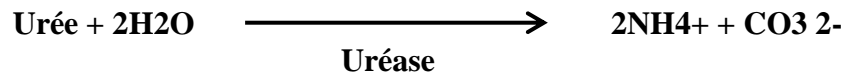
• Créatinine

Dans un milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un composé de couleur jaune orangé. L'importance de l'absorbance à 520 / 800 nm est proportionnelle à la concentration en concentration en créatinine de l'échantillon (Newman et Price, 1999).



- **Urée**

L'urée est hydrolysée en présence d'H₂O et d'uréase. Cette réaction produit de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone. L'ammoniaque produit, se lie au 2-oxoglutarate et au NADH en présence de la GLDH pour former du glutamate et du NAD⁺. La baisse de l'absorbance du NADH par unité de temps est proportionnelle à la concentration en Urée (Thomas, 1998).



Chapitre 4

Résultats et discussions

4.1. Etude phytochimique

4.1.1. Rendement en extraits bruts aqueux

Le tableau ci-dessous représente le rendement de trois extraits aqueux des feuilles *Olea europea var. sylvestris*, dont l'extrait aqueux préparé par infusion a permis d'obtenir le meilleur rendement (21.6 %), suivis par l'extrait aqueux de la macération (20.84 %), et enfin par la décoction (18.6%) (tab.1).

Tableau 1: Rendements (%) de différents extraits aqueux.

Extrait aqueux	Macération	Décoction	Infusion
Rendement %	20,84	18,6	21,6

D'après l'étude qui a été réalisée par Papoti *et al.* (2011), ils ont trouvé des résultats inférieurs pour l'extrait d'infusion de la même espèce, avec un rendement de 35%, par contre ils ont montrés que le rendement de l'extrait de décoction est de 27%, qui sont supérieur de notre résultat.

Des résultats inférieurs ont été estimés par l'étude de Tail *et al.* (2014), ils ont travaillé sur un extrait préparé par la décoction dans l'acétone à partir des feuilles d'*Olea europaea* (6,94%). Par contre des résultats supérieurs ont été trouvés par l'étude de Mujic *et al.* (2011), dont l'extrait a été préparé par la décoction des feuilles d'olive d'une autre variété (Rosinjola) (26.93%).

Le rendement d'extraction est dépend de plusieurs paramètres tels que: les types de solvants d'extraction, conditions climatiques et la composition de l'échantillon, la méthode et le temps d'extraction, la période de la récolte et la variété de l'échantillon. (Do *et al.*, 2013). Aussi selon son origine, le mode de séchage et les conditions de stockage (Garcia *et al.*, 2006).

4.1.2. Teneur des trois extraits bruts en polyphénols totaux

La détermination de la teneur en polyphénols totaux des extraits aqueux des feuilles *Olea europea* (Figure 11, Annexe A, tab.2) à été réalisée selon la méthode colorimétrique basée sur le réactif de Folin Ciocalteu (Singleton *et al.*, 1999). Après l'addition de la solution de carbonate de sodium et le réactif de Folin Ciocalteu, une couleur bleu est obtenu. Cette coloration varie en fonction de la concentration de l'extrait de la plante.

Une étude comparative a été faite grâce à une courbe d'étalonnage (Figure 10, Annexe A, tab.1) réalisée avec l'acide gallique à différentes concentrations.

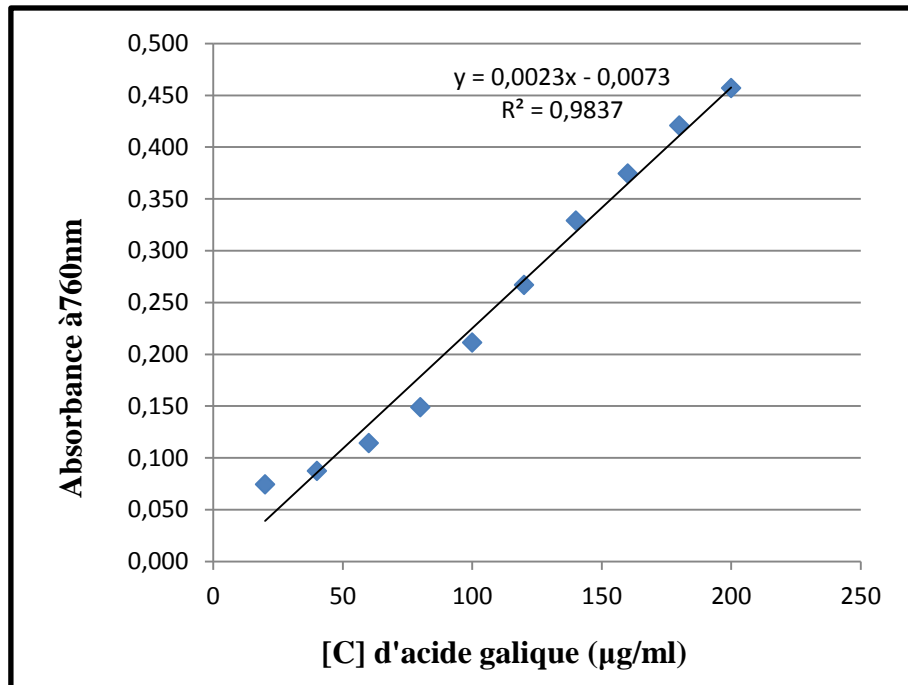


Figure 10: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de polyphénols totaux.

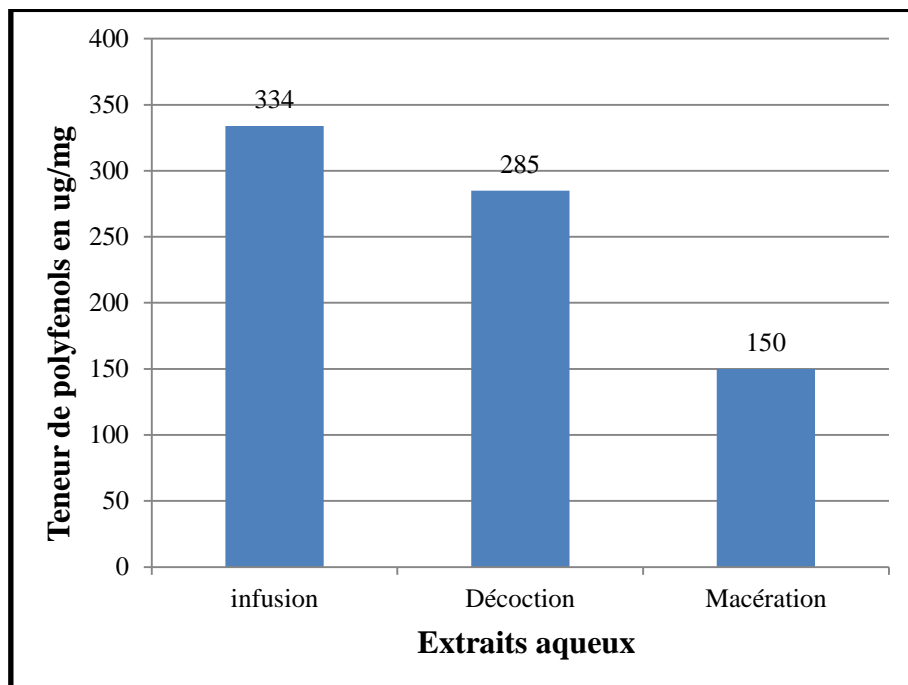


Figure 11: Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits aqueux de la plante étudiée.

D'après les résultats qui sont mentionnées dans la Figure 12, on a trouvé que l'extrait de l'infusion est plus riche en polyphénols (334 µg EAG/mg) par rapport les autres extraits.

Nos résultats sont inférieurs aux résultats obtenus par l'étude de Khaliq *et al.* (2015), dont ils ont travaillé sur l'extrait aqueux de deux autres variétés d'olive et ont trouvés que la teneur en polyphénols était comprise entre 109,6 et 161 mg/g.

D'autre étude a été réalisée par Mujjić *et al.* (2011), dont la teneur était de (48.2 mg/g) de l'extrait méthanolique des feuilles d'olive de la variété (Rosinjola). Ces résultats sont supérieurs.

Aussi, notre résultat qui est obtenu pour l'extrait de macération (150µg/mg) est plus inférieur par rapport au résultat mentionné par les études de Silva *et al.* (2006) sur la même espèce (11.7 mg/g de la matière sèche). Ainsi que l'étude d'Ouldyyerou *et al.* (2018), ils ont trouvés que la teneur en polyphénol est plus élevé (557 ,66 mg de EAG/g de plante).

Les feuilles d'olivier, sont considérées comme une source majeure de production de polyphénols par rapport aux autre parties de l'olivier, et en contiennent les teneurs les plus élevées (Ryan *et al.*, 2002)

Cette variabilité est liée aux caractéristiques génotypiques de la variété de l'olivier, aux facteurs agro-climatiques, aux conditions culturales, aussi le solvant utilisée pour l'extraction (Baccouri *et al.*, 2007).

4.1.3. Teneur des extraits bruts en flavonoïdes totaux

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode du trichlorure d'aluminium (AlCl₃).

La teneur en flavonoïdes contenus dans les extraits aqueux des feuilles *Olea europea*, (**Figure 13, Annexe A, Tableau 4**) à été calculée à partir d'une courbe d'étalonnage ($y = ax + b$) réalisée par la quercétine à différentes concentrations (5–50 µg/ml), à une longueur d'onde 430 nm (Figure 12, Annexe A, tab.3).

Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalents de quercétine par milligramme d'extrait (µg EQ/mg d'extrait).

