



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**L'étude ethnobotanique et l'effet préventif d'*Olea europaea* .L vis- à-vis
d'une toxicité induite par un médicament anti inflammatoire (Celebrex).**

Présenté par : BOURENNANE Yasmin

Le : 12/06/2024

HAMADOU Rana Malak

Jury d'évaluation :

Président : MOURI Fouzia MCA Université Frères Mentouri Constantin 1

Encadrant : ZAMA Djamila Prof Université Frères Mentouri Constantin 1

Examineur(s): LARABA Meriem MAB Université Frères Mentouri Constantin 1

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

Pour commencer, parce qu'il existe toujours un début à tout, nous remercions notre Dieu, le tout puissant, qui nous a donné la force, la patience, ainsi que le courage pour dépasser toutes les difficultés durant ces longues années d'études.

Nous tenons à remercier sincèrement notre encadrant **Mme ZAMA Djamila**. Pour avoir acceptée de diriger ce travail, pour ses conseils, encouragements, son attention, sa prudence et sa générosité scientifique et pour ses remarques et ses conseils tout le long de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons remercier **Dr, MOURI Fouzia** d'avoir bien voulu accepter de présider le présent jury de soutenance.

Nous tenons remercier **Dr, LARABA Meriem** membre examinatrice du jury pour l'honneur qui a fait d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Aussi bien, Nous tenons remercier la doctorante **ZOUIOUECHE Kaouther**, **Dr, LARABA Meriem** pour leurs aides pratiques pour leurs soutiens et pour leur temps précieux afin de mener à bien ce mémoire.

Nous offrons nos plus sincères remerciements à toute l'équipe du laboratoire où nous avons fait notre travail pratique (**Mme AMINA** et **Mme HANANE**).

Aussi, nous remercions l'ensemble des enseignants du département de biologie animal ainsi que **Dr, BEHRI Laid**.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Louange à dieu seul

Ce modeste travail est dédié spécialement

À ma très chère maman, quoi que je fasse ou je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher papa Tu es la lumière qui guide mes pas, le héros silencieux de ma vie. À travers chaque sourire que tu as dessiné sur mon visage, chaque conseil sage que tu m'as offert et chaque étreinte réconfortante que tu m'as donnée, tu as façonné mon monde avec amour et dévouement.

À ma petite sœur MERIEM et mon cher frère WASSIM merci pour votre amour et vos encouragements vous êtes mes alliés dans la vie. Que dieu vous garde pour moi.

À tous mes amis et mes collègues, Pour leur soutien moral, patience et compréhension.

À ma chère grand-mère, Même si tu n'es plus parmi nous, je te porte toujours dans mes pensées et mon cœur. Repose en paix, chère grand-mère, et sache que tu seras à jamais aimée et regrettée.

Sans oublier mon binôme NASMINE et toute sa famille Dans chaque projet, dans chaque défi, tu es mon partenaire inestimable. Que nos souvenirs d'enfance nous rappellent les bons moments et que nos projets futurs nous inspirent à atteindre de nouveaux sommets.

Merci À tous les membres de ma famille, proche ou loin. Et À toutes personnes qui nous ont encouragés ou aidés au long des jours et des années de nos études.

RANA

Dédicaces

Avant toute chose, je remercie ALLAH miséricordieux, le tout puissant pour m'avoir donnée la force et la patience durant toute mes années d'étude

Je décide ce travail a :

A ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

A mon père je veux te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, pour être mon guide, mon modèle et mon meilleur soutien. Ce projet est aussi le tien, car sans toi, je n'aurais pas pu accomplir tout ce que j'ai réalisé jusqu'à présent.

A mes sœurs d'amour AMIRA, DINA, DONNA et WISSEM je veux vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien inconditionnel, votre compréhension et votre amour infini.

A tous mes amies, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre amitié précieuse, votre soutien indéfectible et votre inspiration constante.

À mon cher compagnon félin LOULI, Dans chaque moment passé à mes côtés pendant que je travaillais sur ce projet de fin d'études, tu étais là, avec ta présence apaisante et ton regard curieux.

À ma chère binôme RANA, nous avons partagé tant de moments précieux, tant de rires, tant de défis et tant de succès, je veux te dédier ce projet avec tout mon cœur. Ce travail est le témoignage de notre unité.

WASMINE

L'étude ethnobotanique et l'effet préventif d'*Olea europaea* .L vis- à -vis d'une toxicité induite par un médicament anti inflammatoire (Celebrex).

Résumé

La toxicité médicamenteuse englobe tous les effets indésirables découlant de l'administration d'un traitement tel que le Celebrex, susceptible de causer divers types de toxicité, notamment la neurotoxicité et la toxicité testiculaire, ce qui nous amène à envisager l'utilisation de différentes plantes médicinales. Dans cette contribution, nous nous intéressons à une étude ethnobotanique et à l'évaluation de l'activité préventive et antioxydante de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L vis-à-vis de la toxicité induite par le Celebrex.

L'étude a été réalisée sur quatre groupes de rats Albinos Wistar. Le premier groupe, considéré comme témoin, a été gavé quotidiennement avec de l'eau distillée. Le deuxième groupe a été traité avec le Celebrex à une dose de 100 mg/kg de poids corporel. Le troisième groupe a reçu une dose de 100 mg/kg de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L. Le quatrième groupe a reçu la même dose de l'extrait suivie deux heures plus tard par le Celebrex. Cette phase de recherche se concentre sur l'évaluation de la toxicité au niveau des testicules et des tissus cérébraux. L'administration du Celebrex pendant 21 jours a conduit à une augmentation des niveaux de MDA, une diminution du GSH et une réduction de l'activité de la GPx , dans la plupart des organes analysés. Ainsi que certains paramètres hématologiques ont été évalués et ont donné une diminution non significative des basophiles, des globules blancs, des plaquettes, du TCMH, du VGM et du VPM, ainsi qu'une augmentation non significative de l'hémoglobine et des globules rouges.

Afin d'évaluer les bienfaits de l'utilisation des plantes médicinales, une étude épidémiologique et statistique a été conduite sur 25 patients atteints de diabète, 25 patients atteints de cancer et 20 témoins en bonne santé, dans plusieurs établissements de santé de la région de Constantine. Cette étude a été menée sur une période de deux mois (février et mars 2024), durant laquelle des données ont été collectées à l'aide de questionnaires spécifiques pour chaque groupe de participants. De plus, un questionnaire a été administré à 19 herboristes afin d'établir une liste des plantes médicinales les plus souvent demandées par les patients pour le traitement de ces deux affections.

En conclusion, la prise de Celebrex semble induire des altérations des paramètres hématologiques ainsi que des affections cérébrales et testiculaires entraînant un stress oxydatif. Les résultats mettent en évidence que l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* L. exerce

un effet antioxydant préventif en régulant les processus d'oxydoréduction, en stimulant les enzymes antioxydantes et en réduisant la peroxydation des lipides. Il présente également un effet positif sur les paramètres hématologiques.

Mots clés : Celebrex , FNS , étude épidémiologique , *Olea europaea* .L , stress oxydatif .

Ethnobotanical study and preventive effect of *Olea europaea* .L against toxicity induced by an anti-inflammatory drug (Celebrex).

Abstract

Drug toxicity encompasses all adverse effects resulting from the administration of a treatment such as Celebrex, which can cause various types of toxicity, including neurotoxicity and testicular toxicity, leading us to consider the use of different medicinal plants. In this contribution, we focus on an ethno botanical study and the evaluation of the preventive and antioxidant activity of n-butanol extract *Olea europaea* L. against Celebrex-induced toxicity.

The study was conducted on four groups of Wistar Albino rats. The first group, considered as a control, received daily gavage with distilled water. The second group was treated with Celebrex at a dose of 100 mg/kg of body weight. The third group received a dose of 100 mg/kg of *Olea europaea* L. The fourth group received the same dose of the extract, followed two hours later by Celebrex. This research phase focuses on evaluating toxicity at the level of testicles and brain tissues. Administration of Celebrex for 21 days led to increased levels of MDA, decreased GSH, and reduced GPx activity in most analyzed organs. Additionally, certain hematological parameters were evaluated. A non-significant decrease in basophils, white blood cells, platelets, MCHC, MCV, and MPV was observed, along with a non-significant increase in hemoglobin and red blood cells.

To assess the benefits of using medicinal plants, an epidemiological and statistical study was conducted on 25 diabetic patients, 25 cancer patients, and 20 healthy controls in various healthcare facilities in the Constantine region. This study was conducted over a two-month period (February and March 2024), during which data were collected using specific questionnaires for each group of participants. Furthermore, a questionnaire was administered to 19 herbalists to compile a list of the most frequently requested medicinal plants by patients for the treatment of these two conditions.

In conclusion, Celebrex intake appears to induce alterations in hematological parameters as well as brain and testicular disorders leading to oxidative stress. The results highlight that the n-butanol extract of *Olea europaea* L. exerts a preventive antioxidant effect by regulating redox processes, stimulating antioxidant enzymes, and reducing lipid peroxidation. It also exhibits a positive effect on hematological parameters

Keywords: Celebrex, FNS , epidemiological study, *Olea europaea* L., oxidative stress.

الدراسة الإثنوبوتانية والتأثير الوقائي للمستخلص نبتة *Olea europaea L.* في مواجهة السمية الناجمة عن دواء مضاد للالتهاب (Celebrex).

الملخص:

تشمل السمية الدوائية جميع الآثار الجانبية الناتجة عن تناول مختلف الادوية مثل Celebrex ، الذي يمكن أن يسبب أنواعًا مختلفة من السمية، بما في ذلك السمية العصبية والسمية الخصوية، مما يدفعنا إلى النظر في استخدام نباتات طبية مختلفة. في هذا السياق، نركز على دراسة إثنوبوتانية وتقييم النشاط الوقائي والمضاد للأكسدة لمستخلص نبتة *Olea europaea L.* اتجاه السمية الناتجة عن تناول دواء Celebrex.

تمت الدراسة على أربعة مجموعات من الجرذان من نوع Albinos Wistar المجموعة الأولى، التي تعتبر مجموعة شاهدة ، تم إعطاؤها الماء المقطر يوميًا . المجموعة الثانية تم علاجها بـ Celebrex بجرعة 100 ملغ/كغ من وزن الجسم. المجموعة الثالثة تلقت جرعة 100 ملغ/كغ من مستخلص نبتة *Olea europaea L.* المجموعة الرابعة تلقت نفس الجرعة من المستخلص تلتها جرعة من Celebrex بعد ساعتين. تركزت هذه المرحلة من البحث على تقييم السمية في مستوى الخصيتين والأنسجة الدماغية. أدى إعطاء Celebrex لمدة 21 يومًا إلى زيادة مستويات MDA ، وانخفاض GSH ، وتراجع نشاط GPx في معظم الأعضاء المدروسة. كما تم تقييم بعض المعايير الدموية، حيث لوحظ انخفاض غير معتبر في الخلايا القاعدية، كريات الدم البيضاء، الصفائح الدموية، TCMH، VGM، VPM، وكذلك زيادة طفيفة في الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء.

من أجل تقييم فوائد استخدام النباتات الطبية، تم إجراء دراسة وبائية وإحصائية على 25 مريضًا مصابين بالسكري، و25 مريضًا مصابين بالسرطان، و20 شخصًا سليمًا كمجموعة شاهدة ، في عدة مؤسسات صحية في منطقة قسنطينة. أُجريت هذه الدراسة لمدة شهرين (فبراير ومارس 2024)، حيث تم جمع البيانات باستخدام استبيانات مخصصة لكل مجموعة من المشاركين. بالإضافة إلى ذلك، تم تقديم استبيان إلى 19 بائع الاعشاب بابهـدف إعداد قائمة النباتات الطبية الأكثر طلبًا لعلاج هذين المرضين.

في الختام، يبدو أن تناول Celebrex يتسبب في تغييرات في المعايير الدموية وكذلك في إصابات دماغية وخصوية تؤدي إلى إجهاد تأكسدي. تُبرز النتائج أن مستخلص نبتة *Olea europaea L.* يمارس تأثيرًا وقائيًا مضادًا للأكسدة من خلال تنظيم عمليات الأكسدة والاختزال، وتحفيز الإنزيمات المضادة للأكسدة، وتقليل بيروكسيد الدهون. كما يظهر تأثيرًا إيجابيًا على المعايير الدموية .

الكلمات الاستدلالية : دراسة وبائية وإحصائية , Celebrex, , إجهاد تأكسدي, النباتات الطبية, *Olea europaea L.* .FNS

Liste des abréviations

α -SMA: α -actine des muscles lisses

α -TEA: acide acétique lié à l'éther de tocophérol

ACTH: hormone adrénocorticotrope

ADH1: Alcohol Dehydrogenase 1

ADH2: Alcohol Dehydrogenase 2

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATF4: facteur de transcription 4

AGPI : les acides gras polyinsaturés

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS: anti-inflammatoires stéroïdiens

ALP: phosphatase alcaline

AP-1: la protéine activatrice 1

BAX: Bcl-2-a X protein

BHE: barrière hémato-encéphalique

CA²⁺: calcium

CCM : Chromatographie sur couche mince

CCMH: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

COX-2 : cyclo-oxygénases-2

DFG: débit de filtration glomérulaire

ERK1 : Extracellular signal-regulated kinase

ERO: espèces réactives de l'oxygène

ET- 1: endothéline-1

FGFR1: facteur de croissance des fibroblastes

GOT: transaminase glutamique oxaloacétique

GPx : Glutathion peroxydase

GR α : récepteur aux glucocorticoides α

GSH : Glutathion

HXT: L'hydroxytyrosol

IL-4: Interleukine 4

IL-6: Interleukine 6

IL-10: Interleukine 10

IRA : Insuffisances rénales aiguë

JN K⁺: potassium

K: c-jun N-terminal kinas

•L : radical lipidique

LDH: lactate déshydrogénase

LDL: low-density lipoprotein

MDA: Malondialdehyde

Na⁺: sodium

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide d'hydrogène

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

OH• : Radical hydroxyle

PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated Receptor gamma coactivator 1-alpha

PGE2: prostaglandines E2

PH: potentiel hydrogène

PKA: Proteine kinase A

PLA2: phospholipase A2

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SOD : Superoxyde dismutase

TBA: l'acide thiobarbiturique

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TCMH: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TLR: récepteur Toll-like

UDP:glucuronyltransférase

VGM: Le volume globulaire moyen

VPM: volume plaquettaire moyen

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
01	Recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire	04
02	Mécanisme d'augmentation de la perméabilité vasculaire	05
03	Processus de résolution et de réparation tissulaire	06
04	Métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la cyclooxygénase	08
05	structure moléculaire du Celebrex	11
06	Le mécanisme d'action des coxibs au sein des COX	12
07	Biotransformation du Celecoxib.	14
08	Mécanisme d'apoptose des cellules gastriques induite par le Celebrex	15
09	Décoction des tiges et feuilles	20
10	l'infusion des feuilles	21
11	Préparation des macérâts	21
12	le cataplasme	22
13	La plante <i>Olea europaea</i> L. et ses feuilles, fleurs et fruits	23
14	Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le bassin méditerranéen	24
15	Carte oléicole d'Algérie	25
16	Schéma de la taxonomie du genre <i>Olea</i>	26
17	La Formule brute et chimique d'une fonction phénol	28
18	Structure de l'oleuropéine et de l'aspéruloside	29
19	La Formation de l'hydroxytyrosol	30
20	La formule brute et chimique des flavonoïdes	31
21	Structure de l'isoprène, unité de constitution des terpènes	31
22	Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols de feuilles d'olivier	33
23	Mécanismes potentiels et avantages des feuilles d'olivier sur la glycémie	34
24	Induction de l'apoptose par les isomères de la vitamine E et ses analogues (pVEs)	38

25	Fréquence d'usage des plantes médicinales par les patients diabétiques et cancéreux	48
26	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques selon le sexe	49
27	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon le sexe	49
28	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon le niveau d'instruction.	50
29	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon le niveau d'instruction.	51
30	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon la catégorie.	52
31	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques selon la catégorie.	53
32	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon le traitement médicaux.	54
33	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon les types.	55
34	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon les types.	56
35	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon l'âge.	57
36	Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon l'âge.	57
37	Répartition des herboristes selon le niveau d'instruction	58
38	Répartition des plantes utilisées dans le traitement de cancer et de diabète	59
39	Répartition des plantes utilisées dans le traitement de cancer	60
40	Répartition des plantes utilisées dans le traitement du diabète.	61
41	L'effet préventif de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur le taux d'MDA dans le cerveau et les testicules chez des rats traités par CB (100mg/kg)	62
42	L'effet préventif de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GSH dans le cerveau et les testicules chez des rats traités par Celebrex (100mg/kg).	65
43	L'effet préventif de l'extrait <i>n</i> -butanol de la plante (100 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GPX dans le cerveau et les testicules chez des rats traités par Celebrex (100mg/kg).	66
44	le pourcentage des basophiles chez les différents groupes des rats Albinos Wistar pendant 21 jours de traitement.	67
45	le pourcentage des GB, GR et les plaquettes chez les	68

	différents groupes des rats Albinos wistar pendant 21 jours de traitement.	
46	le pourcentage des TCMH et CCMH chez les différents groupes des rats Albinos wistar pendant 21 jours de traitement.	69
47	le pourcentage des VPM et VGM chez les différents groupes des rats Albinos wistar pendant 21 jours de traitement.	70
48	Variation du taux d'hémoglobine chez les différents groupes des rats Albinos wistar pendant 21 jours de traitement.	71

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification des AINS.....	10
Tableau 2: Propriétés physicochimiques du Celebrex.....	11
Tableau 3: classification botanique d'arbre de l'olivier.....	27

Sommaire

Remerciements

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

La première section : Synthèses bibliographiques

Chapitre I : L'inflammation et le Celebrex

I. L'inflammation et le Celebrex	
I.1 L'inflammation	04
I.1.1 L'inflammation aiguë.....	04
I.1.1.1 La phase vasculaire	05
I.1.1.2 la phase cellulaire	05
I.1.1.3 La phase de résolution	06
I.1.2 L'inflammation chronique.....	06
I.1.3 Les prostaglandines et les leucotriènes	07
I.1.4 Traitement de l'inflammation	08
I.1.5 Les anti-inflammatoires	08
I.1.5.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	09
I.1.5.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens(AIS).....	09
I.1.6 Classification des AINS	10
I.2 Le Celebrex	10
I.2.1 Le mode d'action du Celebrex	12
I.2.2 Les propriétés pharmacodynamiques	13
I.2.3 Les propriétés pharmacocinétiques	13
I.2.3.1 L'absorption	13
I.2.3.2 La distribution	13
I.2.3.3 La biotransformation.....	14
I.2.4 La toxicité du Celebrex	15
I.2.4.1 L'hépatotoxicité induite par le Celebrex	15
I.2.4.2 La toxicité rénale induite par le Celebrex	16
I.2.4.3 La toxicité fœtale induite par le Celebrex.....	16
I.2.4.4 La toxicité des testicules induite par le Celebrex	16
I.2.4.5 La toxicité cardiaque induite par le Celebrex.....	17

Chapitre II : Les plantes médicinales et L'Olivier (*Olea europaea* L.)

II. Les plantes médicinales et L'Olivier (<i>Olea europaea</i> L.)	18
II.1 Les plantes médicinales	18
II.1.1 L'origine des plantes médicinales	18
II.1.1.1 Plantes sauvages	18
II.1.1.2 Plantes cultivées	19
II.1.2 La phytothérapie	19
II.1.2.1 La phytothérapie traditionnelle	19
II.1.2.2.La phytothérapie clinique	19
II.1.3 Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales	20
II.1.3.1 La décoction	20
II.1.3.2 L'infusion	20
II.1.3.3 La macération	21
II.1.3.4 Le cataplasme	22
II.1.3. 5 L'inhalation	22
II.2 L'Olivier (<i>Olea europaea</i> L.)	22
II.2.1 Généralité sur l'Olivier	22
II.2.2 Répartition et production d'olivier	23
II.2.2.1 Dans le monde	23
II.2.2.2 En Algérie	24
II.2.3 La taxonomie et l'origine	25
II.2.4 Classification botanique	26
II.2.5 Espèce <i>Olea europaea</i> L.	28
II.2.6 Les composés phénoliques des feuilles d'olivier	28
II.2.6.1 Définition et localisation des composés phénoliques	28
II.2.6.1.1 L'oleuropéine	29
II.2.6.1.2 L'hydroxytyrosol	29
II.2.6.1.3 Les flavonoïdes	30
II.2.6.1.4 Les terpènes	31
II.2.6.2 Vertus thérapeutiques des feuilles d' <i>olea europaea</i> L.	32
II.2.7 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.....	32
II.2.7.1 Activité anti-inflammatoire	32
II.2.7.2 Propriété antidiabétique	33
II.2.7. 3 propriété hypotensive	35
II.2.7.4 Propriété antioxydantes.....	36
II.2.7.5 Activité hépato protectrice	37
II.2.7.6 Activité anti microbienne	37
II.2.7.7 Effet anticancéreux	38
II.2.7.8 Activité neuro protectrice	39

La deuxième section Matériels et Méthodes

Matériels et Méthodes	41
I. Étude épidémiologique et statistique: inventaire des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses utilisées dans la wilaya de Constantine.	41
I.1 Matériels et Méthodes	41
I.1.1 Le but de l'étude	41
I.1.2. Population de l'étude	41
I.1.2.A Les témoins	41
I.1.2.B Les cas	41
I.1.3 Présentation et localisation de la zone d'étude	42
I.1.4 La collection des données	42
I.1.5 Analyse des données	43
II. Etude <i>in vivo</i>	43
II.1 Matériels.....	43
II.1.1 Matériels végétaux.....	43
II.1.1.1 Préparation de l'extrait <i>n</i> -butanol	43
II.1.2 Réactifs	44
II.1.3 Entretien des animaux.....	44
II.2 Méthodes	44
II.2.1 Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes	45
II.2.2 Préparation d'homogénat et de cytosol	45
II.2.2.A L'hémogramme	45
II.2.2.B Dosage de l'MDA au niveau d'homogénat	46
II.2.2.C Dosage du glutathion (GSH).....	46
II.2.2.D Evaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase(GPX).....	47

La troisième section Résultats et discussion

I. L'étude ethnobotanique	48
I.1 Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques chez les patients Diabétiques, selon le sexe, l'âge, et le niveau d'instruction.....	48
I.1.1 La fréquence d'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques, Cancéreux.....	48
I.1.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le sexe chez les patients Diabétiques, cancéreux.....	49
I.1.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le niveau d'instruction chez les Patients diabétiques, cancéreux	50
I.1.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon la catégorie chez les patients diabétiques, Cancéreux.....	52
I.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon les traitements médicamenteux	54

I.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le type de la pathologie chez les patients diabétiques et cancéreux	55
I.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon l'âge chez les patients diabétiques, cancéreux	56
I.5 Les Herboristes.....	58
I.5.1 Le niveau d'instruction de l'herboriste	58
I.5.2 Classement des plantes médicinales les plus demandées et utilisées par les Diabétiques, les cancéreux conseillées par les herboristes.....	59
II.1 L'influence de l'administration de l'extrait <i>n</i> -butanol et le Celebrex sur les paramètres du stress oxydatif.....	59
II.1.1 Variation du taux d'MDA au niveau du tissu cérébral et testiculaire.....	62
II.1.2 L'évaluation du taux du GSH et de l'activité du GPx au niveau du tissu cérébral et Testiculaire	64
III. L'influence de l'administration de l'extrait <i>n</i> -butanol et le Celebrex sur les paramètres hématologiques.....	76
Conclusion générale et perspectives	72
Références bibliographiques	74

Introduction

Introduction

L'inflammation est une réponse locale (réaction) des tissus vascularisés vivants aux stimuli endogènes et exogènes. Le terme est dérivé du latin "inflammare", qui signifie brûler. L'inflammation est fondamentalement destinée à localiser et à éliminer l'agent causal et à limiter les lésions tissulaires. Ainsi, l'inflammation est une réponse physiologique (protectrice) à une lésion. L'inflammation ne doit pas être considérée comme une maladie en soi, mais comme une opération bénéfique, consécutive soit à une certaine violence, soit à certaines maladies (**Atyaf et al .,2019**).

L'inflammation peut avoir des effets néfastes sur le corps si elle devient chronique. Elle peut endommager les tissus environnants, perturber le fonctionnement normal des organes et provoquer une douleur chronique. Dans certains cas, l'inflammation peut déclencher une réponse immunitaire inappropriée, ce qui conduit à des maladies auto-immunes, où le système immunitaire attaque les tissus sains du corps (**Bert et al ., 2020**).

Le traitement d'une inflammation dépend de sa cause et de sa gravité, mais vise généralement à en diminuer les symptômes, notamment par des anti-inflammatoires (**Gaubert, 2018**).

Parmi les médicaments anti-inflammatoires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe thérapeutique hétérogène largement utilisée en rhumatologie et d'autres spécialités. Leur prescription est cadrée par les règles de bon usage qui incitent à être attentif à toute manifestation infectieuse (**kollo et al .,2021**).

Une nouvelle sous-classe d'AINS est apparue: les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs. Ces nouveaux médicaments, en agissant seulement sur l'enzyme qui n'est pas impliquée dans les effets secondaires, gardent la même efficacité mais entraîneraient moins de troubles digestifs que les AINS classiques (**El maleh et al , 2022**).

Le Celebrex appartient au sous-groupe des cyclo-oxygénases-2 (COX-2) inhibiteurs, il agit en diminuant la production de prostaglandines et ainsi diminue la douleur et l'inflammation. Il est utilisé chez l'adulte pour soulager les signes et symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante (**Sadia et al .,2020**).

Comme tous les médicaments, les coxibs exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. Ce médicament peut provoquer une augmentation de la tension artérielle. Quelques cas de réactions hépatiques

Introduction

graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles une inflammation hépatique grave, une lésion hépatique, une insuffisance hépatique (**Bonnesen et al ., 2021**).

L'incidence et la gravité des effets médicamenteux indésirables varient selon les caractéristiques du patient, et ils peuvent être considérés comme une forme de toxicité (**daphne, 2023**). Les gens semblent se tourner vers les produits de santé naturels pour leur propre traitement ou simplement pour améliorer leur santé (**Bouabata, 2017**).

L'Algérie reconnue par sa diversité variétale en plantes médicinales et, ainsi que leurs diverses utilisations populaires dans l'ensemble des territoires du pays. La richesse de la flore algérienne en plantes médicinales et aromatiques est incontestable. Leur utilisation dans la médecine traditionnelle sollicite l'intérêt récent des études scientifiques (**Blama et al., 2013**).

La culture de l'olivier occupe une place privilégiée dans l'agriculture Algérienne. Au niveau de la production agricole. La culture de l'olivier se place au 7ème rang avec une production qui dépasse 400 000 tonnes. Les Oliveraies couvrent une superficie de 412 000 hectares avec 47 millions d'arbres, soit plus de 50% du patrimoine Oléicole national (**Faostat., 2010**).

Les utilités thérapeutiques d'*Olea europaea*.L ont été indiqués en médecine traditionnelle, elles ont été connus pour réduire la glycémie, le cholestérol et l'acide urique elles ont également été utilisés pour traiter le diabète, l'hypertension, les maladies de l'estomac et de l'intestin, l'asthme et l'inflammation (**Selaimia et al ., 2019**).

Dans ce contexte l'objectif global de notre travail est d'évaluer l'effet préventif de l'extrait *n*-butanol des feuilles d'olivier cultivées en Algérie chez un modèle de rat Albinos Wistar vis-à-vis de la toxicité induite par le Celebrex dans leurs cerveaux, testicules et les composants cellulaires de leurs sangs.

Notre manuscrit sera présenté comme suit : une première partie est une collecte de données bibliographiques, composée de deux chapitres dont le premier, expose l'inflammation, ses types et ses phases de déroulement. Il inclut également les médicaments anti inflammatoires ainsi que leurs types en mettant l'accent sur le Celebrex, ses propriétés pharmacologiques et son mécanisme d'action tout en soulignant sa toxicité affectant divers organes et systèmes. Le second chapitre traite les feuilles d'olivier qui font partie de la famille des oléacées, en mettant en avant leurs intérêts thérapeutiques.

Introduction

La deuxième partie expose la démarche expérimentale, amorcée par une étude épidémiologique et statistique visant à déterminer les facteurs de risque associés aux personnes souffrant de cancer et diabète, tout en identifiant diverses plantes potentiellement bénéfiques dans la lutte contre ces deux pathologies. Par la suite, elle aborde les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante in vivo des feuilles d'olivier, ainsi que la réalisation de l'hémogramme.

La troisième section de ce mémoire présente l'ensemble des résultats obtenus, suivis d'une discussion mettant en lumière leur pertinence par rapport aux données existantes dans la littérature spécialisée.

Synthèses
Bibliographiques

L'inflammation et le Celebrex

I L'inflammation et le Celebrex :

I.1 L'inflammation :

L'inflammation est un phénomène de défense de l'organisme, connu depuis le Ier siècle. Le mécanisme de l'inflammation a été le sujet de nombreuses études (Gois , 2021).

L'inflammation ou réaction inflammatoire est une réponse physiologique à une agression physique, chimique ou biologique. Il s'agit d'un processus bénéfique qui mobilise le système immunitaire dans le but ultime d'éliminer l'agent pathogène (Allam, 2017), C'est une réaction coordonnée par tout un réseau complexe de cytokines/chémokines possédant parfois des actions redondantes ou opposées (Martin, 2009).

L'inflammation se décompose en deux types: inflammation à long terme dite chronique et inflammation a courte durée dite aiguë.

I.1.1 L'inflammation aiguë :

L'inflammation aiguë est une réponse immédiate de courte durée (quelques jours à quelques semaines), habituellement, elle disparaît spontanément ou avec un traitement (Bernard, 2023).

