

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master

en

Médecine vétérinaire

THEME

**Evaluation in vivo de l'activité
anti-inflammatoire de l'huile d'olive
chez la souris.**

Présenté par : Zineb BENLAGHA

Soutenu publiquement, le 30 Novembre 2020 devant le jury :

Mme Amira HANI	MCA (ENSV)	Présidente
Mr Mohamed ZAOUANI	MCA (ENSV)	Examineur
Mme Lynda AINOUZ AMMAR-AOUCHICHE	MCB (ENSV)	Promotrice

2019-2020

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Je soussigné(e) **Zineb BENLAGHA**, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Zineb', written in a cursive style.

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de mémoire, Madame **Lynda AINOUZ-AMMAR AOUCHICHE**. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je tiens à remercier avec plus grande gratitude Madame **A. HANI** de l'honneur qu'elle me fait d'avoir acceptée de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie également Monsieur **M. ZAOUANI** d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinateur.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

A ma très chère mère pour sa précieuse attention à mon égard ; ses sacrifices, ses efforts et son amour inconditionnel.

A toute ma famille, pour leurs encouragements et leur soutien constant.

Enfin, je remercie **Randa, Cylia, Lehna, Sylia et Meriem** pour leur magnifique amitié.

Résumé

L'huile d'olive est connue pour ses bienfaits thérapeutiques notamment pour le traitement des pathologies à composante inflammatoire.

L'huile d'olive extraite à partir de l'Olea europaea récoltée de la région de Tizi Ouzou a fait l'objet de ce travail dans lequel nous avons cherché à évaluer son pouvoir anti-inflammatoire sur l'œdème aigü de la patte de souris induit par la carragénine.

L'effet des deux doses de l'huile d'olive (0.5ml et 1ml) sur l'œdème des pattes a été comparé aux résultats obtenus pour le lot témoin qui n'a reçu aucun traitement et à ceux du lot référence traité par un anti-inflammatoire de référence le Diclofénac.

Les résultats montrent que les deux doses n'ont pas entraîné d'inhibition du taux de l'œdème par rapport au témoin. L'activité inhibitrice de la dose 1ml de l'huile d'olive s'est révélée supérieure à celle du témoin positif. Cependant, cette activité reste non significative.

Mots clés: Huile d'olive, inflammation, carragénine, œdème aigü.

Abstract

Olive oil is known for its therapeutic benefits notably as a treatment for inflammatory pathologies.

Olive oil extracted from olea europaea harvest in Tizi Ouzou has been the subject of this work in which we searched to evaluate its anti-inflammatory activity on the acute edema of the carrageenan-induced mouse paw.

The effect of the two doses (0.5ml and 1ml) of olive oil on paw edema was compared to the results obtained in control group that didn't receive any treatment and results of reference group treated by the reference anti-inflammatory « Diclofénac ».

The results show that the two doses didn't lead to inhibition of the edema rate comparing to the negative control group. The inhibitory activity of the 1ml dose of olive oil showed up superior to the positive control. However, this activity remains insignificant.

Key words: Olive oil, Inflammation, carrageenan, acute edema.

ملخص

يشتهر زيت الزيتون بفوائده العلاجية، خاصة لعلاج الأمراض ذات خاصية التهابية.

زيت الزيتون المستخلص من محصول تيزي وزوو كان موضوع هذا العمل الذي سعينا من خلاله إلى تقييم قدرته المضادة للالتهابات على الودمة الحادة لمخلب الفأر الناجم عن الكاراجينين.

تمت مقارنة تأثير جرعتين من زيت الزيتون (0.5 مل و 1 مل) على ودمة القدم مع النتائج التي تم الحصول عليها لجرعة الشاهد التي لم تتلق أي علاج ومع تلك الخاصة بدفعة المرجع المعالجة بواسطة دواء معياري مضاد للالتهابات، ديكلوفيناك.

أظهرت النتائج أن الجرعتين لم تثبط معدل الودمة مقارنة بالشاهد. تم العثور على الفعالية التثبيطية لجرعة 1 مل من زيت الزيتون لتكون أكبر من تلك الخاصة بالمرجع. ومع ذلك، لا يزال هذا النشاط غير مهم.

الكلمات المفتاحية زيت الزيتون، الالتهاب، الكاراجينين، الودمة الحادة.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
--------------------------	----------

PARTIE 1 : Revue bibliographique

Chapitre I. L'inflammation

I. Définition	2
II. Les types de l'inflammation.....	3
II.1. L'inflammation aiguë	3
II.1.1. La phase vasculaire.....	3
II.1.2. La phase cellulaire	4
II.1.3. La phase de réparation.....	7
II.2. L'inflammation chronique	7
III. Thérapie anti-inflammatoire	8
III.1. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	8
III.2. Les anti-inflammatoire stéroïdiens	9

Chapitre II. La phytothérapie

I. Définitions	11
I.1. La phytothérapie.....	11
I.2. Plante médicinale	12
I.3. Drogue végétale.....	12
I.2. Principe actif.....	12
II. Phytothérapie en pratique	13
II.1. Parties utilisées	13
II.2. Récolte et cueillette	13
II.3. Séchage et conservation	14
II.4. Formes et procédés de fabrication.....	15

III. Composés phytochimiques d'intérêt pharmacologiques	17
III.1. Métabolites primaires	17
III.2. Métabolites secondaires.....	17
III.2.1. Les composés phénoliques et les polyphénols	19
III.2.2. Terpènes et stéroïdes	21
III.2.3. Les alcaloïdes	23

Chapitre III. L'huile d'olive

I. L'olivier	24
II. L'huile d'olive	25
II.1. Méthode d'extraction de l'huile d'olive.....	25
II.2. Composition chimique de l'huile d'olive	27
II.1.1. Fraction saponifiable	27
II.1.2. Fraction insaponifiable	29
II.3. Les effets bénéfiques des composés de l'huile d'olive.....	32
II.2.1. Les acides gras	32
II.2.2. Les composés phénoliques	32
II.2.3. Les tocophérols	33

PARTIE 2 : Partie expérimentale

MATERIELS & METHODES

I. Matériels	34
I.1. Matériel biologique.....	34
I.2. Produits chimiques et appareillages	35
II. Méthodes.....	35
II.1. Principe de l'étude	35
II.1.1. Méthode diamètre des pattes	36
II.1.2. Méthode pesée des pattes	36
II.2. Mode opératoire	36
II.3. Expression des résultats	39

II.4. Analyse statistique	39
RESULTATS & DISCUSSIONS	
III. Résultats	40
III.1. Méthode diamètre des pattes	41
III.2. Méthode pesée des pattes	42
IV. Discussions	44
CONCLUSION.....	46

Liste des figures

Figure 01 : Les médiateurs de l'inflammation.....	2
Figure 02 : Les cellules de l'inflammation.....	4
Figure 03 : La diapédèse leucocytaire des polynucléaires neutrophiles.....	5
Figure 04 : La phagocytose.....	6
Figure 05 : Le stress inflammatoire.....	8
Figure 06 : Mécanisme D'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	9
Figure 07 : Mécanisme D'action des anti-inflammatoires stéroïdiens.....	10
Figure 08 : Les produits issus des plantes	16
Figure 09 : Voies du métabolisme secondaire des plantes.....	18
Figure 10 : Olea europea L	24
Figure 11 : Méthode traditionnelle de la fabrication l'huile d'olive.....	26
Figure 12 : Constitution des lots.....	36
Figure 13 : Administration orale des suspensions (gavage)	37
Figure 14 : Injection de la carragénine	37
Figure 15 : Calcul du diamètre de l'œdème par un pied à coulisse	38
Figure 16 : Coupe des pattes au niveau de l'articulation	38
Figure 17 : Effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur le taux d'œdème.....	41
Figure 18 : Effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur l'œdème induit par la carragénine...	43

Liste des tableaux

Tableau 01 : Composition en acide gras de l'huile d'olive.....	28
Tableau 02 : Caractéristiques du modèle animale choisi pour l'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive.....	34
Tableau 03 : Liste des produits chimiques et appareillages	35
Tableau 04 : Effet de l'huile d'olive et le Diclofénac sur l'œdème des pattes induit par la carragénine.....	40
Tableau 05 : Effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur l'œdème induit par la carragénine.....	42

Liste des abréviations

AGPI : Acide gras polyinsaturés

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

AIS : anti-inflammatoire stéroïdiens

CD : Cluster of differentiation

COX : cyclo-oxygénase

DHA : docosahexaénoïque

EPA : Acide éicosapentaénoïque

ERO : espèces réactives oxygénées

GGPP : géranylgéranyl-pyrophosphate

HO : Huile d'olive

IL: Interleukine

LDL : Low density lipoprotein

OOL : dioléolinoléate

OOO : trioléine

POL : palmitolinoléate

POO : palmitodioléate

PRP : plasma riche en plaquettes

SOO : Stearatedioléate

T- : témoin négatif

TG : triglycérides

TNF : Tumor necrosis factor

TXA2 : thromboxane 2

ω: Oméga

Introduction

L'inflammation est un processus physiologique impliqué dans de multiples maladies. Cependant, les traitements utilisés pour la lutte contre les phénomènes inflammatoires sont insatisfaisants et présentent des effets secondaires considérables. D'où l'importance de rechercher de nouveaux agents thérapeutiques qui permettent d'opposer à la réaction inflammatoire avec moins d'effets indésirables.

L'huile d'olive utilisée depuis l'antiquité en médecine traditionnelle est connue pour ses propriétés pharmacologiques diverses et possède, entre autres, une activité anti inflammatoire remarquable démontrée par plusieurs études.

L'objectif de la présente étude est l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive extra vierge in vivo sur un modèle animal d'œdème aigu de la patte de souris induit par la carragénine.

Ce travail comporte une revue bibliographique présentée en 3 chapitres ; le premier porte sur l'inflammation, le deuxième sur la phytothérapie et sa pratique et le troisième sur l'huile d'olive.

La partie expérimentale de ce travail est consacrée à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive à différentes concentrations.

**Revue
bibliographique**

Chapitre I : L'inflammation

I. Définition

On parle d'inflammation dès la manifestation de ces 4 signes : une rougeur, un gonflement avec chaleur et douleur (*Russo-Marie et al., 1998*). L'inflammation est ainsi définie comme étant une réponse adaptative naturelle à des stimuli nocifs (*Nathan, 2002; Barton, 2008*). Elle est caractérisée par la succession de modifications physiologiques (*Punchard et al., 2004*) faisant intervenir un grand nombre de cellules et de nombreux médiateurs biochimiques (*Russo-Marie et al., 1998*) dans le but d'éliminer l'agent agresseur et d'activer les processus de réparations nécessaires au rétablissement de l'état initial de l'organisme (*Baumann and Gauldie, 1994*).

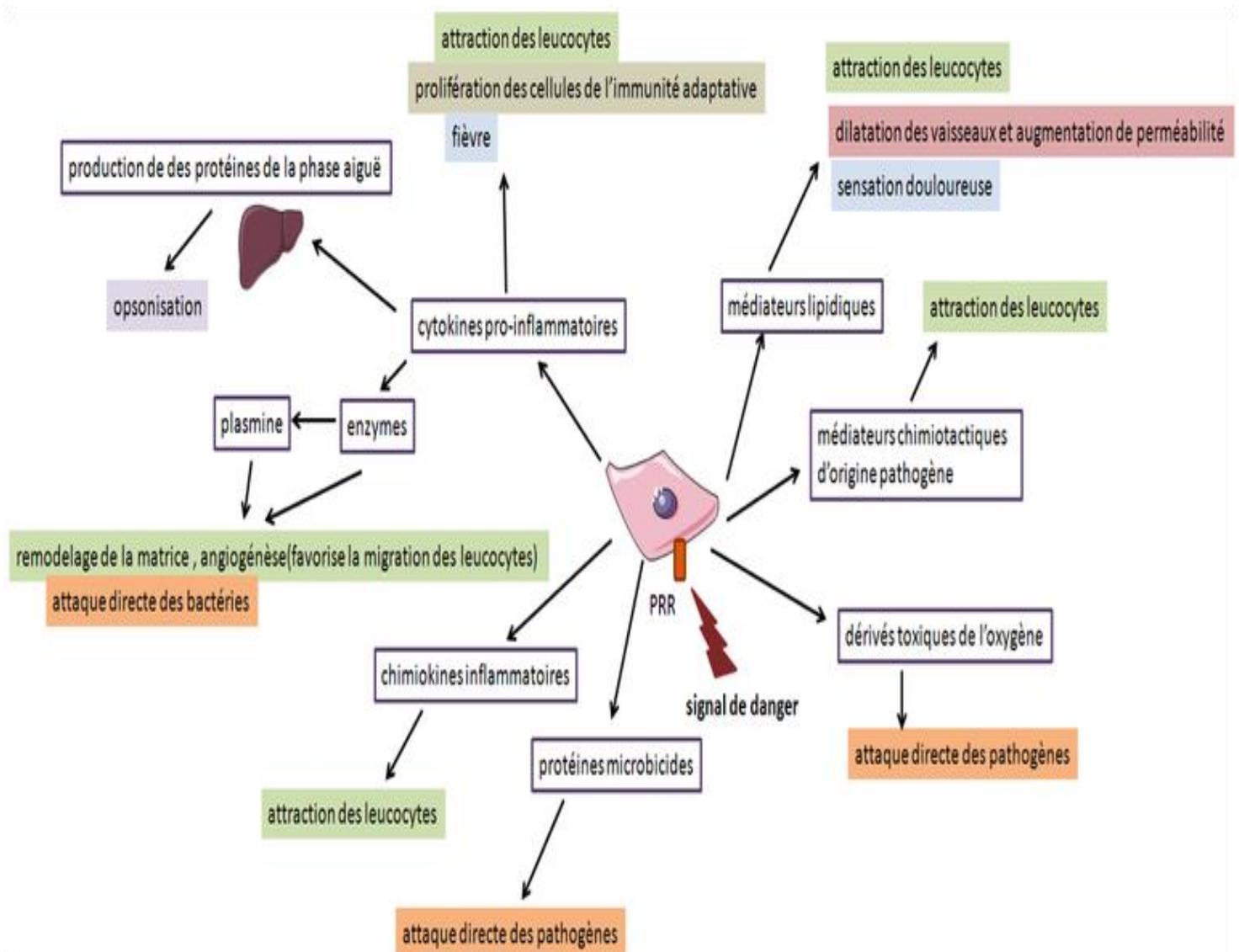


Figure 01 : Les médiateurs de l'inflammation (*Mayol, 2018*).

II. Les types de l'inflammation

La réponse inflammatoire est qualifiée d'aigüe lorsqu'elle est immédiate et de courte durée. En cas de sa persistance, elle devient chronique et peut alors durer plusieurs semaines et dans certains cas des années (*Weill et al., 2003*).

II.1. L'inflammation aigüe

Elle se déclenche dès l'identification d'un état alarmant aboutissant à un épisode vasculoexsudatif intense au niveau du tissu enflammé (*Charles et al., 2010*). La formation du foyer inflammatoire implique un afflux des cellules responsables de l'élimination du danger laissant place à la cicatrisation du tissu lésé et le rétablissement de l'homéostasie (*Rankin, 2004*).

Elle se constitue en 3 phases :

- Une phase vasculaire.
- Une phase cellulaire.
- Une phase de résolution et de cicatrisation.

II.1.1. Phase vasculaire

Correspond à l'ensemble de modifications vasculaires au niveau du tissu lésé sous l'action des médiateurs chimiques. L'effraction du tissu entraîne en premier lieu une brève vasoconstriction suivie d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire. Il en résulte une diminution de la vitesse du sang et une augmentation de son volume couplé à une augmentation de la perméabilité vasculaire facilitée par l'ouverture réversible des jonctions serrées entre cellules endothéliales (*Espinosa et Chillet, 2010*). Elle implique la fuite de liquide proche du plasma appelé exsudat du sang vers les tissus. De plus l'afflux massif de sang dans les capillaires provoque une augmentation de la pression hydrostatique. Ces phénomènes aboutissent à une fuite d'eau et de molécules vers les tissus : Il y a formation d'un œdème (*Espinosa et Chillet, 2006*).

