



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de  
l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique  
**Université Mohamed Seddik Benyahia Jijel**

## **Mémoire**

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière: **Biologie**

Option: **Sciences Pharmacologiques**

## **Thème**

Valorisation de certaines plantes forestières de la région  
de Jijel (*Pistachier lentisque* et *Annona muricata*) en  
vue d'applications dans les domaines pharmaceutique et  
cosmétique

**Soutenu devant le jury composé de:**

<b>Dr. MEDJAHED Z.</b>	Présidente	Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Fac SNV
<b>Dr. LAHOUEL A.</b>	Examinatrice	Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Fac SNV
<b>Dr. SEBTI M.</b>	Examineur	Département des Sciences de l'Environnement Fac SNV
<b>M. BOUZAOUT I</b>	Examineur	Examineur Docteur Vétérinaire - Secteur Socio-Economique
<b>Dr. BENGUEDOUAR L.</b>	Encadrante	Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Fac SNV

**Présenté par:**

**Melle: BOUKAABOUR IMANE**

**Melle: BOUZAR SOUNIA**

**Année universitaire: 2022-2023**

## **Remerciements**

*Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donnés la santé, la patience, la puissance, et la volonté pour réaliser ce travail de recherche.*

*Nous commençons par exprimer nos profondes reconnaissances et nos vifs remerciements à Mme BENGUEDOUAR Lamia qui nous a honorées de diriger et encadrer ce travail, pour ses encouragements, ses conseils, sa disponibilité, et qui nous a guidées durant toutes les étapes de ce travail.*

*Merci de nous guider patiemment, nous ne pouvons que vous exprimer notre sincère respect et notre gratitude.*

*Nous remercions à ce titre la responsable des laboratoires de biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Mme BOUHALI Soumia et l'ingénieure Mme Hayat, qui nous ont accueillies et assouvi toutes nos exigences et besoins pour réaliser ce travail, et de faciliter notre intégration dans le milieu de la pratique, on exprime toute notre gratitude et respect.*

*Nos sincères remerciements s'adressent également à Mme LAHOUEL Asma, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance et examiné ce modeste travail. Nos vifs remerciements s'adressent également aux membres du jury Dr MEDJAHED Zineb enseignante au département de Biologie Moléculaire et Cellulaire De l'université de Jije, Dr SEBTI Mohamed, membre de l'incubateur de l'université de Jijel, M. BOUZAOUT Ibrahim Docteur Vétérinaire - Secteur Socio-Economique, pour leur disponibilité en ces temps difficiles et pour avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*Nous remercions le Dr Boudjerda Djamel pour ses conseils avérés et sa disponibilité, mesdames Imane Bouzit, Hadjer Kemal et Melles Nesrine Chouikhet Nadia Aliouche doctorantes de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie pour leurs aides précieuses au niveau du laboratoire de recherche de Toxicologie Moléculaire et l'animalerie et laboratoires de biologie.*

*Sans oublier Les membres de l'incubateur de l'université de Jijel Pr BOUKABOU Abdelkrim, et président du CATIS, Dr CHOUIKH Fethi et tous les autres membres pour leurs multiples formations et leurs implications dans notre formation. Ainsi que les membres du conseil national des incubateurs.*

*Ce travail a été possible grâce à la collaboration de plusieurs instances :*

*Le laboratoire d'Anatomopathologie du Dr HAMEL à Jijel*

*Et l'Institut Pasteur Algérie pour la fourniture des animaux de laboratoire.*



## إهداء

إلى الراحل من حياتي الحاضر في قلبي الذي تمنيته بيننا في هذا اليوم لكنني على ثقة أنه سعيد في قبره جداً بما أنجزت. **أبي الحبيب رحمه الله.**

إلى التي جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى التي أعطتني من دمها وروحها وعمرها حبا وتصميما ودافعا لغدا أجمل إلى الغالية التي لا نرى الأمل إلا من عينيها. **أمي الحبيبة.**

إلى من شهدت معي متاعب الدراسة وسهر الليالي، من كانت خير عون لي في دربي، من تعلمت منها حب الحياة. **أختي الحبيبة.**

إلى من رحلوا باكرا وتركوا في قلبي غصة لا تزول لآخر العمر. **جدتي وخالي بسو رحمة الله عليهم.**

إلى أبي الثاني...سندي الذي لم يبخل عليا بشيء، الذي وجوده بيننا بركة. **جدي حفظه الله.**

إلى خالاتي وأخوالي؛ من كان لهم بالغ الأثر في كثير من العقبات والصعاب، وأولادهم (أمال، إيناس، أسماء، خلود، محمد، أحمد، الطاهر، إسماعيل، عبد الرحيم، أنس، هيثم، ياسر، حسين والكتاكيث أسيل، إسراء، سجود، إدريس، آدم، وائل، عدي).

إلى من يهدأ ضجيج قلبي عند لقاءهم وتستنكين روحي بقرب طيب روحهم خالتي نصيرة وخالي عادل و خالي

حسين.

إلى من سرنا سويا ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح والإبداع إلى من تكاتفنا يدا بيد ونحن نقطف زهرة

تعلنا. **صديقتي الغالية صونيا.**

إلى كل أفراد عائلة " تواتي و بوكعبور " وأصدقائي وصديقتي وكل من كان لهم أثر على حياتي وإلى كل من

أحبهم قلبي ونسيهم قلبي.

إيمان

## إهداء

الحمد لله عز وجل الذي توكلنا عليه فشرح صدورنا ونار دروبنا ويسر أمورنا فالحمد لله خالق الأكوان مسير الليل والنهار على توفيقه لنا في اتمام هذا العمل

الى امي التي قال في حقها صلوات الله عليه وسلامه امك ثم امك ثم امك الى العطاء الذي لا ينضب نبع الحنان والحياء الا التي سقتني لبن المحبه الى الشمعه التي تنير حياتي التي البستني ثوب الاراده والمنافسه فالتحدي واهدتني شراع الامل والسعاده عندما انظر اليها انظر الى انقى حب في الكون تاثير امي فوق كل الحسابات وقليل عليك يا امي ان اهديك فرحه تخرجي اليوم لا توجد اي لغه تترجم حبي.

الى ابي اهدي تخرجي اللذي جرع الكاس فارغا ليسقيني قطره الى من حصد الاشواك عن دربي العلم الى اخوتي الاعزاء هشام و عمر وحمزه ومحمد شريف هم سندي ومسندي ومن علمني المضيء في درب العلم

الى اختي الغاليه وامي الثانيه حنان بوزار الحمد لله الذي وهبني اياك هديه دائمه الصلاحيه فانت روح متممه لروحي اللهم احفظ لي ضحكتها ومبسمها وقلبها وسعادتها والى بنات اختي الحبيبات غفران و اية الرحمان وريتاج

الى رفيقه الدرب والمشوار الجامعي بوكعبور ايمان والشكر لك يا عزيزتي واتمنى لك التوفيق والنجاح في حياتك القادمة

الى التي لم تنساني بالدعاء في مشوار الدراسي جدتي طيار الزهره ادام الله صحتها واطال عمرها الى كل عائلتي كبيره وهو صغيرها وجميع صديقاتي اسال الى كل من نساهم القلم ولم ينساهم والقلب الى كل من احبني.

لا انسى اختي وحبيبتي ريان اسأل الله أن يمدك بفضلته و يوفقها الله في حياتها .





## Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
<b>Introduction</b> .....	1
<b>PARTIE THEORIQUE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I : Généralité sur la peau et la cicatrisation</b>	
I.1. Structure et fonction de la peau .....	3
I.1.1. Définition.....	3
I.1.2. Structure.....	3
I.1.2.1. Épiderme.....	4
I.1.2.2. Le derme.....	4
I.1.2.3. Hypoderme.....	5
I.1.3. Fonctions .....	6
I.1.4. Maladies de la peau.....	6
I.2. Les plaies.....	7
I.2.1. Définition.....	7
I.2.2. Classification.....	8
I.2.2.1. Selon le risque potentiel d'infection.....	8
I.2.2.2. Selon le délai de guérison.....	8
I.2.2.3. Selon l'exposition à l'environnement extérieur.....	9
I.2.2.4. Selon la profondeur des plaies .....	10
I.2.2.5. Selon le facteur de déclenchement.....	11
I.3. Cicatrisation.....	12
I.3.1. Définition.....	12
I.3.3. Phases de la cicatrisation.....	12
I.3.3.1. Phase vasculaire et hémostatique.....	12
I.3.3.2. Phase inflammatoire .....	13
I.3.3.3. Prolifération et de la migration cellulaire .....	13
I.3.3.4. Phase de remodelage.....	14
I.3.2. Classification.....	15
I.3.2.1. Cicatrisation par première intention.....	15
I.3.2.2. Cicatrisation par seconde intention.....	15
I.3.2.3. Guérison par intention tertiaire.....	16
I.3.3. Facteurs influençant la cicatrisation .....	16
I.3.4. Traitement naturel de la cicatrisation.....	19
I.3.4.1. Produit animale.....	19
I.3.4.2. Plante médicinale .....	21
<b>Chapitre II : Plante médicinale et phytothérapie</b>	
II. Plante médicinale .....	23
II.1. Définition.....	23
II.2. Présentation de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	23
II.2.1. Classification botanique du pistachier lentisque.....	24
II.2.2. Synonyme.....	24
II.2.3. Description botanique.....	25
II.2.4. Répartition géographique de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i> .....	27
II.2.4.1. Dans le monde.....	27
II.2.4.2. En Algérie.....	27
II.2.5. Etude phytochimique.....	28
II.2.6. Utilisations traditionnelles.....	29
II.2.7. Toxicité .....	30
II.2.8. Quelques activités biologiques d'huile de fruit de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	30

II.2.8.1. Activité anti-inflammatoire.....	30
II.2.8.2. Activité cicatrisante.....	31
II.2.8.3. Activité anti-bactériennes.....	31
II.2.8.4. Activité anti-oxydante.....	32
II.3. Présentation de l'espèce <i>Annona muricata</i> L.....	32
II.3.1. Classification botanique.....	32
II.3.2. Origine et Distribution.....	33
II.3.3. Cultivation.....	33
II.3.4. Saison.....	34
II.3.5. Ravageurs et maladies.....	34
II.3.6. Contre-indications.....	34
II.3.7. Toxicité.....	35
II.3.8. Description d' <i>A.muricata</i> .....	36
II.3.9. Valorisation de Graviola.....	37
II.3.9.1. Valeur alimentaire.....	37
II.3.9.2. Valeur en agriculture.....	38
II.3.9.3. Application industrielles.....	38
II.3.9.4. Usage ethno-médicinaux.....	38
II.3.10. quelque activités biologiques de Graviola.....	39
II.3.10.1. Analgésique.....	39
II.3.10.2. Activité de renforcement immunitaire.....	40
II.3.10.3. Activité cicatrisante.....	40
II.3.10.4. Activité antimicrobienne.....	41
II.3.10.5. Activité antioxydant et antidiabétique.....	41
II.3.10.6. Activité anticancéreuse.....	41
II.3.10.7. Activité anti-inflammatoire.....	41
<b>Chapitre III: Pénétration cutanée et Pommade</b>	
III.1. Pénétration cutanée.....	42
III.1.1. Définition.....	42
III.1.2. Mécanisme d'absorption percutanée.....	42
III.1.2.1. Phase de libération.....	43
III.1.2.2. Phase de pénétration.....	43
III.1.2.3. Phase de résorption.....	43
III.1.3. pénétration a travers la peau.....	43
III.1.3.1. passage par la couche cornée.....	43
III.1.3.2. passage par les annexes cutanée.....	43
III.1.4. Les facteurs affectant La pénétration.....	44
III.2. les préparation semi-solide pour l'application cutanée.....	45
III.2.1. Définition.....	45
III.2.2. Classification.....	46
III.2.2.1. Les crèmes.....	46
III.2.2.2. Les gels.....	46
III.2.2.3. Les pates.....	47
III.2.2.4. Les pommades.....	47
III.2.2.4.1. Définition des pommades.....	47
III.2.2.4.2. Type des pommades.....	47
III.2.2.4.3. Caractérisation d'une pommade idéale.....	48
III.2.2.4.4. Avantages de la pommade.....	48
III.2.2.4.5. Inconvénients de la pommade.....	48
<b>IV.1. Matériel et Méthode</b>	
IV.1. Objectif.....	49
IV.2. Etude phytochimique.....	49

IV .2.1. Matériel végétal .....	49
IV .2.2. Préparation des extraits des plantes .....	49
IV .2.3. rendement d'extraction .....	50
IV .2.4. Détermination de la teneur en polyphénols .....	50
IV .2.5. Détermination de la teneur en flavonoïdes.....	51
IV .2.6. Détermination de la teneur en tannins .....	51
IV.2.7.Evaluation de l'activité antioxydants par dosage 1,1-diphényl-2-du picrylhydrazyle (DPPH) .....	52
IV.2.8.dosage du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).....	52
IV .2.9.Evaluation de l'activité antibactérienne des extraits.....	52
IV.3. Modèle expérimentale in vivo (activité cicatrisante) .....	54
IV.3.1. Entretien des animaux.....	54
IV.3.2.Réalisation des plaies.....	54
IV.3.3.traitement des animaux .....	55
IV.3.4. Evaluation de la cicatrisation .....	55
IV.3.5. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons.....	58
IV .3.6. Extraction de l' homogénats de tissus cutanés.....	58
IV .3.7. Evaluation biochimique et mesure des paramètres du stress oxydatif au niveau des tissus de la peau .....	59
IV.3.7.1. Dosage de l'activité antioxydante non enzymatique (le glutathion GSH).....	59
I.3.7.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	59
I .3.7.3. Dosage des protéines par la méthode de Bradford.....	59
IV .3.8. Préparation des coupes histologiques.....	60
IV .3.9. Etude statistique.....	61
IV.4. Formulation des pommades .....	61
IV.4.1. Elaboration des différent pommades .....	61
IV.4.2.Contrôle de qualité de la formulation.....	62
IV.4.3. Test cutané (test de tolérabilité cutanée) sur des lapins .....	62
IV.5.Questionnaires.....	63
<b>Chapitre V : Résultats et Discussions</b> .....	
V.1. Etude phytochimique.....	64
V1.1. Détermination des caractéristiques et des rendements des extraits.....	64
V.1.2. Quantification des polyphénols, flavonoïdes et tannins d'extraits de fruits de Pistacia lentiscus L (EMHFPL) et l'extrait des feuilles d'Annona muricata (EHEFAML) .....	66
V.1.3. Evaluation du pouvoir antioxydant et réducteur ferrique (FRAP) d' EHEFAML .....	66
V.1.4. Evaluation de l'effet scavenger des ROS in vitro d' EHEFAM par la méthode au DPPH.....	67
V.1.5. Evaluation de l'activité antibactérienne des extraits (EMHFPL et EHEFAML).....	68
V.2. Etude <i>in vivo</i> de l'effet cicatrisant de l'EHEAML et HFPL seuls ou associés chez les rats wistar albinos.....	72
V.2.1. Variations des poids corporels des animaux.....	72
V.2.2. Effets des différents traitements sur la cicatrisation le la plaie dorsale cutanée chez le rat wistar albinos.....	73
V.2.3.Evaluation de l'effet préventif de l'huile fixe de fruit pistacia lentiscus et l'extrait hydroéthanolique de annona muricata .....	76
V.2.3.1. Variation du taux de GSH tissulaire de la plaie dorsale cutanée.....	76
V.2.3.2. Effets des différents traitements sur le taux du MDA du tissu de la plaie cutané.....	78
V.2.4. Etude histologique du tissu de la plaie cutanée..... ;	80
V.3.Résultats du contrôle de qualité des formulations topiques étudiées .....	82
V.4. Les résultats des questionnaires .....	84
V.4.1. Questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cosmétique (nouvelle pommade) .....	84

V.4.2. Questionnaire pour l'étude de marché sur le vente en pharmacie des produits cicatrisants .....93

**Conclusion**

**Résumés**

**Références bibliographiques**

**Annexes**



**AINS:** Anti-inflammatoires non Stéroïdiens

**AML:** *Annona Muricata L*

**AOPP:** Advanced oxydation protein Product

**ARN<sub>m</sub>:** acide ribonucléique messenger

**BBC:** Bleu Brillant de Coumassie

**BCL-2:** B-cell lymphoma2

**BSA:** Bovine Serum Albumin

**Carr:** Carragénane

**CAT:** Catalase,

**CCM:** Chromatographie sur Couche Mince

**CDC:** Centers for DiseaseControl

**CMI:** Concentration Minimale Inhibitrice

**DMSO:** DiMéthylSulfOxide

**DO:** Densité optique

**DTNB:** 5-5'-DiThiobis-(2-acide NitroBenzoïque)

**EAG:** Equivalent d'Acide Gallique

**EC50:** Efficient Concentration 50%

**EDTA:** Ethylène Diamine Tetra Acetic Acid

**EHMHFPL:** Extrait HydroMéthanolique d'Huile de Fruits de *Pistacia Lentiscus*

**EHEFAM:** Extrait HydroEthanolique de Feuilles d'*Annona Muricata*

**EMA:** European Medicines Agency

**EQ:** Equivalent de Quercétine

**ERO :** Espèce radicalaire de l'oxygène

**ESCOP:** Coopérative Scientifique Européenne sur la Phytothérapie

**FRAP:** Ferric reducing antioxidant power

**GF:** Growth factor

**GPx :**Glutathione Peroxidase

**GSH:** Growth –stimulating hormone

**GV:** Graviola



**H /E** : huile / eau

**HEEAML**: Hydroethanolic Extract of *Annona Muricata* Leaves

**HFPL**: Huile Fixe de *Pistacia Lentiscus*

**HMP**: Herbal Medicinal Products

**IC50**: Inhibition Concentration 50%

**IIP**: Indice de l'Irritabilité Primaire

**IL**: Interleukine

**LPS** : lipopolysaccharides

**MAPK**: Mitogen-Activated Protein Kinases

**MDA**: MalonDiAldéhyde

**MDC**: Madécassol

**MEC**: Matrice Extra Cellulaire

**MMP**: MétalloProtéinase Matricielle

**MS**: Matière sèche

**NF- $\kappa$ B**: Nuclear Factor kappa B

**NO**: Nitric Oxyde

**NS**: Non significative

**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

**P.A**: Principe actif

**PCNA**: Prolifirating cell nuclear antigen

**pH**: Potentiel Hydrogène

**ROS**: Reactive Oxygen Species

**SNP**: Signal Nucleotide Polymorphism

**SOD**: SuperOxyde Dismutase

**TBA**: Thiobarbituric Acid

**TCA**: Acide TrichlorAcétique

**TNF**: Tumor Necrosis Factor

**UV**: UltraViolet

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

**ZI:** Zone d'inhibition

## *Liste des figures*

Figure	Titre	Page
Figure 1:	Schéma de la structure de la peau humaine et des types de cellules constitutantes. Le derme est la couche la plus épaisse	03
Figure 2:	Types de plaies selon la durée de guérison	08
Figure 3:	Classification des plaies cutanées selon la profondeur	11
Figure 4:	Phases de cicatrisation cutanée représentant les cellules et molécules responsables de la reconstitution d'une barrière saine	14
Figure 5 :	Facteurs affectant la cicatrisation. Situations courantes qui retardent la cicatrisation des plaies cutanées	16
Figure 6:	Sources animales de collagène	20
Figure 7:	Arbuste de <i>Pistacia lentiscus</i>	26
Figure 8:	<i>Pistacia lentiscus L</i> ;(A) branches (B1) et (B2) fleurs (C D) fruits (E)mastic	26
Figure 9 :	Aire de répartition de <i>Pistacia lentiscus L</i> . autour du bassin Méditerranéen	27
Figure10 :	Aire de répartition du <i>Pistacia lentiscus</i> en Algérie	28
Figure11:	Répartition d' <i>A. muricata</i> dans le monde	33
Figure 12:	<i>Annona muricata L</i> (A) plante entière (B) feuilles(C)fleurs (D) fruits(E)Graines	37
Figure 13:	Représentation schématique du mécanisme de l'absorption percutanée	42
Figure14 :	Microphotographie d'une coupe histologique de la peau montrant le Stratum corneum	44
Figure15 :	Etapes d'évaluation de l'activité antimicrobienne	52
Figure 16:	Etapes de réalisation des plaies.	53

Figure17 :	Etapas de calcul des surfaces des palies	55
Figure18 :	Design Expérimental	56
Figure 19:	Etapas de réalisation Test d'irritation cutanée sur les lapins albinos	60
Figure 20:	L'activité antibactérienne de l'Amoxicilline – EHEFAM sur les bactéries ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29523,) photographie (Original).	70
Figure21:	L'activité antibactérienne de l'Amoxicilline EHMHFPL sur les bactéries ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29523,) photographie (Original).	70
Figure22:	L'activité antibactérienne de l'Amoxicilline sur les bactéries (A: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29523, B: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (photographie originale).	70
Figure23:	Variation des poids corporels des animaux des différents lots en fonction du temps	72
Figure24 :	Aspects des plaies des lots : Contrôle, Vaseline, Madécassol®, l'HFPL et EHEAML seuls ou combinés à J0, J3, J6, J9, J12 et J15.	73
Figure 25:	Évolution des surfaces moyennes des plaies des différents lots durant la période expérimentale	74
Figure 26:	Évolution du pourcentage moyen de contraction des plaies.	75
Figure 27:	Variation du taux de GSH du tissu de la plaie cutanée.	76
Figure 28:	Taux du MDA du tissu de la plaie cutanée.	78
Figure 29:	Comparaison des coupes histologiques des différents lots	80
Figure 30:	la répartition selon la tranche d'âge	84
Figure31 :	la répartition selon la catégorie socioprofessionnelle	85
Figure32 :	la répartition selon le salaire	85
Figure 33:	la répartition selon le critère le plus important dans un produit cicatrisant	86

