

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : de biologie moléculaire et
cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : البيولوجيات الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Option : *Pharmacologie Expérimental*

Thème

*Activité cicatrisante de la propolis et l'huile de fruits de Pistacia
lentiscus L de la région de Jijel dans un modèle animale d'excision
de la peau.*

Membres de Jury

Présidente : Dr MEDJAHED Zineb

Examinatrice : Dr LAHOUEL Asma

Encadrante : Dr BENGUDOUAR Lamia

Présenté par

M^{elle} : BOUSBIAT Kenza

M^{elle} : BOULAHBAL Lilia

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

«Louange à Allah qui nous a guidé à ceci. Nous n'aurions pas été guidés, si Allah ne nous avait pas guidés.» [Sourate Al Araf verset 43]

D'abord, nous remercions avant tout Allah, le tout puissant de nous avoir guidés tout les années d'études et qui nous à donné la force, la volonté, la patience et le courage pour continuer et terminer ce modeste travail.

Nous tenous à exprimer notre gratitude la plus profond à notre encadrant «Dr.Bengedouar Lamia » qui a accepté de dirigé avec patience et bon humeur notre. travail et qui nous a guidé, surveillé le déroulement et l'exécution de ce travail en nous prodiguant toute aide disponible, et en nous consacrant de son temps précieux. Pour tous ce qui nous a appris durant toute cette année.

Nos sincère remerciements profonds s'adressent également à :

Dr Mdjahed Zineb , pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury.

Dr Lahoual Asma , pour avoir accepté de participer à notre jury de soutenance.

Nous exprimons nos plus vifs remerciements particulièrement à la doctorante « M^{me} Bouzit Imene » pour l'aide précieuse et chaleureuse qu'elle nous a apporté au sein du laboratoire, pour son soutien et pour le temps qu'elle a pu consacrer pour nous aider, merci énormément , aussi nous remercions la doctorante « Chouikh Nesrine» merci pour nous aider.

Nous remercions également à l'équipe de laboratoire de Toxicologie Moléculaire, ainsi qu'à l'équipe de laboratoire de Biochimie pour votre aide, votre disponibilité tout au long de notre travail et surtout pour votre patience et vos conseils, merci pour tout.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants et tous les responsables de

La faculté de sciences de la nature et de la vie.

En fin nous remercions toute personne ayant participé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail par un soutien moral ou matériel. Merci à vous tous

Lilia, kenza

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail

A ma très chère mère « Fairouz »

Mon idole dans la vie, qui a sacrifié tout pour moi, sa santé, son temps, sa vie juste pour ma réussite, que ALLAH vous bénisse, vous apporte de la santé et vous garde pour nous.

A mon cher père « Abdésalam »

A l'homme de ma vie Papa tu as laissé un immense vide dans ma vie ! Mais sache qu'il y a toujours une place pour toi dans mon cœur, Vous étiez un grand homme papa que nous sommes tellement fière de vous avoir comme père!! Je serais toujours reconnaissante de tout ce que m'avez appris. Je vous promet que je resterai toujours votre fierté

Je voudrais bien que tu états avec moi en ce jour spéciale ! Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A mes chères sœurs, Somia, Khadija, Imen .

A mes chers frères, Aymen et Alla eddine.

Pour leurs encouragements, leurs conseils et leur amour .Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Pour tous les membres de famille Boulahbal et Touadjni

A mon cher oncle « Dahman » et sa femme « Djouida » qui ont toujours là pour moi, je ne trouverai jamais les mots pour vous remercier pour tous ce que vous avez fait pour nous.

A mes deux beaux frères Bilel et Amine

A Mes grands pères et mères maternels et paternels

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

Je dédie ce travail également :

A mes nièces Maloka et Dania

Aux petits anges, Wassim, Racim, Rachia, Yasmine, Yara...

A mes deux proches « Ilham » et « Massiva » qui ont pour moi comme sœur, pour leur amour, leur soutien et leur encouragements, pour ses consacre pour moi.

A ma binôme et ma copine « Kenza » pour les moments qui nous passé durant cette période.

A mes chères cousins « Wafa ,Maissa ,Chaima , Sabrina , Radia, Bouchra, Anissa, Nourhan ...»

A ma chère copine « Yasmine » pour les bons moments d'étude qui nous a passé ensemble.

A tous mes collègues de la promotion pharmacologie 2021/2022.

Enfin à tous ceux que j'aime.

Lilia



DEDICACE

Je dédie ce travail tout d'abord à ma chère mère. Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but, et de vos prières

Pour moi.

A mon cher père qui ont toujours souhaité notre réussite et qui m'ont permis d'atteindre mes objectifs dans mes études et dans ma vie.

A mes chères sœurs «Nour El Houda, Rim» et mes chers frères « Oussama, Mohamed Saïd, Mouad et Mehdi » vous êtes toujours la bougie de ma vie

A ma chère sœur «Meriem» et son marié «Nacer»

A ma chère sœur «Imane » et son marié «Samir»

Les enfants de mes chères sœurs« Rimasse, Iyad DODO, Inasse, Lina et Rahefe»

Mes belles amies « Hiba, Lilya, Merien, Ilhame »

*A Toute Famille **BOUSBIAT ET BOUSSAHAL***

A Mes Amies Que j'ai Vécues Avec Elles Des Beaux Moments Au Cours De Mon Coursus a l'université

A Tous Mes Amies De La Promotion De Master En Biologie

A Tous Ceux Qui Ont Pris Place Dans Mon Cœur Et A Tous Ceux Qui m'ont Aidé De Près Ou De Loin.

KENZA.

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	01

Analyse bibliographique

Chapitre I : Peau et activité cicatrisante

I.1. Peau.....	03
I.1.1. Organisation anatomique de la peau.....	03
I.1.1.1. Epiderme.....	03
I.1.1.2. Derme.....	04
I.1.1.3. Hypoderme.....	05
I.1.2. Matrice Extra Cellulaire.....	05
I.1.2.1. Rôle de la matrice extracellulaire dans la cicatrisation.....	06
I.1.2.2. Déstabilisation de la matrice extracellulaire.....	07
I.2. La plaie.....	07
I.2.1. Classification des plaies.....	08
I.2.1.1. Premier degré.....	08
I.2.1.2. Deuxième degré.....	08
I.2.1.3. Troisième degré.....	08
I.2.2. Traitements des plaies.....	08
I.3. Brûlures.....	09
I.3.1. Profondeur des brûlures.....	09
I.3.2. Principaux types des brûlures.....	10

I.3.2.1. Brûleur chimique.....	10
I.3.2.2. Brulure thermique.....	10
I.3.2.3. Brûleur par rayonnement	10
I.4. Cicatrisation.....	10
I.4.1. Différents types de cicatrisation.....	11
I.4.1.1. Cicatrisation par première intention.....	11
I.4.1.2. Cicatrisation par second intention.....	11
I.4.2. Phases de la cicatrisation.....	11
I.4.2.1. Phase vasculaire et hémostatique.....	11
I.4.2.2. Phase inflammatoire dite de détersion.....	12
I.4.2.3. Phase de ré-épithélialisation.....	12
I.4.2.4. Phase de remodelage.....	13
I.4.3. Facteurs influençant la cicatrisation	13
I.4.4. Médiation des MMPs dans la cicatrisation.....	14
I.4.5. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation	15
I.4.6. Thérapeutique de la cicatrisation	16
I.4.6.1. Traitement classique	16
I.4.6.2. Traitements et innovations	16
I.4.6.3. Plantes médicinales cicatrisantes	16
I.4.6.4. Pommade et les crèmes dermatologiques.....	17
I.4.7. Techniques d'évaluation de la cicatrisation.....	18

Chapitre II : Produits naturels cicatrisants

II.1. Pistachier Lentisque.....	19
II.1.1. Généralités sur le Pistachier.....	19
II.1.1.1. Historique.....	19
II.1.2. Etude caractéristique de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i>	19
II.1.2.1. Etude botanique de <i>Pistacia lentisque L.</i>	19
II.1.1.2. Taxonomie de la plante.....	21
II.1.1.3. Répartition géographique	22
II.1.3. Huile de fruit du pistachier lentisque (HFPL).....	23
II.1.3.1. Méthode d'extraction de l'huile de Pistachier Lentisque.....	23
II.1.4. Effets pharmacologiques et utilisations de l'huile de fruits de <i>Pistacia lentiscus L.</i>	25
II.1.5. Activités biologique de l'huile du pistachier lentisque.....	26
II.1.5.1. Activité antioxydant.....	26
II.1.5.2. Activité anti-inflammatoires.....	27
II.1.5.3. Activité anticancéreuse.....	27
II.1.5.4. Activité antibactérienne.....	27
II.1.5.5. Activité cicatrisante.....	28
II.2. Propolis	28
II.2.1. Généralité sur la propolis.....	28
II.2.2. Définition.....	28
II.2.3. Composition et origines de la propolis.....	29
II.2.3.1. Origine végétale.....	29

II.2.3.2. Origine animale.....	29
II.2.3.3. Matière secondaire	29
II.2.4. Activités biologiques de la propolis et de ses constituants bioactifs.....	31
II.2.4.1. Activité antioxydante.....	31
II.2.4.2. Activité cicatrisante	32
II.2.4.3. Activité antimicrobienne.....	32
II.2.4.4. Activité anti-inflammatoire.....	33
II.2.4.5. Activité antibactérienne.....	33
II.2.4.6. Activité anticancéreuse.....	34
II.2.4.7. Activité immunomodulatrice.....	34
II.2.5. Utilisations de la Propolis.....	35
II.2.5.1. Utilisations de la propolis par les abeilles.....	35
II.2.5.2. Utilisations commerciales	35
II.3. Produits naturels cicatrisants.....	35

Chapitre III : Etude expérimental

III. Matériel.....	37
III.1. Objectif.....	38
III.2. Etude phytochimique de l'huile <i>Pistacia lentiscus L</i> et de la propolis.....	38
III.2.1. Préparation d'un extrait hydro-méthanolique de l'huile fixe des fruits de <i>Pistacia lentiscus L</i> . (L'huile de lentisque).....	38
III.2.2. Dosage des polyphénols totaux	39
III.2.3. Dosage des flavonoïdes totaux.....	39
III.2.4. Mesure de l'effet scavanger des ROS <i>in vitro</i> par la méthode de DPPH°.....	40

III.3. Etude de l'effet cicatrisant de l'huile Fixe de <i>Pistacia lentiscus L</i> et l'extrait éthanolique de la propolis sur la plaie excision (<i>in vivo</i>).....	41
III.3.1. Entretien des animaux	41
III.3.2. Réalisation des plaies expérimentales.....	41
III.3.3. Traitement des animaux.....	42
III.3.4. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons.....	43
III.4. Extraction de la fraction cytosolique.....	44
III.5. Evaluation du stress oxydatif au niveau des tissus de la peau.....	44
III.5.1. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD).....	44
III.5.2. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).....	45
III.5.3. Dosage des protéines par la méthode de Bradford.....	45
III.5.4. Dosage de l'activité antioxydante non enzymatique (le glutathion GSH).....	46
III.5.5. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	47
III.6. Préparation des coupes histologiques.....	47
III.6.1. Déshydratation.....	48
III.6.2. Inclusion.....	48
III.6.3. Coupe.....	48
III.6.4. Coloration.....	48
III.6.5. Montage.....	48
III.7. Etude statistique.....	49
IV. Résultats et interprétation	
IV.1. Etude phytochimique.....	50
IV.1.1. Rendement d'extraction	50

IV.1.2. Mesure des Teneurs en polyphénols et en flavonoïdes de L'huile de fruits de <i>Pistacia lentiscus L</i> et de la Propolis.....	50
IV.1.3. Evaluation du pouvoir anti-radicalaire de la propolis et de l'HFPL <i>in vitro</i>	51
IV.2. Etude <i>in vivo</i> de l'effet cicatrisant de l'EEP et HFPL seuls ou associés chez la rate wistar albinos.....	53
IV. 2.1. Variations des poids corporels des animaux.....	53
IV.2.2. Evaluation des paramètres du stress oxydant du tissu de la plaie cutanée.....	54
IV.2.2.1. Variation du taux de GSH cytosolique du tissu de la plaie dorsale cutanée.....	54
IV.2.2.2. Effets des différents traitements sur le taux du MDA cytosolique du tissu de la plaie cutanée.....	55
IV.2.2.3. Effet des différents traitements sur l'activité enzymatique de la catalase cytosolique (CAT) du tissu de la plaie cutanée.....	56
IV.2.2.4. Variation de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD) du tissu de la plaie cutanée.....	55
IV.2.3. Effets des différents traitements sur la cicatrisation le la plaie dorsale cutané.....	57
IV.2.4. Effet des différents traitements sur la structure du tissu cutané.....	58
Discussion	63
Conclusion	69

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

• Figure 1 : Anatomie fonctionnel de la peau.....	03
• Figure 2 : Différents types des cellules de l'épiderme.....	04
• Figure 3 : Principaux éléments mis en jeu dans le processus de cicatrisation.	11
• Figure 4 : Phases de cicatrisation cutanée représentant les cellules et molécules responsables de la reconstitution d'une barrière saine.....	13
• Figure 5 : Arbrisseau du <i>Pistacia Lentiscus L.</i>	20
• Figure 6 : Fleurs de <i>Pistacia lentiscus L.</i>	20
• Figure 7 : Fruits de <i>Pistacia lentiscus L.</i>	21
• Figure 8 : Aire de répartition de <i>Pistacia lentiscus</i>	22
• Figure 9 : Aire de répartition de <i>Pistacia lentiscus</i> en Algérie.....	23
• Figure 10 : Etapes d'extraction de l'huile de lentisque selon la méthode artisanale.....	24
• Figure 11 : Répartition par organe cible des indications de l'huile fixe de <i>Pistacia L.</i>	26
• Figure 12 : Fabrication de la propolis par les abeilles ouvrières.....	29
• Figure 13 : Aloe Vera.....	36
• Figure 14 : <i>Elaeis guineensis</i> Jacq.....	36
• Figure 15 : Feuilles de <i>Pedilanthus tithymaloides</i>	37
• Figure 16 : Réduction de DPPH° par un antioxydat.....	40
• Figure 17 : Etapes de réalisation des plaies.....	42
• Figure 18 : Protocole expérimental.....	43
• Figure 19 : Schéma de la réaction entre le DTNB et les groupements –SH.....	46
• Figure 20 : Principe du dosage de malondialdéhyde.....	47
• Figure 21 : Effet scavenger du radical DPPH° par l'EEP et l'EHPFL à différentes concentrations en comparaison avec l'acide gallique.....	52
• Figure 22 : Effet scavenger maximal (après 5 min de réaction) du radical DPPH° par l'EEP et l'EHPFL à différentes concentrations en comparaison avec l'acide gallique.....	52
• Figure 23 : Variation des poids corporels des animaux des différents lots en fonction du temps.....	53
• Figure 24 : Variation du taux de GSH cytosolique du tissu de la peau cutané.....	54
• Figure 25 : Taux du MDA cytosolique du tissu de la peau.....	55
• Figure 26 : Variation de l'activité enzymatique de la CAT dans tissu de la peau après un traitement topical par l'HFPL et l'EEP seuls ou combinée (HFPL+EEP) et le Madicassol®.....	56

- **Figure 27** : Variation de l'activité enzymatique de la SOD du tissu de la plaie cutanée après un traitement par EEP et HFPL seuls ou combinés et par le Madécassol®.....57
- **Figure 28** : Aspects des plaies des lots : Contrôle, Madécassol®, l'HFPL et EPP seuls ou combinés à J0, J3, J6, J9, J12 et J15.....58
- **Figure 29** : Évolution des surfaces moyennes des plaies des différents lots durant la période expérimentale.....59
- **Figure 30** : Évolution du pourcentage moyen de contraction des plaies.....59
- **Figure 31** : Variations des pourcentages de rétractions des plaies en fonction du temps.....60
- **Figure 32** : Variation des vitesses aréolaires en fonction des traitements.....61
- **Figure 33** : Microphotographies des coupes histologiques des tissus de la plaie cutanée après sacrifice des animaux à J15 après excision.....62

- **Tableau 1** : Caractéristiques des brûlures selon leur degré.....9
- **Tableau 2** : Rôles des MMPs dans la cicatrisation.....14
- **Tableau3** : Quelques plantes médicinales cicatrisantes.....17
- **Tableau 4** : Taxonomie de *Pistacia lentiscus*.L.....21
- **Tableau 5** : Rendement d'extraction de l'HFPL.....50
- **Tableau 6** : Teneur en composés phénoliques dans les extraits de *Pistacia lentiscus* L et de Propolis.....51

- **BSA** : Albumine de Sérum Bovin
- **CAT** : Catalase
- **DTNB** : 5-5'-Dithiobis-(2-acide NitroBenzoïque)
- **EAG** : Equivalent d'Acide Gallique
- **EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tetra Acétique
- **EEP** : Extrait ethanologique de Propolis
- **EQ** : Equivalent de Quercétine
- **FC** : Folin-Ciocalteu
- **GSH** : Glutathion
- **HFPL** : Huile fixe de Pistacia lentiscus
- **MMP** : MétalloProtéinase Matricielles
- **NaNO₂** : Nitrite de sodium
- **NaOH** : Hydroxyde de sodium
- **NS** : Non significative
- **ROS**: Reactive Oxygen Species
- **SOD**: Superoxyde Dismutase
- **TCA** : Acide Tricarboxylique

Introduction

La cicatrisation est un processus biologique complexe dans lequel le tissu se répare après une blessure. Le processus de cicatrisation comprend trois phases qui se chevauchent: l'inflammation, la prolifération et la maturation ou le remodelage (Carvalho et al., 2015 ; Elzayat et al., 2018). Le processus est conduit par des interactions intercellulaires (les kératinocytes, les neutrophiles, les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales), entre les facteurs de croissance (GF) et les cytokines, qui sont sécrétées au site de la plaie par les cellules inflammatoires et d'autres cellules stromales en réponse à une lésion tissulaire (Jee et al., 2019). Seul l'épiderme a la capacité de se régénérer (Tottoli et al., 2020). La cicatrisation des plaies est évaluée à la fois par des caractéristiques cliniques et des paramètres biochimiques et histologiques (Gupta et Kumar 2015).

En dermatologie les objectifs des remèdes à visée cicatrisante sont multiples, il s'agit de protéger cette zone tissulaire en plein remaniement, à la fois des germes infectieux et des traumatismes physiques, tout en apportant une action eutrophique continue. De nombreux chercheurs s'intéressent de plus en plus à la nature pour la découverte de nouveaux principes actifs mieux tolérés et moins coûteux. En effet, les substances naturelles nécessitent peu de travaux sauf ceux nécessaire à leur purification.

Les plantes médicinales sont d'une grande importance pour la santé des individus et des communautés, elles sont utilisées comme médicaments conventionnels depuis des milliers d'années. Ces médicaments prenaient initialement la forme de médicaments bruts tels que des teintures, des thés, des cataplasmes, des poudres et d'autres formulations à base de plantes (Kinghorn, 2001).

Parmi les plantes ayant un grand potentiel thérapeutique dans ce domaine, le pistachier lentisque (*Pistacia lentiscus L*), il représente l'une des plantes médicinales les plus fréquemment utilisées dans la région méditerranéenne, y compris algérienne. Cette espèce contient de nombreuses molécules actives, en particulier des composés phénoliques et des acides gras. Pour cette raison, les extraits de cette plante ou sa huile présentent de nombreux effets bénéfiques sur la santé, notamment des activités antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques, antitumorales et antioxydantes. En Algérie, l'huile fixe extraite des fruits de cet arbrisseau est particulièrement prisée par les utilisateurs de la médecine traditionnelle, notamment pour ses vertus cicatrisantes reconnues pour le traitement des cicatrices (Abidi et al., 2017).

De nombreux travaux se sont intéressés à la propolis cette substance essentiellement composée de flavonoïdes est étudiée scientifiquement pour déterminer ses vertus dans le domaine de la santé. La propolis est un produit de consommation courante qui a été largement utilisé en médecine alternative et a récemment acquis un intérêt à l'échelle mondiale en tant qu'ingrédient essentiel des aliments et des produits cosmétiques sains. On considère également que la propolis améliore la santé humaine et prévient des maladies telles que l'inflammation, les maladies cardiaques, le diabète et même le cancer (Kasiotis et al., 2017).

Au niveau du laboratoire de Toxicologie Moléculaire de l'université de Jijel, la propolis de Jijel a été largement étudiée pour ses effets antioxydants, antibactériens et anticancéreux (Benguedouar et al., 2016).

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressées à évaluer l'effet cicatrisant de la propolis et de l'huile Fixe de *Pistacia lentiscus L* chez le rat wistar albinos. Ainsi, nous avons fixé les objectifs suivants :

- Le dosage des composés phénoliques de l'extrait méthanolique de l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus L* et de l'extrait éthanolique de Propolis.
- l'évaluation de l'activité anti-radicalaire des différents extraits des deux échantillons de propolis et l'huile de Pistachier lentisque vis-à-vis d'un radical libre relativement stable (DPPH°) in vitro.
- L'évaluation de l'effet cicatrisant de l'huile fixe extraite des fruits du Pistachier lentisque et de la Propolis seuls ou combinés a été envisagée à travers une étude expérimentale d'excision de peau chez le rat wistar albinos.
- L'étude du profil de stress oxydatif du tissu de la peau au cours d'un traitement par l'huile de lentisque et/ou de propolis a été abordée par l'évaluation des marqueurs du stress oxydatif enzymatique tels que la Catalase et la SOD, et non enzymatiques par la mesure des taux de GSH et de MDA cytosolique. Les traitements par les extraits naturels sont comparés à un groupe témoin traité par un véhicule et un groupe traité par un cicatrisant de référence (Madécassol®).

Ce mémoire est organisé comme suit: dans les deux premiers chapitres nous passerons en revue les notions bibliographiques de cicatrisation et de produits naturels étudiés. Les derniers chapitres seront consacrés à la partie expérimentale de ce travail à savoir, matériels et méthodes, résultats et interprétation, discussion et enfin une conclusion.

Chapitre I

Peau et Activité

Cicatrisante

I.1. Peau

La peau est définie comme l'organe externe du corps humain et animal et représente environ 15% du poids corporel total d'un adulte, et est donc connue comme l'organe le plus grand et le plus important du corps humain (Kanitakis, 2002). La peau a de nombreuses fonctions, principalement impliquées dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme et la défense contre les agressions extérieures et les agents exogènes (Dréno, 2009).

I.1.1. Organisation anatomique de la peau

Selon les coupes histologiques et les cartes anatomiques de la peau, la peau est constituée de trois couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1), qui assurent ses fonctions principales (Laverdet al., 2018).

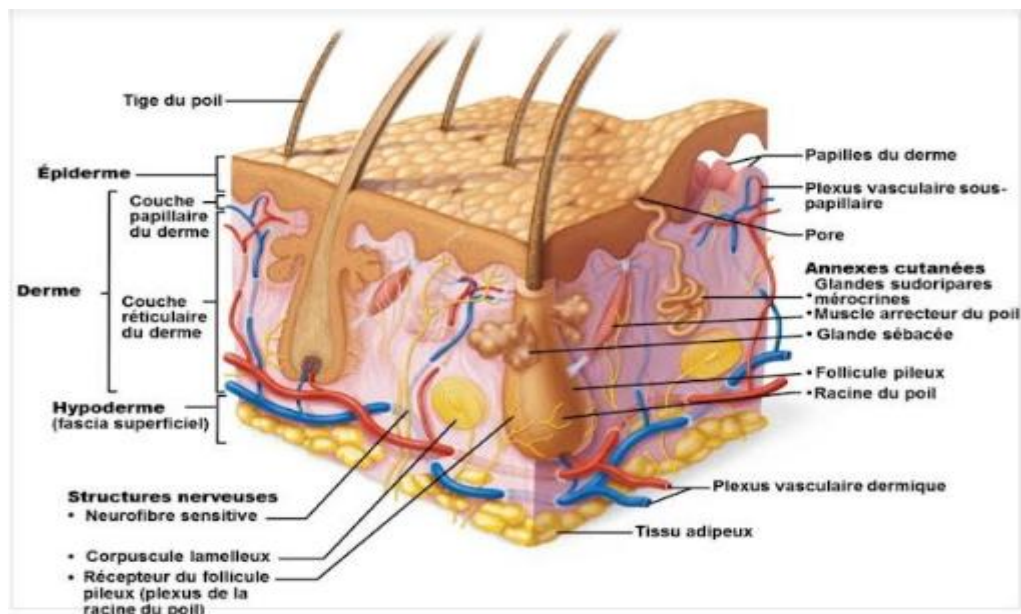


Figure 1 : Anatomie fonctionnel de la peau (Laverdet, 2016).

I.1.1.1. Epiderme

Il représente la couche la plus externe de la peau et est le compartiment cutané qui assure la fonction de barrière extérieure, qui protège l'organisme contre les agressions extérieures (Maranduca et al., 2020), il est pauvre en vaisseaux sanguins et formé d'un épithélium squameux, kératinisé, épais de 25 à 40 microns et stratifié en multicouche, la couche la plus superficielle de l'épiderme contient de la kératine, qui est aussi un constituant des cheveux et des ongles.

L'épiderme est constitué de quatre types cellulaires (Figure2) : les kératinocytes, d'origine ectoblastique, les mélanocytes, provenant des crêtes neurale, les cellules de Langerhans, issues de la moelle hématopoïétique, et les cellules de Merkel, dérivant des cellules souches de l'épiderme embryonnaire (Dréno, 2009), de plus, il est composé majoritairement des kératinocytes qui représentent plus de 90% de sa composition totale (Laverdet et al., 2018) et qui se répartissent dans 4 couches, dénommées de la plus superficielle à la plus profonde comme suit: couche cornée, couche granuleuse, couche épineuse et la couche basale (Elkassouani, 2013).

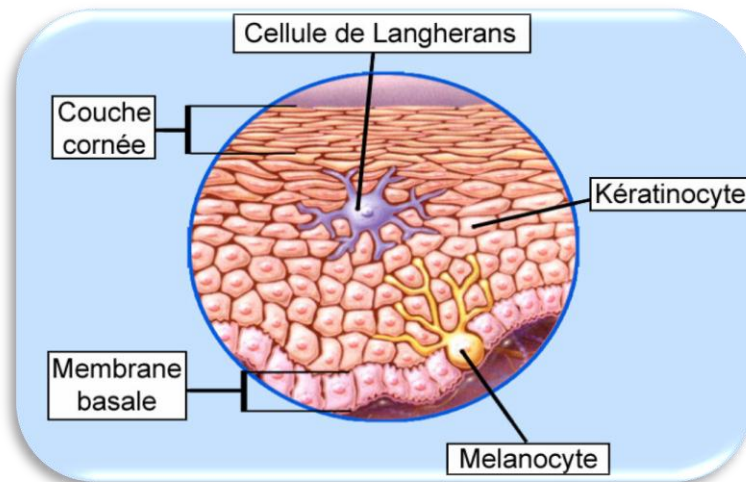


Figure 2 : Différents types des cellules de l'épiderme (Eckhart et al., 2013).

I.1.1.2. Derme

Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques (Konté, 2021), il se trouve sous la membrane basale et l'épiderme, est traversé par un grand nombre de vaisseaux, outre son rôle de soutien, il joue un rôle nutritif (Barbieri, 2014). De plus, le derme contient des récepteurs sensibles à la température et la pression, et associés à un réseau microcirculatoire et de fibres nerveuses (Zaidi et Lanigane, 2010). Le derme se divise en deux couches :

- Le derme papillaire (derme superficiel): est une zone mince proche de l'épiderme (Barbieri, 2014), il se compose de tissu conjonctif lâche, de fibres élastiques et de Collagène contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs (Mohamed et Hargest, 2021).
- Le derme réticulaire (derme profond et moyen): c'est un tissu conjonctif plus épais qui est situé sous la papille dermique, adjacent à la graisse et au tissu sous-cutané

(Barbieri, 2014), Il contient des faisceaux de collagène épais et des vaisseaux sanguins plus gros, en plus des fibroblastes, des mastocytes, des terminaisons nerveuses, des vaisseaux lymphatiques et des muscles qui s'insèrent dans la peau (Mohamed et Hargest, 2021).

Aussi, il est formé des annexes cutanées représentées par les phanères (poils et ongles), les glandes sébacées (secrètent un produit lipidique, le sébum, responsable de la protection de la peau) et les glandes sudoripares (produisent la sueur pour permettre la thermorégulation par transpiration) (Zaidi et Lanigan, 2010).

I.1.1.3. Hypoderme

L'hypoderme (également connu sous le nom de graisse sous-cutané) est un tissu conjonctif lâche, plus ou moins adipeux et riche en vaisseaux sanguins (Debroas et al., 2018), il agit comme le principal support structurel de la peau. Il joue un rôle essentiel dans la thermorégulation et l'absorption des chocs. La quantité de graisse dans cette couche varie considérablement d'un individu à l'autre. C'est une couche hautement vasculaire et entrelacée de vaisseaux sanguins (Mohamed et Hargest, 2021).

I.1.2. Matrice Extra Cellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) contient diverses molécules structurales impliquées dans le support structurel, y compris la signalisation cellulaire et se compose de plusieurs familles moléculaires distinctes qui présentent des interactions dynamiques entre elles et avec divers types de molécules. Des changements dans sa composition sont connus pour déclencher la manifestation de nombreuses conditions pathologiques (Ahmad, 2021).

Les composants de la MEC comprennent divers éléments fibreux, différentes classes de protéoglycanes (PG), l'acide hyaluronique (HA) et enfin une grande quantité d'enzymes protéolytiques responsable du démontage de la MEC (Batzios et al., 2013). La dynamique de la MEC joue un rôle central dans la différenciation cellulaire, les niches de cellules souches, le réarrangement, l'angiogenèse, la ramification, la réparation des plaies, le remodelage osseux ainsi que le remodelage des tissus. La matrice extracellulaire joue un rôle important au cours de la cicatrisation en contrôlant les activités des diverses populations cellulaires (kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes...) (Ahmad, 2021).