II.1.2. La phase cellulaire

La phase vasculaire est suivie d'une succession de phénomènes mobilisant les cellules du système immunitaire dont la finalité est l'élimination du pathogène. C'est une phase phare de la réaction inflammatoire appelée la phase cellulaire (*Nathan, 2002*).

A. Recrutement des cellules

Constitue la première étape de la phase cellulaire, les leucocytes migrent au site de l'inflammation sous l'action des substances chimiotactiques secrétées par les cellules immunitaires résidentes de l'endothélium elles-mêmes activées par les médiateurs de l'inflammation (*Espinosa et Chillet, 2006*).

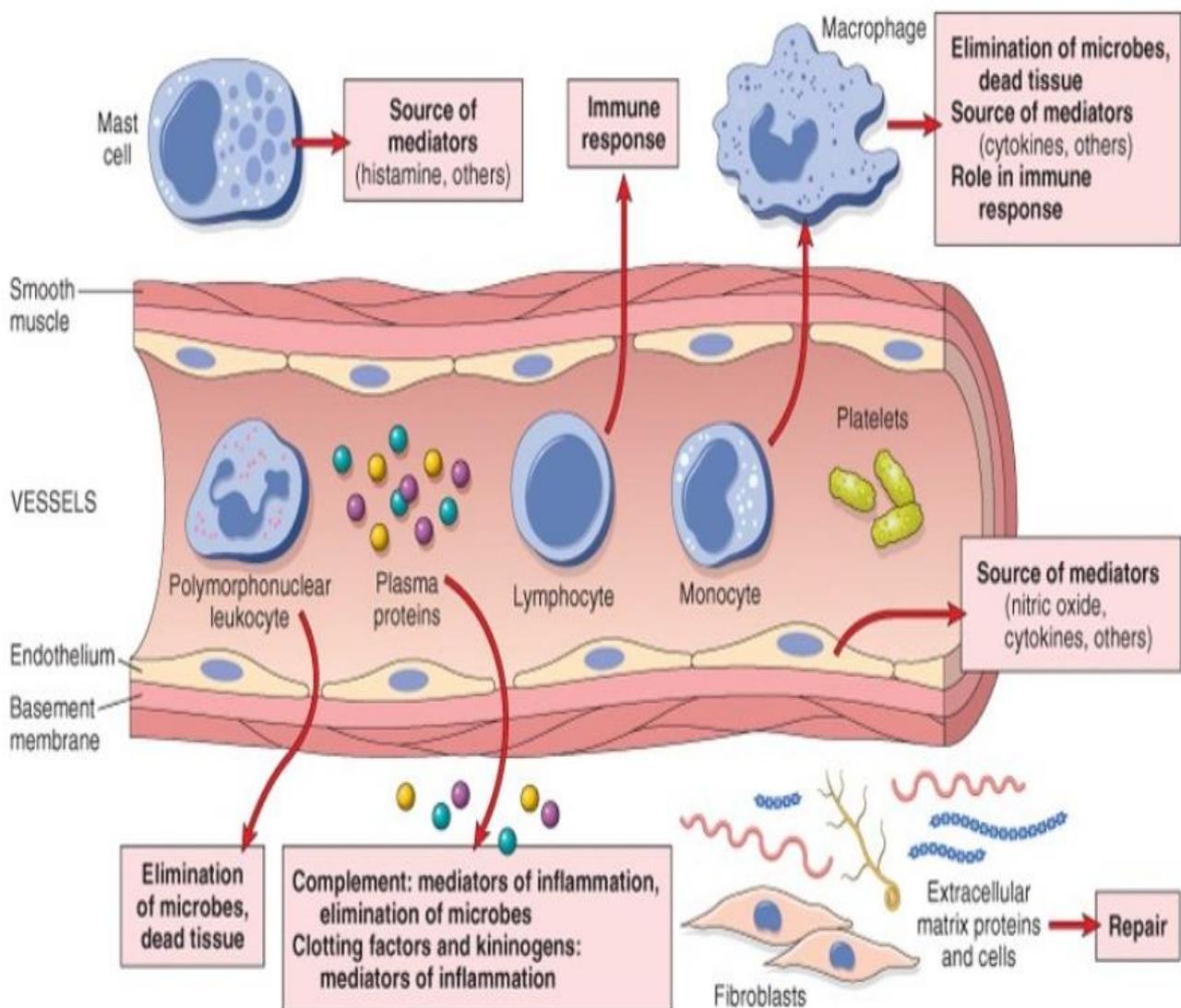


Figure 02 : Les cellules de l'inflammation (*Triffaux, 2017*).

B. Adhésion à l'endothélium

L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression et forment ainsi une plaque le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné.

L'adhésion des leucocytes s'effectue grâce à l'accrochage des intégrines exprimées sur la surface de celles-ci et les molécules adhésives superficielles des endothélicytes (*Lüllmann-Rauch, 2006*).

C. Diapédèse

Durant cette étape il y a passage des leucocytes à travers la paroi vasculaire.

En effet, les médiateurs de l'inflammation activent les cellules endothéliales à exprimer des molécules adhésives supplémentaires permettant l'interaction avec des molécules adhésives exprimées également sur les leucocytes, ainsi les leucocytes s'insinuent soit entre ou à travers les endothélicytes pour arriver au site de l'agression (*Lüllmann-Rauch, 2006*).

Les premiers arrivés sont les polynucléaires neutrophiles et sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes (*Nathan, 2002*).

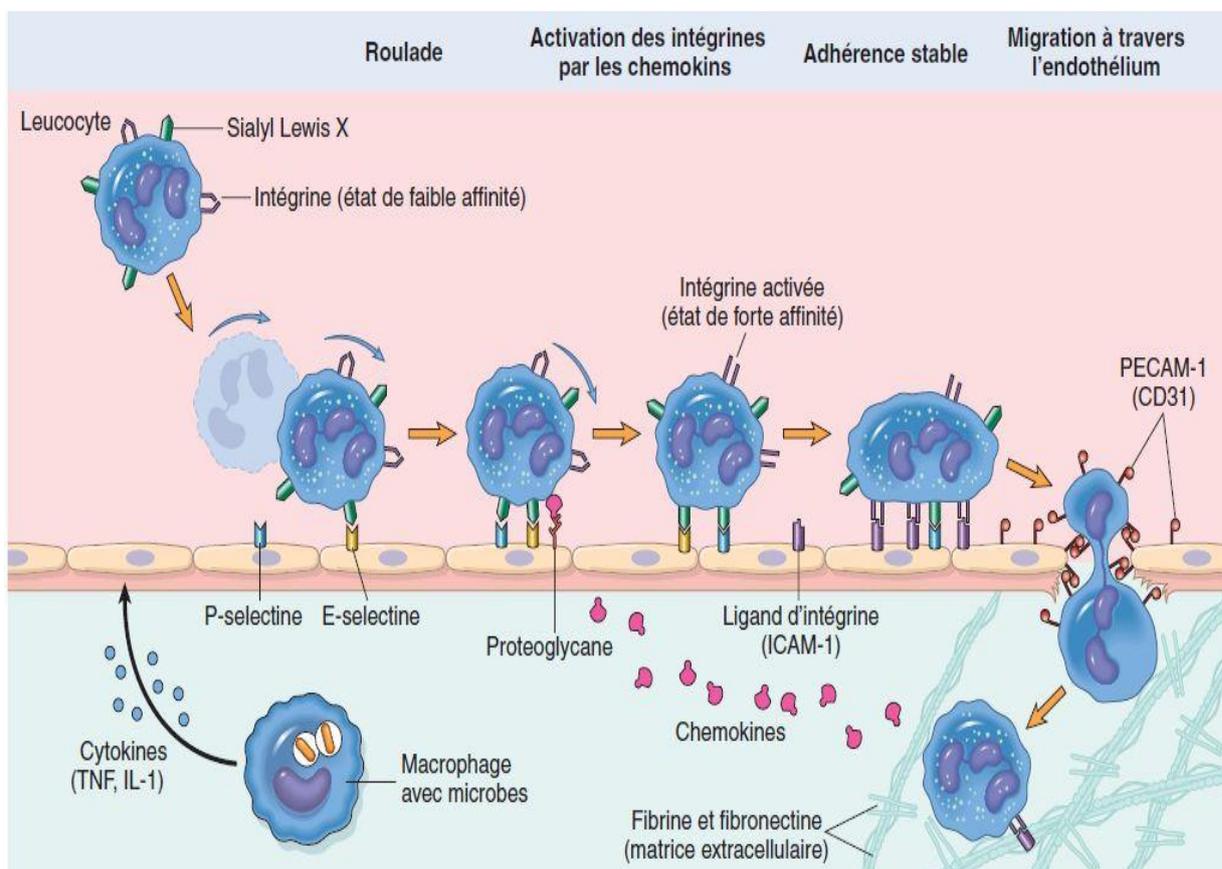


Figure 03 : La diapédèse leucocytaire des polynucléaires neutrophiles (*CoPath, 2011*).

D. Phagocytose

Une étape clé à la détertion grâce au pouvoir phagocytaire des leucocytes. Elle débute par la reconnaissance de la particule à ingérer, cette reconnaissance est typique du système immunitaire inné (*Charles et al., 2010*).

Il s'en suit une internalisation de la particule ingérée et en conséquence sa destruction.

Seuls les phagocytes professionnels sont capables de tuer efficacement les microorganismes internalisés. Les phagocytes les plus efficaces pour cette tâche sont les granulocytes neutrophiles.

Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (*Charles et al., 2010*).

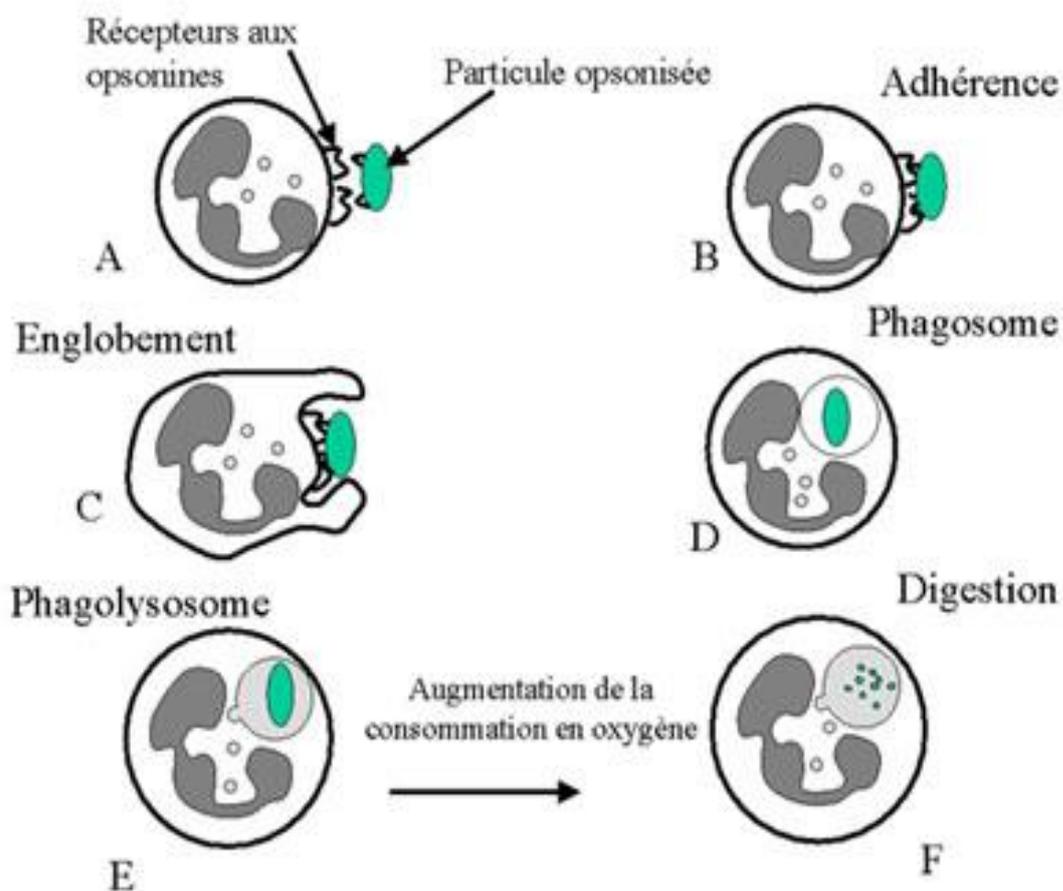


Figure 04 : La phagocytose (*Duyckaerts et al., 2002*).

II.1.3. La phase de réparation

Dès l'arrêt de la réaction immunitaire, les processus de réparation tissulaire commencent et font intervenir des médiateurs chimiques et cellulaires à fin de permettre la cicatrisation du tissu lésé et le rétablissement de l'homéostasie (*Eming et al., 2007*).

La phase de réparation débute par la reconstitution de l'endothélium et ce par l'action des endothélicytes qui produisent les éléments de leur stroma et de leur lame basale.

Ensuite, les macrophages interviennent pour leur rôle dans l'angiogenèse par la sécrétion des cytokines et d'autres médiateurs suivie de l'action des fibrocytes puis des fibroblastes qui produisent les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (*Weill et al., 2003*).

II.2. L'inflammation chronique

Elle fait suite à l'engagement persistant de l'immunité innée et acquise et est caractérisée par la présence d'infiltrat inflammatoire et l'existence d'une fibrose (*Stevens et al., 2004*).

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents (*Weill et al., 2003*).

La durée de ce type de réponse inflammatoire peut s'étaler sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu.

L'inflammation chronique est divisée en trois types :

- L'inflammation chronique non spécifique : Elle fait suite à une inflammation aiguë non guéri.
- L'inflammation chronique spécifique (primaire) : Elle survient d'emblée en réponse à certains types d'agressions.
- L'inflammation granulomateuse : C'est un sous-type d'inflammation chronique spécifique caractérisé par la présence de granulomes.

(*Stevens et al., 2004*).

III. Thérapie anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires ayant pour cible l'inhibition des médiateurs pro inflammatoires impliqués (*Mohr et al., 2001*).

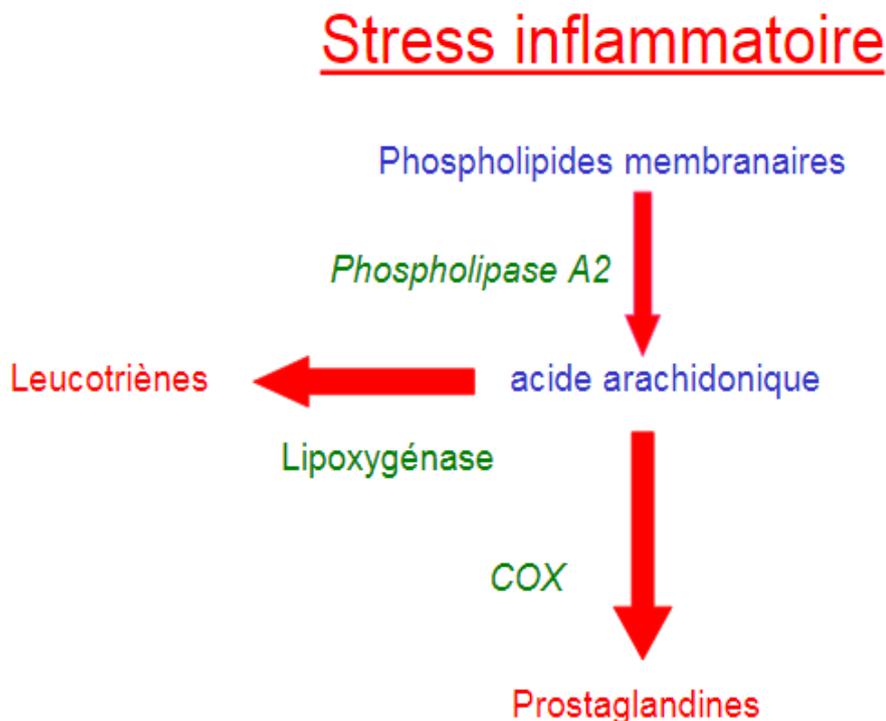


Figure 05 : Le stress inflammatoire (*Biour, 2016*).