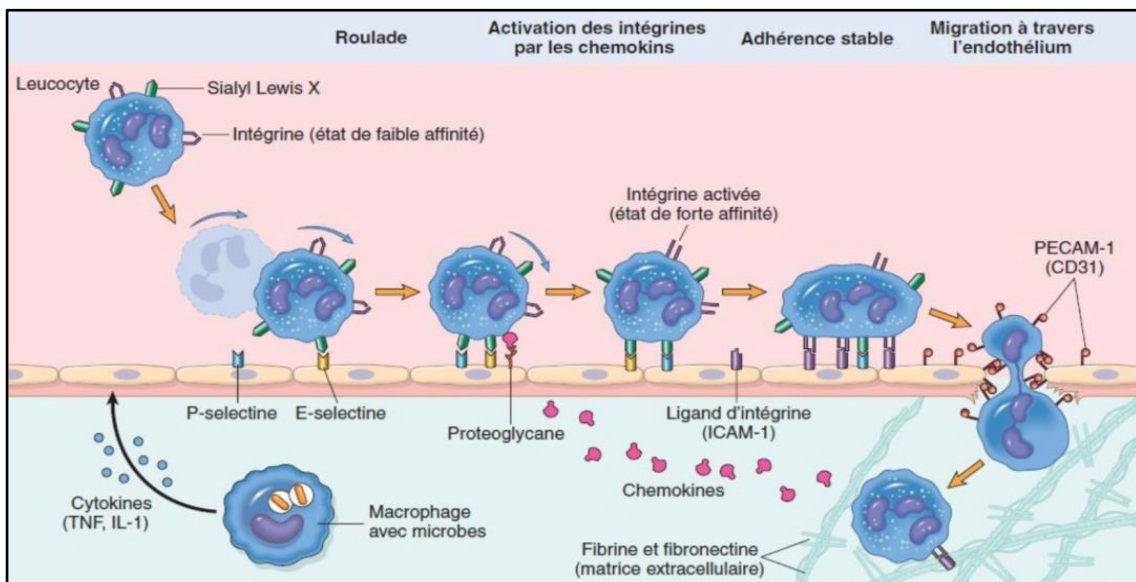


Figure 01 : Recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire (Kernouf, 2018).

L'inflammation et le Celebrex

La réponse inflammatoire aiguë se déroule en trois phases :

I.1.1.1 La phase vasculaire :

Elle commence par une vasoconstriction de courte durée causée par l'action du système sympathique, et est très rapidement ressentie puisque douloureuse. Cette douleur s'explique par la libération d'histamine, de sérotonine, des prostaglandines et de kinine. L'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux (Diallo, 2020).

La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation.

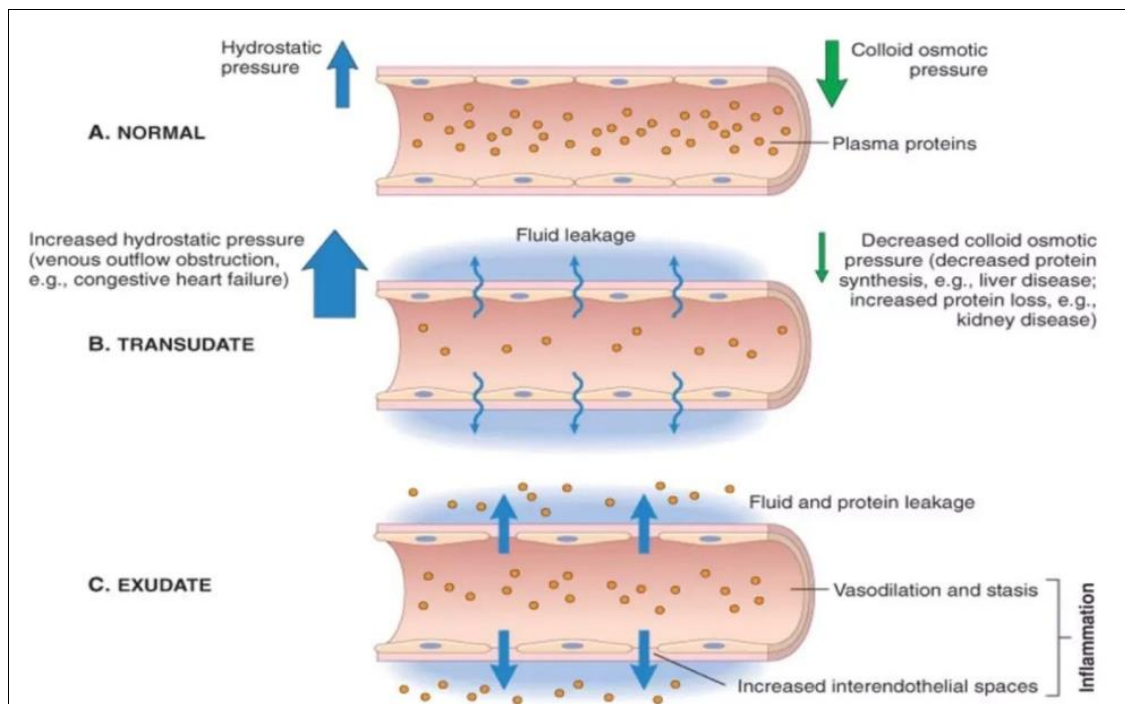


Figure 02 : Mécanisme d'augmentation de la perméabilité vasculaire (Le joncour *et al*, 2012).

I.1.1.2 La phase cellulaire :

La phase cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire (Lucie, 2019).

La phase cellulaire est la seconde phase de la réaction inflammatoire classique. Elle correspond à un afflux extravasculaire de cellules de l'inflammation. On va retrouver des

L'inflammation et le Celebrex

leucocytes, des polynucléaires neutrophiles puis des macrophages. Ces cellules vont permettre la phagocytose et la destruction de l'agent pathogène. Le foyer inflammatoire va, petit à petit, être nettoyé par l'élimination des débris cellulaires et tissulaires par les macrophages (Amalia, 2020).

I.1.1.3 La phase de résolution :

C'est la phase de l'élimination du pathogène, des neutrophiles morts et des produits de la dégradation tissulaire, donc du retour à l'homéostasie. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines (IL-4 et IL-10), des fibroblastes et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire douloureuse (Diallo, 2020).

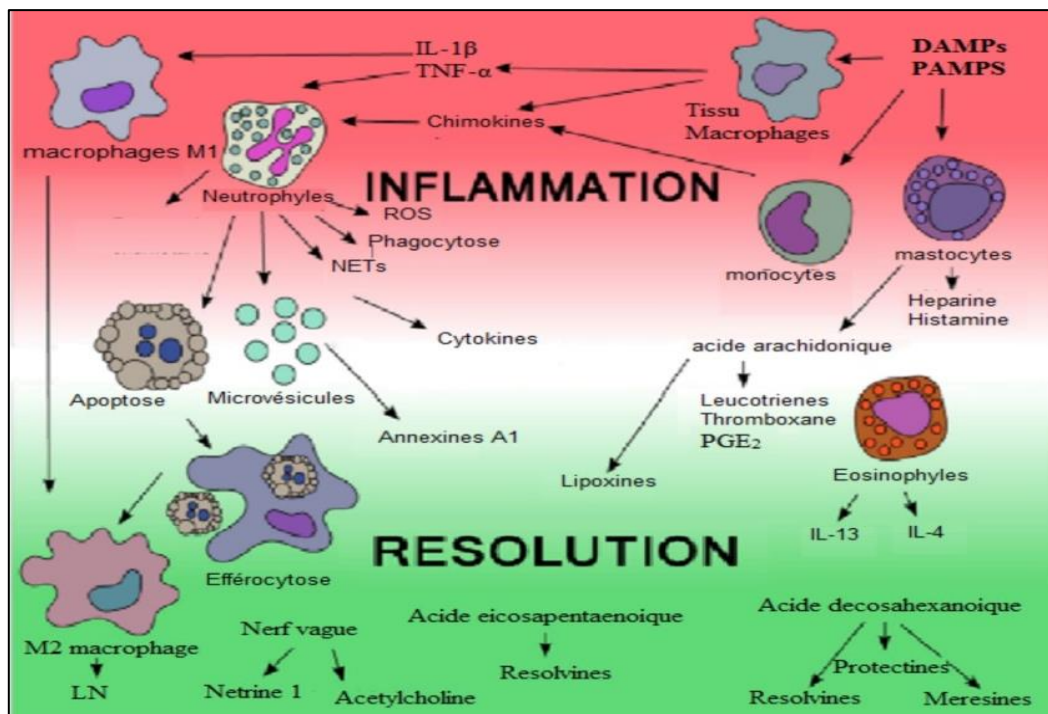


Figure 03 : Processus de résolution et de réparation tissulaire (Headland et Norling, 2015)

I.1.2 L'inflammation chronique :

L'inflammation chronique est une inflammation qui n'a aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. 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 cette inflammation. L'inflammation chronique conduit souvent à une perte des tissus ou des

L'inflammation et le Celebrex

fonctions des organes. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentative de réparation sont également présents (**kada, 2018**).

On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune) (**CoPath, 2012**).

La réaction inflammatoire conduit à la formation d'un œdème, responsable d'une vasodilatation de l'endothélium, et de l'apparition d'une rougeur ayant pour origine la présence de radicaux libres, de l'oxyde d'azote et des métabolites de l'acide arachidonique. Après ce début de réaction inflammatoire, une fièvre peut apparaître liée à la présence de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF α et de prostaglandines E2 (PGE2) qui vont agir au niveau du centre hypothalamique (**Grandin, 2013**).

I.1.3 Les prostaglandines et les leucotriènes :

Les prostaglandines et les leucotriènes ont pour origine métabolique l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Cette biotransformation fait intervenir les phospholipases A2 transformant ainsi ces phospholipides en acide arachidonique. Celui-ci sera ensuite métabolisé en produits oxygénés par l'intervention des cytochromes P450, des lipoxygénases ou des cyclooxygénases (**Grandin, 2013**).

L'inflammation et le Celebrex

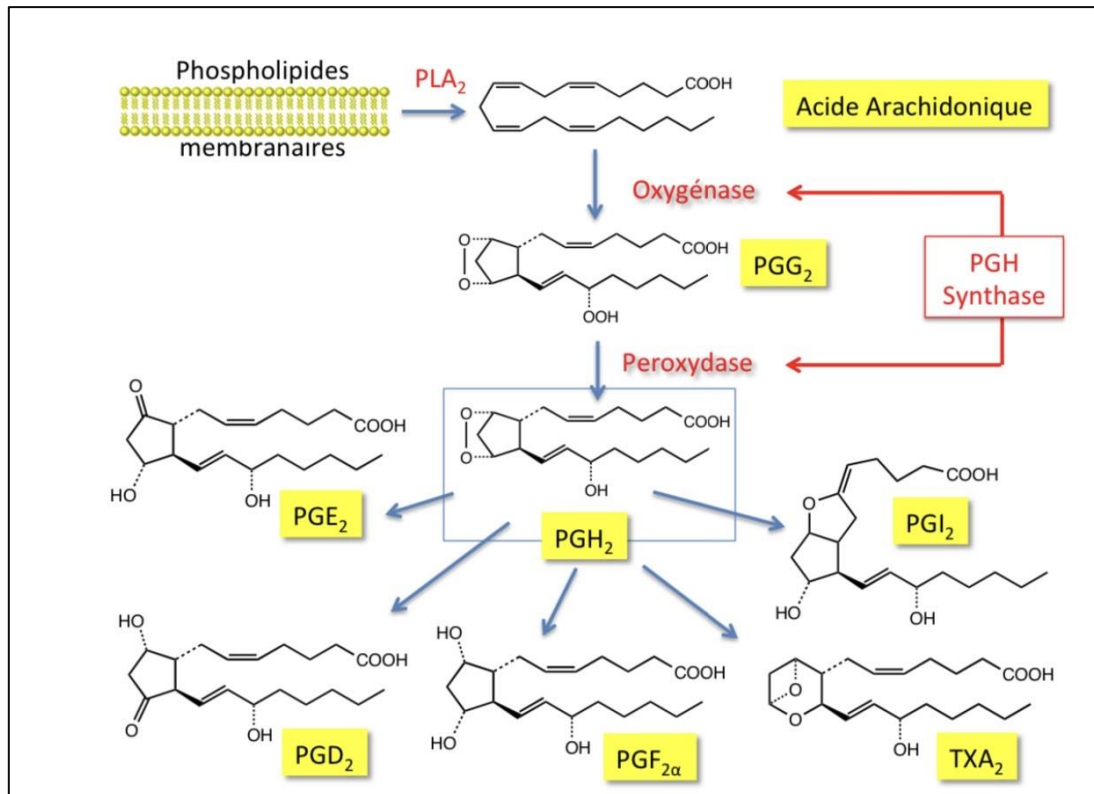


Figure 04 : Métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la cyclooxygénase (Alain, 2015).

I.1.4 Traitement de l'inflammation :

La prise en charge de la douleur et de l'inflammation vise à traiter de façon spécifique et simultanée les deux pathologies. Trouver un traitement efficace est un problème très complexe en raison de l'implication des nombreuses voies métaboliques qui participent à ce phénomène. Néanmoins, des études suggèrent la prise en charge de ces pathologies par l'utilisation d'anti-inflammatoires, bien que ces médicaments présentent des effets indésirables notables (Frédéric, 2011).

I.1.5 Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments connus de longue date et qui restent encore parmi les plus utilisés en pratique clinique. Ils appartiennent à diverses classes pharmacologiques et agissent via des mécanismes biochimiques très différents (Scheen *et al*, 2022).

Deux grandes familles d'anti-inflammatoires sont utilisées notamment : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticoïdes.

L'inflammation et le Celebrex

I.1.5.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Ils sont destinés à combattre les effets de l'inflammation quel que soit son origine. Ils sont les plus utilisés, les plus répandus dans le monde, et agissent sur les cyclooxygénases COX, ce qui peut générer des effets secondaires parfois graves, car ces AINS non spécifiques entraînent l'inhibition de COX-1 qui joue un rôle important dans le maintien des fonctions gastro-intestinales et rénales (**Ghislaine, 2023**).

I.1.5.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Ils constituent une large famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH sécrétée par l'adénohypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes ($GR\alpha$) du cytoplasme de la cellule. Une fois le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques (**Ghedadba, 2018**).

L'inflammation et le Celebrex

I.1.6 Classification des AINS:

Tableau 01 : Classification des AINS (Boulangier, 2017)

Classe	Exemple
Indoliques et dérivés	Sulindac
Arylcarboxyliques	acéclofénac, acide tiaprofénique, alminoprofène, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène
Dérivés oxicam	meloxicam, piroxicam, ténoxiam
Fénamates	acide nuflumique
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2	célécoxib, parécoxib

I.2 le Celebrex :

Le célécoxib ou le Celebrex , un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2) est une alternative prospective pour le traitement de l'ostéo-arthrite, polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante.

Suite à son introduction aux États-Unis (US) marché en décembre 1998 après l'approbation de la FDA, le célécoxib est rapidement devenu l'un des médicaments les plus prescrits pour le traitement de diverses formes d'arthrite et la prise en charge de la douleur aiguë ou chronique en raison de son caractère profil de toxicité gastro-intestinale fiable (Schmutz *et al.*, 2024).

Depuis son introduction sur le marché, le Celebrex a connu une croissance commerciale spectaculaire, devenant rapidement l'un des principaux AINS vendus aux États-Unis et en Europe. Bien qu'il soit resté largement disponible jusqu'à nos jours, les recommandations de prescription et les contraintes d'utilisation ont continué d'évoluer en fonction des nouvelles données scientifiques (Mariotte *et al.*, 2016).

L'inflammation et le Celebrex

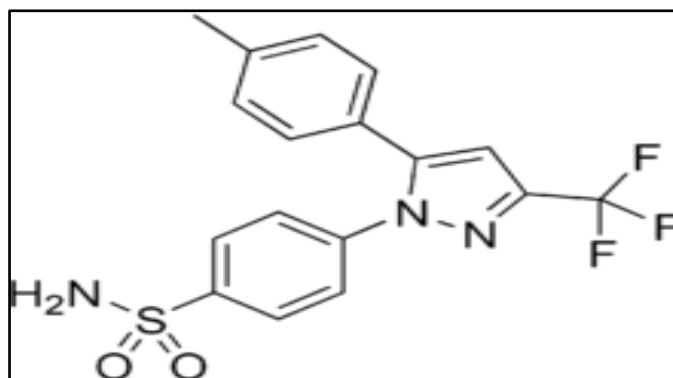


Figure5: Structure moléculaire du Celebrex (Yilmaz, 2015).

La structure chimique du Celebrex, ou célécoxib, est représentée par la formule **C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S**. Il s'agit d'un composé de formule 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide.

Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, et il est considéré comme un analogue chimique d'autres sulfamides non-arylaminiqel (Yilmaz, 2015)

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du Celebrex. (Khemchand *et al* ,2022).

Formule	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S
Masse molaire	381,372 ± 0,021 g/mol C 53,54 %, H 3,7 %, F 14,94 %, N 11,02 %, O 8,39 %, S 8,41 %
T° FUSION	157 à 158 °C
pH et solubilité	Le célécoxib est une molécule neutre au pH physiologique. Selon le système de classification de la pharmacopée des États-Unis (USP), le célécoxib est « presque insoluble » dans l'eau (son coefficient de partition n-octanol/eau est de 10 000 au pH physiologique [7,0])
pK a	Le célécoxib est faiblement acide avec un pKa de 11,1
Pression de vapeur saturante	1,19×10 ⁻⁹ mmHg à 25 °C

L'inflammation et le Celebrex

I.2.1 Le mode d'action du celebrex :

Ce médicament est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a démontré son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique chez l'animal. On croit que le mode d'action du Celebrex serait attribuable à l'inhibition de la/ cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Dans les tissus enflammés, il se produit un taux élevé de synthèse de la COX-2 par l'intermédiaire de médiateurs de l'inflammation. La COX-2 exerce également une activité physiologique dans un nombre limité de tissus, notamment ceux de l'appareil reproducteur féminin, les reins et, probablement, l'endothélium vasculaire. La COX-2 exerce la même action catalytique que la COX-1. La COX-1 est exprimée sous forme d'enzyme constitutive dans la plupart des tissus, y compris le tube digestif, les reins, les poumons, l'encéphale et les plaquettes. Les prostaglandines synthétisées par la COX-1 jouent un rôle essentiel dans le maintien des fonctions physiologiques telles que l'agrégation plaquettaire et sont au nombre des facteurs assurant le maintien de la barrière muqueuse protectrice du tube digestif. Aux concentrations thérapeutiques, le celebrex inhibe la COX-2, mais pas la COX-1 (Khemchand *et al.* , 2022).

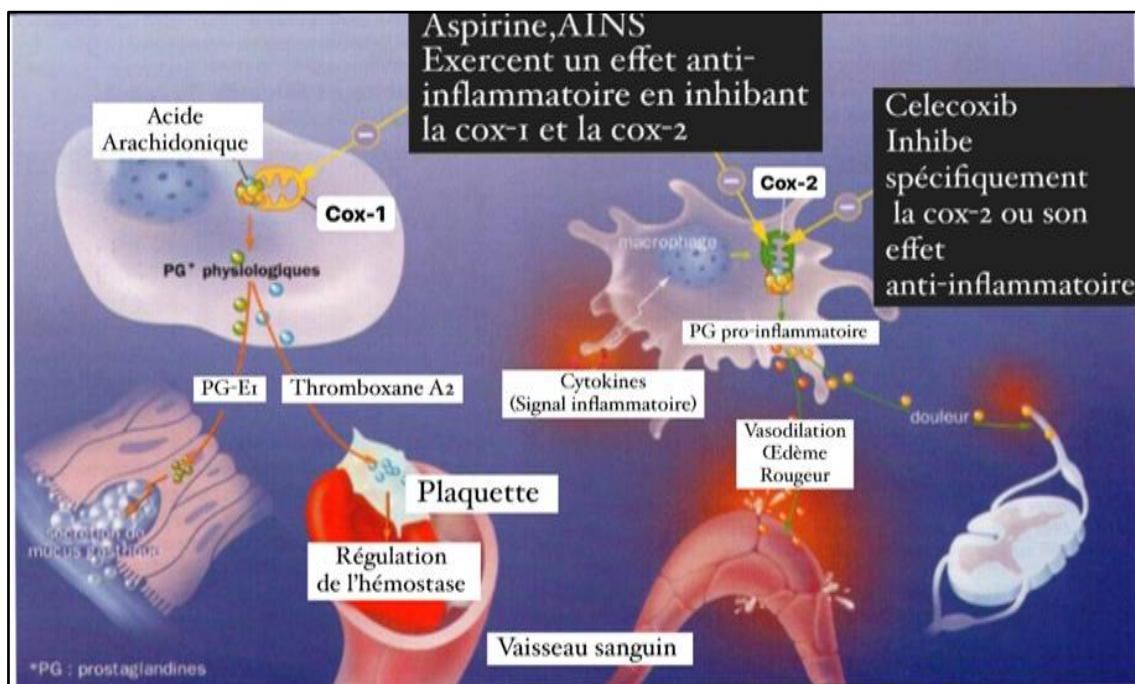


Figure 6 : Le mécanisme d'action des coxibs au sein des COX (Grandin , 2013) .

L'inflammation et le Celebrex

I.2.2 Pharmacodynamie :

Le Celebrex exerce ses effets anti-inflammatoires et analgésiques en bloquant la synthèse de divers prostanoides inflammatoires (PG). Les prostanoides, qui incluent les PG et le thromboxane, sont les fin produits du métabolisme des acides gras produits par la teneur en activité enzymatique spécifique de la COX. Ces produits sont médiateurs physiologiques et pathologiques importants qui sont impliqués dans un large éventail de processus biologiques y compris l'inflammation, la douleur, le cancer, le glaucome, l'ostéoporose, maladies cardiovasculaires et asthme (LI Gong *et al* 2012).

I.2.3 Propriétés pharmacocinétiques:

Le célécoxib ou le Celebrex affiche une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition après Administration par voie orale d'une dose allant jusqu'à 200 mg deux fois par jour et une Augmentation moins que proportionnelle à des doses plus élevées. Il affiche une distribution Extensive et une forte liaison aux protéines. Il est principalement métabolisé par le CYP2C9, Avec une demi-vie d'environ 11 heures (Chene, 2022).

I.2.3.1 Absorption:

Le Célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption du célécoxib d'environ 1 heure aboutissant à un T_{max} d'environ 4 heures et augmente la biodisponibilité d'environ 20 % (Puljak *et al*.,2017).

I.2.3.2 Distribution :

Chez les sujets sains, le célécoxib se lie en très forte proportion aux protéines plasmatiques (~ 97 %) après son administration aux doses recommandées. Des études in vitro montrent qu'il se lie principalement à l'albumine et, à un moindre degré, à l'alpha 1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq} /F) est d'environ 400 L, ce qui indique la distribution étendue du composé dans les tissus. Le célécoxib n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges (Taiji *et al* ,2005).

I.2.3.3 Biotransformation :

Après administration orale, le célécoxib est rapidement absorbé et atteint sa concentration sérique maximale en 3 heures environ. Il est largement métabolisé dans le foie et très peu de médicament (<3 %) est éliminé sous forme inchangée (Srisailam *et al*.,2009).

L'inflammation et le Celebrex

Les principales voies d'excrétion du célécoxib sont les selles et l'urine, Le célécoxib est métabolisé principalement par méthyloxylation pour former l'hydroxycélécoxib. Cette réaction est largement catalysée par le CYP2C9, bien que le CYP3A4 joue également un rôle mineur (<25 %). L'hydroxycélécoxib est ensuite oxydé pour former le carboxycélécoxib via les alcools déshydrogénases cytosoliques ADH1 et ADH2, puis conjugué à l'acide glucuronique via les glucuronosyltransférases UDP (UGT) pour former le 1-O-glucuronide. Aucun des métabolites n'est pharmacologiquement actif.

Étant donné que le métabolisme du Célécoxib est principalement médié par le CYP2C9, les polymorphismes du CYP2C9 sont susceptibles d'avoir un impact direct sur la pharmacocinétique du Célécoxib et la variabilité des réponses médicamenteuses. Les personnes qui métabolisent lentement les substrats du CYP2C9 (par exemple, les porteurs de l'allèle CYP2C9*3) ont une exposition accrue au célécoxib par rapport à celles ayant une activité normale du CYP2C9. Les médicaments qui inhibent le CYP2C9 doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients prenant du Célécoxib (Gong, 2012). Bien qu'il ne soit pas un substrat du CYP2D6, le Célécoxib inhibe cette enzyme métabolique. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 (par exemple le métoprolol) doivent également être utilisés avec prudence chez les patients recevant du célécoxib en raison d'un risque potentiel d'interaction médicamenteuse (Heiko, 2017).

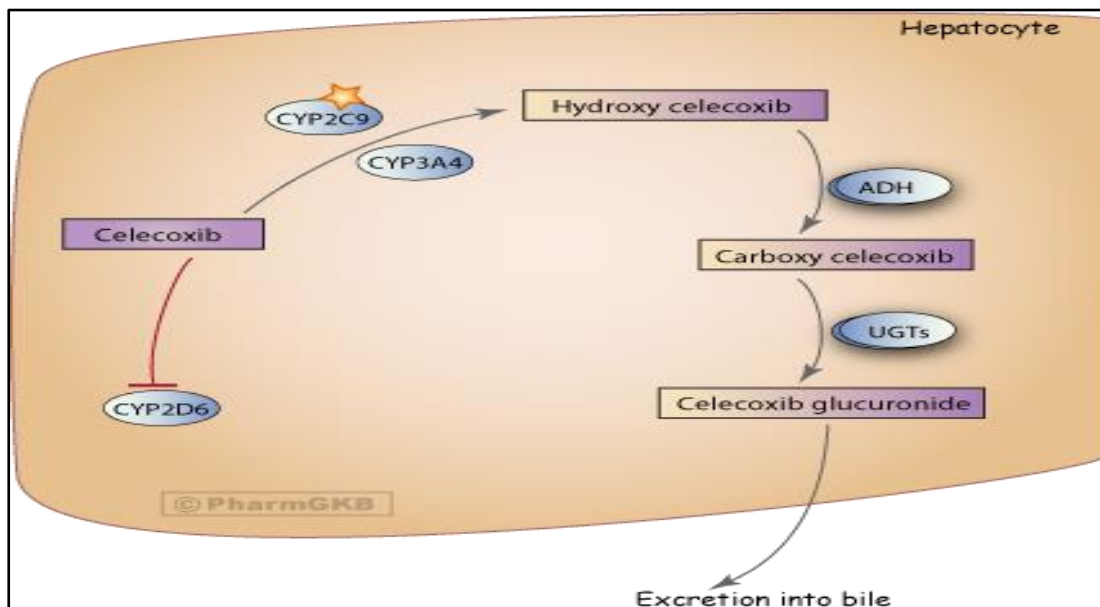


Figure 7 : Biotransformation du Celecoxib (Gong, 2012).

L'inflammation et le Celebrex

I.2.4 La toxicité du celebrex :

Malgré l'avancé thérapeutique de ce médicament, des recherches ultérieures ont mis en lumière des risques liés à l'usage prolongé du celebrex.

I.2.4.1 L'hépto-toxicité induite par le celebrex :

Les AINS, y compris le Celebrex, augmentent la concentration intracellulaire de Ca^{2+} [Ca^{2+} i]. En utilisant le chélateur intracellulaire du Ca^{2+} , l'acide 1,2-bis(2-aminophénoxy)éthane-N,N,N',N'-tétraacétique (BAPTA-AM), cette augmentation est responsable de l'apoptose induite par les AINS. Cette augmentation de [Ca^{2+} i] semble induire la réponse au stress du réticulum endoplasmique (RE), dans laquelle un facteur de transcription induisant l'apoptose, le facteur de transcription homologue C/EBP (chop), chop est essentiel pour l'apoptose induite par les AINS. À l'aide de l'activation du facteur de transcription 4 (atf4), chop induit l'expression du modulateur de l'apoptose régulé positivement (puma) et l'activation résultante de Bax. Puma et Bax jouent tous deux un rôle important dans le dysfonctionnement mitochondrial induit par les AINS, l'activation des caspases et l'apoptose. De plus, nous avons suggéré que l'inhibition de la COX (entraînant une diminution nécessaires à la formation de lésions gastriques induites par les AINS (Tomoaki et al., 2010).

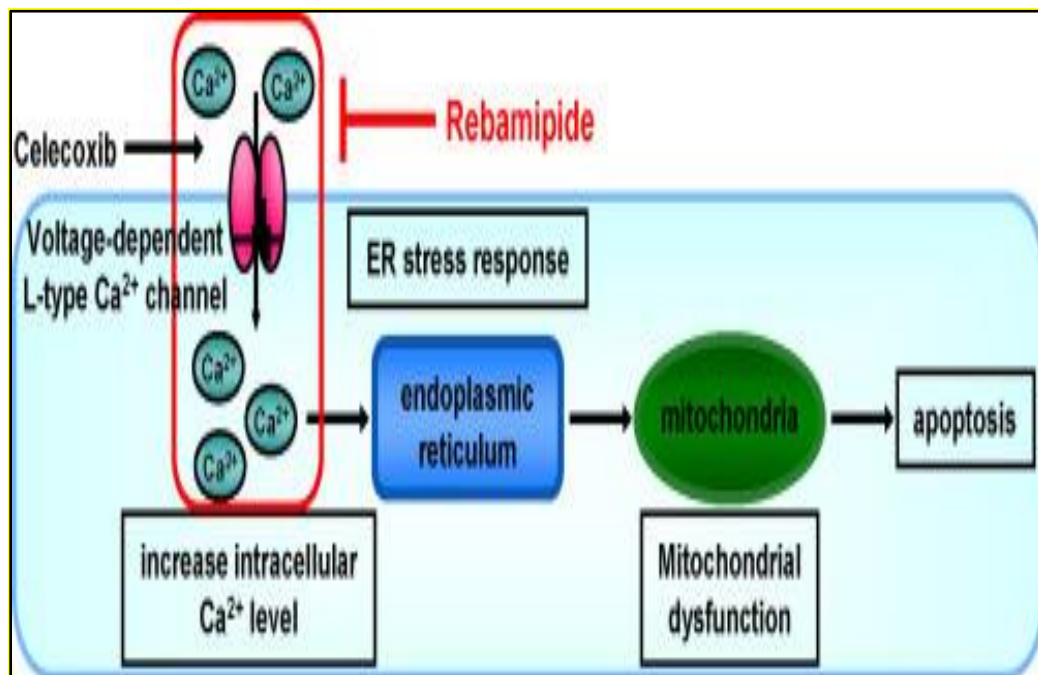


Figure8:Mécanisme d'apoptose des cellules gastriques induite par le Celebrex (Tomoaki et al., 2010).