I.1.2.1. Rôle de la matrice extracellulaire dans la cicatrisation

La matrice extracellulaire et ses composants macromoléculaires sont des partenaires importants dans le processus de cicatrisation. Chacune de ses molécules constitutives peut directement ou après protéolyse partielle et libération de matrikines moduler l'activité des cellules impliquées dans les processus de réparation tissulaire (Maquart, 2015).

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté abondant dans les tissus, en particulier dans la peau, et son interaction avec les récepteurs de la membrane cellulaire, en particulier le CD-44, induit un certain nombre d'effets favorisant le processus de cicatrisation (Frenkel, 2014). Il est notamment capable de réguler les réponses inflammatoires, d'induire la migration cellulaire, la sécrétion de collagène et la néovascularisation. L'abondance d'acide hyaluronique semble surtout responsable de l'absence de cicatrisation lors de la réparation tissulaire, les chaînes de glycosaminoglycannes portées par les protéines-cœur des protéoglycane peuvent également jouer un rôle important dans la cicatrisation (Peplow, 2005).

De plus, les glycoprotéines de structure la plus abondante est la fibronectine qui joue un rôle important en plus de sa cohésion de la matrice extracellulaire dans la cicatrisation (Lenselink, 2015) car elle stimule la migration des kératinocytes et des fibroblastes, ainsi que la contraction des plaies. La thrombospondine-1 est une glycoprotéine qui active le TGF- β , qui stimule la production de matrice extracellulaire et la contraction des plaies par les myofibroblastes (Murphy-Ullrich et al., 2000). En plus les intégrines α et β , sont des partenaires très importants dans la cicatrisation (Watt, 2002). Outre de leur fonction de protéines d'adhésion, les intégrines sont impliquées dans la régulation des activités cellulaires et jouent des rôles importants dans l'interaction entre les cellules et la matrice extracellulaire. L'intégrine β 1, en particulier, est nécessaire à la fermeture des plaies expérimentales chez la souris (Grose et al., 2002), et elle permet également la migration des kératinocytes *in vivo*. La sous-unité α 3, qui se lie à la sous-unité β 1 pour former l'intégrine α 3 β 1, semble jouer un rôle majeur dans la réépithélialisation des plaies (Reynolds et al., 2008).

En fait, de nombreux résultats de laboratoire suggèrent que les matrkins partiellement dégradés des macromolécule de la MEC (Maquart et al., 1999) sont capables de réguler de nombreuses activités cellulaires et peuvent jouer un rôle important dans le contrôle de la cicatrisation. Ils sont libérés notamment lors des modifications protéolytiques nécessaires au bon déroulement du processus de cicatrisation (Maquart, 2015).

I.1.2.2. Déstabilisation de la matrice extracellulaire

La MEC représente un environnement en constante évolution avec des macromolécules dont l'expression est régulée par deux forces opposées : La synthèse et le dépôt d'une part, et la dégradation protéolytique d'autre part, la décomposition de la MEC est un élément essentiel pour la cicatrisation des plaies et la formation de cicatrices (Xue et Jackson, 2015). Il existe de nombreuses familles d'enzymes protéolytiques impliquées dans la dissolution de la MEC. Les plus importantes d'entre elles sont les métalloprotéinases matricielles (MMP) (Batzios et al., 2013). Les MMP catalysent l'hydrolyse des molécules clés de la MEC, notamment le collagène, l'élastine, la laminine et la fibronectine, ainsi que les cytokines et les facteurs de croissance (Knapinska et Fields, 2012). En plus de leur capacité à dégrader la matrice, les MMP affectent de nombreuses fonctions biologiques en régulant les facteurs de croissance et leurs récepteurs, les cytokines et les chimiokines, les protéoglycanes de surface cellulaire et d'autres enzymes (Nagase et al., 2006 ; Xue et al., 2006). Dans l'ensemble, les MMP sont capables de cliver chaque composant de la MEC. Cependant, différents composants sont sensibles à la protéolyse par différents MMP, et tous les composants de la MEC ne sont pas clivés par chaque MMP. La dégradation des collagènes fibrillaires I, II et III est médiée par les collagénases-1, 2 et 3 (MMP-1, 8 et 13) par protéolyse de la triple hélice entre Gly775 et Leu776, permettant aux chaînes de collagène de se dérouler (Xue et al., 2015) .

Les MMPs sont produites par des cellules tissulaires impliquées dans la cicatrisation. Par exemple : les neutrophiles, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales. Elles sont également produites par les cellules immunitaires dans le cadre du processus inflammatoire ou de la réponse aux infections (Batzios et al., 2013).

I.2. Plaie

Les plaies sont définies comme une rupture dans la continuité normale de la peau qui détruit ses cellule et son anatomie et affecte sa fonction (Elzayat et al., 2018). Dans la pathologie de tous les jours, les plaies restent un problème clinique difficile, les complications précoces et tardives présentant une cause fréquente de morbidité et de mortalité (Chhabra et al., 2017). De plus, l'évolution d'une plaie dépend de son étendue et de sa profondeur, ainsi que des facteurs qui peuvent empêcher sa cicatrisation (Hé, 2006).

I.2.1. Classification des plaies

Les plaies peuvent être classées selon plusieurs paramètres. La classification selon la profondeur comprend :

I.2.1.1. Premier degré

Les plaies du premier degré n'affectent que l'épiderme et se manifestent par la mort des kératinocytes à la surface de la plaie, comme une petite brûlure, avec seulement quelques jours de douleur avant d'être remplacés par une prolifération cellulaire (Laplante, 2002).

I.2.1.2. Deuxième degré

Elle se caractérise par la destruction de la membrane basale épidermique et d'une partie du derme, elles sont plus profondes et très douloureuses, car elles affectent les terminaisons nerveuses du derme, elles proviennent des brûlures graves, dans lesquelles la réparation tissulaire est plus complexe et la cicatrisation permanente (Laplante, 2002).

I.2.1.3. Troisième degré

Ce sont les plus graves et se caractérisent par une destruction complète du derme et de l'épiderme. Ces blessures proviennent de brûlures très importantes, de coupures ou d'abrasions profondes qui détruisent les terminaisons nerveuses et rendent ces plaies indolores (Laplante, 2002).

L'étendue de la plaie est un autre facteur important pouvant influencer le traitement d'une personne blessée, de sorte que les procédures de traitement et la prévention des infections varient en fonction du type de blessure (Laplante, 2002).

D'autre part, les plaies peuvent être regroupées en plusieurs types selon la nature de l'agression, ce qui influence sur la présence de plaie ainsi que sa guérison (Laplante, 2002).

I.2.2. Traitements des plaies

La gravité de la plaie détermine le type de traitement utilisé (Elzayat et al., 2018). En fait, le traitement de routine principal et le plus utilisé consiste à nettoyer la plaie pour réduire les facteurs qui inhibent la cicatrisation (Rowan et al., 2015). Le pansement doit fournir une protection antimicrobienne, maintenir une température idéale de la plaie, l'humidité de la plaie, l'imperméabilité aux fluides, l'efficacité dans l'élimination des composants toxiques et, surtout,

ne pas adhérer à la plaie afin de ne pas perdre de particules lors du retrait (Battu et Brischoux, 2012). Des produits antiseptiques et des antibiotiques sont également utilisés dans le secteur hospitalier pour tuer les micro-organismes ou inactiver certains virus (Poinsat et al., 2017). De plus, certaines nouvelles thérapies émergentes, telles que la thérapie par cellules souches, la thérapie génique, la thérapie photo thermique et la thérapie photo dynamique, jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement de certaines plaies complexes (Wang et al., 2019).

I.3. Brûlures

La brûlure est une agression de la peau pouvant évoluer d'une lésion à une destruction du revêtement cutané ou des tissus sous-jacents, Les brûlures se distinguent des autres plaies par la nature et l'étendue des lésions cutanées qu'elles provoquent. En fait, les brûlures graves peuvent provoquer une série de troubles qui menacent de nombreuses fonctions principales de l'organisme, c'est une entité traumatique très fréquente (figure 3). Une brûlure survient après que la peau ait été endommagée par un agent thermique, électrique, chimique ou par des radiations ionisantes (Peck, 2011 ; Gülhan et al., 2019 ; Santiso et al., 2020).

I.3.1. Profondeur des brûlures

La profondeur de la brûlure varie en fonction du type d'agent causal, du degré de température, de l'épaisseur et de la vascularisation de la zone cutanée affectée. La profondeur de la brûlure est examinée en trois groupes (Tableau 1) (Wassermann, 2002) :

Tableau 1 : Caractéristiques des brûlures selon leur degré (Wassermann, 2002)

	Niveau d'atteinte
Brûlure du 1 ^{er} degré	Atteinte superficielle épidermique.
Brûlure du 2 ^{ème} degré superficielle	Atteinte totale de l'épiderme ; écrêtement de la membrane basale ; atteinte du derme papillaire.
Brûlure du 2 ^{ème} degré profond	Destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux ; destruction de la membrane basale plus ou moins complète ; atteinte du derme réticulaire.
Brûlures du 3 ^{ème} degré	Destruction de la totalité de l'épiderme; destruction complète de la membrane basale ; atteinte profonde du derme et de l'hypoderme.

I.3.2. Principaux types des brûlures**I.3.2.1. Brûlures chimiques**

Les brûlures chimiques résultent de l'exposition à une variété de substances courantes à la maison, au travail et dans l'environnement. Les brûlures chimiques peuvent causer des problèmes de santé à court terme, à long terme et à vie, surtout si elles ne sont pas traitées correctement (Stone et al., 2018). Parmi les agents chimiques en cause de brûlures il y a :

Les acides : sulfurique, nitrique, fluorhydrique, chlorhydrique...

Les bases : hydroxyde de sodium-potassium, hydroxyde de calcium, ammoniac, phosphates...

Les oxydants : agents de blanchiment tels que les chlorites domestiques, les peroxydes....

Divers : phosphore blanc, métaux, teintures capillaires.

I.3.2.2. Brûlures thermiques

Les brûlures thermiques sont des lésions cutanées causées par une chaleur excessive, généralement due au contact avec des surfaces chaudes, des liquides chauds, de la vapeur ou des flammes. Les dommages thermiques de la peau entraînent la mort cellulaire en fonction de la température et de la durée du contact (Kara, 2018).

I.3.2.3. Brûlures par rayonnement

Il se produit en raison de l'absorption de substances radioactives. Les brûlures par rayonnement localisées dues à des doses de rayonnement élevées (8-10 Gy) qui sont similaires aux brûlures thermiques, à l'exception de plusieurs jours à plusieurs semaines de retard de latence. De fortes doses entraînent la mort subite des cellules. Les tissus les plus sensibles aux radiations sont les lymphocytes et les cellules hématopoïétiques (Kara, 2018).

I.4. Cicatrisation

La cicatrisation est un processus très important et complexe chez l'homme ou l'animal et conservé au cours de l'évolution qui implique la réparation des tissus. Ce processus implique la coordination des efforts de nombreux types de cellules, notamment les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les macrophages et les plaquettes (Figure 3). La migration, l'infiltration, la prolifération et la différenciation de ces cellules entraîneront une

réponse inflammatoire, la formation de nouveaux tissus et la fermeture éventuelle de la plaie (Wang et al., 2017).

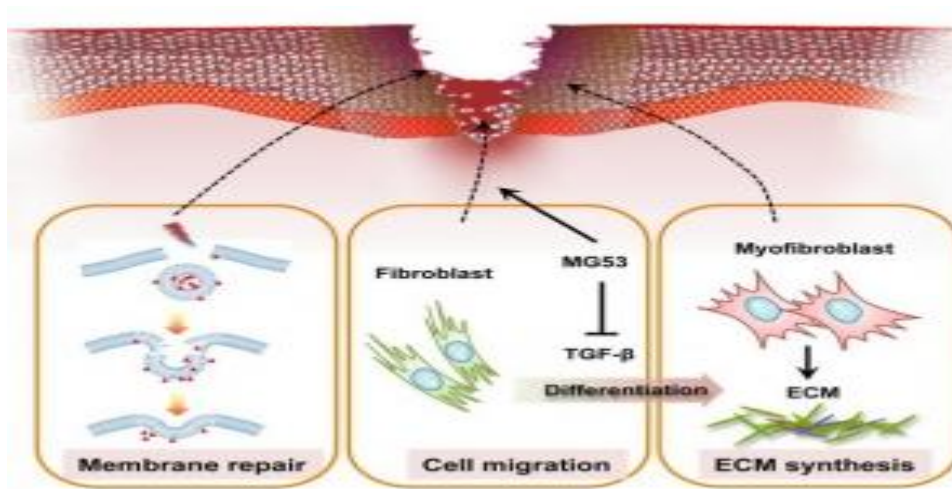


Figure 3 : Principaux éléments mis en jeu dans le processus de cicatrisation. Les lésions tissulaires (plaie) activent la sécrétion de cytokines, de cellules inflammatoires et de facteurs de croissance, provoquent la dégradation des macromolécules dans la matrice extracellulaire et libèrent la migration maternelle, permettent la prolifération des fibroblastes, la synthèse du collagène conduisant au remodelage (Maquart, 2015).

I.4.1. Différents types de cicatrisation

I.4.1.1. Cicatrisation par première intention

Ceci est le résultat de la suture chirurgicale, qui implique des bords de plaie proches les uns des autres, qui cicatrisent rapidement en l'absence d'infection (Canizares et al., 2004).

I.4.1.2. Cicatrisation par seconde intention

Elle s'intéresse aux plaies aux bords très espacés, qui sont des plaies mal conditionnées insaturées ou totalement saturées (Canizares et al., 2004).

I.4.2. Les phases de la cicatrisation

I.4.2.1. Phase vasculaire et hémostatique

L'hémostase marque la première étape de la cicatrisation. Lorsque la peau est blessée, la réponse immédiate pour arrêter le saignement est la vasoconstriction des parois des vaisseaux et agrégation de caillots plaquettaire (Furie et Furie, 2008), suivie de la formation d'une matrice de fibrine, qui agit comme un échafaudage pour l'infiltration cellulaire. Sous l'effet de la dégranulation plaquettaire, de la libération de signaux chimiotactiques par les tissus nécrotiques et de produits de dégradation bactérienne, le système complémentaire est activé et les

neutrophiles arrivent à la lésion (Velnar et al., 2009). Ensuite, l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire se produisent *via* deux voies concurrentes et mécaniquement entrelacées (Furie et Furie, 2008).

I.4.2.2. Phase inflammatoire dite de détersion

La phase inflammatoire débute le processus de cicatrisation lorsque vaisseaux sanguins se rompt (Eming et al., 2017). La réponse inflammatoire est déclenchée par la libération de cytokines telles que le facteur de croissance transformant (TGF- β), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) et l'interleukine-8 (IL8 /CXCL-8) du caillot de fibrine et directement du tissu endommagé. Ces signaux agissent comme des signaux chimiotactiques puissants pour le recrutement des neutrophiles dans la plaie (Portou et al., 2015). Les neutrophiles possèdent divers mécanismes pour éliminer les bactéries, les particules étrangères et les tissus endommagés qui détruisent les menaces infectieuses en libérant des granules toxiques (tels que les eicosanoïdes, les peptides cationiques, les protéines, l'élastase, la protéinase 3, la cathepsine G et l'activateur du plasminogène de type urokinase), entraînant une explosion oxydative, initiant la phagocytose et générant des pièges extracellulaires Neutrophiles (NETs) (Su et Richmond, 2015).

I.4.2.3. Phase de ré-épithélialisation

La phase proliférative commence 1 à 2 jours après l'infection, au cours de cette phase, de nouveaux tissus conjonctifs ou tissus de granulation se forment, y compris une nouvelle ré-épithélialisation, une modulation immunitaire et une angiogenèse.

Elle se caractérise également par la prolifération et la migration des kératinocytes vers la partie centrale de la lésion puis l'angiogenèse se produit. Les kératinocytes remodelent activement la matrice en produisant la métalloprotéinase matricielle 1 (MMP-1) pour perturber les contacts cellulaires (Pilcher et al., 1997). En plus des kératinocytes, les fibroblastes prolifèrent également et commencent à produire de la MEC après avoir reçu des cytokines de neutrophiles et de macrophages (Balaji et al., 2015). Le premier composant majeur de la MEC produit par les fibroblastes est la fibronectine, mais une fois que les fibroblastes ralentissent leur déplacement à travers la plaie, la production de protéines passe au collagène III et I qui finit par former une cicatrice (Darby et al., 2014).

I.4.2.4. Phase de remodelage

L'étape finale du rétablissement consiste en la reconstitution, qui commence environ trois semaines après un événement indésirable et se poursuit pendant plus d'un an (Tottoli et al., 2020). Au cours de cette phase, il y a une régression de l'angiogenèse, ainsi qu'un dépôt périodique de la MEC et un remodelage du tissu de granulation et du tissu cicatriciel, le tissu de granulation est en grande partie composé de collagène III, qui est partiellement remplacé par du collagène I plus fort à mesure que le remodelage de la plaie progresse. Ce processus est le résultat de la synthèse simultanée du collagène 1 et de l'hydrolyse du collagène III, qui est suivie d'une réorganisation de la MEC (Hinz, 2007).

La figure 4 ci- dessous montre un schéma qui représente les différentes phases de la cicatrisation.

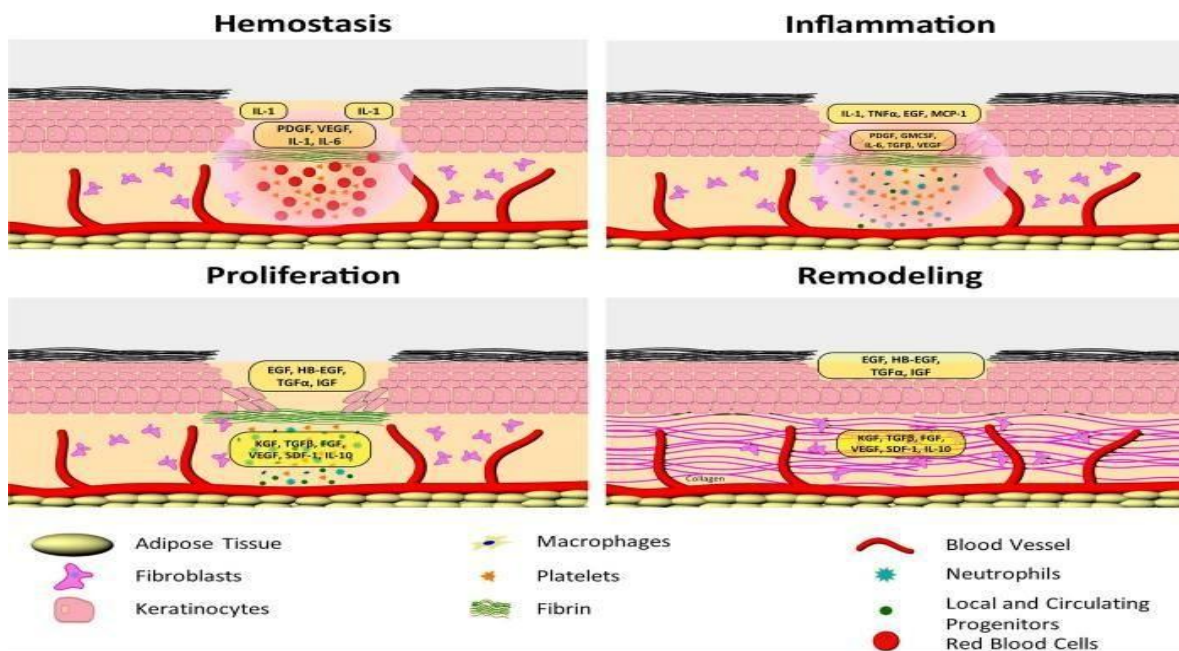


Figure 4: Phases de cicatrisation cutanée représentant les cellules et molécules responsables de la reconstitution d'une barrière saine (Hamdan et al. 2017).

I.4.3. Facteurs influençant la cicatrisation

Plusieurs facteurs peuvent interférer avec la cicatrisation des plaies. En général, les facteurs affectant la réparation peuvent être classés en locaux et systémiques (Guo et Dipietro, 2010).

Les facteurs locaux limités à la zone de la cicatrice peuvent être :

- Une Infection locale.
- Une Plaie chronique.
- L'Etendue et profondeur de la plaie.
- L'hydratation et la vascularisation.

Les facteurs systémiques sont l'état de santé globale ou l'état pathologique d'un individu qui affecte sa capacité à guérir.

- L'âge, les hormones et le stress.
- L'Insuffisance rénale ou hépatique, les troubles de la coagulation, l'hypoxie.
- Le Diabète, les déficits immunitaires, les traitements tels que les corticoïdes par voie systémique.

I.4.4. Médiation des MMPs dans la cicatrisation

Les MMPs jouent un rôle essentiel dans la cicatrisation, le tableau 2 ci-dessous résume quelques exemples des MMPs avec leurs rôles dans le processus de cicatrisation des plaies (Nguyen et al., 2016).

Tableau 2 : Rôles des MMPs dans la cicatrisation (Nguyen et al., 2016).

MMP	Substrats préférés	Rôles dans la cicatrisation
MMP-1	Collagène I, II, III, VII et X	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise la migration des kératinocytes humains dans les fibrilles de collagène. • La surexpression dans les kératinocytes retarde la réépithélialisation.
MMP-2	Gélatine ; collagène I, IV, V, VII et X ; fibronectine	<ul style="list-style-type: none"> • Exprimé par les fibroblastes et les cellules endothéliales dans les plaies aiguës de souris et humaines. • Migration des kératinocytes.
MMP-3	Collagène IV, V, IX et X ; fibronectine; Gélatine; fibrilline	<ul style="list-style-type: none"> • Affecte la contraction de la plaie et retarde la cicatrisation. • Active MMP-9.
MMP-7	Fibronectine; collagène IV; facteur de nécrose tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • Ré-épithélialisation des plaies muqueuses.
MMP-8	Collagène I, II, et III	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement exprimée par les neutrophiles.

		<ul style="list-style-type: none"> • Collagénase la plus répandue dans les plaies.
MMP-9	Gélatine ; collagène I, III, IV, V et VII ; fibrilline	<ul style="list-style-type: none"> • La régulation à la hausse provoque des effets néfastes dans les plaies diabétiques murines. • Migration des kératinocytes.
MMP-10	Collagène IV, V, IX et X ; fibronectine ; Gélatine	<ul style="list-style-type: none"> • Exprimé par les cellules épidermiques trois jours après la blessure dans les plaies humaines.
MMP-12	Collagène IV ; Gélatine; fibronectine ; Vitronectine ; fibrilline	<ul style="list-style-type: none"> • Régulateur potentiel de l'angiogenèse en raison de sa capacité à générer de l'angiostatine.
MMP-13	Collagène I, II, III, IV, IX, X et XIV ; Gélatine ; fibronectine ; fibrilline	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise la réépithélialisation indirectement en affectant la contraction de la plaie. • Migration des kératinocytes.
MMP-14	Collagène I, II, et III; Gélatine; fibronectine; Fibrilline	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise la migration et l'invasion des kératinocytes. • Active MMP-2.

I.4.5. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation

Une cicatrisation excessive des plaies est due à des lésions cutanées, notamment des traumatismes, des morsures, des brûlures, des interventions chirurgicales, des vaccinations, des perforations cutanées, de l'acné et des infections. Après une lésion cutanée, le processus inflammatoire commence à déclencher la cicatrisation. Bien que la pathogenèse de la cicatrisation excessive ne soit pas entièrement comprise, l'expérience clinique indique que la cicatrisation excessive est une forme anormale de cicatrisation, qui peut survenir à la suite d'un défaut à l'une des trois étapes de la cicatrisation de la plaie et se caractérise par une inflammation locale persistante (Berman et al., 2017). Une cicatrisation excessive implique souvent une fonction exagérée des fibroblastes et une accumulation excessive de la MEC pendant la cicatrisation. Deux formes de cicatrices excessives ont été signalées, notamment les cicatrices chéloïdes et hypertrophiques (Ashcroft et al., 2013), sont des pathologies courantes dans la cicatrisation cutanée fréquentes après les traumatismes et diverses procédures chirurgicales (Moustaide et al., 2016).

I.4.6. Thérapeutique de la cicatrisation**I.4.6.1. Traitements classique**

La thérapie des plaies vise à favoriser la cicatrisation ou à éliminer les facteurs qui l'inhibent (Rowan et al., 2015). Le traitement assure non seulement un développement optimal de la cicatrisation, mais tente également de l'améliorer à la fois quantitativement et qualitativement. Le traitement des plaies continue d'évoluer et la découverte par Pasteur de l'implication des bactéries en 1860 révolutionne le traitement par l'application de techniques stériles. Actuellement, des pansements modernes ont été appliqués avec succès et des techniques chirurgicales sophistiquées peuvent fermer la plupart des plaies (Khamadj et Dahmani, 2019).

I.4.6.2. Traitements et innovations

Des traitements plus avancés, tels que l'oxygénothérapie Hyperbare, la thérapie de cicatrisation par pression négative et les greffes de peau, nécessitent un équipement spécialisé et entraînent des coûts plus élevés. L'électroporation irréversible (IRE) est une nouvelle thérapie qui utilise des impulsions électriques microsecondes pour traiter diverses maladies. La nouvelle méthode est basée sur l'exposition de la peau affectée à de très courtes impulsions de champs électriques à haute tension (Gibot et al., 2017).

I.4.6.3. Plantes médicinales cicatrisantes

Les plantes médicinales constituent une source principale de composés chimiques thérapeutiques, plusieurs plantes médicinales ont été utilisées avec succès, pour le traitement de la cicatrisation et des brûlures (tableau 3) (Mesfin et al., 2009).

Tableau 3 : Quelques plantes médicinales cicatrisantes.

Genres et espèces	Types d'étude <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	Effets	Références
<i>Acacia nilotica</i> (gousse)	<i>in vivo</i>	accélère la cicatrisation de la plaie de brûlure	(Darré et al., 2014)
<i>Artemisia absinthium</i> présente(Les parties aériennes en fleurs)	<i>in vivo</i>	accélère la cicatrisation	(Benkhaled et al., 2020)
<i>Malva sylvestris</i> (fleurs)	<i>in vivo</i>	amélioration du processus de cicatrisation	(Afshar et al., 2021)
<i>Kalanchoe crenata</i> (feuilles)	<i>in vivo</i>	accélérer la cicatrisation.	(Ernest et al., 2019)
<i>Telephium imperati</i> (L) La plante	<i>in vivo</i>	La réduction de la zone de la plaie	(Nejjari et al., 2019)
<i>Pistacia Lentiscus</i> L (fruits)	<i>in vivo</i>	accélérer la cicatrisation.	(Mirmohammadsadegh et al., 2021)
<i>Plantago major</i> (feuille)	<i>Ex vivo</i>	stimulé la cicatrisation	(Zubair et al., 2016)

I.4.6.4. Les pommades et les crèmes dermatologiques cicatrisantes

Les pommades dermatologiques assurent un processus de cicatrisation optimal, minimisent les marques laissées sur la peau et évitent les inflammations, les douleurs ; parmi ces crèmes on peut citer :

- ❖ Cicaderma accélère la cicatrisation cutanée et ouvre de nouvelles voies de thérapie continue pour améliorer la cicatrisation (Morin et al., 2012).
- ❖ Cicatryl est un médicament thérapeutiquement actif qui stimule les processus de régénération cutanée (Beroual et al., 2017).
- ❖ Madécassol est un médicament cicatrisant, il est capable de réduire les réactions aiguës aux rayonnements par son activité anti-inflammatoire (Chen et al., 1999).

I.4.7. Techniques d'évaluation de la cicatrisation

La cicatrisation peut être évaluée par mesure directe des dimensions de la plaie à la règle ou au pied à coulisse. L'utilisation du calque transparent, permet de relever le contour sur du papier millimétré. Ces techniques présentent l'inconvénient de nécessiter un contact direct avec la lésion. Une autre technique présentant le même inconvénient, mais permettant la mesure du volume des plaies par un moulage au moyen d'une gomme siliconée (Sezeret al., 2007).

La cicatrisation peut également être évaluée en mesurant la surface de la plaie à l'aide d'une technique de mesure numérique en prenant des photos des sites de la plaie à intervalles réguliers (quotidiens), puis en traitant les images par le logiciel de traitement d'images. ImageJ® (Institut national de la santé mentale, Bethesda, MD, États-Unis). Le programme calibré affichera alors la zone de la plaie en convertissant les pixels de l'image en millimètres carrés (Hemida, et al., 2021).

Chapitre II
Produits Naturels
Cicatrisants

II. Produits Naturels Cicatrisants**II.1. Pistachier Lentisque****II.1.1. Généralités**

Pistacia est une plante connue depuis longtemps par les humains. Le genre botanique *Pistacia* (les Pistachiers) regroupe 9 espèces d'arbustes appartenant à l'ordre des Sapindales et à la famille des Anacardiaceae qui a été proposée pour la première fois par Lindley en 1830. Ces derniers sont des arbres, des arbustes (exceptionnellement plantes grimpantes), à canaux résinifères schizogènes, à feuilles composées pennées ou trifoliolées, généralement alternes, dépourvues de glandes ponctiformes. Inflorescence en panicules (Gaussen et al., 1982).

Les pistachiers sont des arbustes dioïques (fleurs mâles et femelles poussant sur des arbustes différents). Les fleurs d'une couleur plus ou moins marron, sont groupées en racèmes. Les fruits sont des drupes (Pell, 2004).

Trois espèces sont très connues, *Pistacia lentiscus L* (Lentisque pistachier) dont on extrait une résine qui présente un feuillage persistant, *Pistacia terebinthus* arbre au feuillage caduc dont on extrait l'huile de térébenthine et enfin *Pistacia vera* (Pistachier vrai) arbuste au feuillage caduc dont on consomme les graines grillées (les pistaches) (Martini, 2003 ; More et White, 2005).

II.1.2. Etude caractéristique de l'espèce *Pistacia lentiscus L***II.1.2.1. Etude botanique du Pistachier Lentisque**

Le pistachier lentisque est un arbrisseau vivace de trois mètres de haute et ramifié à fort arôme de résine, aux feuilles épaisses, brillantes, persistantes vert foncé, portant de courtes grappes auxiliaires de petits fruits qui deviennent noirs à la maturité. La floraison a lieu entre avril et juin et la fructification entre octobre et novembre (Beldi et al., 2021).