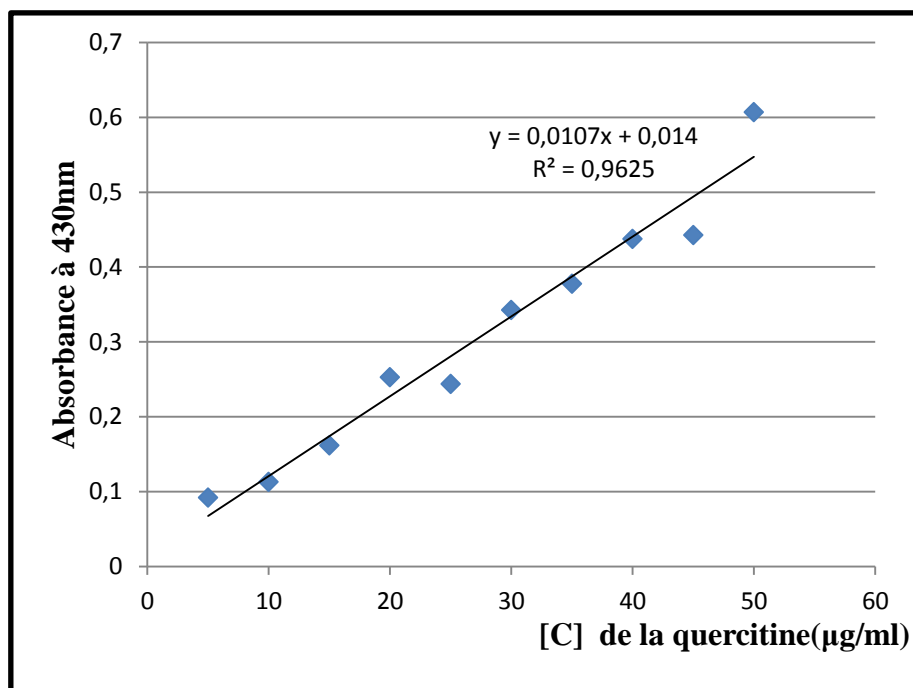


Figure 12: Droite d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.

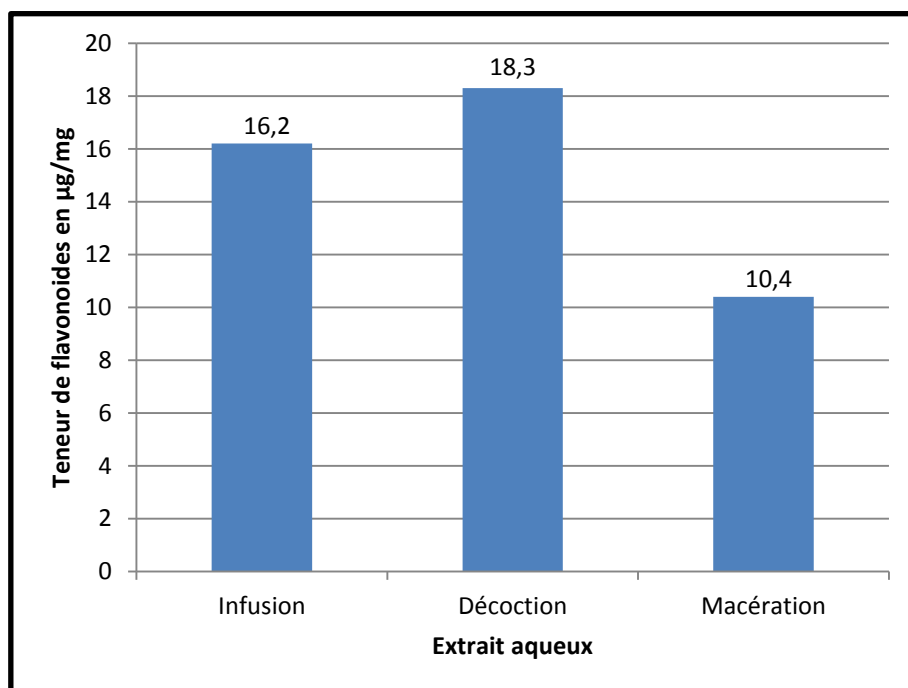


Figure 13: Teneurs en flavonoïdes dans les extraits aqueux de la plante étudiée.

A partir de ces résultats, on a remarqué que l'extrait le plus riche en flavonoïde est l'extrait de décoction (18.3 $\mu\text{g EQ/ml}$) par rapport aux autres extraits

Les résultats obtenus par Khaliq *et al.* (2015), sur l'extrait aqueux par infusion de deux autres variétés d'olive trouvent que la teneur en flavonoïde était comprise entre 42 et 57 mg / g, ces résultats sont supérieurs aux nos résultats.

La teneur en flavonoïde totaux dans l'extrait de macération (10,4 $\mu\text{g EQ/mg}$), est inférieure aux résultats trouvés par Mohkami *et al.* (2015), où ils ont montré que la teneur dans l'extrait méthanolique est de 12.25 mg/ml. D'autre résultat (894,33 $\mu\text{g de EQ/g}$) ont été obtenus par Ouldyeou *et al.* (2018).

L'extraction des flavonoïdes à partir de la matière végétale dépend de plusieurs facteurs qui contribuent à son efficacité : la méthode d'extraction, la durée d'extraction, la nature et le volume du solvant utilisé (Levizou *et al.*, 2004).

4.2. Activité antidiabétique

4.2.1. Étude de paramètres avant sacrifice

4.2.1.1. Détermination de la glycémie

Les résultats des mesures de la glycémie sont mentionnés dans la (Figure 14 et Annexe B, tab.1).

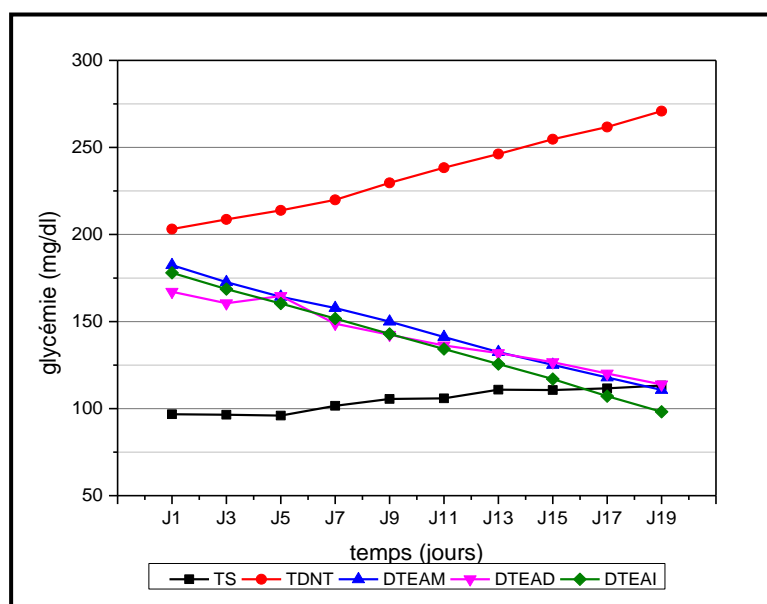


Figure 14: Evolution de la glycémie à jeun, avant sacrifice des différents lots des souris femelles.

Les glycémies de lot sain TS est quasi constantes (entre 96 et 113 mg/dl) de J1 jusqu'à J19.

On note, une augmentation de la glycémie du lot TDNT par rapport à la glycémie du lot TS, cette augmentation est importante et constante jusqu'au dernier jour de l'expérimentation depuis 203 jusqu'à 270 mg/dl, Cette hyperglycémie ne peut s'expliquer que par une baisse de la sécrétion de l'insuline (Venkateswaram et pari, 2002). Étant donné que l'injection par l'Alloxane provoque une destruction permanente des cellules β (Kameswara Rao *et al.*, 1999).

Au début de l'expérimentation, on observe que la glycémie des trois lots diabétique traitée DTEAM, DTEAD, DTEAI est élevée de J1 jusqu'à J11 par rapport au lot de TS, le taux de la glycémie décroît progressivement de J13 jusqu'à J19 comparés au lot TDNT ; cependant elle reste supérieure à celle du lot TS.

D'autre étude réalisée par El Amin *et al.* (2013) sur les rats diabétiques à STZ traités par l'extrait aqueux des feuilles d'*Olea europea* ont confirmés notre résultat et qui ont montré une diminution significative de la glycémie au cours de la période expérimentale.

Les résultats ont montré que les feuilles d'olives contient des composés phénoliques bioactifs naturels, principalement de l'oleuropéine qui sont obtenus par l'extraction, était efficace pour contrôler la glycémie, Il a été rapporté que la feuille d'olivier avait un effet hypoglycémiant sur les rats diabétiques, l'EFO améliore à la fois la production d'insuline et la capacité de sécrétion des cellules β du pancréas (Temiz et Temur, 2019).

On a trouvé que les trois extraits sont homogènes et confirmé par les analyses statistiques ANOVA1 (tab.2, Annexe B).

$\alpha < \text{sig}$: donc les trois extraits sont homogènes.

4.2.1.2. Détermination des poids corporels

La variation du poids des souris femelles constitue un paramètre très important et suivi tout au long de notre étude.

La variation de la moyenne des poids corporel des souris femelles des 5 lots est représentée dans le (tab.3, Annexe A) et illustré dans (Figure 15).