L'inflammation et le Celebrex

I.2.5 La toxicité rénale induite par le celebrex :

En fait, COX-1 et COX-2 sont exprimées dans les reins. La COX-1, qui agit principalement dans la régulation de l'hémodynamique rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG), s'exprime principalement sous forme d'iso forme constitutive dans des conditions normales. D'autre part, la COX-2, responsable de l'excrétion du sel et de l'eau, s'exprime non seulement initialement comme une isoforme inductible en présence de stimuli dommageables, mais également de manière constitutive pour assurer le feedback tubuloglomérulaire, contribuant à l'établissement de l'homéostasie. Par conséquent, l'impact du blocage de l'une ou des deux de ces enzymes sur les fonctions rénales est la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines responsables du maintien des fonctions rénales, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. De plus, il est possible que l'administration à long terme de tout AINS puisse provoquer une insuffisance rénale chronique chez certains patients (**Khalifa et al .,2024**).

I.2.5.1 La toxicité fœtale :

Déconseillez aux femmes enceintes d'utiliser le Celebrex et d'autres AINS à partir de 30 semaines de gestation à cause du risque de fermeture précoce du canal artériel fœtal. Si le traitement par ce dernier est nécessaire pour une femme enceinte entre 20 et semaines de gestation environ, informez-la qu'elle devra peut-être être suivie pour déceler un oligoamnios, si le traitement dure plus de 48 heures (**Pfizer, 2017**).

I.2.5.2 La toxicité des testicules :

Le stress oxydatif est considéré comme le facteur le plus important dans l'étiologie de l'infertilité masculine. Il a été démontré que les taux de ROS augmentent chez 25 à 40 % des hommes infertiles, ce qui a un effet négatif sur la morphologie et la motilité des spermatozoïdes. La toxicité induite par les ROS chez les spermatozoïdes commence par une peroxydation lipidique, suivie d'une altération de la motilité, de dommages à l'ADN et d'une altération de la capacité à favoriser le développement embryonnaire normal. De plus, les ROS altèrent la capacité stéroïdogénétique des cellules de Leydig dans les testicules. La présence de multiples facteurs pouvant déclencher le stress oxydatif rend le tissu testiculaire hautement dépendant de l'oxygène pour la spermatogenèse et également très sensible aux effets toxiques des métabolites réactifs de l'oxygène, ce qui est très similaire au cerveau dans ce contexte (**Uzun, 2014**).

L'inflammation et le Celebrex

I.2.5.3 La toxicité cardiaque :

Puisque le celebrex inhibe directement la COX-2, les niveaux de PGE2 devraient être significativement réduits dans le groupe traité comparativement au groupe témoin.

De plus, plusieurs études sur les inhibiteurs de COX-2, ont démontré que les groupes traités avec l'agent anti-inflammatoire présentaient des risques d'évènements cardiovasculaires augmentés, notamment dû à la thrombogénèse. En fait, les inhibiteurs sélectifs pour la COX-2 inhibent la production de prostacycline. Étant donné que ce puissant vasodilatateur (reconnu pour diminuer l'agrégation plaquettaire) n'est plus disponible pour protéger de la formation de caillots sanguins, il y a formation d'un thrombus. Cependant, des résultats similaires, ont été obtenus avec le célécoxib, qui possède le même mécanisme d'action. Suite aux controverses entourant les inhibiteurs de COX-2, il était donc intéressant d'analyser l'effet du célécoxib sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, plusieurs études soutiennent que le célécoxib n'agit que faiblement sur l'agrégation plaquettaire (**Moldovan, 2009**).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

II. Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

II.1 Les plantes médicinales :

L'utilisation des plantes est en croissance dans la plupart des pays du monde. Cette utilisation est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel (**Dahmani et al ., 2015**) ,D'une part, dans le but de se nourrir (plantes comestibles et poisons de flèches pour la chasse) et d'autre part pour se soigner (plantes médicinales) (**Christophe,2020**) .

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'une de ses parties (feuille, bulbe, racine, graines, fruits, fleurs) peut être employée dans le but de guérir (**Biljana, 2012**).

Aujourd'hui, elles sont la base de la phytothérapie et de l'homéopathie. Il existerait plusieurs centaines de milliers d'espèces différentes, que l'on peut cueillir ou récolter. En effet, les plantes médicinales étant issues de la nature, il est possible d'en croiser tous les jours. De plus, on distingue les plantes herboristes qui sont utilisées telles quelles, de manière « traditionnelle », et les plantes qui constituent une matière première pour l'industrie pharmaceutique (**Jean-Michel ,2012**).

II.1.1 L'origine des plantes médicinales :

Les plantes médicinales ont deux origines :

II-1.1.1 Plantes sauvages :

Cette catégorie constitue les plus anciennement utilisées et représentant encore aujourd'hui un pourcentage notable du marché mondial. Leur répartition et développement dépend de plusieurs facteurs tels que le type de sol et surtout du climat. Ces plantes sont en effet influencées par la température, la latitude, l'altitude, la composition du sol, etc. Ces conditions édaphiques font de ces plantes des véritables réservoirs de spécificités génétiques (**Salfo et al ., 2021**).

II-1.1.2 plantes cultivées :

Les plantes médicinales cultivées sont des végétaux supérieurs, le plus souvent de type herbacé, qui sont cultivés spécifiquement pour leurs propriétés bénéfiques sur la santé

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

humaine ou animale. Elles peuvent être cultivées en jardin, en serre ou en milieu aquatique, selon leurs exigences (**Bouchouka, 2016**).

II.1.2 La phytothérapie :

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phuton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement" (**Jean-Yves, 2010**).

La phytothérapie est une médecine alternative qui se base essentiellement sur l'utilisation de plantes médicinales dans un but thérapeutique préventif ou curatif ainsi qu'esthétique. Bien choisies et bien utilisées, les plantes médicinales soulagent efficacement et souvent rapidement certains soucis du quotidien tels que le stress, les insomnies, les douleurs articulaires, les digestions difficiles et les infections respiratoires, etc... (**Himri, 2022**).

On distingue deux types de phytothérapie :

II.1.2.1 La Phytothérapie traditionnelle (classique)

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Les indications qui s'y rapportent sont de première intention, propres au conseil pharmaceutique. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques (**Radjah, 2020**).

II.1.2.2 La Phytothérapie clinique (moderne)

Avec l'avènement de la chimie moderne, l'étude des plantes médicinales a permis de déterminer les mécanismes d'action régissant les propriétés thérapeutiques concédées par l'usage traditionnel, et a également ouvert la voie à l'utilisation de produits d'extraction ou de synthèse. Ces derniers révélant une activité à la fois plus importante et reproductible, là où les plantes médicinales avaient pu présenter de plus grandes variabilités d'efficacité qualitativement et quantitativement. Ainsi, les plantes médicinales en tant qu'outils thérapeutiques ont alors été peu à peu reléguées au statut de simples matières premières au profit de l'utilisation de principes actifs purifiés, hémi-synthétisés ou synthétisés (**Sophia, 2015**).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

II.1.3 Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales :

Dans les plantes médicinales, il y a les principes actifs qui soignent. Pour obtenir ces principes actifs, il faut faire des préparations spéciales en fonction des parties de la plante (feuilles, fleurs, racines, écorces) afin de les extraire. Les différentes techniques de préparations sont :

II.1.3.1 La décoction :

Consiste à faire bouillir les plantes ; elle s'applique aux écorces, racines, tiges, fruits. Le temps d'ébullition est de 10 à 30 mn en général (**Jean-Christophe *et al* ., 2015**).



Figure 09 : Décoction des tiges et feuilles (**Potin ,2023**).

II.1.3.2 L'infusion

Cette méthode utilise l'eau, laquelle solubilise les sels minéraux, pectines, mucilages et alcaloïdes à l'état de sels. L'eau chaude solubilise partiellement les huiles essentielles. Elle permet l'extraction des principes actifs par mise en contact avec de l'eau chaude portée à ébullition de plantes sèches ou fraîches, puis refroidissement spontané. Les plantes plus ligneuses nécessitent un temps d'infusion prolongé (**Jean-Christophe *et al* .,2015**).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)



Figure 10 : l'infusion des feuilles (Estelle ,2022).

II.1.3.3 La macération

Ces préparations s'obtiennent en mettant à tremper une certaine quantité d'herbes sèches ou fraîches dans un liquide : eau, vin, alcool et en laissant en contact pendant un temps plus ou moins long. Passé ce délai, chauffer doucement, filtrer et boire sans sucrer. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les plantes riches en huiles essentielles pour profiter pleinement des vitamines et minéraux qu'elles contiennent (Adouane ,2016).



Figure 11 : Préparation des macérâts (Marjorie ,2022).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

II.1.3.4 Le cataplasme

Il consiste à appliquer une pâte de plantes fraîches sur la partie malade (Lucie, 2018).



Figure 12: le cataplasme (Lucie, 2022).

II.1.3.5 L'inhalation

C'est une technique qui consiste à dégager les voies respiratoires (nez, poumons, etc.), en respirant la vapeur chargée de substances actives des plantes. On se penche au-dessus du liquide chaud contenant de l'extrait liquide des plantes, la tête couverte d'une serviette pour respirer la vapeur pendant quelques minutes (Hamel et al., 2018).

II.2 L'Olivier (*Olea europaea* L.) :

II.2.1 Généralités sur l'Olivier

Dans l'Islam, prôné par le prophète Mohammed, les deux arbres sacrés de l'Éden sont l'olivier et le figuier .

Cet arbre béni de dieu Sourat El Nour :

﴿اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ ۚ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۚ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ ۚ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ ۚ نُورٌ عَلَى نُورٍ ۚ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَن يَشَاءُ ۚ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ ۚ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿﴾ [النور: 35]

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

L'olivier est un arbre à feuillage persistant de longue vie, généralement plus de 500 ans, mais des arbres plus âgés de 2000 ans ont été enregistrés. Il peut atteindre 10 m d'hauteur, à tronc d'aspect tortueux, souvent fissuré, à écorce grise à croissance lente. Les feuilles matures sont elliptiques et caractérisées par une couleur grise-verte, entières, coriaces, glabres, d'un vert cendré en dessus, blanches-soyeuses en dessous, atténuées en court pétiole, à nervure médiane seule saillante. Les fleurs blanchâtres en petites grappes axillaires dressées ; calice en coupe à 4 dents très courtes ; corolle presque en roue à tube court, à 4 lobes étalés, oblongs, plans ; étamines saillantes ; stigmate conique ; drupe charnue, ellipsoïde ou arrondie, verte à la fin noire à noyau osseux renfermant 1-2 graines. Elles sont polonisées par le vent et elles sont généralement hermaphrodites, mais certains oliviers cultivés sont mâles-stériles (Abdessemed ,2017).



Figure 13: La plante *Olea europaea* L. et ses feuilles, fleurs et fruits (Adisha ,2021).

II.2.2 Répartition et production d'olivier :

II.2.2.1 Dans le monde :

L'Olivier, signe d'identité du Bassin Méditerranéen, a constitué depuis toujours un des piliers de l'économie agricole des pays de cette région. Par les deux principaux produits dérivant de sa culture, le fruit et son huile, l'Olivier joue un rôle moteur en termes d'économie, d'emploi, et d'équilibre social et environnemental des régions méditerranéennes (Khider ,2016).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

La culture de l'olivier a été initiée au début du néolithique dans la région Asie Mineure. La propagation de la culture en Méditerranée est une conséquence de l'extension de la culture d'est en ouest. L'expansion maritime des Phéniciens a propagé la culture de l'olivier dans les îles grecques, puis s'est étendue à l'Afrique du Nord, à la Sicile, au sud de l'Italie et à la péninsule ibérique. La grande expansion de sa culture est due à Rome, qui étendit la culture de l'olivier dans l'Empire romain, soulignant le commerce de l'huile de Bétique destinée à la métropole. En Hispanie, ce sont plus tard les Arabes qui ont stimulé leur culture. L'olive et l'huile sont l'un des rares éléments présents dans tous les pays du bassin méditerranéen, en Europe, en Afrique ou en Asie. Les peuples de la Méditerranée ont mis leurs connaissances au service de la culture de l'olivier et de l'extraction de l'huile, en maintenant la culture de l'olivier sans interruption jusqu'à aujourd'hui et en faisant de l'huile un produit d'usage habituel et un produit de base dans les échanges commerciaux de tous. Foies Avec la découverte de l'Amérique au XVe siècle, cet héritage méditerranéen s'étend au Nouveau Monde. Au XVIe siècle, il a commencé à être cultivé au Mexique, au Pérou, au Chili et en Argentine, et au XVIIIe siècle aux États-Unis (Californie, Floride) (Barranco *et al.*, 2019).



Figure 14 : Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le bassin méditerranéen (Ghedira, 2008).

II.2.2.2 En Algérie :

L'oléiveraie nationale algérienne représente environ 33 % de la production arboricole. Le climat favorable et les traditions oléicoles ancestrales constituent des avantages

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

compétitifs pour le développement de la filière oléicole et pour contribuer l'autosuffisance en huiles végétales (Hadj sadok et al ., 2018).

D'après le COI, l'Algérie occupe la 9ème place, après le Portugal et parmi les pays producteurs d'huile d'olive, avec une moyenne de production annuelle de 44 000 T, soit 1,35 % de la production mondiale. Avec cette production, l'Algérie arrive, plus ou moins, à couvrir ses besoins en ce produit (COI, 2015).

On distingue deux types d'oléiculture :

- Une implantation récente, de densité homogène et régulière, localisée à l'Ouest du pays et dans les zones steppiques spécialisées dans la production de l'olive de table.
- L'autre, est séculaire, couvre plus de 90 % du verger oléicole, destinée pour la production de l'huile, localisée en régions montagneuses avec des reliefs accidentés et sur des terres pauvres, située en majeure partie dans le centre et l'Est algérien (Haddad ,2019).

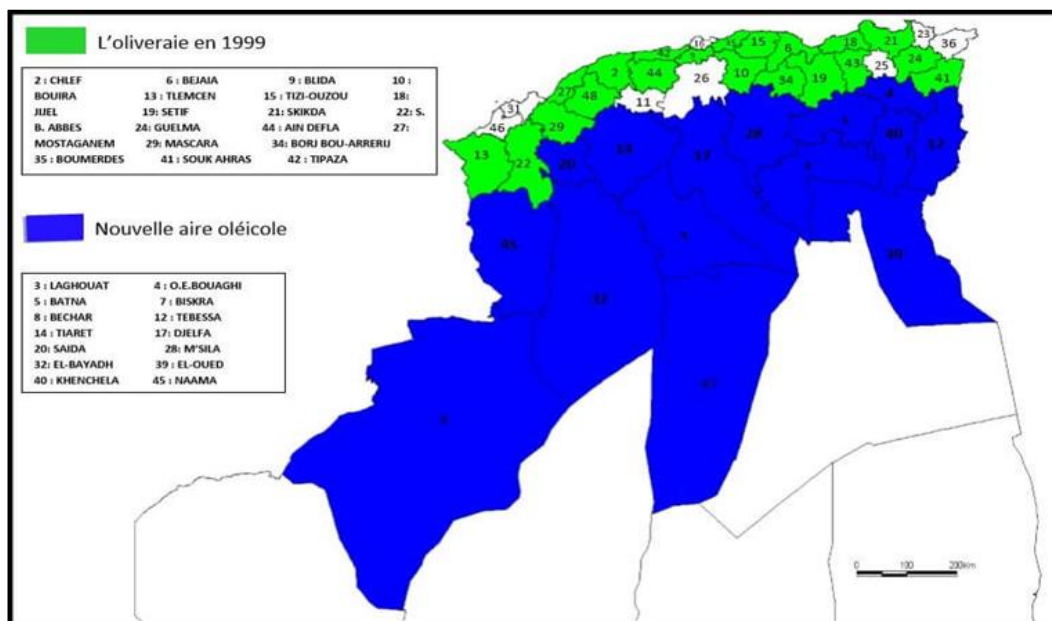


Figure 15 : Carte oléicole d'Algérie (Boukhari, 2014).

II.2.3 La taxonomie et l'origine :

L'olivier occupe la 24e place des 35 espèces les plus cultivées dans le monde. La diversité phénologique des cultivars est remarquable et l'intérêt économique de l'espèce est majeur (Catherine et al ., 2021).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

La famille des Oléacées, compte 25 genres, regroupant à peu près 900 espèces concentrées dans les régions des pays méditerranéens et les régions apparentées pour des raisons climatiques, en particulier la xérophile et dans de vastes régions au climat chaud et froid.

Le genre *Olea* a longtemps été subdivisé en deux sous-espèces, *Olea europaea* var. *europaea* pour l'olivier domestique cultivée (Europe et Turquie) et *Olea europaea* var. *sylvestris* pour l'oléastre ou l'olivier sauvage. Cette subdivision est devenue obsolète car divers travaux ont montré l'absence de frontière entre les populations sauvages et les populations cultivées, aussi bien sur le plan génotypique que phénotypique (Trabelsi, 2022).

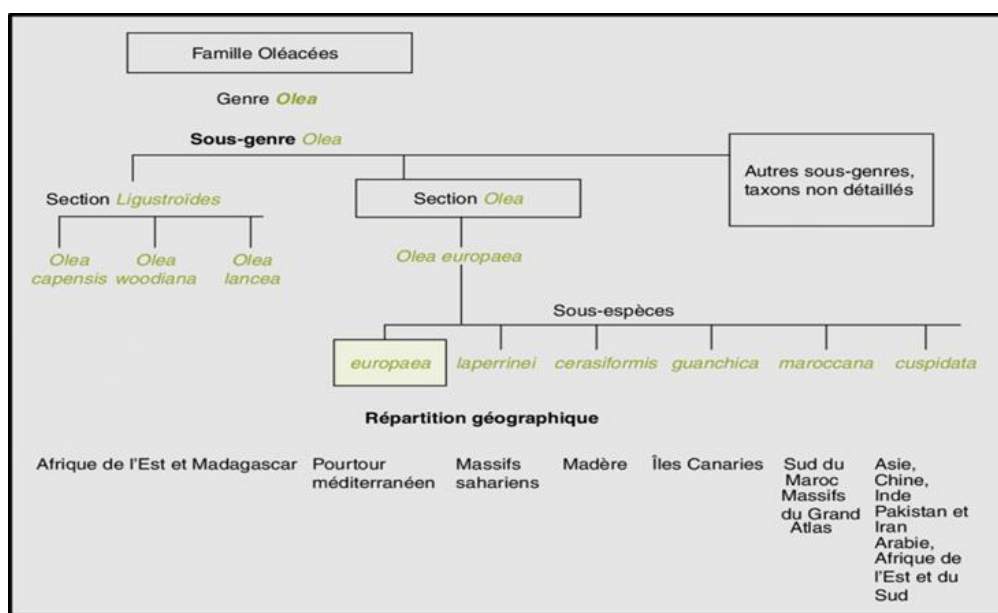


Figure 16 : Schéma de la taxonomie du genre *Olea* (Catherine et al., 2021).

II.2.4 Classification botanique :

L'olivier est un arbre cultivé pour son fruit, l'olive, qui donne une huile recherchée « l'huile d'olive ». Cette dernière, mais aussi les olives de table, sont des éléments importants de la diète méditerranéenne et sont consommées en grande quantité dans le monde entier.

L'olivier appartient à la famille des Oléacées comprenant 24 genres avec 600 différentes espèces dont le nombre de chromosomes est de $2n=46$. Certains genres de cette famille, ont un intérêt soit économique ou horticole comme le jasmin, le troène, la vinette et le lilas (Benalia, 2019).

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

L'arbre de l'olivier présente la classification botanique dans le tableau suivant selon. (Sebastiani *et al.* , 2017).

Tableau 03 : classification botanique (Sebastiani *et al.* ,2017).

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta (plantes vsculaires)
Embranchement	Spermaphytes (Phanérogames)
Sous-embranchement	Angiospermes
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones ou Thérébinthales)
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Scrophulariales(Gentianales ou Lingustrales)
Famille	Oleaceae (oléacées)
Genre	Olea
Espèce	<i>Olea europaea</i> L.

Et selon la Classification phylogénétique, il appartient à la :

Classe : Eudicots

Sous classe : Asteridae

Ordre : Lamiales

Famille : Oleaceae

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

II.2.5 Espèce *Olea europaea* L. :

Elle a été nommée par le savant suédois Linné en raison de son aire géographique. C'est l'unique espèce du bassin méditerranéen représentative du genre *Olea*. On distingue deux sous-espèces :

- l'olivier cultivé : *Olea europaea* L. ssp. *Sativa* Hoffm. et Link. (= *O. europaea* L. ssp. *Europaea*),
- l'olivier sauvage ou oléastre : *Olea europaea* L. ssp. *Oleaster* Hoffm. et Link (= *O. europaea* L. ssp. *Sylvestris* Miller). (Gherib ,2015)

II.2.6 Les composés phénoliques des feuilles d'olivier

II.2.6.1 Définition et localisation des composés phénoliques

Les composés phénoliques, métabolites secondaires, forment le groupe des composés organiques phytochimiques le plus important dans le royaume des végétaux avec plus de 8000 structures phénoliques présents dans tous les organes de la plante (Aouidi ,2012)

L'élément structural de base est un noyau benzoïque auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles, libres ou engagés dans une autre fonction chimique (éther, méthylique, ester, sucre...) (Benarous ,2022)

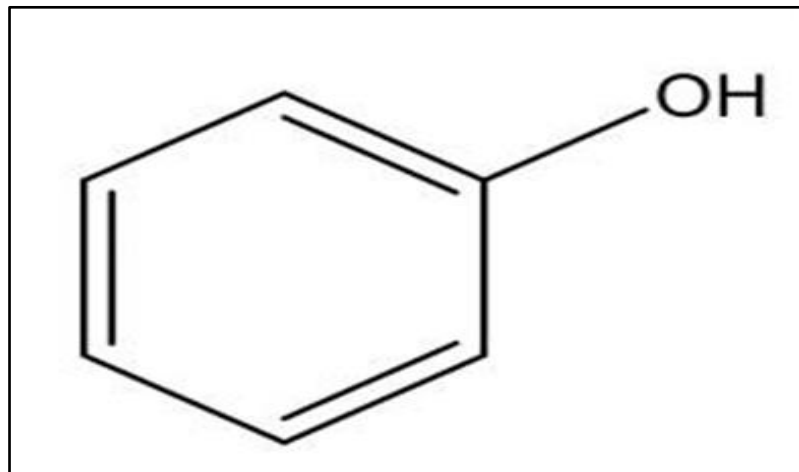


Figure 17 : La Formules brute et chimique d'une fonction phénol (Frédéric ,2022).

Dans la cellule, les composés phénoliques sont essentiellement localisés sous forme soluble dans les vacuoles. Ils peuvent également s'accumuler dans les parois végétales : c'est

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

le cas de la lignine (hétéropolymère d'alcools coniférylique, p-coumarylique et sinapylique) ou de certains flavonoïdes (Frédéric ,2022).

Les feuilles d'olivier contiennent divers composés phénoliques, qui sont des composés bioactifs bénéfiques pour la santé. Parmi ces composés, on trouve principalement :

II.2.6.1.1 l'oleuropéine :

En 1908, Bourquelot et Viniesco isolent un glucoside en proportion assez élevée et à la « saveur franchement amère » des feuilles et des fruits d'*Olea europaea*. Ils nomment ce composé qu'ils n'ont pu cristalliser : oleuropéine .Il faudra attendre 1960 pour que la structure de l'oleuropéine soit décrite par Pannizzi et al.26, puis 1970 pour qu'Inouye et al. décrivent sa configuration absolue. Ces derniers la confirmeront en 1974 par corrélation chimique avec l'aspéruloside (Hugues ,2016).

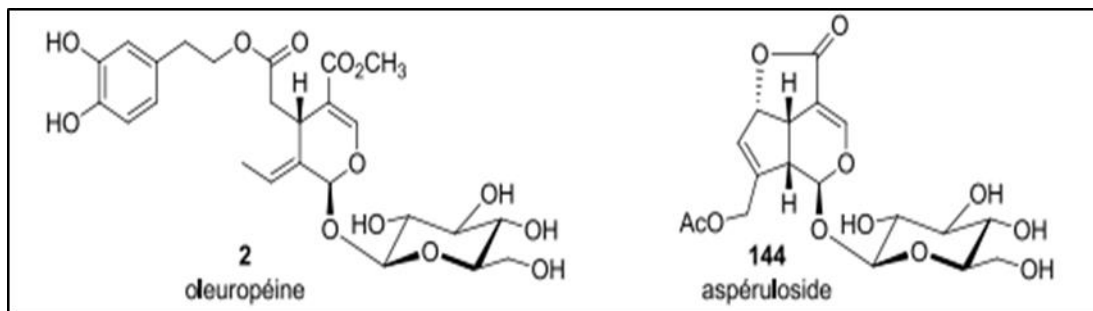


Figure 18 : Structure de l'oleuropéine et de l'aspéruloside (Hugues ,2016) .

L'oleuropéine est un composé phénolique extrait principalement des feuilles d'olivier .Les statistiques cliniques et expérimentales ont démontré que l'oleuropéine est bénéfique pour la santé humaine, découvrant ses activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales, de prévention de l'athérosclérose, de réduction de l'hypoglycémie du glucose dans le sang et de protection nerveuse (Zhang *et al* ., 2018).

II.2.6.1.2 L'hydroxytyrosol :

L'hydroxytyrosol est clairement le principal antioxydant de l'olivier. Il se forme à partir d'une substance amère, l'oleuropéine, qui se décompose en acide élénolique et en hydroxytyrosol lors du processus de maturation du fruit.

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

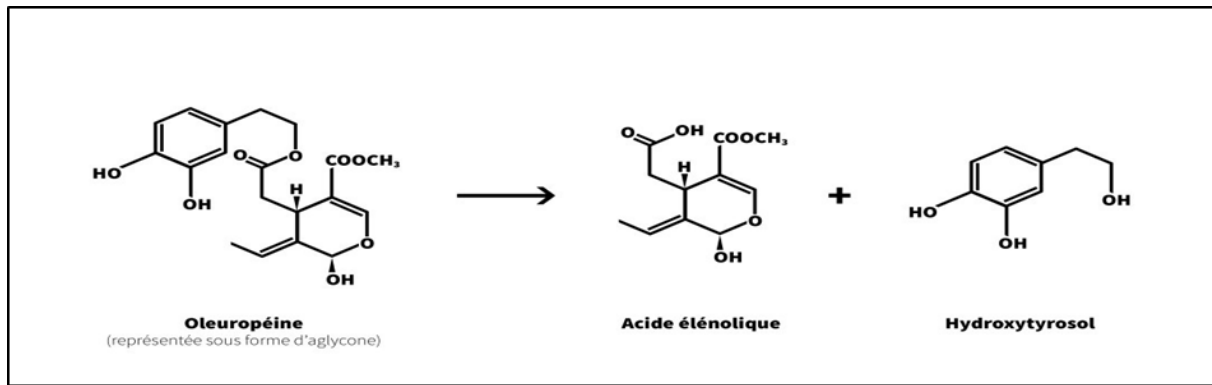


Figure 19 : La Formation de l'hydroxytyrosol (Burgerstein ,2021).

L'hydroxytyrosol (HXT) est considéré comme le composé antioxydant le plus puissant après l'acide gallique et l'un des composés antioxydants les plus puissants parmi les composés phénoliques de l'olivier, suivi de l'oléuropéine, de l'acide caféique et du tyrosol. En raison de sa structure moléculaire, sa consommation régulière a plusieurs effets bénéfiques tels que des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, et protectrices de la peau et des yeux, etc. Pour ces raisons, l'utilisation d'extraits de HXT est une bonne stratégie pour remplacer les additifs synthétiques dans les produits à base de viande. Cependant, cet extrait a une forte odeur et saveur, il est donc nécessaire de traiter préalablement ce composé afin de ne pas altérer la qualité organoleptique du produit carné lorsqu'il est ajouté en tant qu'ingrédient (Martínez *et al* .,2018).

II.2.6.1.3 Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont présents dans la plupart des plantes. Ce sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autre, à colorer les fruits et les fleurs en jaune ou en blanc. Leur champ d'action est très large et ils possèdent de nombreuses vertus médicinales.

Les principales actions des flavonoïdes sont des effets antioxydants avec un effet sur la circulation sanguine, des effets anti-inflammatoires et antiviraux, ou encore des effets protecteurs sur le foie (Coste ,2015) .

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

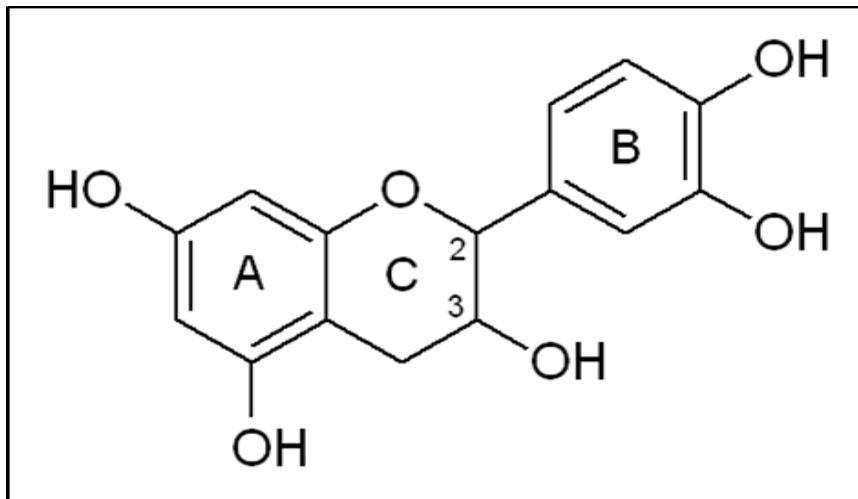


Figure 20 : La formule brute et chimique de flavonoïde. (Ben Rhouma ,2013).