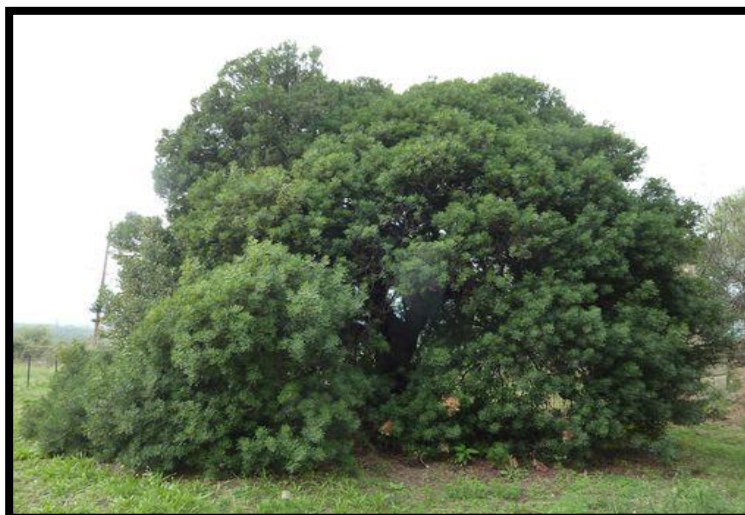


Figure 5 : Arbrisseau de *Pistacia lentiscus L* (Photographie originale)

Pistacia lentiscus est caractérisée par les différentes parties de la plante telles que :

- **Les feuilles:** Elles sont persistantes, composées, et possèdent un nombre pair de folioles (4 à 10) d'un vert sombre, elliptiques, obtuses, luisantes en dessus, glabres, coriaces et dont le pétiole est bordé d'une aile verte. On trouve des pieds mâles et femelles distincts (espèce dioïque) qui fleurissent en grappes denses au mois de Mai (Ben Douissa, 2004).

- **Les fleurs :** Les fleurs unisexuées d'environ trois mm de large se présentent sous forme de grappe, Elles apparaissent au printemps et sont très aromatiques, forment des racèmes de petite taille à l'aisselle des feuilles. On différencie les fleurs femelles des fleurs mâles grâce à leur couleur, vert jaunâtre pour les femelles et rouge foncé pour les mâles (figure 6) (Yosr et al., 2018).

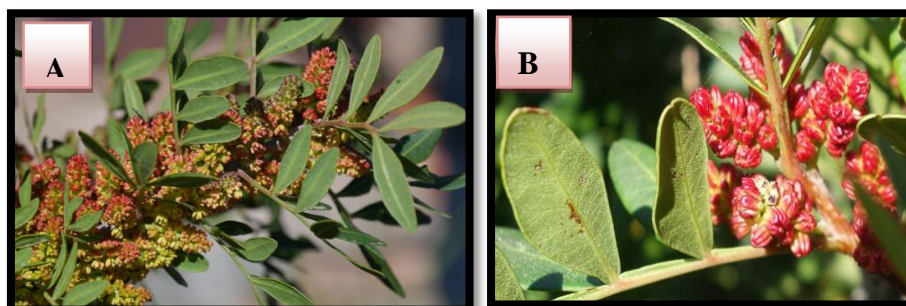


Figure 6 : Fleurs de *Pistacia lentiscus L* (Botanica, 2011).

A : Fleurs femelles. **B :** Fleurs mâle.

-Le fruit : C'est une baie globuleuse [de 2 à 3 mm], monosperme, remplie par nucléole de la même forme; d'abord rouge (figure 7), il devient brunâtre à sa maturité, qui est complète l'automne (Yosr et al., 2018).



Figure 7 : Fruits de *Pistacia lentiscus L*

(Botanica, 2011).

II.1.1.2. Taxonomie de la plante

Le position des lentisques dans la systématique du règne végétal est donnée par l'arbre phylogénique représenté dans le tableau ci-dessous:

Tableau4 : Taxonomie de *Pistacia lentiscus L* (Zohary, 1952).

Règne	: Végétal
- Embranchement	: Spermaphytes
- Sous embranchement	: Angiospermes
- Classe	: Dicotylédones
- Ordre	: Sapindales
- Famille	: Anacardiacee
- Genre	: Pistacia
-Espèce	: lentiscus

Pistacia lentiscus L est connu dans les trois régions d'Algérie sous différents noms. Dans la région littorale de Jijel, à l'Est du pays, la plante se dénomme en dialecte local: « trooutroo ». Dans la région de la Kabylie (centre du pays): « Amadagh » et dans la région extrême-Est comme les localités de Guelma, Souk Ahras, Annaba et El Tarf, « Dharou », surnommé en français: Arbre au mastic ou Lentisque. En anglais : Chios ou mastic tree.

II.1.1.3. Répartition géographique

Pistacia Lentiscus L est une espèce sauvage, thermophile, largement distribuée dans les écosystèmes extrêmes de la région méditerranéenne. On la rencontre également en Europe, Asie, et en Afrique (figure 8) (Rauf et al., 2007).

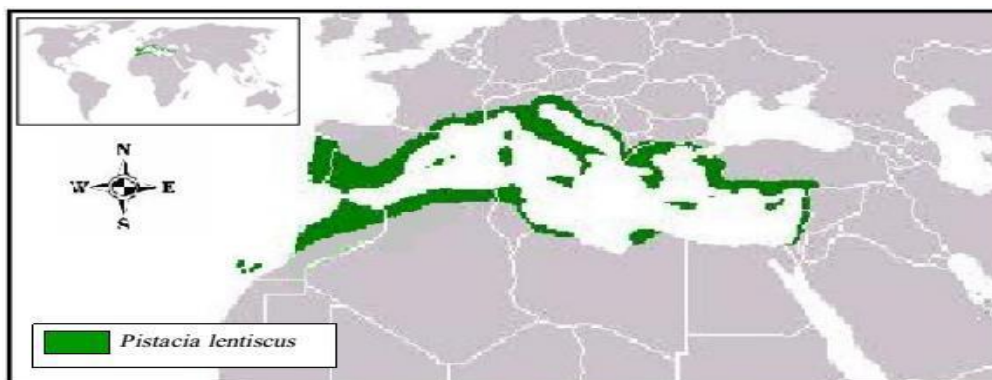


Figure 8 : Aire de répartition de *Pistacia lentiscus L* (Seigue, 1985).

En Algérie il occupe l'étage thermo-méditerranéen. Sa limite méridionale se situe aux environs de Saida, sa présence au sud de l'Atlas saharien n'est pas signalée (Figure 9). Elle pousse à l'état sauvage sur tout type de sol, en Algérie semi-humide et semi-aride, cette plante particulière représente l'environnement le plus chaud du climat méditerranéen (Smail-Saadoun, 2005).

Dans les zones humides, cette espèce est plus abondante dans les plaines que sur les hauteurs, contrairement aux zones semi-arides où elle pousse plutôt sur les hauteurs. Le lentisque assure la protection du sol contre l'érosion et crée les conditions favorables pour l'humification de la matière organique et l'enrichissement de ses propriétés biologiques (Rauf et al., 2007).

Les espèces les plus importantes dans le monde du genre *Pistacia* sont : *Pistacia Atlantic*, *Pistacia chinensis*, *Pistacia lentiscus L*, *Pistacia terebinthus L*, *Pistacia vera L*, *Pistacia integerrima*, *Pistacia palestina* et *Pistacia khinjuk* (Quézelet Santa, 1962).

Quatre espèces appartenant au genre *Pistacia* sont présentées en Algérie : *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera* et *Pistacia atlantica* (Arab et al., 2014).

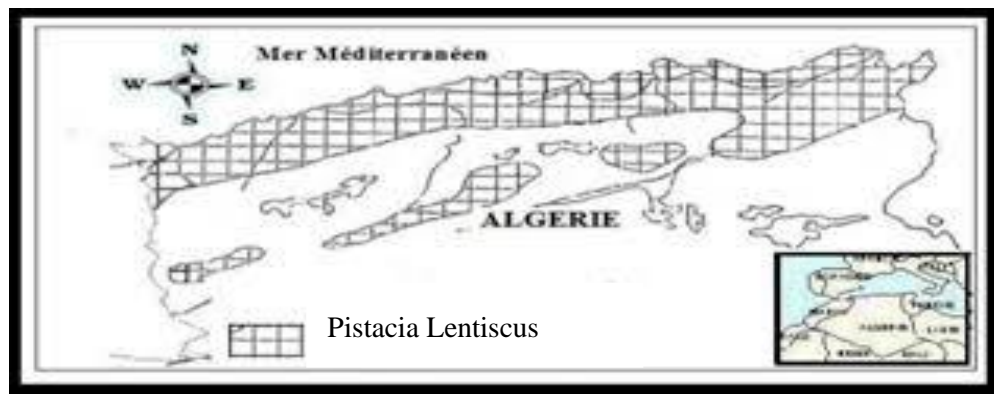


Figure 9 : Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* L en Algérie (Smail-Saadoun, 2005).

et une teneur moyenne en glucosides (Arab et al., 2014).

II.1.3. Huile de fruits du pistachier lentisque (HFPL)

L'HFPL est un extrait naturel de la plante traditionnellement utilisé comme additif alimentaire, elle a été largement étudiée pour son activité antioxydante, anticancéreuse et antimicrobienne et d'autre activité attribuée à la combinaison de ses composants bioactifs. dont les baies peuvent fournir 38,8 % du poids des fruits. Elle contient deux grands groupes, les terpénoides et les composés aromatiques dérivés du phénylpropane (Loutrari et al., 2006).

II.1.3.1. Méthode d'extraction de l'huile de Pistachier Lentisque

a. Procédés d'extraction traditionnelle artisanale de l'huile de lentisque

La préparation traditionnelle de l'huile de lentisque nécessite de longues heures de travail physique pénible et assuré par les femmes. Seule la collecte des fruits est une tâche familiale. La récolte se fait entre les mois de Novembre et Janvier. Après avoir une grande quantité de fruits matures. Un séchage de 7 jours ou non du fruit est assuré (Bensalem, 2015).

Les fruits sont broyés à l'aide de meules ; la pâte est bien mélangée par les mains puis on la laisse reposer toute la nuit. Le lendemain, (le mélange est répétée), et la pâte est d'abord chauffée jusqu'à ébullition, puis placée dans un tissu pour être pressée par les mains, séparant ainsi l'huile du tourteau. La phase liquide est chauffée jusqu'à évaporation totale de l'eau. L'huile est ainsi récupérée, filtrée et ensuite stockée à 4°C (Dhieb et al., 2021).

La figure 10 ci-dessous représente les étapes d'extraction artisanale de l'huile de lentisque.

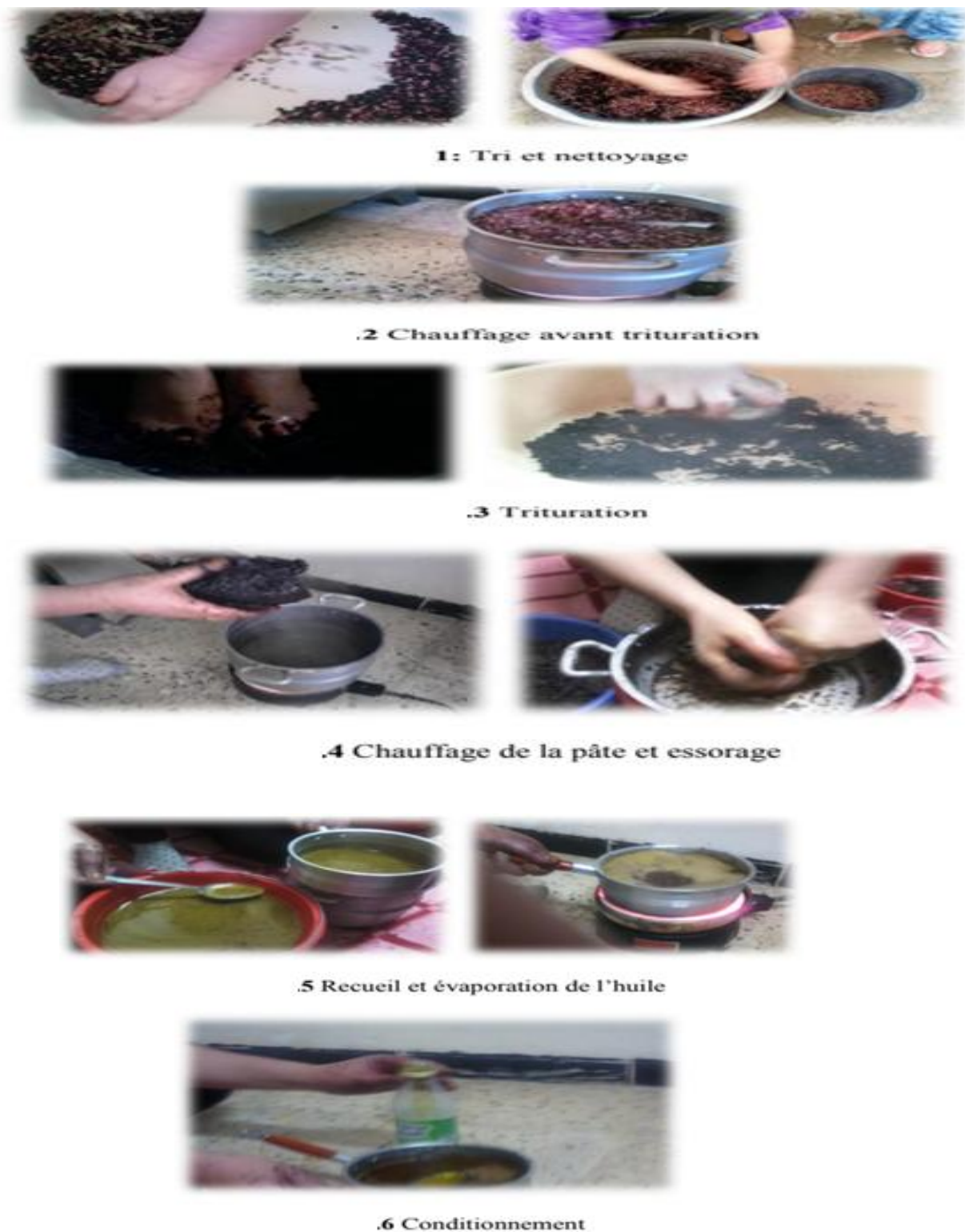


Figure 10 : Etapes d'extraction de l'huile de lentisque selon la méthode artisanale (Bouteldj et Kadjoudj, 2013)

II.1.4. Effets pharmacologiques et utilisations de l'huile de fruits de *Pistacia lentiscus L*

Pistacia lentiscus L est l'une des plantes les plus utilisées traditionnellement pour ses propriétés médicinales. De par sa richesse en composants chimiques qui lui confèrent une odeur aromatique bien caractéristique, le pistachier lentisque a été largement utilisé dans la pharmacopée arabe et européenne depuis les anciens temps en médecine traditionnelle (Benhammou et al., 2008). Cette huile est utilisée seule ou intégrée à d'autres produits naturels, tels que : la propolis, le miel, la cire d'abeille, l'huile d'olive, et diverses autres plantes (Abdeldjelil, 2016).

Parmi ses composés, les tanins, les huiles essentielles, les flavonoïdes selon la partie utilisée de la plante, elle est connue pour traiter différentes maladies comme l'eczéma, la paralysie, la diarrhée, l'infection de gorge, les calculs rénaux, l'ictère, l'asthme et les maux d'estomac, et comme astringentes, anti-inflammatoires, antipyrétique, antibactérien, antiviral (Duru et al., 2003).

Cette huile verte est utilisée au Maroc comme médication externe sous forme d'onguent pour soigner les brûlures ou les douleurs dorsales (Bellakhdar, 1997), elle est recommandée aux diabétiques, dans le traitement des douleurs de l'estomac et en cas de circoncision (Hmimsa, 2004), ainsi elle est en grande partie employé dans le traitement des troubles respiratoires et les brûlures cutanées dans la médecine traditionnelle (Djerroua et al., 2011) Scientifiquement examinée, l'huile a montré une activité curative réelle des brûlures expérimentales sur les lapins, en diminuant la phase inflammatoire, en favorisant la contraction de blessure et en réduisant la période d'épithélialisation ,la résine de lentisque était utilisé jadis en Egypte pour embaumer les morts (Djerrou et al., 2010).

Selon les indications l'administration s'effectue par voie orale ou par applications externes. En application externe, elle est surtout utilisée sur la peau pour les affections cutanées comme l'acné, les plaies, l'eczéma et les brûlures. L'usage de l'huile de lentisque en massages superficiels sur la poitrine et les épaules a été aussi mentionné. En usage interne, elle peut être bu pour le traitement de troubles de l'appareil digestif (maux d'estomac, ulcère, douleurs abdominales) et des affections de l'appareil respiratoire (toux, bronchite, grippe, asthme, encombrement pulmonaire) (Abdeldjelil, 2016). Pour ce dernier cas, il est recommandé de mélanger l'huile avec du miel pour faciliter les excréctions pulmonaires. En Algérie cette huile est employée par des personnes dans la médecine traditionnelle comme antidiarrhéique (Beldi et al., 2021).

En outre, l'huile de *Pistacia lentiscus L* est caractérisée par sa bonne qualité nutritive, elle contient 73% (Benhammou et al., 2008) et 69 % des acides gras insaturé (acide oléique et acide linoléique). Les graisses polyinsaturées diminuent les niveaux de cholestérol (Katanetal., 1994), plus précise l'acide linoléique (la forme la plus commune d'acide gras polyinsaturé) est connu pour son efficacité sur la réduction de cholestérol dans le sang. Les acides oléique et linoléique sont connus pour leurs propriétés anti- inflammatoires. Linoléique et alpha linoléiques sont nécessaires pour la réparation de membrane de cellules et la respiration cellulaire.

Outre son usage médicinal, cette huile est comestible et entre également dans la préparation de produits à usage cosmétiques tels que : savons ; crèmes de soin hydratantes ; bain d'huile et shampoing pour les cheveux. La composition de ces produits comporte, outre l'huile de lentisque, d'autres ingrédients (Abdeldjelil, 2016).

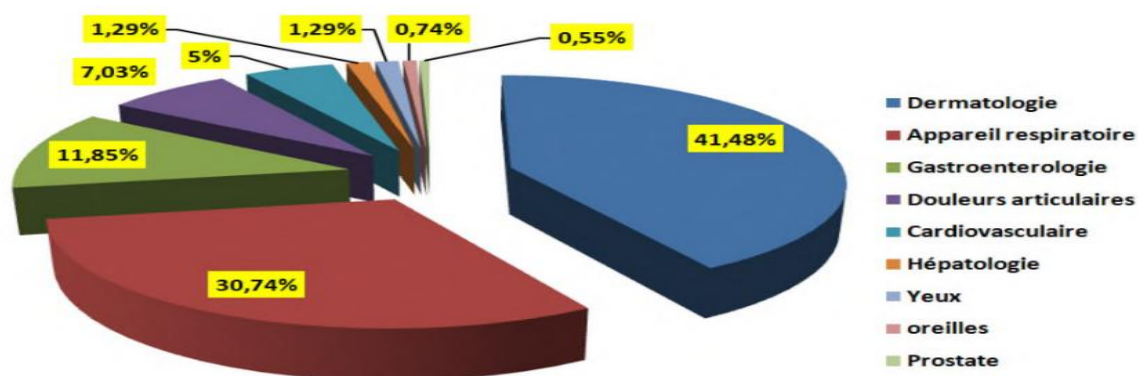


Figure 11 : Répartition par organe cible des indications de l'huile fixe de *Pistacia.L* (Abdeldjelil, 2016).

II.1.5. Activités biologiques de l'huile du pistacher lentisque

II.1.5.1. Activité antioxydante

Il y a un intérêt croissant pour la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement en raison de leur rôle dans des phénomènes aigus tels que les traumatismes ou l'ischémie, mais aussi en raison de leur implication dans de nombreuses maladies chroniques associées au vieillissement, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire (Guinebert et al., 2005). Les composés phénoliques agissent par l'intermédiaire des métaux à différents niveaux de réactions radicalaires et participent à cette chélation active par de multiples mécanismes, piégeage, inhibition des

enzymes génératrices de radicaux libres et induction de la synthèse d'enzymes antioxydantes (Cotelle et al., 1994).

Leur structure de noyau de flavonoïdes est liée à l'antioxydant. Ces substances réduisent les radicaux libres tels que le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, les groupes alcoxy et hydroxyle. La réduction se produit par une réaction de transfert d'hydrogène vers des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Jovanovic et al., 1994). En plus de cet effet de piégeage direct, les mécanismes d'action peuvent inclure l'inhibition enzymatique et/ou la chélation des métaux traces qui catalyse la formation de ROS (Halliwell, 1994).

II.1.5.2. Activité anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires des composés polyphénoliques sont dues à leur capacité à inhiber les enzymes impliquées dans le processus inflammatoire (Škerget et al., 2005), à réduire la migration des leucocytes vers les tissus endommagés et à inhiber également la formation de cytokines pro-inflammatoires telles que comme TNF- α , IL-1 et IL-6, qui jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire (Mease, 2002).

II.1.5.3. Activité anti-cancéreuse

Les flavonoïdes et autres constituants phénoliques de l'huile de *Pistacia lentiscus* peuvent jouer un rôle préventif dans le développement du cancer (Kähköen et al., 1999). Ils agissent comme des piègeurs d'électrophiles mutagènes ou interfèrent avec les étapes d'initiation en stimulant la réparation de l'ADN mutant. Dans les phases de promotion et de progression, ils agissent comme supprimeurs de tumeurs par différents mécanismes, comme l'induction de l'apoptose en activant la caspase-3, effets antiprolifératifs et proapoptotiques sur les cellules de leucémie humaine K562 et inhibe la libération du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les cellules de mélanome de souris K562 et B16 (Scalbert et al., 2002).

II.1.5.4. Activité antibactérienne

Les huiles de *Pistacia lentiscus* ont des propriétés antibactériennes intéressantes qui peuvent combattre les maladies infectieuses d'origine bactérienne et fongique (Davidson et al., 2005). Concernant les effets antibactériens de l'huile fixe, une étude semblable à la notre a été réalisée par Mezni et al., en (2012). Ces derniers ont testé l'effet antibactérien *in vitro* de l'huile de lentisque contre deux souches aérobies: *Salmonella typhimurium* (NCTC 6017) et *Escherichia coli* (ATCC8739) et une bactérie anaérobie *Clostridium perfringens* (MG

109).L'effet antibactérien n'a été observé que pour la bactérie Gram positive *C. perfringens* avec des zones d'inhibitions variant entre 8 et 13 mm, en fonction du procédé d'extraction et le site de récolte des fruits utilisés pour l'obtention de l'huile. Cet effet bactéricide était faible et non significative contre les bactéries Gram négatif *S.typhimurium* et *E. coli* (Mezni et al., 2012).

II.1.5.5. Activité cicatrisante

Différentes parties de la plante *Pistacia lentiscus* ont été testé pour leur activité cicatrisante. De nombreuses études ont démontré que les huiles des plantes médicinales notamment l'huile de lentisque possèdent la capacité d'activer et de stimuler le système immunitaire, cette stimulation serait le mécanisme de guérison des plaies (Oomah, 2001 ; Xu-guang Zhang, 2019).

Abdeljalil (2016) a montré que l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* possède un meilleur effet cicatrisant comparé à un médicament cicatrisant (sulfadiazine argentique) cela se traduit par une accélération de la contraction des plaies et une réduction de la période d'épithélialisation (Abdeljalil, 2016).

II.2. Propolis

II.2.1. Généralités

La propolis est un produit naturel appartenant à la grand famille des produits apicoles. Le terme propolis est un terme complexe provenant de deux mots grec ancien, pro « en défense » et polis « ville », ainsi en apiculture sa signification fait référence à l'hébergement de la ruche (Kasiotis et al., 2017). Les abeilles utilisent les propriétés mécaniques de la propolis (Bankova et al., 2000) pour défendre la ruche contre l'envahisseur et de réduire le flux d'air dans la ruche pour retenir la chaleur. Elle a montré son efficacité contre plusieurs souches bactériennes, de champignons et de moisissures (Ferhoum, 2010).

II.2.2. Définition

La propolis est un produit apicole chimiquement très complexe et résineux collecté par les abeilles ouvrières à partir de parties de plantes, de bourgeons, d'exsudats et de sécrétions à proximité de leur ruche (Bankova et al., 2018). Il existe différentes sources botaniques et couleurs de propolis, selon la zone géographique. Il peut prendre différentes nuances de jaune, vert, rouge et brun (figure 12) (Bankova, 2005 ; Toreti et al., 2013).



Figure 12: Fabrication de la propolis par les abeilles ouvrières
(Eroğlu et Yüksel, 2020).

II.2.3. Composition et origines de la propolis

Les études scientifiques démontraient que les composants de la propolis provenaient de trois sources distinctes:

II.2.3.1. Origine végétale

Exsudats végétaux recueillis par les abeilles et sécrétés surtout par les bourgeons du peuplier (qui semble l'espèce la plus importante), l'aulne, le saule, le marronnier d'inde, du bouleau, du châtaignier et d'érable, le frêne, le chêne et l'orme (Castaldo et Capasso, 2002 ; Bankova, 2005) Il existe des principaux types d'arbres connus pour être productrices de propolis sont représentés par différents conifères : pin, sapin, épicéa.(Kocot et al., 2018 ; Zülhendri et al., 2021). D'après les chercheurs Allemands la propolis serait un résidu résineux provenant de la première phase de la digestion du pollen dans un petit organe situé entre le Jabot et l'intestin moyen de l'abeille (Sabir, 2014).

II.2.3.2. Origine animale

substances sécrétées par les abeilles (la salive) (Gómez-Caravaca et al., 2006).

II.2.3.3. Matières secondaires

introduites pendant la production de la propolis (le pollen, le nectar ou le miel) (Valcic et al., 1999). L'analyse d'un grand nombre d'échantillons d'origines géographiques différentes a révélé que la composition chimique de la propolis est très variable et également

difficile à standardiser (Bankova, 2005 ; Barlak et al., 2011; Sforcin, et Bankova, 2011). Elle varie selon la période de la collecte, l'origine géographique, la flore (variété d'arbres et d'espèces végétales utilisées pour collection) et aussi le type d'abeille (Yen et al., 2017).

La composition de la propolis dépend principalement des diverses sources botaniques en particulier les arbres utilisés par les abeilles ; généralement des peupliers dans les zones tempérées, *Betula* dans le nord, *Daléchampie* dans les régions équatoriales, *Clusia* au Venezuela et *Xanthorrhoea* en Australie (Burdock, 1998). En conséquence, les activités biologiques de la propolis récoltée à différents moments et dans différentes zones phytogéographiques varient considérablement (Anjumetal., 2019).

L'analyse quantitative de la propolis est très difficile à établir en raison de la grande variété des propolis existantes. Selon Amini-Sarteshnizi et al. (Amini-Sarteshnizi et al., 2015) et Righi et al. (Righi et al., 2011), la propolis est composée :

- ❖ 25 à 35 % de cire.
- ❖ 10 % des huiles essentielles.
- ❖ 5 % de pollen.
- ❖ 5 % de matières diverses organiques et minérales (Przybyłek et al., 2019).

En 2012, le nombre des constituants de la propolis est passé à plus de 500. Ce nombre augmente chaque année car de nouveaux composants sont découverts dans la propolis de différentes régions et origines végétales (Huang et al., 2014). Leur nombre a augmenté d'au moins 305 jusqu'en 2018 (Šturm et al., 2020). Cependant, chaque échantillon de propolis contient environ 80 à 100 constituants différents.

L'inventaire complet de ces constituants révèle la présence de plusieurs polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques et leurs esters, ...), des acides aminés (comme l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine), des minéraux (comme Na, Mg, Cu, Ca, Zn, Fe, K) et de nombreuses vitamines (dont la vitamine A et les vitamines du groupe B) et même des enzymes (comme la β -glycosidase) (Soltani et al., 2020), des terpènes (tels que l'anéthol, l'eugénol et le géraniol) (Xu et al., 2009 ; Toreti et al., 2013), des acides aliphatiques (comme l'acide lactique, l'acide hydroxyacétique, l'acide malique), des esters (comme le méthyl palmitate, le cinnamyl-trans-4-coumarate, l'éthyle palmitate), des hydrocarbures aliphatiques (tels que l'écicosine, le tricosane, le pentacosane),

Parmi tous les constituants de la propolis, les polyphénols et les terpènes sont considérés comme les principales molécules bioactives de la propolis des climats tempérés, alors que pour les régions tropicales et aussi les régions méditerranéennes, les constituants bioactifs prédominants de la propolis sont les polyphénols (Wagh, 2013 ; Huang et al., 2014 ; Graikou et al., 2016). En raison de leur abondance et de leurs activités, les polyphénols sont considérés comme étant les constituants les plus importants de la propolis (Šturm et Ulrih, 2020).

En raison de la variabilité des sources végétales, la composition chimique de la propolis est très variable au sein des régions géographiques distinctes. La propolis méditerranéenne est caractérisée par la forte concentration de flavonoïdes (pinocembrine, pinobanksine, quercétine, chryisine, galangine), acides phénoliques comme l'acide chicorique et esters comme les esters caféiques (CAPE) obtenus essentiellement des sommets de peupliers (*Populus nigra*) (Zabaiou et al., 2017).

Elle contient aussi quelques acides aromatiques et acides diterpéniques et se trouve dans de nombreuses régions comme la Suisse (Bankova et al., 2002), l'Algérie (Piccinelli et al., 2013), la Grèce (Popova et al., 2010 ; Celekli et al., 2013). En Algérie, la propolis est principalement issue des deux espèces *Populus spp* et *Citrus spp* et est composée surtout de pinocembrine, d'acide chicorique et de caféicidés et de leurs esters, de la galangine (Boutabet et al., 2011), des flavonols comme la chryisine, des acides aromatiques de quelques acides diterpéniques (Piccinelli et al., 2013).