Il existe deux groupes de médicaments utilisés dans le traitement des affections inflammatoires :

III.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

C'est un groupe de médicaments à des effets antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ayant comme principale action l'inhibition de l'enzyme cyclo oxygénase (*Bidaut-Russel, 2001*).

A l'échelle cellulaire, des stimuli variés (mécaniques, chimiques...) activent les phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires entraînant la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est métabolisé en prostaglandines et thromboxane A2 (TXA2) grâce à une enzyme, la cyclo-oxygénase ou COX (*Blain et al., 2000*).

Cependant, leur utilisation thérapeutique à long cours est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale (*Ouédraogo et al., 2012*).

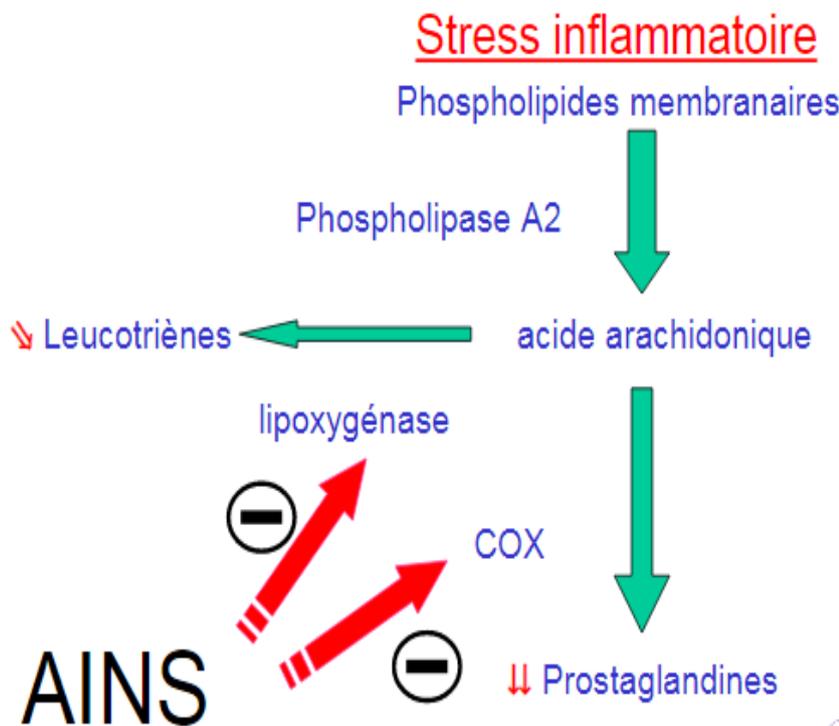


Figure 06 : Mécanisme D'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (*Biour, 2016*).

III.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes sont un vaste groupe constitué de médicaments dérivés du cortisol.

Employé dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune (*Payne et Adcock., 2001*).

Ils présentent également des effets indésirables à la longue. Les corticostéroïdes sont bien connus pour provoquer l'hyperglycémie, une sensibilité accrue aux infections, des troubles psychiatriques, etc.

Leur mécanisme d'action est la fixation leurs récepteurs intracellulaires ce qui provoque une translocation intranucléaire du récepteur ainsi activé aboutissant à la modulation positive ou négative des gènes cibles qui codent les protéines responsable de l'action des glucocorticoïdes (*Blétry et al ., 2006*).

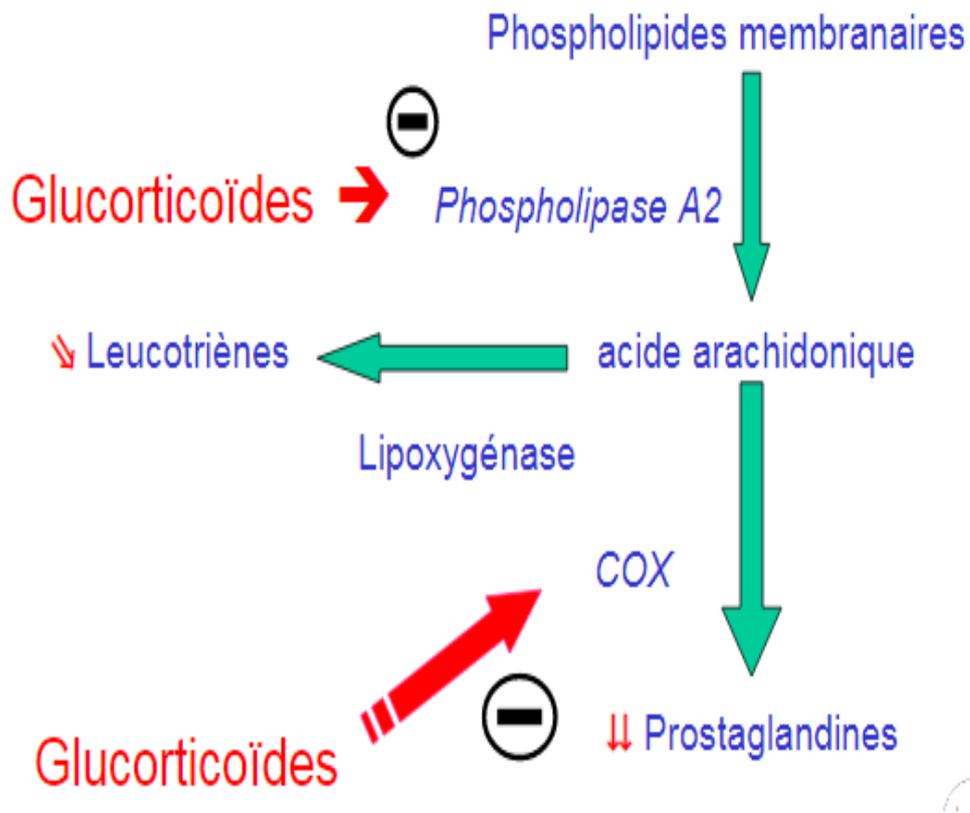


Figure 07 : Mécanisme D'action des anti-inflammatoires stéroïdiens (*Biour, 2016*).

Chapitre II. La phytothérapie

I. Définitions

I.1. La phytothérapie

La phytothérapie est l'art d'utiliser les plantes pour se soigner. Du grec « phyton » qui signifie plante et « therapein » qui signifie soigner, il s'agit donc d'une thérapeutique allopathique (c'est-à-dire soigner par des substances qui ont l'effet inverse à la pathologie dont souffre le patient) (*Pasdeloup Grenez, 2019*).

La démarche phytothérapeutique vise donc à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base de plantes (*Witchel et Anton, 2003*).

La notion de thérapeutique est importante dans la définition de la phytothérapie : les plantes sont utilisées pour traiter ou prévenir une maladie, ou gérer des signes cliniques. Les plantes utilisées sont alors considérées comme des plantes dites « médicinales ».

On distingue deux types de phytothérapies.

Tout d'abord se place la phytothérapie traditionnelle. C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Les indications qui s'y rapportent sont de première intention, propres au conseil pharmaceutique (*Leclerc, 1999*). Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (*Edzard, 2001*).

La seconde forme existante est la phytothérapie clinique. C'est une médecine de terrain dans laquelle le malade passe avant la maladie. Une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet. Son mode d'action est basé sur un traitement à long terme agissant sur le système neuro-végétatif. Cette fois-ci les indications sont liées à une thérapeutique de complémentarité. Elles viennent compléter ou renforcer l'efficacité d'un traitement allopathique classique pour des pathologies aiguës d'importance modérée (infection grippale, pathologies O.R.L...) (*Moreau, 2003*).

I.2. Plante médicinale

C'est une plante que l'on utilise pour ses propriétés bénéfiques pour la santé humaine, voire animale. Par « propriétés bénéfiques », on entend qu'elle est active de manière positive sur la santé de l'individu tout en présentant un risque toxique faible si on l'utilise de manière appropriée (quantité, fréquence, voie d'administration). La définition légale d'une plante médicinale, selon la pharmacopée européenne, est « une plante considérée comme ayant des propriétés médicamenteuses. Plus précisément, une partie de la plante ou la plante entière est explicitement désignée comme pouvant être utilisée en thérapeutique (notion de « drogue végétale ») (*Champy, 2012*).

I.3. Drogue végétale

L'expression drogue végétale ou, plus couramment, drogue, désigne donc une matière première naturelle servant à la fabrication des médicaments. De nos jours, le mot est équivoque et certains ont proposé qu'il soit, dans le contexte des plantes médicinales, remplacé par l'expression « partie de plante utilisée ».

La drogue est donc la partie de la plante la plus riche en principe actif ; elle est issue de plantes fraîches ou desséchées, et utilisée à des fins thérapeutiques. Dans certains cas rares la drogue est la plante entière (*Agence du médicament, 1998*).

I.4. Principe actif

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale. Une drogue végétale en l'état ou sous forme de préparation est considérée comme un principe actif dans sa totalité, que ses composants ayant un effet thérapeutique soient connus ou non (*Pelt, 1980*).

II. Phytothérapie en pratique

II.1. Parties utilisées

La concentration en principe actif varie en fonction de la partie de plante. Seront utilisées les parties connues pour concentrer le principe actif en quantité suffisante pour produire une activité thérapeutique.

Ainsi, on pourra utiliser selon la plante :

- Les feuilles et/ou parties aériennes (ex : Olivier, Alchémille...)
- Les fleurs ou sommités fleuries (ex : Reine des prés, Basilic...)
- Les graines (ex : Marronnier d'Inde, Mucuna...)
- Les fruits (ex : Cyprès, Canneberge...)
- L'écorce (ex : Saule...)
- Les racines ou rhizomes (ex : Gentiane, Ginseng...)

D'une manière générale, on utilisera le « totum » de la plante, c'est-à-dire l'intégralité dans la plante, lorsqu'on ne sait pas précisément quelle partie de la plante ou quelle molécule active de la plante est responsable de l'activité thérapeutique (*May, 2014*).

II.2. Récolte et cueillette

Concernant la récolte, plusieurs éléments interviennent : l'âge de la plante, l'époque de l'année, et les parties de la plante à récolter. Il y a en effet quelques règles à suivre pour l'obtention des principes actifs de la plante récoltée. Quelle que soit la partie des plantes, et quelle que soit la saison, le meilleur moment pour procéder à la récolte est le matin.

La teneur en principes actifs n'est pas la même selon les parties utilisées.

Les plantes doivent être cueillies à un moment précis de l'année : selon la partie récoltée, il faudra choisir le moment. Ainsi, les écorces se récoltent au printemps, au moment de la montée de la sève.

Les feuilles et les rameaux sont souvent riches en principes actifs. Pour les plantes herbacées, les feuilles sont récoltées avant l'épanouissement des fleurs. La cueillette se fait généralement à la main ou à l'aide d'un sécateur pour couper les rameaux. Les fleurs, pour des raisons assez évidentes, ne peuvent être cueillies que pendant la période de floraison.

Les racines et les rhizomes se déterrent à l'automne, ou au début du printemps, autrement dit en dehors des périodes où les plantes sont en pleine végétation. C'est en effet le moment où ces organes sont les plus riches en principes actifs. Les graines sont récoltées au moment où elles commencent à sécher sur la plante, mais avant qu'elles ne tombent sur le sol (*Anne et Nogaret, 2003*).

II.3. Séchage et conservation

Pour conserver au mieux les constituants actifs des plantes, il faut conserver ces dernières dans un endroit sombre, abrité et bien aéré. La température ne doit pas dépasser les 37 degrés.

La méthode de séchage la plus répandue a tout le charme des coutumes d'antan, puisque c'est sous forme de bouquets que les plantes sont remisées. L'autre procédé utilisé, notamment lorsque les plantes sont trop petites pour être mises en bouquet, consiste à les étendre sur une claie. Les plantes sont alors étalées en fines couches sur la claie. Il est déconseillé de trop manipuler les plantes pendant le séchage : certaines sont très fragiles et perdraient leurs propriétés à être inconsidérément secouées.

Afin de récupérer les graines dans de bonnes conditions, on met en place un sac en papier autour du bouquet qui sèche. Les fleurs et les feuilles sont sèches à partir du moment où elles deviennent cassantes sans pour autant s'effriter et se réduire en poudre au toucher. Les fleurs ne doivent pas noircir. En général, il faut que les plantes gardent leur couleur d'origine. Si elles sont odorantes, elles doivent aussi garder leur parfum. On reconnaît qu'une plante est trop « vieille » au fait qu'elle n'a plus d'odeur, qu'elle ne sent plus rien. Normalement, les plantes ne se conservent pas plus d'un an. Les racines et les écorces quant à elles conservent leurs propriétés pendant deux ans.

Pour les racines, il est important d'attendre qu'elles soient bien sèches avant qu'elles soient mises en bocal, pour éviter tout risque de moisissure. Une fois les plantes séchées, elles peuvent être mises dans des sacs en papier kraft. Les bocaux (en verre ou en métal, mais pas en plastique) permettent de bien conserver les plantes, et remises par la suite dans une pièce sèche, à l'écart de toute source de chaleur (*Anne et Nogaret, 2003*).

II.4. Formes et procédés de fabrication

Les plantes ou parties de plantes peuvent être utilisées sous différentes formes (*Ewards et al., 2015*) :

- **Plantes sèches** : forme la plus simple et la moins coûteuse, la plante ou partie de plante est simplement séchée et utilisée comme telle.
- **Poudre** : une fois séchée, la partie de plante est broyée et pulvérisée. Peu utilisée en l'état, la poudre peut être mélangée avec d'autres poudres, avec des excipients. Sa conservation n'est pas très bonne.
- **Préparations pour tisanes** : le principe actif est récupéré en versant de l'eau sur la partie de plante concernée, puis en filtrant le liquide obtenu. Ces préparations peuvent être des infusions, lorsque la partie de plante utilisée est fragile (feuilles, fleurs...), ou des décoctions, lorsque la partie de plante est solide (bois, écorce, racines, fruits, graines...).
- **Macérations** : la plante est laissée à tremper pendant un temps variable (de quelques heures à quelques semaines) dans un liquide d'extraction (eau, alcool...). Il existe différents types de macérations selon la quantité de plante et l'extracteur utilisé :
 - Teinture mère : macération alcoolique avec un titre alcoolique variant de 60 à 90°. La quantité de plantes correspond à 1/10 du poids du liquide d'extraction. Après la macération, le titre en alcool de la teinture mère varie généralement entre 60 et 75°.
 - Extraits hydro-alcooliques-glycérinés : Même principe que la teinture mère, mais avec un taux alcoolique du liquide d'extraction faible (environ 20°).
 - Teinture : le degré alcoolique est variable, mais la teneur en plante est cette fois de 1/5 du poids du liquide d'extraction.
- **Extraits secs pulvérisés** : différents des poudres. Les principes actifs sont extraits par macération dans de l'eau ou de l'alcool, le liquide obtenu est filtré à basse pression et basse température, puis concentré. Le solvant est ensuite éliminé par séchage.