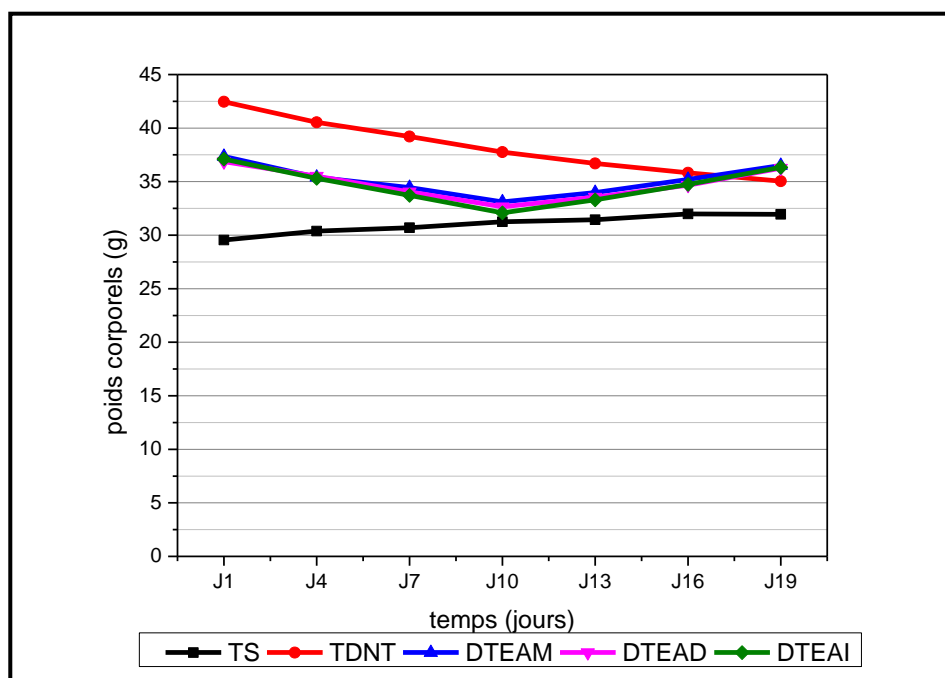


Figure 15: Evolution des poids corporels des différents lots des souris femelles pendant la période de manipulation.

Nous avons remarquée que le poids corporels des souris femelles de lot sain TS augmente d'une façon normale, cela est du à une croissance normale des animaux.

Pour TDNT Il y'a une perte de poids significative de J1 à J19 par rapport au lot sain TS.

Pour les trois lots diabétique traitée DTEAM, DTEAD et DTEAI, Il y'a une diminution de J1 à J10 similaire au poids corporels des souris de lot TDNT, puis il ya une reprise de poids des trios lots diabétique traitée du J13 jusqu'à J19.

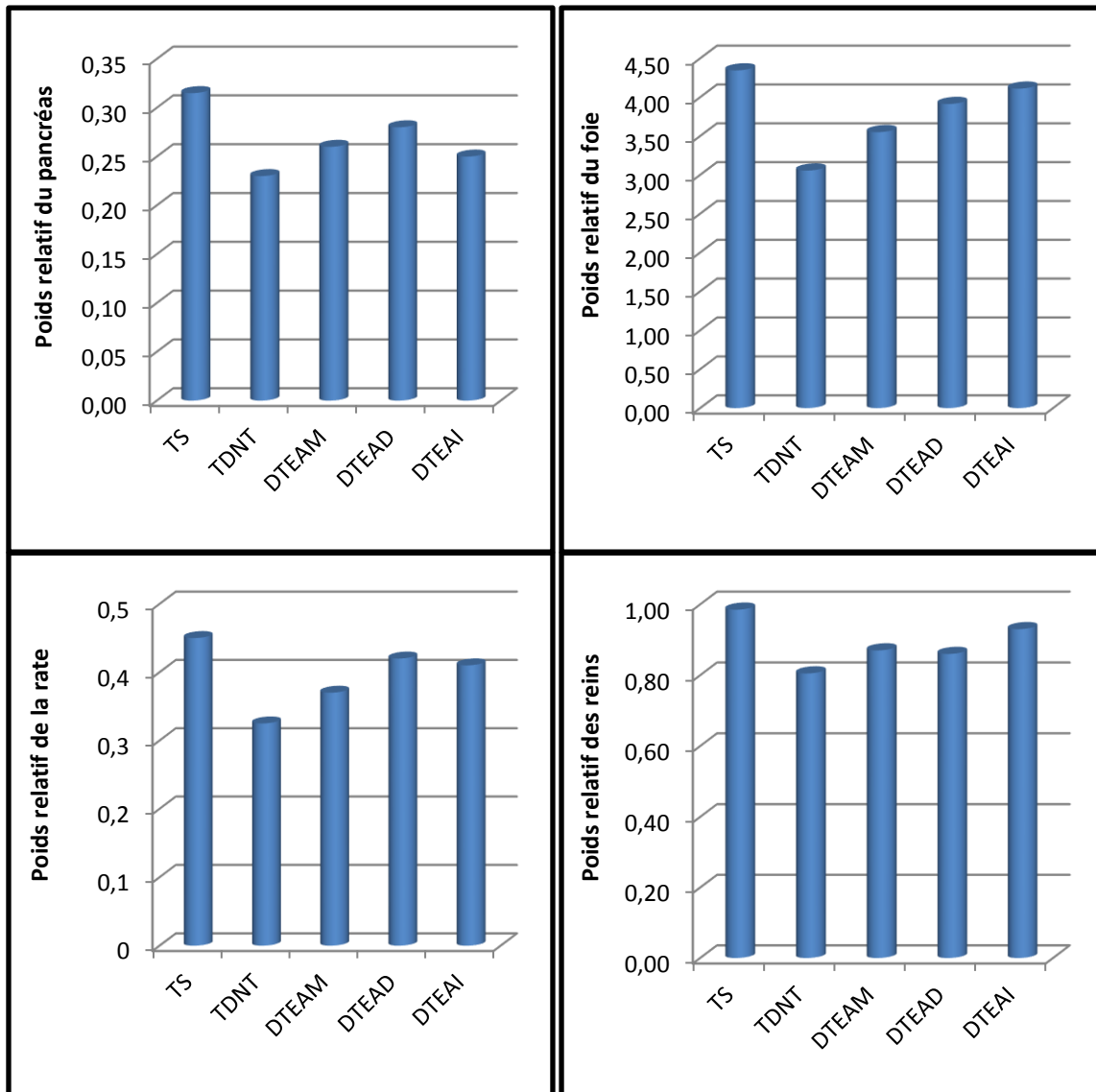
Cette perte de poids de lot diabétique TDNT et les lots diabétiques traités (DTEAM, DTEAD et DTEAI pendant les dix premier jours de traitement) est due au catabolisme, plus particulièrement des lipides par lipolyse des tissus adipeux suite à l'insulinodéficiencie (Vats *et al*, 2004; Oliveira *et al*, 2008).

Le traitement avec l'extrait d'*Olea europea* a amélioré le poids corporel chez les souris diabétiques dans notre étude durant de J13 jusqu'à J19. Cela pourrait s'expliquer probablement par le pouvoir de l'extrait à stimuler la glycogénogenèse musculaire et /ou l'inhibition de la glycogénolyse musculaire et lipolyse dans les tissus adipeux (Chatterjee Shinde, 2002).

4.2.2. Etude de certains paramètres après sacrifice

4.2.2.1. Poids relatifs des organes

Cinq organes ont été prélevés et pesés : Pancréas, foie, rate, reins et cœur. Les résultats sont représentés sur l'Annexe B, tab.4 et la Figure 16.



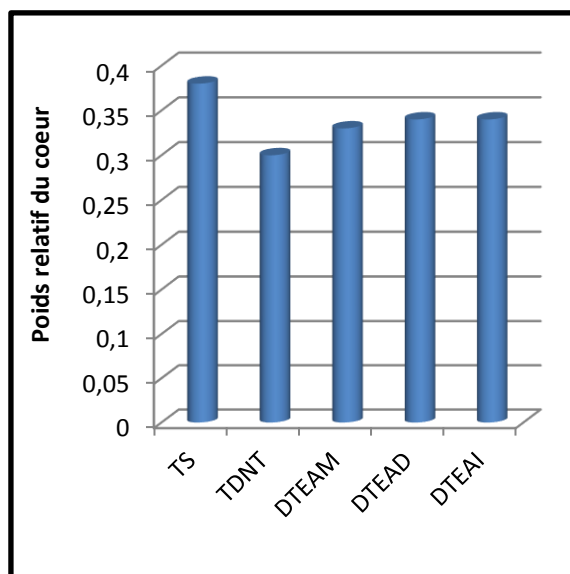


Figure 16: Poids relatifs des différents organes des lots étudiés des souris femelles.

❖ Pancréas

Dans lot non diabétique TS, le pancréas des souris de ce lot présente sensiblement les poids normaux, au niveau du lot diabétique TDNT il y'a une diminution de ces poids relatifs en comparaison avec le lot TS Liée à l'induction du diabète par l'Alloxane ; en effet ce dernier à un effet destructeur sur les cellules β de Langerhans (Liu *et al.*, 2007).

Pour les trois lots diabétiques traités DTEAM, DTEAD et DTEAI les poids relatif de pancréas sont proches entre eux, ces lots traité par la plante étudiée montre un poids inférieur par rapport au lot sain TS Ce qui pourrait vouloir signifier que cette plante a régénéré les îlots β de Langerhans détruits par l'Alloxane (Liu *et al.*, 2007).

❖ Foie

Les poids de foie dans lot témoin sain TS représente sensiblement des poids normaux.

Les poids de lot diabétique TDNT sont inférieur par rapport au lot sain TS.