II.2.4. Activités biologiques de la propolis et de ses constituants bioactifs

II.2.4.1. Activité antioxydante

Grace à sa richesse de certaines substances bioactives dans sa composition principalement les composantes phénolique et flavonoïdes, la propolis est caractérisée par sa forte activité antioxydant (Leandro et al., 2008 ; Serra et al., 2011). Lahouel et al (2010) ont montré que l'extrait de propolis collectée dans la wilaya de Jijel (Nord-Est de l'Algérie) réduit le stress oxydant induit par l'administration de la doxorubicine in vivo chez le rat Wistar. Les auteurs ont suggéré que cet effet pourrait être dû à la fraction polyphénolique de la propolis. (Lahouel et al., 2010).

Le CAPE (*Phényle Ester Cafféic Acid*), le kaempférol, les acides cinnamiques : caféique, *p*-coumarique et férulique (Kurek-Górecka et al., 2014) sont parmi les composés phénoliques

responsables de cette activité. Ils peuvent agir avec divers mécanismes d'action tels l'inhibition de la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*), la chélation des ions des métaux impliqués dans la production des ROS, le piégeage des ROS et l'inhibition de la peroxydation lipidique (Martinotti et Ranzato, 2015).

II.2.4.2. Activité cicatrisante

Concernant les propriétés cicatrisantes de la propolis. (Scheller et al., 1977 ; Popes Kovic et al., 1977) et (Gabrys et al., 1986) ont mis en évidence les propriétés cicatrisante et régénératrice de la propolis. Cette dernière agirait par une augmentation de la biosynthèse des protéines. Ce phénomène a été signalé à partir des cellules *in vitro*. La propolis possède un effet stimulant sur le métabolisme cellulaire, la circulation et la formation du collagène. Ces propriétés sont dues à la présence de l'arginine dans la propolis (Benaskeur et al., 2004).

Les scientifiques polonais ont apporté une contribution significative à la recherche sur la propolis, ses propriétés et son effet sur la cicatrisation des plaies. Les pommades à base de la propolis peuvent accélérer efficacement le processus de guérison et améliorer la physiologie de la cicatrisation, afin qu'ils puissent être recommandés comme médicament topique prometteur pour le traitement des plaies dans les futurs essais cliniques et précliniques (Rojczyk et al., 2020).

La plupart des études *in vivo* sur divers modèles de plaies ont suggéré les rôles bénéfiques de la propolis sur la cicatrisation expérimentale des plaies. Il existe des preuves montrant les effets antibactériens uniques de la propolis dans le traitement des plaies diabétiques et des brûlures (Ahmed et al., 2011 ; Henshaw et al., 2014).

De plus, de nombreuses études ont montré des propriétés antioxydantes pour la propolis, elle peut être une option précieuse dans la gestion de la cicatrisation des brûlure, les propriétés antioxydantes de la propolis peuvent être dues à son effet chimio-préventif et certainement liées à sa composition chimique (Hoşnuter et al., 2004).

Dans l'ensemble, sur la base des études la propolis peut être une nouvelle stratégie thérapeutique pour accélérer la cicatrisation des plaies car elle possède plusieurs mécanismes bénéfiques pour améliorer la cicatrisation des plaies ; cependant, les mécanismes sont spécifiques au type et dépendent de plusieurs facteurs, en particulier du type de propolis. De plus, en raison de son faible coût et de sa grande efficacité, la propolis peut être considérée

comme une modalité de traitement alternative valable aux régimes thérapeutiques traditionnels dans la cicatrisation des plaies (Oryan et al., 2018).

II.2.4.3. Activité anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire de la propolis a été rapportée par Khayyaletal,1993 , en utilisant différents modèles expérimentaux (Khayyaletal., 1993). La propolis exerce un effet anti-inflammatoire significatif sur des modèles *in vivo* d'arthrite, d'œdème de la patte ou d'inflammation chronique et aiguë. Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) (Rossi et al., 2002 ; Ramos et Miranda, 2007).

Les polyphénols comme l'acide caféique, la quercétine, la naringénine et le CAPE (Mirzoeva et Calder, 1996), l'apigénine, l'acide férulique et la galangine (Krol et al., 1996), le néoestivitol (Bueno-Silva et al., 2017) sont de puissants anti-inflammatoires de la propolis qui agissent en inhibant la synthèse de NO et des prostaglandines pro-inflammatoires et en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes/macrophages. Ainsi que l'inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire comme IL-6 et l'inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase et ornithine décarboxylase) (Khayyaletal., 1993).

II.2.4.4. Activité antibactérienne

L'activité bactéricide de la propolis et/ou de ses constituants a été démontrée sur des bactéries Gram positif et Gram négatif (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram positif (Kujumgiev et al., 1999).

Diverses études ont montré que la propolis et ses composés peuvent inhiber en empêchant la division cellulaire, en perturbant la croissance bactérienne Cytoplasme, en inhibant la synthèse des protéines ou en inhibant les processus d'adhésion. Certaines études ont montré que des souches résistantes aux médicaments ou même multi résistantes sensible aux antibiotiques et à la propolis. Il a également été démontré que la propolis augmente son efficacité lorsqu'elle est prise avec certains antibiotiques (streptomycine, ampicilline, gentamicine) (Lu et al., 2005).

II.2.4.5. Activité anticancéreuse

Les études *in vitro* et *in vivo* laissent penser que la propolis possède un effet cytotoxique et anti prolifératif contre les cellules cancéreuses. Des résultats de recherche montrent que les composés de la propolis inhibent l'apparition, la progression et les métastases des cellules cancéreuses, telles que PI3k/AKT/mTOR, NFκB, JAK-STAT, TLR4, VEGF, TGFβ et voies apoptotiques intrinsèques et extrinsèques. Par les voies ci-dessus, la propolis peut induire l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire et réduire la prolifération, la viabilité, l'invasion, la migration de plus, il peut influencer le micro environnement tumorale et la multi résistance des cancers (Forma et Brys, 2021).

Une étude a rapporté que l'extrait ethanologique de la propolis réduisait la progression/la propagation des tumeurs du mélanome et prolongeait la durée de vie des souris traitées par la propolis seule ou associée à un anticancéreux de référence (la doxorubicine) (Benguedouar et al., 2016), de plus peut aider les patients atteints de mélanome lorsqu'elle est utilisée comme thérapie complémentaire au traitement conventionnel, où l'autophagie n'est pas une contre-indication.

La propolis algérienne collectée dans la wilaya de Jijel (Nord-Est d'Algérie) inhibe la prolifération des cellules LNCaP du cancer de la prostate en induisant l'apoptose et en bloquant le cycle cellulaire en phase G0/G1 et surtout grâce à son effet anti-androgène en agissant comme antagoniste potentiel du récepteur AR (Zabaiou et al., 2019).

II.2.4.6. Activité immunomodulatrice

La propolis a des effets immunomodulateurs sur toutes les cellules immunitaires impliquées dans les réponses innées ou acquises *in vitro* et *in vivo*. Elle stimule la capacité de présentation des macrophages, l'activité lytique des macrophages et des tueurs naturels contre les cellules tumorales. Elle augmente la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-8), améliore la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8 et stimule les plasmocytes pour produire des anticorps, aussi elle stimule le pouvoir de présentation des antigènes et l'activité lytique des macrophages et des NK (*Natural Killers*) contre les anticorps des cellules tumorales (Sforzin, 2007) et régule l'expression des récepteurs TLR 2 (*Toll-like receptor 2*) et TLR 4 (*Toll-likereceptor 4*) impliqués dans la réponse immunitaire innée et la production d'interleukine IL-1b (*Interleukin-1 beta*) chez les souris BALB/C (Orsattietal., 2010)

II.2.5. Utilisations de la Propolis**II.2.5.1. Utilisations de la propolis par les abeilles**

Les abeilles utilisent principalement la propolis comme scellant et désinfectant. En effet, il est utilisé pour sceller les trous et les fissures, lisser les surfaces intérieures et maintient la température interne de la ruche et protège des intempéries et invasion de prédateurs. De par son activité antibactérienne, la propolis aide également utilisé dans les intérieurs stériles et pour la momification des cadavres les intrus les évitent de se décomposer à l'intérieur de la ruche (Kocot et al., 2018).

II.2.5.2. Utilisations commerciales

Les produits à base de propolis sont vendus sous de nombreuses formes, telles que : crèmes, pommades, comprimés, gélules, ampoules, sirops, sprays (pour la bouche et nasal) et pastilles. On le retrouve notamment dans les cosmétiques (Shampooing, revitalisant, pommade, lotion, rouge à lèvres, dentifrice et vernis à ongles). La propolis peut également être conservée comme additif alimentaire et assaisonner en même temps. D'autres applications incluent son utilisation comme adhésif, colmate les fissures, protège les surfaces en bois, comme vernis violon et autres instruments (De Groot, 2013).

II.2.3. Produits naturels cicatrisants

Les plantes médicinales comme les produits naturels peuvent être considérés comme des agents thérapeutiques puissants et prometteurs pour l'amélioration des processus de cicatrisation des plaies en fonction de la variété des composants actifs et efficaces tels que les flavonoïdes, les huiles essentielles, les alcaloïdes, les composés phénoliques, les terpénoïdes et les acides gras (Cerchiara et al., 2017).

La préparation de produits cicatrisants à base des matières premières d'ingrédients naturels et un traitement sûr et fait l'objectif de la présente étude. Des études de Ghayempour et al (2016) ont montré que L'Aloe Vera en tant que produit à base de plantes efficace peut être utilisé dans la cicatrisation des plaies. Cependant, les résultats de la plante encapsulée est meilleure que l'application directe du produit libre en raison de la libération contrôlée de l'extrait. Dans cette recherche, les nano capsules TG contenant de l'extrait d'Aloe Vera ont été produites pour les une application comme cicatrisants (Ghayempour et al., 2016).



Figure 13 : Aloe Vera.

D'autres études de Sene et al (2020) ont montré qu'*Elaeis guineensis* Jacq. (Arecaceae) contribué au traitement des plaies et des brûlures. En Casamance (Sénégal), le jus de feuilles pressées de *E. guineensis* est utilisé en milieu traditionnel diola dans le traitement des plaies et des brûlures (Pousset, 2004). Dans cette étude Ils ont utilisé des pommades d'extrait aqueux dans de la vaseline (EGV-3% et EGV-10%) pour le test. Avec tout cela, les résultats de cette étude montrent le potentiel thérapeutique des feuilles de *E. guineensis* dans la prise en charge des brûlures de second degré et justifient leur utilisation en milieu traditionnel dans le traitement des plaies et des brûlures (Sene et al., 2020).



Figure 14 : *Elaeis guineensis* Jacq

Les chercheurs Ghosh et al (2012) ont également indiqué dans leur étude que les feuilles de *Pedilanthus tithymaloides* sont des plantes efficace pour soigner les plaies, les brûlures. La présente étude a démontré que l'application topique des pommades de l'extrait méthanolique et des composés isolés a provoqué une épithélialisation plus rapide, une contraction significative de la plaie et une meilleure résistance à la traction. Ainsi, les résultats ont validé l'utilisation traditionnelle de *Pedilanthus tithymaloides* pour le traitement des plaies cutanées (Ghosh et al., 2012).



Figure 15: feuilles de *Pedilanthus tithymaloides*.

Chapitre III
Matériel et Méthode

III. Matériel

III.1. Objectif

L'étude expérimentale a été réalisée aux laboratoires de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et de Toxicologie Moléculaire, à l'université de Jijel. Il s'articule autour de l'étude phytochimique et l'évaluation de l'effet cicatrisant de deux produits naturels : l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* (HFPL) de la région de Texenna (Jijel) et l'extrait éthanolique de la propolis (EEP) de la région de Kaous (Jijel) et le mélange de HFPL+EEP.

Nous avons au cours de ce travail disposé de deux types d'échantillons, l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* produite à partir des fruits fournis par Mme BENGUEDOUAR Lamia dont la récolte a eu lieu en novembre 2019 le fruit sec. Et la propolis utilisée sous forme d'un extrait éthanolique dissout dans un mélange (éthanol/eau) datant de 2022, préparé au niveau du Laboratoire de Toxicologie Moléculaire (LTM), Université Mohammed Seddik Ben-Yahia, Jijel, Algérie, et nous a été fournie par Mme BOUZIT Imane doctorante à l'université de Jijel.

III.2. Etude phytochimique de l'huile de fruits de *Pistacia lentiscus L* et de la propolis

III.2.1. Préparation d'un extrait hydro-méthanolique de l'huile fixe des fruits de *Pistacia lentiscus L*. (EHFPL)

Selon la méthode décrite par Cert et al. (2007). Les poly phénols et les flavonoïdes ont été extraits de l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus L*. 5 ml de méthanol/eau (80/20; v/v) ont été mélangés avec 2 g d'huile pendant 1 min à l'aide d'un appareil vortex. Le mélange a ensuite été isolé dans un bain à ultrasons pendant 15 min à température ambiante, puis centrifugé à 5000 rpm pendant 25 min. La phase méthanolique a été retirée et stockée dans un endroit sombre. Ensuite, l'extrait a été séché dans un évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le résidu est dissous dans 1 ml de méthanol (Cert et al., 2007 ; Mezni et al., 2016).

Le poids de l'extrait sec est déterminé par la différence entre le poids du ballon plein (après évaporation) et le poids du ballon vide (avant le transfert du filtrat à évaporer) (Bohui, et al., 2018).

$$\text{Rendement (\%)} = (E_h / E_f) \times 100$$

Où :

E_f : La masse de l'extrait après évaporation du solvant (g).

E_h : La masse de l'huile utilisée au départ (g).

III.2.2. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux des extraits a été effectué selon la méthode décrite par Singleton et al. (1999). Estimée selon la méthode colorimétrique au Folin-Ciocalteu (FC). La méthode de FC a été très utilisée pour le dosage des phénols, c'est une méthode colorimétrique qui est basée sur la réduction en milieu alcalin de la mixture d'acide phospho tungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et phospho molybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}). Ces derniers présentent un maximum d'absorption à 760 nm dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux (Singleton et al., 1999 ; Olivier et al., 2004).

Pour ce faire, 2 ml de l'extrait méthanolique avec une dilution de 1/1000^{ème} dans le méthanol ont été ajoutés à 10 ml de réactif de FC dilué au 1/10^{ème} dans l'eau distillée. Après une minute et avant 8 minutes d'incubation, 8 ml de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7,5%, ont été ajoutés au mélange pour un volume final de 20 ml. Après 2 heures d'incubation à environ 23°C, l'absorbance de la coloration générée est lue à 760 nm grâce à un spectrophotomètre UV-Visible SPECORD 50 PLUS, est cela contre un blanc (Singleton et al., 1999).

La teneur en polyphénols est calculée à partir de l'équation de la gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique avec des concentrations de (0-2.5µg/ml) préparées dans l'eau distillée et dans les mêmes conditions que l'extrait (Annexe 1).

III.2.3. Dosage des flavonoïdes totaux

La concentration des flavonoïdes totaux a été mesurée par la méthode colorimétrique de trichlorure d'aluminium décrite par Bahorun et collaborateur en 1996 (Bahorun et al., 1996). La technique est basée sur la formation d'un complexe jaune entre les flavonoïdes et le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$).

Brièvement, 250 µl de l'extrait méthanolique dilué au 1/1000^{ème} ont été mélangés avec 75 µl de Nitrite de sodium ($NaNO_2$ à 5%). Après 5 minutes d'incubation à température ambiante, 150 µl d' $AlCl_3$ à (10%) et 500 µl d'Hydroxyde de sodium (NaOH) (1 M) ont été ajoutés. En

utilisant l'eau distillée, le mélange a été ajusté à 2,5 ml et l'absorbance a été lu directement contre un blanc à 510 nm par un spectrophotomètre UV-Visible SPECORD 50 PLUS.

La concentration des flavonoïdes totaux est exprimée en milligramme équivalent de quercétine par kilo gramme de l'extrait (mg EQ/kg de l'HFPL et la propolis), en utilisant la courbe d'étalonnage de la quercétine avec des concentrations de (0-100µg/ml) préparées dans l'eau distillée et dans les mêmes conditions que l'extrait (Annexe 2) (Bahorun et al., 1996).

III.2.4. Mesure de l'effet scavanger des ROS *in vitro* par la méthode au DPPH°

L'effet scavenger ou la capacité de piégeage des radicaux libres des extraits à tester est déterminée en utilisant la méthode rapide et simple au DPPH° ou 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle rapportée par Ancerewicz et collaborateur (1998). Le DPPH agit en tant que radical libre stable, réduit par un antioxydant, montrant un spectre d'absorption à 517 nm avec une couleur violette virant vers le jaune lorsque ce radical est réduit. Ce changement de couleur se traduit par une décroissance des valeurs de l'absorbance en fonctions du temps, ces deux forme radicalaire DPPH° (ox) et réduite (red) sont représenté ci-dessous dans la figure 16.

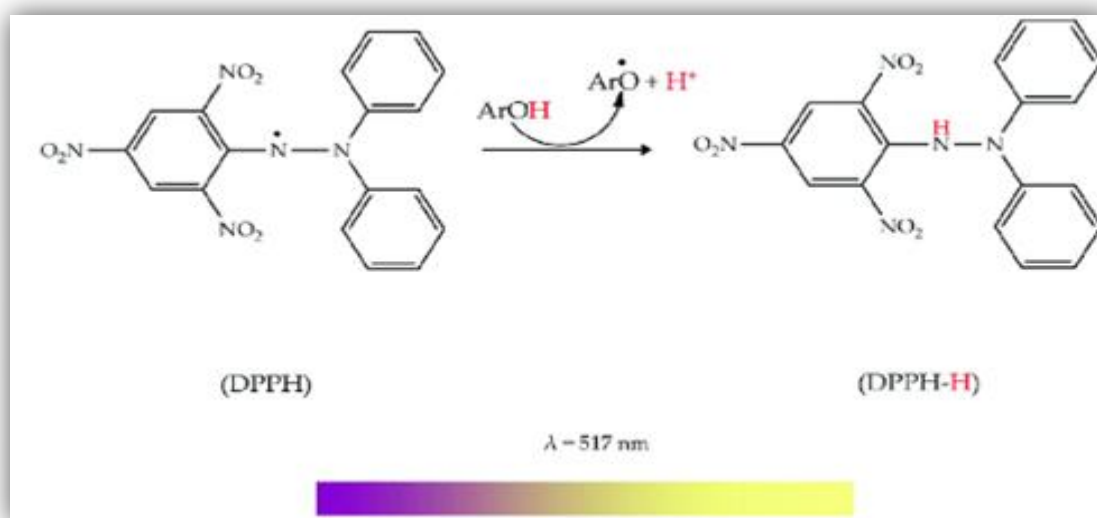


Figure 16: Réduction de DPPH° par un antioxydant (Ancerewicz, 1998).

La capacité anti radicalaire des extraits est évaluée *in vitro* par la méthode de DPPH°, D'abord, Pour réaliser ce test, dans une cuve de mesure, 15µl de l'extrait à tester aux différentes concentrations préparées dans le méthanol sont ajoutés à 1.5 ml de la solution méthanolique de DPPH° (100µM). Le même test est effectué sur l'acide gallique utilisée à plusieurs concentrations de 10^{-1} g /ml 10^{-2} g /ml , 10^{-3} g/ml et 10^{-4} g/ml, préparées dans le méthanol. L'absorbance est lue chaque 30 S durant 5 min à l'aide d'un spectrophotomètre à 517 nm

(Ancerewicz, 1998). L'effet piégeur du DPPH° par les extraits est exprimé en pourcentage de réduction du DPPH° comparé au contrôle (DPPH° seul) selon la relation suivante :

$$\% \text{ de réduction} = [AC - AE / AC] \times 100$$

Avec :

AC : Absorbance du contrôle après 5 min.

AE : Absorbance de l'essai après 5 min.

III.3. Etude de l'effet cicatrisant de l'huile Fixe de *Pistacia lentiscus L* et l'extrait éthanolique de la propolis sur la plaie par excision (*in vivo*).

III.3.1. Entretien des animaux

Les animaux utilisés au cours de cette étude sont des rattes wistar albinos pesant entre 156g à 178g provenant de l'institut pasteur, Alger (Algérie). Les animaux ont été entretenus dans l'animalerie et dans des conditions standards avec une température de 20- 25°C, hygrométrie de 60% et un cycle naturel jours-nuit, et avec accès libre à l'alimentation et à l'eau.

III.3.2. Réalisation des plaies expérimentales

Les plaies ont été réalisées sur la peau de la région dorsale de chaque animal ; le choix de cette région est motivé par la facilité d'accès, pour le suivi de l'évolution de la plaie et le relevé des mensurations. La localisation des plaies à ce niveau prévient également l'auto léchage des plaies par les animaux.

Nous avons utilisés 13 rats dans notre étude repartis en 5 lots. Pour chaque rat 2 plaies cutanées sont réalisées sur la partie dorsale (Hemida et al., 2021). Après induction de l'anesthésie générale par injections intrapéritonéal de thiopental THIOPENTAL® PANPHARMA (25mg/Kg), les rats sont rasés sur la partie souhaitée sous forme rectangulaire. Les plaies circulaires de 5 ou 7 mm de diamètre ont été réalisées à l'aide d'une perforuse pour bureau (REF : WD-101) Désinfectée à l'alcool. Les plaies sont délimitées et nettoyées par la Bétadine® dermique à 10% pour éviter toute contamination ou tout processus qui ralentirait la cicatrisation (infection des plaies). Après excisions les rats sont placés dans des cages individuelles (Figure 17) (Abdeldjelil, 2016).



Figure 17 : Etapes de réalisation des plaies.

III.3.3. Traitement des animaux

Dans cette étude, nous avons préparé des formulations pharmaceutiques sous forme de crème dans le but de traiter les plaies et d'éliminer leurs cicatrices, en utilisant des produits naturels de l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* et l'extrait éthanolique de la propolis.

Juste après l'induction des plaies, les animaux des différents lots ont reçu chacun une application topique du produit destiné à leurs lots respectifs deux fois par jour dès le jour de l'excision comme suit :

- **Lot Témoin** : la vaseline pure utilisée comme véhicule.
- **Lot Référence**: le Madécassol® est utilisé comme médicament cicatrisant de référence.
- **Lot Mélange** : le mélange huile de lentisque (5% p/p) + Propolis (5% p/p) préparées dans la vaseline.
- **Lot Lentisque** : la crème de l'huile de lentisque (5%p/p) préparée dans la vaseline.
- **Lot Propolis** : la crème de la propolis (5%p/p) préparée dans la vaseline.

Deux milligrammes de pommades formulées ont été appliquées topiquement sur chaque animal deux fois par jour quotidiennement au matin et soir, durant 14 jours consécutifs. Toutes les règles de l'asepsie ont été respectées, l'application des différents traitements est réalisée à l'aide d'un écouvillon stérile renouvelé à chaque application et pour chaque rat, les plaies traitées ou non traitées n'ont pas été protégées par un pansement. L'observation macroscopique des différentes plaies est réalisée avant chaque nouvelle application. Toutes les plaies sont laissées à l'air libre. Durant toute la période de notre étude, nous avons contrôlés certains paramètres :

- Poids des rats: les rats ont été pesés chaque 3 jour (1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème}, 15^{ème} jour).
- Comportement des animaux.
- Apparition de rougeur, d'œdème et de bourgeon.
- Apparition et la disparition de la croûte.
- Surface des plaies (Hemida et al., 2021).



Figure 18 : Protocole expérimental

III.3.4. Mesure des surfaces des plaies cutanées

Les surfaces des plaies ont été mesurées par le logiciel Autocad estimant les surfaces planes avec une précision de (0.01mm²) pour cela les photographies des plaies prises avec une référence (double décimètres) ont été soumises à un calcul de la surface donnée en mm²

III.3.5. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons

Au 15^{ème} jour post blessure, les rats ont été sacrifiés par surdosage d'anesthésique gazeux (chloroforme), afin de prélever des échantillons de peaux blessées. Les échantillons prélevés comportent des zones blessées et des zones de peau saine. Immédiatement après leur récolte, les

échantillons ont été fixés dans du formol à 10% (formaldéhyde à 37%) pour une étude histologique ou congelé à -20°C pour les mesures biochimiques.

III.4. Extraction de la fraction cytosolique des tissus de la peau

Au niveau de laboratoire de Toxicologie Moléculaire, nous avons préparé la fraction cytosolique selon la méthode décrite par Iqbal et collaborateurs (2003). Pour cela, 0.2g de peau sont coupés et homogénéisés dans le tampon phosphate (KH_2PO_4 0.1M contenant du KCl 1.17% et du Triton X100 à 1%) à pH 7.4 (1ml pour chaque fraction) à l'aide du broyeur de DOUNCE pendant 2 min. L'homogénat est ensuite centrifugé à 2000 rpm pendant 15 min à 4°C pour séparer les débris nucléaires, puis le surnageant récupéré est centrifugé encore une fois à 9600 rpm pendant 30 min à 4°C. C'est le surnageant final ainsi obtenu qui va servir à l'évaluation des biomarqueurs biochimiques du système antioxydant enzymatique (Catalase et SOD) et non enzymatique (GSH) ainsi que le MDA cytosolique (Iqbal et al., 2003).

III.5. Evaluation du stress oxydatif au niveau des tissus de la peau

III.5.1. Mesure de l'activité enzymatique de la superoxy de dismutase (SOD)

Nous avons déterminé l'activité du superoxyde dismutase cytosolique selon la méthode décrite par Marklund et Marklund, (1974). La mesure de l'activité de cette enzyme est basée sur la capacité de la SOD à inhiber l'auto-oxydation du pyrogallol (Marklund et Marklund, 1974).

Pour ce faire, dans la cuve de mesure, 850µl du tampon tris HCl (50mM, pH=8,2), auxquels 20µl de la fraction cytosolique, 100µl de l'EDTA (10mM) et 50µl de pyrogallol (2,5 mM dans HCl 10mM) sont ajoutés. La lecture de la DO est effectuée à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes. L'activité enzymatique spécifique de la SOD est exprimée en UI / mg de protéines selon la relation suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{\text{moyenne DO Blanc} - \text{moyenne DO Echantillon}}{\text{moyenne DO Blanc}} \times 100$$

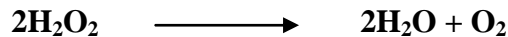
$$\text{U de SOD/mg de protéines} = \frac{\% \text{ Inhibition}}{n \times 50}$$

Avec :

n : la quantité de protéines (en mg) présente dans le volume de l'échantillon utilisé.

III.5.2. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

Nous avons déterminé l'activité de la catalase cytosolique selon la méthode de Clairborne (1985), cette méthode est basée sur la mesure de la diminution de l'absorbance d'une solution H₂O₂ après addition de la source enzymatique dans la fraction cytosolique, mesurée à 240nm. Cette diminution résulte de la décomposition du peroxyde d'hydrogène par la catalase selon la réaction suivante :



Dans la cuve de mesure nous avons mis : 1 ml du tampon phosphate (KH₂PO₄ 0,1 M, pH 7,2), 0,95ml de peroxyde d'hydrogène (0,019 M) et 0,025 ml de la fraction cytosolique. La lecture de la DO est effectuée à 240 nm chaque minute pendant 2 minutes. L'activité enzymatique spécifique de la catalase est exprimée en Unités internationales (UI) ou μmol/min/mg de protéine selon la relation suivante (Clairbone, 1985) :

$$\text{UI/mg de protéines} = (2.3033/T) \times (\log A1/A2) / \text{mg de protéines.}$$

Sachant que :

A1 : Absorbance au temps 0 mn.

A2 : Absorbance après 2min.

T : Intervalle de temps en minutes.

III.5.3. Dosage des protéines par la méthode de Bradford

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode décrite par Bradford (1976). Cette méthode qui utilise le Bleu Brillant de Coomassie (BBC) comme réactif, est basée sur la réaction colorimétrique entre le BBC et les acides aminés aromatiques et les résidus hydrophobes des acides aminés présents dans les protéines.

Pour réaliser ce dosage, la fraction cytosolique est au préalable diluée au 1/5^{ème} dans l'eau distillée. 100μl d'échantillon dilué sont ensuite ajoutés à 4ml de réactif de Bradford, après agitation la réaction se poursuit à température ambiante pendant cinq minute puis l'absorbance est lue à 595nm (Bradford, 1976). La concentration des protéines a été déduite à l'aide de la courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions par le BSA (Bovine Sérum Albumine) avec des concentrations de 0 à 2 mg/ml (vois annexe 3).

III.5.4. Dosage de l'activité antioxydante non enzymatique (le glutathion GSH)

Le glutathion est un tripeptide composé de trois aminoacides (l'acide glutamique, la cystéine et la glycine) présent dans toutes les cellules animales à des concentrations variables. Le taux du glutathion réduit (GSH) est mesuré selon la méthode d'Ellman (1959), cette dernière est basée sur la mesure de l'absorbance à 412 de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique qui résulte de la coupure de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH. Les thiols (-SH) réagissent avec la molécule de DTNB, par rupture de pont disulfure pour donner le 2-nitro-5-thiobenzoate (TNB-), qui s'ionise au TNB-2 dans l'eau à pH neutre et alcalin. Cet ion de TNB-2a une couleur jaune selon la réaction suivante.

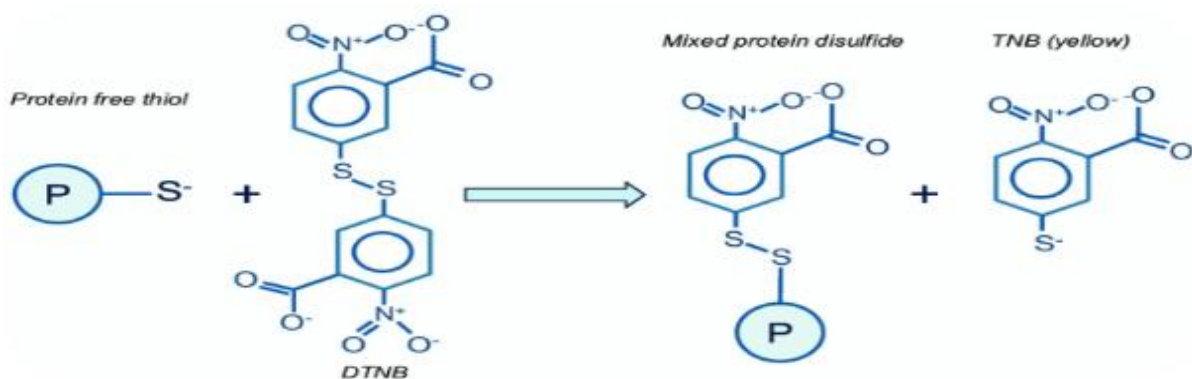


Figure 19 : Schéma de la réaction entre le DTNB et les groupements -SH (Réaction d'Ellman) (Ellman, 1959).