II.2.6.1.4 Les terpènes :

Les terpènes forment une famille très large et variée de composés naturels d'origine végétale et animale. Ce sont des métabolites secondaires reconnus pour leurs effets bénéfiques dans l'alimentation humaine. Ils sont formés de l'assemblage d'unités de cinq carbones appelées unités isopréniques (C₅)_n (Lamice ,2014).

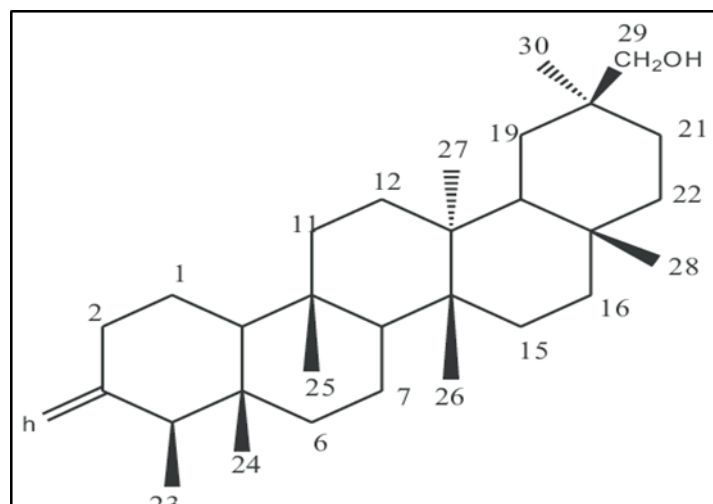


Figure 21 : Structure de l'isoprène, unité de constitution des terpènes. (Ostapiuk *et al* ., 2018).

Différents mécanismes moléculaires sont impliqués dans l'action des TTPs une inhibition des enzymes, une activation ou inhibition des voies de signalisation et une activation de la transcription de certains gènes. Ces mécanismes moléculaires peuvent être soit des mécanismes génomiques ou non-génomiques. Ces derniers sont en partie liés à leur

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* L.)

interaction avec les membranes. De ce fait, il est probable que de telles interactions puissent moduler les propriétés structurales, physicochimiques et biologiques des membranes (Rola, 2016).

II.2.6.2 Vertus thérapeutiques des feuilles d'*Olea europaea* L :

L'olivier et ses composants sont connus pour exercer plusieurs effets bénéfiques en raison de leur activité antioxydante, antimicrobienne, anti-inflammatoire et leur effet chimiopréventif (Syed *et al.* , 2021).

II.2.7 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques :

Olea europaea L, est traditionnellement utilisée comme hypotenseur, émollient, laxatif, diurétique, fébrifuge, nettoyant pour la peau, et également utilisé pour les traitements d'infections urinaires, de calculs biliaires, d'asthme bronchique et de diarrhée. Plusieurs phytoconstituants ont été signalé dans les différentes parties de la plante telle que les glycosides, les flavonoïdes, les secoiridoïdes et les acides gras poly-insaturés. La présente étude a pour but de déterminer les paramètres phytochimiques (les glycosides Secoiridoïdes, flavonoïdes) et l'identification des flavonoïdes par la CCM (Himour *et al.* ,2016).

II.2.7.1 Activité anti-inflammatoire :

L'extrait méthanolique des feuilles d'*Olea europaea* exerce une activité anti-inflammatoire remarquable. De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire, (Lakache *et al.*,2019) .L'inhibition de la signalisation du récepteur Toll-like (TLR) induite par le LPS a été démontrée non seulement par une régulation à la baisse d'i NOS et de COX2 , mais aussi par une diminution de ERK1/2 , JNK et du facteur nucléaire de l'amplificateur du gène du polypeptide léger kappa dans Beta cellules inhibitrices de la phosphorylation alpha (I κ B α)in vitro après traitement à l'oleuropéine. En régulant à la baisse cette voie, les enzymes pro-inflammatoires interleukine 6 (IL-6) et interleukine 1 β (IL-1 β) et le gène AP-1 ont également été régulées à la baisse. Dans les monocytes humains, la Hydroxytyrosol inhibait la production de COX-2 et de prostanoïdes induite par le LPS, cependant, elle augmentait le TNF- α et induit la phosphorylation et l'expression de la COX-2 de NF-k B, JNK et ERK. Enfin, la lutéoline

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

flavonoïde d'olive régulaient l'expression de la COX-2 induite par IL-1 β via ERK, JNK, NF-k B (Boukhari et Mahi, 2021).

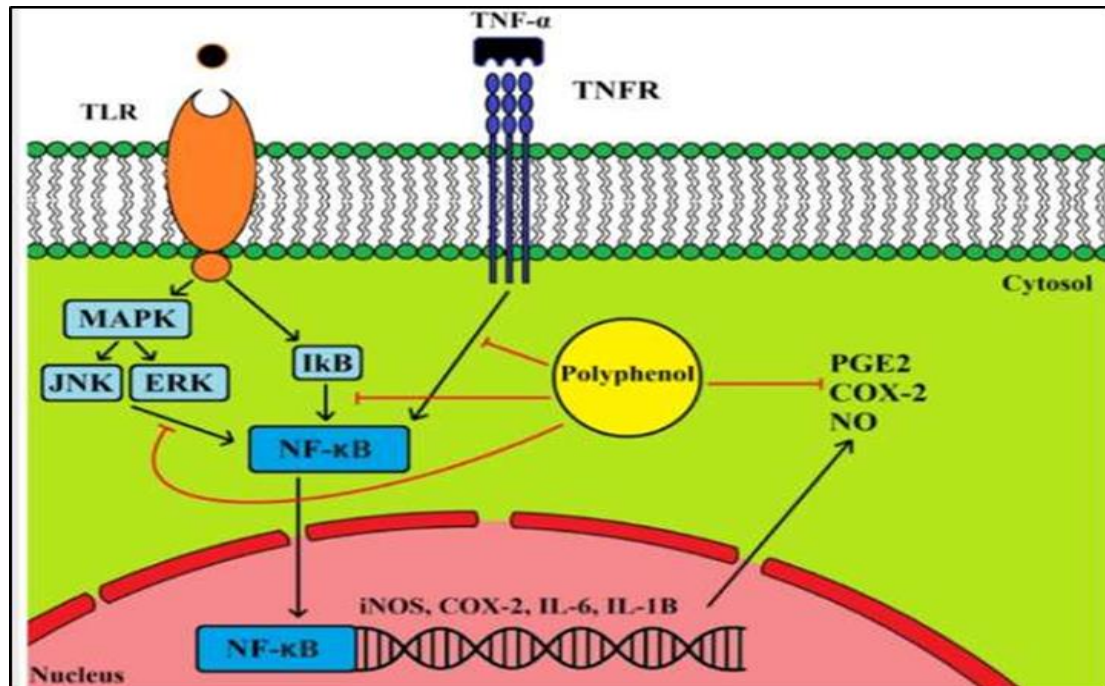


Figure 22 : Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols de feuilles d'olivier.

(Lakache *et al.* , 2019).

II.2.7.2 Propriétés antidiabétiques :

On sait depuis longtemps qu'*Olea europaea* L, améliore les troubles métaboliques et possède des propriétés antidiabétiques. L'oleuropéine et l'acide oléonique ont tous deux montré lors d'expériences en laboratoire des actions hypoglycémiantes (Zarred *et al.*, 2014).

L'olivier inhibe l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase, en relation avec sa teneur en lutéoline et ses dérivés. L'hydroxytyrosol et l'oleuropéine contenus dans la feuille exercent un effet antidiabétique qui pourrait notamment être dû à leurs activités antioxydantes. Ce dernier composé réduit par conséquent les complications liées au diabète (Lockyer *et al.*, 2017).

L'acide oléanolique, a également augmenté le taux d'excrétion du Na(+) sans affecter les taux de K(+) et de Cl(-), diminué la concentration plasmatique de créatinine et amélioré le profil rénal chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine. Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuille d'olivier pourrait avoir un effet potentiel dans le traitement du diabète de type 2 et la prévention de ses complications (Nilüfer *et al.*, 2019).

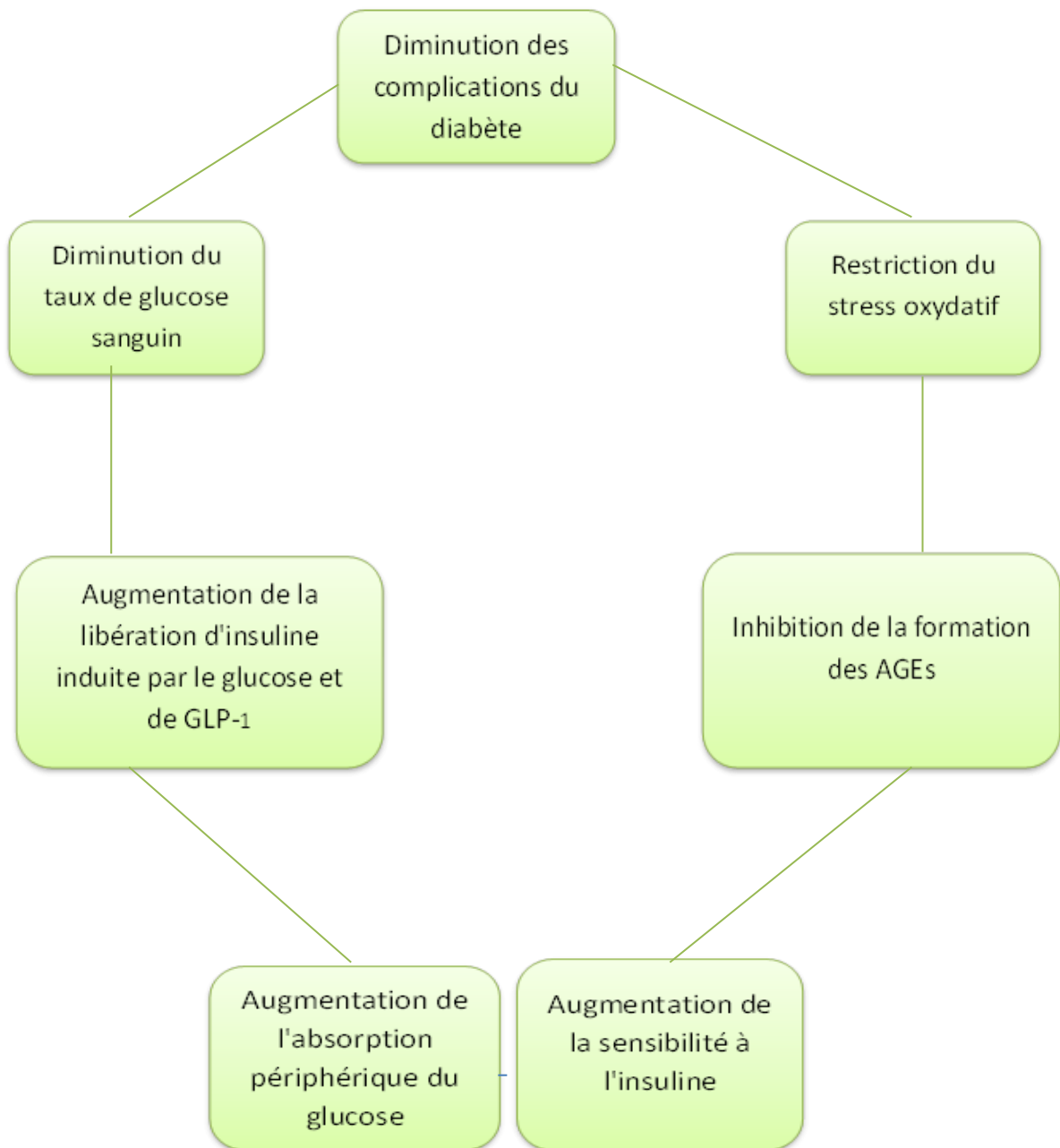


Figure 23 : Mécanismes potentiels et avantages des feuilles d'olivier sur la glycémie (Nilüfer *et al.*, 2019).

II.2.7.3 Propriétés hypotensives :

Les effets bénéfiques des composés phénoliques des feuilles peuvent avoir sur la fonction endothéliale comprennent l'inhibition de l'adhésion des monocytes et de l'activation plaquettaire, l'amélioration de la vasodilatation grâce à la modulation d'agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs puissants tels que le NO et l'endothéline-1 (ET- 1). Tous ces mécanismes

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

d'action sont impliqués dans le développement de l'hypertension s'ils ne sont pas prévenus ou traités au préalable. Les effets anti-inflammatoires les plus connus des polyphénols d'olive qui peuvent prévenir le dysfonctionnement endothélial et la vasoconstriction progressive comprennent l'inhibition des facteurs de transcription NF-kB et AP-1 et la réduction de l'expression vasculaire de TLR4 par l'inhibition de la protéine kinase activée par le mitogène (MAPK) signalisation avec réduction ultérieure des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-10, TNF- α , IL-1 β , etc.) et des marqueurs inflammatoires (COX-2, PGE2, etc.). On pense que les nouveaux effets anti-inflammatoires des polyphénols d'olive, l'hydroxytyrosol et l'oléuropéine, résultent de la suppression de la phosphorylation et de la libération de la protéine de choc thermique plaquettaire, un agent pro-inflammatoire extracellulaire. Les effets antioxydants des polyphénols d'olive comprennent une régulation positive de l'expression d'enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase (GPx), glutathion disulfure réductase (GSR), SOD-1, etc.), l'élimination des niveaux élevés de superoxyde, la réduction de l'augmentation de l'activité de la NADPH oxydase et activation de protéines cellulaires antioxydantes telles que SIRT1 et le coactivateur-1 α du récepteur- γ activé par les proliférateurs de peroxysomes (PGC-1 α). De plus, l'oléuropéine et l'hydroxytyrosol, composés polyphénoliques de feuille d'olivier, sont des agents cytoprotecteurs efficaces contre le stress oxydatif et la toxicité induits par H₂O₂ (Tanja *et al.*.,2022).

II.2.7.4 Propriétés anti-oxydantes :

La feuille d'olivier possède des propriétés antioxydantes associées à l'oléuropéine. L'acide caféique a également été signalé comme ayant une activité antioxydante en neutralisant l'anion superoxyde. La feuille d'olivier a été signalée comme ayant un effet anti-complément *in vitro*, et est un mécanisme proposé pour ses effets anti-inflammatoires. L'oléuropéine, un antioxydant, a été signalée comme réduisant l'oxydation du cholestérol LDL. Le LDL oxydé est la forme la plus dommageable du cholestérol et peut initier des dommages aux tissus artériels, favorisant ainsi l'athérosclérose. La feuille d'olivier a été signalée comme inhibant l'agrégation plaquettaire et la production de thromboxane A₂ (un stimulateur de l'agrégation plaquettaire avec des effets vasodilatateurs). Un autre point d'intérêt est une étude récente signalant que l'extrait de feuille d'olivier a inhibé à la fois les enzymes de conversion de l'angiotensine. Des expériences *in vitro* et sur animaux ont été menées pour démontrer l'activité antioxydante des extraits de feuille d'olivier. Dans des cellules épithéliales de rat stimulées par des cytokines, un extrait polyphénolique concentré a réduit la concentration en nitrite et la production de radicaux libres. Les lapins soumis à un

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

diabète induit ont montré une diminution des marqueurs de stress oxydatif lorsqu'ils étaient traités avec de l'oléuropéine. D'autres expériences soutiennent l'activité antioxydante des phénols oléuropéine et hydroxytyrosol (**Siddharth et al ., 2007**).

II.2.7.5 Activité hépatoprotectrice :

De nombreux rapports suggèrent que l'oléuropéine aurait des effets hépatoprotecteurs . Il a été démontré que le traitement à l'oléuropéine diminuait significativement les taux de transaminase plasmatique, en particulier l'ALT et l'AST, Ce résultat était associé à une nette régression des zones nécrotiques et à une augmentation remarquable de l'activité hépatique de Cu/Zn SOD et de la concentration de GSH. L'immunohistochimie a également révélé que l'oléuropéine atténuait de manière dose-dépendante la formation de 3-NT et l'activation de NF-kB et de la caspase-3 avec une réduction concomitante de l'expression du TNF- α , de la COX-2 et de l'iNOS, ce qui suggère que l'oléuropéine améliore l'action oxydative/nitrosative. De plus, l'oléuropéine s'est également avérée réduire les niveaux d' azote uréique sanguin (BUN), de sGPT, de transaminase glutamique oxaloacétique (sGOT), de phosphatase alcaline (sALP), de lactate déshydrogénase (LDH), de triglycéride et de créatinine et de TBARS .De plus, des analyses immun-histochimiques ont révélé que l'oléuropéine réduisait la fibrose et la nécrose du foie, ainsi que l' α -actine des muscles lisses (α -SMA), l'expression de l'ARNm hépatique de la protéine de liaison aux lipo-polysaccharides , CD14 , le récepteur Toll-like-4, la NADPH oxydase , NF. -kB, collagène α 1 de type I et III, facteur de croissance transformant β 1, Wnt10b et cascades de signalisation médiées par le récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) impliquées dans la lipogenèse hépatique (**Hassen ,2015**).

II.2.7.4.6 activité anti microbienne :

L'olive et son huile possèdent une activité antimicrobienne grâce à la présence de ses constituants phénoliques qui ont une action inhibitrice contre la croissance et la reproduction des bactéries pathogènes. Les polyphénols, tel que les tanins et les flavonoïdes, ont une activité antibactérienne importante L'activité antimicrobienne des flavonoïdes est due à leur capacité de solubiliser les protéines et de former des complexes avec la paroi cellulaire pendant que les tannins peuvent être en rapport avec leur capacité de désactiver des adhésions microbiennes, enzymes et les protéines de la membrane cellulaire (**Ravikumar et al ., 2005**).

Des études sur l'olive ont prouvé que la forme dialdéhydrique de l'oléuropéine décarboxyméthylée et le ligstroside sont les principaux polyphénols des olives ayant une forte

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

activité bactéricide contre *Helicobacter pylori*, ce qui implique que la consommation d'olives est bénéfique pour la santé gastrique également (Soni *et al.*, 2006).

II.2.7.4.7 L'effet anticancéreux :

La feuille d'olivier possédait une forte composition bioactive avec une forte concentration d'oleuropéine (secoiridoïde glycosylé). Les extraits de feuilles et ses composés dérivés ont montré de puissants effets anticancéreux contre différentes lignées cellulaires dans différents organes.(Ansari *et al* .,2021).Ces composés phénoliques augmentent la concentration de glutathion et de diverses autres enzymes antioxydantes, tout en régulant à la baisse la concentration de γ -glutamyl dans le sérum, ce qui provoque un stress oxydatif, l'une des principales causes du cancer (Socrier , 2017).

Les pVE agissent en inhibant l'action de NF-KB et d'Akt, ce qui entraîne une diminution des niveaux de protéines anti-apoptotiques et d'autres protéines similaires impliquées dans la prolifération, l'invasion et l'angiogenèse du cancer. Initialement, l'activité de l'inhibiteur de la caspase (c-FLIP) est diminuée, ce qui entraîne à son tour une augmentation de l'activité de la caspase. De plus, la réduction de l'activité de l'Akt par le γ -TT (tocotriénol) (un type de pVE) entraîne une régulation à la baisse de l'action de NF-KB, la prévention de la phosphorylation de la caspase 9 et la translocation de Bad vers les mitochondries. De plus, les pVE synthétiques induisent l'apoptose via les mitochondries. L' α -TOS (succinate de tocophéryle) agit sur les protéines anti-apoptotiques (Bcl-2 et Bcl-xL), ce qui entraîne la translocation de Bax vers les mitochondries. Le γ -TT facilite également la translocation de Bax vers les mitochondries, tandis que le mécanisme d'action du γ -TT et de l' α -TEA (acide acétique lié à l'éther de tocophérol) implique la dégradation de Bid et son transfert subséquent vers les mitochondries. La présence de Bax et de Bid clivé dans les mitochondries entraîne la libération du cytochrome c des mitochondries, la formation de l'apoptosome et l'activation de la caspase 9, ce qui conduit ensuite à l'activation de la caspase 3. Tout cela ensemble conduit à l'apoptose induite par la caspase (Hussain *et al.*, 2021).

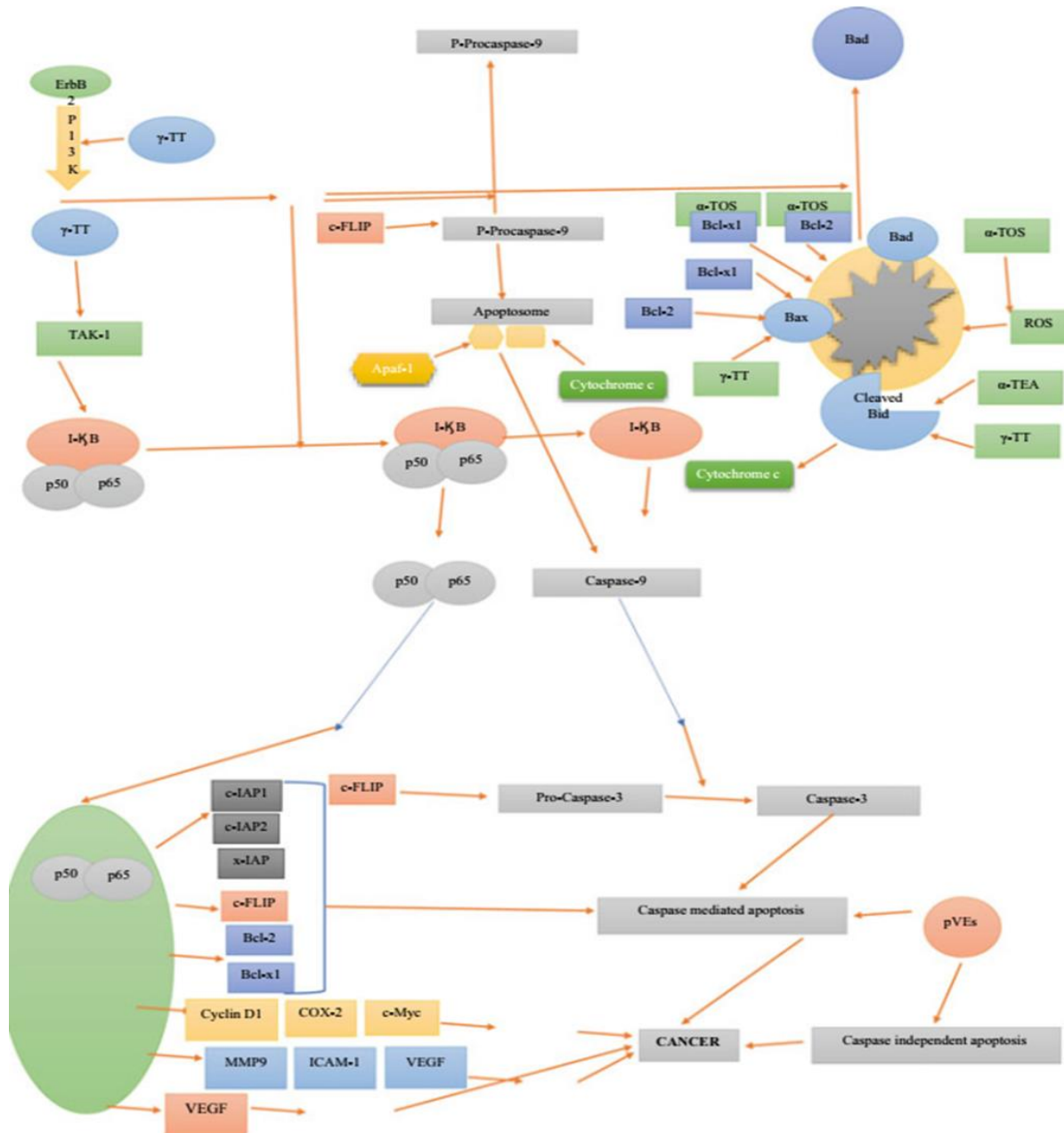


Figure 24: Induction de l'apoptose par les isomères de la vitamine E et ses analoges (pVEs).
(Bazila *et al.*,2021)

II.2.7.4.7.8 activité neuroprotectrice :

L'étude actuelle évalue l'effet neuroprotecteur des produits nutraceutiques d'EVOE et de MD par leur utilisation prophylactique dans le modèle d'accident vasculaire cérébral chez le rat. Néanmoins, les deux formulations sont des sources riches en flavonoïdes, et le composé traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui les rend bien connus pour leurs effets neuroprotecteurs prophylactiques. Cependant, aucune littérature n'est disponible

Les plantes médicinales et l'Olivier (*Olea europaea* .L)

concernant l'évaluation de leur fonction prophylactique, en particulier dans un modèle d'accident vasculaire cérébral (**Kanwal *et al* .,2023**).

***MATERIELS ET
METHODES***

MATERIELS ET METHODES

I. Étude épidémiologique et statistique : inventaire des plantes médicinales anti diabétiques et anticancéreuses utilisées dans la wilaya de Constantine.

I.1 MATERIELS ET METHODES

I.1.1 Le but d'étude

L'objectif de la présente étude est de déterminer les facteurs de risque des personnes atteintes des maladies (cancer, diabète) et identifier les différentes plantes à utilisation traditionnelle afin de lutter contre ces deux maladies.

I.1.2. Population de l'étude

I.1.2.A Les témoins

Notre groupe témoin était composé de 20 personnes avec une moyenne d'âge estimée à (40 ans), ce groupe a été sélectionné selon plusieurs critères :

- Personnes en bonne santé (ne souffrant d'aucun problème de santé ou maladie, ni diabète, ni cancer).
- Personnes qui vivent dans la même zone géographique que les patients
- La moyenne d'âge des témoins dans le même intervalle d'âge chez les malades.

I.1.2.B. Les cas

Une étude épidémiologique statistique qui comprenait des échantillons représentatifs de la wilaya de Constantine, pendant une période de deux mois (février et mars), une étude des cas diagnostiqués de diabète, de cancer dans les cliniques et les hôpitaux de Constantine.

A la fin de l'étude, le groupe d'échantillons étudié était composé de 25 patients diabétiques et 25 patients atteints de différents types de cancer.

MATERIELS ET METHODES

I.1.3 Présentation et localisation de la zone d'étude

La Wilaya de Constantine est une région de plaines et de massif montagneux, qui s'étend sur une superficie de 222 910 hectares. Elle est située au nord-est de l'Algérie, sur l'Atlas tellien. (Foughali *et al.*, 2019)

I.1.4 La collection des données

La collecte des données a été réalisée au moyen des questionnaires de la fréquence des aliments (FFQ : Food frequency questionnaire). Ces questionnaires sont bien étudiés et structurés avec le but de l'étude et sont destinés aux patients diabétiques et cancéreux. Ils ont été préparés après la réalisation d'une vaste recherche bibliographique et la détermination des principaux facteurs de risques et de prévention probables de diabète, de cancer cités par différentes études sur différentes populations.

Le questionnaire est divisé en plusieurs parties :

- ❖ **La première partie** du questionnaire renferme des informations personnelles (date et lieu de naissance, adresse, poids, taille, travail ou anciens travail et niveau d'éducation).

D'autre part, le questionnaire pour les patients contient une partie spécifique qui contient des informations liées à la maladie : diabète, cancer (le type de maladie, l'âge de diagnostic de la maladie, stade de la maladie, traitement médicamenteux, ...).

- ❖ **La deuxième partie** du questionnaire contenait des questions liées au régime et les habitudes alimentaires, elle se composait de plusieurs questions sur la consommation de différents produits alimentaires (la quantité de poisson et viande consommés au cours du mois, les pâtes et même les pâtes traditionnelles, la quantité des produits laitiers ...).

Des questions sur les antécédents familiaux de cancer, diabète et les habitudes toxiques (alcool et tabac).

Le questionnaire contient également une partie importante des questions représentées dans la consommation des plants médicinales et comment les utiliser (infusion ou application cutanées), combien consommé par jour, et la durée de consommation.

Un autre questionnaire est destiné aux herboristes ou vendeur des plants médicinales qui se trouvent au niveau de la wilaya de Constantine. Ce questionnaire a pour but d'avoir la

MATERIELS ET METHODES

liste des différentes plantes médicinales les plus demandés et utilisés dans le traitement de ces deux maladies et le pourcentage des différentes plantes médicinales utilisées pour la lutte contre ces deux maladies.

I.1.5 Analyse des données

Le traitement et l'analyse des données collectées en utilisant des questionnaires ont été effectués par le logiciel Excel.

II. Etude *in vivo*

II. 1 MATERIELS

II.1.1 Matériels végétaux

II.1.1.1 Préparation de l'extrait *n*-butanol

L'extraction ou les différentes étapes de la préparation des phases chloroformiques, acétate d'éthyle, éther de pétrole et *n*-butanol.

Les solvants organiques utilisés dans les différents compartiments de cette étude sont de grade analytique (Le méthanol, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'éther de pétrole et le *n*-butanol).

Les différents acides sont : Le Trichloroacide Acétique (TCA), l'acide sulfurique et le TBA.

II.1.2 Réactifs

Les réactifs chimiques sont : le DPPH diphenylpicryl β hydrazyl, le Folin-Ciocalteu (FCR)

Les sels sont : Bicarbonate de sodium, Chlorure de Sodium (NaCl), potassium Phosphate dibasique (K₂HPO₄), Phosphate de potassium monobasique (KH₂PO₄).

D'autres produits chimiques utilisés : Chlorure de potassium (KCl), sodium phosphate monobasic (NaH₂PO₄) et TRIS.

L'extraction de la partie aérienne de la plante est réalisée au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université Frères Mentouri Constantine 1.

MATERIELS ET METHODES

Cette dernière, est réalisée selon un protocole bien défini et détaillé de l'unité de recherche. Les parties aériennes (feuilles, tiges et fleurs) de la plante ont été coupées en petits morceaux et mises à macérer dans un mélange méthanol-eau (7 : 3), cette opération est répétée trois fois avec renouvellement de solvant. Après concentration à une température n'excédant pas 40°C, nous avons obtenu un résidu sirupeux, qui est dilué avec l'eau distillée. La solution obtenue est laissée au repos à froid pendant une nuit pour décantation. Cette décantation permet le dépôt de la chlorophylle, des cires, du sable...etc. Après filtration, la phase aqueuse obtenue est épuisée successivement par une extraction liquide-liquide dans une ampoule à décanter en utilisant des solvants non miscibles à l'eau et de polarité croissante en commençant par l'éther de pétrole, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, et le *n*-butanol. Les trois phases organiques récupérées ont été séchées, concentrées sous pression réduite à sec et pesées. La phase *n*-butanol obtenus de la plante a été utilisée dans cette étude.