Pour les poids des trois lots diabétiques traités qui sont élevée par rapport au TDNT et par contre inférieur à TS. Ce résultat est en faveur d'hépto-toxicité de l'Alloxane (Liu *et al.*, 2007).

❖ Reins

Les résultats montrent : que les poids relatif des reins des trois lots (TDEAM, TDEAD, TDEAI) sont presque similaires entre eux, Par contre on note une baisse du poids relatif des

reins du lot TDNT par rapport à celui du lot TS qui a des poids normaux cela est dû probablement à l'effet toxique de l'Alloxane (Liu *et al.*, 2007)..

❖ **Rate**

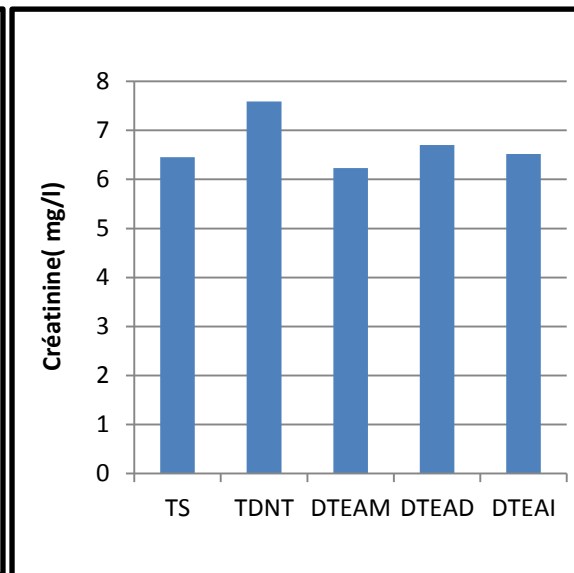
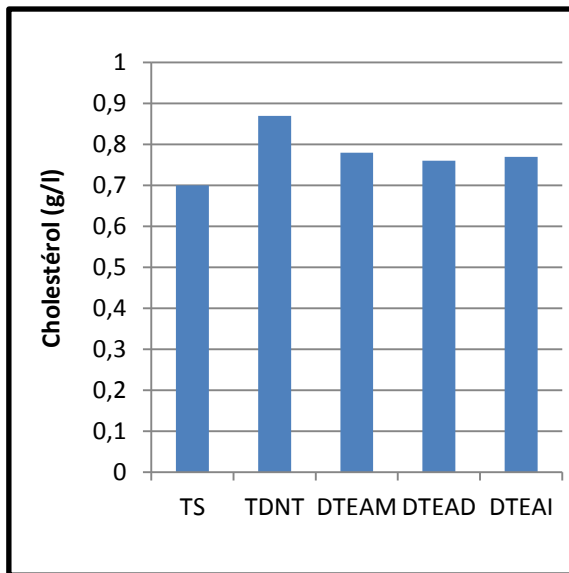
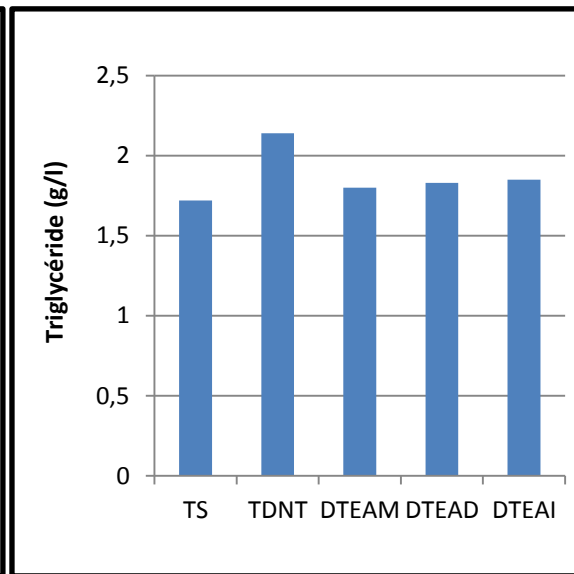
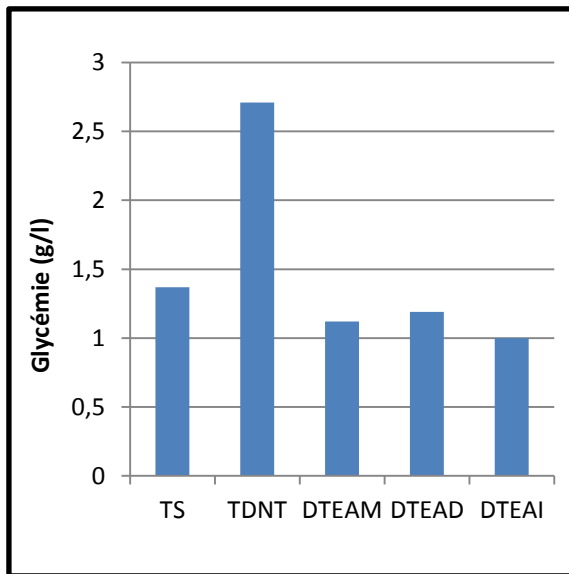
Notre résultat obtenu pour les poids relatif de la rate des lots DTEAD et DTEAI sont similaire entre eux et DTEAM est peu inférieur à ces derniers. Par contre on note une baisse du poids relatif de la rate du lot TDNT par comparaison avec lot sain TS. Ce qui pourrait vouloir signifier que l'Alloxane pourrait être la cause d'une toxicité suivie d'une immunodépression (Beytout *et al.*, 2003).

❖ **Cœur**

Les résultats représente tous les souris sain, diabétiques traités et non traités à un poids relatif normal du cœur. L'Alloxane semble n'avoir eu aucun effet sur le cœur des rats diabétiques. Il n'entraînerait des complications cardiaques qu'à à long terme (Srinivasan et Ramarao, 2007).

4.2.2.2. Dosage des paramètres plasmatiques

La figure 17, Annexe B, tab.5 représente les résultats obtenus des concentrations des différents paramètres biochimiques étudiés des lots des souris femelles.



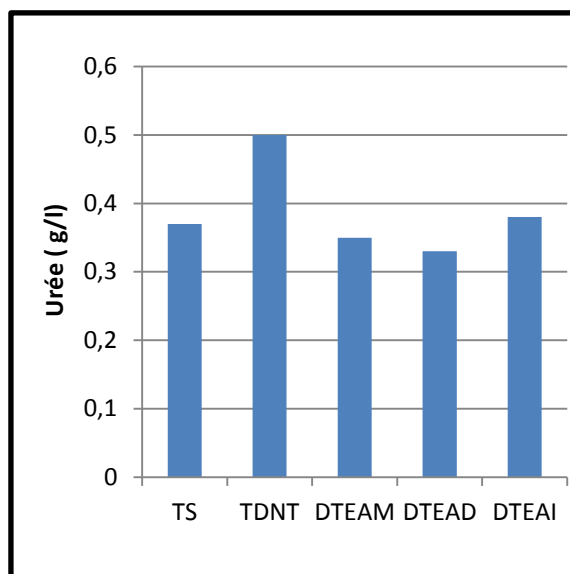


Figure 17: Résultats des concentrations des différents paramètres biochimiques étudiés des lots des souris femelles.

❖ Glucose

La glycémie des souris de lot sain TS représente une valeur normale.

Le lot diabétique non traitée TDNT présente une augmentation significative de la glycémie par rapport au lot TS.

On note que les trois lots diabétique représentent une baisse significative de la glycémie qui à été presque identique par rapport à la glycémie du lot TS, dans la quelle la glycémie des souris de lot traitée par extrait aqueux par l'infusion des feuilles d'*Olea europea* DTEAI représente une valeur de glycémie inférieur à celle des lots DTEAM et DTEAD.

Des études réalisées par Wainstein *et al.* (2012) sur l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles d'*Olea europea* sur des rats diabétiques à STZ relèvent que cette plante a diminué le taux de glucose.

Nos résultats montrent que la glycémie a diminué chez les souris qui ont été traité par extrait aqueux d'*Olea europea*, ceci est confirmé avec les résultats d'Eidi *et al.* (2009) qui a montré que les extraits d'*Olea europea* ont un rôle important pour la diminution de l'hyperglycémie.

Ces résultats reviennent à l'effet hypoglycémiant de l'extrait des feuilles d'olive, Deux mécanismes possibles ont été suggérés pour expliquer l'effet hypoglycémiant de l'oleuropéine de l'extrait de feuille d'olivier: (1) une meilleure libération d'insuline induite par le glucose et

(2) une absorption périphérique accrue du glucose. Il a été démontré que l'oleuropéine dans les feuilles d'olivier accélère l'absorption cellulaire du glucose, entraînant une réduction du glucose (Wainstein *et al.*, 2012).

❖ Triglycéride

D'après nos résultats en remarque que les souris de lot sain TS représentent une valeur de triglycéride normale.

Le lot diabétique TDNT à une valeur de triglycéride très élevée par rapport au lot sain TS.

En remarque que les lots diabétique traités représente des valeurs des TG presque proche entre eux, dans la quelle le lot traitée par DTEAI représente une valeur peu hautement significative de triglycéride par rapport au TG des lots DTEAD et DTEAM respectivement.

D'après nos résultats on ne conclut que l'extrait aqueux des feuilles d'olive à un effet significatif pour la diminution de concentration de TG.

Autre étude qui réalisés par El Amin *et al.* (2013) trouvent que le traitement par l'extrait aqueux de feuilles d'olive a une capacité de réduit la concentration de triglycéride chez les rats diabétiques par la streptozotocine.