- **Extraits fluides** : macération de plantes sèches dans un solvant, puis plusieurs passages du mélange dans une presse. Le liquide ainsi obtenu est plus concentré en produit actif.
- **Suspension de plantes fraîches** : les plantes sont refroidies dans de l'azote liquide, broyées et mises en suspension dans de l'alcool à faible titre alcoolique (environ 30°). Cette technique est coûteuse

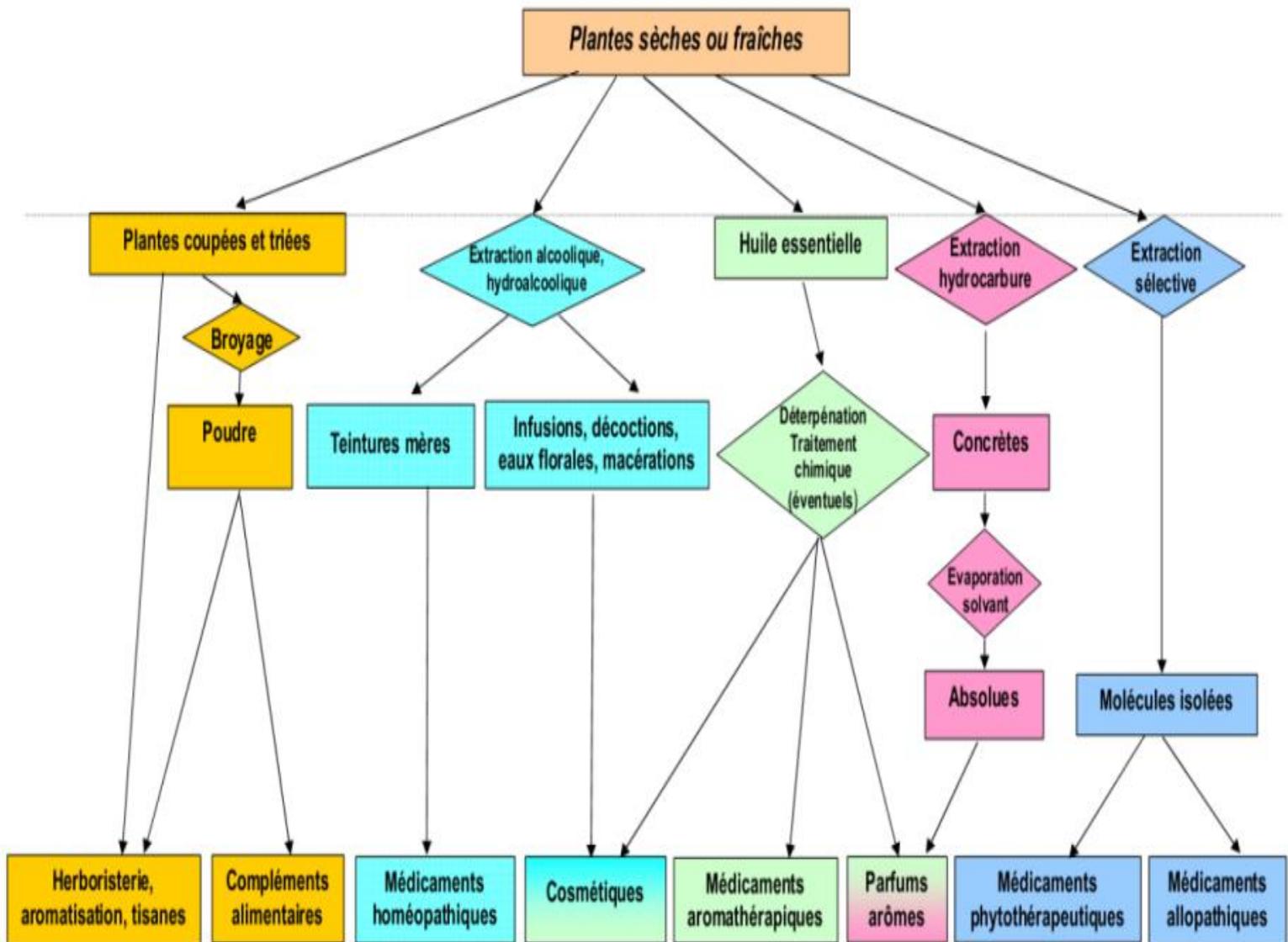


Figure 08 : Les produits issus des plantes (Labbé J, 2018).

III. Composés phytochimiques d'intérêt pharmacologique

Les premiers produits formés par la photosynthèse sont des hydrates de carbone alias glucides, de faible masse moléculaire (oses). C'est à partir de ces oses (ou sucres) que sont ensuite formés tous les métabolites primaires nécessaires à la survie de la plante : glucides complexes (polymères comme la cellulose, l'amidon ou les pectines), acides aminés (constitutifs des protéines), acides gras (constitutifs des lipides), etc. C'est également à partir de ces premiers oses qu'est formée une infinie variété de substances dont le rôle dans la plante est encore souvent mal connu : les métabolites secondaires. Un grand nombre de ces métabolites secondaires présente des propriétés pharmacologiques intéressantes, parfois exploitées dans un but thérapeutique, soit après extraction à partir de la plante, soit directement : on utilise alors la plante ou une préparation simple issue de la plante (poudre, teinture, extrait, etc.) (*Moreau et Prat, 2008*).

III.1. Métabolites primaires

Les métabolites primaires sont souvent employés comme excipients dans la fabrication des formes médicamenteuses : oses édulcorants, polysaccharides (natifs ou modifiés) utilisés pour la préparation de comprimés, huiles nécessaires à l'obtention d'émulsions et autres formes, etc. Ces mêmes métabolites primaires confèrent aussi d'intéressantes propriétés thérapeutiques à certaines plantes.

III.2. Métabolites secondaires

Ce sont des substances naturelles produites en faible quantité dans les plantes (*Ali, 2013*) et les microorganismes comme les bactéries et les champignons (*Troppens, 2013*). A l'inverse des métabolites primaires ; les métabolites secondaires sont des espèces spécifiques qui ne sont pas directement impliquées dans le cycle de vie normal des plantes (*Lee et al., 2013*), mais les végétaux supérieurs ont la capacité de les synthétiser pour diverses fonctions adaptatives. Notamment, en réponse au stress biotique et abiotique qu'ils peuvent subir tels que les changements de températures, la sécheresse, la salinité, la radiation, les herbivores, les infections pathogènes, la défense contre l'attaque des organismes compétitifs dont les bactéries, les champignons, les insectes, les animaux et les autres plantes (*Kliebenstein, 2012; Costa et al., 2013*).

Ces composés sont importants, non seulement en raison de leur rôle dans les plantes, mais aussi pour leurs propriétés biologiques comme antioxydant, antimicrobien et anti-cancérigènes et leurs effets thérapeutiques contre plusieurs maladies à savoir l'hypertension, le diabète et l'obésité (Aires et al., 2013).

Ils sont le plus souvent classés en trois catégories principales : composés phénoliques, terpènes et stéroïdes, alcaloïdes. On y adjoint divers composés simples, issus de la modification d'acides aminés, d'acides gras ou de sucres simples, tels que les actifs soufrés de l'ail ou encore les alcanols du prunier d'Afrique.

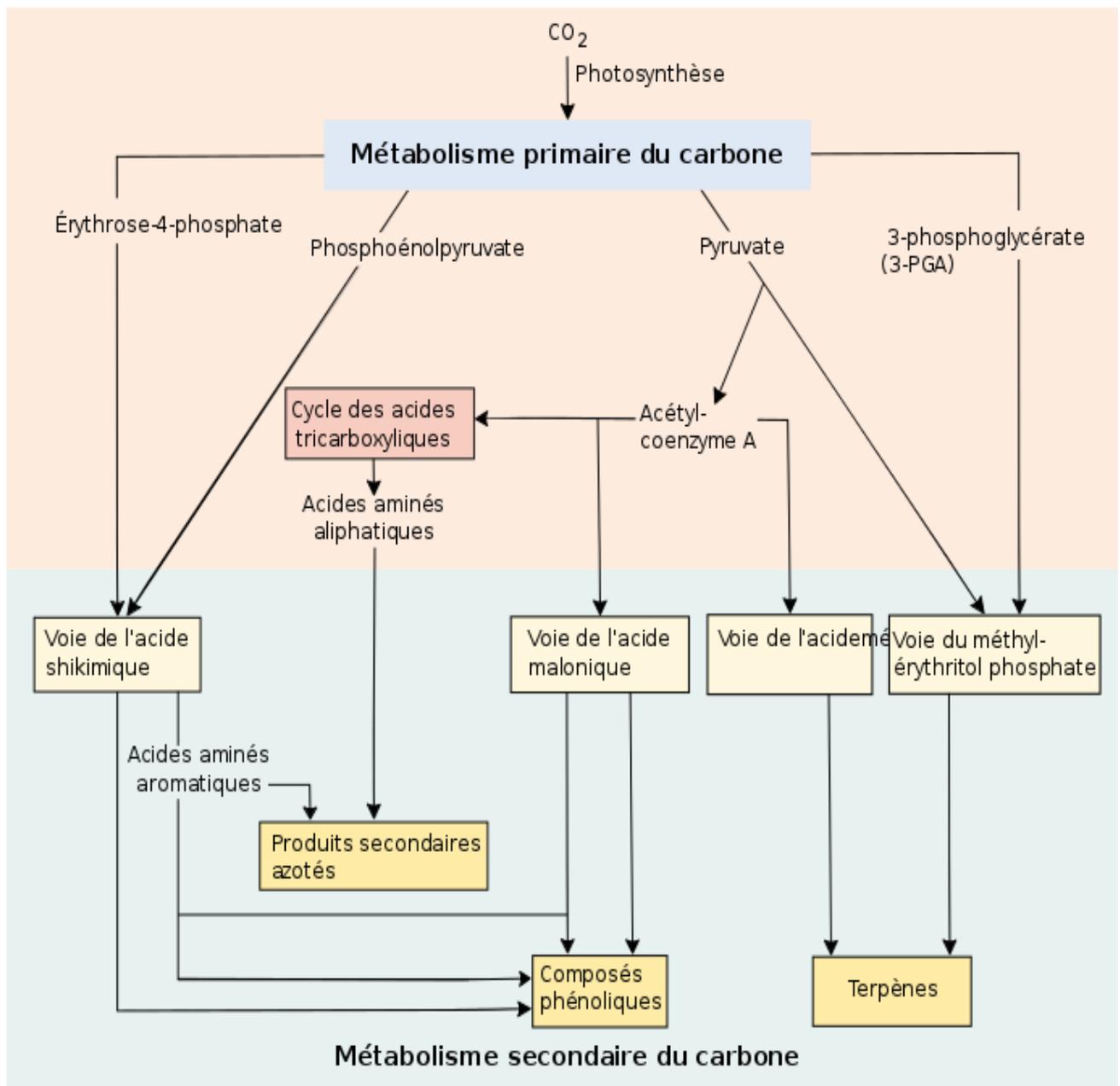


Figure 09 : Voies du métabolisme secondaire des plantes (Taiz et Zeiger, 2006).

III.2.1. Les composés phénoliques et les polyphénols

Les composés phénoliques représentent un groupe important de composés organiques produits par les plantes (*Bakhouch et al., 2013*).

L'élément fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction tels que : éther, ester, hétéroside (*Bruneton, 2009*).

On peut les définir comme « dérivés non azoté dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique ou/et de celui d'un polyacétate ».

Cette multitude biosynthétique est à l'origine d'une grande diversité structurale. Les principaux composés phénoliques sont : Les phénols et acides-phénols simples, les flavonoïdes, les tanins (*Bruneton, 2009*).

Ils sont biologiquement actifs et largement utilisés en thérapeutique. On les rencontre dans les racines, les feuilles, les fruits et l'écorce (*Lamari et Meriem, 2017*).

➤ Phénols, acides-phénols

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 (dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque) et de l'acide hydroxycinnamique (dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique). Ces derniers renferment des propriétés chimiques et analytiques peu différentes ainsi qu'un intérêt pharmacologique relativement limité (*Bruneton, 2009*).

Ils sont nécessaires pour les fonctions normales des plantes, où ils jouent un rôle important dans la résistance des plantes aux agents pathogènes et les herbivores,

La croissance des plantes, la couleur et les caractéristiques organoleptiques des plantes et la prévention du stress oxydatif (*Kawsar et al., 2008; Challacombe et al., 2012*).

Des propriétés antiseptiques et antibactériennes urinaires de l'arbutine (busserole) et des propriétés anti-inflammatoires des dérivés salicylés (saule) ont également été mises en évidence (*Bruneton, 2009*).

➤ Les flavonoïdes

Ils constituent un groupe important de composés phénoliques dans les plantes supérieures (*Dóka et al., 2011*) et sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux ; responsables de la coloration des fleurs.

Les flavonoïdes sont également présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles, assurant ainsi la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement ultraviolet B et la résistance aux maladies (*Bruneton, 2009*).

Leur structure comprend deux cycles aromatiques liés par un pont de trois atomes de carbone (C6-C3-C6) (*Basli et al., 2017*). Le plus souvent subdivisées en six sous-groupes : les flavanones, les flavones, les flavonols, flavan-3-ols, les anthocyanes et les isoflavones (*Balasuriya et Rupasinghe, 2011*). Six autres sous- groupes à savoir flavanes, isoflavanones, isoflavanes, chalcones, auronnes et coumarines ont été aussi classés parmi les flavonoïdes (*Jash et Brahmachari, 2013*).

La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes est d'être : « veino-actifs », c'est-à-dire d'être capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance.

Actuellement, on s'intéresse surtout à l'interaction des flavonoïdes avec les radicaux et à ses conséquences possibles en termes de prévention.

Les flavonoïdes sont, in vitro, des inhibiteurs enzymatiques, ce qui pourrait expliquer en partie les activités anti-inflammatoires et anti-allergiques habituellement attribuées à diverses plantes connues pour renfermer des flavonoïdes.

Plus rarement, les flavonoïdes peuvent stimuler une activité enzymatique. Cette stimulation favoriserait l'établissement de pontages entre les fibres de collagène, renforçant ainsi leur solidité et leur stabilité, s'opposant à leur dénaturation (*Bruneton, 2009*).

➤ Les tanins

Les tanins végétaux sont des composés phénoliques hydrosolubles ayant des poids moléculaires entre 500 et 3000. Ils sont aptes à la préparation du cuir et donnent les réactions classiques des phénols. En outre, ils ont l'aptitude à précipiter les alcaloïdes, la gélatine et les autres protéines (*Sereme et al., 2010*). Les tanins sont classés en tanins hydrolysables et non hydrolysable ou condensés (*Adamczyk et al., 2013*).

Les applications traditionnelles des plantes à tanins sont assez restreintes et découlent de leur affinité pour les molécules protéiques (*Bruneton, 2009*).

Ils exercent un effet anti diarrhéique certain et sont responsables de l'activité bactériostatique qui peut diminuer la fréquence des récives d'infection bactérienne (*Jepson et Craig, 2007*).

III.2.2. Terpènes et stéroïdes

Elaborés à partir des mêmes précurseurs, les terpénoïdes et les stéroïdes constituent sans doute le plus vaste ensemble connu des métabolites secondaires des végétaux (*Bruneton, 2009*).

Dérivés — formellement — de l'isoprène (C₅H₈), les terpènes se différencient par le nombre n d'unités isopréniques qui les constituent : (C₅H₈)_n (*Bosman et Mendis, 2007*). Les principaux constituants terpéniques des végétaux sont :

➤ Monoterpènes (n=2)

Constituants les plus simples de la série des terpènes, issus du couplage de deux unités « isopréniques ». Volatils, ce sont les composés majoritaires des huiles essentielles. De nombreuses espèces végétales leur doivent leur odeur caractéristique (anis, basilic, cannelle, livèche, marjolaine, thym, verveine, etc.) (*Bosman et Mendis, 2007*). Souvent subdivisés en 3 groupes : Monoterpènes réguliers, Monoterpènes irréguliers et les iridoïdes (*Bruneton, 2009*). Ils sont responsables des propriétés variées des huiles essentielles et des plantes qui les contiennent: antiseptiques (cinéole de l'eucalyptus), antispasmodiques (menthol des menthes), etc. D'autres, non volatils, seraient à l'origine des propriétés anti-inflammatoires de la racine d'harpagophyton (iridoïdes). D'autres encore sont insecticides (pyréthrines) du pyrèthre de Dalmatie (*Bosman et Mendis, 2007*).