II.1.3. Matériels Animal et entretien des Animaux

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche Wistar Albinos, pesant entre 180 et 220g (au début de l'expérimentation), issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri Constantine 1, logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable où chaque cage regroupe 6-9 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture. Avant leur Utilisation les rats ont subi une période d'adaptation de 3 semaines au niveau de l'animalerie à une température constante (22 ± 2) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique.

Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

II. 2 Méthodes

Pour évaluer l'effet préventif de l'extrait *n*-BuOH de la plante sur les rats durant 21 jours. Les rats sont répartis en quatre groupes de la manière suivante :

Groupe témoin : reçoit l'eau distillée par gavage pendant 21 jours, le volume dépend du poids corporel de chaque rat

Groupe extrait 150 mg/kg : reçoit l'extrait par gavage à la dose 150 mg/kg) pendant 21 jours.

MATERIELS ET METHODES

Groupe toxique celebrex: reçoit quotidiennement par gavage une dose de celebrex à 100 mg/kg pendant 21 jours.

Groupe toxique celebrex-extrait 150 mg/kg : reçoit l'extrait par gavage à la dose (150 mg/kg). Puis après 2h, du celebrex à 100 mg/kg pendant 21 jours.

La mesure du poids des rats est effectuée à jeun, de façon régulière ; à partir du premier jour de traitement jusqu'au jour du sacrifice. (21jours).

La dose des extraits *n*-BuOH de la plante a été choisie sur la base des observations *in vivo* et des recherches menées dans notre laboratoire sur l'effet de différents extraits de plante sur la toxicité hépatique induite par des **xénobiotiques** (Zama et al., 2007; Latreche et al., 2016, Djebbari et al., 2017; Lahnech et al., 2017), tandis que la dose de toxine a été choisie sur la base d'études antérieures.

II.2.1 Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes

Après les différents traitements, les rats sont anesthésiés en utilisant le chloroforme. La collecte du sang s'effectue à partir de la ponction cardiaque dans des tubes héparines, puis centrifugé à 3000 tours/10 min pour récupérer le sérum afin d'effectuer le dosage des paramètres biochimiques.

II.2.2 Préparation d'homogénat et de cytosol

Après le sacrifice des rats, une perfusion aura lieu avec une solution froide de NaCl (0.9%) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. En suite les organes sont coupés en petits morceaux, pesés, homogénéisés pour doser l'MDA, le GSH et l'activité enzymatique de GPx.

A. L'hémogramme

L'hémogramme, aussi appelé numération de la formule sanguine (NFS), formule sanguine complète (FSC), ou examen hématologique complet (héματο complet), est l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : hématies (globules rouges ou érythrocytes), leucocytes (globules blancs) et thrombocytes (plaquettes).

L'analyse a été faite à partir d'échantillons prélevés lors d'une prise de sang, et conservés au moyen d'un anticoagulant (héparine), par un automate d'analyses médicales au niveau du service d'hématologie ,Centre Hôpitalo-Universitaire Dr Abdesselam

MATERIELS ET METHODES

Benbadis, Constantine. Cette machine mesure directement le nombre d'érythrocytes, le volume globulaire moyen (VGM) de chacun d'entre eux et dose le taux d'hémoglobine. Elle calcule ensuite la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

B. Dosage de MDA au niveau d'homogénat

La peroxydation lipidique est estimée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Uchiyama et Mihara (1978). L'MDA est l'un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) par les radicaux libres libérés au cours de stress. En milieu acide et à chaud (100°C) une molécule d'MDA est condensée avec deux molécules de l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose

A 250 µl de la fraction cytosolique de foie nous avons additionné 1.5 ml d'acide phosphorique 1% et 0.5 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 2 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm. La quantité de MDA dans l'échantillon est exprimée en nmol/gramme de tissu.

C. Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du GSH est réalisé selon la méthode colorimétrique d'Ellman (1959). Son principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Les concentrations sont exprimées en nmol/gramme d'organe.

A 0.5 ml de la fraction cytosolique du foie nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 10% puis centrifugé à 2000 tours/min pendant 5 minutes. Ensuite, à 1.8 ml du tampon phosphate 0.1 M, PH :8 nous avons additionné 0.2 ml de surnageant et 0.1 ml du réactif d'Ellman (DTNB) 0.1M.

La lecture de la densité optique est effectuée après 5 minutes à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 10%.

MATERIELS ET METHODES

D. Evaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence du GPx. La densité optique a été mesurée à 412 nm et l'activité de l'enzyme GPx a été exprimée en $\mu\text{molGSH} / \text{mg protéine}$.

***RESULTATS ET
DISCUSSION***

Résultats et discussion

Résultats et discussion

I. L'étude ethnobotanique

I.1 Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques chez les patients diabétiques et cancéreux selon le sexe, l'âge, et le niveau d'instruction

I.1.1 La fréquence d'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques et cancéreux

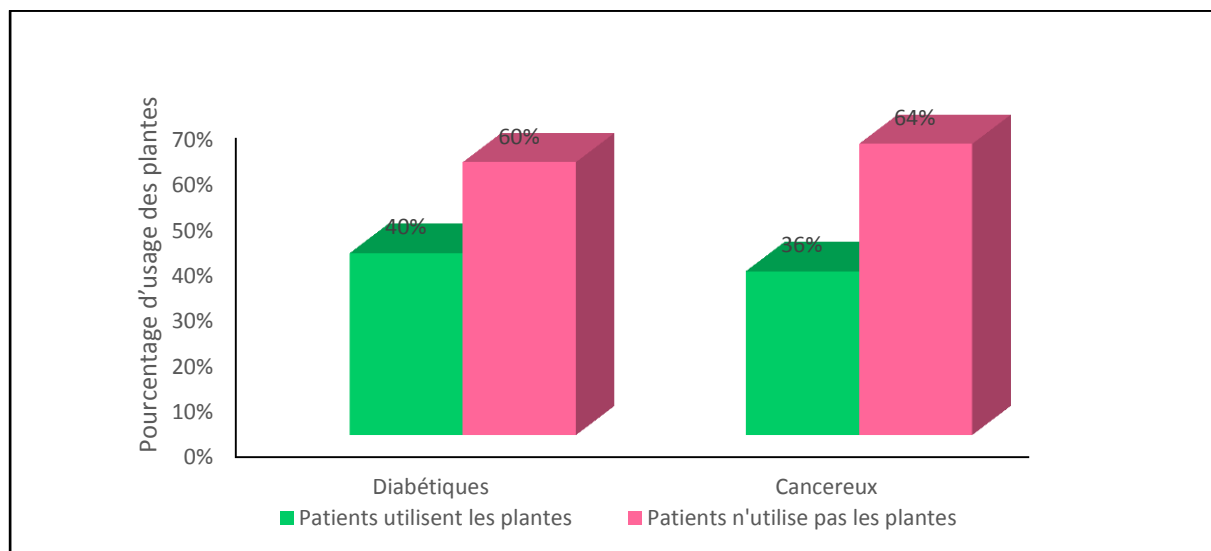


Figure 25 : Fréquence d'usage des plantes médicinales par les patients diabétiques et cancéreux

Les résultats indiquent que 40% des patients diabétiques ont recours aux plantes médicinales dans une proportion plus élevée que les patients atteints de cancer (36%). Par contre, le pourcentage des patients cancéreux n'ayant pas recours aux plantes médicinales (64%) est plus élevée que ceux des patients diabétiques (60%). Ces résultats correspondent à ceux rapportés par (Mehrzy *et al.*, 2021) dans une recherche portant sur l'utilisation des plantes médicinales chez les patients diabétiques.

D'autre part, une étude menée par (Ludidi *et al.*, 2019) a révélé que le taux de non-utilisation des plantes médicinales chez les patients atteints de cancer est élevé. Cela s'explique par le fait que le traitement du cancer peut nécessiter des médicaments spécifiques qui peuvent interagir avec les substances présentes dans les plantes médicinales. Par conséquent, une approche plus prudente et une surveillance médicale étroite sont nécessaires.

Résultats et discussion

I.1.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le sexe chez les patients diabétiques et cancéreux

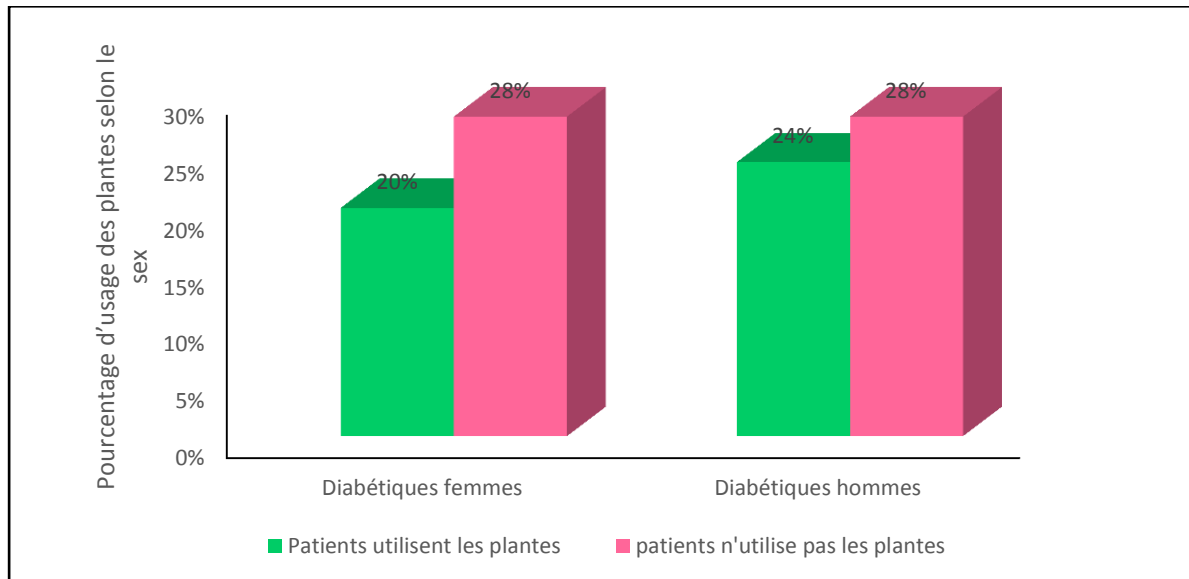


Figure 26 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques selon le sexe

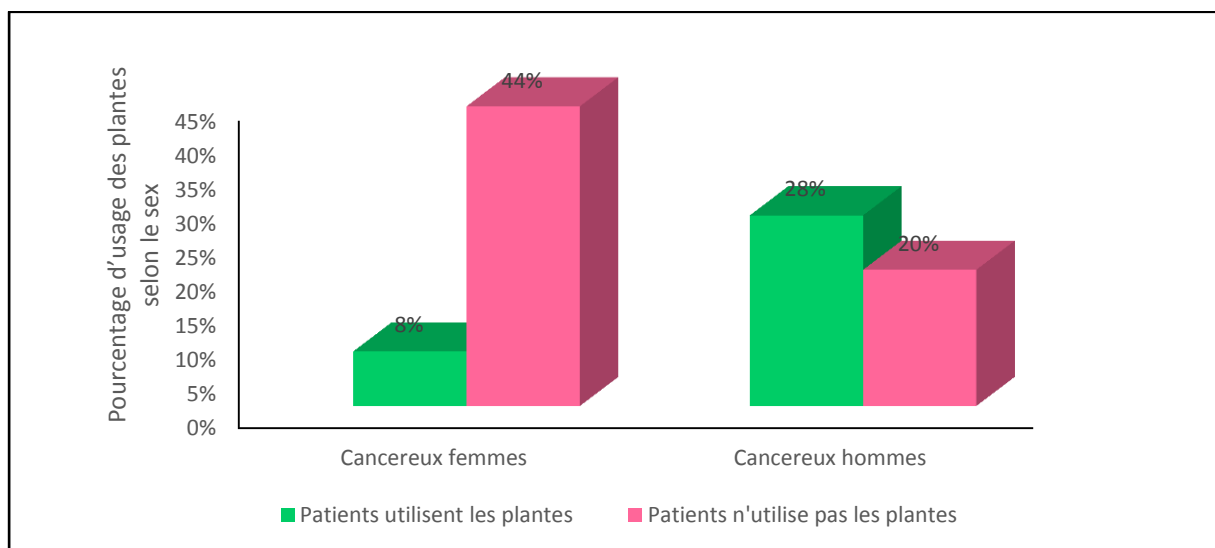


Figure 27 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon le sexe

Les résultats indiquent une prévalence plus élevée d'utilisation des plantes médicinales chez les hommes que chez les femmes pour le traitement du diabète et de cancer. Ces résultats sont à l'opposé de ce qui a été trouvé dans l'étude de (Mauda *et al.*, 2021). En effet, les hommes diabétiques présentent un taux estimé à (24%) et les hommes cancéreux

Résultats et discussion

(28%), Tandis que chez les femmes, ce taux est de (20%) pour les diabétiques et (8%) pour les cancéreux. Selon certaines recherches, il est suggéré que les femmes ont tendance à avoir une compréhension plus approfondie des plantes médicinales que les hommes, à divers niveaux (Torres-Avilez *et al.*, 2016).

I.1.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le niveau d'instruction chez les patients diabétiques et cancéreux

A) La phytothérapie et le niveau d'instruction chez les patients diabétiques

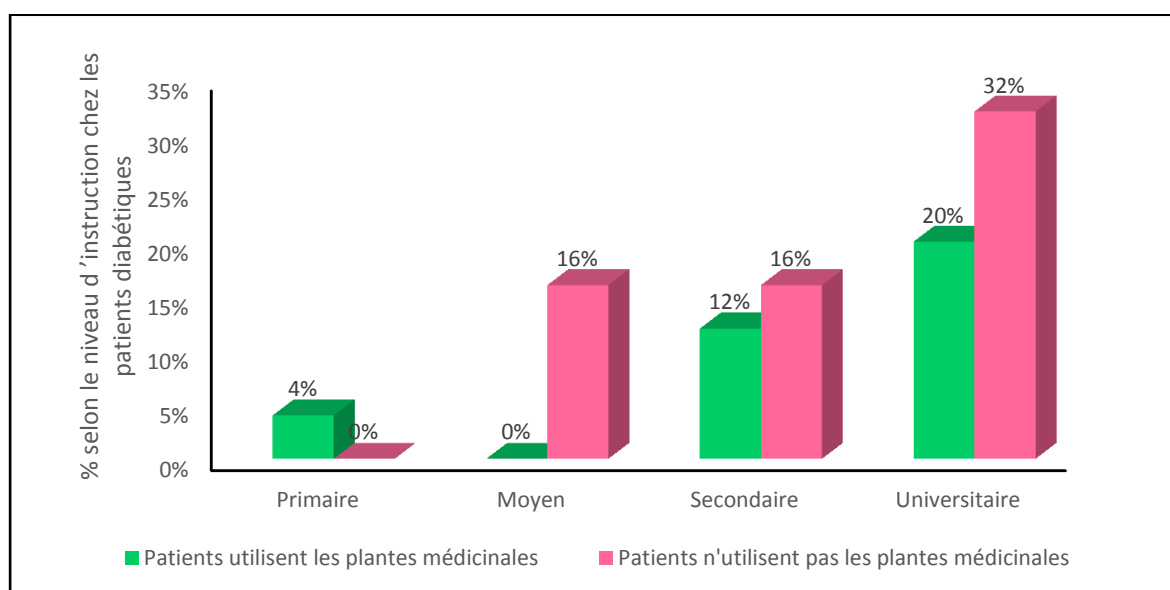


Figure 28 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon le niveau d'instruction.

Nos résultats révèlent une disparité dans l'utilisation des plantes médicinales parmi les patients diabétiques, selon leur niveau d'éducation. Nous avons observé que le pourcentage de patients universitaires, du secondaire et du moyen ne recourant pas aux plantes médicinales est plus élevé que celui des utilisateurs parmi ces trois catégories. Plus précisément, ce pourcentage est de 20 % par rapport à seulement 32 % chez les universitaires, de 12 % par rapport à 16 % chez les patients du secondaire, et de 0 % par rapport à 16 % chez les patients du niveau moyen. En revanche, 4 % des patients diabétiques de niveau primaire ont été identifiés comme utilisant des plantes médicinales. Ces constatations divergent de celles rapportées dans une étude antérieure de (Errajraji *et al.* , 2010).

Les résultats de Errajraji et ses collaborateurs indiquent que les diabétiques ayant un niveau d'instruction plus élevé, en particulier ceux de niveau universitaire, ont tendance à

Résultats et discussion

moins recourir aux plantes médicinales pour traiter leur diabète, comparé aux patients analphabètes ou ayant un niveau d'instruction plus faible.

Dans une étude de (Ogbera *et al.*, 2010 ; Ghourri *et al.*, 2013), il a été constaté que la plupart des patients diabétiques qui utilisent des plantes médicinales sont des analphabètes un niveau primaire.

B) La phytothérapie et le niveau d'instruction chez les patients cancéreux

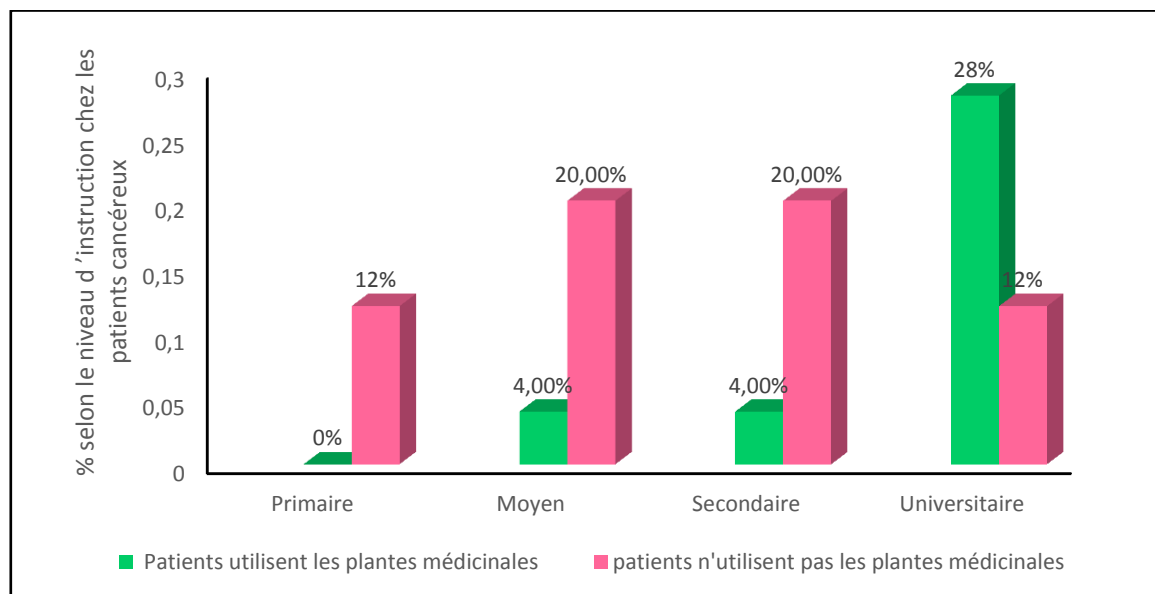


Figure 29: Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon le niveau d'instruction.

Concernant les patients atteints de cancer, nous avons noté une disparité dans l'utilisation des plantes médicinales en fonction du niveau d'éducation. Le pourcentage le plus élevé de patients consommant des plantes médicinales a été observé chez les universitaires, estimé à 28 %, tandis que le pourcentage le plus bas a été constaté chez les catégories moyenne et secondaire, avec des chiffres identiques de 4 %. En outre, 20 % des patients de ces deux catégories n'utilisent pas de plantes médicinales. Il est à noter qu'aucun patient de niveau primaire n'a été identifié comme utilisateur de plantes médicinales, tandis que 12 % ont été classés comme tels. Ces résultats sont en concordance avec ceux de l'étude de (Hadjadj *et al.*, 2020).

Résultats et discussion

I.1.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon la catégorie chez les patients diabétiques et cancéreux

A) Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux

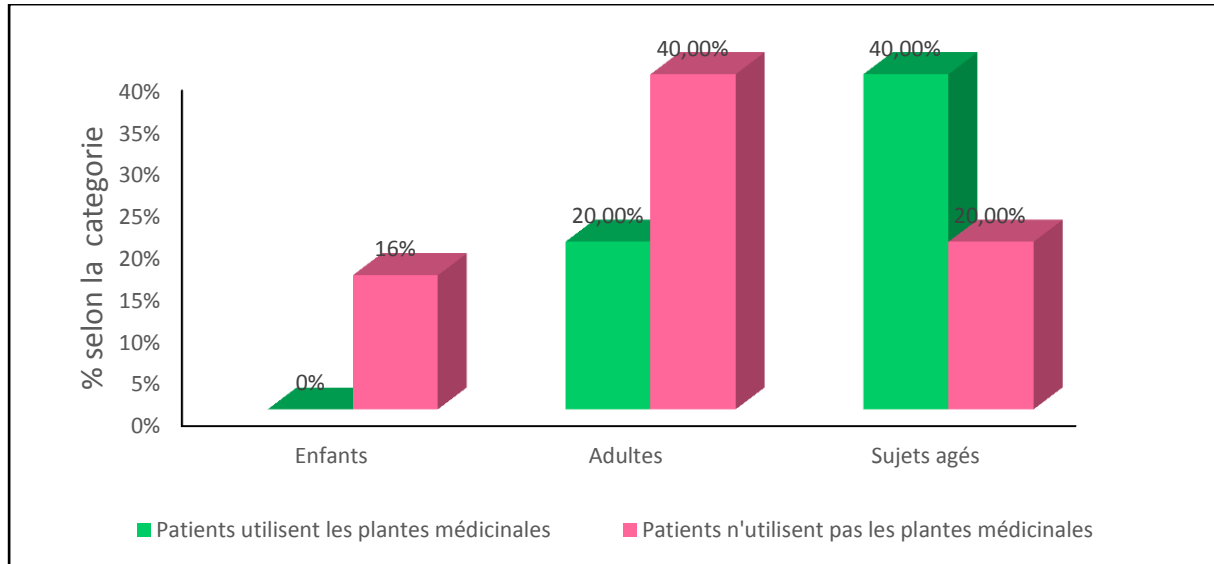


Figure 30 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon la catégorie.

Les résultats de cette étude statistique ont indiqué que parmi les patients cancéreux, les personnes âgées représentaient le groupe le plus important utilisant des plantes médicinales, avec un pourcentage de (40%). En revanche, seulement (20%) des patients âgés ne recourent pas à ces plantes. Chez les adultes, le recours aux plantes médicinales est de (20%), tandis que les enfants semblent ne pas les utiliser du tout, avec un taux de (16%), ces résultats sont similaires à ceux obtenus par (**Ruscin et al ., 2021**).

Selon certaines études, il est suggéré que les personnes âgées atteintes de cancer sont la catégorie qui utilise le plus les plantes médicinales, suivies des adultes, tandis que leur usage est plus restreint chez les enfants. Cependant, une supervision médicale est recommandée pour toute utilisation de phytothérapie, quel que soit l'âge (**Affret ,2017**).

Résultats et discussion

B) Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques

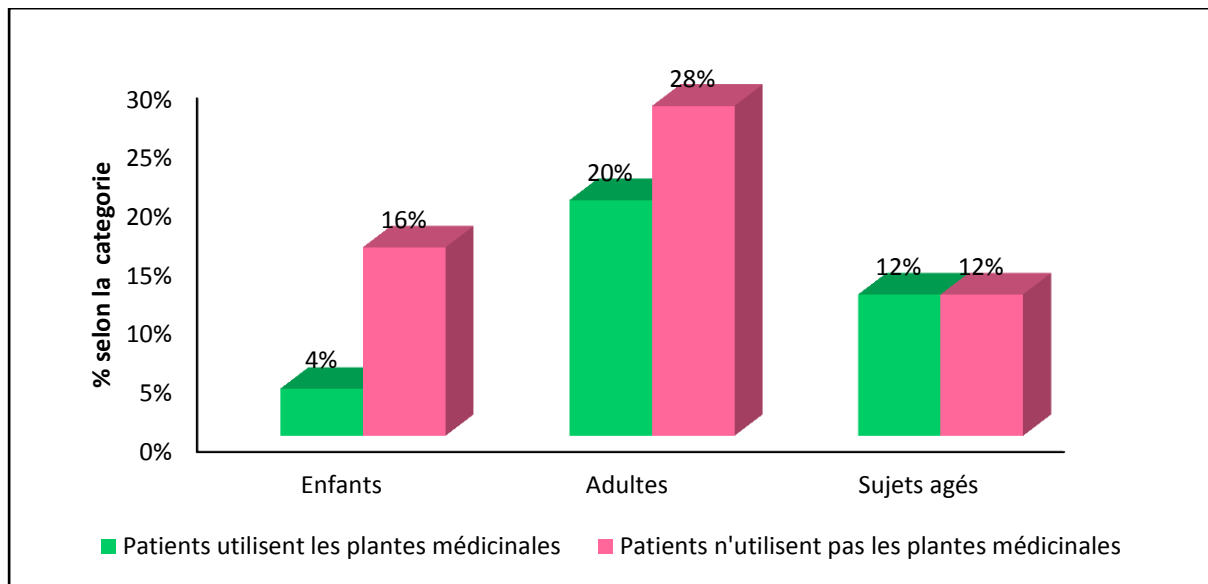


Figure 31 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques selon la catégorie.

Les résultats obtenus de cette étude statistique ont montré que les adultes diabétiques utilisent d'avantage les plantes médicinales, avec (20%) d'entre eux qui en font usage, tandis que (28%) ne les utilisent pas du tout. Chez le sujet âgé (12%) des patients ont recours à la médecine traditionnelle plus que les enfants qui représentent seulement (4%), ces résultats sont à l'opposé de ce qui a été trouvé dans l'étude de (**Dehmani et al ., 2015**) leur résultats suggèrent que les patients diabétiques plus âgés sont plus enclins à utiliser des plantes médicinales comme moyen de gestion de leur maladie.

Résultats et discussion

I.2 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon les traitements médicamenteux

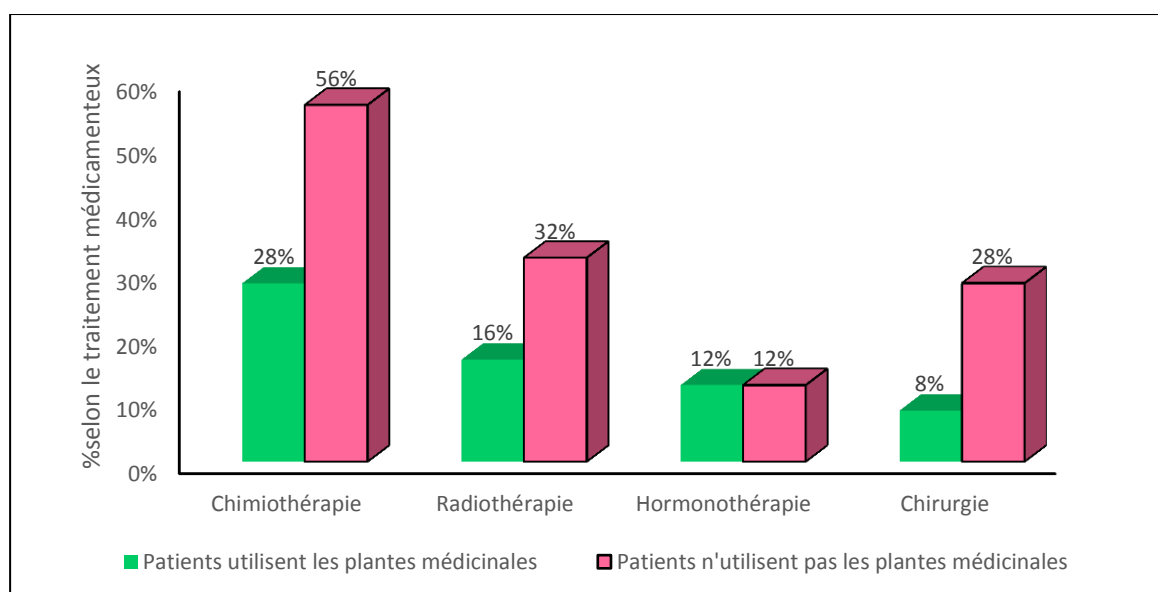


Figure 32 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les patients cancéreux selon le traitement médicamenteux.

Parmi les types de traitement de cancer qui ont été étudiés, la chimiothérapie est la plus grande catégorie avec un pourcentage de (28%) des patients qui utilisent les plantes médicinales et (56%) d'entre eux n'utilisent pas de plantes médicinales. Nos résultats sont en accord avec l'enquête réalisée dans la région Rhône-Alpes en 2009 auprès de 291 patients sous chimiothérapie a révélé que 39,8% d'entre eux utilisaient des médecines complémentaires, avec la phytothérapie en deuxième position (**Bougeard, 2019**).

D'autre part, nous avons constaté une diminution de l'utilisation des plantes médicinales chez les patients suivant une radiothérapie, avec un pourcentage de 16 %, tandis que 32% des patients ne les utilisent pas du tout.

Les études ethnobotaniques réalisées en Algérie et en France montrent que l'utilisation des plantes médicinales est courante chez les patients atteints de cancer, surtout parmi ceux qui suivent une radiothérapie. La phytothérapie est particulièrement utilisée pour atténuer les effets indésirables des traitements de radiothérapie, amplifier leur efficacité, et contribuer à diminuer la toxicité de l'environnement (**Bechiri et al., 2021**).

Dans nos résultats antérieurs, nous observons que 12 % des patients utilisent des plantes médicinales pendant leur hormonothérapie, alors que le même pourcentage de patients n'en utilise pas. (**Allouche, 2024**) suggère que certaines plantes comme le trèfle rouge sont à éviter

Résultats et discussion

pendant l'hormonothérapie car elles agissent comme des phytoestrogènes et peuvent ne pas convenir aux personnes ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants.