Figure 34:	La répartition selon l'achat des produits cicatrisants	86
Figure 35:	La répartition selon la préférence des produits naturels	87
Figure 36:	La répartition selon les critères qui encouragent le plus à acheter un produit cicatrisant naturel	88
Figure 37:	La répartition selon la forme préférée du produit cicatrisant naturel	88
Figure 38:	La Répartition selon l'utilisation d'un produit cicatrisant naturel	89
Figure 39:	La répartition selon la forme préférée pour un produit cicatrisant naturel	89
Figure 40:	Avis de patients sur le nouveau produit qui sera lancé sur le marché	90
Figure 41:	La répartition selon les dépenses pour 30g de pommade	90
Figure 42:	La Répartition selon la méthode d'information sur notre produit naturel	91
Figure 43:	La répartition selon l'offre promotionnelle inciterait davantage à acheter notre pommade	91
Figure 44:	La répartition selon la probabilité d'acheter notre pommade	92

## *Liste des Tableaux*

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Quelques plantes médicinales cicatrisantes	21
Tableau 2	Classification botanique de <i>Pistacia lentiscus</i>	24
Tableau 3	nomenclature de <i>Pistacialentiscus</i> L selon les pays	25
Tableau 4	Quelque activités biologiques de HFPL	Annexe 01
Tableau 5	Classification botanique de <i>Annona muricata</i>	32
Tableau 6	Quelque activités biologiques de graviola	Annexe 2
Tableau 7	Répartition des animaux dans des lots	54
Tableau 8	composition de la pommade formulée	59
Tableau 9	Aspects, couleurs et rendements des extraits de <i>Pistacia L</i> d' <i>Annona muricata .L</i>	64
Tableau 10	Teneurs en polyphénols ,tannins et en flavooides de l'extrait hydroéthanolique de GV et l'extrait hydro- éthanolique de HEPL(moyenne+s=SD)	65
Tableau 11	Activité antioxydant(FRAP) in vitro de l'extrait d'AML	67
Tableau 12	Activité antioxydant(DPPH) in vitro de l'extrait d'AML	68
Tableau 13	Activités antibactériennes des extraits l'EHEFAML et l'EMHFPL	69
Tableau 14	Paramètres de contrôle de qualité des différentes formulations.	83
Tableau 15	la répartition selon la tranche d'âge	84
Tableau 16	La répartition selon la catégorie socioprofessionnelle	85
Tableau 17	La répartition selon le salaire	85
Tableau 18	La répartition selon le critère le plus important dans un produit cicatrisant	86
Tableau 19	La répartition selon l'achat des produits cicatrisants	86
Tableau 20	La répartition selon la préférence des produits naturels	87



Tableau 21	La répartition selon les critères qui encouragent le plus à acheter un produit cicatrisant naturel	88
Tableau 22	La répartition selon la forme préférée du produit cicatrisant naturel	88
Tableau 23	La Répartition selon l'utilisation d'un produit cicatrisant naturel	89
Tableau 24	La répartition selon la forme préférée pour un produit cicatrisant naturel	89
Tableau 25	Avis de patients sur le nouveau produit qui sera lancé sur le marché	90
Tableau 26	La répartition selon les dépenses pour 30g de pommade	90
Tableau 27	La Répartition selon la méthode d'information sur notre produit naturel	91
Tableau 28	La répartition selon l'offre promotionnelle inciterait davantage à acheter notre pommade	91
Tableau 29	La répartition selon la probabilité d'acheter notre pommade	92

### Introduction

La peau isole et protège l'organisme du milieu extérieur. Une plaie est définie comme une interruption dans la continuité d'un tissu du corps, une rupture de la barrière cutanée. La perturbation de l'intégrité de la peau résulte des accidents de la circulation, on en rencontre également chez les travailleurs utilisant des outils tranchants, chez les enfants, chez le personnel médical (plaies chirurgicales), en milieu rural et pendant les travaux champêtres (Diallo et al., 2002). Après une altération cutanée, une cascade de réactions biologiques en vue d'une réparation des tissus endommagés entre en eux.

La cicatrisation cutanée se déroule en plusieurs étapes se succédant tout en se chevauchant. Mais de nombreux facteurs peuvent l'influencer et favoriser certaines complications parfois difficiles à traiter. En effet, la survenue d'un dysfonctionnement au cours de la cicatrisation cutanée aboutit soit à un retard de cicatrisation et à l'évolution vers une plaie chronique, soit à une cicatrice pathologique (Ludovic, 2017).

La cicatrisation est un processus très incomplètement connu composé d'une suite de phénomènes complexes auxquels participent les cellules du tissu conjonctif du derme, des cellules sanguines, immunitaires, des enzymes tissulaires, des protéines plasmatiques et de nombreux médiateurs chimiques. Il s'agit d'une succession de phénomènes de déterision, prolifération, migration et différenciation cellulaire aboutissant à la reconstitution d'un tissu lésé par une agression exogène ou endogène, orchestré et guidé par des médiateurs inflammatoires, des petits peptides (facteurs de croissance, et les macromolécules de la matrice extracellulaire (Chhabra et al., 2017).

Dans la pathologie de tous les jours, les plaies restent un problème clinique difficile, les complications précoces et tardives étant une cause fréquente de morbidité et de mortalité (Chhabra et al., 2017).

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80% de la population mondiale utilisent encore la médecine traditionnelle afin de répondre aux besoins des soins et de la santé, en raison du coût élevé des médicaments chimiques et leur toxicité. Par ailleurs, sur les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200 000 espèces cultivées dans les pays tropicaux d'Afrique sont douées de vertus thérapeutiques (Millogo, et al., 2005).

L'Algérie est considérée parmi les pays connus pour sa diversité taxonomique vu sa position biogéographique privilégiée et son étendue entre la Méditerranée et l'Afrique subsaharienne et les plus riches en ressources phylogénétiques à intérêt aromatique et médicinal, vu la diversité de ses étages bioclimatiques. On dénombre plus de 300 espèces à usage thérapeutique ou aromatique existant parmi les 3150 espèces végétales que compte notre pays (Mokkadem, 1999).

Plusieurs plantes ont été utilisées avec succès, comme cicatrisants dans la prise en charge des plaies et des brûlures. Parmi les plantes ayant un grand potentiel thérapeutique dans ce domaine, figure les espèces qui sont retrouvées à l'état spontané ou cultivées dans la région de Jijel. Et connues pour leurs effets cicatrisants.

Les préparations semi solides pour application cutanée sont des préparations destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes médicamenteux. Elles sont également utilisées en vue de leur action émolliente ou protectrice, elles présentent un aspect homogène. Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. La préparation peut contenir d'autres excipients : agents antimicrobiens, des antioxydants, émulsifiants ou

épaississants (Hamici, 2019). Ils en existent de multiples parmi lesquelles : baume, crème, gel, pommade, cette dernière sera étudiée dans ce travail de recherche.

Une pommade est une préparation homogène, visqueuse, semi-solide, le plus souvent grasse et épaisse à haute viscosité qui est destinée à une application externe sur la peau ou les muqueuses (Muthukumar et al., 2021).

L'objectif principal de ce travail vise à proposer une pommade cicatrisante à base de produits naturels à savoir l'huile fixe des fruits de *Pistacia lentiscus L* (HFPL) et l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Annona muricata L*(EHEFAML) cette composition est pour la première fois formulée.

Cette étude englobe deux aspects :

➤ Une première partie bibliographique comportant trois chapitres. Le premier chapitre a abordé sur la Généralité sur la peau et la cicatrisation, le deuxième chapitre a été consacré aux produits naturels cicatrisants, le troisième chapitre montre un rappel sur la pénétration cutanée et pommade.

➤ Une deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude expérimentale développée en deux chapitres distincts.

- Le premier chapitre présente les protocoles utilisés dans la section matériels et méthodes, d'abord une étude phytochimique (quantification des composés phénoliques, flavonoïdes et tannins), suivie de l'évaluation de l'activité antioxydant *in vitro* par le test au DPPH et FRAP. Ainsi que l'activité antibactérienne.

L'expérimentation animale a permis de mettre en évidence l'activité cicatrisante dans le modèle d'excision de peau dorsale chez le rat wistar et d'apprécier l'effet des extraits choisis dans cette étude. La compréhension du mécanisme d'action de ces extraits de plantes a été montrée en partie par l'étude des paramètres du stress oxydant tissulaire (GSH et MDA) au niveau des plaies cutanées. Cette étude est complétée par une étude histologique permettant de voir l'architecture du tissu cutané sous l'effet des différents traitements. A l'issue de ce travail de recherche, des formulations de pommades à partir d'excipients naturels ont été élaborées et ont fait l'objet de tests de contrôle de qualité ainsi que des tests dermatologiques sur des lapins new zélandais.

- Le deuxième chapitre de cette partie présente les résultats obtenus et leurs interprétations.

Enfin, nous terminons avec une conclusion générale qui synthétise l'ensemble des résultats obtenus et évoque les limites et les perspectives envisagées. Suivie des références bibliographiques sont situées en fin de ce manuscrit.

## I.1. Structure et Fonction de la Peau

### I.1.1. Définition

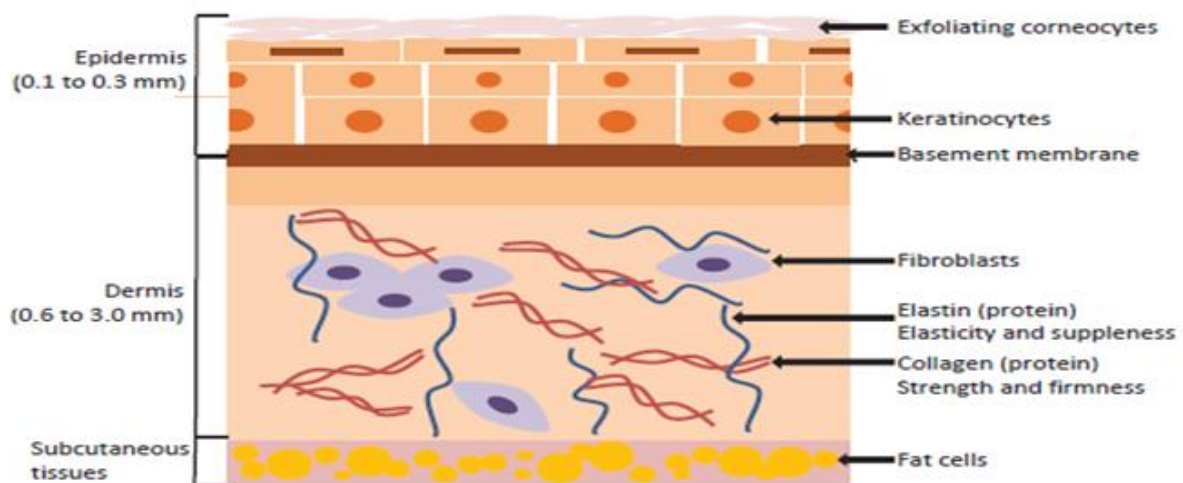
La peau (membrane cutanée) représente environ 7 % du poids corporel total et une surface totale de 2 m<sup>2</sup> à l'âge adulte. L'épaisseur de la peau est variée pour le visage et la paume, c'est-à-dire 1,5 à 4 mm (Dhasmana et al., 2018).

La peau est le plus grand organe par surface du corps humain. C'est la structure critique qui protège les tissus internes des dommages mécaniques, des infections microbiennes, des rayons ultraviolets et des températures extrêmes et joue également un rôle crucial dans différents processus tels que l'hydratation, l'initialisation de la synthèse de la vitamine D, l'excrétion et la régulation thermique (Rodrigues et al., 2019 ; Tottoli et al., 2020).

Des lésions cutanées graves peuvent donc mettre la vie en danger. La cicatrisation d'une plaie cutanée montre un mécanisme extraordinaire de fonction cellulaire qui est distinctif dans la nature. Le processus de réparation comprend l'interaction des cellules, des facteurs de croissance et des cytokines impliquées dans la fermeture de la lésion (Tottoli et al., 2020).

### I.1.2. Structure de la peau

La structure de la peau (figure 1) est un composite de trois couches distinctes : l'épiderme (couche externe), le derme (couche moyenne et la plus épaisse) et l'hypoderme (couche la plus interne), dont l'anatomie et la fonction varient considérablement (Dwivedi et al., 2022).



**Figure1** : Schéma de la structure de la peau humaine et des types de cellules constituantes. Le derme est la couche la plus épaisse (Zhang et al., 2019).

### I.1.2.1. Épiderme

L'épiderme, la couche la plus externe de la peau (0,5 à 1,5 mm d'épaisseur), est un mince épithélium pavimenteux stratifié qui agit comme un bouclier protecteur pour les structures internes du corps, régule l'hydratation et donne de la couleur à la peau (Perez-Valle et al., 2020)

L'épiderme composé principalement de deux types de cellules : les kératinocytes et les cellules dendritiques et abrite un certain nombre d'autres populations cellulaires, telles que les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel, mais le type de cellules kératinocytes comprend de loin la majorité des cellules (Kolarsick et al., 2011).

Elle est divisée en cinq couches, qui, à partir du bas, sont la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche légère et la couche cornée, avec des mélanocytes principalement dans la couche basale. Les kératinocytes représentent au moins 80 % des cellules de l'épiderme et sont des kératinocytes dérivés de l'ectoderme, ils se divisent et prolifèrent dans la couche basale, migrent vers les couches supérieures lors de la différenciation, entraînant la kératinisation, qui implique la dénucléation et l'excrétion de la surface de la couche cornée. Ce renouvellement cutané et les fortes jonctions intercellulaires entre les kératinocytes constituent une barrière qui empêche l'entrée de substances étrangères et la perte d'eau du corps. De plus, la membrane basale épidermique, principalement composée de collagène de type IV et de laminine produite par les cellules de la couche basale, non seulement se lie étroitement à l'épiderme et au derme, mais régule également le transport des substances à travers cette frontière (Hama et al., 2023).

La couche la plus externe est une couche cornée de 15 à 30 feuilles de kératinocytes différenciés en phase terminale (cornéocytes). La prochaine couche intérieure granulaire (stratum granulosum) se compose de 3 à 5 feuilles de couche granuleuse de kératinocytes qui ne se divisent pas, qui s'aplatissent lorsque les cellules en division en dessous les poussent progressivement vers la surface de la peau. La couche suivante (stratum spinosum) est constituée de 8 à 10 feuillets de kératinocytes ayant une capacité limitée de division cellulaire. La couche basale ou de division de l'épiderme (stratum basale) abrite les kératinocytes en différenciation et les cellules souches kératinocytaires (Ng et al., 2015).

L'épaisseur de ces couches varie considérablement en fonction de l'emplacement géographique sur l'anatomie du corps. La paupière, par exemple, a la couche la plus fine de l'épiderme, mesurant moins de 0,1 mm, tandis que les paumes et la plante des pieds ont la couche épidermique la plus épaisse, mesurant environ 1,5 mm (Kolarsick et al., 2011).

### I.1.2.2. Le derme

Le derme, sous l'épiderme, contient du tissu conjonctif résistant, des follicules pileux et des glandes sudoripares. Le derme est étroitement relié à l'épiderme par une membrane basale (Al-Kaf et Othman, 2017). L'épaisseur de la peau diffère selon sa situation, sur la paupière, le derme mesure environ 0,7 mm d'épaisseur. Sur le dos, il peut atteindre jusqu'à 1 cm d'épaisseur (Cai et al., 2023). Il s'agit d'une épaisse couche de tissu conjonctif composée principalement de deux régions, le derme papillaire et réticulaire, à faible densité de fibroblastes, disposées en une MEC collagénique (Perez-Valle et al., 2020).

La région papillaire est étroitement liée à l'épiderme et fournit un soutien structurel, une alimentation cellulaire et une élimination des déchets. Cette connexion peut être poursuivie par la fabrication par bio-impression, et elle est couramment évaluée en étudiant la présence de laminine, qui est une protéine de la couche basale qui participe à l'ancrage des kératinocytes épidermiques au derme. Les vaisseaux sanguins, les nerfs et les structures annexes importantes dérivées de l'épiderme invaginé, tels que les follicules pileux et les glandes sudoripares et sébacées, se trouvent dans le derme réticulaire (Perez-Valle et al., 2020).

Le derme est responsable de plusieurs des principales fonctions de la peau, tels que la perception de l'environnement, la thermorégulation et les défenses immunologiques, ainsi que le stockage de l'eau et la protection contre les blessures mécaniques. Structurellement, il est composé d'une matrice de polysaccharides et de protéines, qui forment une substance fondamentale de macromolécules possédant une grande capacité de stockage de l'eau. Dans cette matrice se trouvent deux protéines principales, le collagène et l'élastine. Le collagène est le plus abondant et forme un réseau tridimensionnel de fibres remplies de substance fondamentale qui est responsable du haut degré de résistance à la traction du derme (Voegeli, 2012).

Les fibres de collagène retiennent l'eau et donnent à la peau sa résistance à la traction, mais comme cette capacité diminue avec l'âge, les rides se développent (Chauhan et Gupta, 2020).

Le deuxième type de protéine, l'élastine, forme également un vaste réseau et confère à la peau ses propriétés élastiques. La rupture des fibres élastiques se produit lorsque la peau est trop tendue, ce qui entraîne des stries permanentes ou des vergetures, que l'on peut trouver pendant la grossesse et l'obésité (Chauhan et Gupta, 2020).

Contrairement à l'épiderme, le derme contient peu de cellules dont la plupart sont des fibroblastes responsables de la production des constituants de la substance fondamentale. Les autres cellules présentes dans le derme mettent en évidence le rôle important de défense de la peau (Voegeli, 2012).

Les fibroblastes, les macrophages et les mastocytes sont les principales cellules présentes dans le derme. Sous sa couche la plus profonde, il y a du tissu aréolaire et des quantités variables de tissu adipeux (graisse) (Chauhan et Gupta, 2020).

### **I.1.2.3. Hypoderme**

Sous le derme se trouve la troisième couche principale de la peau - l'hypoderme ou le tissu sous-cutané. Il s'agit principalement de tissu adipeux et de tissu conjonctif fibreux. Les principales fonctions de cette couche sont le stockage des lipides, pour fournir une isolation thermique et la fourniture d'un coussin de protection contre les traumatismes mécaniques. (Voegeli, 2012). Il permet d'attacher la peau à l'os et au muscle sous-jacents ainsi que de lui fournir des vaisseaux sanguins et des nerfs (Al-Kaf et Othman, 2017).

Embryologiquement, vers la fin du cinquième mois, les cellules graisseuses commencent à se développer dans le tissu sous-cutané. Ces lobules de cellules graisseuses ou lipocytes sont séparés par des septa fibreux constitués de gros vaisseaux sanguins et de collagène. Le pannicule varie en épaisseur selon le site cutané. Considéré comme un organe endocrinien, le



tissu sous-cutané assure la flottabilité du corps et fonctionne comme un réservoir d'énergie. La conversion hormonale a lieu dans le pannicule, convertissant l'androstènedione en estrone par l'aromatase (Kolarsick et al., 2011).

Les glandes eccrines et apocrines, les glandes sébacées et les follicules pileux sont dispersés dans toute la peau ce sont des appendices cutanés.

Les glandes encrines se trouvent dans la plupart des zones de la peau, mais sont particulièrement nombreuses dans les zones palmaires et plantaires des mains et des pieds. Ce sont des glandes tubulaires, constituées d'un serpentín basal et d'un conduit qui traverse le derme jusqu'à l'épiderme. Leur fonction principale est la production de sueur. Les glandes apocrines sont également des glandes tubulaires, confinées principalement aux régions axillaire et urogénitale. Ils sont inactifs jusqu'à la puberté, lorsqu'ils assument un rôle dans la production de parfum (Voegeli, 2012).

Les glandes sébacées se trouvent comme des excroissances du follicule pileux en développement et produisent du sébum. Les follicules pileux sont situés dans le derme et les tiges pileuses se projettent au-delà de la surface de l'épiderme (Voegeli, 2012).

### I.1.3. Fonctions de la peau

La peau remplit les fonctions suivantes :

**a. Protection:** Barrière anatomique contre les agents pathogènes et les dommages entre l'environnement interne et externe dans la défense de l'organisme, les cellules de Langerhans de la peau font partie du système immunitaire adaptatif.

**b. Sensation:** Contient une variété de terminaisons nerveuses qui réagissent à la chaleur et au froid, au toucher, à la pression, aux vibrations et aux lésions tissulaires, voir système sensoriel somato et hépatique.

**c. Régulation thermique:** La peau contient un apport sanguin bien supérieur à ses besoins ce qui permet un contrôle précis des pertes d'énergie par rayonnement, convection et conduction. Les vaisseaux sanguins dilatés augmentent la perfusion et la perte de chaleur, tandis que les vaisseaux rétrécis réduisent considérablement le flux sanguin cutané et conservent la chaleur.

**d. Contrôle de l'évaporation:** La peau constitue une barrière relativement sèche et semi-imperméable à la perte de liquide. La perte de cette fonction contribue à la perte massive de liquide dans les brûlures.

**e. Esthétique et communication:** Les autres voient notre peau et peuvent évaluer notre humeur, notre état physique et notre attrait.

**f. Stockage et synthèse:** Agit comme centre de stockage des lipides et de l'eau, ainsi que moyen de synthèse de la vitamine D par action des UV sur certaines parties de la peau.

**g. Résistance à l'eau:** La peau agit comme une barrière résistante à l'eau afin que les nutriments essentiels ne soient pas éliminés du corps (Chauhan et Gupta, 2020).