➤ Sesquiterpènes (n = 3)

Un très grand nombre de sesquiterpènes sont des constituants habituels des huiles essentiels des végétaux supérieurs et, en tant que tels, Ils peuvent intervenir dans les propriétés pharmacologiques attribuées à ces fractions volatiles (*Bruneton, 2009*).

L'artémisinine, un sesquiterpène lactonique non volatil, extrait d'une armoise, est devenue, en association avec d'autres antimalariques (ou antipaludéens), un traitement de référence du paludisme (*Bosman et Mendis, 2007*).

➤ Diterpènes (n = 4)

Ils forment un vaste ensemble de composés en C₂₀ issus du métabolisme du GGPP (*Bruneton, 2009*).

Leur intérêt thérapeutique est limité. Plusieurs plantes renfermant des diterpènes font l'objet de formulations de phytothérapie ou entrent dans la composition de spécialités allopathiques (*Bruneton, 2009*).

Présents dans le gattilier (utilisé pour les règles douloureuses), ils peuvent être hallucinogènes (salvinorine de la sauge des devins), antihypertenseurs, insecticides, antioxydants (romarin), ou cytotoxiques : le taxol (= paclitaxel) des ifs est un amide diterpénique antitumoral très employé en cancérologie (*Bosman et Mendis, 2007*).

➤ Triterpènes (n = 6)

Les plus fréquents dans les plantes médicinales sont des saponosides (alias saponines, qui sont des glycosides d'une génine triterpénique), qui leurs confèrent des propriétés hémolytiques, anti-inflammatoires et anti-œdémateuses (*Bruneton, 2009*).

On trouve également dans ce groupe des glycosides cardiotoniques nommés « hétérosides ». Ces molécules naturelles d'origine végétale demeurent des médicaments intéressants pour le traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque (*Bruneton, 2009*).

➤ Caroténoïdes (n = 8)

Ce groupe comprend plusieurs centaines de molécules tétraterpéniques. Principalement employés pour leur activité vitaminique A du β-carotène (*Bruneton, 2009*).

Les stéroïdes ont une structure proche de celle des triterpènes. Certains sont cardiotoniques (digoxine des digitales), d'autres, les phytostérols sont, entre autres, hypocholestérolémiants (*Abumweis et al., 2008*). Certains phytostérols, comme d'ailleurs des saponosides de nature stéroïdique, sont utilisés par l'industrie pour fabriquer des stéroïdes utilisés en thérapeutique (corticoïdes, contraceptifs, anabolisants, etc.) (*Bruneton, 2009*).

III.2.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques naturelles composés de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote (*Lamari et Meriem. 2017*). De ce fait, ce sont des bases qui existent le plus souvent dans la plante sous forme de sels. À l'exception de ceux que l'on appelle parfois des pseudoalcaloïdes. Les spécialistes classent les alcaloïdes en fonction de l'acide aminé à partir duquel la plante les synthétise (ornithine, lysine, phénylalanine/tyrosine, tryptophane, etc.) (*Bruneton, 2009*).

Il existe des milliers d'alcaloïdes dans les plantes et la plupart d'entre eux ont des propriétés pharmacologiques marquées.

De nombreux alcaloïdes sont actuellement extraits des plantes, purifiés et utilisés en thérapeutique : atropine (*Brugmansia* et *Duboisia*), morphine et codéine du pavot à opium, quinine des quinquinas, vinblastine de la pervenche de Madagascar, etc. Bon nombre aussi sont utilisés pour être transformés chimiquement en substances à activité modifiée : (nalorphine, vinorelbine, etc.), ou ont donné naissance à des familles de médicaments synthétiques: anticholinergiques sur le modèle de l'atropine, anesthésiques locaux sur le modèle de la cocaïne, anticholinestérasiques, analgésiques (*Allain, 2009*).

D'autres servent uniquement de matières premières pour l'obtention de médicaments. Les plantes à alcaloïdes sont très rarement employées en nature : le nombre de celles qui peuvent être utilisées sous cette forme, ou sous forme de médicament en phytothérapie est très restreint : boldo, fumeterre, thé, coquelicot, ...

Notons enfin que les plantes à alcaloïdes sont souvent responsables d'intoxications aiguës principalement chez les herbivores (*Bruneton, 2005*).

Chapitre III : L'huile d'olive

I. L'olivier

L'olivier et l'huile d'olive font partie intégrante de l'histoire du bassin méditerranéen et on les retrouve au fil des siècles à travers différents mythes et croyances.

Il y a aujourd'hui près d'un milliard d'oliviers (*Olea europaea* L.) cultivés à travers le monde et cela sur presque tous les continents. Plus de 90% des oliviers sont cultivés dans le bassin méditerranéen. Il existe plus de cent variétés d'oliviers, cultivées en fonction de leur objectif final. Les olives peuvent avoir deux grandes utilisations : la première est l'utilisation en tant que fruit entier ou encore appelée "olives de table", la seconde est pour la production d'huile d'olive (COI, 1997).

La classification botanique de l'arbre de l'olivier selon (Ghedira, 2008 ; Basim et al., 2017) est la suivante :

Règne : Plantae.

Embranchement: Magnoliophyta.

Sous - embranchement: Magnoliophytina.

Classe: Magnoliopsida.

Sous Classe: Dialypétales.

Ordre: Lamiales.

Famille: Oleaceae.

Genre: *Olea*.

Espèce: *Olea europaea* L.

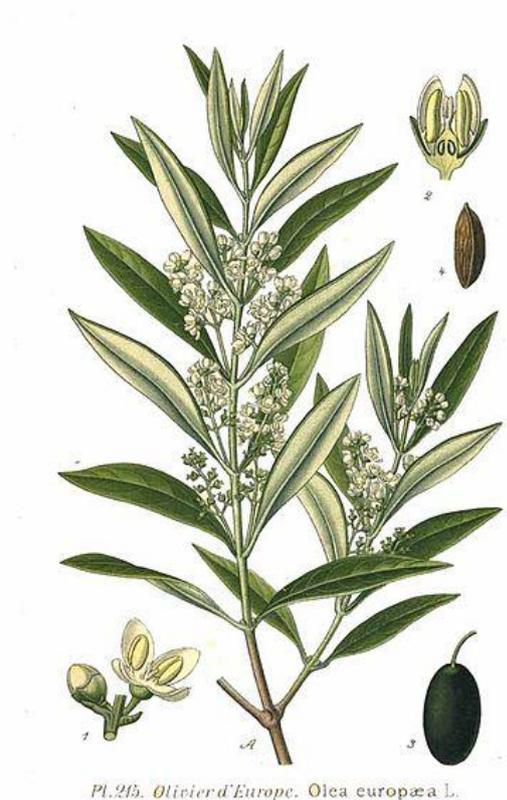


Figure 10 : *Olea europaea* L. (Masclef, 1891).

II. L'huile d'olive

L'huile d'olive désigne exclusivement l'huile extraite du fruit de l'olivier (*Olea europaea* L), à l'exclusion des huiles obtenues par solvant et/ou réestérification. La dénomination huile vierge est réservée à l'huile obtenue par le procédé mécanique et à des températures qui ne détériorent pas ses caractéristiques intrinsèques. La dénomination huile raffinée correspond à l'huile dont le procédé d'obtention permet de conserver sa structure triglycérique (COI, 2015).

II.1. Méthode d'extraction de l'huile d'olive

Depuis toujours, la principale visée de la culture des oliviers est l'extraction de l'huile d'olive.

Bien que les méthodes d'extraction aient évolué, le processus d'extraction reste le même (Selaimia, 2018).

II.1.1. La récolte des olives

Le ramassage des olives est le plus souvent à la main mais il existe d'autres méthodes qui utilisent des supports mécaniques (une sorte de râteau automatique) ou des machines qui balancent l'arbre faisant tomber les olives.

Cette étape est importante pour la conservation de la qualité de l'huile et doit être réalisée de façon pour permettre aux olives d'arriver au pressoir dans les conditions optimales.

II.1.2. Stockage

Les olives sont stockées dans des cassettes prédisposées.

Cette étape est critique et doit être réalisée dans de bonnes conditions et dans le respect des règles suivantes :

- 1) Il faut éviter de conserver les olives au-delà de 24 heures (les producteurs d'haute qualité normalement pressent les olives entre 12 et 24 heures après la récolte).
- 2) Il faut éviter d'utiliser des cassettes trop hautes, de manière à ne pas écraser les olives dans les couches plus basses de la cassette, à cause de la pression exercée par le poids des olives dans les couches plus hautes.
- 3) Il faut conserver les cassettes dans un lieu aéré, frais et absolument à l'abri de la lumière du soleil.

II.1.3. Nettoyage des fruits

Avant de procéder à l'extraction, les olives doivent être libérées de leurs feuilles c'est l'effeuillage aboutit par ventilation suivie d'un lavage des olives par trempage rapide dans un bac à circulation d'eau.

II.1.4. Broyage

Les olives sont placées dans une cuve sur laquelle tournent deux meules en pierre. La finalité est l'obtention d'une patte d'olive.

II.1.5. Extraction

Effectuée par pressions, la patte d'olive est disposée sur les scourtins qui sont empilés, puis pressée afin de séparer la phase solide (grignons) de la phase liquide et d'en extraire l'huile. L'huile obtenue est ensuite récupérée dans des grands bassins.

II.1.6. Centrifugation finale

Pour assurer l'absence de toute trace d'eau, l'huile passe dans une centrifugeuse à axe vertical. Elle est ensuite stockée dans des cuves en inox.

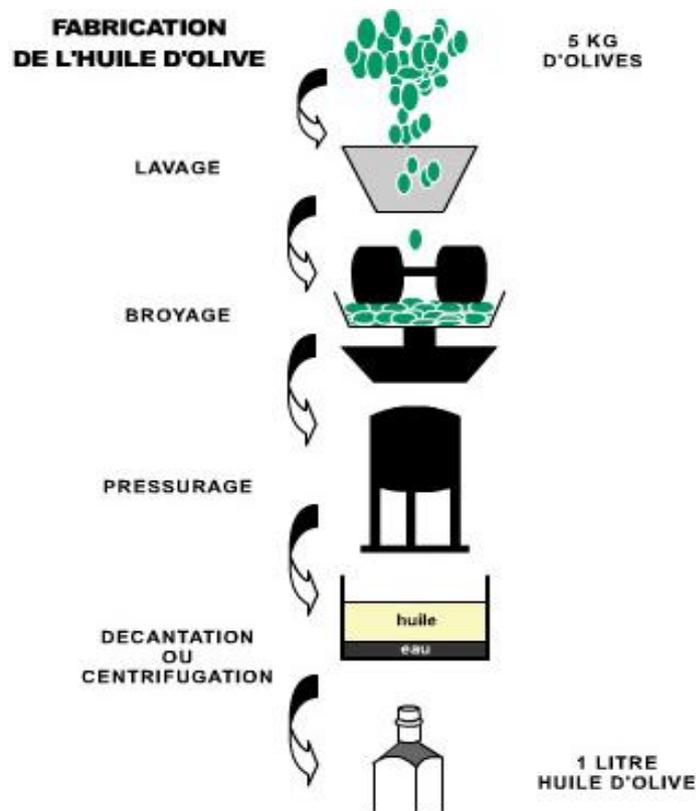


Figure 11 : Méthode traditionnelle de la fabrication l'huile d'olive (*Le Galliard, 2019*).

II.2. Composition chimique de l'huile d'olive

L'huile d'olive a une basse teneur en acides gras saturés et une teneur élevée en acides gras monoinsaturés. Elle contient aussi des polyphénols, de la vitamine E de flavonoïdes, de la provitamine A et des minéraux (*Veillet, 2010*).

La composition de l'huile d'olive dépend de la variété du fruit, de la région de culture et des conditions climatiques.

Les composés peuvent être classés en deux grands groupes :

- Les substances saponifiables (triglycérides, acides gras,) (de 96 à 98% de l'huile) ;
- Les substances insaponifiables (de 2 à 4% de l'huile).

II.2.1. Fraction saponifiable

a. Les acides gras

Les acides gras présents dans l'huile d'olive se trouvent sous forme d'ester de glycérol ou sous forme libre. Ce sont des monoacides linéaires à nombre pairs (majoritaires) et impairs d'atomes de carbone dont le nombre varie de 14 à 24. Ils se composent en moyenne de 72% d'acides gras mono insaturés, de 14% d'acides gras polyinsaturés et de 14% d'acides gras saturés (norme européenne). La prédominance de l'acide oléique constitue la principale originalité de l'huile d'olive et lui confère les caractéristiques d'un corps gras monoinsaturé. Dans l'huile d'olive on trouve de l'acide linoléique (oméga 6) et de l'acide alpha-linolénique (oméga 3). Ces acides gras sont dits « essentiels » car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'homme et doivent donc être apportés par l'alimentation (*Angerosa et al., 2004*).

Acide gras	Dénomination
C16:0	Acide palmitique
C16:1 ω 7	Acide palmitoléique
C18:0	Acide stéarique
C18:1 ω 9	Acide oléique
C18:1 ω 7	Acide vaccénique ³
C18:2 ω 6	Acide linoléique
C18:3 ω 3	Acide linoléique
C20:0	Acide arachidique
C20:1 ω 9	Acide gondoïque
Acide gras saturés	
Acides gras monoinsaturés	
Acides gras polyinsaturés	

Tableau 01 : Composition en acide gras de l'huile d'olive (*Ollivier et al., 2014*).

b. Les triglycérides

Les substances saponifiables sont constituées majoritairement 97 à 99% de triglycérides. Les triglycérides sont les véritables constituants des huiles d'olive vierge. Ils proviennent de l'estérification des trois fonctions alcools du glycérol par des acides gras. La présence d'une part des différents acides gras et d'autre part des trois possibilités d'estérification sur le glycérol conduit à un grand nombre de combinaisons possibles pour les triglycérides de l'huile d'olive (*Casadei et al., 1978*). Les triglycérides qui se trouvent dans des proportions significatives dans l'huile d'olive sont: la trioléine OOO (40-59%), palmitodioléate POO (12-20%), dioléolinoléate OOL (12,5-20%), palmitolinoléyloléate POL (5,5-7%) et SOO (3- 7%) (*Catalano, 1968*). Aucune norme ne fixe de limite quant aux proportions de triglycérides présents dans les huiles d'olive vierge.

II.2.2. Fraction insaponifiable

Les substances insaponifiables indiquent l'ensemble des constituants (naturels) qui ne réagissent pas avec un hydroxyde alcalin pour donner des savons et qui, après saponification restent solubles dans des solvants classiques des corps gras (hydrocarbures saturés, éthers diéthylique ou diisopropylique, solvants chlorés, etc.). Ces substances représentent de 2 à 4% de l'huile et constituent un mélange complexe de composés appartenant à des familles chimiques diverses :

- Les composés aromatiques.
- Les pigments.
- Les composés phénoliques.
- Les tocophérols.
- Les stérols.

(*Jacotot, 1993*).

a. Les composés aromatiques

Responsables de l'arôme délicat de l'huile d'olive, ils sont constitués d'un mélange de composés volatils : aldéhydes, alcools, esters, hydrocarbures, cétones (*Boskou, 2006; Kalua et al., 2007*).

b. Les pigments➤ Les chlorophylles

Les chlorophylles sont présentes dans l'huile d'olive fraîche, 40 à 80% sont des phéophytines. Ce sont les chlorophylles et les phéophytines qui sont essentiellement responsables de la couleur caractéristique de l'huile d'olive (*Rahmani, 1989 ; Gandul-Rojas et Minguez-Mosquera, 1996*).