La diminution de la triglycéridémie chez les trois lots diabétiques traités par la plante pourrait être due à l'amélioration de l'insulinosécrétion. En effet secrétée normalement, cette hormone inhibe l'activité de la lipase hormonosensible (enzyme lipolytique active au niveau des adipocytes) (Somova *et al.*, 2003).

❖ Cholestérol

D'après les résultats obtenus on remarque que la concentration en cholestérol du lot sain TS représente une valeur normale.

Pour le lot TDNT a une valeur de cholestérol significativement élevé par rapport aux lots diabétique traités par DTEAM suivis par DTEAI et DTEAD qui ont été proche entre eux.

D'après nos résultats en conclus que notre extrait a un effet anti-hypercholestérolémiant.

Des résultats réalisés par Jemai *et al.* (2009) ont également indiqué que l'oleuropéine pouvait diminuer les taux de cholestérol total chez les rats diabétiques à l'Alloxan.

Le résultat de (Eidi *et al.*, 2009) a également montré que l'extrait d'olive alcoolisé présentait une diminution significative du taux de lipides sériques chez le rat diabétique.

De manière constante, d'autres études ont indiqué que l'*Olea europaea* avait des effets hypolipémiants chez les rats diabétiques (Somova *et al.*, 2003).

La diminution de l'hypercholestérolémie revient peut être à la stimulation de la sécrétion de l'insuline, cette dernière agit également en activant la LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase), une enzyme responsable du transfert de cholestérol libre en cholestérol estérifié qui migre au centre de la lipoprotéine, ce qui favorise la diminution de sa concentration plasmatique (Arii *et al.*, 1997).

❖ Créatinine et urée

Notre résultat représente la concentration de la créatinine et l'urée : dont la quelle on observe dans le lot sain TS une valeur normal.

Pour le lot TDNT la valeur de créatinine et l'urée est significativement élevée par rapport aux lots diabétique traités DTEAD, DTEAI et DTEAM qui sont presque similaire entre eux et qui est proche au TS. Ce qui confirme que notre plante n'a eu aucun effet toxique sur les reins durant le traitement.

D'après notre résultat en conclut que l'extrait des feuilles d'olive a une capacité à diminuer les taux sériques d'urée et de créatinine chez les souris diabétiques.

Les données d'Eidi *et al.* (2009) ont montré que l'extrait de feuilles d'olivier diminuait les taux sériques d'urée et de créatinine chez les rats diabétiques.

Il apparaît que la plante étudiée provoque une diminution de l'urémie et de la créatininémie. Ce traitement protégerait ainsi les reins de la toxicité de l'Alloxane.

L'augmentation de la créatinine et d'urée liés à la déshydratation de la créatine dans les cellules musculaires qui produisent de la créatinine. Cela sera éliminé dans l'urine. Le taux de créatinine dans le sang dépend de la capacité d'élimination des reins et de la masse musculaire (Saeed *et al.*, 2008).

L'élévation de l'urée sérique et de la créatinine, en tant que marqueurs significatifs, est liée au dysfonctionnement rénal de l'hyperglycémie diabétique (Almadal et Vilstrup, 1988).

Conclusion

Conclusion

En Algérie, la médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement du diabète. Le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capable de prévenir ou même de retarder l'apparition des complications liées au diabète, reste très limitée.

Il est admis que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée par la population algérienne pour le traitement de nombreuses maladies dont le diabète sucré. Les plantes médicinales antidiabétiques peuvent offrir une large réponse au problème complexe du diabète sucré, et des perspectives thérapeutiques pour une meilleure prise en charge.

L'ensemble de nos résultats a permis de souligner les effets bénéfiques de l'administration des extraits aqueux des feuilles d'*Olea europea* contiennent des substances efficaces principalement l'oleuropéine qui contribuent à réduire le taux de la glycémie chez les animaux expérimentaux.

En plus l'extrait des feuilles d'olive a amélioré le poids et l'équilibre lipidique des souris diabétiques.

En outre, l'étude quantitative des extraits aqueux d'*Olea europea* montre que l'extrait de l'infusion plus riche en polyphénols par rapport aux deux extraits décoction et infusion.

Les extraits aqueux de décoction et infusion contiennent une teneur de flavonoïdes supérieure à celle de l'extrait aqueux de macération.

Les résultats sur l'ensemble des tests biologiques des extraits montrent que les trois extraits des feuilles d'olive possèdent une activité hypoglycémiant homogène chez les souris diabétiques.

Les feuilles d'*Olea europea* contiennent des substances qui contribuent à réduire le taux de glycémie et améliorent l'état diabétique chez les animaux expérimentaux.

Enfin, il ressort du présent travail que l'*Olea europea* est un produit effectivement intéressant et riche en possibilités thérapeutiques. Nos résultats sont remarquables car ils ouvrent dans le futur des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement (des) mécanisme(s) moléculaire(s) intervenant dans l'effet hypoglycémique observés.

Pour confirmer l'innocuité des extraits de plante sur l'organisme des animaux de laboratoire, il est nécessaire de prolonger la durée de l'expérimentation, aussi on pourrait tester plusieurs doses de l'extrait de la plante étudiée et plusieurs types des milieux d'extraits (alcoolique....etc.), dans le but de rechercher un meilleur effet thérapeutique avec moins d'effets toxiques, en plus pourrait également isoler ces principes actifs par des techniques chromatographiques et spectrales et tester leur action régénérative.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abderrazak M., Joël R. 2007. La botanique de A à Z. Dunod. Paris. 177 p.
- Al-Azzawie H. F., Alhamdani M. S. 2006. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* 78:pp. 1371–1377.
- Allain C. C., Doon L. S., Chan C. S. G., Richmond W., Fu, P. C. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinchem* 20:pp. 470-475.
- Almadal T. P., Vilstrup H. 1988. Strict insulin treatment normal-izes the organic nitrogen contents and the capacity of urea-N synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologica* 31:pp. 114–118.
- Ankur R., Shahjad A. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 3 (2):pp. 819-823.
- Arab K., Bouchenak O., Yahiaoui K. 2013. Évaluation de l'activité biologique des feuilles de l'olivier sauvage et cultivé. *Afrique Science* 09(3):pp. 159 – 166.
- Argenson C., Régis S., Jourdian J. M., Vaysse P. 1999. L'olivier. 22, rue Bergère 75009 Paris : pp. 08-19.
- Arii K., Suehiro T., Yamamoto M., Ito H., Hashimoto K. 1997. Suppression of plasma cholesteryl ester transfer protein activity in acute hyperinsulinemia and effect of plasma nonesterified fatty acid. *Metabolism* 46(10):pp. 1166-1170.
- Ayoola G. A., Ipav S. S., Solidiya M. O., Adepoju-Bello A.A., Coker H. A. B., Odugbemi T. O. 2008. Phytochemical screening and free radical scavenging activities of the fruits and leaves of *Allanblackia floribunda*oliv(Guttiferae). *International journal of health research* 1 (2):pp. 81-93.
- Baccouri B., Zarrouk W., Krichene D., Nouairi I., Ben Youssef N., Daoud D., Zarrouk M. 2007. Influence of fruit ripening and Crop yield on chemical properties of virgin olive oils from seven selected *Oleasters* (*Olea europaea* L.). *J. Agro* 6 (3): pp. 388-396.
- Belaïche P. 1979. *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie*. Tome II. Ed. Maloïne, Paris, pp. 11-18.

- Beytout J., Tournilbac O., Laurichesse H. 2003. Asplénie et hyposplénisme. La presse médicale : pp. 32- 34.
- Blouin J., Lorca L., Montreau F. R., Dufour J. H. 1972. Étude des conditions optimales pour la détermination des composés phénoliques totaux par le réactif de Folin Ciocalteu. In : connaissance de la vigne et du vin 6:pp. 405-413.
- Boubakeur H., Rebbas K., Belhattab R. 2017. Activités antioxydante et antibactérienne des extraits d'*Helichrysum stoechas* (L.) Moench. *Phytothérapie* : pp. 1-11.
- Bouchamal F., Achour S. 2015. Qualité physico-chimique et paramètre de pollution des eaux souterraines de la région de Biskra. *Larhyss Journal*, ISSN 1112-3680, n°22: pp. 197-212.
- Boudhioua N., Ben Slimen I., Bahloul N., Kechaou N. 2008. Etude du séchage par infrarouge de feuilles d'olivier d'origine tunisienne ; Partie 2: Influence du séchage et du blanchiment sur les composés phénoliques totaux. *Revue des Energies Renouvelables SMSTS'08 Alger* : pp.53 – 59.
- Bouhouche I. 2014. Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Mémoire En vue de l'Obtention du Diplôme: Magister en Biologie Animale, Option: Biologie et Physiologie Moléculaire, Université Constantine, 85 p.
- Brown J. E., Khodr H., Hider R. C., Rice-Evans C. A. 1998. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem. J. (Printed in Great Britain)* 330:pp. 1173–1178.
- BVA, FRAME, BSPCA, UFAW, Joing working group of refinement, 1993. Removal of blood from laboratory mammals and birds. *Laboratory Animals* 27:pp. 1- 22.
- Calop J., Limat S., Frnandez C. 2008. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3^{ème} édition. Masson, *Elsevier Masson*, Paris: pp. 417-427.
- Chafaa S. 2014. Contribution à l'étude de l'entomofaune de l'olivier, *Olea europaea* et de la dynamique des populations de la cochenille violette *Parlatoria oleae* Colvée, 1880 (Homoptera : Diaspididae) dans la région de Batna. Thèse en vue de l'obtention

du diplôme de Doctorat en Sciences Agronomiques, Ecole Nationale Supérieure Agronomique – EL- Harrach, 159 p.