### I.1.4. Maladies de la peau

**I.1.4.1. Le Vitiligo:** C'est une affection dans laquelle des zones de la peau perdent leur pigment normal et deviennent ainsi blanches. Elle est courante et touche environ 1 % de la population mondiale. Le pigment qui donne à votre peau sa couleur normale est la mélanine, qui est fabriquée par des cellules appelées mélanocytes (Chauhan et Gupta, 2020).

**I.1.4.2. La gale:** La gale est une affection cutanée courante et très irritante causée par les acariens de la gale humaine. Elle peut toucher des personnes de tout âge, mais elle est plus fréquente chez les jeunes et les personnes âgées. Les acariens qui causent la gale sont de minuscules parasites, plus petits qu'une tête d'épingle. L'éruption de la gale est un mélange de marques de grattage et de zones squameuses rouges; plus tard, il peut s'infecter et développer de petites taches de pus (Chauhan et Gupta, 2020).

**I.1.4.3. Rosacée:** La rosacée est une éruption cutanée commune, trouvée sur la partie centrale du visage, généralement d'une personne d'âge moyen. Une tendance à rougir facilement est suivie de rougeurs persistantes sur les joues, le menton, le front et le nez. La cause de la rosacée n'est pas entièrement comprise, mais beaucoup pensent que le défaut réside dans les vaisseaux sanguins de la peau du visage, qui se dilatent trop facilement (Chauhan et Gupta, 2020).

**I.1.4.2. Psoriasis:** Le psoriasis est un problème de peau courant qui touche environ 2 % de la population. Il survient également chez les hommes et les femmes, à tout âge, et a tendance à aller et venir de façon imprévisible. Il n'est pas infectieux et ne cicatrise pas la peau. La peau est un organe complexe composé de plusieurs couches différentes (Chauhan et Gupta, 2020).

**I.1.4.3. Mélanome:** Le mélanome malin cutané est un cancer des cellules pigmentaires de la peau. S'il est traité tôt, les perspectives sont généralement bonnes. Ce n'est pas contagieux. Le mot « mélanome » vient du mot grec « melas », qui signifie noir. La mélanine est le pigment foncé qui donne à la peau sa couleur naturelle (Chauhan et Gupta, 2020).

**I.1.4.4. Eczéma (eczéma atopique):** L'eczéma atopique est une affection inflammatoire de la peau. Atopique est le terme utilisé pour décrire des conditions telles que l'eczéma, l'asthme, la rhinite saisonnière et le rhume des foins, qui ont souvent une base génétique. L'eczéma est le terme utilisé pour décrire les modifications de la couche supérieure de la peau, notamment les rougeurs, les cloques, le suintement, la formation de croûtes, la desquamation, l'épaississement et parfois la pigmentation (Chauhan et Gupta, 2020).

## I.2. Les plaies

### I.2.1. Définition

La définition en générale d'une plaie est une atteinte à l'intégrité des tissus biologiques, y compris la peau, les muqueuses et les tissus organiques.

Les plaies peuvent être définies comme une perte ou une rupture de la continuité cellulaire et anatomique ou fonctionnelle du tissu cutané profond ou des tissus vivants. Les blessures peuvent être produites par des violences physiques, chimiques, thermiques, virales, microbiennes ou immunologiques à la surface de la peau. Les blessures affectent non seulement le patient physiquement et émotionnellement, mais peuvent également lui coûter cher et les cicatrices peuvent rester toute la vie du patient (Chauhan et Gupta, 2020).

En d'autres termes, une plaie est une rupture de l'intégrité épithéliale et peut s'accompagner d'une perturbation de la structure et de la fonction des tissus normaux sous-jacents (Masson-Meyers et al., 2020).

## I.2.2. Classification

### I.2.2.1. Selon le risque potentiel d'infection

Le CDC a établi des définitions de classification composées de quatre classes de statuts de plaies

**a. Les plaies de classe 1** sont considérées comme propres. Ils ne sont pas infectés, aucune inflammation n'est présente et sont principalement fermés. Si le drainage de ces plaies est nécessaire, une méthode de drainage fermée est nécessaire. De plus, ces plaies ne pénètrent pas dans les voies respiratoires, digestives, génitales ou urinaires (Onyekwelu et al., 2017).

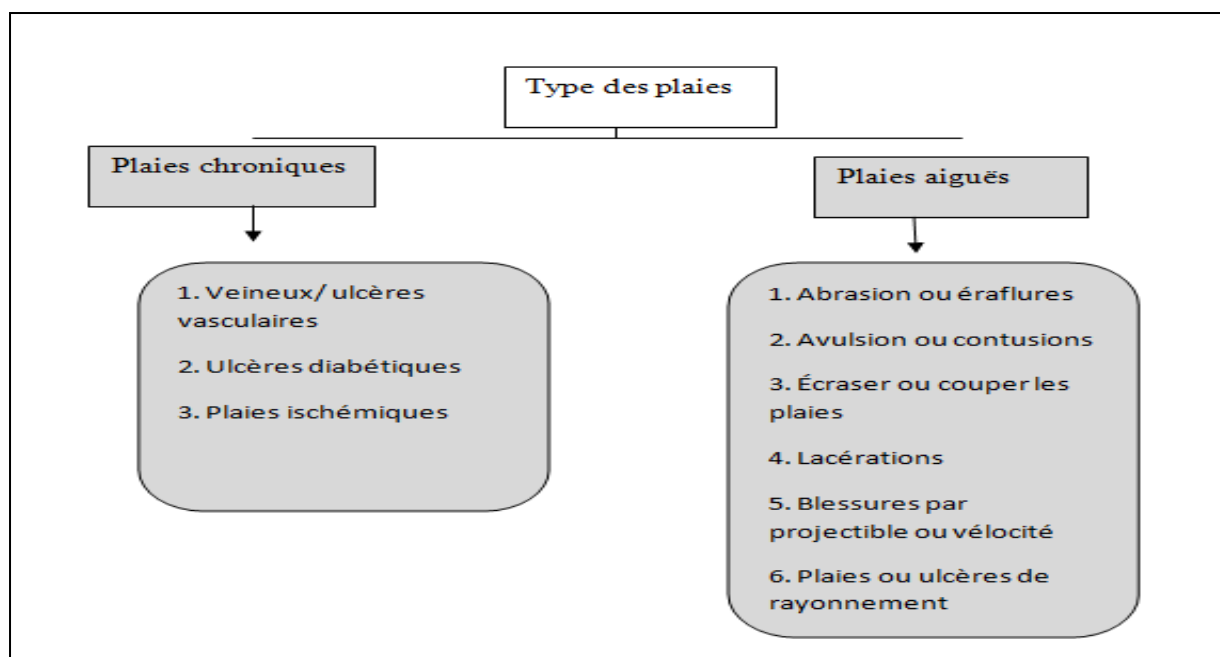
**b. Les plaies de classe 2** sont considérées comme propres et contaminées. Ces blessures manquent de contamination inhabituelle. Les plaies de classe 2 pénètrent dans les voies respiratoires, digestives, génitales ou urinaires. Cependant, ces plaies sont entrées dans ces voies dans des conditions contrôlées (Onyekwelu et al., 2017).

**c. Les plaies de classe 3** sont considérées comme contaminées. Ce sont des plaies fraîches et ouvertes qui peuvent résulter d'une insulte aux techniques stériles ou d'une fuite du tractus gastro-intestinal dans la plaie. De plus, les incisions pratiquées qui entraînent une inflammation aiguë ou une absence d'inflammation purulente sont considérées comme des plaies de classe 3 (Onyekwelu et al., 2017).

**d. Les plaies de classe 4** sont considérées comme infectées par des saletés. Ces blessures résultent généralement de blessures traumatiques mal soignées. Les plaies de classe 4 présentent des tissus dévitalisés et résultent le plus souvent de micro-organismes présents dans les viscères perforés ou le champ opératoire (Onyekwelu et al., 2017).

### I.2.2.2. Selon le délai de guérison

La classification des plaies selon le délai de guérison est présentée dans la figure 2 ci-dessous :



**Figure2** : Types de plaies selon la durée de guérison (Irfan-Maqsood, 2018).

**a. Plaies chroniques** Les plaies chroniques sont les plaies causées par des troubles métaboliques. Ces plaies mettent beaucoup de temps à cicatriser contrairement aux plaies aiguës qui cicatrisent dans un laps de temps équilibré et court. Les plaies chroniques manquent d'équilibre dans la production et la dégradation des constituants et de la MEC, par exemple le collagène (Irfan-Maqsood, 2018).

Les plaies chroniques, quant à elles, ne parviennent pas à franchir les étapes normales de cicatrisation et ne peuvent pas être réparées de manière ordonnée et opportune. Les plaies chroniques résultent généralement d'un ulcère de décubitus, d'un ulcère de jambe et de brûlures (Dhivya et al., 2015).

**b. Plaies aiguës** Les blessures causées par des facteurs environnementaux impliquant une blessure traumatique sont appelées plaies aiguës. Ces plaies ont un équilibre précis et précis de production et de dégradation des cellules et de l'ECM, et guérissent donc de manière ordonnée (Irfan-Maqsood, 2018).

Une plaie aiguë est une blessure à la peau qui survient soudainement à la suite d'un accident ou d'une blessure chirurgicale. Il guérit dans un délai prévisible et attendu, généralement dans les 8 à 12 semaines, en fonction de la taille, de la profondeur et de l'étendue des dommages dans l'épiderme et le derme de la peau (Dhivya et al., 2015).

### I.2.2.3. Selon l'exposition à l'environnement extérieur

**a. Les plaies fermées** sont celles où le tissu sous-jacent a été traumatisé mais la peau n'a pas été sectionnée.

Les plaies fermées ont moins de catégories, mais sont tout aussi dangereux comme des plaies ouvertes

- **Hématomes (ou tumeur du sang)** causés par des dommages à un vaisseau sanguin qui, à leur tour, provoquent une accumulation de sang sous la peau.
- **Les hématomes-** qui proviennent d'une pathologie des vaisseaux sanguins internes sont les pétéchie, le purpura et les ecchymoses. Les différentes classifications sont basées sur la taille.
- **Blessure par écrasement** - causée par une force importante ou extrême appliquée sur une longue période de temps (Chhabra et al., 2017).

**b. Les plaies ouvertes :** sont celles où la couche de peau a été endommagée avec le tissu sous-jacent exposé (Chhabra et al., 2017).

Est un type de blessure qui survient relativement rapidement dans laquelle la peau est déchirée, coupée ou perforée.

Les plaies ouvertes peuvent être classées selon l'objet qui a causé la blessure :

- **Incisions ou plaies incisées :** causées par un objet propre et tranchant comme un couteau, un rasoir ou un éclat de verre.
- **Lacérations :** plaies irrégulières ressemblant à des larmes causées par un traumatisme contondant. Les lacérations et les incisions peuvent apparaître linéaires (régulières) ou

étoilées (irrégulières). Le terme lacération est couramment utilisé à mauvais escient en référence aux incisions.

- **Abrasions (égratignures) :** plaies superficielles dans lesquelles la couche supérieure de la peau (l'épiderme) est grattée. Les abrasions sont souvent causées par une chute par glissement sur une surface rugueuse comme l'asphalte, l'écorce d'arbre ou le béton.
- **Avulsions** blessures dans lesquelles une structure corporelle est détachée de force de son point d'insertion normal. Un type d'amputation où l'extrémité est arrachée plutôt que coupée. Lorsqu'il est utilisé en référence aux avulsions cutanées, le terme «dégantage» est également parfois utilisé comme synonyme.
- **Blessures perforantes** - causées par un objet perforant la peau, comme une écharde, un clou ou une aiguille.

Blessures par pénétration - causées par un objet tel qu'un couteau entrant et sortant de la peau.

- **Blessures par balle** - causées par une balle ou un projectile similaire pénétrant ou traversant le corps. Il peut y avoir deux plaies, une au site d'entrée et une au site de sortie, généralement appelées "de part en part (Chhabra et al., 2017).

#### I.2.2.4. Selon la profondeur des plaies

##### a. Premier degré

Les plaies du premier degré (plaies partielles) ne touchent que l'épiderme. Elles proviennent généralement d'une légère brûlure, d'un coup de soleil ou d'une légère abrasion et demeurent douloureuses pendant quelques jours. Les kératinocytes morts de l'épiderme desquament et seront remplacés grâce à la prolifération des cellules basales sans qu'il y ait formation d'une cicatrice (Laplante, 2002) (figure 3).

##### b. Deuxième degré

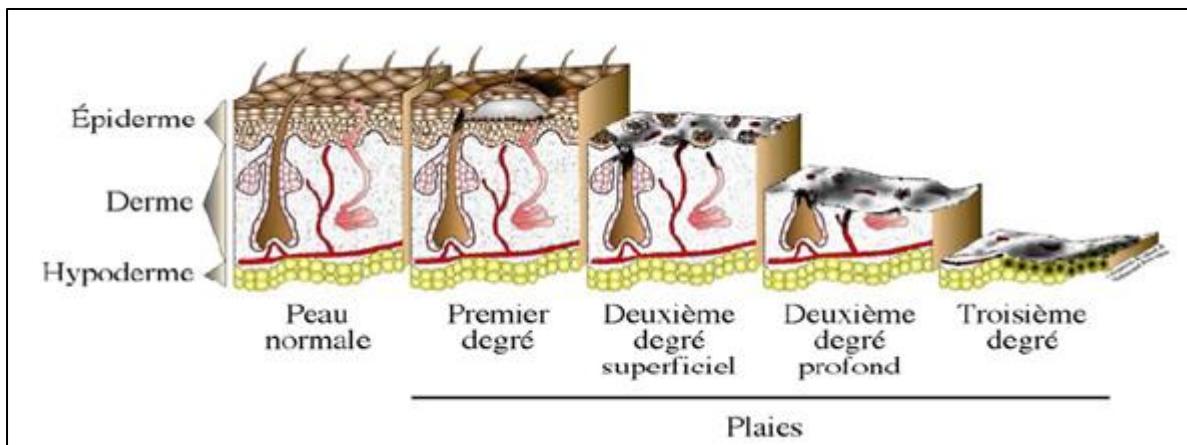
Les plaies du second degré sont plus profondes et très douloureuses puisqu'elles endommagent les terminaisons nerveuses du derme. Une brûlure plus importante, l'abrasion de la peau ou une coupure provoquent généralement de telles plaies. L'épiderme, la membrane basale et une portion variable du derme sont détruits. Lorsque superficielles, les plaies ne touchent que le derme papillaire et sont appelées profondes si elles atteignent le derme réticulaire. Une portion saine du derme et des annexes cutanées persiste. La réépithélialisation s'effectuera à partir de ces dernières. La réparation tissulaire sera plus laborieuse et souvent une cicatrice permanente subsistera surtout dans le cas de plaies profondes. Afin de refermer les plaies du second degré, des sutures pourront être effectuées s'il s'agit de lacérations. Des greffes cutanées seront réalisées si l'étendue est importante ou s'il s'agit de plaies profondes, p. ex. : les brûlures (Laplante, 2002) (figure 3).

##### c. Troisième degré

Les plaies du troisième degré se caractérisent par la destruction complète de l'épiderme et du derme. Une brûlure importante, une coupure ou une abrasion profonde ont détruit les terminaisons nerveuses et rendu ces plaies indolores. Compte tenu de la destruction totale des annexes cutanées et de l'épiderme, la réépithélialisation doit se faire à partir des marges des

plaies, plutôt qu'en foyers multiples à partir des follicules pileux comme c'est le cas dans les plaies du deuxième degré. À la suite d'une lacération, des sutures, broches ou pansements seront utilisés si l'étendue ou la localisation font en sorte que la plaie cherche à s'ouvrir. En ce qui concerne l'abrasion ou la brûlure étendue du troisième degré, une greffe devra être réalisée pour permettre la cicatrisation. Sans greffe, la réparation tissulaire sera compliquée, longue et inesthétique (cicatrice) ou pourra ne jamais se compléter si la taille de la plaie s'avère majeure, ce qui deviendra alors une plaie chronique (Laplante, 2002) (figure 3).

La figure 3 ci-dessous représente Classification des plaies cutanées selon la profondeur.



**Figure3.** Classification des plaies cutanées selon la profondeur (Laplante, 2002).

### I.2.2. 5. Selon le facteur de déclenchement

Sur la base des différents facteurs déclencheurs, les blessures sont définies comme suit : blessure contondante, forces tranchantes et groupe de force des armes à feu

#### a. Blessures contondantes :

Sur le corps en raison de forces contondantes ou d'instruments, ces blessures sont sur la peau et des égratignures, des écorchures, des ecchymoses sont observées. Ces blessures sont des sous-catégories comme :

- Abrasions Dans ce type de blessure, la couche externe de la peau est grattée. Des exemples sont les égratignures, les écorchures de la peau causées par le frottement.
- Contusions/ecchymoses Ce type de blessure survient lorsque des vaisseaux sanguins de la peau ou des organes internes sont rompus. Une ecchymose guérit par destruction et élimination du sang extravasé.
- Lacérations Les lacérations sont des déchirures ou des fissures de la peau, des muqueuses, des muscles, des organes internes produites par l'application d'une force contondante sur une large zone du corps (Sharma et al., 2011).

#### b. Blessures par force pointu (tranchantes) :

Ceux-ci sont causés par des coupures ou des coups de couteau sur la peau avec des instruments/armes tranchants tels que des couteaux, des épées, des boîtes de conserve, des



bouteilles en verre brisées, une lame de rasoir et des outils (tournevis, etc.). Il existe trois types de blessures par force tranchante expliquées comme suit :

- **Blessures incisées/coupures** Ce type de blessure est une blessure superficielle dans laquelle la taille de la blessure à la surface est supérieure à la profondeur de la blessure généralement causée par une lame de rasoir, une hache ou une épée.
- **Coup de couteau/pénétration/perforation** Ce type de blessure est produit par la pénétration d'un instrument/arme pointu/tranchant sur la profondeur du corps qui est plus profonde que sa longueur, causée généralement par des couteaux, des bouteilles en verre cassées et des outils (Sharma et al., 2011).

### **c. Blessure par arme à feu :**

Les blessures produites par les armes à feu varient selon le projectile, la vitesse initiale, la distance, l'angle de tir et la partie du corps impliquée. Ces blessures se subdivisent comme lorsqu'une balle, traversant un corps, produit une blessure au point d'entrée sur la peau dite plaie d'entrée et une autre au point de sortie de la balle dite plaie de sortie. Les bords de la peau sont inversés dans la plaie d'entrée mais retournés dans la plaie de sortie (Sharma et al., 2011).

## **I.3. Cicatrisation des plaies**

### **I.3.1. Définition**

La cicatrisation des plaies est un processus complexe et dynamique impliquant une cascade de réactions biologiques initiées en réponse à une blessure. Le processus implique principalement l'interaction de cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes, macrophages, lymphocytes) ; cellules non immunitaires (endothéliales, fibroblastes, kératinocytes), médiateurs solubles (cytokines et facteurs de croissance) et composants extracellulaires (ECM) (De Luca et al., 2021).

La cicatrisation des plaies est un processus important mais compliqué chez l'homme ou l'animal, contenant un processus à multiples facettes régi par des phases séquentielles mais qui se chevauchent, y compris la phase d'hémostase/inflammation, la phase de prolifération et la phase de remodelage (Lindley et al., 2016).

### **I.3.2. Etapes de la cicatrisation des plaies**

#### **I.3.2.1. Hémostase**

Immédiatement après la blessure, les vaisseaux sanguins endommagés se contractent rapidement et un caillot sanguin se forme, empêchant l'exsanguination des lésions vasculaires. Les plaquettes, principaux contributeurs à l'hémostase et à la coagulation, sont activées lorsqu'elles rencontrent la matrice sous-endothéliale vasculaire (Singer, 1999).

**I.3.2.2.L'inflammation :**

L'inflammation innée a évolué comme la principale défense contre l'invasion pathogène des plaies. Cette réponse immunitaire est initiée par des signaux induits par des blessures ; les modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) libérés par les cellules nécrotiques et les tissus endommagés, et les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) des composants bactériens est dure jusqu'au quatrième jour de la cicatrisation, rougeur, tuméfaction avec chaleur et douleur résume assez bien les caractéristiques macroscopiques cliniques de l'inflammation (Singer, 1999).

Les premiers leucocytes à arriver au niveau de la plaie sont les granulocytes neutrophiles. Les neutrophiles sont guidés jusqu'au site de l'inflammation grâce à un gradient de médiateurs chimiotactiques dont font partie, les fibrinopeptides, des peptides bactériens solubles, des dérivés plaquettaires comme le PDGF et des cytokines produites par les cellules endothéliales lésées (TNF $\alpha$ , IL-1 et IL-8), sous l'influence de le TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) libéré précocement par les plaquettes sanguines (agents chimiotactiques les plus puissants vis-à-vis des monocyte), les monocytes infiltrent la plaie et deviennent des macrophages qui jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose et la collagénolyse, les macrophages sont également une source importante de nombreux médiateurs qui jouent des rôles importants au cours du processus de cicatrisation (recrutement et activation cellulaires, synthèse matricielle et angiogenèse (Singer, 1999).

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.3.2.3.Prolifération et de la migration cellulaire :** mesure que l'inflammation disparaît et que le risque d'infection est atténué, la cicatrisation passe à la prolifération pour initier la fermeture de la plaie.

La prolifération et la migration accrues de différents types de cellules impliquées dans la cicatrisation et la réépithélialisation, y compris les fibroblastes et les kératinocytes, garantissent une cicatrisation efficace. Les kératinocytes sécrètent des protéines structurales pour reconstruire la membrane basale de l'ECM (Su et Richmond,. 2015).