Pour le dosage des GSH, 50 µl de la fraction cytosolique ont été mélangés avec 50 µl de TCA à 5%, après agitation et incubation 5 min à 4°C, le mélange a ensuite été centrifugé à 2000 tours/min pendant 10 min. 25 µl du surnageant ont été récupérés et additionnés à 5 ml de tampon phosphate (Na₂HPO₄ à 0.1 M, pH=8). Après agitation, 3 ml de ce mélange sont prélevés aux quels sont ajoutés 20 µl de la solution de DTNB (0.01M dans le méthanol). Après incubation pendant 15 minutes à température ambiante, l'absorbance est lue à 412 nm.

Le taux de GSH a été déduit à partir d'une courbe d'étalonnage préparée dans les mêmes conditions avec des concentrations de 0 à 20 mM/ml (voir annexe 4), et dans laquelle l'absorbance est une fonction linéaire de la concentration en GSH (mM/ml) de tissu.

III.5.5. Le dosage du malondialdéhyde (MDA)

La peroxydation lipidique dans la peau est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Ohkawa et al. (1979). Le MDA est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress. En milieu acide et à chaud (100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose, le n-butanol est ensuite utilisé pour extraire le MDA (lecture à 530 nm). Le principe de cette méthode est résumé dans figure 20 :

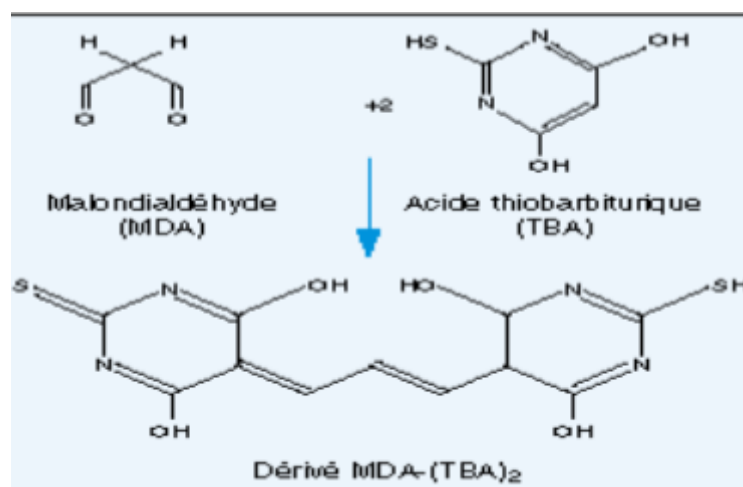


Figure 20 : Principe du dosage de malondialdéhyde (Ohkawa et al., 1979)

Pour cela, 0.5 ml de la fraction cytosolique a été additionné à 0.5 ml de TCA 20% et 1 ml de TBA 0.67% (0.67% dans le NaOH 2N). Ce mélange a ensuite été incubé pendant 15 min au bain-marie à 100°C, puis refroidit. Lorsque le mélange a été refroidi, il a été additionné de 4 ml de n-butanol puis centrifugé à 3000 rpm pendant 15 min. Le surnageant a ensuite été récupéré et son absorbance a été mesurée à 532 nm contre un blanc.

La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer Lambert en utilisant le coefficient d'extinction molaire, du complexe MDA –TBA, $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Buege et Aust, 1978). Le taux de MDA cytosolique est exprimé en μM de MDA libéré par g de tissu.

III.6. Préparation des coupes histologiques

Après sacrifice, les prélèvements fixés pendant une semaine dans le formol 10%, ont subi les procédés de routine de préparation de coupes histologiques : déshydratation ; inclusion ; coupe ; coloration et montage (laboratoire Dr.Hamel.jjel) (Suvarna et al., 2018).

III.6.1. Déshydratation

Afin de pouvoir remplacer l'eau tissulaire par de la paraffine, le prélèvement subit une déshydratation. Pour cela les porte-cassettes contenant les prélèvements subissent des passages chronométrés dans des bains d'alcool de degré croissant (70, 90, 100°) puis dans des bains de xylène.

III.6.2. Inclusion

Le prélèvement est imprégné de paraffine fondue pour le rigidifier ; l'inclusion des prélèvements se fait dans des moules en inox grâce à un distributeur de paraffine fondue. La paraffine liquide infiltre toute la pièce et après refroidissement, on obtient un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

III.6.3. Coupe

La coupe du bloc de paraffine se fait au microtome (Reichert-Jung 2030) qui permet de réaliser de fins rubans de 5 µm d'épaisseur. Les coupes sont étalées sur des lames de verre puis séchées sur une plaque chauffante, afin d'assurer une bonne adhésion tissu – lame, avant leur coloration.

III.6.4. Coloration

Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir un déparaffinage (par la chaleur et des bains de xylène) puis une réhydratation, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 90°, 70°) puis dans de l'eau distillée. Après réhydratation, la coupe est colorée à l'Hématéine-Eosine (H.E.) : elle est d'abord plongée dans une cuve d'hémal un puis rincée à l'eau courante ; ensuite elle est colorée à l'éosine puis rincée.

III.6.5. Montage

Avant de pouvoir faire le montage dans la résine, il faut procéder à la déshydratation des coupes colorées, par leur immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis du xylène. Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique (Eukit) dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une lame prête à être observée au microscope optique.

III.7. Etude statistique

Les résultats numériques et graphiques sont représentés sous forme de moyenne \pm écartype. L'évaluation statistique est effectuée en comparant les moyennes des groupes traités avec celles des groupes témoins, en utilisant le test T de Student avec un seuil de signification supérieur à 95% ($P < 0.05$).

- ❖ ($P > 0.5$), effet non significatif (ns).
- ❖ ($P < 0.05$), désigne effet significatif (*) ou (#).
- ❖ ($P < 0.01$), désigne effet hautement significatif (**) ou (##).
- ❖ ($P < 0.001$), désigne effet très hautement significative significatif (***) ou (###).

(* : Comparaison avec le témoin) ou (# : comparaison avec le lot traité par Madicassol®)

Chapitre IV
Résultats et
Interprétation

IV.1. Etude phytochimique

L'extraction des composés phénoliques est une étape cruciale pour la valorisation de ces principes actifs, elle dépend de la méthode et du solvant d'extraction qui préserve leurs propriétés biologiques. Les résultats de l'étude phytochimique l'extrait hydro-méthanolique de l'HFPL et l'extrait la propolis sont représentés ci-dessous :

IV.1.1. Rendement d'extraction

L'extraction des composés bioactifs de l'huile de fruits du pistachier lentisque est effectuée comme suit : d'abord une macération de l'huile (6g) l'HFPL dans un solvant (méthanol/eau 80/20 ; v/v) avec une agitation vigoureuse pour en extraire le maximum des principes actifs. L'évaporation à sec de l'extrait méthanolique de l'HFPL a été effectuée à l'aide d'un évaporateur rotatif (Boutch R-300). Les résultats du rendement d'extraction sont représentés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Rendement d'extraction de l'HFPL

L'échantillon	Poids de l'huile (g)	Rendement d'extraction (%)
HFPL	6g	1.66%

D'après les résultats obtenus, le rendement d'extraction est important, il est de 1.66% par rapport au poids initial d'huile.

IV.1.2. Mesure des Teneurs en polyphénols et en flavonoïdes de L'huile de fruits de *Pistacia lentiscus L* et de la Propolis

Les teneurs en polyphénols totaux de l'extrait éthanolique de la propolis et l'extrait hydro-méthanolique de l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* ont été effectuées par la méthode spectrophotométrique au réactif de Folin-Ciocalteu. Les résultats obtenus ont été exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de propolis (mg EAG/ g de propolis brute) et par kilo gramme de HFPL (mg EAG/ kg d'huile), en utilisant l'équation linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique ($y = 0.125x + 0.001$, $R^2 = 0.997$) (Annexe 1). La teneur en constituants phénoliques totaux de l'EEP et de l'EHFPL est exprimée en mg équivalent d'acide gallique par (g de propolis ou d' HFPL) (le tableau 6).

La teneur en flavonoïdes totaux a été effectuée par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3). Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent de quercétine par gramme de propolis brute (mg EQ/g de propolis brute) et par kilo gramme d'HFPL (mg EQ/kg d'HFPL), en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage de la quercétine ($y = 0.029x + 0.012$, $R^2 = 0.999$) (Annexe 2). La teneur a été estimée en mg équivalent de quercétine par g (de propolis ou d'HFPL) (le tableau 6).

Tableau 6 : Les teneurs en polyphénols et en flavonoïdes de l'extrait éthanolique de la propolis et l'extrait hydro-méthanolique de HFPL (moyenne \pm SD).

	Teneur en polyphénols	Teneur en Flavonoïdes
L'extrait hydro-méthanolique de l'HFPL	58325 \pm 0.67 (mg EAG/ kg d'HFPL)	9957 \pm 1.08 (mg EQ / kg d'HFPL)
L'EEP	582.332 \pm 21.988 (mg EAG/ g de propolis brute)	29.341 \pm 1.31 (mg EQ/ g de propolis brute)

IV.1.3. Evaluation du pouvoir anti-radicalaire de la propolis et de l'HFPL *in vitro*

Le pouvoir antioxydant des différents extraits de la propolis et de l'HFPL a été évalué par la méthode quantitative au DPPH° pendant 5minute pour chaque préparation (les extraits de propolis et de l'HFPL utilisés aux concentrations 10^{-1} mg/ml comparé à l'acide gallique utilisée à la concentration de 10^{-1} mg/ml) puis en déterminant le pourcentage de réduction du DPPH° à partir de la relation cité en partie matériel et méthodes.

Dans la figure 21, nous avons représenté les variations de l'effet scavenger du radical DPPH° par les extraits de la propolis et de l'HFPL en comparaison avec un antioxydant de référence, l'acide gallique, à différentes concentrations molaires de ce dernier.

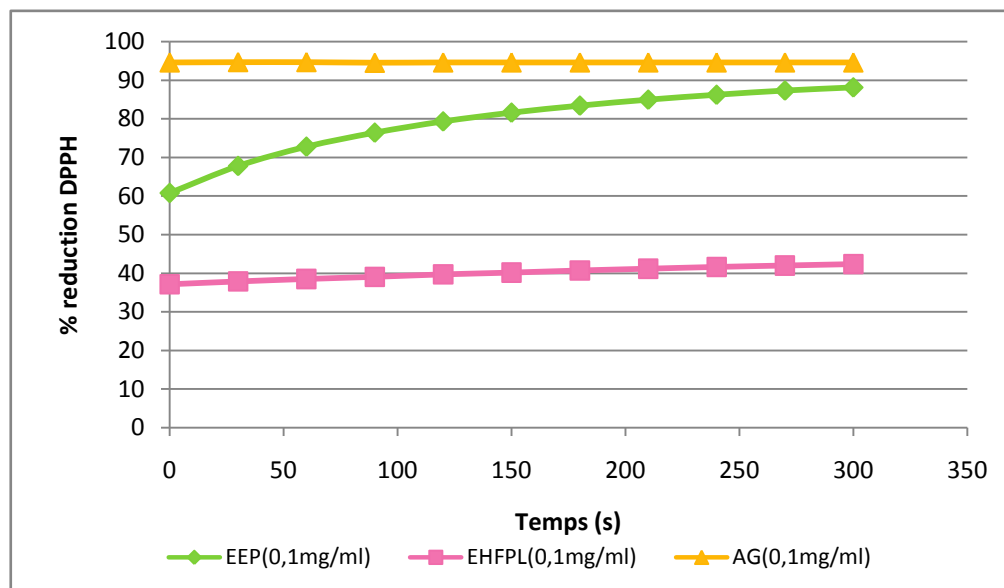


Figure 21: Effet scavenger du radical DPPH° par l'EEP et l'EHPF à différentes concentrations en comparaison avec l'acide gallique.

Les résultats montrent que le pourcentage de réduction du radical libre DPPH° présente une augmentation proportionnelle à la concentration de l'acide gallique. De même pour l'EEP et l'EHPF. Cependant, le pourcentage de réduction du radical libre par les substances testées est inférieur à celui de l'acide gallique. L'EEP a montré un pouvoir de piégeage du DPPH° avec une valeur maximale égale à 88.18% comparable à la plus grande concentration (10^{-1} mg/ml) de l'AG (94.63%). Par contre, la valeur maximale du pourcentage de réduction du DPPH° pour l'EHPF est de l'ordre de 42.36% ce qui montre que la propolis exerce un pouvoir réducteur plus important que celui de l'EHPF (figure 22).

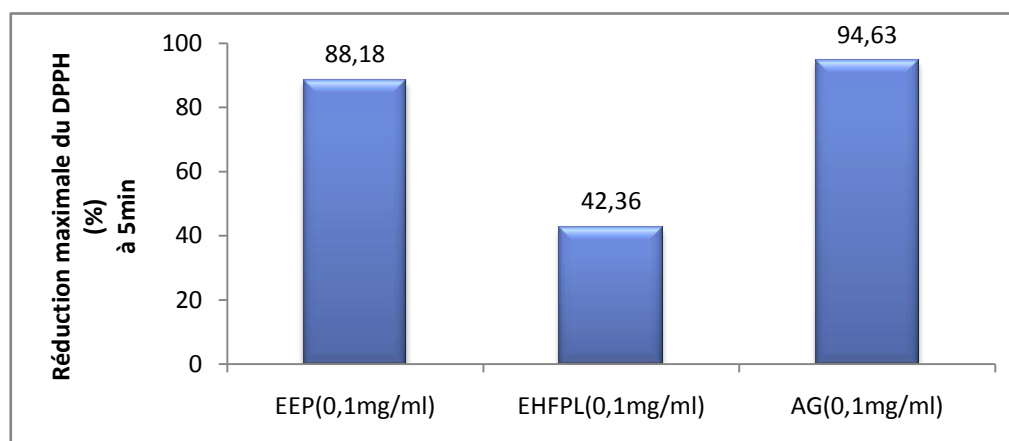


Figure 22: Effet scavenger maximal (après 5 min de réaction) du radical DPPH° par l'EEP et l'EHPF à différentes concentrations en comparaison avec l'acide gallique.

IV.2. Etude *in vivo* de l'effet cicatrisant de l'EEP et HFPL seuls ou associés chez la ratte wistar albinos

La présente étude expérimentale a été réalisée sur l'effet cicatrisant de deux produits naturels à savoir l'extrait éthanolique de la propolis et l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* dans un modèle animal d'excision de la peau dorsale chez les rattes wistar albinos pendant 15 jours.

IV. 2.1. Variations des poids corporels des animaux

La figure 23 ci-dessous représente les variations des poids corporels des animaux des différents lots au cours de l'étude expérimentale.

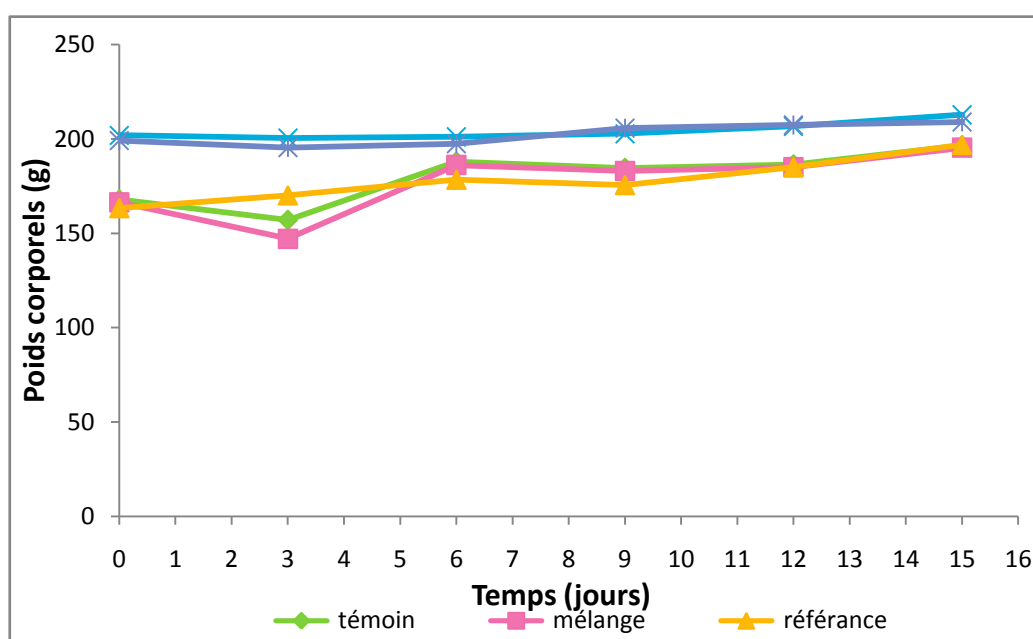


Figure 23: Variation des poids corporels des animaux des différents lots en fonction du temps.

Les valeurs des poids corporels augmentent légèrement et régulièrement au cours du traitement : de 178.03 ± 10.68 g au début du traitement à 202.96 ± 5.80 g au 15^{ème} jour chez les rattes témoins. Dans le groupe des rattes traités par l'HFPL et l'EEP seuls, le mélange et le Madécassol® l'évolution du poids (199.05 ± 27.64 g, 201.85 ± 11.24 g, 167.9 ± 10.31 g, 163.33 ± 8.08 g respectivement) au début du traitement à (208.9 ± 27.29 g, 2012.8 ± 19.37 g, 196.53 ± 9.52 g et 196.86 ± 2.25 g respectivement) au 15^{ème} jour.

Nous n'avons pas observé de changements dans le comportement des animaux qui ne semblent pas affectés par la présence des plaies sur leurs parties dorsales. Au cours de l'application du traitement les animaux n'ont montré aucun signe d'agressivité.

IV.2.2. Evaluation des paramètres du stress oxydant du tissu de la plaie cutanée

L'activité antioxydante de l'HFPL et de l'extrait de propolis a été mise en évidence chez des rattes wistar albinos traitées par l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* et la propolis seules et combinées (5%/ 5%, p/p), elle est estimée par la mesure des marqueurs du stress oxydatif enzymatiques tels que la SOD et la Catalase et non enzymatiques par la mesure du GSH et du MDA dans le tissu de la plaie.

IV.2.2.1. Variation du taux de GSH cytosolique du tissu de la plaie dorsale cutanée

Les résultats de l'effet préventif des différents traitements sur le taux de GSH cytosolique du tissu de la peau sont représentés dans la figure 24 ci-dessous :

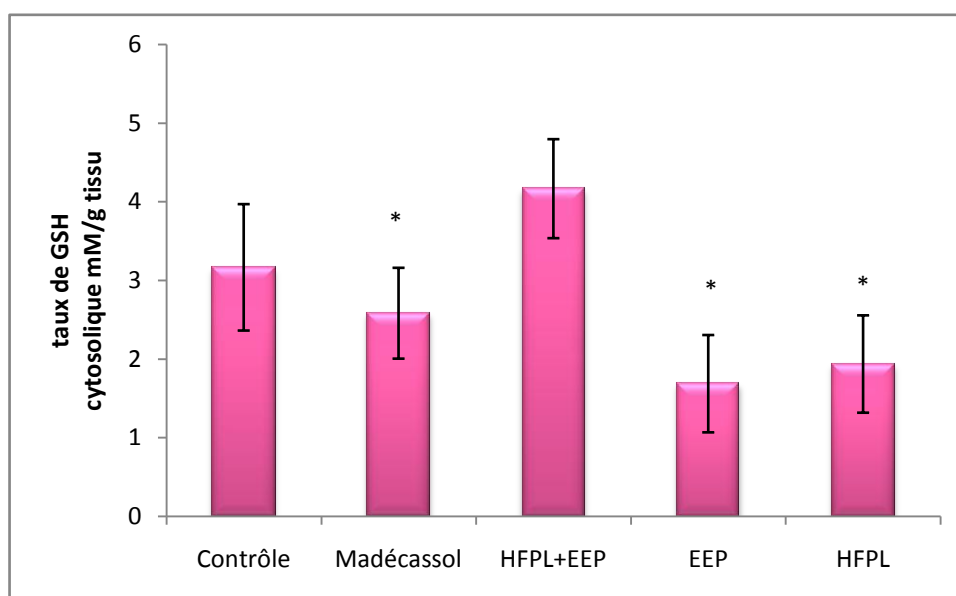


Figure 24 : Variation du taux de GSH cytosolique du tissu de la plaie cutanée.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type.

Test T de Student :

*-comparaison par rapport au contrôle: *: significative, **: hautement significative,*

****: très hautement significative, NS :non significatif. :*

-comparaison par rapport au groupe Madécassol®: ns : #: Significatif, ##: hautement significative, ###: très hautement significative, NS : non significative).

D'après nos résultats, les rattes traitées par l'EEP, l'HFPL seules et le Madécassol® présentent une diminution significative ($p \leq 0.05$) des taux de GSH du tissu cutané par rapport aux rattes témoins. Alors que le taux de GSH augmente de façon non significative ($p > 0.05$) chez les rattes traitées par EEP+HFPL par rapport aux témoins.

En comparaison avec les rats traités par le Madécassol®, le traitement par l'EEP, l'HFPL seuls ont montré une diminution non significative ($p > 0.05$) par contre chez les rattes recevant le

traitement combiné (EEP+HFPL) a induit une augmentation non significative ($p > 0.05$) dans le taux du GSH.

IV.2.2.2. Effets des différents traitements sur le taux du MDA cytosolique du tissu de la plaie cutanée

Les résultats de l'effet préventif des différents traitements sur le taux du MDA cytosolique, marqueur de la peroxydation lipidique du tissu de la plaie cutanée, sont représentés dans la figure 25 ci-dessous :

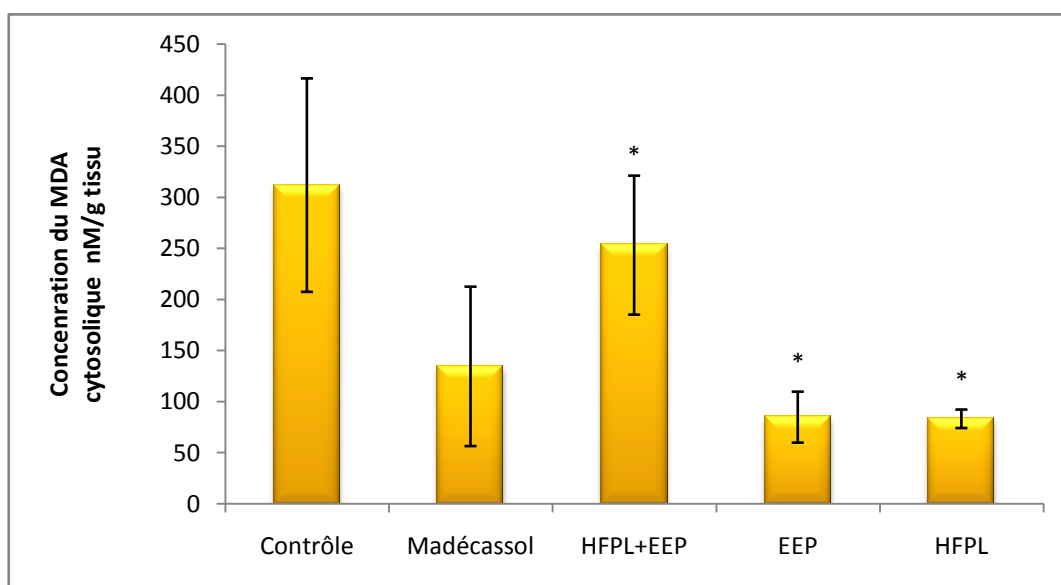


Figure 25 : Taux du MDA cytosolique du tissu de la plaie cutanée.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. Test T de Student :

-comparaison par rapport au contrôle: *: significative, **: hautement significative, ***: très hautement significative, NS : non significatif. :

-comparaison par rapport au groupe Madécassol®: ns : #: Significatif, ##: hautement significative, ###: très hautement significative, NS : non significative).

Les rattes traités par l'EEP et l'HFPL seuls présentent une diminution significative ($p < 0.05$) du taux de MDA cytosolique du tissu de la plaie cutanée par rapport aux rats contrôle de même pour les rattes traités par le Madécassol® mais la diminution est non significative.

Par ailleurs, une augmentation de façon significative ($p < 0.05$) du taux de MDA est constatée chez les rattes traitées par l'HFPL+EEP par rapport aux contrôles.

Comparés au lot traité par le Madécassol® on observe des différences non significatives avec les lots EEP, HFPL seuls ou combinés.

IV.2.2.3. Effet des différents traitements sur l'activité enzymatique de la catalase cytosolique (CAT) du tissu de la plaie cutanée

Les variations de l'activité enzymatique de la CAT sont présentées dans la figure 26 ci-dessous :

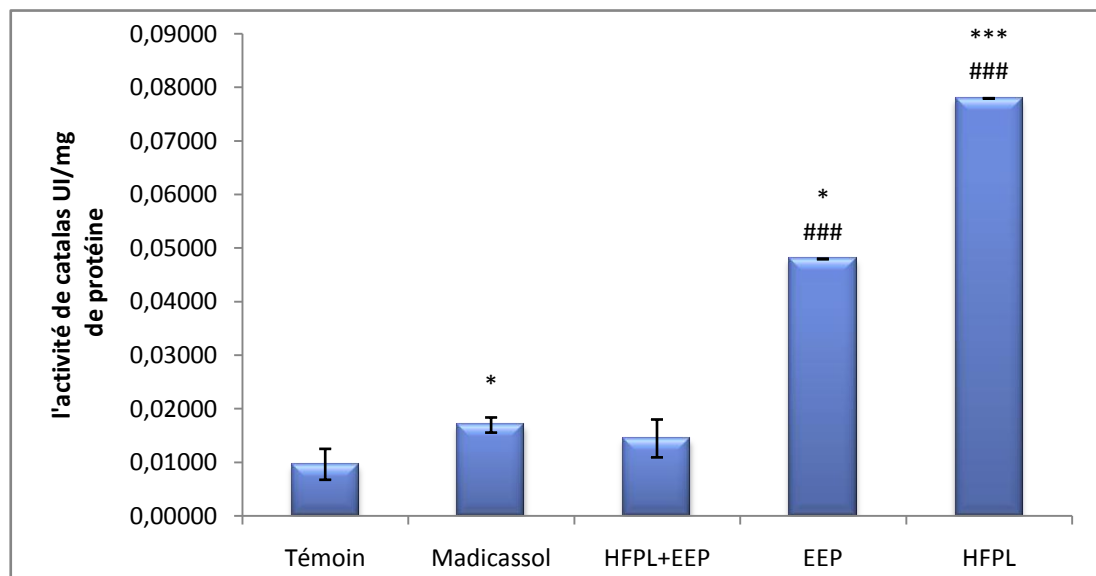


Figure 26 : Variation de l'activité enzymatique de la CAT du tissu de la plaie cutanée après un traitement topical par l'HFPL et l'EEP seuls ou combinés (HFPL+EEP) et le Madécassol®.

(Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Test T de Student :

- Comparaison par rapport au Contrôle : *: Significatif, **: hautement significative, ***: très hautement significative,
- Comparaison par rapport au Madécassol® : #: Significatif, ##: hautement significative, ###: très hautement significative, NS : non significative)

D'après nos résultats dans la figure 23 on constate une augmentation très hautement significative ($p < 0,001$) de l'activité enzymatique CAT par rapport au contrôle et par rapport au Madécassol® chez les rattes traités par l'HFP. Le traitement topical par l'EEP conduit à une augmentation significative ($p < 0,05$) par rapport au contrôle et une augmentation très hautement significatives ($p < 0,001$) par rapport au traitement par le Madécassol®.

Une augmentation non significative dans l'activité enzymatique de la catalase a été observée 14 jours après le traitement comparé au contrôle. Par contre, une légère diminution de façon non significative ($p > 0,05$) est relevée par rapport au lot Madécassol® chez les rattes traitée par le mélange (EEP +HFPL). Le traitement par Madécassol® conduit à une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'activité enzymatique CAT par rapport au contrôle.