➤ Les caroténoïdes

Le pigment caroténoïde le plus retrouvé dans l'huile d'olive est le β -carotène (Provitamine A). 2 mg de β -carotène se transforme en 1mg de vitamine A. La provitamine A se transforme en vitamine A au cours de l'absorption intestinale (*Kataja-Tuomola et Sundell, 2008*). Le β -carotène présente une action vitaminique et antioxydante. Certains auteurs ont noté que les facteurs biologiques et technologiques ; le système d'extraction, le mode et la durée de conservation et particulièrement la maturation du fruit influent sur la composition en pigments caroténoïdes de l'huile d'olive (*Nieves Criado et al., 2008*).

c. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques de l'huile d'olive sont relativement mineurs mais jouent un rôle nutritionnel très important et présentent un potentiel en matière de prévention de la santé humaine (*Brenes et al., 2002 ; Visioli et Galli, 1998*).

L'huile d'olive contient des composés phénoliques simples et complexes répartis en différentes familles :

➤ Les dérivés sécoiridoides

Qui sont des composés glycosylés issus du métabolisme secondaire des terpènes (*Soler-Rivas et al., 2000*). Parmi eux, l'oleuropéine est le composé majoritaire dans les feuilles d'olivier et dans les olives et c'est le principal responsable de l'amertume des olives. Le ligstroside (un groupement hydroxyle de moins que l'oleuropéine) est également présent en grande quantité dans l'olive. Cependant, lors de la transformation en huile d'olive, ces molécules sont hydrolysées en de nombreux dérivés de masses moléculaires très variables, les plus grosses molécules résiduelles étant leurs dérivés aglycones.

➤ Les lignanes

Telles que le pinorésinol, l'acetoxy-pinorésinol et l'acide élenolique sont également détectées dans les huiles (*Yang et al, 2007 ; Brenes et al, 2000*).

➤ Les flavonoïdes

Font également partie des composés majoritaires trouvés dans l'huile, il s'agit de l'apigénine et de la lutéoline (*Ocakoglu et al, 2009*).

➤ Les phénols simples

Deux sous catégories avec les alcools phénoliques et les acides phénoliques. Dans le premier groupe on retrouve l'hydroxytyrosol et le tyrosol (*Romero et al, 2002*). Ces deux composés sont directement dérivés de l'hydrolyse de l'oleuropéine et du ligstroside. Dans le groupe des acides phénoliques on peut citer l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide p-coumarique ou encore l'acide vanillique qui sont également généralement retrouvés dans les huiles (*Yang et al, 2007*).

d. Les tocophérols

Les tocophérols sont reconnus pour leur double action bénéfique. En effet ils ont tout d'abord l'atout d'être une vitamine (vitamine E) et ils ont également une forte activité antioxygène (*Burton et Ingold, 1986*). L'alpha-tocophérol représente à lui seul 90% de la totalité des tocophérols (*Sherwin, 1976*), mais on trouve également un peu de beta et gamma tocophérols, alors que le delta tocophérol n'est présent qu'à l'état de traces (*Psomiadou et al., 2000*).

e. Les stérols

Les stérols végétaux appelés phytostérols occupent la plus grande partie de la matière insaponifiable des huiles, constituants non glycériques, ils représentent en poids environ 50% de l'insaponifiable. La composition stérolique est spécifique pour chaque espèce végétale. Plusieurs études ont identifié trois principaux stérols dans les huiles d'olive : le β -sitostérol, le campestérol et le stigmastérol (*Stiti et al., 2002 ; Bentemime et al., 2008*).

II.3. Les effets bénéfiques des composés de l'huile d'olive

II.3.1. Les acides gras

La forte teneur de l'huile d'olive en acide oléique constitue un réel atout d'un point de vue intérêt nutritionnel. *Charbonnier (1982)* suggérait que l'acide oléique était capable de ralentir la pénétration des acides gras dans les parois des cellules artérielles prévenant ainsi la formation de la plaque d'athérome (ou d'athérosclérose) responsable de nombreux problèmes cardiovasculaires (*Ross, 1999; Westhuyzen, 1997*).

L'apport énergétique des acides gras saturés par des acides gras mono-insaturés peut réduire de 20 à 40% les risques de maladies cardiovasculaires (*Kris-Etherton, 1999*). *Gardner et Kraemer* quelques années plus tôt (*1995*) avaient déjà constaté que le remplacement d'acides gras saturés par des acides mono ou polyinsaturés (ω 6) pouvait réduire significativement le taux de LDL-cholestérol.

Les AGPI de longue chaîne (Acide éicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA)) ne sont pas présents naturellement dans l'huile d'olive, cependant le corps humain est capable de les synthétiser à partir d'AGPI à 18 carbones. Ces acides gras à longue chaîne carbonée sont particulièrement suivis dans l'étude des maladies liées au vieillissement. Des études récentes sur le rat montrent que l'EPA pourrait améliorer la mémoire et donc réduire le risque de maladie d'Alzheimer (*Taepavarapruk, 2010*). D'autres études ont mis en relation la présence de DHA et d'EPA dans la structure cérébrale et apparition de dépressions nerveuses (*Logan, 2004*). Le profil lipidique et la teneur en oméga 3 à longue chaîne ralentirait la prévalence de cette maladie.

II.3.2. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques contenus dans l'huile d'olive font partie des antioxydants exogènes qui permettent de limiter les effets néfastes des espèces réactives oxygénées (ERO).

En effet, leur activité antioxydante permet d'augmenter le bagage antioxydant de l'organisme et ainsi de prévenir le développement de certaines maladies. *Manna et coll. (1999)* ont souligné une protection des phénols vis-à-vis de l'oxydation des érythrocytes sanguins. Individuellement, des composés tels que l'hydroxytyrosol et l'acide vanillique (à moindre échelle le tyrosol) ont démontré de fortes activités antioxydantes (*Owen et al., 2000*).

Ils ont aussi été associés à certains effets bénéfiques dans la protection de certaines maladies. Ainsi l'hydroxytyrosol exerce une action inhibitrice sur les lipooxygénases ce qui va protéger les acides gras de l'oxydation et donc in vivo réduire le dépôt des LDL dans les parois artérielles (*Visioli et Galli, 1998*). En ce qui concerne la prévention des maladies cardio-vasculaires il a aussi été associé à une réduction de l'agrégation plaquettaire tout comme la lutéoline et l'apigénine (*Petroni et al., 1995*). La présence de quelques polyphénols et de l'hydroxytyrosol est également corrélée à une réduction de la formation de molécules proinflammatoires comme la thromboxane et les leucotriènes (*Rotondo et De Gaetano, 2000 ; Kohyama et al., 1997*).

II.3.3. Les tocophérols

Dans l'organisme, les principaux systèmes antioxydants endogènes agissent dans les parties aqueuses de la cellule. L'alpha-tocophérol est en effet connu pour être l'antioxydant lipophile le plus puissant pour limiter le processus d'oxydation radicalaire. Une déficience en tocophérol dans les membranes cellulaires peut augmenter la perméabilité des cellules et donc les rendre plus vulnérables à la dégradation. Il est aussi l'antioxydant le plus important dans les LDL et pourrait donc jouer un rôle clé en inhibant leur oxydation. Une fois oxydé, l'alpha-tocophérol peut être régénéré par l'acide ascorbique (vitamine C) ou l'ubiquinol (*Gille et al., 2008 ; Pincemail et Defraigne, 2003 ; Bascetta et al., 1983*). En plus de leur activité antioxydante, les tocophérols ont été associés à un ralentissement de la propagation cellulaire, de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion des monocytes dans les vaisseaux sanguins. *Zingg et Azzi (2004)* suggérait que ces effets pourraient être dus à des interactions entre l'alpha-tocophérol, certaines enzymes et des protéines structurales.

Partie expérimentale

I. Matériels

I.1. Matériel biologique

I.1.1. Végétale

L'huile d'olive utilisée dans cette étude a été extraite à partir des olives récoltés de la région de la grande Kabylie Tizi Ouzou.

I.1.2. Animale

L'expérimentation a été réalisée sur 24 souris fournies par L'animalerie de l'IPA ayant les caractéristiques suivantes :

Type	Albinos	
Race	NMRI	
Sexe	Male	
Poids moyen	20 ± 2g	
Alimentation	Granulés	
Boisson	eau de robinet ad libitum	
Conditions hébergements	Température	20 à 24
	Humidité	50%
	Eclairage	10 heures

Tableau 02 : caractéristiques du modèle animale choisi pour l'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive.

I.2. Produits chimiques et appareillages

Activité	Produits chimiques	Appareillage
Activité anti-inflammatoire	Suspension carragénine à 1% Eau physiologique à 0.9% Produit de référence Diclofenac	Balance pour animaux Balance analytique Ciseau Bistouri Sonde de gavage pour souris Biberon de souris Des gants Seringue avec aiguille Cage à souris de laboratoire

Tableau 03 : liste des produits chimiques et appareillages.

II. Méthodes

II.1. Principe de l'étude

Le test de Levy décrit l'aptitude d'un produit d'essai à réduire l'inflammation induite par la carragénine.

La carragénine est un agent chimique irritant qui stimule la libération des médiateurs inflammatoires et pro inflammatoires.

Son injection à 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière gauche de la souris provoque une réaction inflammatoire locale immédiate caractérisée par le développement d'un œdème qui se traduit par l'augmentation du volume de la patte mesurable permettant ainsi le suivi du processus inflammatoire (*Levy, 1969*).

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire d'un produit s'effectue donc par comparaison de la réduction du taux de l'œdème plantaire suite à l'administration du produit à tester et un produit de référence à la même dose active.

Il existe deux méthodes d'évaluation :

II.1.1. La méthode de diamètre de l'œdème

Consiste en la mesure de diamètre des deux pattes de chaque lot à l'aide d'un pied à coulisse à intervalle d'une heure jusqu'à la 3eme heure après l'injection de la carragénine.

Cette méthode permet d'apprécier le taux d'œdème pour chaque lot tenant compte de sa variation en fonction de l'heure.

II.1.2. La méthode de pesée des pattes

Consiste en la coupe des pattes des souris de chaque lot pour la mesure de leurs poids à l'aide d'une balance analytique.

II.2. Mode opératoire

Pour les deux méthodes, nous emploierons le même protocole pour la réalisation du test.

Les étapes du test sont les suivantes :

- **La veille de l'expérimentation**

4 lots de 6 souris chacun sont formés après pesée et identification.

Lot Témoin négatif ne reçoit aucun traitement.

Lot Témoin positif référence traité par le « Diclofénac ».

Lot Essai 1 recevra la 1ere dose de l'huile d'olive.

Lot Essai 2 recevra la 2eme dose de l'huile d'olive.



Figure 12 : constitution des lots (*photo personnelle*).

La nourriture mais non l'eau est retirée 18 heures avant le début de l'expérimentation.

- **Le jour de l'expérimentation**

Se déroule en 3 temps

A T₀

Correspond à l'administration par voie orale des suspensions suivantes :

Lot témoin négatif : 0.5 ml d'eau distillée.

Lot témoin positif : 0.5 ml de Diclofenac.

Lot Essai 1 : 0.5 ml de l'Huile d'olive.

Lot Essai 2 : 1 ml de l'Huile d'olive.



Figure 13 : administration orale des suspensions (gavage) (*photo personnelle*).

A T₀+30 min

Correspond à l'induction de l'inflammation par l'injection de 0.025ml de carragénine 1% au niveau de la patte postérieure gauche au milieu de l'aponévrose du coussinet plantaire.

Cette injection est suivie par le développement de l'œdème inflammatoire. Le diamètre de ce dernier est mesuré avec le pied à coulisse à 1h, 2h et 3h après l'injection.

Le diamètre de la patte droite est également mesuré.



Figure 14 : Injection de la carragénine (*Rahmani et Zemour, 2019*).

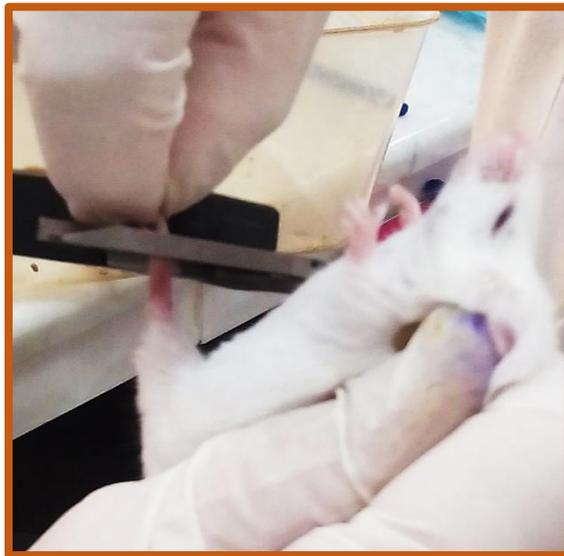


Figure 15 : Calcul du diamètre de l'œdème par un pied à coulisse (*Photo personnelle*).

A T_0+3 h

Correspond à l'évaluation de l'inflammation, les animaux ont été sacrifiés par dislocation cervicale et les deux pattes postérieures coupées au niveau de l'articulation tarsienne ont été pesées sur une balance analytique.



Figure 16 : coupe des pattes au niveau de l'articulation (*Rahmani et Zemour, 2019*).

II.3. Expression des résultats

Les résultats obtenus par les deux méthodes serviront au calcul du taux de l'œdème (pourcentage d'augmentation) et le pourcentage d'inhibition.

➤ **Calcul du pourcentage de l'œdème**

Après calcul des moyennes arithmétiques de la patte gauche et de la patte droite pour chaque lot et par les deux méthodes, l'importance de l'œdème a été appréciée par la formule suivante :

$$\% \text{ de l'œdème} = \frac{mg-md}{md} \times 100$$

Avec :

- **mg** : moyenne des pattes gauches.
- **md** : moyenne des pattes droites.

➤ **Calcul du pourcentage de réduction de l'œdème**

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée grâce au calcul du pourcentage d'inhibition (réduction) de l'œdème chez les souris traitées par rapport aux témoins négatifs par la formule suivante :

$$\% \text{ de réduction de l'œdème} = \frac{\% \text{ oedème « T - »} - \% \text{ oedème essai}}{\% \text{ oedème « T - »}} \times 100$$

II.4. Analyse statistique

Les données de l'activité anti-inflammatoire ont été analysées à l'aide du logiciel Excel 2013 et XI Stat. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et effectif. Les variables quantitatives en moyenne et écart-type. Le test de Tukey a été utilisé pour comparer les moyennes du pourcentage d'œdème. Le p est considéré significatif à 0,05.

III. Résultats

Le modèle d'œdème des pattes postérieures induit par la carragénine 1% utilisé dans cette étude permet d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire du produit étudié et de le comparer à celui du produit de référence (Diclofénac) et le lot témoin.

Les deux méthodes utilisées (pesée et diamètre des pattes) permettent d'apprécier l'importance de l'œdème développé pour chaque lot.

III.1. Méthode diamètre des pattes

Cette méthode a utilisé le pied à coulisse à fin de mesurer le volume de l'œdème des pattes par la mesure de son diamètre et son évolution durant les trois heures suivant l'injection de la carragénine 1% à intervalle d'une heure.

Les résultats obtenus pour cette méthode sont présentés dans le tableau et les taux d'œdème pour chaque résumé dans l'histogramme représenté par la **figure 17**.

Lots	1h	2h	3h
Témoin (mm) moy +ET	2,56 ±0,20	2,63 ±0,21	2,45 ±0,27
HO 1 (mm) moy +ET	2,34 ±0,27	2,36 ±0,38	2,46 ±0,32
HO 2 (mm) moy +ET	2,43 ±0,28	2,30 ±0,17	2,22 ±0,17
Diclofénac (mm) moy +ET	2,16 ±0,22	2,33 ±0,12	2,36 ±0,30

Tableau 04 : Effet de l'huile d'olive et le Diclofénac sur l'œdème des pattes induit par la carragénine.