- Chatterjee M. N., Shinde R. 2002. Text Book of Medical Biochemistry. 8^{ème} édition, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, p. 317.
- Cheng K. K. Y., Iglesias M. A., Lam K. S. L., Wang Y., Sweeney G., Zhu W., Vanhoutte P. M., Kraegen E. W., Xu A. 2009. APPL1 Potentiates Insulin-Mediated Inhibition of Hepatic Glucose Production and Alleviates Diabetes via Akt Activation in Mice. *Cell Metabolism* 9: pp. 417–427.
- Chichonyi Kalungia A., Mataka M., Kaonga P., Gono Bwalya A., Prashar L., Munkombwe D. 2018. *Opuntia stricta* Cladode Extract Reduces Blood Glucose Levels in Alloxan-induced Diabetic Mice. *International Journal of Diabetes Research* 7(1):pp. 1-11.
- Dellile L. 2007. Les plantes médicinales d'Algérie. Ed. Berti, Alger, pp: 10, 12 14,42-44.
- Detournay B., Vauzelle-Kervroedan F., Charles M. A., Forhan A., Fagnani F., Fender P., Eschwege E. 1999. Épidémiologie, prise en charge et cout du diabète de type 2 en france en 1998. *Diabetes et Metabolism (Paris)* 25:pp. 356-365.
- Do Q. D., Angkawijaya A. E., Tran-Nguyen P. L., Huynh L. H., Soetaredjo F. E., Ismadji S., Ju Y. H. 2013. Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoids content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatic*. *Journal of food and drug analysis*, pp. 1-7.
- Drouin P., Blicke J. F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P. J., Plouin P. F., Daninos J. M., Balarac N., Sauvanet J. P. 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré ; les nouveaux critères. *Diabetes et Metabolism (Paris)* 25:pp. 72-83.
- Eidi A., Eidi M., Darzi R. 2009. Antidiabetic Effect of *Olea europaea* L. in Normal and Diabetic Rats. *Phytother. Res* 23:pp. 347–350.
- El Amin M., Virk P., Elobeid M. A., Almarhoon Z. M., Hassan Z. K., Ali Omer S., Merghani N. M., Daghestani M. H., Al Olayan E. M. 2013. Anti-diabetic effect of *Murraya koenigii* (L) and *Olea europaea* (L) leaf extracts on streptozotocin induced diabetic rats. *Pak. J. Pharm. Sci* 26(2):pp.359-365.

- El S. N., Karakaya S. 2009. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev* 67:pp. 632–638.
- Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. 2010. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire : Saint-Maurice (Fra):12 p.
- Ferrali M., Signorini C., Caciotti B., Sugherini L., Ciccoli L., Giachetti D., Comporti M. 1997. Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Letters* 416:pp. 123-129.
- Garcia M. D., Ruiz Y., Moumen A., Alcaide M. 2006. Effect of polyethylene glycol, urea and sunflower meal on olive (*Olea europaea*) leaf fermentation in continuous fermentors. *Small Ruminant Research* 61:pp. 53–61.
- Gaussorgues R. 2009. L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique ?. *Revue française d'allergologie* 49:S2–S6.
- Ghedira K. 2008. L'olivier. *Phytothérapie* 6:pp. 83–89.
- Ghasemi A., Khalifi S., Jedi S. 2014. Streptozotocin-nicotinamide- induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*, Volume 101 (4):pp. 408–420.
- Grimaldi A. 2005. *Traité de diabétologie*. Ed. Flammarion, Paris : pp. 1-116.
- Harbone J. B. 1980. Plant phenolics in *cyclopedia of plant physiology*. New series 8: 329p.
- Haribabu T., Divakar K., Divakar G. 2013. Evaluation of anti-diabetic activity of Lycopene and its synergistic effect with Metformin hydrochloride and Glipizide in Alloxan induced diabetes in rats. *Sch. Acad. J. Pharm* 2(2): pp. 119-124.
- Hajzadeh M., Rajaei Z., Ghamami G., Tamiz A. 2011. The effect of salvia officinalis leaf extract on blood glucose in streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacologyonline* 1:pp. 213-220.
- Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. 2004. Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie* 1: pp. 3-6.
- Iguergaziz N. 2012. Essai d'élaboration d'un aliment sous forme de comprimés de dattes entières et/ou dé-sucrées additionnés d'extrait aqueux des feuilles d'olivier

algérien. Mémoire de Magister, Sciences de l'ingénieur, Université m'hamed bougara-boumerdes, 88 p.

- Jacobs V. J., Van-Denmark P. J. 1960. The purification and properties of the alphas-glycerophosphate-oxidizing enzyme of *Streptococcus faecalis* 10C1. *Arch Biochem Biophys* 88:pp. 250-255.
- James C., Thompsen A., Horacio A., Mottola. 1984. Kinetics of the Complexation of Iron (II) with Ferrozine. *Anal. Chem* 56:pp. 755-757.
- Jemai H., El feki A., Sayadi S. 2009. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats. *J. Agric. Food Chem* 57:pp. 8798–8804.
- Jouad H., Lemhadri A., Maghrani M., Burcelin R., Eddouks M. 2003. Hawthorn evokes a potent antihyperglycemic capacity in streptozotocin induced diabetic rat. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 3:pp. 19-23.
- Kameswara Rao B., Kesavulu M. M., Giri R., Appa Rao C. 1999. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. Fruit powder in alloxan-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 67:pp. 103-109.
- Kebièche M., Lakroun Z., Mraïhi Z., Soulimani R. 2011. Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie : Springer-Verlag France* : pp. 1-9.
- Khaliq A., Sabir S. M., Ahmad S. D., Boligon A. A., Athayde M. L., Jabbar A., Qamar., Khan A. 2015. Antioxidant activities and phenolic composition of Olive (*Olea europaea*) leaves. *Journal of Applied Botany and Food Quality* 88:pp. 16 – 21.
- King A., Young G. 1999. Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. *Journal of the American dietetic association* 99:pp. 213-218.
- Koditschek L. K., Umbreit W. W. 1969. Alpha-glycerophosphate oxidase in *Streptococcus faecium* F24. *J Bacteriol* 98:pp. 1063-1068.
- Laamari M., Jouselin E., Coeur D'acier A. 2010. Assessment of aphid diversity (Hemiptera: Aphididae) in Algeria: a fourteen-year investigation. *Entomologie faunistique – Faunistic Entomology* 62 (2):pp. 73-87.

- Labdaoui J. 2017. Impact socio-économique et environnemental du modèle d'extraction des huiles d'olives à deux phases et possibilités de sa diffusion dans la région de Bouira (Algérie). Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Filière : Sciences Agronomiques, Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, 161 p.
- Lenzen S., Pauten U. 1988. History and mechanism of action. *Diabetologia* 31:pp. 337-342.
- Levizou E., Petroupoulou Y., Manetas Y. 2004. Total carotenoid amount in crude twig extracts may be overestimated due to inference by high contents of coextracted phenolics. *Photosynthetica* 42(2):pp. 295-297.
- Liu Z., Li J., Zeng Z., Liu M., Wang M. 2007. The antidiabetic effect of Cysteinyl-Metformin, A newly synthesized agent, in alloxan and streptozotocin induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions* 552:pp. 1-20.
- Lourdes R. G. 2013. Food phenolic compound: Main classes, Sources and their Antioxidant power. *inTech* : pp.87-112.
- Lutge U., Kluge M., Bauer G. 2002. *Botanique : Technique et documentation*. 3ème édition, Lavoisier, Paris, 211 p.
- Manach C., Scalbert A, Morand C., Rémésy C., Jiménez L. 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79:pp. 727–747.
- Mangambu M. J., Mushagalusa K. F., Kadima N. J. 2014. Contribution à l'étude photochimique de quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et ses environs (Sud-Kivu, R.D.Congo). *Journal of Applied Biosciences* 75:pp. 6211–6220.
- Marles R. J., Farnsworth N. R. 1995. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2 (2):pp. 137-189.
- Mbaebie B. O., Edeoga H. O., Afolayan A. J. 2012. Phytochemical analysis and antioxidants activities of aqueous stem bark extract of *Schotialatifolia* Jacq. *Asian Pac J Tropical Biomed*. Feb 2(2):pp. 118–124.
- Merzoug L., Merzougui M. 2001. Bio-écologie de la zoocénose inféodée à l'Olivier (*Olea europea*) dans le verger de la Station Régionale de la Protection des Végétaux

(SRPV, Ain Touta, Batna). Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'état En Biologie, Faculté des sciences, Département des sciences de la Nature et de la Vie, Université El Hadj Lakhdar Batna, 82 p.