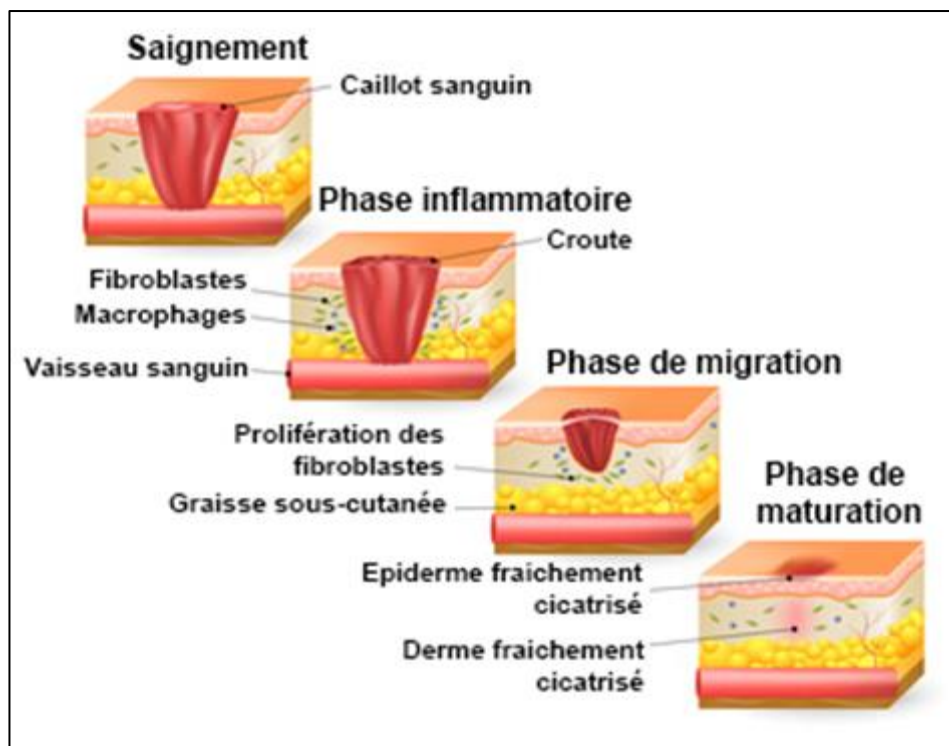
La phase de granulation débute à peu près quatre jours après la blessure initiale et dure normalement jusqu'au jour 21 pour les plaies aiguës et selon la taille de la plaie. En pratique clinique on la distingue par un tissu rouge et rugueux dans le lit de la plaie. Ceci implique le remplacement des tissus dermiques et parfois des tissus sous-cutanés dans les plaies plus profondes en plus d'une contraction de la plaie (Su et Richmond,. 2015).

### I.3.2.4. Phase de remodelage/maturation

Dernière et ultime étape de la cicatrisation, c'est elle qui détermine les aspects esthétiques, structuraux et fonctionnels du tissu cicatrisé.

Le remodelage est un équilibre précis entre synthèse et dégradation, contrôlé par les métalloprotéinases matricielles sécrétées par les macrophages, les cellules épidermiques, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Grossièrement, cette étape se charge de dégrader les fibres de collagène non orientées de manière fonctionnelle et de perfectionner les fibres ordonnées qui sont maintenues, renforcées et perfectionnées. Des fibres d'élastine et des protéoglycanes réapparaissent, la membrane basale se réorganise : le tout étant de reconstruire un réseau stable et fonctionnel (Chere, 2016).

Ce processus est le résultat de la synthèse simultanée du collagène I et de l'hydrolyse du collagène III, qui est suivie d'une réorganisation de la MEC (Hinz, 2007).



**Figure4** : Phases de cicatrisation cutanée représentant les cellules et molécules responsables de la reconstitution d'une barrière saine (<https://fiches-de-soins.eu/content/post.php?id=processus-de-cicatrisation>)

### **I.3.2. Classification**

Les plaies cicatrisent de trois manières différentes : par intention première, intention secondaire, intention tertiaire :

#### **I.3.2.1. Cicatrisation par première intention**

La cicatrisation de première intention se produit lorsque les bords de la plaie sont étroitement rapprochés avec un œdème minimal, une formation minimale de tissu de granulation et aucune contamination bactérienne. La plaie guérit en peu de temps (généralement 1 ou 2 semaines), sans séparation des bords de la plaie et avec une formation minimale de cicatrice (Riwaldt et al., 2021).

La fermeture primaire des plaies autres que la tête et le cou peut être effectuée en toute sécurité jusqu'à un maximum de 19 h après la plaie. Les plaies du visage et du cuir chevelu peuvent être principalement fermées chaque fois qu'elles sont vues, tant que l'infection n'est pas déjà présente. Dans les 24 h, des neutrophiles apparaissent aux marges de l'incision se déplaçant vers le caillot de fibrine. La continuité épidermique est rétablie en 24 à 48 h. Au jour 3, les neutrophiles disparaissent en grande partie et sont remplacés par des macrophages. Au jour 5, l'espace d'incision est rempli de tissu de granulation, la néovascularisation est maximale. Au cours de la 2<sup>e</sup> semaine, il y a une accumulation et une prolifération continues de fibroblastes. A la fin du 1<sup>er</sup> mois, la cicatrice est constituée d'un tissu conjonctif cellulaire dépourvu d'infiltrat inflammatoire, recouvert d'un épiderme intact (Chhabra et al., 2017).

#### **I.3.2.2. Cicatrisation par seconde intention**

Lorsqu'il y a une perte plus importante de cellules ou des plaies superficielles qui créent de grands défauts, le processus de réparation est plus compliqué. Le tissu de granulation se développe à partir des marges pour compléter la réparation. Ces blessures guérissent avec une vilaine cicatrice. C'est ce qu'on appelle la guérison par seconde intention (Chhabra et al., 2017).

Le tissu de granulation, riche en capillaires sanguins, remplace le tissu perdu et la contraction de la plaie est due aux myofibroblastes. Il s'agit d'un processus plus long, prenant des semaines voire des mois à se réaliser : la phase proliférative, notamment la granulation, dure plus longtemps qu'en première intention, et les cicatrices sont irrégulières, rétractées et/ou hypertrophiques (Riwaldt et al., 2021).

Donc la cicatrisation par seconde intention diffère de la cicatrisation primaire à plusieurs égards, c'est-à-dire en cicatrisation secondaire :

- La réaction inflammatoire est plus intense.
- Des quantités beaucoup plus importantes de tissu de granulation se forment.
- La contraction de la plaie est bien plus (Chhabra et al., 2017).

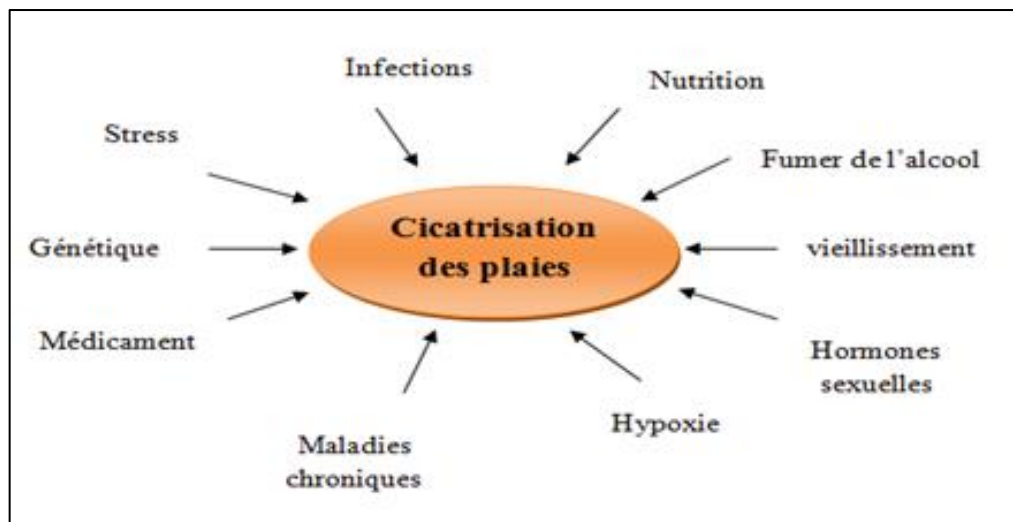
#### **I.3.2.3. Guérison par intention tertiaire**

La cicatrisation tertiaire (troisième intention) est une cicatrisation primaire retardée après 4 à 6 jours. Cela se produit lorsque le processus d'intention secondaire est intentionnellement interrompu et que la plaie est fermée mécaniquement. Cela se produit généralement après la formation du tissu de granulation (Chhabra et al., 2017).

Les plaies sont laissées ouvertes et recouvertes d'un pansement stérile pour réduire l'infection ou l'inflammation. Le choix d'une fermeture retardée a pour but de permettre un nettoyage complet de la plaie et une réduction de taille pour la refermer avec des points de suture ou des agrafes comme en première intention de cicatrisation. Il s'agit d'une méthode sûre de réparation des plaies traumatiques contaminées, sales et infectées avec une perte de tissu importante et un risque élevé de contamination (Riwaldt et al., 2021).

### I.3.3. Facteurs influençant la cicatrisation

Le corps humain est sensible à de nombreuses conditions locales et systémiques qui peuvent affecter négativement la réparation cutanée par divers mécanismes, entraînant un retard dans le processus. Les principales conditions qui interfèrent avec la cicatrisation des plaies sont discutées ci-dessous (Gushiken et al., 2021) (figure 4).



**Figure 5.** Facteurs affectant la cicatrisation. Situations courantes qui retardent la cicatrisation des plaies cutanées (Gushiken et al., 2021).

#### I.3.3.1. Infection

La charge microbienne sur le lit de la plaie, qui comprend des tissus dévitalisés, des exsudats protéiques et plus spécifiquement des micro-organismes, peut être l'une des barrières les plus importantes à la cicatrisation des plaies. Les micro-organismes peuvent altérer la cicatrisation des plaies par une augmentation de l'effet pathogène due à la production de toxines et d'enzymes destructrices, à la libération de radicaux libres, à la dégradation des facteurs de croissance et à la sécrétion de facteurs d'évasion immunitaire. L'infection provoque également une régulation à la baisse de la réponse immunitaire, une consommation d'oxygène local, une thrombose localisée, la libération de métabolites vasoconstricteurs, une interférence avec la formation de collagène et la dégradation des métalloprotéinases matricielles (Chhabra et al., 2017).

**I.3.3.2. Hormones sexuelles**

Par rapport aux femmes âgées, les hommes âgés ont un retard de cicatrisation des plaies aiguës. Les œstrogènes féminins (œstrone et 17 $\beta$ -estradiol), les androgènes mâles testostérone et 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone et leur précurseur stéroïde, la déhydroépiandrostérone, ont des effets significatifs sur le processus de cicatrisation. Alors que les androgènes régulent négativement la cicatrisation des plaies cutanées, les œstrogènes peuvent améliorer l'altération de la cicatrisation liée à l'âge (Chhabra et al., 2017).

**I.3.3.3. Médicaments**

Les AINS ou leurs inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, fréquemment utilisés comme analgésiques, inhibent la production de prostaglandine E<sub>2</sub>, ce qui peut exacerber la formation excessive de cicatrices, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pendant la phase proliférative ultérieure de la cicatrisation des plaies (Chhabra et al., 2017).

Les médicaments chimiothérapeutiques inhibent le métabolisme cellulaire, la division cellulaire rapide et l'angiogenèse, inhibant ainsi de nombreuses voies essentielles à la réparation appropriée des plaies. Ces médicaments inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN ou des protéines, entraînant une diminution de la fibroplasie et de la néovascularisation des plaies. Ils retardent la migration cellulaire dans la plaie, diminuent la formation précoce de la matrice de la plaie, diminuent la production de collagène, altèrent la prolifération des fibroblastes et inhibent la contraction des plaies. De plus, ces agents affaiblissent les fonctions immunitaires des patients et augmentent ainsi le risque d'infection de plaies telles que les corticoïdes (Sharma et al., 2011).

**I.3.3.4. Âge**

La population âgée (personnes de plus de 60 ans) augmente plus que tout autre groupe d'âge (un facteur de risque important de retard de cicatrisation est l'Organisation mondiale de la santé et l'âge élevé). Plusieurs études cliniques et animales au niveau cellulaire et moléculaire ont exploré les changements liés à l'âge et les retards dans la cicatrisation des plaies. Il est largement admis que l'impact du vieillissement induit une pause transitoire dans la cicatrisation chez les personnes âgées stables, mais pas un véritable handicap quant à la régularité de la cicatrisation (Sharma et al., 2011).

Chaque phase de guérison subit des changements caractéristiques liés à l'âge, y compris une agrégation plaquettaire accrue, une sécrétion accrue de médiateurs inflammatoires, une infiltration retardée de macrophages et de lymphocytes, une fonction macrophage altérée, une diminution de la sécrétion de GF, une réépithélialisation retardée, une angiogenèse et un collagène retardés dépôt, réduction du renouvellement et du remodelage du collagène et diminution de la résistance de la plaie. (Sharma et al., 2011)

**I.3.3.5. Nutrition**

L'alimentation est reconnue depuis plus de 100 ans comme un aspect très important qui a un impact sur la cicatrisation des plaies. La chose la plus évidente est que la malnutrition ou des carences nutritionnelles spécifiques à la suite d'un traumatisme et d'une intervention chirurgicale peuvent avoir un impact profond sur la cicatrisation des plaies. Des nutriments

spéciaux sont également nécessaires chez les patients souffrant de plaies chroniques ou non cicatrisantes et présentant des carences nutritionnelles. Le métabolisme de l'énergie, des glucides, des protéines, des graisses, des vitamines et des minéraux affectera tout le processus de guérison (Sharma et al., 2011).

#### **I.3.3.6. Maladies chroniques**

Quelques-unes des maladies chroniques qui peuvent compromettre la cicatrisation des plaies comprennent les maladies coronariennes, les maladies vasculaires périphériques, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète sucré. Pour avoir le bon plan, les patients atteints de maladies chroniques doivent être suivis de près tout au long de leur parcours de soins. (Sharma et al., 2011).

#### **I.3.3.7. Tabagisme**

Les effets négatifs du tabagisme sur la cicatrisation des plaies sont documentés depuis plus de quatre décennies. On pense que l'inhalation de toxines gazeuses (p. ex. monoxyde de carbone, cyanure d'hydrogène) et particulaires (nicotine), qui peuvent pénétrer dans la circulation sanguine, joue un rôle. La nicotine inhibe la prolifération des globules rouges, des fibroblastes et des macrophages, tout en provoquant la formation de microcaillots et une diminution de la microperfusion grâce à une agrégation plaquettaire accrue; la vasoconstriction cutanée avec libération de catécholamines, qui aggravent l'ischémie de la plaie, est également une conséquence de la nicotine. Bien que le tabagisme améliore l'activation des plaquettes et la réticulation de la fibrine dans la phase hémostatique, la composition du caillot est anormale. Dans la phase inflammatoire, le tabagisme augmente le nombre de cellules neutrophiles, mais diminue la réactivité chimiotactique, la migration, la libération d'enzymes et les mécanismes bactéricides (Beyene et al., 2020).

#### **I.3.3.8. Oxygénation**

L'oxygène est essentiel pour le métabolisme des cellules, en particulier la production d'énergie par l'ATP, et est nécessaire pour presque tous les processus de cicatrisation des plaies. Il protège les plaies contre l'infection, provoque l'angiogenèse, augmente la différenciation des kératinocytes, la migration et la réépithélialisation, améliore la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène, et facilite la contraction des plaies. (Sharma et al., 2011).

#### **I.3.3.9. Prédisposition génétique**

La cicatrisation cutanée peut être affectée par des facteurs génétiques qui entravent la réparation des tissus. La chéloïde, par exemple, est une condition de cicatrisation des plaies qui a une forte influence génétique, avec une occurrence accrue chez les personnes d'ascendance africaine, asiatique et hispanique et une occurrence mineure dans la population caucasienne. De plus, des études suggèrent qu'il existe un risque majeur de chéloïde dans les gènes mutés qui surexpriment le dépôt de collagène et dans les loci sensibles, comme le SNP



rs8032158 dans le gène NEDD4 sur le chromosome 15. Le syndrome d'Ehlers-Danlos comprend plusieurs troubles avec une synthèse défectueuse du tissu conjonctif et du collagène, caractérisés par une fragilité et une hyperflexibilité cutanées, une hypermobilité articulaire et une cicatrisation altérée (Gushiken et al., 2021).

#### **I.3.3.10. Alcool**

La consommation chronique ou aiguë d'alcool contribue à l'altération de la cicatrisation des plaies cutanées.

L'un des mécanismes responsables est la suppression de l'immunité de l'hôte et l'augmentation de la sensibilité aux infections. Des études ont révélé l'influence de l'alcool sur l'inflammation, initialement en diminuant le recrutement/l'activité des neutrophiles et des cytokines pro-inflammatoires, puis par la suite en favorisant l'élévation chronique des cytokines et des leucocytes dans les derniers stades de la cicatrisation. De plus, la consommation d'alcool a une influence sur la phase proliférative, réduisant l'angiogenèse dans la zone lésée par la faible expression des récepteurs du VEGF. En conséquence, un environnement hypoxique se produit dans la région avec la formation de molécules de stress oxydatif et de radicaux libres. La consommation d'alcool altère également le mécanisme de remodelage, en diminuant la synthèse de collagène et en modifiant la concentration des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (Gushiken et al., 2021).

### **I.3.4. Traitement naturel de la cicatrisation**

#### **I.3.4.1. Produit d'origine animale**

##### **a. La bouse de vache**

Parmi les nombreux remèdes maison pour les brûlures, la bouse de vache est la plus couramment utilisée par de nombreuses communautés rurales africaines.

Une étude a démontré la présence d'une certaine activité protéolytique dans la bouse de vache qui est un aspect important des onguents commerciaux de gestion des brûlures. L'activité protéolytique démontrée dans les échantillons de bouse de vache pourrait être due à des protéases d'origine microbienne émises par des microbes que la bouse de vache héberge.

Ces enzymes ou protéases protéolytiques que l'on appelle les collagénases, les élastases et la métalloprotéinase matricielle (MMP) sont impliquées dans le processus de cicatrisation. Les collagénases et les élastases seraient entraînées dans le débridement (élimination) de l'escarre de la peste, un revêtement de plaque non viable qui est à l'origine de l'infection des pestes. Dans l'application de l'idée que les collagénase protéases et d'élastase ne sont pas affectées par. La présence de telles protéases dans la bouse de vache pourrait être l'un des facteurs contribuant à l'efficacité présumée de l'application de bouse de vache dans la prise en charge des brûlures. La bouse vache adaptée et caractérisée peut être utilisée dans le traitement traditionnel des brûlures à domicile (Gololo et al., 2019).

##### **b. Le miel**

Le miel est efficace pour guérir un large éventail de types de plaies, y compris les traumatismes, les brûlures, les tumeurs malignes, la lèpre, les ulcères diabétiques, les furoncles, les ulcères variqueux cervicaux, les égratignures, les ulcères de jambe, les ulcères



gastriques, les fistules, les amputations, les plaies abdominales éclatées, les plaies septiques et chirurgicales, mamelons fissurés et plaies de la paroi abdominale (Tashkandi, 2021).

Le miel est un agent cicatrisant prometteur car il possède un large spectre d'efficacité antimicrobienne sans pathogènes résistants connus. Il s'est avéré efficace contre les isolats bactériens et fongiques cliniques et leur formation de biofilm associée de manière dose-dépendante (Tashkandi, 2021).

Des études ont révélé que l'effet cicatrisant du miel pouvait être classé en fonction des propriétés antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et antioxydants de ses composants. Cette revue devrait fournir aux praticiens des preuves considérables prônant l'utilisation du miel dans le domaine médical. La gestion des plaies chroniques est un domaine de confusion perçue, c'est pourquoi les thérapies alternatives et complémentaires devraient être mises en œuvre par rapport aux traitements plus conventionnels (Yaghoobi et al., 2013).

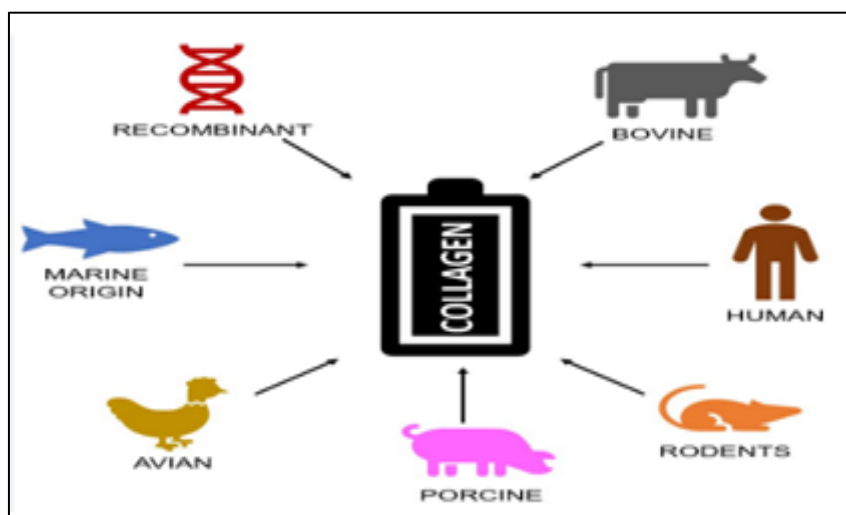
### c. Sources de collagène (bovines, rongeurs, poissons, de mollusques et d'invertébrés marins Systèmes d'expression recombinants...)

Le collagène est l'un des matériaux les plus fréquemment utilisés dans les échafaudages à base de protéines pour la cicatrisation des plaies cutanées ; ce n'est pas seulement en raison de son abondance dans le corps, mais aussi parce qu'il s'agit du composant principal de l'ECM dermique. Plus précisément, le collagène de type I constitue 80 à 85 % de la MEC dermique, tandis que le collagène III constitue 8 à 11 %.