Les résultats présentés dans la **figure 17** montrent une évolution des taux d'œdème des pattes en fonction de l'heure.

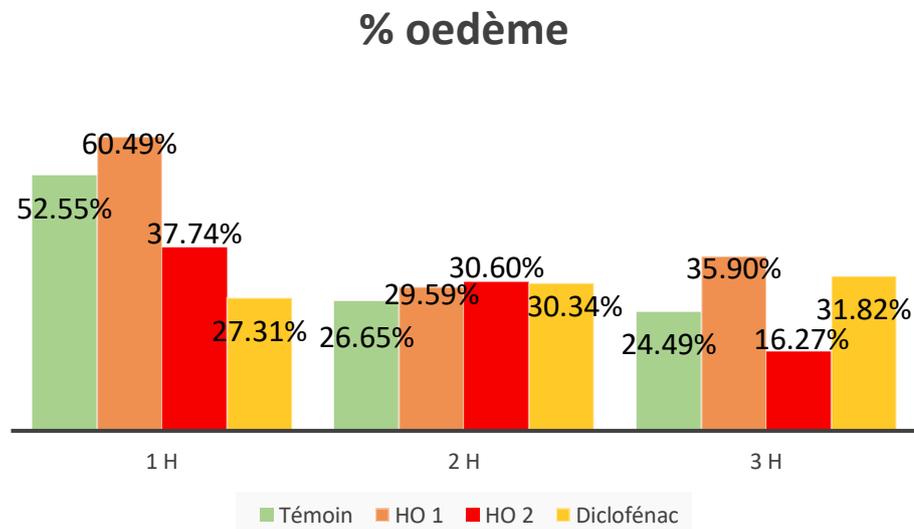


Figure 17 : Effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur le taux d'œdème.

Après une heure de l'induction de l'inflammation aigue par la carragénine, on observe le développement d'un œdème visible chez les souris du lot témoin. Les résultats révèlent une augmentation du volume de la patte qui atteint son maximum au bout de 2h après l'injection de la carragénine avec une valeur égale à $2,63 \pm 0,21$ mm. Une diminution significative du taux de l'œdème est notée entre 1h et 2h après injection ($p \leq 0.01$).

En présence du Diclofénac 0.5ml, on observe une faible augmentation du volume pendant la première heure avec un pourcentage d'inhibition de 48.04%. Cependant, cette inhibition est absente pendant les 2h à 3h qui suivent l'injection.

Les résultats obtenus chez les souris du lot traité par la dose de 0.5ml de l'huile d'olive (HO 1) montrent une augmentation du diamètre de la patte avec une valeur maximale 3h après l'injection de la carragénine $2,46 \pm 0,32$ mm et des taux d'œdème plus élevés par rapport au lot témoin et lot référence.

L'administration préventive d'une dose de 1ml de l'huile d'olive (HO 2) est accompagnée d'une augmentation de $2,43 \pm 0,28$ mm du diamètre 1h après l'injection avec un taux d'œdème de 37.74%.

Ces valeurs sont diminuées pendant les 2h qui suivent pour atteindre un taux d'œdème de 16.27% à 3h après injection. Cette diminution est considérée significative entre 1h et 3h après l'injection avec un $p \leq 0.01$.

L'évaluation du taux de réduction de l'œdème montre une activité inhibitrice de l'inflammation avec une valeur égale à 33.60% 3h après. Cette valeur est supérieure à celle du Diclofénac. Elle reste toutefois, non significative.

III.2. Méthode pesée des pattes

Dans cette méthode, les souris de chaque lot ont été sacrifiées après 3h de l'injection de la carragénine. Les pattes droites et gauches ont été coupées au niveau de l'articulation et le poids de celles-ci a été mesuré à l'aide d'une balance analytique.

Les résultats de la pesée sont présentés dans le tableau suivant :

Lot	mPD	mPG
Témoin (moy en g)	0,10 ±0,01	0,14 ±0,06
HO 1 (moy en g)	0,09 ±0,04	0,11 ±0,06
HO 2 (moy en g)	0,13 ±0,02	0,15 ±0,01
Diclofénac (moy en g)	0,13 ±0,004	0,15 ±0,003

mPD : Moyenne pattes droites

mPG : Moyenne pattes gauches

Tableau 05 : effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur l'œdème induit par la carragénine.

Les résultats du **tableau 05** montrent une nette augmentation du poids de la patte suite à l'injection de la carragénine 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche.

L'histogramme présenté dans la **figure 18** permet de comparer le taux d'œdème développé dans chaque lot.

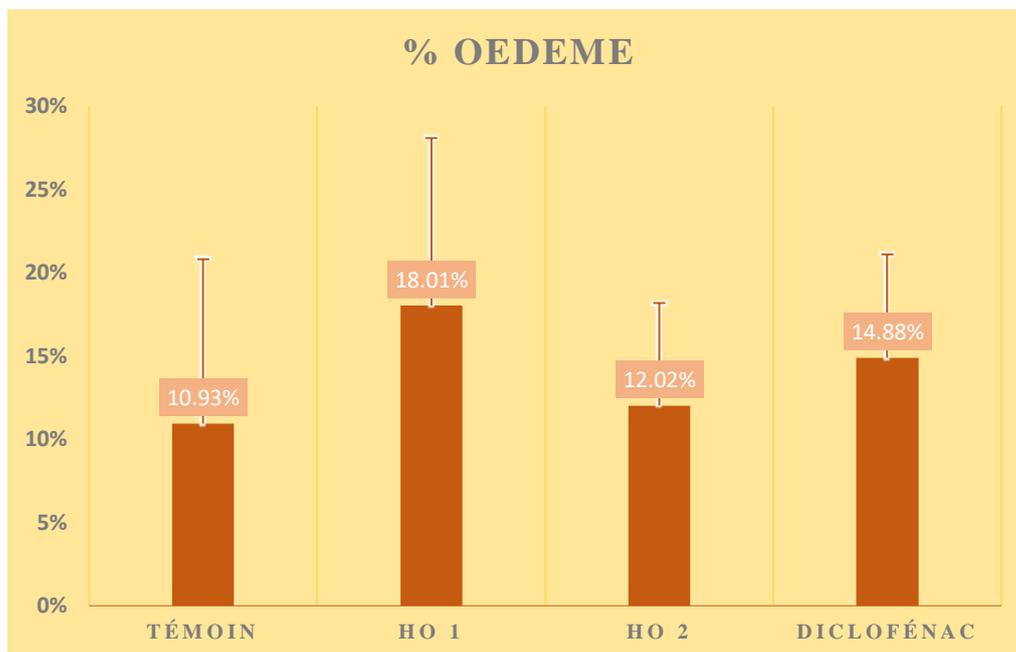


Figure 18 : Effet de l'huile d'olive et du Diclofénac sur l'œdème induit par la carragénine.

Un taux d'œdème de 10,93% a été développé chez les souris du lot témoin. Cependant, on note un taux d'œdème plus élevé chez les souris traités par l'huile d'olive et le Diclofénac.

Par ailleurs, l'administration de 1ml de l'huile d'olive induit un taux d'œdème inférieur à celui de la référence. Cependant, il existe aucune différence significative entre ces deux lots.

Le taux d'œdème étant inférieur chez les souris du lot témoin par rapport aux autres lots la réduction de l'inflammation est absente dans les trois lots.

IV. Discussions

La réaction inflammatoire face à une agression, fait intervenir un réseau complexe de médiateurs impliqués dans la genèse des signes physiologiques de l'inflammation (œdème, vasodilatation, rougeur, chaleur...) de façon variable en fonction de l'agent causal, du site et de l'animal vivant (*Tarhouni et al., 2012*).

La carragénine 1% est un groupe complexe de polysaccharides qui entraîne une inflammation liée à l'activation de la cyclooxygénase (*Di rosa, 1972*).

L'œdème induit par la carragénine est le model le plus utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, c'est un évènement qui se produit en trois phase

1. De 0 à 1.5h, libération initiale d'histamine et de sérotonine, suite à une augmentation de la perméabilité vasculaire.
2. 2.5h après injection, les kinines agissent de manière continue et augmentent la perméabilité vasculaire.
3. 3h à 6h, les prostaglandines se montrent d'importants médiateurs.

La cyclooxygénase, enzyme catalysant la biosynthèse des endoperoxydes cycliques à partir de l'acide arachidonique (AA) pour former les prostaglandines.

L'activité inhibitrice des AINS est en relation avec leur mode d'action qui passe par l'inhibition des PGs par la stimulation des deux enzymes COX-1 et COX-2 ce qui explique l'effet tardif des AINS (*Boulahfa et al., 2017*).

Par ailleurs, la contradiction entre l'efficacité clinique de ces médicaments et leur faible pouvoir inhibiteur sur la COX renforce l'hypothèse de plusieurs enzymes COX et de l'existence de mécanismes d'action additionnels pour les AINS (*Daouphars, 2004*).

Enfin, les études précédentes sur l'effet anti-inflammatoire de l'huile d'olive suggèrent un mécanisme d'action similaire à celui des AINS. Il a été démontré que l'oléocanthal arrête la cascade inflammatoire en inhibant les enzymes inflammatoires COX-1 et cyclooxygénase-2 COX-2 de manière dose-dépendante (*Dening, 2016*).

Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive dans ce travail montrent que l'administration préventive de 0.5 ml l'huile d'olive et du Diclofénac n'a pas exercé une activité inhibitrice vis-à-vis de l'œdème plantaire généré par la carragénine.

Bien que l'administration de 1ml de l'huile d'olive ait permis la réduction de l'inflammation, cette réduction reste non significative.

Ces constatations sont en désaccord avec les travaux précédents de (*Aissaoui, 2016*) dans son étude intitulée détermination des principes nutritionnels et fonctionnels de l'huile d'olive de la région ouest d'Algérie. Effets immun modulateur et anti-inflammatoire chez le rat Wistar.

Et les travaux de (*Guemra, 2018*) qui ont porté sur l'évaluation in vitro et in vivo de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive extra-vierge.

Ces deux études ont confirmé le potentiel anti-inflammatoire de l'huile d'olive avec un effet plus efficace que le traitement de référence Diclofénac.

Conclusion

Depuis des années, l'huile d'olive a été utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés pharmacologiques qui ont fait l'objet de plusieurs études à fin de prouver son efficacité.

Cette étude est une contribution à l'étude in vivo de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive démontrée dans de nombreux travaux.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des doses (0.5ml et 1ml) de l'huile d'olive montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les différents lots. L'œdème du lot témoin négatif étant inférieur des produits testés, le taux d'inhibition est alors nul.

En conclusion, l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive n'a pas pu être mise en évidence dans cette étude et aucun effet considéré comme étant significatif n'a été observé sur la réduction du taux de l'œdème.

Il serait donc judicieux de reproduire le test en considérant les différents paramètres de cette technique tels que : la substance utilisée pour l'induction de l'inflammation, la méthode d'évaluation, la durée de l'expérimentation, la molécule de référence...

Il serait également intéressant d'opter pour un autre modèle expérimental pour l'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'huile d'olive in vivo ou in vitro et évaluer l'effet de l'huile sur la production des molécules inflammatoires.

Références bibliographiques

A

- Abumweis S. S., Barake R. and Jones P. J. (2008). « Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A metaanalysis of randomized controlled trials » *Food Nutr Res*, p. 52.
- Adamczyk B., Kitunen V. and Smolander A. (2013). Response of soil C and N transformations to condensed tannins and different organic N-condensed tannin complexes. *Applied Soil Ecology*, p. 163-170.
- Agence du Médicament. (1998). *Les Cahiers de l'Agence 3 - Médicaments à base de plantes*, Paris.
- Aires A., Marques E., Carvalho R., Rosa E. A. S. and Saavedra M. J. (2013). Evaluation of biological value and appraisal of polyphenols and glucosinolates from organic baby-leaf salads as antioxidants and antimicrobials against important human pathogenic bacteria. *Molecules*, p. 4651- 4668.
- Aissaoui Y. (2016). Détermination des principes nutritionnels et fonctionnels de l'huile d'olive de la région ouest d'Algérie. Effets immun modulateur et anti-inflammatoire chez le rat Wistar. Thèse de doctorat en sciences. Sciences biologiques. Université Djillali Liabes. faculté des sciences de la nature et de la vie Sidi bel abbes.
- Ali M., Abbasi B.H. et Haq I.U. (2013). Production of commercially important secondary metabolites and antioxidant activity in cell suspension cultures of *Artemisia absinthium* L. *Industrial Crops and Products*, p. 400-406.
- Allain P. (2009). *Pharmacorama - Connaissance du médicament*, (site), consulté le 10 novembre 2019.
- Angerosa F., Servili M., Selvaggini R., Taticchi A., Esposto S. and Montedoro G.F. (2004). Volatile compounds in virgin olive oil: occurrence and their relationship with the quality, *Journal of Chromatography, A* 1054, p. 17-31.
- Anne S. et Nogaret E. (2003). *La phytothérapie : se soigner par les plantes*.

B

- Bakhouché A., Lozano-Sánchez J., Beltrán-Debón R., Joven J., Segura-Carretero A. and Fernández-Gutiérrez A. (2013). Phenolic characterization and geographical classification of commercial Arbequin extra-virgin olive oils produced in southern Catalonia. *Food Research International*, p. 401–408.

- Balasuriya B. W. N. and Rupasinghe H. P. V. (2011). Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *Functional Foods in Health and Disease*, p. 172-188.
- Barton G. M. (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest* 118, p. 413-420.
- Bascetta E., Gunstone F. D. and Walton J. C. (1983). Electron spin resonance study of the role of vitamin E and vitamin C in the inhibition of fatty acid oxidation in a model membrane. *Chemistry and Physics of Lipids*, p. 207-210.
- Basim E., Basim H., Abdulai M., Baki D. et OztürkN. (2017). Identification and characterization of *Alternaria alternata* causing leaf spot of olive tree (*Olea europaea*) in Turkey. *Crop Protection*, p. 79-88.
- Basli A., Chibane M., Madani K. et Oukil N. (2012). Activité antibactérienne des polyphénols extraits d'une plante médicinale de la flore d'Algérie : *Origanum glandulosum* Desf. *Pharmacologie*, p. 2-9.
- Baumann H. and Gauldie J. (1994). The acute phase response. *Immunology today* 15, p. 74-80.
- Bentemime S., Manai H. et Methnnik. (2008). Sterolic composition of chetoui viergin olive oil : influence of geographical origin. *Food chemistry*, p. 366-374.
- Bidaut-Russell M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of nsaid: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.15, 739-753.
- Biour M. (2016). Anti-inflammatoires. Université Pierre et Marie Currie, la science à Paris. En ligne, URL : <https://studylibfr.com/doc/2211513/anti-inflammatoires>. Consulté le 16 avril 20.
- Blain H., YJouzeau J., Nette P. et Jeandel C. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives 21, p. 978-988.
- Blétry O., KahnJ-E. et Somogyi A. (2006). Immunopathologie , réaction inflammatoire. Édition de Masson . 2 e Édition.Paris, p. 18-20.
- Boskou D. (2006). Sources of natural phenolic antioxydants. *Trends in food science and technology*, p. 505-512.
- Bosman A. and Mendis K.N. (2007). A major transition in malaria treatment: the adoption and deployment of artemisinin-based combination therapies, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77 (Suppl. 6), p. 193-197.