IV.2.2.4. Effet des différents traitements sur l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD) du tissu de la plaie cutanée

Les variations de l'activité enzymatique de la (Cu/ZnSOD) *in vivo* par les différents traitements sont présentées dans la figure 27 ci-dessous :

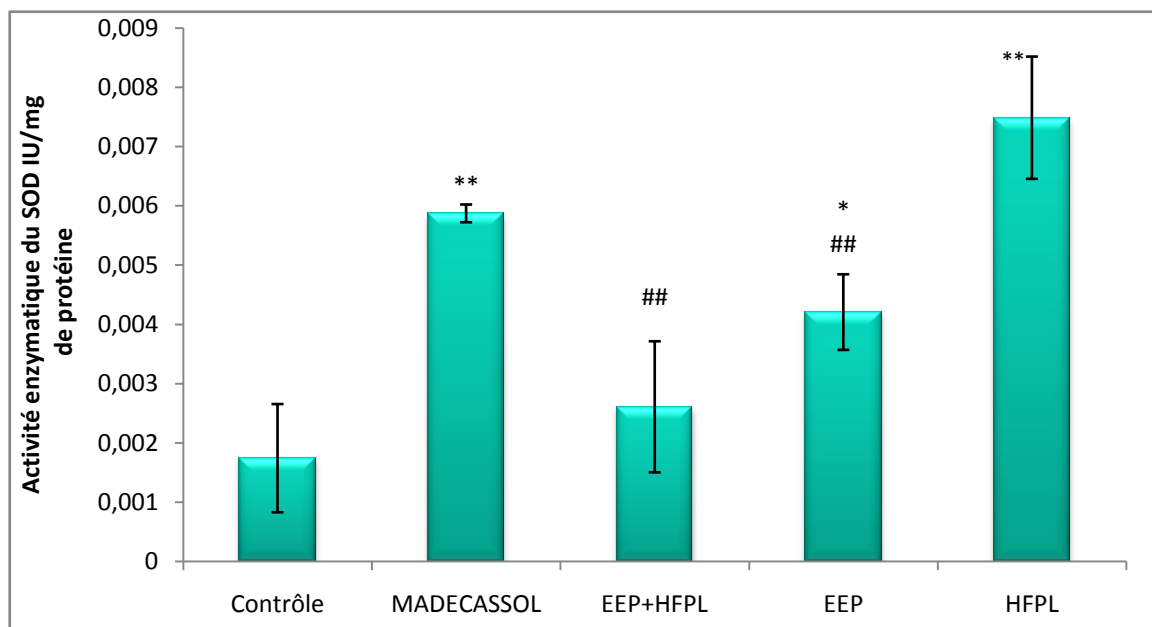


Figure 27: Variation de l'activité enzymatique de la SOD du tissu de la plaie cutanée après un traitement par EEP et HFPL seuls ou combinés et par le Madécassol®

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Test de Student :

- comparaison par rapport au témoin : * : *Significative*, ** : *hautement significative*,
*** : *très hautement significative*,

- comparaison par rapport au Madécassol® : # : *Significative*, ## : *hautement significative*,
: *très hautement significative*, NS : *non significative*).

L'activité enzymatique de la SOD a significativement augmenté ($p < 0.05$) chez les rattes recevant l'EEP en application topique. De même, pour les lots HFPL et Madécassol dont l'augmentation est hautement significative ($p < 0.01$). Le traitement topique combiné a en revanche, conduit à une augmentation non significative ($p > 0.05$) par rapport au contrôle. Comparés au lot traité par le médicament de référence Madécassol®, on observe une augmentation non significative ($p > 0.05$) chez les rattes traités par l'HFPL par contre, une diminution hautement significative ($p < 0.01$) est relevé chez les rattes traités par l'EEP et combiné avec l'HFPL.

IV.2.3. Effets des différents traitements sur la cicatrisation de la plaie dorsale cutanée

L'évaluation du pouvoir cicatrisant des différents traitements (EEP, HFP, EEP+HFPL et Madécassol®) a été réalisée par mesure de la surface de la plaie après excision de la peau comme décrit dans matériel et méthodes et ce chaque 3 jours durant 15 jours. La figure 28 représente les photos des régions dorsales où apparaît la plaie de l'excision, deux plaies sont réalisées par rat.

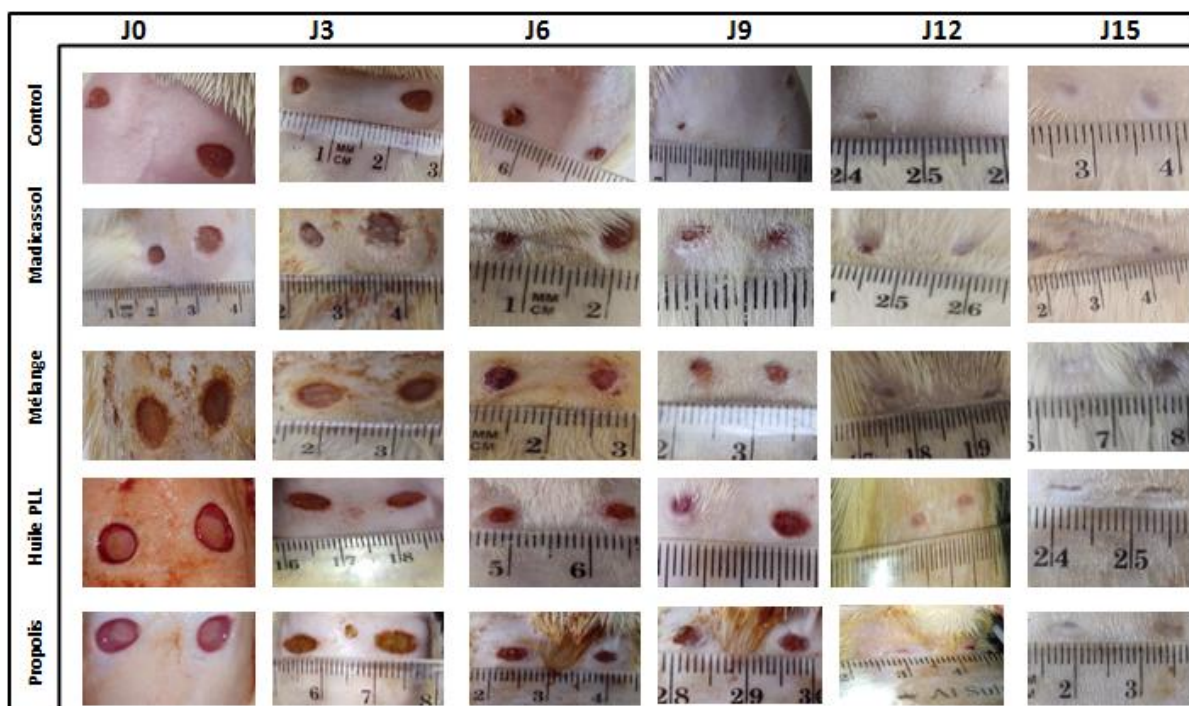


Figure 28 : Aspects des plaies des lots : Contrôle, Madécassol®, l'HFPL et EPP seuls ou combinés à J0, J3, J6, J9, J12 et J15.

Les surfaces des plaies mesurées à l'aide du logiciel Autocad sont données dans la figure 29 ci-dessous :

Afin de déduire le pourcentage de contraction des plaies, la moyenne des surfaces des six plaies d'un même lot est calculée puis comparée avec la surface de la plaie initiale, en utilisant l'équation suivante (Hemida et al., 2021):

$$\% \text{ de contraction} = \frac{(\text{surface de la plaie initiale } J0 - (\text{surface de la plaie à } Jn))}{(\text{surface de la plaies initiale})} \times 100$$

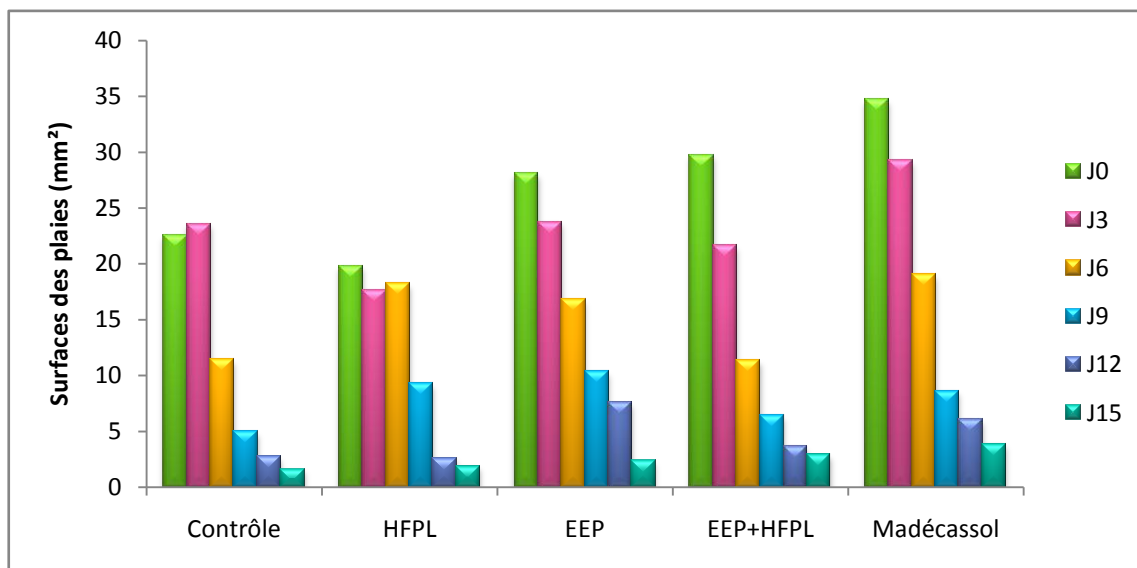


Figure 29: Évolution des surfaces moyennes des plaies des différents lots durant la période expérimentale.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

Les surfaces des plaies évoluent de la même manière dans tous les lots c’est –à-dire que nous avons observé une diminution constante des plaies au cours du temps (J0-J15) jusqu’à fermeture totale de la plaie à J15 (100% de rétraction). Cependant, à J3 nous avons observé une augmentation de la surface des plaies chez les rats témoins uniquement à J3 puis une diminution jusqu’à J15 (0mm²) les différents traitements utilisés n’ont pas montré cette augmentation.

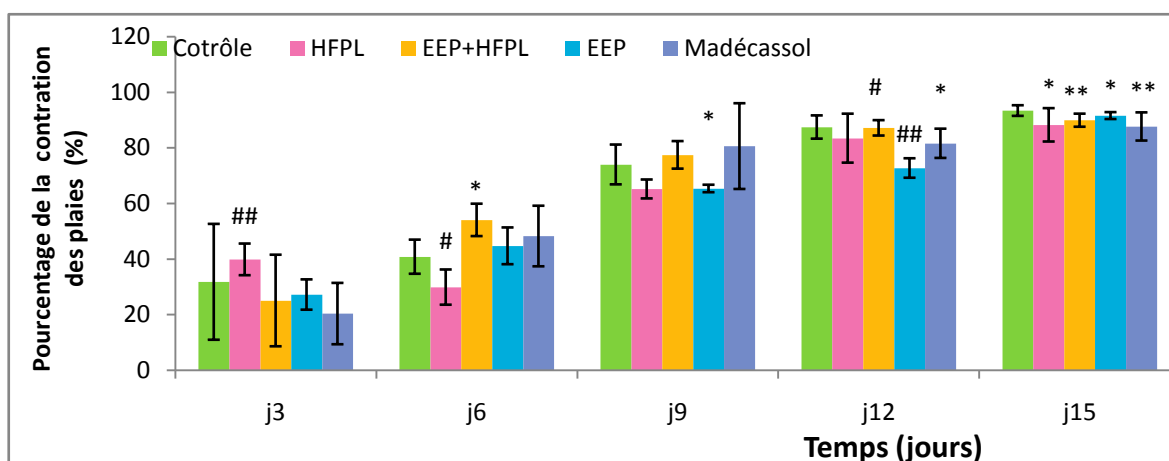


Figure 30: Évolution du pourcentage moyen de contraction des plaies.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Test de Student :

- comparaison par rapport au témoin : * : *Significative*, ** : *hautement significative*, *** : *très hautement significative*,

- comparaison par rapport au Madécassol® : # : *Significative*, ## : *hautement significative*, ### : *très hautement significative*, NS : *non significative*).

La comparaison de l'effet cicatrisant de l'HFPL, de la propolis ainsi que le traitement combiné par rapport aux témoins et au traitement conventionnel à base de Madécassol® montre que :

Les variations du pourcentage de contraction (figure 30) représenté par la réduction de la surface des deux plaies, présente une différence significative ($P < 0.05$) comparés au groupe témoin. Cependant nos observations macroscopiques ont montré quelques changements au niveau des paramètres surveillés.

Durant les premiers jours post plaies, qui englobent la phase inflammatoire de la cicatrisation, les plaies du lot lentisque n'ont pas enregistré de réductions significatives de leurs surfaces, comparées aux plaies traite par Vaseline. Cette différence non significative s'est maintenue jusqu'au 9^{ème} jour de l'expérimentation.

À partir de J9 une réduction des plaies est observée chez les animaux des différents lots.

L'analyse des résultats des pourcentages de rétraction des plaies a permis de calculer la vitesse aréolaire qui représente la vitesse de diminution donc de rétraction des surfaces des plaies cutanées en fonction du temps. Elle est exprimée en (mm^2/jours) la figure 28 montre les courbes de tendances des variations des surfaces en fonction du temps (figure 31) et les différences de vitesse aréolaires des rétractions des plaies. Ces paramètres mettent en exergue la vitesse de rétraction des plaies.

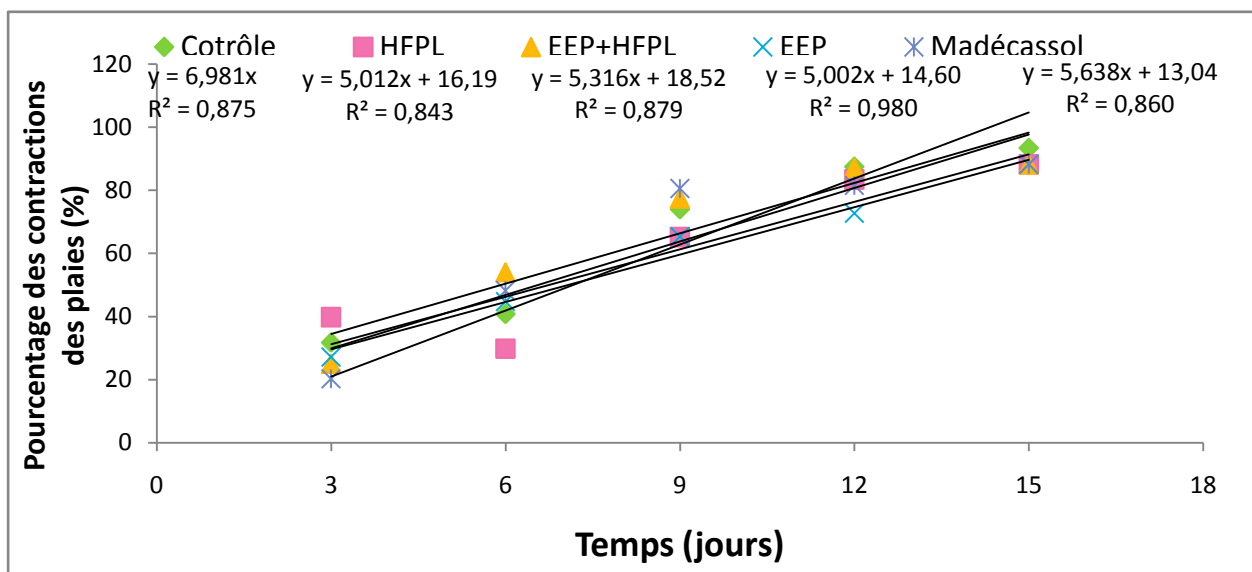


Figure 31: Variations des pourcentages de rétractions des plaies en fonction du temps.

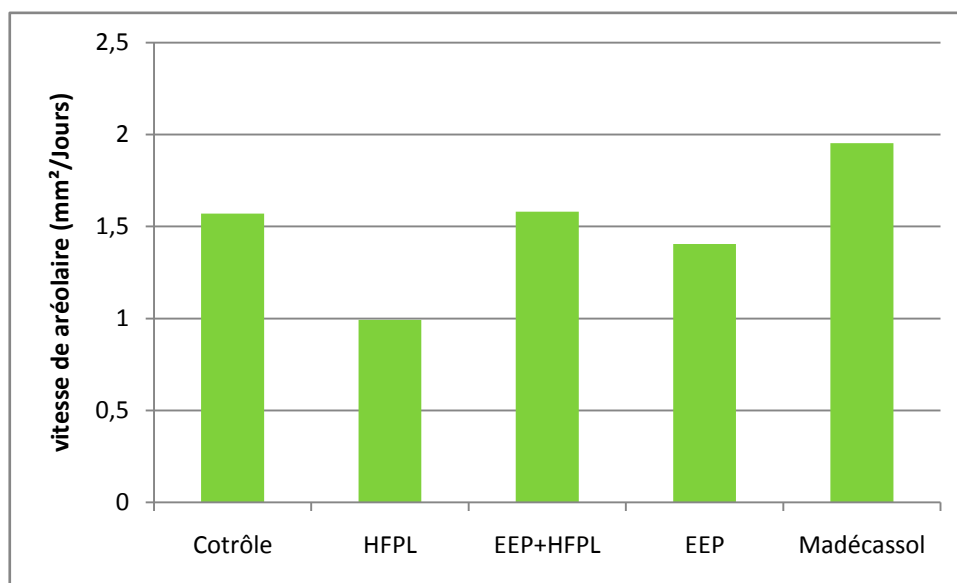


Figure 32 : Variation des vitesses aréolaires en fonction des traitements.

A partir des résultats émanant des calculs des vitesses aréolaires et des pourcentages de rétraction des plaies. Concernant l'EEP seul, nous avons relevé une vitesse intermédiaire classant celui-ci parmi les substances cicatrisantes. L'HFPL présente une vitesse de rétraction inférieure à celle de l'EEP. Cependant, le traitement par le mélange EEP+HFPL montre une vitesse aréolaire se rapprochant de celle du Madécassol® dont la vitesse est la plus élevée confirmant son effet cicatrisant.

IV.2.4. Effet des différents traitements sur la structure du tissu cutané

La réalisation des coupes histologiques des fragments de peau de la plaie cutanée a conduit aux résultats montrés dans la figure 33 ci-dessous :

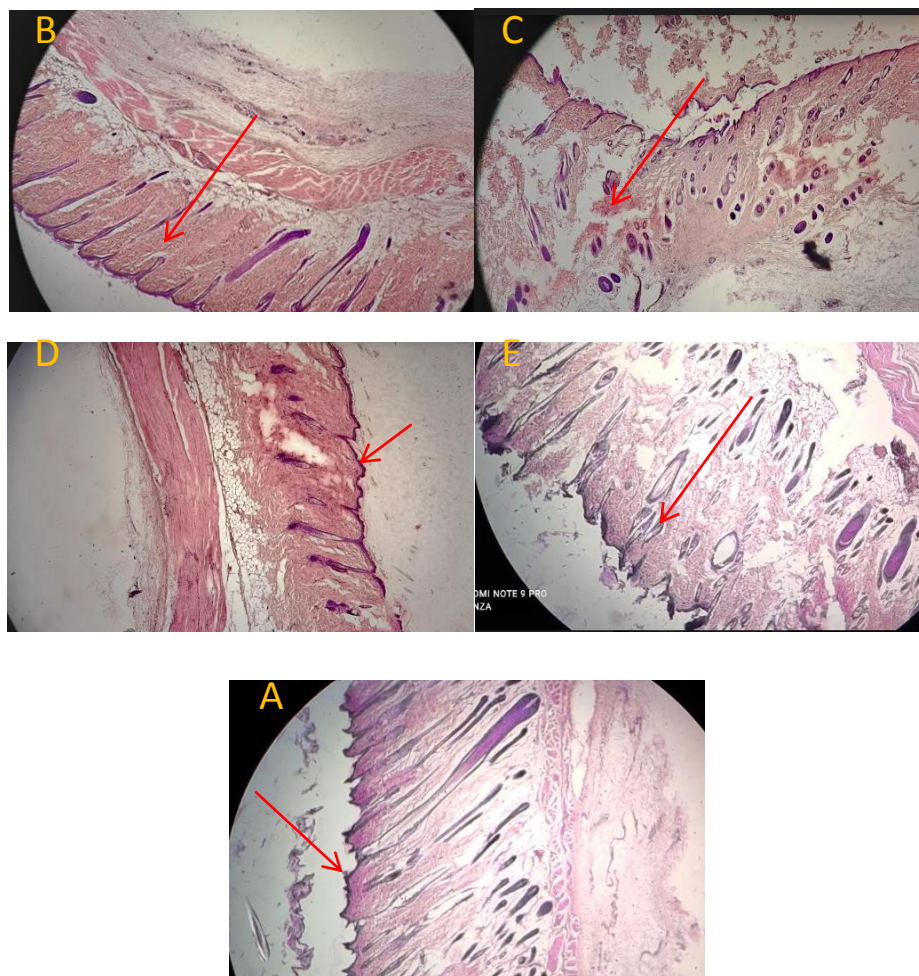


Figure 33: Microphotographies des coupes histologiques des tissus de la plaie cutanée après sacrifice des animaux à J15 après excision (agrandissement X 40). A : contrôle, B : Madécassol, C : HFPL ; D : EEP, E : EEP+HFPL.

Les coupes de tissus de tous les groupes de traitement ont montré des aspects histologiques de cicatrisation normaux par rapport au groupe témoin.

L'étude histologique des coupes de peau de la plaie à J15 après excision a montré une épithélialisation complète dans la plupart des groupes. Le tissu cicatriciel était principalement constitué de fibres de tissu conjonctif dépourvu de tous les appendices cutanés (follicules pileux et glandes sébacées) (Figure 33).

Discussion

Les rendements obtenus se sont avérés complètement différents d'un extrait à l'autre, le meilleur rendement est obtenu avec l'EEP (43.568%), le plus bas est enregistré avec l'extrait hydro-méthanolique de l'HFPL (1.66%). L'extraction des composés phénoliques à partir de l'HFPL est influencée par leurs structures chimiques, la méthode d'extraction, la taille des particules formant l'échantillon, le temps et les conditions d'extraction dépendent de la méthode de la macération par exemple la macération à l'eau chaude aide à l'extraction et cette méthode est la plus utilisée en phytochimie.

Le contenu phénolique et flavonoïdique des deux échantillons d'extrait a été évalué par des méthodes quantitatives simples et disponibles, à savoir le dosage au réactif de Folin-Ciocalteu et au Trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$), respectivement. Les résultats de l'étude quantitative des échantillons d'extrait ont révélé des teneurs variables en polyphénols et en flavonoïdes. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité de polyphénols présente dans l'extrait éthanolique de propolis à l'absorption maximale de 760 nm (Chan et al., 2005). Les résultats de la teneur en polyphénols totaux indiquent que notre propolis contient des concentrations élevées en composés phénoliques (582.332 ± 21.988 mg EAG/g de propolis brut). Le dosage des flavonoïdes a montré que l'extrait éthanolique de la propolis de Jijel en est aussi riche (29.341 ± 1.31 mg EQ /g de propolis brut). Les teneurs en composés bioactifs qu'on a obtenu dans l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus L* de (58325 ± 0.67 mg EAG/ kg d'HFPL) pour les polyphénols et de (9957 ± 1.08 mg EQ / kg d'HFPL) pour les flavonoïdes.

Les teneurs en polyphénols totaux trouvées dans l'huile de fruits du pistachier de la région du sud de l'Algérie par Charef en 2011 sont inférieures à nos résultats (Huile de *P. lentiscus* noir : 3000 mg/kg; huile de *P. lentiscus* rouge : 7400 mg/kg). Ces variations dans la teneur en composés phénoliques dépendent du climat, la localisation géographique (Ryan et al., 1999), maturité, conditions de stockage et les différentes maladies qui peuvent affecter la plante (Poyrazoglu et al., 2002), peut résulter d'une faible spécificité du dosage par le réactif Folin-Ciocalteu aux polyphénols, car plusieurs composés peuvent réagir avec ce réactif, donnant un taux phénolique apparent élevé (Athamena et al., 2010 ; Halmi, 2015 ; Tawaha et al., 2007).

Nous avons remarqué que la teneur en polyphénols est plus importante que celle en flavonoïdes ce qui est tout à fait logique puisque ces derniers constituent une classe des premiers et qui est en accord avec la littérature, ou la propolis semble être riche en polyphénols qu'en flavonoïdes (Benhanifia et al., 2013 ; Rebiai et al., 2014 ; Ahmed et al., 2017). La concentration des polyphénols dans notre échantillon est plus élevée que celles rapportées dans plusieurs études

Ahmed et al (Ahmed et al., 2017) ont montré que la propolis de la Malaisie contient une concentration en composés phénoliques égale à 15.93 ± 0.18 mg EAG /g de propolis, et en flavonoïdes égale à 1.65 ± 0.10 mg EQ / g de propolis. Benhanifia et al., (Benhanifia et al., 2013) montre que la teneur en polyphénols totaux de la propolis de nord-ouest algérien contient une concentration en composés phénoliques égale à 42.89 ± 0.95 mg EAG /g de propolis, et en flavonoïdes égale à 29.63 ± 1.11 mg EQ /g de propolis. D'autres études de Boufadi et al., (Boufadi et al., 2014) montre que la propolis de Ain Ouassara (Algérie) contient des concentrations en composés phénoliques égale à 55 ± 1 mg EAG /g de propolis, et en flavonoïdes égale à 24 ± 1 mg EQ /g de propolis.

Notre étude a également porté sur la détermination du pouvoir anti-radicalaire de l'EEP et l'EHFPL par la méthode au DPPH°. Cette activité est expliquée par la présence des composés phénoliques, particulièrement les flavonoïdes. L'une des propriétés les plus importantes de ces derniers est leur excellente capacité de piéger des ROS (Wang et al., 2016). Chen et collaborateurs en 1990 ont rapporté que les flavonoïdes ont un pouvoir antioxydant très remarquable (Chen et al., 1990).

Nos résultats révèlent que l'EEP possède un pouvoir réducteur important de près de 88.18% concentration dépendant par comparaison avec l'activité anti-radicalaire de l'acide gallique. Nos résultats sur le rôle anti-radicalaire de la propolis sont en accord avec ceux de la littérature montrant que les flavonoïdes ont la capacité de capter et de désactiver les radicaux libres (Ritta et al., 2000 ; Isla et al., 2001).

Notre étude a montré que l'huile de *Pistacia lentiscus L* présente un effet puissant et concentration dépendant par comparaison avec l'activité anti-radicalaire de l'acide gallique. Nous avons obtenu un effet piégeur du radical DPPH° par l'extrait hydro-méthanolique de l'HFPL avec 42,36% de réduction. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Abdelwahed et collaborateurs en 2007 qui a étudié l'activité antioxydante de l'acide gallique et du 1, 2, 3, 4, 6 penta-galloyl-glucoside un composé de *Pistacia lentiscus L*.

Les résultats de la présente étude ont clairement démontré que l'HFPL et l'EEP possèdent une action pro-cicatrisante définie dans la cicatrisation des plaies, comme observé par une augmentation significative du taux de contraction de la plaie, des niveaux accrus d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.

La peau est une interface biologique avec l'environnement et est fréquemment et directement exposée à des stimuli prooxydants, y compris les oxydants chimiques, l'irradiation ultraviolette et visible, qui sont connus pour favoriser la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de peroxydes lipidiques. Les antioxydants comme le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et le glutathion (GSH) dans les tissus de granulation accélèrent le processus de cicatrisation en détruisant les radicaux libres. Les cellules possèdent des systèmes de défense antioxydants, tels que le glutathion (GSH) et les enzymes antioxydantes : catalase et superoxyde dismutase, qui permettent de réguler le niveau des ROS intracellulaires. A cet effet, les ROS sont analysés indirectement par l'évaluation des enzymes antioxydantes (Gardés et al., 2003 ; Favier, 2006).

Le GSH est un élément crucial de la défense antioxydante et fonctionne comme un radical libre et un réactif direct scavenger, ou comme cofacteur de plusieurs enzymes détoxifiantes contre le stress oxydatif (Masella et al., 2005). Beaucoup de pathologies sont associées à la diminution de la concentration intracellulaire en GSH (Emer et al., 2007; Gasmi et al., 2016).

Le traitement par l'HFPL et l'EEP montre une diminution significative ($p < 0,05$) de taux de GSH par rapport aux contrôles, de même pour le traitement de référence Madécassol.

Cependant le traitement combiné (EEP+HFPL) induit une légère augmentation de la réserve en GSH qui rejoint le niveau chez le témoin.

La dégradation des lipides polyinsaturés par les espèces réactives de l'oxygène conduit à la formation d'une espèce électrophile très réactive, le malondialdéhyde (MDA), cet aldéhyde est utilisé comme biomarqueur pour la mesure des niveaux du stress oxydatif dans l'organisme (Atamer et al., 2014).

Les résultats de la présente étude suggèrent que les plaies traitées avec l'EEP, HFPL ont montré une diminution des niveaux de MDA ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans des études similaires du Gupta et al., (2005) qui présentent une diminution remarquable en taux de MDA de tissu de la plaie cutanée, ce qui pourrait être dû à l'extinction ou au piégeage accru des radicaux libres d'oxygène par les niveaux élevés d'antioxydants observés.

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation du l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène, le H_2O_2 formé est ensuite converti en eau (H_2O) et en oxygène (O_2) par la catalase ou d'autres peroxydases

(Mapuskar et al., 2019 ; Robinett et al., 2019). La catalase est principalement située dans le peroxyosome, elle empêche ainsi les dommages oxydatifs au sein du peroxyosome et sa propagation dans le reste de la cellule (Gasmi et al., 2016).

Nos résultats montrent une augmentation des activités de la SOD chez les rattes traitées par l'HFPL et de façon très significative chez les rattes traitées par l'EEP par rapports aux rattes traitée par le Madicassol® ces résultats sont en accord avec ceux de Murthy et collaborateurs en 2013. Le niveau élevé de superoxyde dismutase dans les groupes traités avec l'HFPL et l'EEP indique que les lésions tissulaires ont été réparées par l'activité de piégeage, qui semble être un mécanisme réflexe de protection contre les radicaux libres extracellulaires dérivés de l'oxygène. Ainsi, l'amélioration de la cicatrisation des plaies par la SOD peut être due à l'action de piégeage des radicaux libres des plantes ainsi qu'à l'augmentation du niveau des enzymes antioxydantes dans le tissu de granulation (Gunasekaran et al., 2020).

Le traitement par l'EEP conduit à une diminution très significative de l'activité enzymatique de la SOD cytosolique par rapport au lot Madicassol®. Ces résultats corroborent ceux rapportés par Lyyam Pillai et ses collaborateurs, (2010) concernant la propolis possède des propriétés antioxydantes. Les flavonoïdes qui sont responsables de l'activité de piégeage des radicaux libres sont considérés comme l'un des composants importants impliqués dans la cicatrisation des plaies. Le criblage phytochimique a révélé la présence de quantités appréciables de flavonoïdes dans la propolis (Volpi et Bergonzini, 2006) et cela pourrait être la raison de son activité pro-guérison.