Dans la figure (32), il est indiqué que 8 % des patients ayant subi une chirurgie utilisent des plantes médicinales. Une enquête menée en France a révélé qu'environ 20% des patients interrogés en consultation d'anesthésie déclaraient prendre au moins un produit à base de plantes (Martin, 2017).

I.3 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon le type de pathologie chez les diabétiques et les cancéreux

A) La phytothérapie et les types chez les patients diabétiques

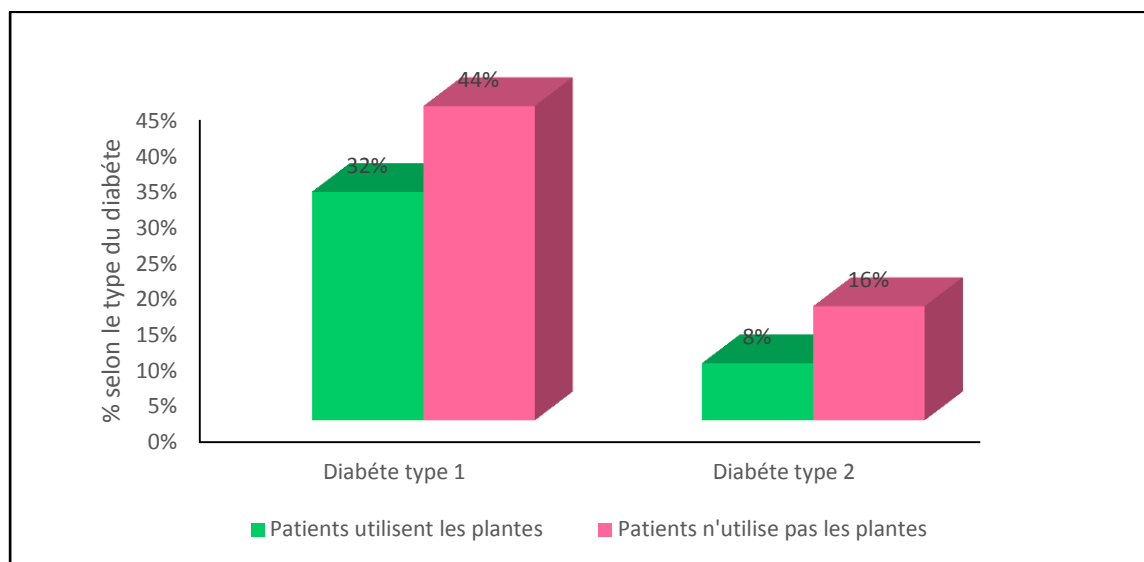


Figure 33 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon les types.

Les conclusions de cette étude démontrent une disparité entre l'usage des plantes médicinales parmi les diabétiques de type 1 et de type 2. En effet, le pourcentage de non-utilisateurs de phytothérapie s'avère plus élevé chez les diabétiques de type 1, s'élevant à 44%, par rapport à ceux qui en font usage, chiffré à 32%. De même, parmi les diabétiques de type 2, un pourcentage de 16% ne recourt pas à la phytothérapie, tandis que 8% en sont dépourvus. Par ailleurs, une autre étude souligne une prévalence plus marquée de l'usage des plantes médicinales chez les patients diabétiques de type 2. Parmi les espèces les plus couramment employées figurent le fenugrec, l'olivier et la sauge (Madhbouh et al., 2021).

Résultats et discussion

B) La phytothérapie chez les patients atteints de différents types de cancer

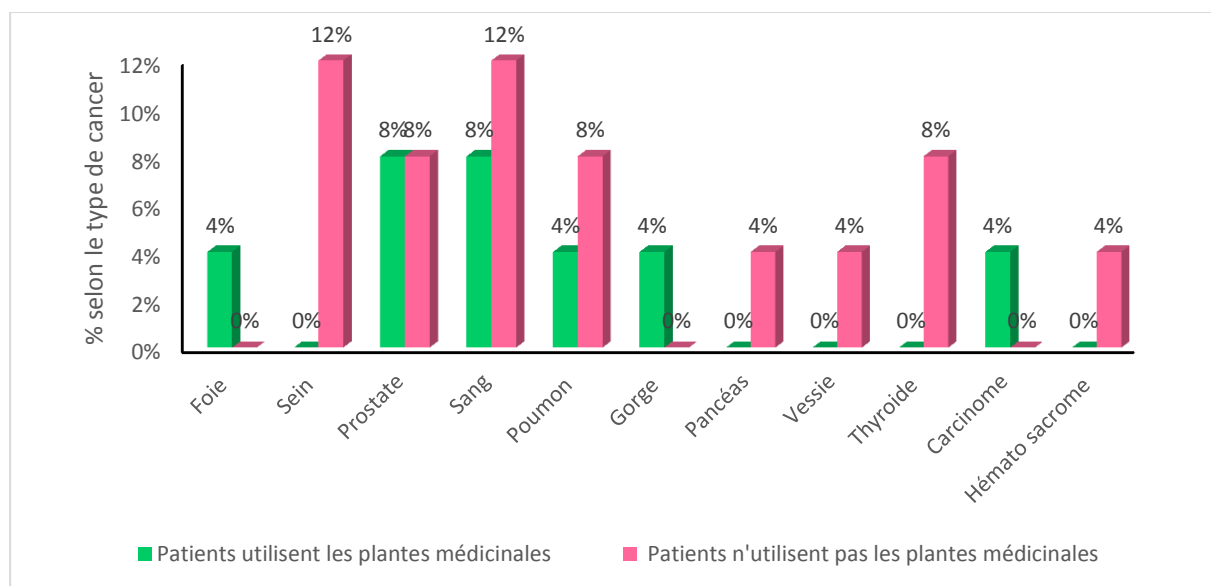


Figure 34 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon les types.

Parmi les 11 types de cancer examinés, le cancer du sang prédomine, comptant pour 20 % du total des cas. Parmi ces patients, 12 % n'utilisent pas de plantes médicinales, tandis que 8 % y ont recours. Par ailleurs, nous avons observé une utilisation répandue des plantes médicinales chez les patients atteints de certains types de cancer tels que ceux de la prostate, du foie, du poumon, de la gorge et du carcinome. En revanche, les patients souffrant de cancers comme celui du sein, du pancréas, de la vessie, de la thyroïde et de l'hémato-sarcome ne font aucun usage de plantes médicinales.

Ces observations s'expliquent par les recherches récentes qui se concentrent sur la compréhension des effets préventifs et anticancéreux spécifiques des différentes plantes médicinales, notamment sur les organes tels que le foie et les reins. Cette connaissance peut être bénéfique pour les patients affectés par ces types de cancer.

I.4 La fréquence d'usage des plantes médicinales selon l'âge chez les diabétiques et les cancéreux

Résultats et discussion

A) La phytothérapie et l'âge chez les patients diabétiques

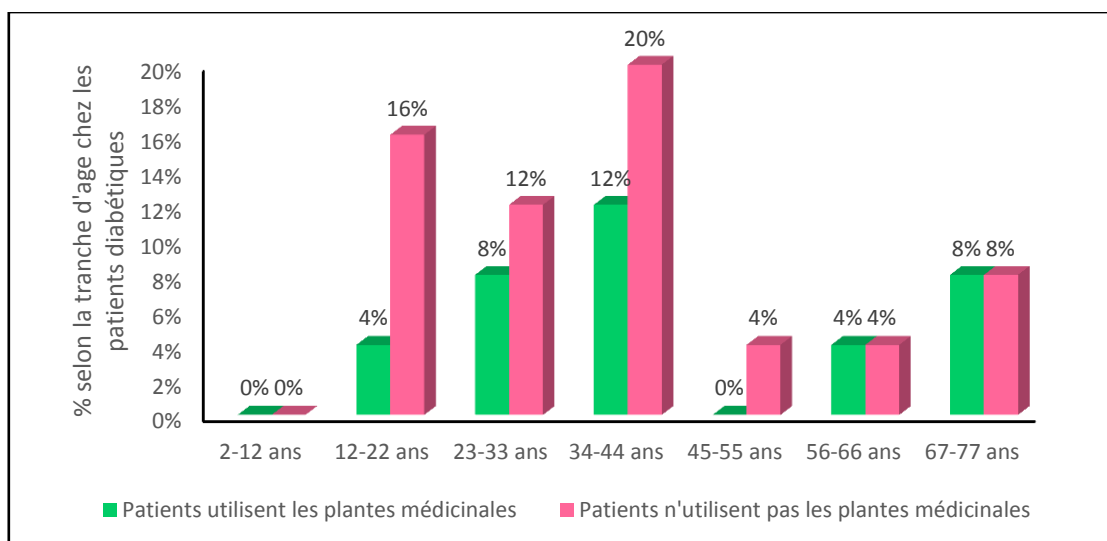


Figure 35 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les diabétiques selon l'âge.

Les données présentées dans la figure révèlent que le groupe d'âge le plus prévalent utilisant des plantes médicinales est celui des individus âgés de 34 à 44 ans, avec un taux de 12 %. En revanche, la tranche d'âge des 2-12 ans et celle des 45-55 ans présentent les pourcentages les plus bas d'utilisation de plantes. Ces constatations sont cohérentes avec les conclusions de l'étude de référence de (Baroudi *et al.*, 2022).

B) La phytothérapie et l'âge chez les patients cancéreux

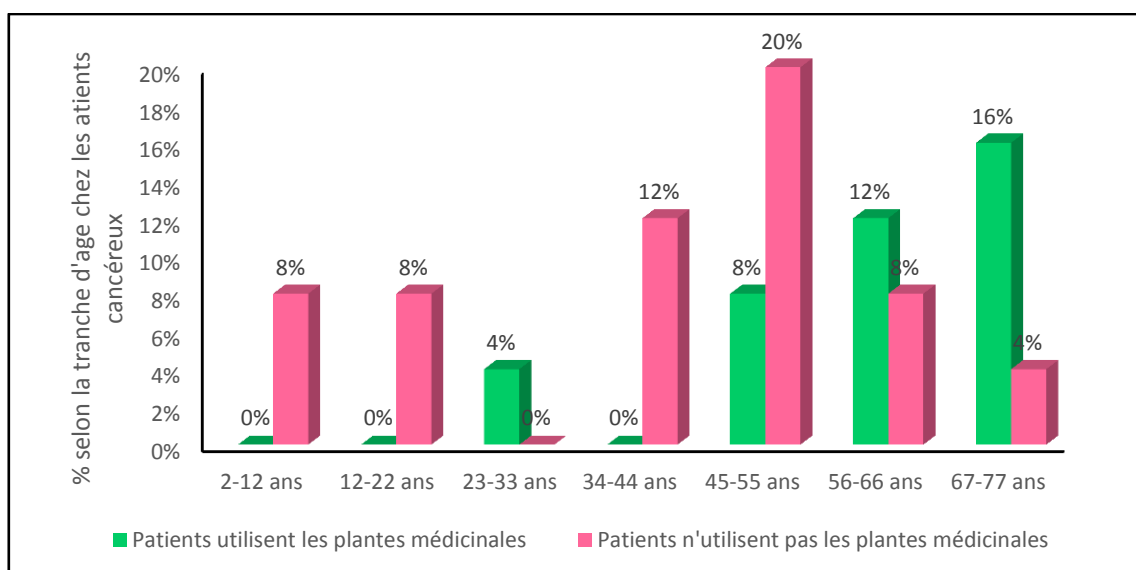


Figure 36 : Répartition de l'usage des plantes médicinales chez les cancéreux selon l'âge.

Résultats et discussion

Les résultats statistiques concernant l'usage des plantes médicinales parmi les patients atteints de cancer révèlent que la tranche d'âge la plus active dans leur consommation se situe entre 67 et 77 ans. En revanche, le pourcentage le plus élevé de patients ne recourant pas à ces plantes se trouve dans la tranche d'âge de 45 à 55 ans. Ces conclusions corroborent les découvertes de l'étude menée par (**Hadjadj *et al.*, 2020**), soulignant une utilisation thérapeutique plus élevée des plantes chez les patients âgés de 51 à 60 ans et de 61 à 70 ans.

I.5 Les Herboristes

Notre étude a englobé 18 herboristes opérant dans diverses localités telles que Constantine, Nouvelle Ville, Ain Smara, El Kheroub, Zouaghi, Djbel el Wehche, Ziadia, entre autres. Les clients de ces herboristes proviennent de diverses strates sociales, avec une nette prédominance de la clientèle féminine.

I.5.1 Le niveau d'instruction des herboristes

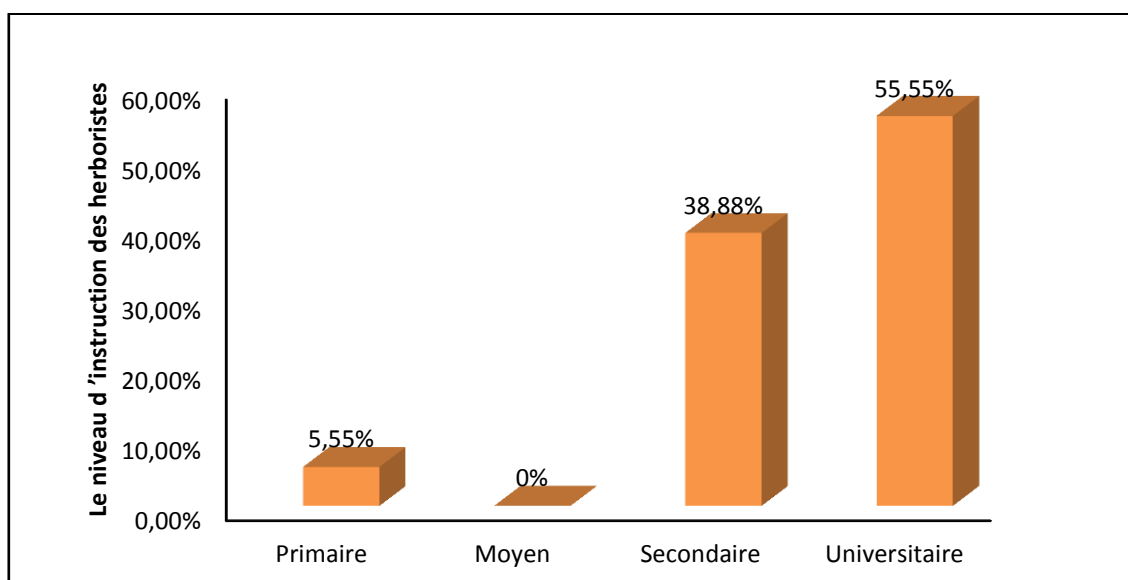


Figure 37 : Répartition des herboristes selon le niveau d'instruction

La figure (37) présente la distribution des herboristes en fonction de leur niveau d'éducation. Les données révèlent que la majorité des herboristes ont atteint un niveau universitaire (55,55 %), suivis par ceux ayant obtenu un diplôme d'étude secondaire (38,88 %). Seuls 5,55 % des herboristes ont un niveau d'instruction primaire, tandis qu'aucun d'entre eux n'a déclaré avoir un niveau d'étude moyen (0 %).

Résultats et discussion

I.5.2 Classement des plantes médicinales les plus demandées et utilisées par les diabétiques et les cancéreux conseillés par les herboristes

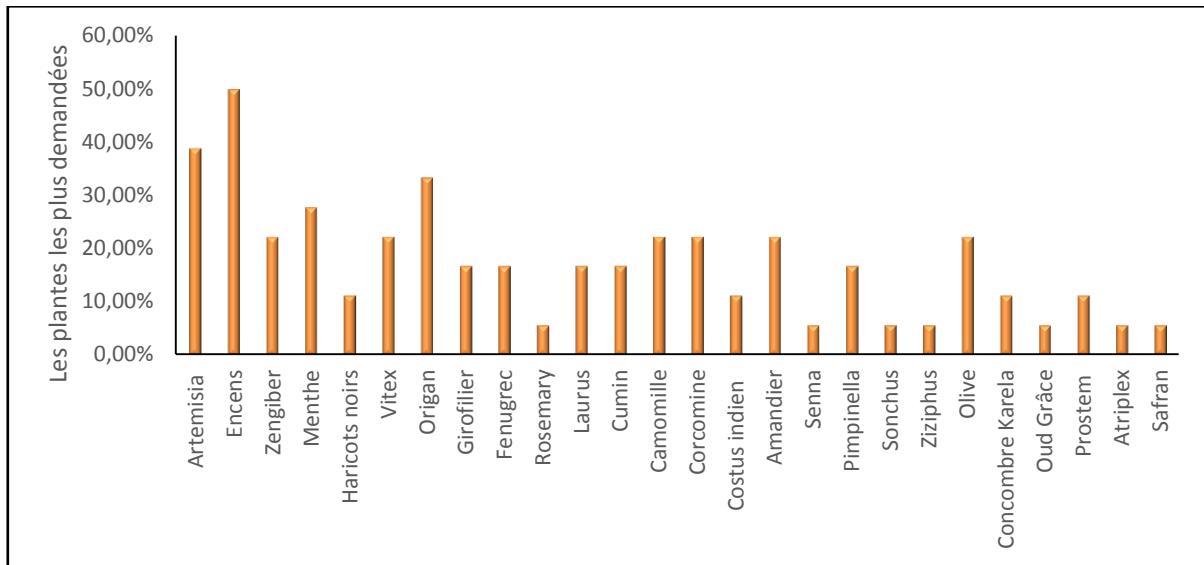


Figure 38 : Répartition des plantes utilisées dans le traitement de cancer et de diabète.

Dans le cadre de notre étude, les herboristes ont manifesté une préférence marquée pour certaines plantes. En tête de liste, l'encens domine avec un taux de demande de 50 %, suivi de près par l'artémisia à 40 %. Ensuite, l'origan atteint un taux de 35 %, suivi par le gingembre, le vitex, la camomille, le curcuma, l'amandier et l'olivier, chacun présentant un taux de demande de 20 %. En revanche, d'autres plantes telles que le romarin, le séné et le safran sont sollicitées de manière marginale.

Résultats et discussion

A) Les plantes anticancéreuses

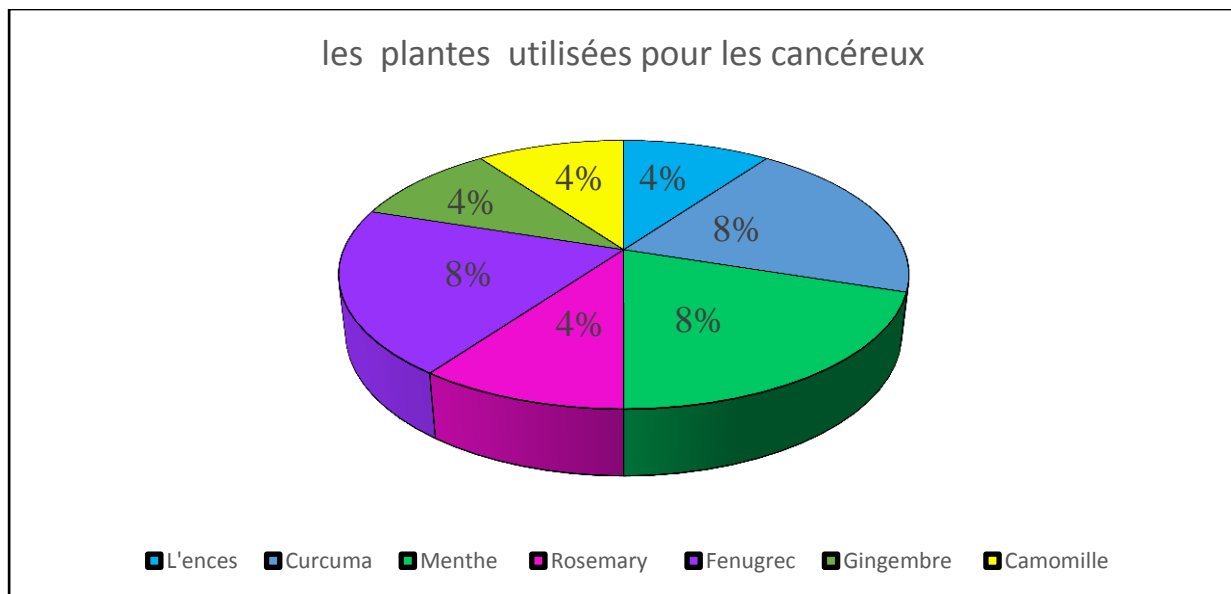


Figure 39 : Répartition des plantes utilisées dans le traitement de cancer.

Parmi les espèces végétales les plus demandées pour le traitement du cancer, sont le fenugrec, le curcuma et la menthe, chacun représentant (8 %). Ensuite, on retrouve l'encens, le romarin, le gingembre et la camomille, chacun représentant (4 %).

Les plantes les plus utilisées par les patients atteints de cancer comprennent le curcuma, longa L., l'*Allium sativum* L., le *Berberis vulgaris* L., l'*Annona muricata* L., et l'*Ephedra* sp. Ces plantes sont largement utilisées pour leurs propriétés bénéfiques dans le traitement du cancer. Par exemple, le curcuma est connu pour ses effets anti-oxydants et anti-inflammatoires, tandis que l'ail est utilisé pour ses propriétés anticancéreuses (**Mathieu *et al* ., 2023**)

Résultats et discussion

B) Les plantes antidiabétiques

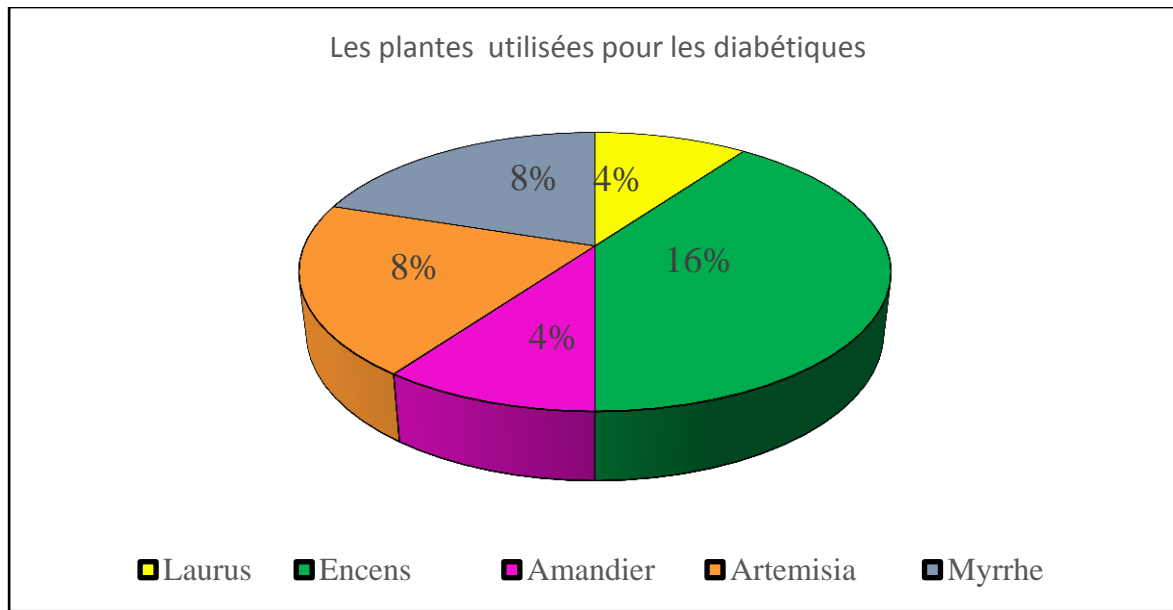


Figure 40 : Répartition des plantes utilisées dans le traitement du diabète.

La répartition des plantes employées par les patients diabétiques est illustrée dans la figure. Les résultats révèlent que 16 % des patients utilisent de l'encens, 8 % optent pour la myrrhe et l'artémisia, tandis que 4 % recourent au laurier et à l'amandier. Dans une étude antérieure menée par (**Errajaji et al ., 2010**) il a été constaté que 52 % des patients diabétiques faisaient usage de plantes médicinales pour réguler leur glycémie. Parmi les espèces les plus fréquemment employées figuraient *Trigonella foenum*, *Artemisia abrotanum*, *Euphorbia resinifera*, *Salvia officinalis* et *Nigella sativa*.

Résultats et discussion

II.1 L'influence de l'administration de l'extrait *Olea europaea* .L de la plante et le Celebrex sur les paramètres du stress oxydatif

II.1.1 Variation du taux d'MDA au niveau du tissu cérébral et testiculaire

Le malondialdéhyde (MDA) est un bio-marqueur couramment utilisée pour estimer la peroxydation lipidique (**Chellouai et al ., 2019**) notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA (**Degachi et al ., 2017**).

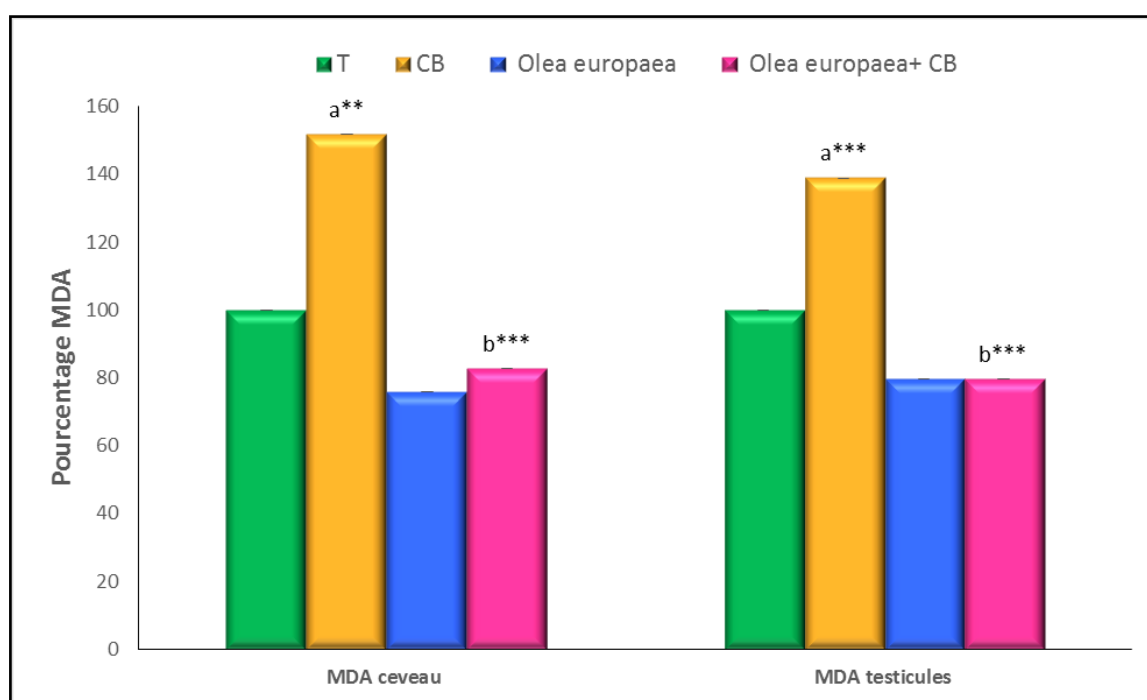


Figure 41: L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* (150 mg/kg) sur le taux d'MDA dans le cerveau et ²²les testicules chez des rats traités par CB (100mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n= 3) : * p <0.05, * *: p <0.01 ***p < 0.001 et ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe CB

Dans notre étude, où le pourcentage d'MDA a été mesuré sur la fraction cytosolique du tissu cérébral et testiculaire, nous avons remarqué la présence d'une cytotoxicité associée à une peroxydation lipidique dans ces deux organes chez les rats traités par le Celebrex.

Les résultats des marqueurs du statut oxydatif figure (41) ont montré une augmentation significative du pourcentage de l'MDA dans les tissus cérébraux (**150%**) et testiculaires (**140%**) chez les rats traités par le Celebrex par rapport au groupe témoin. Ces

Résultats et discussion

résultats sont en accord avec plusieurs études antérieures qui ont montré l'augmentation du taux de l'MDA dans les tissus testiculaires associés au traitement du Celebrex (**kale et al ., 2018**) .

Le célécoxib (Celebrex) peut induire une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules, ce qui peut entraîner une cytotoxicité et une apoptose (**Hebatallah et al ., 2014**).

Stockfleth et son équipe ont également découvert que le célécoxib peut interférer avec la voie respiratoire mitochondriale des cellules, favorisant ainsi une production accrue de ROS, ce qui peut entraîner des effets cytotoxiques, y compris dans les testicules. Cette augmentation de la production de ROS peut perturber l'équilibre redox des cellules testiculaires, entraînant des dommages cellulaires et une cytotoxicité (**Stockfleth et al., 2021**).

D'autre part des études réalisées par (**Nozuhur et al., 2018**), ont confirmé que l'administration du Celebrex peut augmenter les niveaux d'MDA dans les tissus cérébrales par Inhibition de la respiration mitochondriale en particulier au niveau des complexes I et III de la chaîne de transport des électrons entraînant une production excessive de superoxyde comme sous-produit, cela active les caspases et conduit à l'apoptose des cellules cérébrales .

Les résultats obtenus dans notre étude, indiquent que la co-administration de l'extrait *n*-butanol d'*olea europaea* de la plante a permis une diminution notable du taux d'MDA dans la fraction cytosolique de chacun de ces organes (**80%**) (Testicules et cerveau).

La peroxydation lipidique est initiée par l'attaque de radicaux libres, en particulier le radical hydroxyle (OH•), sur les acides gras polyinsaturés (AGPI) présents dans les membranes cellulaires. Le radical hydroxyle arrache un hydrogène à un carbone d'un AGPI, formant ainsi un radical lipidique (L•) Ce radical lipidique réagit rapidement avec l'oxygène moléculaire pour former un radical peroxyde (LOO•). Ce radical peroxyde peut alors arracher un hydrogène à un autre AGPI voisin, propageant ainsi la réaction en chaîne de peroxydation lipidique ce qui provoque des dommages au niveau cellulaire et une augmentation du pourcentage de MDA dans les tissus (**Garait, 2006**).

De nombreuses études ont démontré que l'administration d'un extrait des feuilles d'olive a permis de réduire significativement le stress oxydatif induit par des médicaments.