- Mohkami Z., Bidarnamani F., Frouzande M., Emrani M. S. 2015. Antioxidant activity of *Olea europaea* L. extracts from two different regions of Iran. *Intl J Agri Crop Sci* 8 (1):pp. 68-72.
- Mujić I., Živković J., Nikolić G., Vidović S., Trutić N., Kosić U., Jokić S., Ruznić A. 2011. Phenolic Compounds in Olive Leaf Extract as a Source of Useful Antioxidants. *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition* 6 (3-4):pp. 129-133.
- Mukohata Y., Nakabayashi S., Higashida M. 1978. Quercetin, an energy transfer inhibitor in photophosphorylation. *Febs Letters* 85 (2): pp. 215-218.
- Newman D. J., Price C. P. 1999. Renal function and nitrogen metabolites. *Clinical chemistry*. 3ème édition. Burtis CA et Wood ER, philadelphia, p. 1204.
- Oliveira H. C., Dos-Santos M. P., Grigulo R., Lima L. L., Martins D. T. O., Lima J. C. S., Stoppiglia L. F., Lopes C. F., Kawashita N. H. 2008. Antidiabetic activity of *valairea macrocarpa* extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 111:pp. 515-519.
- OMS. 2002. Médecine traditionnelle : Besoins croissants et potentiel. Ed. OMS, Genève : pp. 1-6.
- Ouldyeou k., Righi S., Meddah B., Tir touil A., Bouhadi D., Hariri A. 2018. Eude phytochimique et activité antioxydante de quelques plantes antidiabétique au niveau de la wilaya de mascara. *Journal of Advanced Research in Science and Technology* 5(1):pp. 670-679.
- Ozcan T., Akpınar-Bayizit A., Yilmaz-Ersan L., Delikanli B. 2014. Phenolics in Human Health. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 5:pp. 393-396.
- Papoti V. T., Pegklidou K, Perifantsi E, Nenadis N, Demopoulos V. J., Tsimidou M. Z. 2011. Antioxidant and aldose reductase inhibition activity of *Ligustrum japonicum* and *Olea europaea* L. leaf extracts. *Eur. J. Lipid Sci. Technol* 113:pp. 876–885.

- Pereira A. P., Ferr eira. I. C. F. R., Marcelino F., Valentão P., Andrade P. B., Seabra R., Estevinho L., Bento A., Pereira J. A. 2007. Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of Olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) Leaves. *Molecules* 12:pp. 1153-1162.
- Perez G. R. M., Zavala S. M. A., Perez G. S., Perez G. C. 1998. Antidiabetic effect of compounds islated from plants. *Phytomedicine* 5:pp. 55-75.
- Pierre M., Lis .M. 2007. *Secrets des plantes*. Editions Artemis, Paris 1:p. 463.
- Pillon F., Tan K., Jouty P., Frullani Y. 2014. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques* 541:pp. 23-28.
- Polzonetti V., Egidi D., Vita A., Vincenzetti S., Natalini P. 2004. Involvement of oleuropein in (some) digestive metabolic pathways. *Food Chemistry* 88:pp. 11–15.
- Psotová J., Lasovský J., Vičar J. 2003. Metal-chelating properties, electrochemical behaviour, scavenging and cytoprotective activities of six natural phenolics. *Biomed. Papers* 147(2):pp. 147–153.
- Rezzagui A. 2012. Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activitéantioxydante des différents extraits des graines de *Peganumharmala* L. Thèse demagistère, Biochimie et Physiologie Expérimentale. Université Farhat Abbas. Sétif. 78p.
- Robards K. 2003. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruit and vegetables. *Journal of Chromatography A* 1000:pp. 657-691.
- Ryan D., Antolovich M., Herlt T., Prenzler P. D., Lavee S., Robards K. 2002. Identification of phenolics compounds in tissues of the novel olive cultivar Hardy's Mammounth. *J. Agric. Food Chem*, 50:pp. 6716-6724.
- Sabu M. C., Smitha K., Kutta R. 2002. Antidiabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *Journal of Ethno Pharmacology* 83:pp. 109-116.
- Saeed M. K., Deng Y., Dai R. 2008. Attenuation of Biochemical Parameters in Streptozotocin-induced Diabetic Rats by Oral Administration of Extracts and Fractions of *Cephalotaxus sinensis*. *J. Clin. Biochem. Nutr* 42:pp. 21–28.

- Scheen A. J. 2015. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques* 9:pp. 186-197.
- Scheen A. J., Radermecker R. P., Philip J. C., Rorive M., De Flines J., Ernest Ph., Paquot N. 2007. Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège* 62:pp. 40-46.
- Scheen A. J., Van Gaal L. F. 2008. Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege* 63(3):pp. 158-165.
- Schlienger J. L. 2016. La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. *Médecine des maladies Métaboliques* 10 (2):pp. 101-106.
- Sergio A., Miguel M. B., Rafael M., Jiménez D., Blanca B., Landa. 2011. Microbial communities associated with the root system of wild olives (*Olea europaea* L. subsp. *europaea* var. *sylvestris*) are good reservoirs of bacteria with antagonistic potential against *Verticillium dahliae*. *Plant Soil* 343:pp. 329–345.
- Shapiro K., Gong W. C. 2002. Natural Products Used for Diabetes. *J Am Pharm Assoc* 42:pp. 217–26.
- Siham K. M. Abunasef. 2006. Effect of juniper on the structure of islets of langerhans in alloxan-induced diabetic rats: histological and immunohistochemical study. *The Egyptian journal of histology* 29(2):pp. 193-204.
- Silva S., Gomes L., Leitão F., Coelho A. V., Vilas L. 2006. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of *Olea europaea* L. Fruits and Leaves, *Food Sci Tech Int* 12(5):pp. 385–396.
- Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventos R. M. 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxydants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods. Enzymology* 29:pp. 152-178.
- Sofowera A. 2010. *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. Karthala, Economie et Développement. Paris: 384.

- Somova L. I., Shode F. O., Ramnanan P., Nadar A. 2003. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*. Subspecies *Africana* leaves. *J Ethnopharmacol* 84:pp. 299–305.
- Soro T. Y., Traore F., Sakande J. 2009. Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae). *C. R. Biologies* 332:pp. 371–377.
- Srinivasan K., Ramarao P. 2007. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med* 125:pp. 451-472.
- Szukukudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin. Action in β cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 50:pp. 536-546.
- Tail G., Dilmi A., Amirouche N., Kara F.Z. 2014. Utilisation des Triterpènes de *Mentha piperita*, *Capsicum frutescens* et *Olea europaea* en tant que phytoinsecticides contre le Criquet pèlerin *Schistocerca gregaria*. *Revue des Régions Arides - Numéro Spécial* 35 (3):pp. 1733-1737.
- Tanko Y., Yerima M., Mahdi M. A., Yaro A. H., Musa K. Y., Mohammed A. 2008. Hypoglycemic Activity of Methanolic Stem Bark of *Adansonia digitata* Extract on Blood Glucose Levels of Streptozocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products* 1(2):pp. 32-36.
- Tapiero H., Tew K. D., Nguyen B. G., Mathe G. 2002. Poly phenol: do they play a role in the prevention of human pathologies?. *Biomed Pharmacother* 56:pp. 200-207.
- Temiz M. A., Temur A. 2019. The effect of olive leaf extract on digestive enzyme inhibition and insulin production in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 66:pp. 163-169.
- Teuscher A., Richterich P. 1971. *Schweiz-Med. Wschr* 101:pp. 345-390.
- Thomas L. 1998. Alanine aminotransferase (ALT), Aspartat aminotransferase (AST). *Clinical laboratory diagnostics*. Ed. TH Book verlagsgesellschaft, Frankfurt, pp. 55-65.
- Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T. 2007. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Presse Med* 36:pp. 269–278.

- Vats V., Yadav S. P., Grover J. K. 2004. Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol* 90:pp. 155-160.
- Venkateswaram S., Pari L. 2002. Effect of *Coccinia indica* on blood glucose, insulin and key hepatic enzymes in experimental Diabetes. *Pharmaceutical Biology* 40:pp. 165-170.
- Villa P. 2003. La culture de l'olivier. De Vecchi S.A. Paris : pp. 09-11.
- Visioli F., Poli A., Galli C. 2002. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev* 22:pp. 65–75.
- Vogel P., Machado I. K., Garavaglia J., Zani V. T., Souza D., Dal Bosco S.M. 2015. Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. *Nutr Hosp* 31(3):pp. 1427-1433.
- Wainstein J., Ganz T., Boaz M., Bar Dayan Y., Dolev E., Kerem Z., Madar Z. 2012. Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *J Med Food* 15 (7):pp. 1–6.
- Wang H. X., Ng T. B. 1999. Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and anti thrombotic activities. *Life Sciences* 65:pp. 2663-2677.
- Zeriouh W., Nani A., Belarbi M., Dumont A., Rosny C., Aboura I., Ghanemi Z. F., Murtaza B., Patoli D., Thomas C., Apetoh L., Rébé C., Delmas D., Akhtar Khan N., Ghiringhelli F., Rialland M., Hichami A. 2017. Phenolic extract from oleaster (*Olea europaea* var. *Sylvestris*) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *PLoS ONE* 12(2):19 p.
- Zhang M., Lv X. Y., Li J., Xu Z. G., Chen L. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. Hindawi Publishing Corporation *Experimental Diabetes Research*, Article ID 704045, 9p.

Annexe

Annexe A : dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes.**Tableau 1:** Valeurs de l'absorbance pour la courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

[C] finale d'acide gallique (µg/ml)	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200
Absorbance à765nm	0.056	0.065	0.087	0.111	0.234	0.289	0.354	0.367	0.453	0.483
	0.079	0.099	0.123	0.158	0.189	0.234	0.312	0.367	0.41	0.477
	0.088	0.098	0.133	0.178	0.211	0.278	0.321	0.389	0.399	0.411
Absorbance moyenne	0.074 ±0.02	0.087 ±0.02	0.114 ±0.02	0.149 ±0.03	0.211 ±0.02	0.267 ±0.03	0.329 ±0.02	0.374 ±0.01	0.421 ±0.03	0.457 ±0.04

Tableau 2: Valeurs de l'absorbance à 760nm des trois extraits différents de la plante.