- Brenes M., Garcia A., Rios J. J., Garcia P. and Garrido A. (2002). Use of 1-acetoxypinoresinol to authenticate Picual olive oils. *The International Journal of Food Science and Technology*, p. 615-625.
- Brenes M., Hidalgo F. J., Garcia A., Rios J. J., Garcia P., Zamora R. and Garrido A. (2000). Pinoresinol and 1-acetoxypinoresinol, two new phenolic compounds identified in olive oil. *Journal of American oil Chemist's Society*, p. 715-720.
- Bruneton J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales*. Ed: Tec & Doc. Lavoisier. Paris, p. 198-260.
- Bruneton J. (2005). *Plantes toxiques - Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*, 3e éd., revue et augmentée, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, Paris, p. 630.
- Burton G. W. and Ingold K. U. (1986). Vitamin E: Application of the principles of physical organic Chemistry to the exploration of its structure and function. *Accounts of Chemical Research*, p. 194-201.

C

- Casadei E. (1978). First Results on Detection of Adulterated Olive Oil Products with Hazelnut and/or Esterified Oils by HPLC of Triglycerides, *Rivista Italiana Sostanze Grasse*, p. 64.
- Catalano M. (1968). The Olive Oil Triglyceride Structures Obtained by Combined Chromatographic Techniques, *Rivista Italiana Sostanze Grasse*, p. 45.
- Challacombe C. A., Abdel-Aal E. M., Seetharaman K. and Duizer L. M. (2012). Influence of phenolic acid content on sensory perception of bread and crackers made from red or white wheat. *Journal of Cereal Science*, p. 181-188.
- Champy P. (2012). *Phytothérapie : législation*. Conférence présentée à l'Université Paris Descartes/Paris-Sud [en ligne], URL : <http://docplayer.fr/5400339-Phytotherapie-legislation.html> [consulté le 9 Décembre 2019].
- Charbonnier A. (1982). Main conclusion dawn from the International Symposium on the recent medical researches on the value of the olive oil to health. Paris, p. 1-4.
- Charles N. S., Peter A. W. and Derek W. G. (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, p. 2-3.
- Conseil Oléicole International. (1997). *Encyclopédie Mondiale de l'Olivier*. Plaza and James Editors S. A.

- CoPath (Collège Français des Pathologistes). (2011). La réaction inflammatoire. Les inflammations. Université Médicale Virtuelle Francophone. En ligne, URL : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/2.html . Consulté le 16 avril 20.
- Costa F., Yendo A .C. A., Fleck J. D., Gosmann G. and Fett-Neto A. G. (2013). Accumulation of a bioactive triterpene saponin fraction of Quillaja brasiliensis leaves is associated with abiotic and biotic stresses. *Plant Physiology and Biochemistry*, p. 56-62.

D

- Daouphars M., Jouzeau J.Y., Benani A., Netter P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Volume 28, Supplement 2.
- Dening J. (2016). Avantages anti-inflammatoires puissants de l'huile d'olive. *Olive Oil Times*. En ligne : <https://www.oliveoiltimes.com/fr/health-news/powerful-anti-inflammatory-benefits-of-olive-oil/50581>. Consulté le [22 novembre 2020].
- Di rosa M. (1972). Biological proprieties of carrageenan. *Journal of pharmacy and pharmacology*.
- Dóka O., Ficzek G., Bicanic D., Spruijtc R., Luterotti S., Tóth M., Buijnsters G. J. and Végvári G. (2011). Direct photothermal techniques for rapid quantification of total anthocyanin content in sour cherry cultivars. *Talanta*, p. 341–346.
- Duyckaerts C., Fouret P. et Hauw J. (2002). Inflammation. *Anatomie pathologique*. En ligne, URL : <http://www.eao.chups.jussieu.fr/polys/anapath//Cours/POLY.Chp.3&IMG28.html>. Consulté le 16 avril 20.

E

- Edzard E. (2001). *The desktop guide to complementary and alternative medicine*, 2ème édition, Grande-Bretagne, Ed. Mosby.
- Eline PASDELOUP GRENEZ. (2019). *Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation*. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Faculté de Pharmacie de Lille.

- Eming S. A., Krieg T. and Davidson J. M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, p. 514– 525.
- Espinosa E. et Chillet . (2006). *Immunologie*. Édition Ellipses.Paris, p. 16- 110- 114- 117- 121-114-128.
- Espinosa E. et Chillet P. (2010) .*immunologie* . Édition Ellipses.Paris, p. 83-87-88- 130- 114 -128.
- Ewards S.E. et al.(2015). *Phytotherapy, an Evidence-Based Guide to Herbal Medicine Products*. WILEY BLACKWELL, 414 p.

G

- Gandul- Rojas B. et Minguez-Mosquera M.I. (1996). Chlorophyllase activity in olive fruits and its relationship with the loss of chlorophyll pigments in the fruits and oils. *Journal of Science and FOOD Agriculture*, p. 291-294.
- Gardner C. D. and Kraemer H. C. (1995). Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids: a meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thombosis and Vascular Biology*. P, 1917-1927.
- Ghedira K. (2008). L'olivier. *Phytothérapie*, p. 83–89.
- Gille L., Rosenau T., Koslov A. V. and Gregor W. (2008). Ubiquinone and tocopherol: Dissimilar siblings. *Biochemical Pharmacology*, p. 289-302.
- Guemra I. (2018). *Huile d'Olive : Qualité, Activité Antioxydante et Anti-inflammatoire in vitro et in vivo*. Mémoire fin d'études. En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie. Option : Technologie Agroalimentaire et Contrôle de Qualité. Université Mohamed Seddik Benyahia de Jijel.

I

- International Olive Council (COI). (2015). Trade standard applying to olive oils and olive pomace oils, Oil COI/T.15/NC No 3/Rev.9, International Organization for Standardization.

J

- Jacotot R. (1993). *L'huile d'olive de la gastronomie à la santé* Paris, p. 280.

- Jash S. K. and Brahmachari G. (2013). Recent progress in the research of naturally occurring flavonoids: A look through. Signpost Open Access J Org Biomol Chem, p. 65-168.
- Jepson R.G. and Craig J.C. (2007). « A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention » Mol Nutr Food Res, p. 738-745.

K

- Kalua C.M., Allen M.S., Bedgood D.R., Bichop A.G., Prenzler P.D. et Robards K. (2007). Olive oil volatile compounds, flavour development and quality: A critical review. Food chemistry, p. 273-286.
- Kataja-Tuomola M. et Sundell J.R. (2008). Effect of alpha-Tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes., Diabetologia, p. 47-53.
- Kawsar S. M. A., Hug E., Nahar N. and Ozeki Y. (2008). Identification and quantification of phenolic acids in *Macrotyloma uniflorum* by reversed phase – HPLC. American journal of plant physiology, p. 165-172.
- Kliebenstein D. J. (2012). Making new molecules-evolution of structures for novel metabolites in plants. Current Opinion in Plant Biology, p. 1-6.
- Kohyama N., Nagata T., Fujimoto S. and Sekiya K. (1997.) Inhibition of arachidonate lipoxygenase activities by 2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol, a phenolic compound from olives. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, p. 347-350.
- Kris-Etherthon P. M. (1999). Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. Circulation. P, 1253-1258.

L

- Labbé J. (2018). Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. En ligne, URL : http://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-727_mono.html.
- Lamari N. et Meriem A. (2017). Screening phytochimique et contribution à l'étude de l'activité anti inflammatoire d'une plante médicinale « tiges et feuilles » (*Ziziphus lotus*). Projet Fin d'Etudes en vue de l'obtention du diplôme de Docteur Vétérinaire. Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, Alger.

- Le Galliard C. (2019). Des huiles ... pas si végétales. Jus d'olive, magazine d'actualités. En ligne : <https://jUSDolive.fr/des-huiles-pas-si-vegetales/>. Consulté le [20 novembre 2020].
- Leclerc H. (1999). Traité de phytothérapie - Thérapeutique par les plantes, Ed. Masson.
- Lee D., Yoon M. H., Kang Y. P., Yu J., Park J. H., Lee J. and Kwon S. W. (2013). Comparison of primary and secondary metabolites for suitability to discriminate the origins of *Schisandra chinensis* by GC/MS and LC/MS. *Food Chemistry*, p. 3931–3937.
- Logan A. (2004). Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lipids in Health and Disease*, p. 25-32.
- Lüllmann-Rauch R. (2008). *Histologie*. Édition De Boeck. Bruxelles, p. 284-288.

M

- Manna C., Galletti P., Cucciola V., Montedore G. F. and Zappia V. (1999.) Olive oil hydroxytyrosol protects human erythrocytes against oxidative damages. *Journal of Nutritional Biochemistry*, p. 159-165.
- Masclef A. (1891). *Olea europea* L. Atlas des plantes de France. Publié sur Wikimedia Commons le 31 January 2001. En ligne, URL : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:215_Olea_europaea_L.jpg . Consulté le 18 février 2020.
- May P. (2014). Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie. MED'COM.
- Mayol K. (2018). Les médiateurs de l'inflammation. Microbe, immunité et vaccination. Institut Français de l'éducation, Plateforme-ACCES. En ligne, URL : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation> . Consulté le 16 avril 20.
- Mohr K., Lüllmann H., et Ziegler A. (2001). Atlas de poche de pharmacologie. Flammarion, Médecine-Science, p. 384.
- Moreau B. (2003). Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie. Faculté de Pharmacie de Nancy.
- Moreau F. et Prat R. (2008). La photosynthèse, Université Pierre & Marie Curie. en ligne, consulté le 6 novembre 2009.

N

- Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 19-26,420, p. 846-852.
- Nieves Criado M., Paz Romero M., Casanovas M. et Motilva M. J. (2008). Pigment profile and Color of monovarietal virgin olive oils from Arbequina cultivar obtained during two consecutive crop seasons *Food Chemistry*, p. 873–880.

O

- Ocakoglu D., Tokatli F., Ozen B. and Korel F. (2009). Distribution of simple phenols, phenolic acids and flavonoids in Turkish monovarietal extra virgin olive oils for two harvest years. *Food Chemistry*, p. 401-410.
- Ollivier D., Pinatel C., Ollivier V. et Artaud J. (2014). Composition en acides gras et en triglycérides d'huiles d'olive vierges de 34 variétés et 8 Appellations d'Origine françaises et de 2 variétés étrangères implantées en France: constitution d'une banque de données (Partie I). *Olivae*, sous presse. France Olive. En ligne, URL : <https://afidol.org/commercant/composition-en-acides-gras/>. Consulté le 18 Février 2020.
- Ouédraogo N., Lompo M., Sawadogo R. W., Tibiri A., Hay A. E., Koudou J., Dijoux M. G. et Guissou I. P. (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie*.
- Owen R.W., Giacosa A., Hull W.E., Haubner R., Wurtele G., Spiegelhalder B. and Bartsch H. (2000). Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncology*, p. 107–112.

P

- Payne D. N. R. and Adcock I. M. (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2, p. 145–150.
- Pelt J.M. (1980). *Les drogues. Leur histoire, leurs effets*, Ed. Doin.
- Petroni A., Blasevich M., Salami M., Papini N., Montedoro G.F. et Galli C. (1995). Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb. Res.* 78, p. 151-160.

- Pincemail J. and Defraigne J. O. (2003). Le CoEnzyme Q10 ou ubiquinone: un antioxydant particulier. *Vaisseaux, Cœur, Poumon*. P : 55-60.
- Psomiadou E., Tsimidou M. and Boskou D. (2000). α -tocopherol content of Greek virgin olive oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, p. 1770-1775.
- Punchard N.A., Whelan C.J. and Adcock I. (2004). *The Journal of Inflammation*. *Journal of inflammation (London, England)* 1, 1.

R

- Rahmani H.S., Zemmour W. (2019). Effets pharmacologiques des extraits bruts des graines de *Pinus halepensis* Mill. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme du Master. Biochimie appliquée. Université AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA. Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre. Département de biologie.
- Rahmani M. (1989). Mise au point sur le rôle des pigments chlorophylliens dans la photo oxydation de l'huile d'olive vierge. *Olivae*, p.30-32.
- Rankin J. A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*, 15, p. 3 -17.
- Romero C., Brenes M., Garcia P. and Garrido A. (2002). Hydroxytyrosol 4- β -D-glucoside, an important phenolic compound in olive fruit and derived products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, p. 3835-3839.
- Ross R. (1999). Atherosclerosis, an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, p. 115-126.
- Rotondo S. and De Gaetano G. (2000). Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products. Epidemiological evidence and biological mechanisms. *World Review of Nutrition and Dietetics*. 87 pp 90-113.
- Russo-Marie F., Peltier A. et Polla B.S. (1998). *L'inflammation*. John Libbey Eurotext, p. 565.

S

- Selaimia R. (2018). Etude de l'huile d'olive en Algérie. Thèse en vue d'obtention de titre de Docteur en sciences. Chimie industrielle. Université 8 Mai 1945 Guelma.

- Sereme A., Millogo-Rasolodimby J., Guinko S. and Nacro M. (2010). Anatomie et concentration des tanins des plantes tannifères du Burkina Faso. *Journal des Sciences*, p. 24-32.
- Sherwin E. R. (1976). Antioxidants for vegetable oils. *Journal of the American Chemical Society*, p. 430-436.
- Silbemagi S. et Lang F. (2000). Atlas de poche de physiopathologie Éd France, Flammarion Médecine-Sciences, p. 48.
- Soler-Rivas C., Espin J. C. and Wichers H. J. (2000). Oleuropein and related compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, p. 1013-1023.
- Stevens A., Lowe J. et Barbara Y. (2004). Anatomie pathologique générale et spéciale. Édition De Boeck .4e Édition. Bruxelles, p. 25.
- Stiti N., Msallem M., Triki S. et Cherif A. (2002). Etude de la fraction insaponifiable de l'huile d'olive de différentes variétés tunisienne. *La rivista italiana dell sostanze grasse*, p. 357-363.

T

- Taepavarapruk P. and Song C. (2010). Reduction of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1beta administrations: effects of omega 3 fatty acid EPA treatment. *Journal of Neurochemistry*, p. 1054-1064.
- Taiz L. et Zeiger E. (2006). Secondary Metabolites and Plant Defense. *Plant Physiology*, 4e ed., Sinauer Associates, chap. 13. En ligne, URL: https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolites_secondaires_des_plantes. Consulté le 19 Novembre 2019.
- Tarhouni S., Riahi R. C. et Kharrat R. (2012). Criblage de l'effet anti-inflammatoire et analgésique des algues marines de la mer méditerranée. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.
- Triffaux M. (2017). Les cellules. L'inflammation. Institut d'Enseignement Secondaire Provincial Paramédical. En ligne, URL : <https://www.slideshare.net/MichelTriffaux/linflammation-82781422> . Consulté le 16 avril 20.

- Troppens D. M., Chu M., Holcombe L.J., Gleeson O., O'Gara F., Read N.D. and Morrissey J. P. (2013). The bacterial secondary metabolite 2,4-diacetylphloroglucinol impairs mitochondrial function and affects calcium homeostasis in *Neurospora crassa*. *Fungal Genetics and Biology*, p. 135-146.

V

- Veillet S. (2010). Enrichissement nutritionnel de l'huile d'olive : Entre Tradition et Innovation, Thèse/ Académie d'Aix-Marseille Université d'Avignon et des pays de Vaucluse– sciences des procédés – sciences des aliments.
- Visioli F. and Galli C. (1998). Olive oil phenols and their potential effects on human health. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, p. 4292-4296.
- Visioli F. and Galli C. (1998). The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutrition Reviews*, p. 142-147.

W

- Weill B., Batteux F. et Dhainaut J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), p. 12-23.
- Westhuyzen J. (1997).The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Annals of Clinical and Laboratory Sciences*, p. 1-10.
- Wichtl M. et Anton R. (2003). Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC.

Y

- Yang D. P., Kong D. X. and Zhang H. Y. (2007) Multiple pharmacological effects of olive oil phenols. *Food Chemistry*, p. 1269-1271.

Z

- Zingg J. M. and Azzi A. (2004). Non-antioxidant activities of vitamin E. *Current Medicinal Chemistry*, p. 1113-1133.