Résultats et discussion

En effets, l'oleuropéine et ses dérivés l'hydroxytyrosol et le tyrosol ont montré un pouvoir anti radicalaire important. Ils sont capables de piéger les ERO et les espèces réactives de l'azote ce qui permet la protection d'ADN contre les lésions (**Evreux *et al.*, 2007**).

Les flavonoïdes exercent leur activité antioxydante via leur groupe hydroxyle, ce qui leur permet de piéger des radicaux libres et d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Ce qui leur confère la capacité de neutraliser les effets néfastes des radicaux libres et de protéger les cellules contre les dommages oxydatifs, notamment en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes (**Thériault, 2006**).

II.1.2 L'évaluation du taux du GSH et de l'activité du GPx au niveau du tissu cérébral et testiculaire

Le glutathion réduit (GSH) est la forme active et non oxydée du glutathion, un puissant antioxydant présent dans toutes les cellules de l'organisme. Sa structure est un tripeptide composé de trois acides aminés (la cystéine, la glutamine et la glycine) (**Abbas K *et al.*, 2017**). Le glutathion réduit joue un rôle crucial dans la neutralisation des radicaux libres et d'autres espèces réactives de l'oxygène (ROS), agissant comme un défenseur contre le stress oxydatif. Il agit comme un cofacteur pour plusieurs enzymes notamment la glutathion peroxydase GPx (**Luis, 2017**).

Résultats et discussion

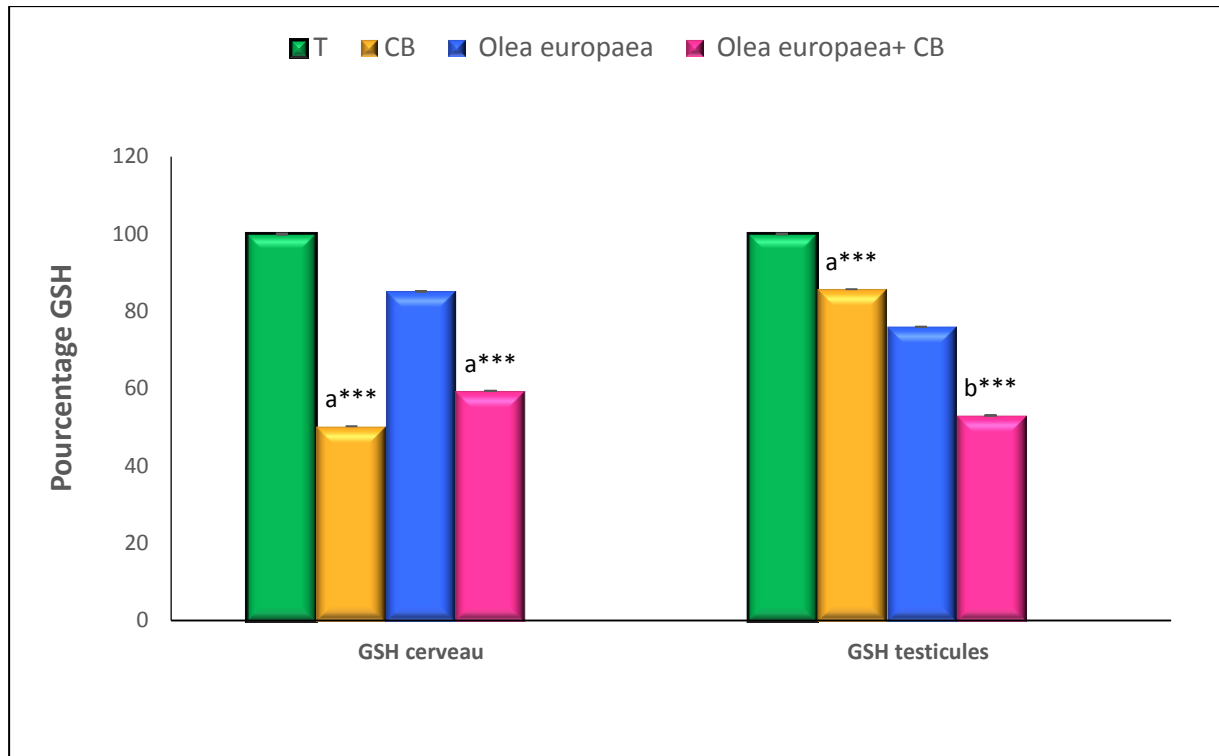


Figure 42 : L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L (150 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GSH dans le cerveau et les testicules chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n= 3) * : $p < 0.05$ et ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe Celebrex.

L'administration du Celebrex pendant 21 jours à des rats males Albinos Wistar, a engendré une diminution significative du taux du GSH testiculaire (**90%**) par rapport à celui enregistré chez les témoins sains (**110%**). La même chose pour les tissus cérébraux, le Celebrex a provoqué une réduction du taux du GSH.

La plupart des résultats issus de notre étude sont similaires aux résultats des études précédentes notant le travail de Frampton et son équipe, qui ont découvert que l'administration du Celebrex peut être associée à une neurotoxicité due à une diminution du GSH dans le tissu cérébral (**Frampton et al., 2007**).

Par contre Sarbishegi et son équipe pensent que le traitement par le Celebrex peut améliorer efficacement le système de défense antioxydant et ces résultats suggèrent que le Celebrex joue un rôle neuroprotecteur par inhibition la neuro-inflammation (**Sarbishegi et al., 2019**).

Résultats et discussion

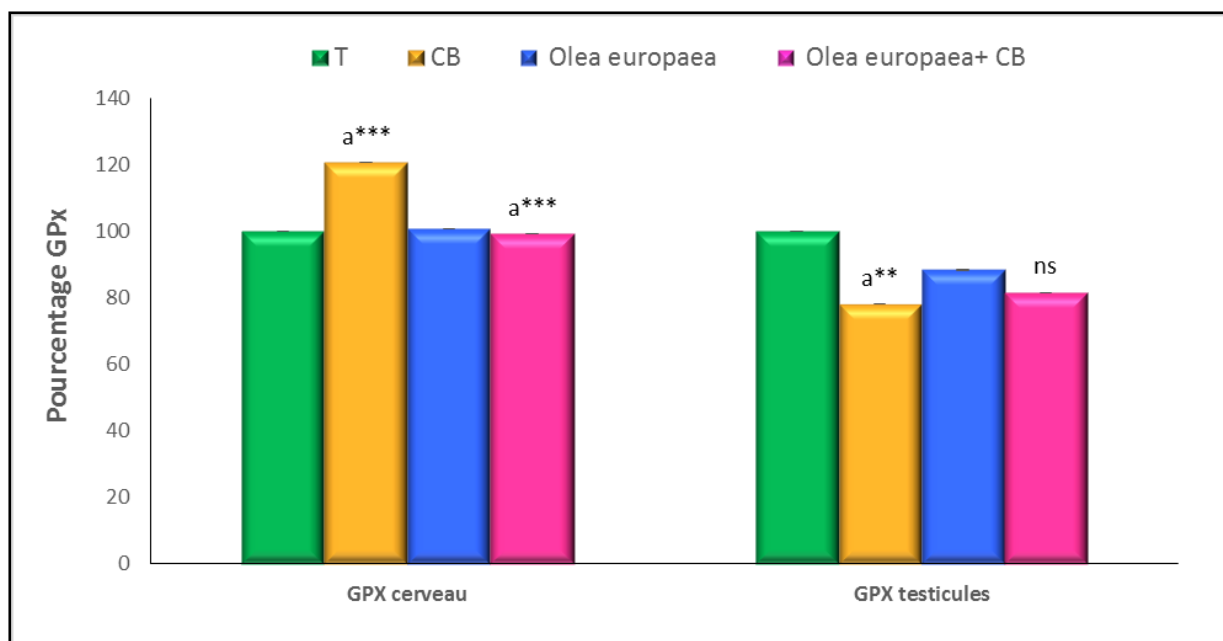


Figure 43 : L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L (150 mg/kg) sur l'activité de l'enzyme GPX dans le cerveau et les testicules chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n= 3) * : $p < 0.05$ et ns : non significative. a : Groupe comparé au groupe témoin. b : Groupes comparés au groupe Celebrex.

D'autre part et Dans la présente étude, l'administration du Celebrex à des rats males de la souche Wistar Albinos a provoqué une diminution de l'activité de la GPx (**80%**) par rapport à celui enregistré chez les témoins (**100%**) dans le tissu testiculaire, contraire pour le tissu cérébral on observe une augmentation du taux de la GPx (**120%**) par rapport au témoins.

Des études antérieures ont montré que le stress oxydatif généré par le célécoxib via la production excessive de ROS est un mécanisme clé de sa toxicité, en perturbant l'équilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres. Cela entraîne des altérations biochimiques (**Ben Saad et al., 2017**).

D'après (**Winnall et al., 2018**) , le célécoxib (Celebrex) induit principalement un stress oxydatif accru et une augmentation des espèces réactives de l'oxygène, par la réduction de la concentration de prostaglandine E2 (PGE2) dans le liquide interstitiel testiculaire, ce qui peut affecter la fonction testiculaire.

Les résultats illustrés dans la Figure 42 ont montré par contre que l'administration de l'extrait *n*-butanol d'*olea europaea*.L a permis de découvrir son effet préventif vis-à-vis la

Résultats et discussion

toxicité induite par le Celebrex. Car les feuilles d'Oliver, en particulier, sont une source riche en phénols et contiennent une grande quantité de flavonoïdes naturels (Ouazzani *et al*., 2020), qui possèdent une activité antioxydante prononcée. Les flavonoïdes expriment les propriétés anti-oxydantes par : Le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO), La suppression de la formation des ERO par l'inhibition de quelques enzymes ou par chélation des ions métalliques, impliqués dans leur production et la protection des systèmes de défense antioxydants de l'organisme (Boudiaf, 2006),

III. Les paramètres hématologiques :

L'effet du Celebrex sur les paramètres hématologiques chez les rats est un sujet d'intérêt pour évaluer les effets potentiels du médicament sur la composition et la fonction du sang. Les paramètres hématologiques comprennent une variété de mesures telles que le nombre de globules rouges, le nombre de globules blancs, la concentration d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, etc

1- les basophiles :

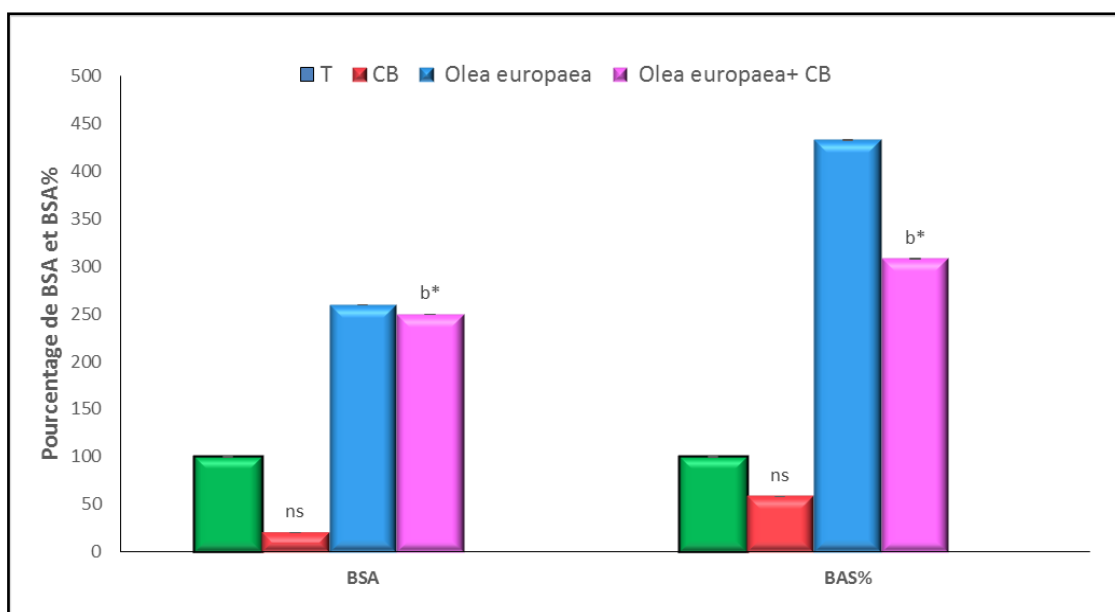


Figure 44 : L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L (150 mg/kg) sur le pourcentage des basophiles chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg) pendant 21 jours.

Le traitement au Celebrex a entraîné une diminution non significative des basophiles de 20 % et du pourcentage de basophiles (BAS%) de (50 %) par rapport au groupe témoin (BSA/BSA% 100 %). En revanche, une augmentation significative a été observée dans le groupe traité avec l'extrait + médicament, avec une augmentation de (250 %) des basophiles

Résultats et discussion

(BAS) et de (300 %) du pourcentage de basophiles (BAS%) par rapport au groupe exposé au toxique.

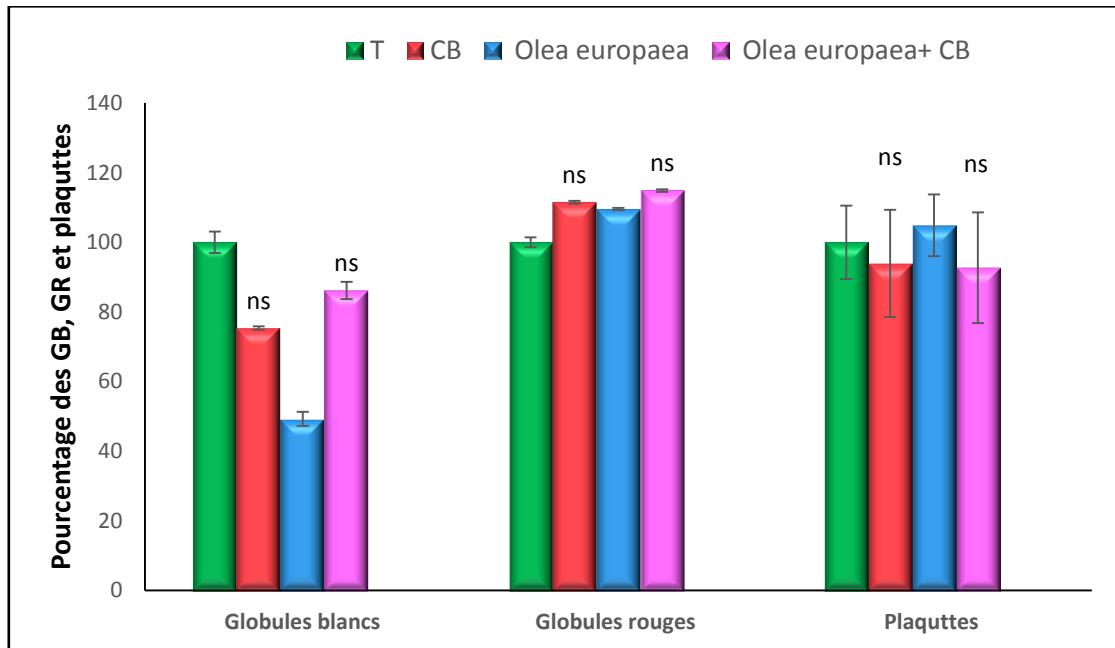


Figure 45 : L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L (150 mg/kg) sur les GB, GR et plaquettes chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg) pendant 21 jours

1-Les globules blancs :

Les données présentées dans la figure ont révélé une diminution non significative du pourcentage de globules blancs dans le groupe exposé au toxique (70 %) par rapport au groupe témoin (100 %), ainsi qu'une augmentation non significative dans le groupe traité avec l'extrait toxique (85 %) par rapport au groupe exposé au toxique.

2 -Les globules rouges :

Les données présentées dans la figure indiquent une augmentation non significative des globules rouge dans le groupe toxique (118%), par rapport au groupe témoin (100%), De même, une augmentation peu marquée mais non significative est observée dans le groupe traité avec l'extrait toxique (120%) par rapport au groupe ayant reçu du Celebrex.

3-Les plaquettes :

Les résultats figurant dans le graphique montrent une diminution non significative de plaquette dans le groupe traité par le Celebrex (85%) par rapport au groupe témoin (98%).

Résultats et discussion

De manière similaire, des pourcentages identiques sont observés dans les groupes exposés à la substance toxique et à l'extrait toxique

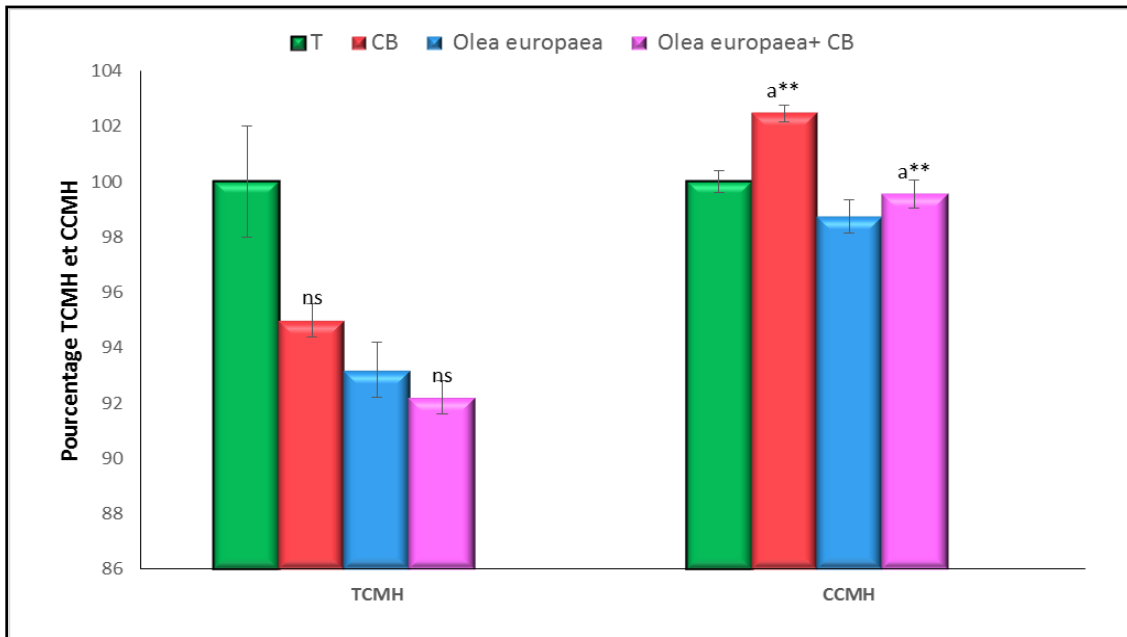


Figure 47: L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* .L (150 mg/kg) sur le pourcentage des TCMH et CCMH chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg) pendant 21 jours

Les données illustrées dans la figure révèlent une diminution non significative de TCMH dans le groupe exposé à la substance toxique (**95%**) par rapport au groupe témoin (**100%**). En revanche, une augmentation non significative de CCMH de groupe toxique (**103%**) par rapport au groupe témoin (**100%**).

Résultats et discussion

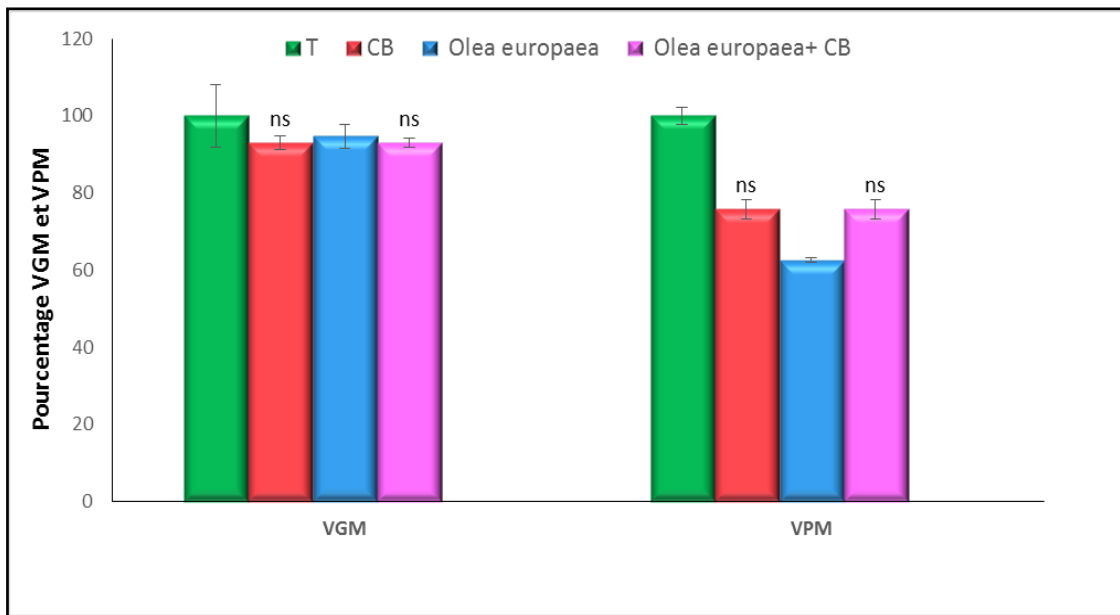


Figure 47: L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* (150 mg/kg) sur le pourcentage des VPM et VGM chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg) pendant 21 jours

Les résultats présentés dans la figure indiquent une baisse non significative de **(75%)** pour le VPM et de **(95%)** pour le VGM dans le groupe toxique par rapport au groupe témoin où ces valeurs étaient de **(100%)**. ainsi, Des taux similaires sont constatés pour le VPM et le VGM dans les groupes exposés à la substance toxique et à l'extrait toxique.

Résultats et discussion

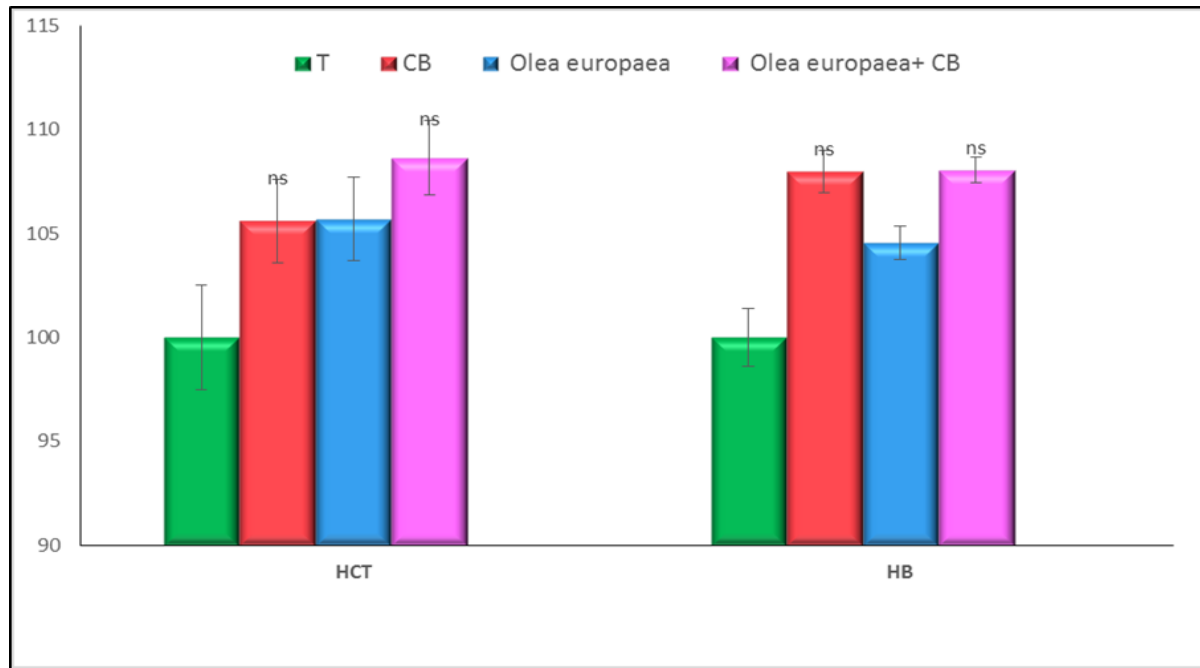


Figure 48: L'effet préventif de l'extrait *n*-butanol d'*Olea europaea* (150 mg/kg) sur le pourcentage d'hémoglobine chez des rats traités par Celebrex (100 mg/kg) pendant 21 jours

Les analyses statistiques montrent une légère augmentation non significative de (**109%**) d'hémoglobine dans le groupe exposé au Celebrex, comparé au groupe témoin où elle était de (**100%**). De manière similaire, des résultats identiques sont observés dans les groupes exposés à la substance toxique et à l'extrait toxique, avec un pourcentage de (**109%**).

Les globules rouges et leur indices (VGM, TCMH, et CCMH) sont parmi les plus utiles indicateurs dans le diagnostic précoce de l'anémie (**Weingand et al., 1996**). D'après l'étude de (**Weill et batteaux ,2003**) a montré que l'anémie inflammatoire n'apparaît qu'après 4 à 5 semaines d'exposition à un agent inflammatoire.

Les résultats obtenus dans notre expérimentation, n'ont pas indiqué l'installation d'une anémie. Cela est probablement dû à la courte durée d'exposition (21 jours) au Celebrex.

Une autre étude qui présente des similitudes avec la nôtre montre que le prétraitement au polyphénol a rétabli les valeurs normales de tous les paramètres hématologique mentionnés notamment les globules rouges, l'hémoglobine, VGM, TCMH et CCMH (**Koriem et al., 2017**). Autres études suggèrent que les composés présents dans l'extrait de feuilles d'olivier pourraient favoriser la production de globules rouges et donc augmenter les niveaux d'hémoglobine dans le sang (**Fagbohunn et al.,2019**) et (**Oladapo et al.,2020**).

*Conclusion
Générale et
perspectives*

Conclusion Générale et perspectives

Conclusion Générale et perspectives

La phytothérapie en Algérie est une pratique ancestrale, similaire à celle de nombreuses autres cultures, qui utilisent les plantes pour traiter divers problèmes de santé. Elle repose sur des connaissances traditionnelles transmises de génération en génération et enrichies par des découvertes scientifiques modernes. Cette discipline implique l'utilisation des plantes médicinales pour prévenir, traiter ou guérir des maladies. Elle peut faire appel à différentes parties des plantes, telles que les feuilles, les fleurs, les racines, les graines et l'écorce.

Dans notre étude ethnobotanique, intégrant une analyse des facteurs de risque potentiels liés au cancer et diabète et examinant l'utilisation des plantes médicinales par les patients, nous avons observé une association possible avec des variables sociodémographiques telles que l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Le Celebrex est l'un des médicaments les plus importants utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation associées à des conditions telles que l'arthrose, mais comme tous les médicaments, il peut présenter des risques de toxicité lorsqu'il est utilisé de manière inappropriée ou sur une période prolongée. Il peut également avoir des effets sur le stress oxydatif, et c'est ce que nous avons atteint dans les résultats de notre expérience qui indiquent l'augmentation du taux de MDA et la diminution de GSH et de l'activité de la GPx dans les tissus cérébraux et testiculaires.

Les plantes médicinales offrent une gamme variée d'effets thérapeutiques en raison de leurs composés chimiques naturels. Dans notre étude ethnobotanique, l'administration de l'extrait n butanol des feuilles d'olivier qui appartient à la famille d'Oleaceae, a montré des résultats positifs et préventifs à cause de son activité anti oxydante qui a ajusté le pourcentage de MDA, GSH et GPX dans la plupart des tissus étudiés (cérébrales et testiculaires), alors qu'il a eu un léger impact sur les paramètres hématologiques. par rapport à la toxicité provoquée par le Celebrex.

Cette contribution a ouvert plusieurs perspectives, parmi lesquelles les plus significatives peuvent être résumées comme suit:

- ❖ Enrichir et promouvoir notre domaine de recherche en élargissant l'inventaire des plantes médicinales qui présentent d'autres propriétés thérapeutiques pour différentes affections, et ce, dans diverses régions du territoire national.
- ❖ Élargir la portée de notre étude in vivo en examinant la toxicité du Celebrex sur d'autres organes, notamment le foie, les reins et le cœur, et en renforçant nos résultats

Conclusion Générale et perspectives

par des études histologiques afin d'observer les altérations et les éventuelles améliorations au niveau des tissus examinés.

- ❖ La conduite d'une étude phytochimique englobant la quantification des polyphénols, des flavonoïdes et des tanins, ainsi que l'identification des principes actifs de cette plante responsables de plusieurs effets biologiques, à l'aide de techniques telles que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques



- **Abbas,K ., Derouiche , S ., Djermoun,M ., Ben Amara,S.(2017).** Evaluation de l'activité du système glutathion chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane. La Presse Médicale, 33(9):641-642.
- **Abdessamed ,S (2017).** Contribution à la caractérisation et à l'identification, des écotypes d'olivier *Olea europaea*. L dans la région des Aurès. Doctorat en Sciences, Université de Batna 2.page 04.
- **Achat, S. (2014).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques.Thèse de doctorat . Université d'Avignon. Page 82.
- **Adisha,P. (2021).** illustration de l'olivier *olea europaea*, graines et fleur de l'olivier en détail, illustration botanique isolée sur fond blanc. Alamy Banque D'Images. 2GPAXHA.
- **Adjadj, N (2018) .** Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale *Paronychia argentea* L. thés de doctorat. niversité Ferhat Abbas Sétif 1.Page 51.
- **Adouane,S.(2016) .** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale aurés these de magister (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider – Biskra Faculte des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie),page 14.
- **Alain,N .(2015).** Anti inflammatoire non stéroïdiens. Ufr des sciences pharmaceutiques .Université de bordeaux .page 09.
- **Allam, N. (2017).** Etude « omique » du phénomène inflammatoire associé à l'obésité. (Doctoral dissertation,université LAVAL). page 82.
- **Allouche,J. (2024) .** 7 plantes pour mieux vivre votre ménopause. (<https://www.miumlab.com/blogs/conseils-sante/>).
- **Amalia,L.(2020).** Inflammation de bas grade : impact dans les maladies cardiovasculaires et prévention micro nutritionnelle. theses.hal.science. dumas 03432647.
- **Ansari , B .,Esra, K., Akkol ,H., Muhammad, A (2021)** Feuille d'olivier (oleuropéine) et son rôle dans le cancer : mises à jour thérapeutiques . Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy, 5:12–20.
- **Aouidi ,F . (2012).** Détermination quantitative rapide de l'oleuropéine dans les feuilles d'olivier (*Olea europaea*) par spectroscopie infrarouge moyen combinée à des analyses chimométriques. Cultures et produits industriels 37(1):292-297.