Extrait aqueux	Macération	Décoction	Infusion
Absorbance à760nm	0.291	0.555	0.640
	0.305	0.566	0.630
	0.285	0.569	0.714
Absorbance moyenne	0.293	0.563	0.661

Tableau 3 : valeurs de l'absorbance pour la courbe d'étalonnage de la quercitine.

[C] finale quercitine (µg/ml)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Absorbance à430 nm	0.059	0.089	0.129	0.215	0.248	0.296	0.335	0.375	0.475	0.554
	0.075	0.106	0.14	0.271	0.216	0.365	0.419	0.465	0.445	0.627
	0.142	0.146	0.217	0.275	0.268	0.37	0.38	0.475	0.41	0.64
Absorbance moyenne	0.092 ± 0.04	0.113 ±0.03	0.162 ±0.05	0.253 ±0.03	0.244 ±0.03	0.343 ±0.04	0.378 ±0.04	0.438 ±0.06	0.443 ±0.03	0.607 ±0.05

Tableau 4 : Valeurs de l'absorbance à 430 nm des trois extraits différents de la plante.

Méthode d'extraction	Macération	Décoction	Infusion
Absorbance à430nm	0.124	0.195	0.174
	0.114	0.197	0.173
	0.117	0.199	0.182
Absorbance moyenne	0.118	0.197	0.176

Annexe B : activité antidiabétique

Tableau 1 : La glycémie à jeun, avant sacrifice (J1 à J19), des différents lots des souris femelle (*Wistar Albinos*)

Gly (mg/dl)	J1	J 3	J5	J7	J9	J11	J13	J15	J17	J19
Lots										
TS	96.75 ±9.35	96.50 ±8.07	96 ±6.63	101.6 3±7.2 1	105.5 ±6.55	105.8 8±3.2 7	110.8 8±5.6 9	110.63 ±5.63	111.6 3 ±5.60	113.2 5 ±5.12
TDNT	203.1 3 ±35.9 5	208.6 3 ±37.4 7	213.8 8 ±36.9 7	219.8 8 ±40.3 2	229.6 3 ±40.5 0	238.3 8 ±40.5 8	246.2 5 ±41.8 3	254.75 ±41.26	261.7 5 ±41.2 4	270.8 8 ±46.7 7
DTEAM	182.3 8 ±16.4 7	172.6 3 ±15.8 6	164.2 5 ±15.8 0	157.7 5 ±14.4 2	150 ±14.4 9	141.1 3 ±14.0 9	132.5 ±13.0 1	125.13 ±12.44	117.8 8 ±11.8 5	110.7 5 ±12.1 0
DTEAD	167.1 3 ±19.6 6	160.5 ±18.8 0	164.6 3 ±18.1 7	148.7 5 ±17.1 9	142.3 8 ±16.5 3	136.2 5 ±15.9 5	131.8 8 ±14.1 3	126.63 ±13.43	120.1 3 ±12.6 4	113.8 8 ±10.6 3
DTEAI	178 ±25.8 6	168.6 3 ±24.7 3	160.3 8 ±23.6 0	151.7 5 ±22.3 3	142.8 8 ±21.6 1	134.2 5 ±20.2 6	125.6 3 ±18.4 5	117 ±16.80	107.1 3 ±15.3 6	98.13 ±13.5 6

Tableau 2 : ANOVA à 1 facteur

	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Inter-groupes	252,561	2	126,280	0,231	0,795
Intra-groupes	14758,823	27	546,623		
Total	15011,384	29			

Tableau 3: Évolution des poids corporels des différents lots pendant la période de manipulation

Poids (g) Lots	Poids J1	Poids J4	Poids J7	Poids J10	Poids J13	Poids J16	Poids J19
TS	29.54± 1.06	30.38± 0.79	30.69± 0.81	31.25± 0.68	31.44± 0.59	31.99± 0.80	31.94± 0.73
TDNT	42.46± 1.64	40.54± 1.33	39.21± 1.31	37.76± 1.18	36.70± 1.03	35.83± 0.81	35.04± 1.00
DTEAM	37.35± 1.49	35.41± 1.24	34.45± 1.42	33.11± 1.41	33.98± 1.26	35.21± 1.47	36.51± 1.48
DTEAD	36.86± 1.68	35.51± 1.64	34.04± 1.59	32.65± 1.24	33.55± 1.24	34.66± 1.29	36.26± 1.33
DTEAI	37.1± 1.46	35.31± 1.10	33.71± 1.13	32.08± 0.81	33.3± 1.01	34.74± 1.10	36.33± 1.28

Tableau 4: Poids relatifs de certains organes des différents lots des souris femelle (WA).

Organes Lots	Les Poids relatifs (poids organe/poids corporels) en % Moyennes ± écart type				
	pancréas	Foie	Rein	Rate	Cœur
TS	0.32± 0.04	4.35± 0.30	0.99± 0.11	0.45± 0.07	0.38± 0.05
TDNT	0.23± 0.30	3.06± 0.86	0.81± 0.20	0.33± 0.16	0.3± 0.05
DTEAM	0.26± 0.06	3.55± 0.12	0.87± 0.03	0.37± 0.05	0.33± 0.04
DTEAD	0.28± 0.14	3.91± 0.47	0.86± 0.05	0.42± 0.16	0.34± 0.02
DTEAI	0.25± 0.18	4.11± 2.24	0.93± 0.06	0.41± 0.04	0.34± 0.06

Tableau 5 : La concentration des différents paramètres biochimiques-plasmatiques des différents lots étudiés.

Paramètres biochimiques plasmatiques					
Paramètres Lots	Glucose (g/l)	Lipides		Rénale	
		Triglycéride (g/l)	Cholestérol (g/l)	Créatinine (g/l)	Urée (g /l)
TS	1.37 ±0.09	1.72 ±0.13	0.7 ±0.09	6.45 ±2.73	0.37 ±0.09
TDNT	2.71 ±0.08	2.14 ±0.17	0.87 ±0.08	7.59 ±0.78	0.5 ±0.04
DTEAM	1.12 ±0.24	1.8 ±0.63	0.78 ±0.16	6.23 ±1.83	0.35 ±0.11
DTEAD	1.19 ±0.18	1.83 ±0.24	0.76 ±0.18	6.7 ±2.07	0.33 ±0.03
DTEAI	1 ±0.1	1.85 ±0.23	0.77 ±0.13	6.52 ±0.53	0.38 ±0.03

ملخص

Olea europea var sylvestris ، هي نبات واسع الانتشار في منطقة بسكرة. ويستخدم بشكل تقليدي لعلاج مرض السكري. الغرض الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد لمرض السكر من المستخلصات المائية التي أعدت بثلاث طرق استخراج.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن محتوى البوليفينول والفلافونويد الكلي أعلى في المستخلصات المائية للتسريب (334 ميكروغرام EAG/ملغ) ومن المغلي (18.3 ميكروغرام EQ /ملغ) على التوالي مقارنة الفئران الأنثوية من النوع «*Wistar albinos*» المصابة بمرض السكري عن طريق الحقن داخل الصفاق بجرعة من الألوكسان (150 ملغ/كغ) وعولجت بالمستخلصات المائية الثلاثة لهذا النبات ، في نفس الجرعات مرتين في اليوم. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن هناك انخفاض في نسبة الجلوكوز في الدم. في الوقت نفسه، لوحظ بشكل عام أن النبات يسبب تحسنا في وزن الجسم وتوازن الدهون في الفئران المصابة بالسكري.

الكلمات المفتاحية: *Olea europea var sylvestris* البوليفينول الكلي ، الفلافونويد الكلي ، النشاط المضاد لمرض السكر ، الألوكسين ، *Wistar albinos* .

Résumé

Olea europea var sylvestris, c'est une plante très répandue dans la région de Biskra, et beaucoup plus utilisées traditionnellement pour le traitement du diabète. Le but principale de cette étude est d'évaluer l'activité antidiabétique des extraits aqueux préparés par trois méthodes d'extraction.

Les résultats obtenus ont montré que la teneur de polyphénols et flavonoïdes totaux est plus élevé dans les extraits aqueux de l'infusion (334 µg EAG/mg) et de décoction (18.3 µg EQ/mg), respectivement. Des souris femelle de type *Wistar albinos*, rendus diabétiques par l'injection intrapéritonéale d'une dose d'Alloxane (150 mg/kg) et ont été traités avec les trois extraits aqueux de cette plante, aux même doses deux fois par jour. Les résultats obtenus montrent qu'il y a une baisse des glycémies. Parallèlement il a été remarqué d'une façon générale que la plante provoque une amélioration des poids corporels et du bilan lipidique chez les souris diabétiques.

Mots clés : *Olea europea*, extrait aqueux, polyphénols totaux, Flavonoïdes totaux, activité antidiabétique, Alloxane, *Wistar albinos*.

Abstract

Olea europea var sylvestris is a very common plant in the region of Biskra, and much more traditionally used for the treatment of diabetes. The main purpose of this study is to evaluate the antidiabetic activity of aqueous extracts prepared by three extraction methods.

The results obtained showed that the content of polyphenols and total flavonoids is higher in the aqueous extracts of the infusion (334 µg EAG / mg) and of the decoction (18.3 µg EQ / mg), respectively. *Albino Wistar*-type female mice, made diabetic by the intraperitoneal injection of a dose of Alloxane (150 mg / kg) and were treated with the three aqueous extracts of this plant, at the same doses twice a day. The results obtained show that there is a drop in blood glucose. At the same time it has been generally noticed that the plant causes an improvement in body weight and lipid balance in diabetic mice.

Key words: *Olea europea*, aqueous extract, total polyphenols, total Flavonoids, antidiabetic activity, Alloxane, *albino Wistar*.