Les flavonoïdes réducteurs de la peroxydation lipidique non seulement en prévenant ou en ralentissant l'apparition de la nécrose cellulaire, mais également en améliorant la vascularisation. Par conséquent, tout médicament qui inhibe la peroxydation lipidique est censé augmenter la viabilité des fibrilles de collagène en augmentant la résistance des fibrilles de collagène, en augmentant la circulation, en prévenant les dommages cellulaires et en favorisant la synthèse d'ADN (Getie et al., 2002).

En revanche, nous avons enregistré que l'activité de la catalase a augmenté d'une façon très hautement significative chez les rattes traitée par l'HFPL et l'EEP par rapport au lot de Madicassol® au niveau du tissu de la plaie cutanée. Ceci est en accord avec l'étude de Gupta et collaborateurs (2006). On peut expliquer cette augmentation soit par une expression accrue, par une activité accrue, ce qui doit être étudié plus en détail.

Le traitement avec l'EEP et le HFPL entraîne une amélioration des niveaux de CAT et de SOD, indiquant qu'ils ont une activité antioxydante positive. Ces molécules sont ainsi capables de réduire le stress des radicaux libres, d'aider à prévenir l'inflammation et les dommages oxydatifs et d'améliorer le processus de guérison.

Les résultats planimétriques obtenus dans cette étude confirment l'activité cicatrisante de *Pistacia lentiscus*. Ces résultats sont en accord avec d'autres données publiées approuvant l'association de l'Huile fixe de *Pistacia lentiscus* L avec le traitement des brûlures et des plaies (Bensegueni, 2007 ; Djerrou et al., 2010 ; Maameri et al., 2012). En effet, l'effet cicatrisant de *Pistacia lentiscus* était plus marquée pendant la phase de cicatrisation proliférative où les plaies ont montré des réductions de surface significatives par rapport aux groupes témoins.

Les médicaments topiques doivent fournir un effet spécifique souhaité au cours du stade approprié de la cicatrisation (Park et al., 1998). Selon Khayyal et al. (1993) et Khorasgani et al., 2010 ont rapporté que la propolis possédait des propriétés anti-inflammatoires significatives et réduisait avec succès l'œdème dans des modèles d'inflammation aigus et chroniques. Les bioflavonoïdes renforcent également l'immunité, les globules blancs, ou lymphocytes, sont stimulés pour produire de l'interféron, les allergies sont également atténuées. La crème cutanée à la propolis semble avoir des effets bénéfiques sur les plaies (Subrahmanyam, 1998 ; Nagaia et Sakai, 2001 ; Gracia, 2001). En effet, l'augmentation de la surface des plaies à J3 chez le lot témoin indique que la plaie est en phase inflammatoire ce qui n'est pas observé chez les rats traités par les différents traitements, confirmant ainsi un effet anti-inflammatoire dans l'efficacité de la cicatrisation de la propolis et de l'HFPL ainsi que leur association. ceci peut être expliqué par les propriétés anti-inflammatoires des composés polyphénoliques des produits naturels étudiés qui sont dues à leurs capacités à inhiber les enzymes impliquées dans le processus inflammatoire (Skerget et al., 2005) et à réduire la migration des leucocytes vers les tissus endommagés et à inhiber la formation des cytokines pro-inflammatoire (Meanse, 2002).

L'analyse histologique les coupes de tissus des plaies cutanées a montré qu'au 15^{ème} jours post-excision chez tous les groupes de traitement ont montré des aspects histologiques de cicatrisation normaux par rapport au groupe témoin.

Le fait de réaliser les biopsies de la peau 15 jours après excision, ceci montre que la dernière phase de cicatrisation qui est la ré-épithélialisation celle-ci est rétablie chez tous les lots traités par l'EEP et/ou HFPL comparés au groupe Madécassol et témoin.

Il est établi que les mécanismes antioxydants sont impliqués dans l'efficacité des traitements cicatrisants d'origine naturelle. De plus, plusieurs études ont noté que les flavonoïdes ont un impact sur la contraction dans tous les types de plaies (Lodhi et Singhaï 2013 ; Sumanth et Bhargavi 2014). Sachant que HFPL et EEP sont des produits naturels riches en polyphénols, ceci est très utile pour accélérer la cicatrisation et prévenir le stress oxydant lors du processus de cicatrisation.

Conclusion

La cicatrisation cutanée est un phénomène de réparation tissulaire qui met en jeu de nombreux processus cellulaires et moléculaires qui sont habituellement décrits en quatre phases se chevauchant partiellement : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage tissulaire.

Au terme de cette étude, nous avons tenté de contribuer à améliorer la médecine traditionnelle en utilisant l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* et l'extrait éthanolique de la propolis afin de parvenir à une préparation thérapeutique accessible et efficace dans le traitement de la cicatrisation des plaies. Ces deux produits naturels ont été choisis en raison de leur disponibilité dans notre région.

Notre étude sur les plaies cutanées expérimentales chez le rat wistar albinos constitue une contribution à une meilleure connaissance de l'effet cicatrisant de ces produits médicinaux seuls ou combinés, notamment par la comparaison de cet effet avec celui du Madécassol® utilisé comme médicament cicatrisant de référence.

L'étude *in vivo*, menée sur des rattes wistar albinos, nous a conduit à conclure que l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* et l'extrait éthanolique de la propolis possèdent un effet sur la peroxydation lipidique et /ou protection des systèmes antioxydants. Cela s'est répercuté sur la diminution des concentrations du MDA et l'augmentation des systèmes de défenses antioxydants enzymatiques (CAT, SOD), et non enzymatiques (GSH).

L'étude des mesures effectuées sur les plaies cutanées au cours du temps a permis de calculer des paramètres telles que les surfaces des plaies, le pourcentages de rétraction des plaies et la vitesse aréolaire de rétraction on conduit à conclure que ces deux produits naturels (HFPL et EEP) sont efficaces dans le processus de cicatrisation des plaies. Cette conclusion a été étayée par une exploration histologique à J15 qui a permis de mettre en évidence la dernière étape cellulaire de ré-épithélialisation finissant tout processus de cicatrisation cutanée. L'HFPL et/ou L'EEP favorise la contraction de la plaie et raccourcit la période d'épithélialisation comparés au Madécassol®.

Références
Bibliographiques

A

- Abdeldjelil M. C. (2016). Effets cicatrisants de produits à base d'huile de lentisque (*Pistacia lentiscus* L.) sur les brûlures expérimentales chez le rat.
- Abdelwahed A., Bouhleb I., Skandrani I., Valenti K., Kadri M., Guiraud P., et Chekir-Ghedira L. (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-biological interactions*, 165(1), 1-13.
- Abidi A., Aissani N., Sebai H., Serairi R., Kourda N., et Ben Khamsa S. (2017). Protective effect of *Pistacia lentiscus* oil against bleomycin-induced lung fibrosis and oxidative stress in rat. *Nutrition and cancer*, 69(3), 490-497.
- Afshar M., Ravarian B., Zardast M., Moallem S. A., Fard M. H., et Valavi M. (2015). Evaluation of cutaneous wound healing activity of *Malva sylvestris* aqueous extract in BALB/c mice. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(6), 616.
- Ahmad V. (2021). Prospective of extracellular matrix and drug correlations in disease management. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 16(2), 147-160
- Ahmed E. T., Abo-Salem O. M., et Osman A. (2011). The influence of Egyptian propolis on induced burn wound healing in diabetic rats; antibacterial mechanism. *Science Journal of Medicine and Clinical Trials*, 2012.
- Ahmed R., Tanvir E. M., Hossen M., Afroz R., Ahmmed I., Rumpa N. E., et Khalil M. (2017). Antioxidant properties and cardioprotective mechanism of Malaysian propolis in
- Amini-Sarteshnizi N., Mobini-Dehkordi M., Khosravi-Farsani S., et Teimori H. (2015). Anticancer activity of ethanolic extract of propolis on AGS cell line. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 4(1), 29-34.
- Ancerewicz J., Migliavacca E., Carrupt P. A., Testa B., Brée F., Zini R., et Le ridant A. (1998). Structure–property relationships of trimetazidine derivatives and model compounds as potential antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(1), 113-120.
- Anjum S. I., Ullah A., Khan K. A., Attaullah M., Khan H., Ali H., et Dash C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Antioxidant Activity of Ethanolic and Aqueous Algerian Propolis Extracts (Region of Serdj el ghoul). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1), 1-4.
- Arab K., Bouchenak O., et Yahiaoui K. (2014). Etude phytochimique et évaluation de l'activité antimicrobienne et antioxydante de l'huile essentielle et des composés phénoliques du pistachier lentisque (*Pistacia lentiscus* L.). *Journal of Fundamentals Applied Sciences*, 6(1), 79-93.

- Ashcroft K. J., Syed F., et Bayat A. (2013). Site-specific keloid fibroblasts alter the behaviour of normal skin and normal scar fibroblasts through paracrine signalling. *PLoS one*, 8(12), e75600.
- Atamer A., Kurdas-Ovunc A. O., Yesil A., et Atamer Y. (2014). Evaluation of paraoxonase, malondialdehyde, and lipoprotein levels in patients with asymptomatic cholelithiasis. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 20(1), 66.
- Athamena S., Chalghem I., Kassah-Laouar A., Laroui S., et Khebri S. (2010). Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum* L. *Lebanese science journal*, 11(1), 69-81.
- Atmani D., Chafer N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., et Atmani D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food chemistry*, 112(2), 303-309.
- Arousseau B. (2002). Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage: conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits.

B

- Bahorun T., Gressier B., Trotin F., Brunet C., Dine T., Luyckx M., et Pinkas M. (1996). Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-forschung*, 46(11), 1086-1089.
- Balaji S., Watson C. L., Ranjan R., King A., Bollyky P. L., et Keswani S. G. (2015). Chemokine involvement in fetal and adult wound healing. *Advances in wound care*, 4(11), 660-672.
- Bankova V. (2005). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2(1), 29-32.
- Bankova V. S., de Castro S. L., et Marcucci M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.
- Bankova V., Popova M., Bogdanov S., et Sabatini A. G. (2002). Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(5-6), 530-533.
- Bankova V., Popova M., et Trusheva B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. *Phytochemistry*, 155, 1-11.
- Barbieri J.S. (2014). Pathobiology of Human Disease || Skin: Basic Structure and Function. , (), 1134-1144.
- Barlak Y., Değer O., Çolak, M., Karataylı S. C., Bozdayı A. M., et Yücesan F. (2011). Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome science*, 9(1), 1-11.

- Bartek M. J., Labudde J. A., et Maibach H. I. (1972). Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man. *Journal of Investigative Dermatology*, 58(3), 114-123.
- Battu V., et Brischoux S. (2012). Les plaies: définitions et étiologie. *Actualités Ph*
- Batzios S. P., Zafeiriou D. I., et Papakonstantinou E. (2013). Extracellular matrix components: An intricate network of possible biomarkers for lysosomal storage disorders?. *FEBS letters*, 587(8), 1258-1267.
- Beldi M., Merzougui H., et Lazli A. (2021). Etude ethnobotanique du Pistachier lentisque *Pistacia lentiscus* L. dans la wilaya d'El Tarf (Nord-est algérien)-. *Ethnobotany Research and Applications*, 21(09), 1-17.
- Bellakhdar J. (1997). Pharmacopée marocaine traditionnelle. Ibis press.
- Ben Douissa, F. (2004). Étude chimique et biologique de *Pistacia lentiscus* L (Doctoral dissertation, Grenoble 1).
- Benaskeur, N., Boutemine R., et Segueni N. E. (2004). *Etude de l'activité antibactérienne de la propolis* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- Benguedouar L., Lahouel M., Gangloff S., Durlach A., Grange F., Bernard P., et Antonicelli F. (2015, juin). L'extrait éthanolique algérien de propolis et de galangine a diminué la progression tumorale du mélanome chez les souris C57BL6. Dans *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 142, n° 6-7, p. S294). Elsevier Masson.
- Benhammou N., Bekkara F. A., et Panovska T. K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 2(2), 022-028.
- Benhanifia M., Mohamed W. M., Bellik Y., et Benbarek H. (2013). Antimicrobial and antioxidant activities of different propolis samples from north-western Algeria. *International Journal of Food Science & Technology*, 48(12), 2521-2527.
- Benkhaled A., Boudjelal A., Napoli E., Baali F., et Ruberto G. (2020). Phytochemical profile, antioxidant activity and wound healing properties of *Artemisia absinthium* essential oil. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 10(11), 496-506.
- Bensalem G. (2015). L'huile de lentisque (*Pistacia Lentiscus* L.) dans l'est Algérien : caractéristiques physico-chimiques et composition en acides gras, Thèse de magister, Université de Constantine 1, p.117.
- Bensegueni A. (2007). Les onguents traditionnels dans le traitement des plaies et des brûlures. *State Thesis of Veterinary Science. Mebtouri University, Constantine*, 134.

- Berman B., Maderal, A., et Raphael B. (2017). Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatologic Surgery*, 43, S3-S18.
- Beroual K., Agabou A., Abdeldjelil M. C., Boutaghane N., Haouam S., et Hamdi-Pacha Y. (2017). Evaluation of crude flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) oil in burn wound healing in New Zealand rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14(3), 280-286 .
- Bohui G. S. P., Adima A. A., Niamké F. B., et N'Guessan J. D. (2018). Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoides totaux à partir des feuilles de plantes médicinales: *Azadirachta indica* et *Psidium guajava*. *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, 46, 50-58.
- Botanica T. (2011). Base de donnees nomenclaturale de la flore de france par Benoît Bock BDNFF v4. 02. Disponible sur <http://www.tela-botanica.org>.
- Bouregaa Y., Hayaoui N., et Chadli S. (2021). Étude de stabilité d'émulsion huile/eau d'un beurre alimentaire contenant l'huile de fruit de *Pistacia Lentiscus* (Doctoral dissertation, Université Ahmed Draia-Adrar).
- Boutabet K., Kebsa W., Alyane M., et Lahouel, M. (2011). Polyphenolic fraction of Algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin. *Indian Journal of Nephrology*, 21(2), 101.
- Bouteldj F., et Kadjoudj Z. (2013). Etude des paramètres physicochimiques de l 'huile de fruits de pistachier lentisque: *Pistacia lentiscus* L. (Drou) de Mila et de Jijel. Mémoire de fin d 'étude en vue de l 'obtention du diplôme d 'ingénieur d 'Etat en Nutrition et en Technologies Agro-Alimentaires, INATAA Université Constantine1.
- Bozorgi M., Memariani Z., Mobli M., Salehi Surmaghi M. H., Shams-Ardekani M. R., et Rahimi R.(2013). Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Bradford M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2), 248-254.
- Buege J. A., et Aust S. D. (1978). [30] Microsomal lipid peroxidation. *In Methods in enzymology* (Vol. 52, pp. 302-310). Academic press.
- Burdock G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical toxicology*, 36(4), 347-363.

C

- Canizares F., Chavoïn J. P., Soubirac L., Foucras L., Fossat S., Mojallal A., et Grolleau J. L. (2004). Cicatrices cutâneas defectuosas. *EMC-Cirugía Plástica Reparadora y Estética*, 12(1), 1-10.

- Carvalho, M. D. F. P. D., Pereira, C. S. B., Fregnani, J. H., & Ribeiro, F. D. A. Q. (2015). Comparative histological study on wound healing on rat's skin treated with Mitomycin C or Clobetasol propionate. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 30, 593-597.
- Castaldo S., et Capasso F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, S1-S6.
- Çelemlı Ö. G., Hatjina F., Charistos L., Schiesser A., et Özkırım A. (2013). More insight into the chemical composition of Greek propolis; differences and similarities with Turkish propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 68(11-12), 429-438.
- Cerchiara T, Abruzzo A, Ñahui Palomino RA, et al. Fibres de balai d'Espagne (*Spartium junceum* L.) imprégnées de nanoparticules de chitosane chargées de vancomycine comme nouveau pansement antibactérien : caractérisation pré-para et activité antibactérienne. *Eur J Pharm Sci*. 2017 ; 99 : 105–112.
- Chaabani E. (2019). Eco-extraction et valorisation des métabolites primaires et secondaires des différentes parties de *Pistacia lentiscus* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon; Université de Carthage (Tunisie)).
- Chan J. A., Krichevsky A. M., et Kosik K. S. (2005). MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer research*, 65(14), 6029-6033.
- Charef M. (2011). Contribution à l'étude de la composition chimique et étude des propriétés phytochimiques et nutritionnelles des lipides des fruits de *Pistacia lentiscus* et du *Quercus*. *Quercus*, 07-08.
- Chen, YJ, Dai, YS, Chen, BF, Chang, A., Chen HC, LIN, YC, et Lai, YJ (1999). L'effet de la tétrandrine et des extraits de *Centella asiatica* sur la dermatite aiguë de radiation chez le rat. *Bulletin biologique et pharmaceutique*, 22 (7), 703-706.
- Chhabra S., Chhabra N., Kaur A., et Gupta N. (2017). Wound healing concepts in clinical practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16(4), 403-423.
- Clairborne A. (1985). Assay of catalase. Hand book of methods of oxygen free radical research, 283-284. *compounds. Nutrients*, 13(8), 2594.f
- Cotellet N., Bernier J. L., Catteau J. P., Gaydou E., et Wallet J. C. (1994). Activite biologique de 24 flavones: Inhibition de la xanthine oxydase et capture de radicaux libres. *Bulletin de liaison-groupe polyphenols*, 17, 395-396.
- Cowan M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.

D

- Darré T., Metowogo K., Lawson-Evi P., Eklu-Gadegbeku K., Aklikokou K. A., Napo-Koura G., et Gbeassor M. (2014). effet topique de l'extrait hydroethanolique de l'acacia nilotica sur la cicatrisation cutanee des brulures de second degre. *European Scientific Journal*, 10(30).
- De Groot A. C. (2013). Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*, 24(6), 263-28
- Debroyas G., Hoeffel G., Reynders A., et Ugolini S. (2018). Interactions neuro-immunes dans la peau-Un lien entre douleur et immunité. *médecine/sciences*, 34(5), 432-438
- Dhieb C., Trabelsi H., Boukhchina S., et Sadfi-Zouaoui N. (2021). Evaluation of Antifungal and Antibacterial Activities of Tunisian Lentisc (Pistacia Lentiscus L.) Fruit Oil. *Journal of Food and Nutrition Research*, 9(4), 177-181.
- Djerrou J., Maameri Z., Hamdo-Pacha Y., Serakta M., Riachi F., Djaalab H., et Boukeloua A. (2010). Effect of virgin fatty oil of Pistacia lentiscus on experimental burn wound's healing in rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 7(3).
- Djerroua Z., Hamdi-Pacha Y., Belkhiri A. M., Djaalab H., Riachia F., Serakta M., et Maameri Z. (2011). Evaluation of Pistacia lentiscus fatty oil effects on glycemic index, liver functions and kidney functions of New Zealand rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S).
- Dréno B. (2009, October). Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 136, pp. S247-S251). Elsevier Masson.
- Duru M. E., Cakir A., Kordali S., Zengin H., Harmandar M., Izumi S., et Hirata T. (2003). Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three Pistacia species. *Fitoterapia*, 74(1), 170-176.

E

- Elkassouani N. (2013). *Les produits cosmétiques pour les soins du visage* (Doctoral dissertation).
- Ellman G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70-77.
- Elzayat E. M., Auda S. H., Alanazi F. K., et Al-Agamy M. H. (2018). Evaluation of wound healing activity of henna, pomegranate and myrrh herbal ointment blend. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(5), 733-738.
- Elzayat, E. M., Auda, S. H., Alanazi, F. K., & Al-Agamy, M. H. (2018). Evaluation of wound healing activity of henna, pomegranate and myrrh herbal ointment blend. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(5), 733-738.

- Eming S. A., Wynn T. A., et Martin P. (2017). Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 356(6342), 1026-1030.
- Emre M. H., Polat G. A. A., et Vardt N. (2007). Effects of benzo (a) pyrene and ethanol on oxidative stress of brain, lung tissues and lung morphology in rats. *Chinese Journal of Physiology*, 50(3), 143.
- Erickson J. R., et Echeverri K. (2018). Learning from regeneration research organisms: The circuitous road to scar free wound healing. *Developmental biology*, 433(2), 144-154.
- Ernest D. J. O. K. O., et Yimta F. O. U. T. S. E. (2019). Activité cicatrisante d'une pommade à base des feuilles de Kalanchoe crenata (Andr.) Haw chez le rat. *IJRAR-International Journal of Research and Analytical Reviews (IJRAR)*, 6(4), 158-178.
- Eroğlu Ö., et Yüksel S. (2020). Historical development and current status of beekeeping in Turkey and the World. *Atlas Journal*, 6(27), 345-354.

F

- Ferhoum F. (2010). *Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (Apis mellifica intermissa et Apis mellifica sahariensis)* (Doctoral dissertation, Boumerdés, Université M'hamed Bougara. Faculté des Sciences de L'ingénieur).
- Forma E., et; Brys M. (2021). Anticancer activity of propolis and its
- Frenkel J. S. (2014). The role of hyaluronan in wound healing. *International wound journal*, 11(2), 159-163.
- Furie B., et Furie B. C. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 938-949.

G

- Gabrys J., Konecki J., Krol W., Scheller S., et Shani J. (1986). Free amino acids in bee hive product (propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography. *Pharmacological Research Communications*, 18(6), 513-518.
- Gasmi S., Rouabhi R., Kebieche M., Salmi A., Boussekine S., Toualbia N., et Djabri B. (2016). Neurotoxicity of acetamiprid in male albino rats and the opposite effect of quercetin. *Biotechnol Ind J*, 12(7), 113.
- Gaussen H., Leroy J., et Ozenda p. (1982). Précis de botanique, ed. 2, 2. *Végétaux supérieurs*, 579 pp., masson, paris.
- Getie M Gebre-Mariam T Rietz R, Neubert RH (2002): Évaluation de les profils de libération des flavonoïdes des formulations topiques de l'extrait brut de feuilles de Dodonée visqueuse (Sapindacées). *Pharmacie*, 57 : 320–322.

- Ghayempour S., Montazer M., et Rad M. M. (2016). Encapsulation of Aloe Vera extract into natural Tragacanth Gum as a novel green wound healing product. *International journal of biological macromolecules*, 93, 344-349.
- Ghosh, S., Samanta, A., Mandal, N. B., Bannerjee, S., & Chattopadhyay, D. (2012). Evaluation of the wound healing activity of methanol extract of *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit leaf and its isolated active constituents in topical formulation. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(3), 714-722.
- Gibot L., Kotnik T. and Golberg A. (2017). Electroporation Applications in Wound Healing, *Bioengineering in Wound Healing: A Systems Approach*. World Scientific : 355-377.
- Gómez-Caravaca A. M., Gómez-Romero M., Arráez-Román D., Segura-Carretero A., et Fernández-Gutiérrez A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(4), 1220-1234.
- Gracia C. G. (2001). An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine–cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns*, 27(1), 67-74.
- Graikou K., Popova, M., Gortzi, O., Bankova, V., et Chinou, I. (2016). Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type?. *LWT-Food Science and Technology*, 65, 261-267.
- Grose R., Hutter C., Bloch W., Thorey I., Watt F. M., Fässler R., et Werner S. (2002). A crucial role of $\beta 1$ integrins for keratinocyte migration in vitro and during cutaneous wound repair.
- Guinebert E., Durand P., Prost M., Grinand R., et Bernigault R. (2005). Mesure de la résistance aux radicaux libres. *Acte du 6ème Journées de la Recherche Avicole, S Malo, les*, 30, 554-558.
- Gunasekaran S., Nayagam A. A. J., et Natarajan R. (2020). Wound healing potentials of herbal ointment containing *Calendula officinalis* Linn. on the alteration of immunological markers and biochemical parameters in excision wounded animals. *Clinical Phytoscience*, 6(1), 1-8.
- Guo S. A., et dipietro L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.
- Gupta A., Kumar R., Pal K., Singh V., Banerjee P. K., et Sawhney R. C. (2006). Influence of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) flavone on dermal wound healing in rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 290(1), 193-198.
- Gupta A., Kumar R., Pal, K., Banerjee P. K., et Sawhney R. C. (2005). A preclinical study of the effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf extract on cutaneous wound healing in albino rats. *The international journal of lower extremity wounds*, 4(2), 88-92.
- Gupta, A., & Kumar, P. (2015). Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic and Aesthetic Research*, 2, 239-242.

H

- Halliwell B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, 52(8), 253-265.
- Halmi S. (2015). *Etude botanique et phytochimique: Approche biologique et pharmacologique d'Opuntia ficus indica* (Doctoral dissertation, PhD thesis. University of Constantine 1, Constantine).
- Hé D. (2006). Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat (Doctoral dissertation).
- Hé D. (2006). Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat (Doctoral dissertation).
- Hemida H., Doukani K., Zitouni A., Miloud B., Beggar, H., et Bouhenni H. (2021). Assessment of wound healing activity of ethanolic extracts of Pistacia lentiscus L. leaves and Quercus ilex L. bark in full thickness skin excision in rats. *Advances in Traditional Medicine*, 1-9.
- Henshaw F. R., Bolton T., Nube, V., Hood A., Veldhoen, D., Pfrunder L., et Twigg S. M. (2014). Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(6), 850-857.
- Hinz B. (2007). Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 526-537.
- Hmimsa Y. (2004). L'agrobiodiversité dans les agrosystèmes traditionnels de montagnes: cas du Rif marocain. Mémoire de, 3.
- Hoşnuter M., Gürel A., Babuççu O., Armutcu F., Kargi E., et Işikdemir A. (2004). The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns*, 30(2), 121-125.
- Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., et Hu, F. L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.

I

- Iqbal M., Sharma S. D., Okazaki, Y., Fujisawa, M., et Okada, S. (2003). Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacology and toxicology*, 92(1), 33-38.
- Isla M. I., Moreno, M. N., Sampietro A. R., et Vattuone M. A. (2001). Antioxidant activity of Argentine propolis extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(2), 165-170.

- Iyyam Pillai S., Palsamy, P., Subramanian S., et Kandaswamy M. (2010). Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(11), 1198-1206.

J

- Jee, JP, Pangen, R., Jha, SK, Byun, Y., et Park, JW (2019). Préparation et évaluation in vivo d'un système d'hydrogel topique incorporant des facteurs de croissance hautement perméables à la peau, de la quercétine et des transporteurs d'oxygène pour une thérapie améliorée de cicatrisation des plaies diabétiques. *Journal international de nanomédecine*, 14, 5449–5475.

K

- Kähkönen M. P., Hopia A. I., Vuorela H. J., Rauha J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S., et Heinonen, M. (1999). Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(10), 3954-3962.
- Kanitakis J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European journal of dermatology*, 12(4), 390-401
- Kara Y. A. (2018). Burn etiology and pathogenesis. *Hot Topics in Burn Injuries*, 17.
- Kasiotis K. M., Anastasiadou, P., Papadopoulou, A., et Machera, K. (2017). Revisiting Greek propolis: chromatographic analysis and antioxidant activity study. *PloS one*, 12(1), e0170077.
- Katan, M. B., Zock, P. L., et Mensink, R. P. (1994). Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview. *The American journal of clinical nutrition*, 60(6), 1017S-1022S.
- Khamadj, S., et Dahmani, W. (2019). *Evaluation de l'activité antioxydante Thapsia garganica L* (Doctoral dissertation).
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., et El-Khatib, A. S. (1993). Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs under experimental and clinical research*, 19(5), 197-203.
- Khorasgani, E. M., Karimi, A. H., et Nazem, M. R. (2010). A comparison of healing effects of propolis and silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rats. *Pak vet J*, 30(2), 72-740.
- Kinghorn, A. D. (2001). Pharmacognosy in the 21st century. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 53(2), 135-148.
- Knapinska, A., et Fields, G. B. (2012). Chemical biology for understanding matrix metalloproteinase function. *ChemBiochem*, 13(14), 2002-2020.
- Kocot J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa J., et Musik I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

- Konté B. M. (2021). *Enquête sur la dépigmentation artificielle de la peau dans le district de Bamako* (Doctoral dissertation, USTTB).
- Kujumgiev A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., et Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of ethnopharmacology*, 64(3), 235-240.
- Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., et Świerczek-Zięba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78- 101.

L

- Lahouel M., Boutabet K., Kebsa W., et Alyane M. (2010). Polyphenolic fractions of Algerian propolis reverses doxorubicin induced acute renal oxidative stress. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(10), 712-720.
- Laplante A. (2002). Mécanismes de réépithélialisation des plaies cutanées: expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel humain développé par génie tissulaire.
- Laverdet B. (2016). Innervation périphérique et réparation cutanée: rôle de l'innervation dans la cicatrisation après brûlure et sur l'activité cellulaire des fibroblastes dermiques (Doctoral dissertation, Limoges).
- Laverdet B., Girard, D., et Desmoulière, A. (2018). Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actualités pharmaceutiques*, 57(581), 20-23.
- Leandro M., Luís G. Dias., José Alberto P et Leticia E. Antioxidant properties, total phenols and pollen analysis of propolis samples from Portugal.(2008). *Food and Chemical Toxicology* 46(3):3482–3485.
- Lenselink E. A. (2015). Role of fibronectin in normal wound healing. *International wound journal*, 12(3), 313-316.
- Lodhi S., Jain A. P., Sharma V. K., et Singhai A. K. (2013). Wound-healing effect of flavonoid-rich fraction from *Tephrosia purpurea* Linn. on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of herbs, spices and medicinal plants*, 19(2), 191-205.
- Loutrari H., Magkouta S., Pyriochou A., Koika V., Kolisis F. N., Papapetropoulos, A., et Roussos, C. (2006). Mastic oil from *Pistacia lentiscus* var. chia inhibits growth and survival of human K562 leukemia cells and attenuates angiogenesis. *Nutrition and cancer*, 55(1), 86-93.
- Lu, Li-Chang, Yue-Wen Chen, et Cheng-Chun Chou. 2005. « Antibacterial Activity of propolis against *Staphylococcus Aureus* ». *International Journal of Food Microbiology* 102(2): 213-20.