Références bibliographiques

- **Atyaf,A ;Sajid,M. (Mars 2019).** publication sur l'inflammation. Revue de recherche en sciences pharmaceutiques. 8(2):498.



- **Barranco, D., Fernández, R., Rallo, L. (2019) .** La répartition géographique de l'olivier. <https://olivasubbetica.com>.
- **Bazila, N., Qadri, T ., Tashooq, AB., Tabasum, F (2021).** Olive (*Olea europaea .L*)— Morphology, Taxonomy, Composition and Health Benefits . page 126.
- **Bechiri,M., Snani, L., Naoun,L.,Ounaissia,k., (2021).** Plantes médicinales utilisées contre le cancer du sein par la population d'Algérie de l'Est. *Phytothérapie*.19(5):379-396.
- **Benarouse, K. (2022)** Composes phénolique et alcaloïdes. *American Society of Plant Physiologists*, p 1269-1271.
- **BenRhouma-Martin, G. (2013)** Oligomérisation enzymatique de flavonoïdes et évaluation des activités biologiques des oligomères synthétisés. *Alimentation et Nutrition*. LORR0017ff.
- **BenSaad, I., Kamoun, KH., Zeghal, M., Ben Amara, I., Magne, C., Hakim, A. (2017).** Effets du selenium sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le tebuconazole effects of selenium on tebuconazole-induced nephrotoxicity in adult rats. *Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax*. 4, 623–631.
- **Bernard, C. (2023).** Inflammation aiguë, inflammation chronique - 4e partie. *Pharmacologie inhibitrice des récepteurs de l'IL-6 (IL-6R, sIL-6r et sGP130)*. *Rheumatology and Therapy* . 24(2).
- **Bert, M ., Devilliers, H.,Orry, D .(2020).** L'inflammation préopératoire est un facteur indépendant de mauvais pronostic après chirurgie pour cancer colorectal. *Journal de Chirurgie Viscérale* 158(4).
- **Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., (2013).** Coxib and traditional NSAID trialist CNT Collaboration group: Vascular and upper gastrointestinal effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Meta analyse.national library of medicine* 382(9894).
- **Biljana, B.(2012).** . Revue historique de l'utilisation des plantes médicinales. *Pharmacogn Rev*. 6(11) :1-5.

Références bibliographiques

- **Blama, A., Mamine, F . (2013)** . Le 5ème Symposium International des Plantes Aromatiques et Médicinales (SIPAM 2013) Marrakech (Maroc), Page 01/19.
- **Bonnesen, K.,Chmidet, M . (2021)**. Recategorization of Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs According to Clinical Relevance: Abandoning the Traditional NSAID Terminology.national library of medicine. 37(11):1705-1707.
- **Bouchouka, E (2016)**. Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. (Thèse de doctorat, science de la nature et de la vie). Badji mokhtar- annaba university universite badji mokhtar –annaba . page 44.
- **Bougeard, A (2019)**. Phytothérapie et traitements complémentaires en oncologie : enquête auprès des patients d'un Centre régional de lutte contre le cancer. Thèses doctorat université de Rennes . page 16.
- **Boukhari, Y., Mahi, M. (2021)**. The Anti-inflammatory Effect of Polyphenolics Olive Leaf Extracts *Olea europaea* L. L'effet anti-inflammatoire des extraits polyphénoliques de la feuille d'*Olea europaea* L . 21-0251.
- **Boulanger, T. (2017)**.Module pharmacologie: ant inflammatoires.P42/ 44 .
- **Bouzabata, A . (2017)**. Les médicaments à base de plantes en Algérie: réglementation et enregistrement. Revue Phytothérapie .6-401.Les médicaments à base de plantes en Algérie: réglementation et enregistrement. Revue Phytothérapie .6-401.
- **Breton, C., Frédéric, M., Pinatel, CH., Bervillé, A. (2021)**. De l'olivier à l'oléastre : origine et domestication de l' *Olea europaea* .L dans le Bassin méditerranéen. les Cahiers Agricultures. 15 No 4.



- **Catherine, B., Frédéric, M., Christian, P., André, B (2021)**. De l'olivier à l'oléastre : origine et domestication de l' *Olea europaea* .L dans le Bassin méditerranéen. Institut méditerranéen d'écologie et de paléoécologie Imep(Cahiers Agricultures). n° 4.
- **Chellouai , Z., Y. HadeF, R., Moussaoui, S., Benaissa, A., Nachi , M. (2019)**. Le dosage du malondialdéhyde (MDA) par chromatographie liquide: Aspects pré- analytiques et analytiques .l'innovation en biologie (JIB). Faculté de Médecine, Université Oran 1.
- **Chêne, (2022)** Tramadol/célécoxib pour traiter les douleurs. La Presse Médicale. e103-e111.

Références bibliographiques

- **Christophe, H. (2020)** .phytothérapie : un bref historique. Le chemin de la nature . 16, 23–39.
- **COI., 2015.**Les zones de production oléicole mondiale.www.Internationalolioil.org.
- **CoPath (2012).** La réaction inflammatoire et Les Inflammations Collège Français des Pathologistes. Campus d'Anatomie Pathologique. Page 05.
- **Coste, E. (2015).** Caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique. (thèse doctorat en pharmacie). Université Montpellier 1 UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. Page 20.

D

- **Dahmani, J., El Hilah, F., Belhabib, N., Zidane, L., (2015).** Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain. Laboratoire de Biodiversité et Ressources Naturelles, Université Ibn Tofaïl, Faculté des Sciences, BP 133, Kénitra, Maroc. 3886-3897.
- **Daphne, E (2023)** . Effets indésirables des médicaments. University of Illinois at Chicago College of Pharmacy. 326 (13):1-11.
- **Degachi, O., Derouiche , S., Habita, A., Necib, M. , Chetehouna, R., (2017).** Evaluation des marqueurs salivaire, sérique et érythrocytaires de stress oxydatif au cours du diabète. , Université Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued. SNBS1.
- **Djebbari, R., Chemam, Y., Boubekri, N., Lakroun, Z., Kebieche, M., Amrani, A., Benayache, F., Benayache, S., Zama, D. (2017).** Chemoprotective potential of *Helianthemum confertum* against the loss of molecular and functional integrity of the liver cell in doxorubicin-treated rats. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, 9(7), 903-910.
- **Diallo, I. (2019)** . Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de *Lentinula edodes* (Shiitake) sous différentes conditions de culture. (Thèse de Doctorat université de Montpellier) 181 p.

Références bibliographiques

E

- **El malah, A., Ginaineh, M., Kishor, P. (2022).** Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals* 15(7).
- **Errajaji , A (2010) .** Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. *Médecine des Maladies Métaboliques*. pages 301-304.
- **Estelle, B. (2022).** Les préparations de plantes médicinales. *International Horticultural*. 24 (1) : 114-123.
- **Evreux, E ., Audireau, E., Karmaly, M., Thylley, P., (2007) .**Cancer de vessie et origine professionnelle : une analyse descriptive en Haute Normandie. *Progrès en Urologie*. Pages 213-218.

F

- **Fagbohunn, O., Babalola, O., Agboola, F., Joseph, J., Malindisa, S., Msagati, T.A.(2019).** Evaluation of phytochemicals, antioxidants, trace Elements in (*Kigelia Africana*) fruit Extracts and chemical profiling analysis using UHPLC-qTOF-MS2 spectrometry, *Biol.Trace Elem.Res* 195(2):679-695.
- **FAOSTAT., (2010).** Site web : <http://faostat.fao.org>.
- **Foughali, A. A., Hocine, Z. I. A. M., Salah, A. G. A. G., Medrouh, B., & Elgroud, R. (2019).** Caractérisation des exploitations laitières dans trois communes de Constantine, à l'Est algérien. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 7(3).
- **Frampton, E., Gillian, M. (2017).** Celecoxib A Review of its Use in the Management of Arthritis and Acute Pain. *National Library of médecine* .67(16):2433-72.
- **Frédéric, L. (2011).** Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme* 78.
- **Frédéric, E (2021).** Les phénols et les polyphénols. <http://fred.elie.free.fr>. Page 02.
- **Front Med, J., Reeves, G., Billman, GE., Sturmberg, JP. (2018).** Inflammation's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for

Références bibliographiques

understanding and managing «the epidemic» of chronic diseases. National Library of medicine. 27:5:316.

9

- **Garait, B (2006)**. le stress oxydant induit par voie métabolique (Régime alimentaire) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodine. Thèses de doctorat. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. Page 25.
- **Gaubert, C (2018)** . Inflammation : définition, causes, traitements. Science et avenir .2(5)6.
- **Ghedira , K (2008)**. L'olivier . revue Phytothérapie .6(2):83-89.
- **Gherib, A. (2014 /2015)**. Caractérisation physicochimique et biochimique d'un extrait d'Olea europea var.oleaster et détermination de ses effets sur certains paramètres biologiques.Thèse de doctorat .Université Badji mokhtar annaba .Page 18.
- **Ghislaine, B (2023)** "Études phytochimiques et activités anti-inflammatoires d'extraits de plantes médicinales du Congo Brazzaville. Chimie organique. Université Clermont Auvergne" Université Marien-Ngouabi (Brazzaville), Français. ffNNT : 2023ucfa0009ff. ff
- **Ghourri, M., Zidane, L., Douira, A. (2013)**. Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan). Journal of Animal &Plant Sciences, 17(1), 2388-2411.
- **GOIS, C (2021)**. utilisation comparee de l'anti inflammatoire stéroïdien et non stéroïdien chez les bovins : analyse des recommandations et de la pratique. (thèse de doctorat à l'Université Claude Bernard Lyon 1 Médecine – Pharmacie).page 26.
- **Gong, L., Thorn, C., Bertagnolli, M., Grosser, AB., Altman, TE., Klein (2012)** . Voies du célécoxib : pharmacocinétique et pharmacodynamique, Génomique pharmacogénétique. 22(4) : 310-318.
- **Grandin, M (2013)**. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université Angers .Page 17-21.

Références bibliographiques

7

- **Haddad, B(2019)**. Amélioration des micropropagation de plusieurs variétés d'oliviers algériennes (Thèse de doctorat, Université Hassiba Benbouali de Chlef Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie). Page 10.
- **Hadjadj, B., Belkacem, D., Lakhdar, G (2020)**. Importance thérapeutique de la plante *Ephedra alata* subsp. *alenda* dans la médecine traditionnelle pour la population de la région de Guettara (Djelfa, Algérie). *Lejeunia, Revue de Botanique* 0457-4184.
- **Hadj Sadok T. ; Rebiha, K. ; Terki, Dj (2018)** . caractérisation physico-chimique et organoleptique des huiles d'olive vierges de quelques variétés algériennes. Laboratoire de biochimie, Département agroalimentaire – faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Université Blida-1- Algérie. 8(1): 706-718.
- **Hakim, A (2017)**. effets du selenium sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le tebuconazole effects of selenium on tebuconazole-induced nephrotoxicity in adult rats. . Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax. 4, 623–631.
- **Hamel, T., Sadou, S., Seridi, R., Boukhdir, S., Boulamtafes, A. (2018)**. Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'edough (nord-est algérien). *Ethnopharmacologia*, n°59.page 76.
- **Hassen, I., Hervé Casabianca, B., Karim, H. (2015)**. Activités biologiques de l'oleuropéine, un antioxydant naturel. *Rendiconti Lincei. Scienze fisiche e naturali*. 195-203.
- **Headland S.E, Norling L.V (2015)**. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Seminars in Immunology*, 1-12.
- **Heiko, S. (2017)**. 4-Ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (ETFBO), a Versatile Precursor for Trifluoromethyl-Substituted Heteroarenes – a Short Synthesis of Celebrex (Celecoxib). *Synlett* 2018 ; 29(01) : 121-125.
- **Himour, S., Abdlouhab, Y., Belattar, H & Bellebcir, L. (2016)**. Etude phytochimique de feuilles d'*Olea europaea* L. var *Chemlel* d'Algérie _ *Journal of Bioresources Valorization*. 2490-4392.
- **Himri, R. (2022)** La phytothérapie : Une sensibilisation nécessaire. La provinciale.(Membre du Club scientifique Averroès Faculté de médecine d'Annaba.
- **Hugues, L (2012)**. Les sécoiridoïdes d'*Olea europaea* et du *Lonicera tatarica* : matières premières destinées à la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de

Références bibliographiques

composés biologiquement actifs et outils pour le développement de nouvelles méthodes d'extraction et de synthèse. Thèse de doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes. Page 45.

9

- **Jean-Christophe, L., Jean-Marc, C., Vianna, C., Dalbiès, P., Grunberg, B., Lapuelle, J. (2015)** .les commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG. Gastroentérologie Libérale N° 1(1).
- **Jean, M. (2012)** Traité pratique de la phytothérapie. Editions Grancher. National Institutes of Health .Doi 10.4103/0973-7847.95849.
- **Jean-Yves, C. (2010)**. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. Thèse de doctorat. université henri poincaré - nancy 1 . page 22.
- **Jnutr, B. (2013)**. L'oleuropéine booste le taux de testostérone, réduit la sécrétion de cortisol et stimule l'anabolisme. National Library of médecine. 24(5):887-93.

κ

- **Kada, S (2018)**. Recherche d'extraits de plantes médicinales doués D'activités biologiques. thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1 .Page 08.
- **Kale, O., Oyesola, O, Raji, F (2008)**. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, offers chemoprevention against reproductive and neurobehavioural abnormalities induced by atrazine in Male Wistar. Toxicologie environnementale et pharmacologie. 84-97.
- **Kanwal, A. ; Humaira, KH. ; Mahreen, S. ; Tanveer, A. ; Farah, A. ; Humayun, R. ; Syed, A. ; Abdul, R., ;Waqas, A . (2023)** .Neuroprotective Activity of *Olea Europaea* and *Malus Domestica* in Stroke Model of Albino Rat . Progrès en pharmacologie et en pharmacie 12(1):34-43.
- **Kernouf, N. (2018)**. Anti-inflammatory and Immuno-modulatory Effects of Capparis spinosa Flower Bud Extract. Review in Biology. 2018 :1-11.
- **Khemchand, R., Kapadnis, R., Parasad, D., (2022)**. overview of formulation and evaluation aspects of celecoxib . International Journal of Recent Scientific Research 13(2):314-323.

Références bibliographiques

- **Kollo, N., Bamba, A., Conde, A., Mendo, I. (2024).** Facteurs Déterminant la Consommation des AINS en Automédication chez les Patients vus en Rhumatologie à Abidjan. European Scientific Journal .26.
- **Koriem, M. M., Mahmoud S., Arbid, S., Nawal, E. Gomaa. (2017).** The Role of Chlorogenic Acid Supplementation in Anemia and Mineral Disturbances Induced by 4Tert Octylphenol Toxicity. Journal of Dietary Supplements.1-17.



- **Lahneche A.M., Boucheham R., Boubekri N., Bensaci S., Bicha S., Bentamenne A., Benayache F., Benayache S., Zama D. (2017).** Sodium Valproate-Induced Hepatic Dysfunction in Albino Rats and Protective Role of *n*-Butanol Extract of *Centaurea sphaerocephala* .L International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, 9(10); 1335-1343.
- **Lakache, Z., Tigrine, C., Aliboudhar, H., Kameli, A. (2019).** Composition chimique, activités anti-inflammatoire, antalgique et cytotoxique *in vivo* de l'extrait méthanolique des feuilles d' *Olea europaea* . 19-0195.
- **Lamice, H. (2014).** Étude des propriétés membranaires des vésicules lipidiques incorporant des triterpènes oxygénés bioactifs d'origine végétale : application à la cucurbitacine E et à l'érythrodiol. Sciences pharmaceutiques. Biochim. Biophys. Acta. 1853:126.
- **Latreche A., Chebbah K., Boubekri N., Bendjedou R., Zama D., Mekkiou R., Benayache F., Benayache S.(2016).** In Vitro Antioxidant Activity and Hepatoprotective Effect of Genista ulicina Spach Extract in Chlorpyrifos-Induced Toxicity. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 38(1). Article No. 17: 102-106.
- **Le joncour, A., Desbois, A., Regner, P., Maciejewski-Duval, A. (2020).** Rôle des mastocytes dans le remodelage vasculaire de la maladie de Takayasu. La Revue de Médecine Interne 41:A62.
- **Lucie, (2019).** Inflammation aiguë La réaction inflammatoire: Généralités. Anatomopathologie. UE2.page 4.

Références bibliographiques

- **Ludidi, A., Baloyi, C., Khati, A., Sibiya, N. (2019).** The effects of Momordica balsamina methanolic extract on haematological function in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects on selected markers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 108925.
- **LuisNuno, M. (2017)** .Le destin et les influences des ajouts de glutathion pendant la fermentation alcoolique. *Biologie et médecine des radicaux libres*. 213-223.
- **Lockyer, S. (2017)** . Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers ; a randomised controlled trial, *Eur J Nutr*. 56(4):1421-1432.
- **Lorena, M., Gaspar, R., and Gema, N (2018)** . Hydroxytyrosol: Health Benefits and Use as Functional Ingredient in Meat Article in *Medicines · Médicaments (Bâle)* .5(1):13.



- **Madhbouh, R., Gharbi, L., Ghram, H. Kandara, M., Jmal, I. (2021)** .Usage des plantes à vertus médicinales par les diabétiques de type 2 : à propos de 60 cas. *Annales d'Endocrinologie*. page 533.
- **Mariotte, E., Azoulay, E., Galicier, L (2016)**. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency. *Lancet Haematol* 3(5):e237-45.
- **Martin, J (2017)** les représentations sociales de la phytothérapie chez les patients en médecine générale. thèse de doctorat, Université François-Rabelais. Page 25 .
- **Martin, L (2009)**. l'endomètre, un milieu potentiellement favorable au développement tumoral: action des facteurs solubles de macrophages polarisés sur l'activation des cellules du cancer endométrial. Thèse de doctorat. université du québec à trois-rivières. Page 27.
- **Matthieu, H (2023)**. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du cancer*. 485-495.
- **Mauda, M., Nambozi, G., Casim, U., Tolo, I., Patrick, E., Ogwang, I., (2021)** . Prévalence de l'utilisation de plantes médicinales chez les patients atteints de cancer : une revue systématique et une méta-analyse. *Journal of the tunisian society of medical science*. 99(10): 932–945.
- **Mehrzi, A., Sebaï, I., Saadi, W., Abdesslem, H., Chatti, H., Arbaoui, I., BenBrahim, I., Yahyoui, R., Ouneissa, P., Amrouche, O. (2021)** . L'utilisation

Références bibliographiques

des plantes médicinales chez le patient diabétique Tunisien. Annales d'Endocrinologie. page 501.

- **Moldovan, L (2009).** Réduction des dommages myocardiques par le célécoxib suite à une ischémie transitoire chez le rat. Sciences de la santé - Pharmacologie (UMI : 0419).
- **Morand, M., Milenkovic, D (2014).** Polyphénols et santé vasculaire : mise en évidence du rôle direct des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire. Thèse hal science. 42, pp.47-62.

n

- **Nilüfer , AT., ,Duygu .,A (2020) .** Feuille d'olivier (*Olea europaea* L. folium) : effets potentiels sur la glycémie et la lipidémie .(National Library of Medicine) . 76(1):10-15.
- **Nozuhur, S., Stephen, J ., Ralph, R., Moreno-Sánchez S, Rhys, P (2018).** NSAID celecoxib: a potent mitochondrial pro-oxidant cytotoxic agent sensitizing metastatic cancers and cancer stem cells to chemotherapy. Journal of Cancer Metastasis and Treatment . 4-49.

o

- **Ogbera, A. O., Dada, O., Adeleye, F., & Jewo, P. I. (2010).** Complementary and alternative medicine use in diabetes mellitus. West African journal of medicine, 29(3).
- **Oladapo F., Fagbohun P.O., Awoniran, Olubunmi O., Babalola, Femi K., Agboola, Titus A.M., Msagati. (2020).** Changes in the biochemical, hematological and histopathological parameters in STZ-Induced diabetic rats and the ameliorative effect of (*Kigelia Africana*) fruit extract. Journal homepage. 6(5):e03989.
- **Ostapiuk, A., Hordyjewska, A., Horecka, Horecka, A. (2018).** Betulin and betulinic acid in cancer research. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research .No 2 .72-75
- **Ouazzani, R., Lumaret, PV. (2020).** Apport du polymorphisme alloenzymatique à l'identification variétale de l'olivier (*Olea europaea* .L).(Thèse de doctorat université Montpellier).page 31-37.

Références bibliographiques

P

- **Pfizer, C . (2017).** Produit anti-inflammatoire et antirhumatismal, non-stéroïdien. ccel Pharma Inc. M01AH01.
- **Potin, L (2023).** Décoction : la solution naturelle pour booster vos plantes. Journal Le Parisien Jardin,Jardinage pratique,Potager.
- **Puljak, L., Marin, A., Vrdoljak, D., Markotic, F. (2017).** Celecoxib for osteoarthritis.clinical nutrition. Pages 939-957.

R

- **Radjah, A (2020).** Valorisation et identification phytochimique des principes actifs de quelques plantesmédicinales de la région de Biskra.(these de doctorat sciences de la nature et de la vie Université Mohamed Kheider - Biskra).page 4.
- **Ravikumar, S., Nazar, S., Nuralshiefa, A., Abideen, .,S (2005).** Antibacterial activity of traditional therapeutic coastal medicinal plants against some pathogens. Pub Med Abstract. 83-386.
- **Rhys, P (2018).** NSAID celecoxib: a potent mitochondrial pro-oxidant cytotoxic agent sensitizing metastatic cancers and cancer stem cells to chemotherapy.Journal des métastases et du traitement du cancer. 4:49.

S

- **Sadia, S., Khan, M., Sarwat, F.,Imran, M .(2022).** Impact of Celecoxib on Serum Creatinine along with Beneficial Effects of Lycopene on Albino Rats; an Observational Study. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences 16(1):262-263.
- **Salfo, .,O ; Jules, .,Y ; Tata Kadiatou, .,T ; Mathieu, .,N ; Bavouma, .,C ; SOMBIE, .,H Zime, .,Diawara ; Josias, .,BG ;Abdoulaye, .,DJ ;Lazare, .,B ;Félix, .,B ; Sylvin, .,O ; Rasmané, .,S (2021).** Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales.international formulae group. 750-772.
- **Schmutz, L., Barbud, A., Trechot, B. (2004).** Nécrolyse épidermique toxique et célécoxib (Celebrex ®).Annales de Dermatologie et de Vénérologie 131(1):107-107.

Références bibliographiques

- **Secaar (2018)** Extrait du Recueil de Plantes Médicinales et leurs vertus, expériences des paysans du Togo et du Bénin. 30-11.
- **Socrier ., L (2017)** . Influence de la localisation d'antioxydants sur la peroxydation des lipides membranaires : Etude du mode d'action de dérivés PBN et de composés phénoliques. Thèse présentée pour l'obtention du grade de Docteur de l'UTC université de technologie Compiègne. Page 103.
- **Soni, .,M, Burdock, .,G, Christian, .,M. Bitler, .,C.M, Crea, .,R (2006)**. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. Food and Chemical Toxicology, 44(7), 903–915.
- **Sophia .,J (2015)**. La Phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel .(diplome d'état de docteur en pharmacie) Université Bordeaux 2 U.F.R des sciences pharmaceutiques. Page 23.
- **Srisailam, K., Veeresham, C .(2009)**. Biotransformation of Celecoxib Using MicrobialCultures. Applied Biochemistry and Biotechnology 160(7):2075-8.
- **Stockfleth, .,J Z, Stefanie , .,M Claas Ulric, .,Eggert , Jürgen (2021)**. Eberle High ROS Production by Celecoxib and Enhanced Sensitivity for Death Ligand-Induced Apoptosis in Cutaneous SCC Cell Lines .(National Library of Medicine). 22(7):3622
- **Syed Zameer, .,H , Bazila, .,N , Tahiya, .,Q, Tashooq, .,AB (2021)**. Olive (*Olea europaea* L.) — Morphologie, taxonomie, composition et bienfaits pour la santé. (e livre : Fruits cultivés dans les régions des hautes terres de l'Himalaya) .117-129.

7

- **Taiji, Y., Kimoti, A., Kobayachi, S., Noguchi, M. (2005)**. Profil pharmacologique du célécoxib, un inhibiteur spécifique de la cyclooxygénase-2. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 55(7):394-402.
- **Tanja, G.K., Čurko-Cofek, P., (2022)** . neuroprotecteur de polyphénols d'olive : mécanismes d'action, propriétés anti-démyélinisation et anti-AVC . 14(21):4533.
- **Torres-Avilez, W.,Medeiros, P., (2016)** . Effect of Gender on the Knowledge of Medicinal Plants: Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2016(1).

Références bibliographiques

- **Trabelsi, L (2022).** Adaptation des stratégies nutritionnelles de l'olivier (*Olea europaea* .L) à différents régimes hydriques en milieu aride.(Journal sud-africain de botanique) . 165(232):126-135.

u

- **Uzun, B. (2014).** Evaluation of the reproductive toxicity of naproxen sodium and meloxicam in male rats.sage journal. doi.org/10.1177/0960327114542886.

u

- **Valdimir, A., (2008)** . l'olivier et les vertus thérapeutiques de ses feuilles (thèse de doctorat Nantes Université Pôle Santé UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Nantes).page 67.

u

- **Weingand ,K., Brown ,G., Hall ,R., Vies .D., Gossett ,K., Neptun ,D., Waner ,T., Matsuzawa ,T., Salemink ,P., Froelke ,W., Provost ,J.P., Negro ,G.D., Batchelor ,J., Nomura ,M., Groetsch ,H., Boink ,A., Kimball ,J., Woodman ,D., York ,M. , Johnson ,E.F., Lupart ,M., Melloni ,E. (1996).** Harmonization of animal clinical pathology testing in toxicity and safety studies. *Fundamental and Applied Toxicology.*, 29(2), 198-201.

x

Références bibliographiques

- **Xue , Z. , Li-Da, D ., Yang , L.** Médicaments naturels à petites molécules provenant de plantes . (thèse Hal science).713-717.

4

- **Yilmaz , A (2015).** Amélioration de la solubilité du célécoxib par inclusion dans la silice mésoporeuse (MCM-41 : chargement et libération du médicament). 1409-56.

3

- **Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., & Vlietinck, A. (2007).** Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(3), 145.

Année universitaire: 2023-2024	Présenté par : HAMADOU Rana Malak BOURENNANE Yasmin	
L'étude ethnobotanique et l'effet préventif d' <i>Olea europaea</i> .L vis- à-vis d'une toxicité induite par un médicament anti inflammatoire (Celebrex).		
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie		
<p>Résumé</p> <p>La toxicité médicamenteuse englobe tous les effets indésirables découlant de l'administration d'un traitement tel que le Celebrex, susceptible de causer divers types de toxicité, notamment la neurotoxicité et la toxicité testiculaire, ce qui nous amène à envisager l'utilisation de différentes plantes médicinales. Dans cette contribution, nous nous intéressons à une étude ethnobotanique et à l'évaluation de l'activité préventive et antioxydante de l'extrait <i>n</i>-butanol d'<i>Olea europaea</i> .L vis-à-vis de la toxicité induite par le Celebrex.</p> <p>L'étude a été réalisée sur quatre groupes de rats Albinos Wistar. Le premier groupe, considéré comme témoin, a été gavé quotidiennement avec de l'eau distillée. Le deuxième groupe a été traité avec le Celebrex à une dose de 100 mg/kg de poids corporel. Le troisième groupe a reçu une dose de 100 mg/kg de l'extrait <i>n</i>-butanol d'<i>Olea europaea</i> .LLe quatrième groupe a reçu la même dose de l'extrait suivie deux heures plus tard par le Celebrex. Cette phase de recherche se concentre sur l'évaluation de la toxicité au niveau des testicules et des tissus cérébraux. L'administration du Celebrex pendant 21 jours a conduit à une augmentation des niveaux de MDA, une diminution du GSH et une réduction de l'activité de la GPx , dans la plupart des organes analysés. Ainsi que certains paramètres hématologiques ont été évalué et ont donné une diminution non significative des basophiles, des globules blancs, des plaquettes, du TCMH, du VGM et du VPM, ainsi qu'une augmentation non significative de l'hémoglobine et des globules rouges.</p> <p>Afin d'évaluer les bienfaits de l'utilisation des plantes médicinales, une étude épidémiologique et statistique a été conduite sur 25 patients atteints de diabète, 25 patients atteints de cancer et 20 témoins en bonne santé, dans plusieurs établissements de santé de la région de Constantine. Cette étude a été menée sur une période de deux mois (février et mars 2024), durant laquelle des données ont été collectées à l'aide de questionnaires spécifiques pour chaque groupe de participants. De plus, un questionnaire a été administré à 19 herboristes afin d'établir une liste des plantes médicinales les plus souvent demandées par les patients pour le traitement de ces deux affections.</p> <p>En conclusion, la prise de Celebrex semble induire des altérations des paramètres hématologiques ainsi que des affections cérébrales et testiculaires entraînant un stress oxydatif. Les résultats mettent en évidence que l'extrait <i>n</i>-butanol d'<i>Olea europaea</i> L. exerce un effet antioxydant préventif en régulant les processus d'oxydoréduction, en stimulant les enzymes antioxydantes et en réduisant la peroxydation des lipides. Il présente également un effet positif sur les paramètres hématologiques.</p>		
Mots-clefs : Celebrex , FNS , étude épidémiologique , <i>Olea europea</i> .L , stress oxydatif .		
Laboratoire de recherche : Unité de Recherche de va valorisation Des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives Et Analyses physicochimiques et biologiques (VARENBIOMOL).		
Présidente du jury :	MOURI Fouzia	MCA Université Frères Mentouri Constantin 1
Encadrant :	ZAMA Djamil	Prof Université Frères Mentouri Constantin 1
Examinatrice :	LARABA Meriem	MAB Université Frères Mentouri Constantin 1