Plusieurs interactions physiologiques pro-régénératives sont médiées par le collagène au cours du processus complexe de cicatrisation (Davison-Kotler et al., 2019).

Bien que des alternatives telles que des sources d'origine marine et recombinantes aient été utilisées, des sources de rongeurs ; sources de poissons, de mollusques et d'invertébrés marins ; systèmes d'expression recombinants (Davison-Kotler et al., 2019).

La figure 6 ci-dessous représente les diverses sources animales de collagène.



**Figure 6.** Sources animales de collagène (Davison-Kotler et al., 2019).

### I.3.4.2. Plantes médicinales

La phytothérapie joue un rôle important dans la cicatrisation des plaies. Les plantes médicinales ont représenté pendant des milliers d'années le seul remède pour le soin des plaies et conservent toujours un rôle thérapeutique important grâce aux caractéristiques particulières et souhaitables des phytocomplexes végétaux. L'utilisation de préparations à base de plantes exploitant des activités synergiques et multitâches est distinctive de la phytothérapie en tant que branche de la pharmacologie et pourrait être une alternative, le plus souvent complémentaire, à l'utilisation de médicaments de synthèse monomoléculaires. L'Agence Européenne des Médicaments, ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé et la Coopérative Scientifique Européenne sur la Phytothérapie, confirment que l'une des indications les plus fréquentes pour lesquelles de nombreuses plantes médicinales sont utilisées dans la Communauté européenne et dans le reste du monde, est le traitement des affections cutanées et des plaies bénignes (Tsioutsou et al., 2022).

Le tableau 1 ci-dessous montre quelques plantes et les composants à base de plantes qui ont été largement utilisés pour le traitement et la gestion de différents types de plaies :

**Tableau 1:** Quelques plantes médicinales cicatrisantes

Genres et espèces	Types d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	Effets	Références
Turmeric ( <i>Curcuma longa</i> Linn).	In vivo	Elimine les rougeurs et les œdèmes et accélère le temps de fermeture et de cicatrisation de la plaie	(Mutia et al., 2021)
<i>Centella Asiatica</i> (Gotukola) feuilles	In vivo	Améliorait la cicatrisation rapide des plaies	(Mgonja et al., 2022)
Burdock ( <i>Arctiumlappa</i> ) Racine	In vivo	Accélérer la cicatrisation des plaies et stimulent la synthèse de collagène et une contraction plus rapide de la plaie, l'angiogenèse, la dilatation vasculaire, la réduction de l'inflammation, des saignements et de l'œdème de la plaie	(Ghorat et al., 2017)
Graviola ( <i>Annonamuricata</i> ), (feuilles)	In vitro	Accélérer la cicatrisation des plaies	(Moawad et Elhindawy, 2023)
Korean Red Ginseng (racines)	In vivo et in vitro	Accélère le processus de cicatrisation	(Park et Park, 2019).
Neem ( <i>Azadirachta Indica</i> )(Leaves)	In vivo	Accélère le processus de cicatrisation	(Chundran et al., 2015)
<i>Pistacialentiscus</i> L. (fruit)	In vivo	Accélérer la cicatrisation des plaies	(Mirmohammadsadegh, et al., 2021)

Wedeliatrilobata (L.) leaves(feuille)	In vitro	Promouvoir la cicatrisation des plaies	(Balekar et al., 2012)
Artemisia absinthium Les parties aériennes fleuries	In vivo	Une amélioration du schéma de cicatrisation avec fermeture de plaie	(Minda et al., 2022)
L'écorce de la tige d' <i>Albizia</i> . <i>Julibressin</i>	In vivo	Améliore et accélère la cicatrisation des brûlures du deuxième et du troisième degré.	(Asgarirad et al., 2018)

## II. Plantes médicinales et phytothérapie

### II.1. Définition

Une plante médicinale est toute plante qui, dans un ou plusieurs de ses organes, contient des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs pour la synthèse de médicaments utiles. Cette description permet de distinguer les plantes médicinales dont les propriétés thérapeutiques et les constituants ont été établis scientifiquement, des plantes considérées comme médicinales mais qui n'ont pas encore fait l'objet d'une étude scientifique approfondie (Sofowora et al., 2013).

Les plantes médicinales représentent un réservoir de composés biologiquement actifs aux propriétés thérapeutiques qui, au fil du temps, ont été rapportées et utilisées par divers groupes de personnes pour le traitement de diverses maladies (Aye, 2019).

Le terme « médicinal » appliqué à une plante indique qu'elle contient une substance ou des substances qui modulent avantageusement la physiologie des mammifères malades et que l'homme l'a utilisée à des fins salutaires. Les plantes médicinales désignent toutes les plantes supérieures ayant des effets médicinaux liés à la santé, ou qui sont prouvés comme des médicaments selon les normes occidentales (Fotsing et al., 2021). Les principes actifs de la plante référence à des métabolites secondaires qui possèdent une activité biologique. Une plante entière peut avoir une activité médicinale ou des parties de plantes (Abubakar et Hanque, 2020).

Selon la définition de la Pharmacopée Française (11ème édition en vigueur) : « Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques ». (Limonier, 2018)  
Pour être reconnue comme « médicinale » une plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne (8e éd.), soit à la Pharmacopée Française (11e éd.).

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), «Les plantes médicinales sont celles qui, en tout cas, introduites ou mises en contact avec un organisme humain ou animal, produisent une activité pharmacologique» (Miraldi et Bainsi, 2019).

Le présent mémoire est dédié à l'étude de deux plantes à intérêt pharmaceutique à savoir *Pistacia lentiscus L* et *Annona muricata L*, la section suivante est consacrée à une description des deux plantes.

### II.2. Présentation de l'espèce *Pistacia lentiscus L*

Le genre *Pistacia* appartient aux Anacardiaceae, cosmopolites famille qui comprend environ 70 genres et plus de 600 espèces et les espèces du genre *Pistacia* sont persistantes ou caduques (Bozorgi et al., 2013).

*Pistacia lentiscus L*. est l'une des plus de onze espèces du genre *Pistacia*. Le lentisque est un arbuste à feuilles persistantes, largement distribué dans les pays méditerranéens avec une large répartition géographique et bioclimatique, s'étendant des zones humides aux zones arides (Zitouni et al., 2018).

### II.2.1. Classification botanique du pistachier lentisque

*Pistacia lentiscus L.* est un arbuste ou arbre persistant omniprésent dans les régions méditerranéennes à moins de 1100 m d'altitude. L'huile essentielle obtenue à partir de la gomme ou résine est communément appelée huile de mastic, tandis que l'huile obtenue à partir des feuilles est appelée huile de lentisque (Landau et al., 2014).

**Tableau 2** : Classification botanique de *Pistacia lentiscus L*  
(Ansari et al., 2012 ; Berrichi et al., 2017).

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermaphyte
Sous-embranchement	Angiosperme
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Sapindales
Famille	Anacardiaceae
Genre	Pistacia
Espèce	<i>Pistacia lentiscus L</i>

Le pistachier lentisque *Pistacia lentiscus L.* est connu selon les régions d'Algérie sous différents noms. Dans la région littorale de Jijel, à l'Est du pays, la plante se dénomme en dialecte local « tro ou troo »; 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 Taref, «Dharou» (Beldi et al., 2021).

Dans la province de Constantine (nord-est de l'Algérie), le lentisque est nommé D'ru "ضرو", en dialecte arabe local (parfois prononcé "T'ru" طرو) (Abdeldjelil et al., 2014).

### II.2.2. Synonyme

Il existe d'autres noms de cette espèce :

*Pistacia massiliensis Mill.*, *Terebinthus vulgaris Fourr.*, *Pistacia narbonensis Mill.*, *Pistacia chia Desf.*, *Pistacia Brevifolia Gand.*, *Lentiscus vulgaris Fourr.*, *Lentiscu smassiliensis (Mill.) Fourr.*

Le tableau 3 montre les noms vernaculaires selon les pays :

**Tableau 3:** nomenclature de *Pistacia lentiscus L* selon les pays (Ansari et al., 2012 ; Bougherara, 2015)

Pays	Nom
Angleterre	Chios mastic tree
Allemagne	Mastixbaum
France	Arbre au mastic, Lentisque
Espagne	Lentisco
Hindi	RumiMastagee, RumiMastiki, Mastagee ;
Gujrati	RumiMastagi
Sanskrit	Rumimastagee
Urdu –	RumeeMastagee
Unani–	Mastagee
Afrique du nord	Derw, darw (arabe
EstAlgérien	Gadhoun
Berbère	Tidekt, Tidekst
Kabyle	Amedagh

*Pistacia lentiscus L*, Darou en arabe local, *Pistachier lentisque*, Arbre au mastic .On l'appelle aussi arbre à mastic car sa sève est utilisée pour la réalisation d'une gomme à odeur prononcée. Le nom pistachier vient du grec pistakê. Le nom lentisque vient du latin lentus (visqueux). *Pistacia lentiscus* synonyme : *Lentiscus* « *vulgariscupani* » (Ansari et al., 2012; Bougherara, 2015).

### II.2.3. Description botanique

Le pistachier lentisque « *Pistacia lentiscus L.* », couramment appelé « Edharw » en arabe est un arbrisseau vivace à feuillage persistant, dioïque, très ramifié jusqu'à 3 mètres, ou arbre jusqu'à 6 mètres (fig 7) à odeur de résine fortement âcre (Bammou et al., 2015).

**II.2.3.1.Fleurs :** Strictement unisexes, sont groupés en panicules formées sur les branches de la précédente saison croissance. Les fleurs mâles (8–10 par inflorescence) ont 1–2 lobe du périanthe et 8– 10 étamines à anthères rouge foncé. Fleurs femelles (4–20 pour inflorescence) sont verdâtres et ont deux bractéoles, 2–5 lobes du périanthe, et un ovaire uniloculaire comprenant un ovule (Zaouli et al., 2018).

La floraison a lieu entre avril et juin (Beldi et al., 2021).

**II.2.3.2.Fruits :** Est une drupe, d'abord rouge puis noire à maturité, d'environ 4 mm diamètre (Landau et al., 2014), La période de fructification s'est produite au milieu et à la fin de l'été (juillet-août) et maturation des fruits a été achevée à l'automne (octobre). Ils sont généralement à une graine drupes (4–6 mm), initialement vertes, puis rouges et deviennent noir brillant à mûrissement complet (fructification) entre octobre et novembre (Zaouli et al., 2018 ; Beldi et al., 2021).

**II.2.3.3.Ecorce :** Rougeâtre sur les jeunes branches et vire au gris avec le temps. Quand on incise l'écorce la plante laisse s'écouler une résine irritante non colorée à odeur forte (Maameri, 2014).

**II.2.3.4.Branches:** tortueuses et pressées, forment une masse serrée (Maameri, 2014).

**II.2.3.5.Feuilles :** 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 (Maameri, 2014).



**II.2.3.6.Mastic :** Si l'on incise le tronc de ce végétal, il s'en écoule un suc résineux nommé mastic qui, une fois distillé, fournit une essence employée en parfumerie (Maameri, 2014).  
Les différentes parties de *Pistacia lentiscus* L. sont présentées dans les figures 7 et 8 ci-dessous.



**Figure7 :** Arbuste de *Pistacia lentiscus* (Abdeldjelil, 2014).

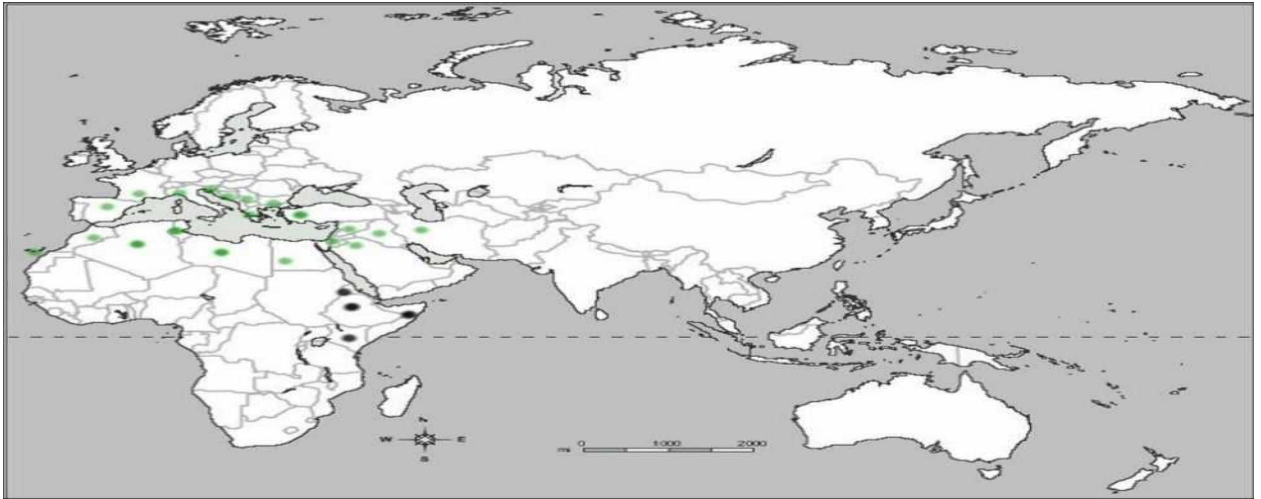


**Figure 8 :** *Pistacia lentiscus* L ; (A) branches (B1et B2) fleurs (C, D) fruits (E) mastic (Belfadel, 2009).

## II.2.4. Répartition géographique de l'espèce *Pistacia lentiscus*

### II.2.4.1. Dans le monde

Est une espèce sauvage, thermophile, largement distribuée dans les écosystèmes extrêmes de la région méditerranéenne (figure 9). On la rencontre également en Europe, en Asie et en Afrique. Cette espèce est aussi adaptée au climat semi-aride de la méditerranée et aux sols désertique et salin. On la retrouve en Tunisie, Algérie, Maroc, Turquie, France, Espagne, Italie et Grèce, Irak, Syrie (Yi et al., 2008).



**Figure9:** Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* L. autour du bassin Méditerranéen (Noir : *Pistacia lentiscus* subsp. *Emarginata* ; vert : *Pistacia lentiscus* subsp. *Lentiscus*) (Al-Saghir, 2006)

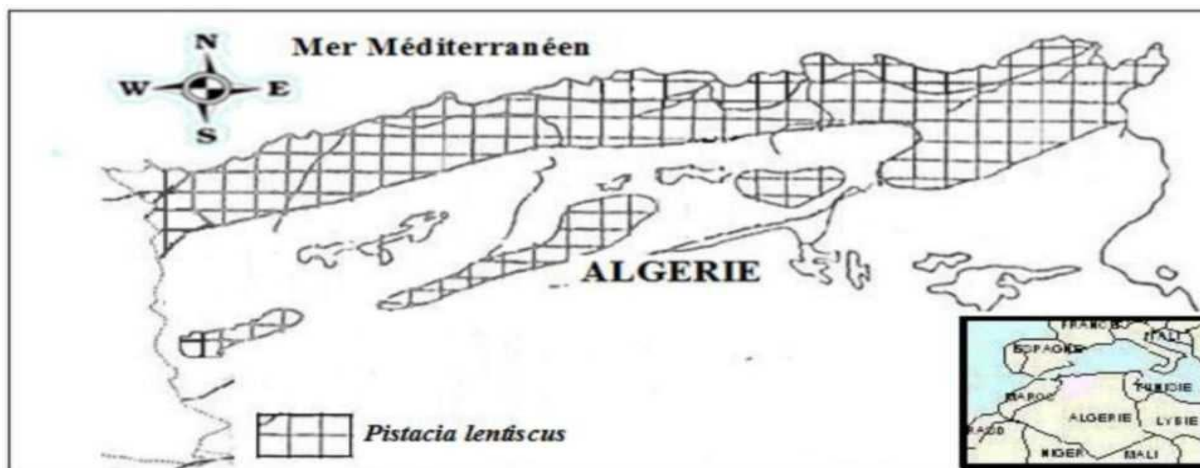
### II.2.4.2. En Algérie

En Algérie, l'arbre est répandu en forêt seul ou associé à d'autres espèces d'arbres comme le térébinthe, l'olivier et le caroubier, dans toutes les zones côtières jusqu'à 700 m d'altitude ou dans les zones caillouteuses en bord de mer. Il réussit dans n'importe quel sol de jardin ordinaire, préférant une position chaude et sèche en plein soleil. Il préfère un sol alcalin sableux ou caillouteux bien drainé à sec, ce qui le rend plus abondant près de la mer. Il montre également une tolérance aux zones rocheuses, à la sécheresse et au froid ( $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) en hiver ainsi qu'une résistance aux sols calcaires et à la repousse après coupe des blessures causées par le feu (Dahmoune et al., 2014).

En Algérie, le *Pistacia lentiscus* L 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. On le retrouve sur tout type de sol, dans l'Algérie subhumide et semi-aride, plus précisément dans le bassin du Soummam en association avec le pin d'Alep, le chêne vert et le chêne liège (Belhadj, 2000).

*P. lentiscus* est dispersé sur tout le littoral et pousse dans divers habitats le long d'un gradient climatique qui varie en rayonnement solaire, en température et en précipitations. Il se trouve dans les zones forestières sur le long du nord algérien (figure 10).





**Figure10** : Aire de répartition du *Pistacia lentiscus* en Algérie (Quezel et Santa., 1962- 1963).

### II.2.5. Etude phytochimique

Les différentes parties de *Pistacia lentiscus* ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques à fin d'identifier leurs principes actifs.

**II.2.5.1.Partie aérienne** : L'analyse phytochimique des extraits de *PL* a révélé que les parties aériennes sont atteintes dans sa composition chimique comme l'huile essentielle, alcaloïdes, produits phénoliques, tanins et saponines (Elgubbi et al., 2017).

#### II.2.5.2.Les fruits

Les études phytochimiques montrent que les fruits de *Pistacia lentiscus* présentent une très forte teneur en anthocyanes, leucoanthocyanes, tannins totaux, tannins galliques, flavonoïdes, glucosides et amidon. Avec une présence modérée des mucilages et une absence totale des saponosides, des sénosides, des quinones libres, des coumarines, des irridosides et des alcaloïdes. Les fruits de *P. lentiscus* présentent une très forte teneur en acides gras mono- insaturés (Arab et al., 2014).

Les travaux réalisés par Hamad et al (2011) ont montré aussi que les protéines représentent 5% du poids des fruits de *Pistacia lentiscus*. La composition minérale de ces fruits montre que la teneur en potassium est la plus élevée (2,67%), alors que celles du sodium, calcium et phosphore sont de : 0,46, 0,37 et 0,004 % respectivement.

#### II.2.5.3.Feuilles

La composition chimique des feuilles de *Pistacia lentiscus* est caractérisée par la présence de glycosides de flavonoles comme la quercétine, myricétine, luteoline ainsi que l'isoflavone genisteine. Elles contiennent 6 à 7% du gallotannins de faible poids moléculaire, à savoir l'acide gallique et les dérivés d'acide quinique 5-O-, 3,5-O-di- et 3, 4,5-O-trigalloyl (Romani et al., 2002).

Les analyses révèlent une très forte teneur des feuilles en leucoanthocyanes, en saponosides, en sénosides, en alcaloïdes et en tannins totaux avec une forte teneur en tannins galliques et flavonoïdes et une teneur moyenne en glucosides (Arab et al., 2014).

#### II.2.5.4. Résine

L'étude de Paraschos et al (2011) sur des échantillons de mastic a révélé sa composition complexe avec 28 composants dont la majorité sont des monoterpènes oxygénés, 15 composants parmi ces 28 n'ont jamais été signalé comme composés de l'huile ou la résine du mastic de lentisque.

La résine présente cinq constituants majeurs solubles dans l'éthanol :  $\alpha$  -pinène (40%),  $\beta$  pinène (1,5%),  $\beta$  -myrcène (9%), le limonène (1,0%), et  $\beta$  -caryophyllène (5%) (Koutsoudaki et al., 2005).

#### II.2.6. Utilisations traditionnelles

Le mastic est utilisé comme médicament depuis l'Antiquité et est toujours utilisé dans la médecine traditionnelle humaine et vétérinaire populaire autour du bassin méditerranéen. Par rapport aux humains, la gomme de mastic et les infusions de feuilles étaient jugées bonnes pour la prévention des problèmes digestifs, utiles pour la bronchite, l'assainissement des dents et contre la jaunisse, l'énurésie nocturne et les maux de tête causés par le rhume. Les usages vétérinaires englobent le traitement des ecto-parasites, la cicatrisation (application externe d'huile de feuilles et de fruits (Landau, et al, 2014). Il était utilisé jadis en Egypte pour embaumer les morts. Le mastic agit également comme un antiseptique oral et resserre les gencives, et pour cette raison, il est utilisé pour les soins dentaires dans dentifrices et chewing-gums (Koutsoudaki et al., 2005). Mastic réduire Douleurs abdominal, des maux d'estomac, de la dyspepsie et de l'ulcère gastroduodéal.

Les feuilles Sont largement utilisées pour le traitement de l'eczéma, la diarrhée, et elle est un puissant agent antiulcéreux (Khiari et al., 2018). les fruits : Des études pharmacologiques antérieures ont indiqué que l'huile grasse extraite des fruits de *P. lentiscus* est utilisée pour soigner les maladies respiratoires, la diarrhée et la pharyngite (Boukeloua et al., 2016).

Le lentisque est utilisé dans la préparation de bandages et de pommades cutanées. Il est également utilisé dans la fabrication de plâtres (Hamad et al., 2011). De plus, le fait que cette plante soit utilisée pour la consommation des moutons et des chèvres réduit le risque d'infections par des larves contagieuses (Landau et al., 2010).