M

- Maameri Z., Beroual, K., Djerrou Z., Habibatni S., Benlaksira B., Serakta M., et Hamdi Pacha, Y. (2012). Preliminary study to assess cicatrizing activity of honey and Pistacia lentiscus fatty oil mixture on experimental burns in rabbits. *Int J Med Arom Plants*, 2(3), 476-480.
- Manthey, J. A. (2000): Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirculation*, 7(S1).
- Mapuskar K. A., Anderson, C. M., Spitz, D. R., Batinic-Haberle, I., Allen, B. G., et Oberley-Deegan, R. E. (2019, January). Utilizing superoxide dismutase mimetics to enhance radiation therapy response while protecting normal tissues. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 29, No. 1, pp. 72-80). WB Saunders.
- Maranduca M. A., Hurjui L. L., Branisteanu D. C., Serban D. N., Branisteanu D. E., Dima N., et Serban, I. L. (2020). Skin-a vast organ with immunological function. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(1), 18-23
- Marfak A. (2003). Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: Formation de Depsides. Thèse de Doctorat Université de Limoges. *Spécialité: Biophysique*; pp: 6-34.
- Marklund S., et Marklund G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3), 469-474.
- Martini, N. D. (2003). *The isolation and characterisation of antibacterial compounds from Combretum erythrophyllum (Burch.) Sond* (Doctoral dissertation, University of Pretoria).
- Martinotti S., & Ranzato E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns and trauma*, 3(1), 1-7.
- Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., et Giovannini C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(10), 577-586.
- Mease P. J. (2002). Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(4), 298-304.
- Mesfin F., Demissew S., et Teklehaymanot, T. (2009). An ethnobotanical study of medicinal plants in Wonago Woreda, SNNPR, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 5(1), 28.
- Mezni F., Shili S., Ben Ali N., Larbi Khouja M., Khaldi A., et Maaroufi A. (2016). Evaluation of Pistacia lentiscus seed oil and phenolic compounds for in vitro antiproliferative effects against BHK21 cells. *Pharmaceutical biology*, 54(5), 747-751
- Mirmohammadsadegh, N., Shakoory, M., Moghaddam, H. N., Farhadi, R., Shahverdi, A. R., et

- Amin M. (2021). Wound healing and anti-inflammatory effects of bacterial cellulose coated with Pistacia atlantica fruit oil. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-10.
- Mohamed S A., et Hargest R. (2021). Surgical anatomy of the skin. *Surgery (Oxford)*.
 - More D., et White, J. (2005). Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, *Flammarion*, pp:18-797.
 - Morin C., Roumegous A., Carpentier G., Barbier-Chassefiere V., Garrigue-Antar L., Caredda S., et Courty, J. (2012). Modulation of inflammation by Cicaderma ointment accelerates skin wound healing. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343(1), 115-124.
 - Moustaide K., Nassiri, A., Aqil N., BayBay H., Gallouj S., et Mernissi F. Z. (2016, December). Traitement des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par le protocole laser CO2 fractionné et clobétasol. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 143, No. 12, p. S402). Elsevier Masson.
 - Murphy-Ullrich, J. E., et Poczatek, M. (2000). Activation of latent TGF- β by thrombospondin-1: mechanisms and physiology. *Cytokine & growth factor reviews*, 11(1-2), 59-69.
 - Murthy S., Gautam M. K., Goel, S., Purohit V., Sharma H., et Goel R. K. (2013). Evaluation of in vivo wound healing activity of Bacopa monniera on different wound model in rats. *BioMed Research International*, 2013.

N

- Nagaia T., Sakai, M., Inoue R., Inoue H., et Suzuki N. (2001). Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food chemistry*, 75(2), 237-240.
- Nagase H., Visse R., et Murphy G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*, 69(3), 562-573
- Nejjarri R., Benabbes M., Amrani M., Meddah B., Bouatia M., et Taoufik J. (2019). Phytochemical screening and wound healing activity of Telephium imperati (L.) in rats. *South African Journal of Botany*, 123, 147-151.
- Nguyen T. T., Mobashery S., et Chang M. (2016). Roles of matrix metalloproteinases in cutaneous wound healing. *Wound healing-new insights into ancient challenges*, 37-71.

O

- Ohkawa H., Ohishi, N., et Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- Ollivier D., Boubault E., Pinatel C., Souillol S., Guérère M., et Artaud, J. (2004). Analyse de la fraction phénoliques des huiles d'olive vierges.

- Orsatti C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., et Sforcin J. M. (2010). Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3), 314-318.
- Oryan A., Alemzadeh E., et Moshiri, A. (2018). Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 98, 469-483.

P

- Park Y. K., Koo M. H., Abreu, J. A., Ikegaki M., Cury J. A., et Rosalen P. L. (1998). Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Current microbiology*, 36(1), 24-28.
- Peck, M. D. (2011). Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*, 37(7), 1087-1100.
- Pell S. K. (2004). Molecular systematics of the cashew family (Anacardiaceae). Louisiana State University and Agricultural & Mechanical College.
- Peplow P. V. (2005). Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(07), 4-16.
- Piccinelli A. L., Mencherini T., Celano R., Mouhoubi, Z., Tamendjari A., Aquino R. P., et Rastrelli, L. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of Algerian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(21), 5080-5088.
- Pilcher B. K., Dumin, J. A., Sudbeck B. D., Krane S. M., Welgus H. G., et Parks W. C. (1997). The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *The Journal of cell biology*, 137(6), 1445-1457.
- Poinat T., Talon D., Mathieu D., Ricard E., et Batista R. (2017). Antiseptiques et antibactériens locaux dans la prévention et le traitement des plaies infectées. *Revue Francophone de Cicatrisation*, 1(2), 31-34.
- Popova M. P., Graikou K., Chinou, I., et Bankova V. S. (2010). GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(5), 3167-3176.
- Portou, M. J., Baker D., Abraham, D., et Tsui J. (2015). The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: a review. *Vascular pharmacology*, 71, 31-36.
- Pousset, J. L. (2004). *Plantes médicinales d'Afrique: Comment les reconnaître et les utiliser: Ouvrage publié avec le soutien du Conseil général des Bouches-du-Rhône*. Secum/Edisud.
- Poyrazoğlu E., Gökmen, V., et Artık, N. (2002). Organic acids and phenolic compounds in pomegranates (*Punica granatum L.*) grown in Turkey. *Journal of food composition and analysis*, 15(5), 567-575.

- Przybyłek I., et Karpiński T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.

Q

- Quézel P., et Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.

R

- Rauf A., Patel, S., Uddin G., Siddiqui B. S., Ahmad, B., Muhammad, N., et Hadda T. B. (2017). Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus Pistacia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 86, 393-404.
- Rebiai, A., Lanez T., Rebiai A., et Belfar M. L. (2014). Total polyphenol contents, radical scavenging and cyclic voltammetry of Algerian propolis. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(1), 395-400.
- Reynolds L. E., Conti, F. J., Silva, R., Robinson, S. D., Iyer V., Rudling, R., et Hodivala-Dilke K. M. (2008). $\alpha 3\beta 1$ integrin-controlled Smad7 regulates reepithelialization during wound healing in mice. *The Journal of clinical investigation*, 118(3), 965-974.
- Righi, A. A., Alves, T. R., Negri, G., Marques, L. M., Breyer, H., et Salatino, A. (2011). Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(13), 2363-2370.
- Ritta P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
- Robinett N. G., Culbertson, E. M., Peterson, R. L., Sanchez H., Andes D. R., Nett, J. E., et Culotta, V. C. (2019). Exploiting the vulnerable active site of a copper-only superoxide dismutase to disrupt fungal pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 294(8), 2700-5412.
- Rojczyk E., Klama-Baryła, A., Łabuś, W., Wilemska-Kucharzewska, K., et Kucharzewski, M. (2020). Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113159.
- Rowan M-P., Cancio L-C., Elster E-A., Burmeister D-M., Rose L-F., Natesan S., Chan R-K., Christy R-J. et Chung K-K. (2015). Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical Care.1*, (19): 243.
- Ryan M. T., Müller, H., et Pfanner, N. (1999). Functional staging of ADP/ATP carrier translocation across the outer mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 274(29), 20619-20627.

S

- Sabir A. (2014). Prospect of using propolis in conservative dentistry and endodontic treatment (basic research vs clinical application) (prospek penggunaan propolis dalam bidang operative

- dentistry dan perawatan endodonti (penelitian dasar vs aplikasi klinis). *Dentika Dental Journal*, 18(2), 185-189.
- Santiso L., Tapking C., Lee, J. O., Zapata-Sirvent R., Pittelli C. A., et Suman O. E. (2020). The epidemiology of burns in children in Guatemala: a single center report. *Journal of burn care & research*, 41(2), 248-253.
 - Scalbert A., Morand C., Manach C., et Rémésy C. (2002). Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 56(6), 276-282.
 - Sene, M., Barboza, F. S., Top, B., Ndiaye, M., Sarr, A., Fall, A. D., & Sy, G. Y. (2020). Activité cicatrisante de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeis guineensis* Jacq.(Arecaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 14(3), 674-684.
 - Sezer A. D., Hatipoglu, F., Cevher, E., Oğurtan, Z., Bas, A. L., et Akbuğa, J. (2007). Chitosan film containing fucoidan as a wound dressing for dermal burn healing: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Aaps Pharmscitech*, 8(2), E94-E101.
 - Sforcin J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
 - Sforcin J. M., et Bankova, V. (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs?. *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
 - Siedlar A. M. (2021). The role of NOX4 in skin fibroblasts (Doctoral dissertation, University of Geneva).
 - Singleton V. L., Orthofer, R., et Lamuela-Raventós, R. M. (1999). [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In *Methods in enzymology* (Vol. 299, pp. 152-178). Academic press.
 - Škerget M., Kotnik, P., Hadolin M., Hraš, A. R., Simonič, M., et Knez, Ž. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food chemistry*, 89(2), 191-198.
 - Smail-Saadoun, N. (2005). Types stomatiques du genre *Pistacia*: *Pistacia atlantica* Desf. ssp. *atlantica* et *Pistacia lentiscus*. L. *Options méditerranéennes, série A*, 63, 369-71.
 - Soltani E. K., Cerezuela R., Charef N., Mezaache-Aichour, S., Esteban, M. A., et Zerroug M. M. (2017). Algerian propolis extracts: Chemical composition, bactericidal activity and in vitro effects on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & shellfish immunology*, 62, 57-67.
 - Soltani E. K., Mokhnache K., et Charef N. (2020). Polyphenol Contents and
 - Soudre F. M., Kiba, A., Kouraogo A., Karfo R., Tiendrebeogo S., Kyetega, A., et Sakande J. (2021). Profil de l'ionogramme sanguin chez les enfants brûlés du Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle de Ouagadougou (Burkina Faso). *International Journal of Biological*

and *Chemical Sciences*, 15(2), 426-436.

- Stone II R., Natesan S., Kowalczewski C. J., Mangum, L. H., Clay N. E., Clohessy, R. M., et Christy R. J. (2018). Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Frontiers in pharmacology*, 9, 672.
- Šturm L., Črnivec, I. G. O., Istenič K., Ota, A., Megušar P., Slukan A., et Ulrih N. P. (2019). Encapsulation of non-dewaxed propolis by freeze-drying and spray-drying using gum Arabic, maltodextrin and inulin as coating materials. *Food and Bioproducts Processing*, 116, 196-211.
- Šturm L., et Ulrih N. P. (2020). Advances in the propolis chemical composition between 2013 and 2018: A review. *eFood*, 1(1), 24-37.
- Su Y., et Richmond, A. (2015). Chemokine regulation of neutrophil infiltration of skin wounds. *Advances in wound care*, 4(11), 631-640.
- Subrahmanyam M. (1998). A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns*, 24(2), 157-161.
- Sumanth M., et Bhargavi Y. R. (2014). Evaluation of wound-healing effect of *Ziziphus mauritiana* L. leaf extract in rats. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 8(4).
- Suvarna K. S., Layton C., et Bancroft J. D. (Eds.). (2018). *Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book*. Elsevier health sciences.

T

- Tawaha K., Alali, F. Q., Gharaibeh M., Mohammad M., et El-Elimat T. (2007). Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food chemistry*, 104(4), 1372-1378.
- Toreti V. C., Sato, H. H., Pastore G. M., et Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2013.
- Tottoli E. M., Dorati, R., Genta I., Chiesa E., Pisani, S., et Conti, B. (2020). Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735.

V

- Valcic S., Montenegro, G., Mujica A. M., Avila, G., Franzblau S., Singh, M. P., et Timmermann, B. N. (1999). Phytochemical, morphological, and biological investigations of propolis from Central Chile. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 54(5-6), 406-416.
- Velnar T., Bailey T., et Smrkolj V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.

- Volpi N, Bergonzini G (2006) : Analyse des flavonoïdes de la propolis par spectrométrie de masse HPLC-électrospray en ligne. *J Pharm Biomed Anal* 42 : 354–361.

W

- Wagh V. D. (2013). Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in pharmacological sciences*, 2013.
- Wang P. H., Huang, B. S., Horng H. C., et Yeh C. C. (2017). Yi-Jen Chen. *Journal of the Chinese Medical Association*, 20, 1-8.
- Wang X., Sankarapandian K., Cheng Y., Woo S. O., Kwon H. W., Perumalsamy H., et Ahn Y. J. (2016). Relationship between total phenolic contents and biological properties of propolis from 20 different regions in South Korea. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-12.
- Wassermann D. (2002). Critères de gravité des brûlures. Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. *Pathologie biologie*, 50(2), 65-73.
- Watt F. M. (2002). Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *The EMBO journal*, 21(15), 3919-3926.

X

- Xu Y., Luo L., Chen, B., et Fu Y. (2009). Recent development of chemical components in propolis. *Frontiers of Biology in China*, 4(4), 385-391.
- Xue M., Le, N. T., et Jackson C. J. (2006). Targeting matrix metalloproteases to improve cutaneous wound healing. *Expert opinion on therapeutic targets*, 10(1), 143-155.

Y

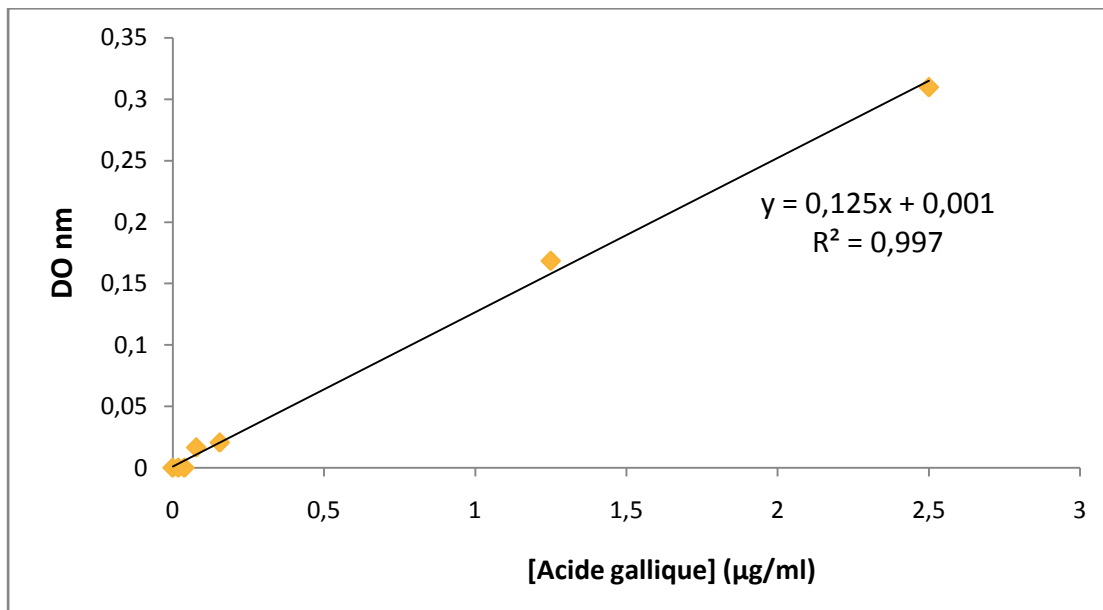
- Yen C. H., Chiu H. F., Wu C. H., Lu Y. Y., Han Y. C., Shen Y. C., et Wang C. K. (2017). Beneficial efficacy of various propolis extracts and their digestive products by in vitro simulated gastrointestinal digestion. *LWT*, 84, 281-289.
- Yosr Z., Imen, B. H. Y., Rym J., Chokri M., et Mohamed, B. (2018). Sex-related differences in essential oil composition, phenol contents and antioxidant activity of aerial parts in *Pistacia lentiscus* L. during seasons. *Industrial Crops and Products*, 121, 151-159.

Z

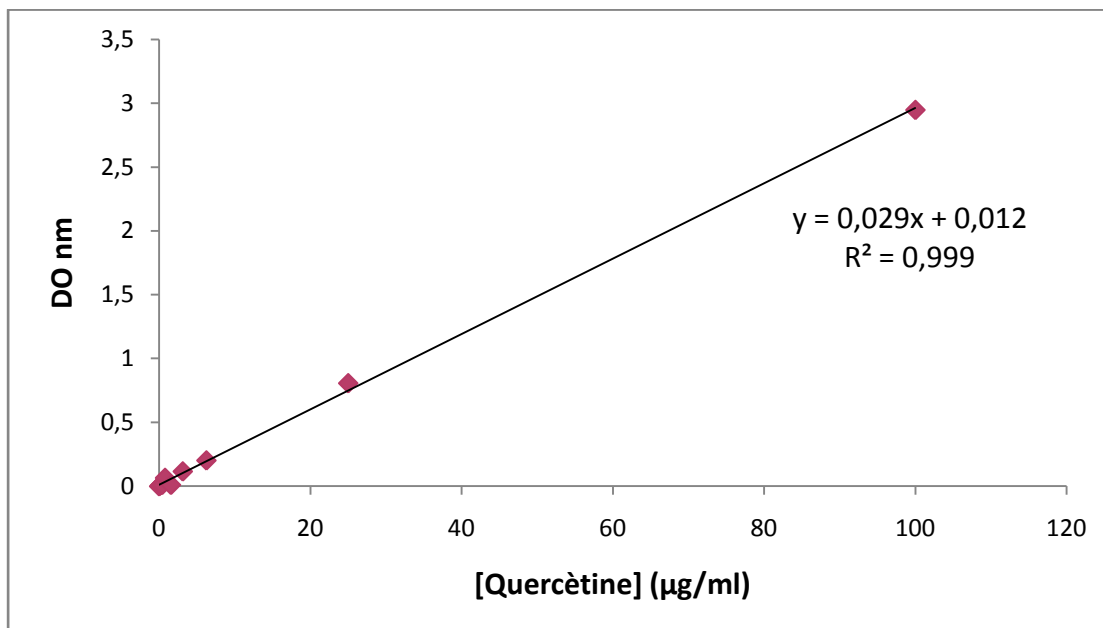
- Zabaïou N., Fouache A., Trousson A., Baron S., Zellagui A., Lahouel M., et Lobaccaro J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 214-222.
- Zabaïou N., Fouache A., Trousson A., Buñay-Noboa, J., Marceau G., Sapin, V., et Lobaccaro J. M. A. (2019). Ethanolic extract of Algerian propolis decreases androgen receptor transcriptional activity in cultured LNCaP cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 108-115.

- Zaidi Z., et Lanigan S. W. (2010). Skin: structure and function. In *Dermatology in Clinical Practice* (pp. 1-15). Springer, London.
- Zohary M. (1952). A monographic study of the genus Pistacia. *Palestine J Bot.* 5: 187-228. *Mitochondrial DNA part b*, 4141.
- Zubair M., Nybom H., Lindholm, C., Brandner, J. M., et Rumpunen, K. (2016). Promotions of wound healing by *Plantago major* L. leaf extracts—ex-vivo experiments confirm experiences from traditional medicine. *Natural product research*, 30(5), 622-624.
- Zuhendri F., Chandrasekaran K., Kowacz M., Ravalía M., Kripal K., Fearnley J., et Perera C. O. (2021). Antiviral, antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties of propolis: A Review. *Foods*, 10(6), 1360.

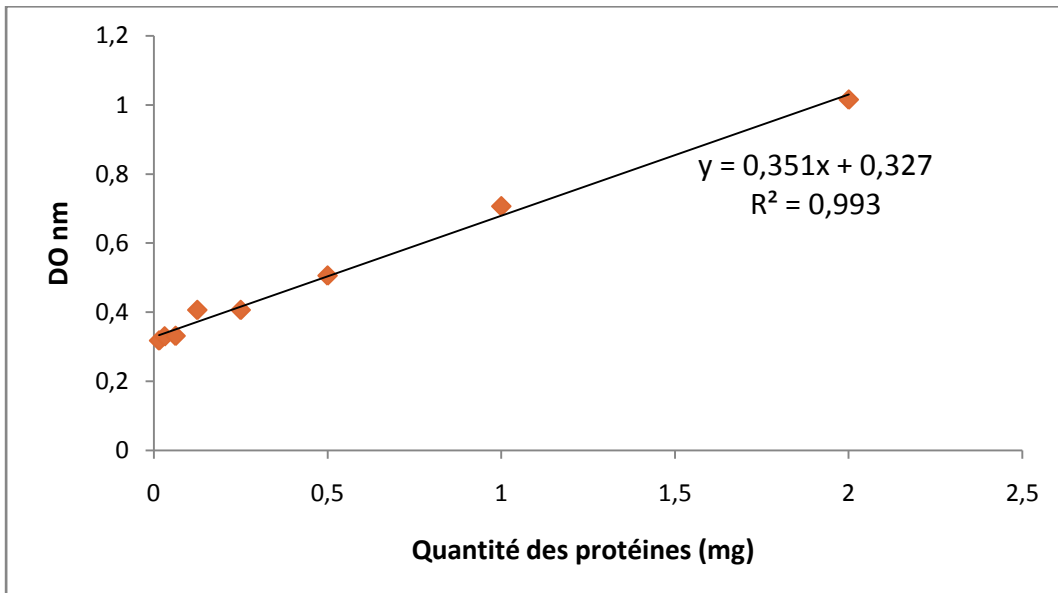
Annexes



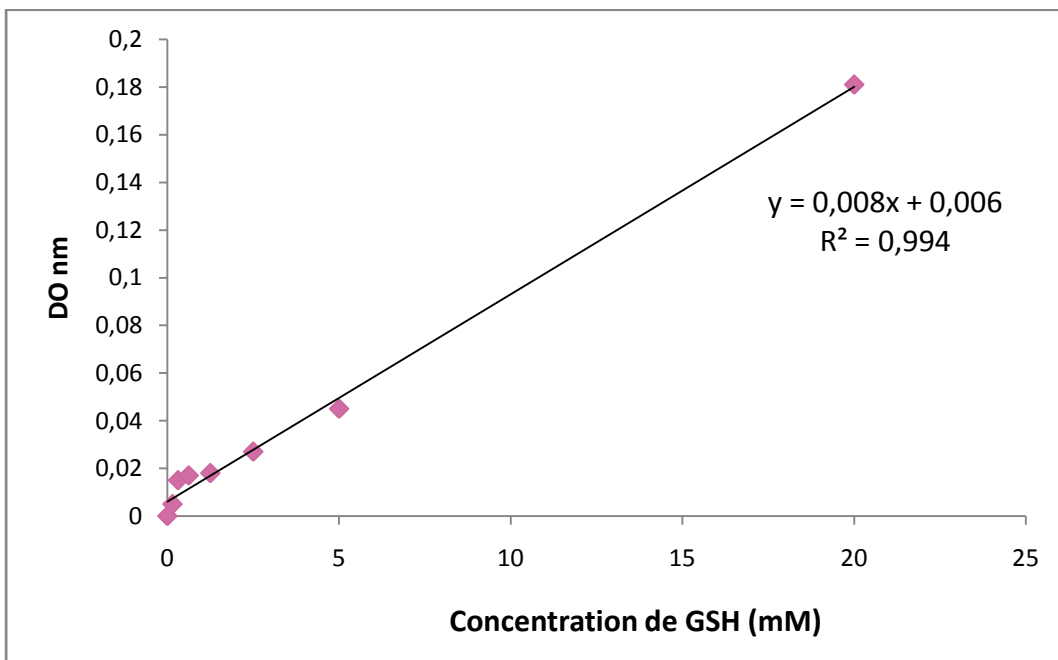
Annexe 1 : la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (la moyenne de trois essais).



Annexe 2 : la courbe d'étalonnage de la quercétine (la moyenne de trois essais).



Annexe 3 : la courbe d'étalonnage de BSA (la moyenne de deux essais).



Annexe 4 : la courbe d'étalonnage du glutathion (GSH).

Résumé

Malgré la multitude des produits utilisés pour le traitement des plaies et des brûlures, le recours aux remèdes traditionnels demeure une option thérapeutique courante. La présente étude vise à évaluer l'effet cicatrisant, sur un modèle animal d'excision de la peau dorsale chez le rat wistar albinos en utilisant deux produits naturels de la région de Jijel: l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* (HFPL) et l'extrait éthanolique de la propolis (EEP) seuls ou associés formulés en pommade à 5% (p/p) dans la vaseline utilisée comme véhicule en comparaison avec un médicament de référence (Madécassol®). Les traitements sont donnés en double application topique quotidiennement durant une période de 15 jours. Les mesures des surfaces des plaies, a montré une diminution temps dépendant jusqu'à fermeture complète à J15 post excision. Le calcul des pourcentages ainsi que les vitesses aréolaires de rétraction des plaies, a montré des différences inter lots. Cependant, des valeurs se rapprochant de la référence pour le lot EEP+HFPL a été révélée notamment pour les vitesses aréolaires. L'implication des mécanismes antioxydants dans le processus de cicatrisation cutanée a été abordée par une évaluation in vitro de l'effet scavenger des produits naturels testés ainsi qu'une étude phytochimique révélant des teneurs intéressantes en polyphénols et en flavonoïdes avec de meilleurs taux pour l'extrait de propolis. In vivo, la mesure des paramètres du stress oxydant (SOD, Catalase, GSH et MDA) sur la fraction cytosolique du tissu la plaie cutanée prélevée après sacrifice des animaux nous a éclairé sur le rôle des mécanismes antioxydants dans la cicatrisation. Enfin une étude histologique des coupes des plaies cutanées prélevées après sacrifice à J15 post-excision a montré, après coloration à l'hématoxyline et éosine, une ré-épithélialisation de tissu cutané.

Mots clés : *Pistacia lentiscus L*, extrait éthanolique de la propolis, cicatrisation, huile fixe, excision.

Summary

Despite the multitude of products used for the treatment of wounds and burns, the use of traditional remedies remains a common treatment option. The present study aims to evaluate the healing effect, on an animal model of dorsal skin excision in the wistar albino rat, using two natural products from the Jijel region: the fixed oil of *Pistacia lentiscus L* (HFPL) and ethanolic extract of propolis (EEP) alone or in combination formulated as a 5% (w/w) ointment in petroleum jelly used as a vehicle in comparison with a reference drug (Madécassol®). The treatments are given in double topical application daily for a period of 15 days. Measurements of wound surfaces showed a time-dependent decrease until complete closure on D15 post excision. The calculation of the percentages as well as the areolar speeds of retraction of the wounds showed inter-batch differences. However, values approaching the reference for the EEP+HFPL batch were revealed, in particular for the areolar velocities. The involvement of antioxidant mechanisms in the skin healing process was addressed by an in vitro evaluation of the scavenger effect of the natural products tested as well as a phytochemical study revealing interesting levels of polyphenols and flavonoids with better rates for the skin. propolis extract. In vivo, the measurement of oxidative stress parameters (SOD, Catalase, GSH and MDA) on the cytosolic fraction of the cutaneous wound tissue taken after animal sacrifice shed light on the role of antioxidant mechanisms in the healing of skin tissue. Finally, a histological study of cuts of cutaneous wounds taken after sacrifice on D15 post-excision showed, after staining with hematoxylin and eosin, a re-epithelialization of cutaneous tissue.

Key words: *Pistacia lentiscus L*, ethanolic extract of propolis, healing, fixed oil, excision.

المخلص

على الرغم من كثرة المنتجات المستخدمة في علاج الجروح والحروق ، يظل استخدام العلاجات التقليدية خيارًا شائعًا للعلاج. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم تأثير الشفاء ، على نموذج حيواني لاستئصال الجلد الظهري في جرذ ويستار ألبينو ، باستخدام منتج طبيعي من منطقة جيجل: الزيت الثابت من *Pistacia lentiscus L* (HFPL) والمستخلص الإيثانولي من البروبوليس (EEP). بمفرده أو في تركيبة مركبة على شكل 5٪ (وزن / وزن) مرهم في الفازلين يُستخدم كوسيلة مقارنة بالعقار المرجعي (Madécassol®). يتم استخدام العلاجات الموضعية مرتين يوميًا لمدة 15 يومًا. أظهرت قياسات أسطح الجرح انخفاضًا يعتمد على الوقت حتى الإغلاق الكامل على D15 بعد الاستئصال. أظهر حساب النسب المئوية وكذلك السرعات الهائلة لسحب الجروح اختلافات بين الدفعات. ومع ذلك ، تم الكشف عن القيم التي تقترب من المرجع الخاص بدفعة EEP + HFPL ، خاصة بالنسبة للسرعات الهائلة. تمت معالجة مشاركة آليات مضادات الأكسدة في عملية شفاء الجلد من خلال تقييم في المختبر لتأثير الكاسح للمنتجات الطبيعية التي تم اختبارها بالإضافة إلى دراسة كيميائية نباتية كشفت عن مستويات مثيرة للاهتمام من مادة البوليفينول والفلافونويد مع معدلات أفضل للبشرة. مستخلص البروبوليس.

في الجسم الحي ، يسلط قياس معاملات الإجهاد التأكسدي (SOD) و Catalase و GSH و MDA على الجزء العصاري الخلوي من نسيج الجرح الجلدي المأخوذ بعد التضحية بالحيوان الضوء على دور آليات مضادات الأكسدة في شفاء أنسجة الجلد. أخيرًا ، أظهرت دراسة نسيجية لجروح الجروح الجلدية المأخوذة بعد التضحية على D15 بعد الاستئصال ، بعد التلوين بالهيموكسيلين والأبوزين ، إعادة تكوين النسيج الظهاري للأنسجة الجلدية.

الكلمات المفتاحية: الضرر ، مستخلص الإيثانولي للعكبر ، إلتام الجروح ، زيت ثابت ، استئصال.