*P. Lentiscus* est le plus couramment utilisé dans différentes régions et résines de ceux qui ont été utilisés jusqu'à 5000 ans. La résine de *P. Lentiscus* a été utilisée pour une variété d'affections gastriques dans les pays méditerranéens et du Moyen-Orient depuis 3000 ans. Il a été utilisé dans l'Egypte ancienne comme encens; Il a également été utilisé comme édulcorant de conservation et d'haleine (Bozorgi et al, 2013).

La résine de *Pistacia lentiscus* est utilisée comme ingrédient principal dans la production de cosmétiques comme dentifrice, lotions pour les cheveux et la peau et parfums (Hamad et al., 2011). Elle été utilisé dans certains mélanges de cosmétiques et de parfumeries et aussi comme ingrédient dans les obturations dentaires. Produire du dentifrice ; car il a, entre autres, les propriétés de purifier l'haleine, blanchiment des dents et traitement des problèmes de gingivite (Dogan et al., 2003).

L'huile essentielle et la gomme de la plante sont largement utilisées comme additifs aromatisants dans les aliments et les boissons dans les biscuits, la crème glacée et les «bonbons au mastic» (Piccolella et al., 2016).

### II.2.7. Toxicité

L'huile de *lentiscus de pistacia* (100 µl) a été administrée par voie orale dans des souris pendant 5 jours montrant un effet inhibiteur de divers cytochromes P450 et principalement du CYP3A4, ce pourrait avoir des implications sur la biodisponibilité et le métabolisme des médicaments pris en association à l'huile de *Pistacia lentiscus*. Une plus grande attention est nécessaire lorsque l'huile de *Pistacia lentiscus* est destinée à être utilisée en combinaison avec d'autres agents pharmacologiques afin d'éviter les risques de toxicomanie. Interaction médicamenteuse entraînant une toxicité (Attoub et al, 2014).

Les résultats d'une étude ont démontré que l'huile végétale extraite des fruits de *Pistacia lentiscus* est légèrement irritant pour la peau et les yeux des lapins après une seule application. Mais lorsqu'il est appliqué localement à la dose de 1 ml/kg de poids corporel pendant 28 jours consécutifs, l'huile a provoqué une dermatite de contact irritante réversible avec épaissement cutané dès la fin de la seconde semaine jusqu'à la fin de l'expérience (Djerrou et al., 2013)

En raison de sa richesse en tanins, la recherche de nourriture sur *P. lentiscus* est associée à une défécation accrue de N alimentaire et microbien chez les chèvres (Silanikove et al., 1996), entraînant une réduction marquée des concentrations d'urée dans le sang et le lait.

La gomme (mastic) provoque une toxicité aiguë, une irritation de la peau et une phytotoxicité chez les animaux et les humains (Keynan et al., 1987).

### II.2.8. Quelques activités biologiques d'huile de fruit de *Pistacia lentiscus*

#### II.2.8.1. Activité anti-inflammatoire :

Les effets d'huile de fruit *Pistacia lentiscus L* ont été interprétés comme une conséquence de la teneur en humulène, caryophyllène et acides gras polyinsaturés de l'huile. Il a été démontré que l'humulène et le caryophyllène inhibent la voie du facteur nucléaire kappa B, responsable de la transcription de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (Janssen-Heininger, et al., 2000).

L'huile des fruits de lentisque Premièrement, il y a une réduction de la production de médiateurs inflammatoires impliqués dans le déroulement des étapes de la réponse inflammatoire aiguë, induite par le  $\lambda$ -carraghénane. Deuxièmement, il y a une inhibition du recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire. Cela se produit en exerçant des effets antichimioattractants et en bloquant la synthèse des prostaglandines par l'inhibition de la cyclooxygénase (Khedir et al., 2016).

Les effets de l'inflammation du HFPL ont également été confirmés par une évaluation histologique. L'huile a considérablement réduit les lésions morphologiques et l'infiltration de neutrophiles dans un modèle de carraghénane qui a induit une inflammation locale. Les biopsies de pattes d'animaux traités par HFPL et Inflocine ont montré une diminution de la réponse inflammatoire (diminution de l'infiltration lymphocytaire). Le traitement avec PLFO et Inflocine a entraîné des augmentations significatives ( $p \leq 0,05$ ) des activités de CAT, SOD et GPX et des diminutions significatives du niveau de MDA et de l'activité AOPP dans le tissu de la patte après l'injection de Carr, par rapport au groupe Carr (khedir et al., 2016).

### II.2.8.2. Activité cicatrisante

Une étude a été réalisée sur 18 rats Wistar mâles adultes. Une brûlure au laser au deuxième degré (surface de la plaie = 2,2 cm<sup>2</sup>) a été infligée dans la région dorsale par l'application d'un laser fractionné au CO<sub>2</sub>, après application du laser, les rats ont été divisés en trois groupes : le premier a été traité avec une solution saline, le second avec une crème de référence 'CYTOL BASICVR' (0,13 lg/mm<sup>2</sup>) et le troisième avec PLFO (0,52 IL/mm<sup>2</sup>).

Après huit jours, le pourcentage le plus élevé de contraction de cicatrisation a été observé dans le groupe traité par PLFO (100 %), suivi du groupe traité par « CYTOL BASICVR » (61,36 %) et du groupe non traité (32,27 %). Pendant le traitement, le groupe traité par HFPL a montré moins d'érythème, moins de croûtes/croûtes, des scores d'aspect général de la plaie plus élevés et une teneur élevée en collagène (Khedir et al., 2017).

Une autre étude a été réalisée sur le modèle du lapin pour évaluer l'effet de l'huile de *Pistacia lentiscus* (HFPL) sur le processus de guérison des plaies. L'activité cicatrisante a été évaluée chez 6 lapins ; 4 brûlures égales ont été réalisées sur le dos de chaque animal. Les plaies traitées à l'huile ont été comparées à celles traitées à la Vaseline, au Madecassol® et aux plaies non traitées. Le HFPL a montré des propriétés cicatrisantes prometteuses en réduisant la phase inflammatoire, en stimulant la contraction de la plaie et en réduisant la période d'épithélisation par rapport aux différents témoins (Djerrou et al., 2013).

### II.2.8.3. Activité anti-bactériennes

Évaluation des activités in vitro de l'huile de fruit extraite de variétés tunisiennes de *Pistacia lentiscus*, poussant dans la forêt de Rimel (Bizerte) au nord de la Tunisie, en utilisant la méthode de diffusion sur disque contre certaines espèces de bactéries et de levures médicalement importantes et émergentes, comme *Staphylococcus aureus* ; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli* et *C. albicans*, *Listeria innocua* ; *Salmonella enterica*; *Enterococcus faecalis*; *Shigella flexneri*; *parapsilose* à *Candida* ; *Candida tropicalis* et *Candida glabrata*. Les résultats ont montré des activités positives de l'huile de fruit contre toutes les bactéries et levures testées avec quelques différences selon le microorganisme testé. Les activités antibactériennes maximales ont été obtenues contre *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Pour les levures, l'huile a montré une activité élevée contre *C. parapsilosis*. Les tests antibactériens ont montré également que les diamètres des zones d'inhibition variaient entre 6 et 15 mm. L'huile de fruit a des activités antifongiques. Notre essai sur *Candida* a montré des résultats peu différents au niveau des espèces, en effet les diamètres de zones d'inhibition suivants ont été obtenus : *C. parapsilose* (13 mm) ; *C. albicans* (12 mm) ; *C. glabrata* (11 mm) et *C. tropicalis* (11 mm) (Dhieb et al., 2021).

Activités antibactériennes et antifongiques d'huile de fruit *Pistacia lentiscus* L ont été explorées et l'évaluée de, en utilisant la technique des puits afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI), ont également été réalisées. Les pathogènes bactériens utilisés étaient *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Kelbsiellapneumonia*. Parallèlement, pour l'activité antifongique, les souches fongiques testées étaient : *Verticillium sp*, *Pythium sp* et *Phytophthora sp*. Tous les échantillons d'huiles étaient inefficaces contre les souches bactériennes testées. Au contraire, des activités antifongiques ont été observées, suggérant que ces huiles peuvent être utilisées pour le contrôle biologique de la croissance des champignons dans divers types de cultures (Beldi, et al., 2020).

#### II.2.8.4. Activité anti-oxydante

Les résultats d'une étude ont montré que de l'huile des fruits de lentisque possèdent des effets antioxydant. Le traitement avec le HFPL et l'inflocine a conduit à des augmentations significatives ( $p \leq 0,05$ ) dans les activités de CAT, SOD et GPX et diminution significative du niveau MDA et des produits de protéines oxydés avec le groupetraité par le carraghénane (kheldir et al., 2016).

Les activités biologiques de l'espèce *Pistacia lentiscus L* sont données dans le tableau 4 en Annexe 1.

### II.3. Présentation de l'espèce *Annona muricata L*.

L'espèce *Annona muricata L*, communément appelé corossol, graviola, guanabana, papaye et sirsak est un membre de la famille des Annonacées comprenant environ 130 genres et 2300 espèces (Errayesa et al., 2020).

Elle est appelée corossol en raison du goût aigre-doux de son fruit (Mutakin et al., 2022). Il est également connu sous le nom de prickly custard apple en raison de son goût (Abdul Wahab et al., 2018)

#### II.3.1. Classification botanique

La classification botanique et les différentes nomenclatures vernaculaires de l'espèce AML en fonction des langues sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous :

**Tableau 5:** Classification botanique de Graviola et nomenclature (Nayak et Hegde, 2021)

Royaume	Plantae	Langue	Nom
Sous-royaume	Trecheobonta -plantes vasculaires	Anglais	corossol,
Division	Plantes à fleurs Mangoliophyta	Portugais	Graviola,
Super division	Plante à graines de spermatophytes	Espagnollatino-américain	Guanábana,
Classe	Mangliopsida	Ouganda	Omusitafeli ou Ekitafeli,
Sous-classe	Mangoliidae	Thaïlande	Thu-rian-khack
Commander	Mangoliales	Hindi	Shoolramaphala
Famille	Annonacées	Canada	Hanumaphala ou Lakshmanaphala,
Genre	Annona	Malayalam	Mullatha
Espèce	Muricata	Tamoul	PulippuPalam



### II.3.2. Origine et Distribution :

Le corossol est originaire d'Amérique centrale dans les régions des basses terres. En 1526, un historien espagnol, Gonzalo Fernandez de Oviedo y Valdés, décrit pour la première fois le corossol. Il est cultivé dans les Caraïbes ainsi que dans la ceinture équatoriale des Amériques, principalement aux Bahamas, aux Bermudes, à Cuba, en République dominicaine, à Grenade, dans le sud du Mexique, au Costa Rica, à Saint-Vincent, à Porto Rico, en Colombie, au Brésil et en Équateur (Patel et Patel, 2016)

AML serait cultivée dans les basses terres chaudes de l'Afrique orientale et occidentale, de l'Australie, de l'Amérique du Nord, d'Asie du Sud-Est à des altitudes inférieures à 1 200 m au-dessus du niveau de la mer avec une température allant de 25 à 28°C et une humidité relative entre 60 et 80% et ont les précipitations annuelles supérieures à 1500 mm. AML appartient au genre de l'anone qui contient environ 125 espèces. Comparée aux autres espèces de la famille des Annonacées, cette espèce est la plus cultivée. AML est largement planté pour les fruits comestibles, et il est maintenant naturalisé en dehors de ses aires de répartition indigènes en Amérique tropicale et en Afrique (Abdul Wahab et al., 2018 ;Zubaidi et al., 2023) (figure 11).



**Figure 11.** Répartition d'AML dans le monde (Zubaidi et al., 2023)

### II.3.3. Cultivation

#### II.3.3.1. Climat

Il se trouve à une altitude de 1150 m du niveau de la mer avec une température allant de 25 à 28°C, une humidité relative allant de 60 à 80% et des précipitations annuelles supérieures à 1500 mm. Le corossol est adapté aux zones de forte humidité et aux hivers relativement chauds; des températures inférieures à 5 °C causeront des dommages aux feuilles et aux petites branches, et des températures inférieures à 3 °C peuvent être mortelles. Le fruit devient sec et n'est plus bon pour le concentré. (Nayak et Hegde, 2021).

#### II.3.3.2. Sol

La croissance la plus fine de la plante est observée dans un sol semi-sec profond et bien drainé. L'arbre a généralement besoin d'un sol acide sablonneux et pousse bien dans le calcaire poreux et oolithique (Nayak et Hegde, 2021).

### II.3.3.3. Culture

Au début de la saison des pluies, les pantalons d'une hauteur d'environ 1 pied (30 cm) sont plantés, espacés de 12 à 15 pieds (3,65 à 4,5 m). Les arbres poussent rapidement et commencent à donner des fruits en 3 à 5 ans. Des engrais appropriés doivent être ajoutés en fonction de la situation géographique. La saison des fleurs et des fruits varie selon la situation géographique (Nayak et Hegde, 2021).

### II.3.3.4. Récolte

Les fruits adultes légèrement jaunes peuvent être cueillis (Nayak et Hegde, 2021).

### II.3.3.5. Rendement

L'arbre peut offrir 12 à 20 ou parfois 24 fruits par arbre.

Le rendement commence à diminuer à mesure que l'arbre vieillit (Nayak et Hegde, 2021).

### II.3.4. Saison

La production des fleurs et des fruits du corossol est plus ou moins un processus continu ; cependant chaque région a une spécificité période de maturation. À Porto Rico, par exemple, la saison de maturation commence généralement de mars à septembre, tandis que la saison de récolte dans le Queensland (Australie) commence en avril. La saison de maturation s'étend de juin à septembre dans le sud de l'Inde, au Mexique et en Floride (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

### II.3.5. Ravageurs et maladies

Le principal ravageur du corossol du Queensland est la cochenille qui peut apparaître en masse sur les fruits. La cochenille est un ravageur commun également en Floride, où l'arbre est souvent infesté de cochenilles.

Parfois, il peut être infecté par une punaise de la dentelle. Le fruit est sujet aux attaques des mouches des fruits - *Anastrepha suspensa*, *A. striata* et *Ceratitis capitata*. Les araignées rouges sont un problème dans les climats secs (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

### II.3.6. Contreindications

Graviola a démontré une activité stimulante utérine dans une étude animale (rats) et ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. La graviola a démontré des activités hypotensives, vasodilatatrices et cardio-dépressives dans des études animales et est contre-indiquée pour les personnes souffrant d'hypotension artérielle. Les personnes prenant des médicaments antihypertenseurs doivent consulter leur médecin avant de prendre du graviola et surveiller leur tension artérielle en conséquence (car les médicaments peuvent nécessiter un ajustement) (Patel et Patel, 2016).

Graviola a démontré des propriétés antimicrobiennes *in vitro* significatives. L'utilisation chronique et à long terme de cette plante peut entraîner la mort de bonnes bactéries dans le tube digestif en raison de ses propriétés antimicrobiennes. Compléter le régime avec des probiotiques et des enzymes digestives est conseillé si cette plante est utilisée pendant plus de 30 jours (Patel et Patel, 2016).

### II.3.7. Toxicité

#### II.3.7.1. Toxicité aiguë

La dose létale médiane d'extrait aqueux de feuilles est supérieure à la consommation attendue pour un humain, qui est d'environ 211 mg/kg par jour, considérant qu'une personne moyenne consomme une tasse de thé trois fois par jour. Par conséquent, pour qu'un humain atteigne la dose létale de consommation d'infusion de feuilles de corossol, il faudrait consommer plus de 71 tasses de thé par jour. Pour la toxicité dans les organes, ont rapporté que des doses supérieures à 5 g/kg d'extrait aqueux pouvaient causer des lésions rénales, contrairement à la dose de 1 g/kg qui présentait des propriétés hypoglycémiantes et hyperlipidémiques (Coria-Téllez et al, 2018).

La fortes doses, l'extrait de feuilles de corossol endommage le tissu rénal ont également montré que la consommation d'extrait de feuilles de corossol dans les 40 jours (subchronique) provoque des lésions rénales au niveau cellulaire et au niveau moléculaire. On pense que les effets toxiques sur les reins de l'extrait de feuilles de corossol résultent d'une diminution de la quantité de caspase 9 et sont plus visibles dans les cellules des tubules rénaux (Utomo et al., 2016).

La fortes doses, l'extrait de feuilles de corossol a causé des cellules hépatiques nécrosée (Hépatotoxicité) due au mécanisme direct de l'acétogénine sur les hépatocytes, car les hépatocytes possèdent des mitochondries. L'acétogénine, qui est le composé actif contenu dans le corossol, inhibe l'activité du complexe mitochondrial I et est susceptible de provoquer des effets secondaires (Handayani et al 2015).

#### II.3.7.2. Neurotoxicité

L'annonacine présente dans AML s'avère neurotoxique à la concentration nanomolaire. En outre, les acétogénines présentes dans la plante sont de puissants poisons mitochondriaux et un composé potentiel provoquant le parkinsonisme. L'extrait aqueux du fruit et de la feuille, à forte concentration d'annonacine, peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique et induire la neurodégénérescence des ganglions de la base chez les animaux (Nayak et Hegde, 2021).

Sont suggérés comme des neurotoxines environnementales responsables de troubles neurodégénératifs, dont le parkinsonisme atypique guadeloupéen. Une étude récente a montré que le fruit d'AML avec l'annonacine peut être un facteur de risque potentiel de neurodégénérescence. Dans les neurones striataux de rat, l'annonacine a épuisé l'apport d'ATP et interrompu le transport des mitochondries vers le soma cellulaire, ce qui a provoqué des perturbations cellulaires dans la protéine tau et conduit à un certain nombre de caractéristiques similaires aux maladies neurodégénératives. Il est prévu que si quelqu'un consomme un fruit de corossol ou son nectar par jour, après un an, la quantité totale d'annonacine ingérée est suffisante pour induire des lésions cérébrales chez le rat par perfusion intraveineuse. Par conséquent, la consommation excessive de produits d'espèces d'Annonacées doit être précisément envisagée pour éviter tout dommage neurotoxique (Moghadamtousi et al., 2015).

En utilisant des neurones dopaminergiques mésencéphaliques, des cellules neuronales striatales de rat et des rats de laboratoire, la neurotoxicité de sept acétogénines a été évaluée, et l'acétogénine (annonacine) et l'alcaloïde (réticuline) les plus abondants d'AML se sont révélés neurotoxiques. L'Annonacine est mille fois (1000x) plus toxique pour les cellules neuronales en



culture que la réticuline et cent fois (100x) plus puissante que le 1-méthyl- 4-phénylpyridinium, une neurotoxine connue qui affecte le parkinsonisme chez les humains et les modèles animaux. L'administration intraveineuse d'annonacine isolée à des rats de laboratoire a été déterminée pour estimer la quantité d'annonacine qu'un humain devrait consommer via l'ingestion de fruits quotidiennement pendant un an. A cet égard, l'Agence Française de Sécurité des Aliments a émis un avis concluant selon lequel, sur la base des données disponibles, il n'est pas possible de lier les cas de syndrome parkinsonien atypique identifié en Guadeloupe à la consommation d'espèces végétales appartenant à la famille des Annonacées (Rady et al., 2018).

### II.3.8. Description d'AML

AML est un arbre à feuilles persistantes, terrestre, dressé atteignant 5–8 m de hauteur et 15-83 cm de diamètre (voir fig ) avec des branches basses (Errayesa et al., 2020).

L'arbre est petit, mince et persistant lorsqu'il est domestiqué comme plante de jardin dans les basses terres d'Amérique du Sud (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

#### II.3.8.1. Fruit

L'arbre porte de gros fruits verts comestibles en forme de cœur, allant de 15 à 20 cm de diamètre et pesant entre 0,4 et 4 kg selon le pays (Olas, 2023).

Le fruit est cordiforme à ovale, selon sa pollinisation. La fructification a lieu la majeure partie de l'année, mais elle peut devenir saisonnière, selon l'altitude. Le fruit se déformera avec une forme irrégulière et sous-dimensionné lorsqu'il aura une mauvaise pollinisation et que les ovules non fécondés ne se développeront pas. La peau présente de nombreuses épines molles recourbées distantes de 0,5 à 1,3 cm. La chair du fruit comprend une pulpe blanche comestible, des fibres et un noyau de graines noires indigestes. La pulpe est également utilisée pour aromatiser les bonbons, les sorbets et les glaces, ainsi que les nectars de fruits, les smoothies et les boissons aux jus de fruits. À moins qu'un mélangeur ne soit utilisé pour le traitement, les graines sont généralement laissées dans la recette et retirées lors de la consommation (Zubaidi et al 2023).

Des épines douces et incurvées recouvrent la peau coriace des fruits, chacun pouvant contenir 55 à 170 graines noires réparties dans une chair blanche crémeuse avec un arôme et une saveur caractéristiques (Rady et al., 2018).

Les tailles des graines varient de 1 à 2 cm de longueur et leur poids varie entre 0,33 et 0,59 g, avec une coloration brun foncé (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

La chair et la pulpe des fruits de Graviola sont riches en eau, en glucides, en sels et en vitamines, et sont idéales pour les jus et les boissons. Ils peuvent également être facilement consommés (Olas, 2023).

**II.3.8.2. Fleur** L'arbre a de plus grandes fleurs grandes et solitaires, de couleur jaunâtre ou jaune verdâtre. Les trois pétales extérieurs sont largement ovales avec une base en forme de cœur, les 3 intérieurs également grands, elliptiques et arrondis (Patel et Patel, 2016).

Les fleurs hermaphrodites, au parfum unique, fleurs mesurent 3,2 à 3,8 cm de long et s'ouvrent dans les premières heures sont généralement produites individuellement ou en petits bouquets sur du bois ancien. La phase de floraison commence à l'âge de 3 à 4 ans, bien que cela puisse varier en fonction de l'environnement (Sanusi et Abu Bakar, 2018 ; Zubaidi et al., 2023).

### II.3.8.3. Feuille

La face supérieure des feuilles est lisse, brillante et vert foncé avec un dessous vert clair. Les feuilles peuvent être oblongues, elliptiques ou aborales étroites et pointues aux deux extrémités. Les feuilles mesurent de 2,5 à 8 (6,25 à 20 cm) de long et de 1 à 2,5 (2,5 à 6,25 cm) de large. (Nayak et Hegde, 2021).

Les différentes parties d' *Annona muricata* L. sont présentées dans la figure 12.



**Figure 12 :** *Annona muricata* L. (A) Plante entière (B) Feuilles (C) Fleurs (D) Fruits (E) Graines (Abdul Wahab et al., 2018)

## II.3.9. Valorisation de Graviola

### II.3.9.1. Valeur alimentaire

L'importance de cette plante en alimentation humaine se justifie en raison de la saveur savoureuse des fruits mûrs, de la teneur élevée en pulpe, de la valeur nutritive. D'après l'analyse des minéraux a révélé la présence entre autres de potassium, de calcium, de sodium, de magnésium, de fer, de zinc, manganèse qui est des minéraux très importants pour un bon fonctionnement de l'organisme. L'extrait aqueux des feuilles contient une forte teneur en protéines et en phénol. Les composants antioxydants non-enzymatiques comme la vitamine C et la vitamine E ont été identifiés dans les

extraits aqueux des feuilles et des graines. L'extrait éthanolique des racines a montré un taux de calcium élevé et l'extrait aqueux des graines contient une teneur élevée en glucides. Il ressort de ces études que les organes d'*Annona muricata* renferment des composés qui constituent une richesse nutritive pour les consommateurs (Gbonsou et al., 2020).

### II.3.9.2. Valeur en agriculture

Les fruits, les graines, les feuilles et les racines non mûrs sont également utilisés comme biopesticides, bioinsecticides et insectifuges topiques. L'importance de cette espèce dans la lutte antiparasitaire a été indiquée dans l'édition de "Pesticide action and alternatives for Latin America", qui recommandait l'utilisation d'extrait aqueux d'AML pour contrôler les larves de lépidoptères, les pucerons et les thrips, entre autres (Coria-Téllez et al., 2018).

### II.3.9.3. Application industrielles

Le corossol est l'espèce la plus appropriée du genre *Annona* en termes de potentiel industriel et de commercialisation en raison de son arôme et de son goût agréable. Le fruit du corossol est largement utilisé dans les industries alimentaires pour la fabrication de glaces, de bonbons, de nectars, de yaourts, de sirops, de sorbets, de conserves et pour la préparation de boissons, de gelées, confitures, C'est aussi une matière première pour les flocons, les poudres et les barres aux fruits (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

Au Brésil et à Cuba, une boisson rafraîchissante est préparée en mélangeant la pulpe de corossol avec du lait et du sucre (champola), alors qu'elle est couramment mélangée avec de l'eau (carato) à Porto Rico (Sanusi et Abu Bakar, 2018).

Fait intéressant, diverses parties de graviola sont disponibles dans les pharmacies, les herboristeries et les boutiques en ligne sous forme de compléments alimentaires sous forme de produits, tels que des jus, des sirops, des teintures et des gélules (Olas, 2023).

### II.3.9.4. Usage ethno-médicinaux

Toutes les parties de l'arbre AML, similaires à d'autres espèces d'*Annona*, y compris *A. squamosa* et *A. reticulata*, sont largement utilisées comme médicaments traditionnels contre un éventail de maladies humaines et maladies, en particulier le cancer et les infections parasitaires. (Moghadamtousi et al., 2015).

Traditionnellement, toutes les parties de l'arbre graviola sont utilisées en médecine naturelle dans de nombreux pays pour le traitement d'un certain nombre de maladies, notamment l'écorce, les feuilles, les racines, les fruits et les graines de fruits. Il est utilisé comme diurétique puissant pour les pieds enflés (œdème) et comme tonique utilisé pour la dysenterie, les plaies de la bouche, la fièvre, les problèmes de foie, pour un vermifuge et antirhumatismal, pour les névralgies, les rhumatismes, les douleurs arthritiques et comme antiparasitaire, les coliques intestinales, antidiabétique, hypertension artérielle et diarrhée hypertension et parasites.

De plus, des études pharmacologiques ont montré qu'AML a ont été démontrées avoir des activités biologiques et pharmacologiques telles que des propriétés antifongiques, antibactériennes, antioxydants et anticancéreuses sur une lignée cellulaire cancéreuse multirésistante. AML s'est également avéré avoir de nombreuses activités pharmacologiques telles qu'antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antiprotozoaires, antioxydantes, insecticides, antiulcéreuses, antiradicalaires,

anticancéreuses, antirhithriques, hépatoprotectrices, antidiabétiques, immunostimulantes, cytotoxiques, chimiopréventives et antiprolifératives. Graviola exprime également des effets analgésiques et anti-inflammatoires, favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la cytotoxicité sur les cellules cancéreuses pouvant résulter de la présence d'alcaloïdes, d'huiles essentielles et d'acétogénines (Alzergy et al., 2018).

#### a. Les feuilles

Les feuilles sont utilisées pour traiter la cystite, le diabète, les maux de tête et l'insomnie. De plus, on pense que l'administration interne de la décoction de feuilles présente des effets anti-rhumatismaux et névralgiques, tandis que les feuilles cuites sont utilisées par voie topique pour traiter les abcès et les rhumatismes (Moghadamtousi et al., 2015).

Les indigènes de Malaisie appliquent le jus des feuilles d'un mélange d'AML, *A. squamosa* L. et *Hibiscus rosa-sinensis* L. sur la tête pour se protéger contre les évanouissements, et ils utilisent également les feuilles d'AML pour traiter les maladies cutanées (externes) et les parasites internes. Les feuilles sont utilisées en bain pour soigner les maladies de la peau. En l'application des feuilles d'AML est locale sur le site douloureux, effet analgésiques pour réduire les rhumes, la grippe, et l'asthme, traiter le paludisme, l'hygiène féminine (Abdul Wahab et al., 2018).

La décoction de feuilles est utilisée comme analgésique et soulage l'inconfort accompagnant le rhume, la grippe et l'asthme (Gavamukulya et al., 2017).

#### b. Le fruit

Le fruit et le jus de fruit de Graviola sont souvent consommés pour traiter les fièvres, augmenter la nourriture chez les mères allaitantes et comme mordant pour les troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, la dysenterie et les infections parasitaires, les rhumatismes, les éruptions cutanées et les vers, maladies cardiaques et hépatiques, éliminer les vers, pour les douleurs arthritiques, la névralgie, pour traiter le catarrhe (Qazi et al., 2018; Mutakin et al., 2022).

Les fruits d'AML sont utilisés internationalement comme antipyrétique, germicide, astringents (Nayak et Hegde, 2021).

#### c. Les graines et les racines

Les graines et les racines sont utilisées comme bio pesticides, bio insecticides et insectifuges dans différentes parties du monde. (Nayak et Hegde, 2021).

Les graines sont broyées et utilisées contre les parasites internes et externes, les poux et les vers (Chun et al., 2018).

Les activités biologiques des extraits de graviola sont données dans le tableau 6 Annexe 2

### II.3.10. Quelques activités biologiques de graviola

#### II.3.10.1. Analgésique:

Les résultats d'une étude ont montré que l'extrait de fruit lyophilisé d'*A. muricata* possède des effets analgésiques éventuellement médiés par l'interaction avec la voie opioïdergique. Les propriétés analgésiques de l'extrait de fruit ont été étudiées à l'aide de modèles chimiques et thermiques de nociception chez la souris. L'extrait de fruit d'*A. muricata* (50–200 mg/kg) a protégé les souris contre les stimuli nocifs induits par les produits chimiques et thermiques, qui ont été mis en évidence par les tests de torsion, de formol et de plaque chauffante induits par l'acide acétique (Ishola et al., 2014). L'administration orale d'*A. muricata* (50–200 mg/kg) a produit une inhibition



dose-dépendante et significative ( $P < 0,01$ ) des contractions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris, avec une inhibition maximale de 55,19 % à 200 mg/kg alors que le traitement au diclofénac a produit une inhibition de 60,38 % des contorsions (Ishola et al., 2014).

### II.3.10.2. L'activité de renforcement immunitaire

L'activité de renforcement immunitaire des extraits de feuilles de *Graviola* dans les cellules macrophages RAW 264.7 a été examinée. Dans une étude, la vapeur et l'éthanol ont induit l'expression transcriptionnelle de cytokines, y compris le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-1 $\alpha$ , mais seul l'extrait de vapeur a régulé l'oxyde nitrique synthase inductible. Conformément à l'expression de l'ARNm, la production de TNF- $\alpha$  et de nitrite a été élevée par les extraits à la vapeur et à l'éthanol des feuilles d'*A. muricata*. Il a été rapporté que cela était principalement dû à l'activation des voies de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAP). Ces résultats suggèrent que les feuilles d'*A. muricata* renforcent l'immunité en activant les voies de la MAP kinase. Ces propriétés bioactives indiquent que le GE a un potentiel de stimulation immunitaire et peut être appliqué pour stimuler le système immunitaire inné chez les patients immunodéprimés. Il convient en outre de noter qu'en plus de sa teneur élevée en composants bioactifs et de sa capacité de piégeage des ROS, la capacité de renforcement immunitaire d'*A. muricata* peut être appliquée pour le développement de aliments fonctionnels bons pour la santé (Kim et al., 2016).

### II.3.10.3. Activité cicatrisante

Moghadamtousi et ses collègues ont étudié l'activité cicatrisante de l'extrait d'acétate d'éthyle de feuilles d'*A. muricata* (5 % p/p et 10 % p/p) contre la cicatrisation par excision chez le rat. L'administration topique de l'extrait pendant 15 jours a démontré un potentiel de cicatrisation significatif évalué par des analyses macroscopiques et microscopiques. Les effets anti-inflammatoires de l'extrait ont été démontrés au cours du processus de guérison, comme le montre la régulation à la hausse de Hsp70, telle qu'évaluée par une évaluation immunohistochimique. Le traitement des plaies avec une pommade contenant de l'extrait d'acétate d'éthyle d'*A. muricata* a provoqué une augmentation significative des niveaux d'antioxydants et une diminution du niveau de MDA dans les tissus de la plaie par rapport à ceux du véhicule témoin, potentiel antioxydant des feuilles d'*A. muricata* a également amélioré la cicatrisation des plaies (Cu, Zn-SOD) (Moghadamtousi et al., 2015).

L'activité cicatrisante de l'extrait alcoolique d'écorce de tige d'*Annona muricata* a été évaluée chez des rats albinos par la méthode des plaies ouvertes pendant une période de 12 jours. L'extrait a montré une réduction marquée de la surface de la plaie par rapport à celle du groupe témoin à partir du 4<sup>ème</sup> jour suggérant son utilisation possible dans la cicatrisation de la plaie (Paarakh et al., 2009). Il est clair qu'un extrait alcoolique à 4 % d'*Annona muricata* sous forme de pommade appliquée quotidiennement pendant une période de 12 jours réduit significativement la surface des plaies ouvertes par rapport à celles du groupe témoin. La guérison proprement dite semble se dérouler à partir du 4<sup>ème</sup> jour à partir du jour de la blessure. L'observation a révélé un meilleur schéma de cicatrisation en pourcentage de réduction de la surface de la plaie du groupe traité (19,74, 47,09 et 88,58 %) que celle du groupe témoin (9,22, 27,47 et 74,47 %) respectivement aux 4<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jours. Le résultat indique évidemment la propriété cicatrisante de l'extrait d'*Annona muricata* (Paarakh et al., 2009).

**II.3.10.4. Activité antimicrobienne :**

Les extraits bruts de feuilles d'*A. muricata* ont donné une zone nette d'inhibition contre la croissance des bactéries testées (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Klebsiellae pneumoniae*) à de faibles concentrations pour l'extrait à l'hexane (6,25 mg/mL), des concentrations modestes pour l'extrait de méthanol (12,50 mg/mL) et des concentrations élevées pour l'extrait d'acétate d'éthyle (25 mg/ml) ainsi que des champignons tests (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum* et *Rhizopus stolonifer*) à un concentration analogue. Ces inhibitions donnent du crédit au fait que les feuilles d'*Annona muricata* présentent des activités antibactériennes et antifongiques et peuvent donc être utilisées pour le traitement de divers maladies causées par des bactéries et des champignons (Lawal et al., 2017).

**II.3.10.5. Activité antioxydant et antidiabétique:**

Les données de quatre semaines de supplémentation en graviola chez des rats diabétiques induits par la STZ ont révélé une amélioration significative du comportement des rats et du statut antioxydant des testicules. Le potentiel antioxydant du graviola est considéré comme le mécanisme crucial pour la protection des rats contre les altérations diabétiques du comportement du rat et de la reproductivité testiculaire. Niveaux de MDA chez les rats atteints de diabète induit. Ces données se sont principalement concentrées sur les avantages reproductifs du traitement de la graviola dans le cadre du diabète, avec la conclusion que la graviola est protectrice contre les radicaux libres dans ce testicule Ce résultat a indiqué l'effet protecteur de la graviola contre les effets nocifs du DM grâce à une amélioration significative des enzymes antioxydants testiculaires (Alsenosy et al., 2019).

**II.3.10.6. Activité Anticancéreuse**

L'extrait d'acétate d'éthyle de feuilles d'*A. muricata* a montré des propriétés chimio-préventives sur les foyers de cryptes aberrantes du côlon induits par Le cancérigène azoxyméthane chez les rats. En tant qu'acétogénines, l'extrait régule à la baisse des protéines PCNA et Bcl-2 et d'une régulation à la hausse de la protéine Bax dans le tissu du côlon, indiquant un mécanisme possible au niveau moléculaire et restaure les niveaux des enzymes antioxydantes. Une génération excessive de ROS entraîne la production de radicaux lipidiques tels que le malon-dialdéhyde (MDA), et une concentration élevée de MDA a été observée chez les patients atteints de cancer colorectal. Cette acétogénine a supprimé sélectivement la prolifération des cellules HT-29 et induit l'apoptose (Moghadamtousi et al., 2015).

**II.3.10.7. Activité Anti-inflammatoires**

Une étude in vitro (La lignée cellulaire de macrophages murins RAW264.7) a révélé que l'extrait à l'éthanol des feuilles d'*A. muricata* possède le potentiel anti-inflammatoire indiqué par l'inhibition des médiateurs inflammatoires, notamment l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$ , le NO l'oxyde nitrique et l'IL-6 (Laksmitawati et al., 2016).

L'extrait éthanolique de feuilles d'*Annona muricata L* (AML) a été évalué pour son activité anti-inflammatoire aiguë et chronique contre l'œdème de l'oreille induit par le xylène et l'arthrite induite par l'adjuvant complet de Freund chez la souris et le rat respectivement. Les résultats ont montré que l'extrait réduisait significativement les niveaux d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  et était également efficace pour les inflammations aiguës et chroniques (Hamid et al., 2012).



### III.1. Pénétration cutanée

#### III.1.1. Définition

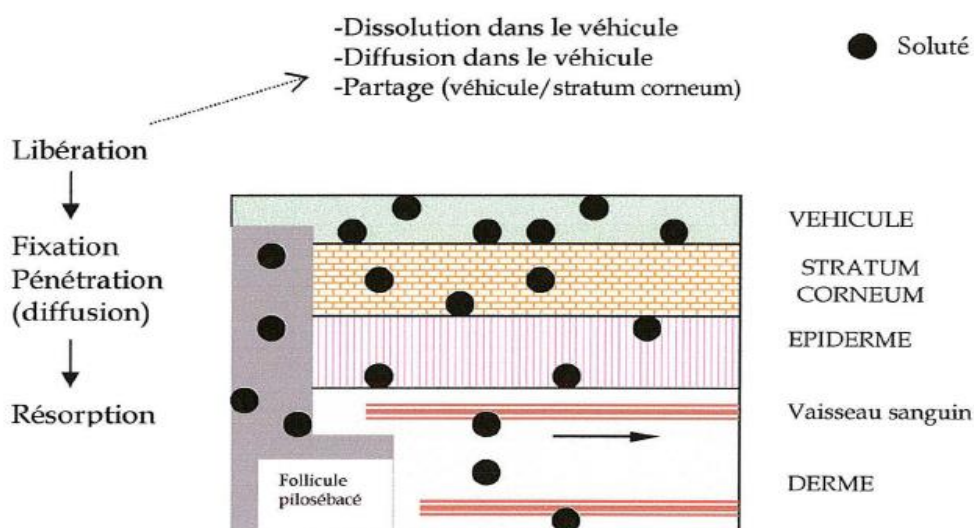
Le terme de pénétration cutanée décrit le cheminement d'une molécule à travers les différentes assises de la peau, depuis sa fixation dans les premières couches de cellules de stratum corneum jusqu'à son absorption transcutanée. L'absorption transcutanée ne devrait concerner que les molécules thérapeutiques, les ingrédients cosmétiques ne devant pas traverser la totalité des couches cutanées. Cependant, certaines molécules actives utilisées en cosmétique peuvent dépasser cette limite et se retrouver dans la circulation générale d'où l'importance de connaître la réalité et les proportions du passage (Meslem et Ouali, 2021).

Pour une action thérapeutique, on cherchera à augmenter l'absorption transcutanée ; pour une action cosmétique, on cherchera souvent à la diminuer ou à l'annuler. Il faut savoir que l'absorption transcutanée est conditionnée par :

- L'état de la peau,
- La nature physicochimique de la molécule appliquée,
- Le véhicule (Meslem et Ouali, 2021).

#### III.1.2. Mécanisme d'absorption percutanée

Ce phénomène peut être divisé en trois grandes phases et chacune peut être le facteur limitant de la suivante (Feurtet, 2006). La figure 13 ci-dessous montre la Représentation schématique du mécanisme de l'absorption percutanée.



**Figure 13.** Représentation schématique du mécanisme de l'absorption percutanée (Ségolène, 2000).



### III.1.2.1. Phase de libération

Le principe actif diffuse de la formulation vers la surface cutanée. La diffusion des molécules à travers le véhicule dépend de la nature de la formulation. Les molécules adjacentes à la surface du stratum corneum se répartissent dans la membrane, surtout en fonction du coefficient de partage du principe actif entre l'excipient et la peau, qui doit être en faveur de la peau (Feurtet, 2006).

### III.1.2.2. Phase de pénétration

Le principe actif pénètre dans le stratum corneum (Figure10), subit des partages aux jonctions des couches et diffuse pour atteindre l'épiderme et le derme. Il doit être lipophile mais également suffisamment hydrophile pour diffuser dans les couches profondes de la peau où l'eau est en quantité non négligeable (60 à 70%) (Feurtet, 2006).

### III.1.2.3. Phase de résorption

C'est le transfert de la substance active à travers la matrice fondamentale du derme sous-jacent et à travers l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques vers la circulation générale (Feurtet, 2006).

## III.1.3. Pénétration à travers la peau

La pénétration à travers le revêtement cutané peut se faire :

- À travers la couche cornée (kératinisée)
- Par l'appareil Pilo-sébacé (les annexes cutanées)

### III.1.3.1. Passage par la couche cornée

#### a. La voie trans-cellulaire

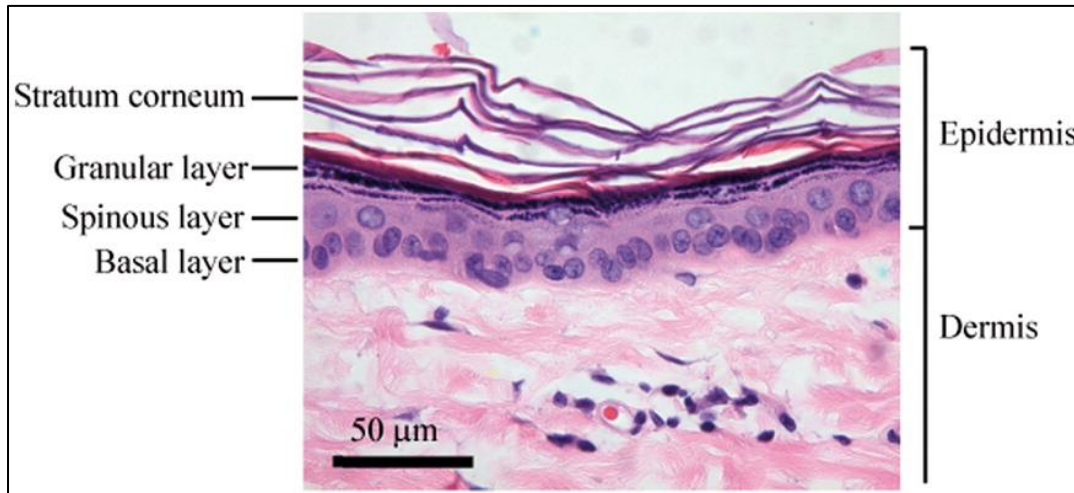
Les principes actifs passent de cellule en cellule à condition qu'ils soient de petite taille ou qu'ils soient hydrophiles.

#### b. La voie intercellulaire

Entre les cellules, la voie la plus souvent utilisée. Les principes actifs lipophiles circulent dans le ciment inter lipidique qui assure la cohésion des cellules de la couche cornée, puis dans le liquide interstitiel qui remplit les espaces entre les cellules des couches plus profondes de la peau (Hamici, 2019).

### III.1.3.2. Passage par les annexes cutanées

Il correspond au passage par les follicules pilo-sébacés, et beaucoup plus rarement par les canaux des glandes sudoripares qui sécrètent la sueur. Bien que cette voie de passage soit minoritaire, elle présente une possibilité de stockage (Hamici, 2019).



**Figure 14.** Microphotographie d'une coupe histologique de la peau montrant le Stratum corneum (Tang et al., 2012)

### III.1.4. Facteurs affectant la pénétration à travers la peau

#### III.1.4.1. La nature de principe actif

La peau se comporte comme un filtre vivant très sélectif qui ne laisse passer que certains principes actifs, les uns à travers l'épiderme, les autres par l'appareil pilosébacé.

- Plus la molécule sera petite, plus facilement elle pénétrera.
- Une molécule hydrophile aura tendance à emprunter la voie trans-cellulaire et ne pourra bien traverser que si la peau est bien hydratée.
- Une molécule lipophile passera plutôt dans les espaces intercellulaires et les annexes cutanées.
- Pour diffuser dans les couches les plus profondes, il est donc astucieux d'utiliser des molécules amphiphiles qui possèdent une attirance à la fois pour les lipides et pour l'eau (Hamici, 2019).

#### III.1.4.2. Les excipients constituant la base de la pommade

Ils interviennent par leur nature chimique, leurs propriétés physiques et mécaniques, leur lipophilie ou leur hydrophilie, la présence ou non d'agents tensioactifs, ils doivent pouvoir pénétrer dans l'appareil pilo-sébacé et céder facilement le principe actif aux tissus au contact desquels ils se trouvent. Le coefficient de partage doit être en faveur des tissus (Hamici, 2019).

#### III.1.4.3. Région d'application

La couche cornée n'est pas la même au niveau de tout le corps. La peau est plus kératinisée aux niveaux des paumes et des plantes des pieds. De plus, la pénétration sera meilleure au niveau des zones pileuses.

Autre exemple, la peau des testicules absorbe 42 fois plus que l'avant-bras (Hamici, 2019).

#### III.1.4.4. Le degré d'hydratation de la peau

L'un des moyens d'augmenter l'hydratation du stratum corneum est représentée par l'occlusion qui, d'une part, empêche l'élimination de ce dernier et, d'autre part, crée un état d'hydratation apte à faciliter la pénétration des molécules, notamment les molécules moyennement lipophiles.

– La couche cornée est immature chez le grand prématuré (< à 31 semaines) avec diffusion percutanée x 100 à 1 000 fois par rapport au nouveau-né à terme. Puis normalisation en 15 jours.

– Chez le nourrisson et l'enfant : la barrière cutanée est normale, mais le risque est maintenu en raison du rapport surface/poids, trois fois plus élevé que chez l'adulte.

– Chez le sujet de plus de 60 ans, la sénescence cutanée avec diminution de l'hydratation peut être responsable d'une diminution modérée de l'absorption percutanée des molécules hydrophiles (pas de changement pour les molécules lipophiles).

Ex. Chez les plus de 60 ans, les principes actifs hydrophiles pénètrent moins car leur peau est déshydratée (Hamici, 2019).

#### III.1.4.5. Le flux sanguin :

Certaines zones sont physiologiquement plus vascularisées, comme le visage, le cou, la paume et les pulpes des doigts et orteils (Hamici, 2019).

#### III.1.4.6. Le mode d'application :

Par simple étalement ou étalement accompagné de frictions et massage : Le massage permet une augmentation de la température locale et donc une vasodilatation : ceci augmente la pénétration.

- Application en couches plus ou moins épaisses.

- Temps de contact plus ou moins long et répétition plus ou moins fréquente (Hamici, 2019).

#### III.1.3.7. L'état de la peau

- Plus elle est épaisse et grasse, et moins elle est perméable. Par exemple, bien nettoyer sa peau et faire des gommages pour faciliter la pénétration. Une peau irritée sera plus perméable (Hamici, 2019).

#### III.1.3.8. Le pH (de la préparation et cutanée) (Hamici, 2019).

### III.2. Les préparations semi-solides pour application cutanée

#### III.2.1. Définition

Ce sont des préparations pharmaceutiques de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes médicamenteux. Elles sont également utilisées en vue de leur action Emolliente ou protectrice, elles présentent un aspect homogène (Hamici, 2019).

En général, les formes galéniques semi-solides sont des formulations complexes ayant des éléments structurels complexes. Elles sont souvent composées de deux phases (huile et eau),

dont l'une est une phase continue (externe) et l'autre une phase dispersée (interne). L'ingrédient actif est souvent dissous dans une ou les deux phases, créant ainsi un système triphasé. Elles sont caractérisées par une structure tridimensionnelle suffisante pour conférer un caractère de type solide au système non perturbé, mais qui est facilement décomposée et réalignée sous une force appliquée (Shukla, 2018). Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs P.A.

La préparation peut contenir d'autres excipients : agents antimicrobiens, des antioxydants, émulsifiants ou épaississants.

### III.2.2. Classification

De nombreux médicaments destinés à une application topique sur une peau intacte ou abîmée ou sur des muqueuses, ont été présentés sous forme de consistance semi-solide diversement désignées :

#### III.2.2.1. Les crèmes

Il s'agit d'un système d'émulsion visqueuse semi-solide d'apparence opaque qui contraste avec les onguents translucides. La consistance et le caractère rhéologique dépendent du temps que la crème soit E/H ou H/E. Les crèmes H/E correctement conçues constituent un système d'administration de médicaments élégant, agréable à la fois en apparence et en sensation après l'application. Les crèmes H/E sont non grasses et rinçables. Ils conviennent à la plupart des applications topiques et sont considérés comme particulièrement adaptés à une application sur des plaies suintantes (Shukla, 2018).

On distingue :

**a- Les crèmes hydrophobes** : la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des émulsifiants de type « eau dans huile » tel que la lanoline, des esters de sorbitane, des monoglycérides (Herny et Thompson, 2001).

**b- Les crèmes hydrophiles** : la phase externe est la phase aqueuse. Elles sont constituées de tensioactifs de type « huile dans eau » comme des savons de sodium, des alcools gras sulfatés (Herny et Thompson, 2001).

#### III.2.2.2. Les gels

Les gels sont un système semi-solide dans lequel une phase liquide est contenue dans une matrice polymère 3D (constituée de gomme naturelle ou synthétique) ayant un degré élevé de réticulation physique ou chimique. Les gels sont des suspensions colloïdales aqueuses des formes hydratées du médicament insoluble. Lorsque la matrice cohérente est riche en liquide, le produit est souvent appelé gelée. Les gelées sont des gels semi-solides non gras transparents ou translucides. Certains sont aussi transparents que l'eau elle-même, un état esthétiquement agréable, d'autres sont troubles, car le polymère est présent dans des agrégats colloïdaux qui dispersent la lumière. Ils sont utilisés pour la médication, la lubrification et certaines applications diverses comme le support d'agents spermicides à utiliser par voie intra-vaginale avec des diaphragmes comme moyen de contraception d'appoint (Shukla, 2018).

On distingue :

**a- les gels lipophiles (oléogels) :** l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc (Shukla, 2018).

**b- les gels hydrophiles (hydrogels) :** l'excipient est habituellement l'eau, le glycérol ou le propylène glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium (Shukla, 2018).

### III.2.2.3. Les pâtes

Les pâtes sont essentiellement des onguents dans lesquels un pourcentage élevé de solide insoluble a été ajouté. La quantité extraordinaire de matière particulaire rigidifie le système par des interactions directes des particules dispersées et en adsorbant la fraction d'hydrocarbure liquide du véhicule sur la surface des particules. Les pâtes sont généralement préparées en incorporant des solides directement dans un système congelé par lévigation avec une partie de la base pour former une masse pâteuse. Les restes de la base sont ajoutés avec une lévigation continue jusqu'à ce que les solides soient uniformément dispersés dans le véhicule (Shukla, 2018). La pâte est moins pénétrante et moins macérant et moins chauffante que la pommade.

### III.2.2.4. Les pommade

#### III.2.2.4.1. Définition

Une pommade est une préparation homogène, visqueuse, semi-solide, le plus souvent grasse, épaisse (huile 80% - eau 20%) à haute viscosité qui est destinée à une application externe sur la peau ou les muqueuses. Les onguents ont un indice d'eau qui définit la quantité maximale d'eau qu'ils peuvent contenir. Ils sont utilisés comme émoullissants ou pour l'application de principes actifs sur la peau à des fins protectrices, thérapeutiques ou prophylactiques et lorsqu'un degré d'occlusion est souhaité (Muthukumar et al., 2021).

Il existe diverses parties des surfaces corporelles, de la peau et des muqueuses où la pommade est appliquée pour guérir certaines affections cutanées ou pathologiques. La pommade est appliquée sur les mains, les jambes, le visage, les yeux, les oreilles, le vagin, l'anus, la gorge etc. Pommades pour l'inflammation et la douleur, Pommades pour les furoncles et les cicatrices, Pommades pour les problèmes de peau comme l'eczéma, la dermatite et le psoriasis (Muthukumar et al., 2021).

**III.2.2.4.2. Type des pommades :** On distingue trois types des pommades :

#### a. Pommades hydrophobes

Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires (Hamici, 2019).

**b. Pommades absorbant l'eau**

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type (H/L) : esters de sorbitane, graisses de laine, des mono-glycérides, alcools gras (Hamici, 2019).

**c. Pommades hydrophiles**

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Constituées habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols liquides et solides. Ils peuvent contenir de très importantes quantités d'eau (Hamici, 2019).

Conditionnement :

Pots

Tubes

- Aluminium nu ou intérieur verni.

- Plastique.

N.B/ Les pommades doivent être conservées dans des récipients bien clos, éviter les bouchons de liège car ils contiennent des moisissures (Hamici, 2019).

**III.2.2.4.3. Caractérisation d'une pommade idéale**

La pommade doit être physiquement et chimiquement stable. La base de la pommade ne doit posséder aucune action thérapeutique et dans la l'ingrédient actif finement divisé doit être uniformément réparti. La pommade doit être douce et exempte de granulation (Shelke et Mahajan, 2015).

**III.2.2.4.4. Avantages de la pommade**

Les pommades fournissent des moyens d'application spécifique du médicament sur la zone touchée, ce qui évite l'exposition non ciblée inutile du médicament évitant ainsi les effets secondaires. Elles évitent le métabolisme de premier passage du médicament. Pratique pour les patients inconscients ayant des difficultés d'administration orale. Comparativement, ils sont chimiquement plus stables et faciles à manipuler que les formes galéniques liquides. Ce sont des formes posologiques appropriées pour les médicaments au goût amer (Shelke et Mahajan, 2015).

**III.2.2.4.5. Inconvénients de la pommade**

Ces préparations huileuses semi-solides sont tâchantes et cosmétiquement moins esthétiques, l'application avec le bout du doigt peut contaminer la formulation ou provoquer une irritation lors de l'application.

Par rapport aux formes galéniques solides, les préparations semi-solides sont volumineuses à manipuler. Bien que les semi-solides permettent une plus grande flexibilité dans la dose, la précision de la dose est déterminée par l'uniformité dans la quantité à

appliquer. Physico-chimiquement moins stable que les formes galéniques solides (Shelke et Mahajan, 2015).



## IV. Matériel et Méthodes

### IV.1. Objectif

Le présent travail a pour objectif d'étudier l'activité cicatrisante de deux produits naturels de la région de Jijel : l'huile fixe de fruits de *Pistacia lentiscus L* (HFPL), d'extrait des feuilles de la plante *Annona muricata. L* (EHEFAM) ou Graviola (GV) et de formuler une pommade cicatrisante à base de ces deux extraits ou chacun séparément chez le modèle d'excision des plaies cutanées des rats Wistar albinos. Nous avons effectué une série d'essais avec plusieurs formules (pommades) utilisant différents excipients naturels et on a également procédé au contrôle de qualité avec des tests dermatologiques de ce produit fini sur les lapins Néozélandais.

### IV.2. Etude phytochimique

#### IV.2.1. Matériel végétal

Notre travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Toxicologie Moléculaire (LTM), Université Mohammed Seddik Ben-Yahia, Jijel, Algérie.

L'étude est effectuée sur des échantillons de la partie aérienne (fruits de lentisque et feuilles de graviola). Les feuilles d'*Annona muricata* ont été cueillies en décembre 2022. Et l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L* a été fournie au mois de novembre 2022. Les deux échantillons sont originaires de la région de Chekfa (à l'est wilaya de Jijel).

#### IV.2.2. Préparation des extraits de plantes

##### IV.2.2.1. Préparation des extraits bruts d'AML

###### a. Séchage de la plante

Après la récolte du matériel végétal, une quantité considérable des feuilles de la plante Graviola (1kg) a été nettoyées et séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière et l'humidité à température ambiante puis stockées soigneusement à température ambiante et à l'ombre jusqu'à son utilisation (Hammoudi, 2009).

###### b. Broyage du matériel végétal

Puis les feuillettes ont été séchées dans une étuve à 50 °C pendant 6h, ensuite broyées à l'aide d'un mixer robot SILVER CREST® (Health breaking wall extraction mach) afin d'avoir une poudre très fine, cette poudre a été séchée dans une étuve à 40°C pendant 1 jour (Kim et al., 2016). La poudre obtenue a été conservée dans des sachets en papier à température ambiante jusqu'à ce qu'elle soit davantage analysée.

##### IV.2.2.2. Préparation de l'extrait hydro-éthanolique 70 % (macérât) des feuilles d'*Annona muricata.L*

La poudre (100 g) des feuilles *Annona muricata.L* a été macérée dans un litre (1 L) d'éthanol dilué à 70 % (70/30 ; V / V) à l'aide d'un agitateur magnétique à la température ambiante pendant 24 heures. L'homogénat obtenu a été filtré successivement deux fois sur du coton hydrophile puis une fois sur du papier Whatman (3 mm). Le filtrat obtenu a été concentré à l'étuve

jusqu'à l'évaporation totale du solvant. L'extrait obtenu a été pesé et conservé dans un flacon stérile (Tidiane et al., 2021).

#### IV.2.2.3. Préparation d'un extrait hydro-méthanolique de l'huile fixe des fruits de *Pistacia lentiscus* L. (EHMFPL)

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).

#### IV.2.3. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est calculé par la formule donnée par (Falleh et al., 2008)

$$R\% = \frac{M(\text{extrait})}{M(\text{matière sèche})} \times 100$$

Où : R est le rendement d'extraction en %,  $M_{\text{ext}}$  étant la masse de l'extrait après évaporation du solvant en mg et  $M_{\text{séch}}$  est la masse de la matière végétale séchée en mg utilisée initialement (Falleh, et al., 2008).

#### IV.2.4. Détermination des polyphénols totaux

##### a. Principe

Le dosage des polyphénols totaux par la méthode utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrit en 1965 par Singleton et Rossi puis modifiée par Waterman et Mole, (1994). Depuis, son utilisation s'est largement répandue pour caractériser les extraits végétaux de diverses origines (Singleton & Rossi, 1965 ; Waterman et Mole, 1994). Le Principe de cette méthode donne en présence des phénols en milieu basiques, le réactif de Folin Ciocalteu de couleur jaune ou le mélange d'acide phosphotungstique (H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) et d'acide phosphomolybdique (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) est réduit en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration produite, dont l'absorption maximum à 735nm, est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits (Atanasova et Ribarova, 2009).

##### b. Mode opératoire

Pour ce faire, 500µl de réactif de Folin-Ciocalteu déjà dilué dix fois dans l'eau distillée sont additionnées à 100µl de chaque extrait ou point de la gamme étalon. Après une incubation de cinq minutes, 400µl de carbonate de sodium sont ajouté au mélange. Une autre incubation de 30 minutes précède la lecture de la densité optique à 735nm. Pour déterminer la teneur en polyphénols totaux dans les extraits étudiés, une gamme d'étalonnage a été réalisée par des différentes concentrations d'acide gallique (utilisé aux concentrations allant de 0 à 50 mg/ml) (Annexe 5). Les résultats sont

exprimés en milligrammes équivalent d'acide gallique par 100g de matière sèche notés mg EAG/100g MS (Atanasova et Ribarova, 2009).

#### IV.2.5. Détermination de la teneur totale en flavonoïdes

##### a. Principe

La concentration des flavonoïdes totaux a été mesurée par la méthode colorimétrique de trichlorure d'aluminium décrite par Bahorun et collaborateur en 1996. La technique est basée sur la formation d'un complexe jaune entre les flavonoïdes et le chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>).

##### b. Mode opératoire

Brièvement, les échantillons sont préparés dans le méthanol. 1 ml de chaque échantillon est additionné de 1ml de L'AlCl<sub>3</sub> (solution à 2% dans le méthanol). Dix minutes après le début de la réaction, l'absorbance est lue à 430 nm.

Une gamme étalon est établie séparément avec la quercétine (0- 100 µg/ml) pour calculer la concentration des flavonoïdes dans chaque extrait (Annexe 4). Les résultats du dosage sont exprimés en milligramme équivalent de quercétine par 100g de matière sèche notés mg EQ/100g MS (Atanasova et Ribarova, 2009).

#### IV.2.6. Détermination de la teneur totale en tannins

##### a. Principe

Le dosage des tannins hydrolysables a été réalisé en suivant la méthode de Mole et Waterman (1987). Les tannins hydrolysables réagissent avec le chlorure ferrique et donnent un complexe bleu mesurée spectrophotométriquement à 660 nm.

##### b. Mode opératoire

Pour cela, 1 ml d'extrait est mélangé avec 3.5 ml de FeCl<sub>3</sub> (0.01 % dans HCl 0.001 M). Après homogénéisation et incubation pendant 10 min, les absorbances ont été mesurées à 660 nm. La teneur en tanins hydrolysables est déterminée en se référant à une courbe d'étalonnage obtenue avec l'acide tannique (Annexe 6). Les résultats sont exprimés en milligramme équivalent d'acide tannique par gramme d'extrait (mg EAT/g Ms) (Mole et Waterman, 1987).

#### IV.2.7. Mesure de l'effet scavanger des ROS *in vitro* par la méthode au DPPH

L'activité de liaison radicalaire à l'aide de DPPH a été déterminée selon la méthode de la littérature (Koleva et al., 2002). Pour cela, du DPPH (1 mL, 10<sup>-4</sup> M) dans EtOH (1 mL) a été traité avec une solution (1 mL) de l'extrait à analyser à une concentration de 0,5 à 1 mg/mL, agitée et incubée dans l'obscurité pendant 15 min à température ambiante. La réaction a été contrôlée par la réduction de la densité optique du DPPH à 517 nm (Annexe 8). L'AOA a été calculée en utilisant :

$$\% \text{ d'inhibition} = \{(AB - AA)/AB\} \times 100$$

Où : AB, est l'absorption de la solution DPPH dans EtOH (contrôle);

AA, Absorption DPPH avec le composé à analyser (échantillon).

L'IC<sub>50</sub> et l'équivalent Trolox antioxydant (TEAC) ont été utilisés pour l'évaluation quantitative de l'AOA. Les résultats ont été exprimés en µmol TE/g de masse sèche végétale.

### IV.2.8. Dosage du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) des extraits

L'activité réductrice du fer des extraits préparés a été déterminée selon la méthode décrite par Oyatzu (1986). A 1 ml de chaque extrait est mélangé avec 2.5 ml de la solution tampon phosphate (0.2 M, pH 6.6) et 25 ml de la solution aqueuse du ferricyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  à 1 % (m/v). L'ensemble est incubé au bain Marie à 50 ° C pendant 30 min. En suite, 25 ml d'acide trichloracétique TCA 10 % (m/v) est additionné au mélange réactionnel. Le tout est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. A la fin, 2.5 ml du surnageant a été mélangé avec 2.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml d'une solution aqueuse de chlorure ferrique  $FeCl_3$  à 0.1 %. L'acide ascorbique est utilisé pour le contrôle positif (Annexe 7). L'intensité de la coloration est mesurée par spectrophotométrie à 700 nm.

### IV.2.9. Evaluation de l'activité antibactérienne des extraits.

#### IV.2.9.1. Les microorganismes pathogènes testés

Deux microorganismes pathogènes (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29523) sont utilisés pour évaluer l'activité antibactérienne des extraits de deux plantes (EHMHFPL, EHEFAML)

#### IV.2.9.2. Préparation des dilutions d'extraits d'AML et HFPL

Différentes concentrations (50 µg/ml, 100 µg/ml, 150 µg/ml et 200 µg/ml) des extraits de *A. muricata* et *P. lentiscus* ont été préparés dans DMSO puis filtrés par des micro-filtres de porosité membranaire de 0.22µm. Amoxicilline à une concentration de 10 µg/ml a été utilisé comme standard positif.

#### IV.2.9.3. Préparation de l'inoculum

Les souches pathogènes ont été cultivées en bouillon nutritive pendant une nuit à 37°C. L'inoculum doit être ajusté à une DO de 0.08 à 0.10 à 600 nm (l'équivalent de 106 et 107 UFC/ml).

#### IV.2.9.4. Ensemencement

Dans les boîtes de Pétrie précédemment coulées par la gélose Muller-Hinton, les suspensions microbiennes ont été étalées à la surface de la gélose par écouvillonnage. Par la suite, les puits ont été préparés avec une pipette pasteur stérile dont leur diamètre est de 6 mm. 100µL de nos extraits ont été injecté dans ces puits. L'amoxicilline a été utilisé comme contrôle positif.

#### IV.2.9.5. Incubation et lecture

Pour une diffusion rapide, les boîtes de Pétri ont été met à froid pendant 2 h puis incubé à 37°C à 24 h. Après la période d'incubation, la zone d'inhibition a été déterminé autour de chaque puits et calculer en millimètres.

Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition et peut être symbolisé par des signes d'après la sensibilité des souches vis-à-vis des extraits (Ponce et al., 2003).

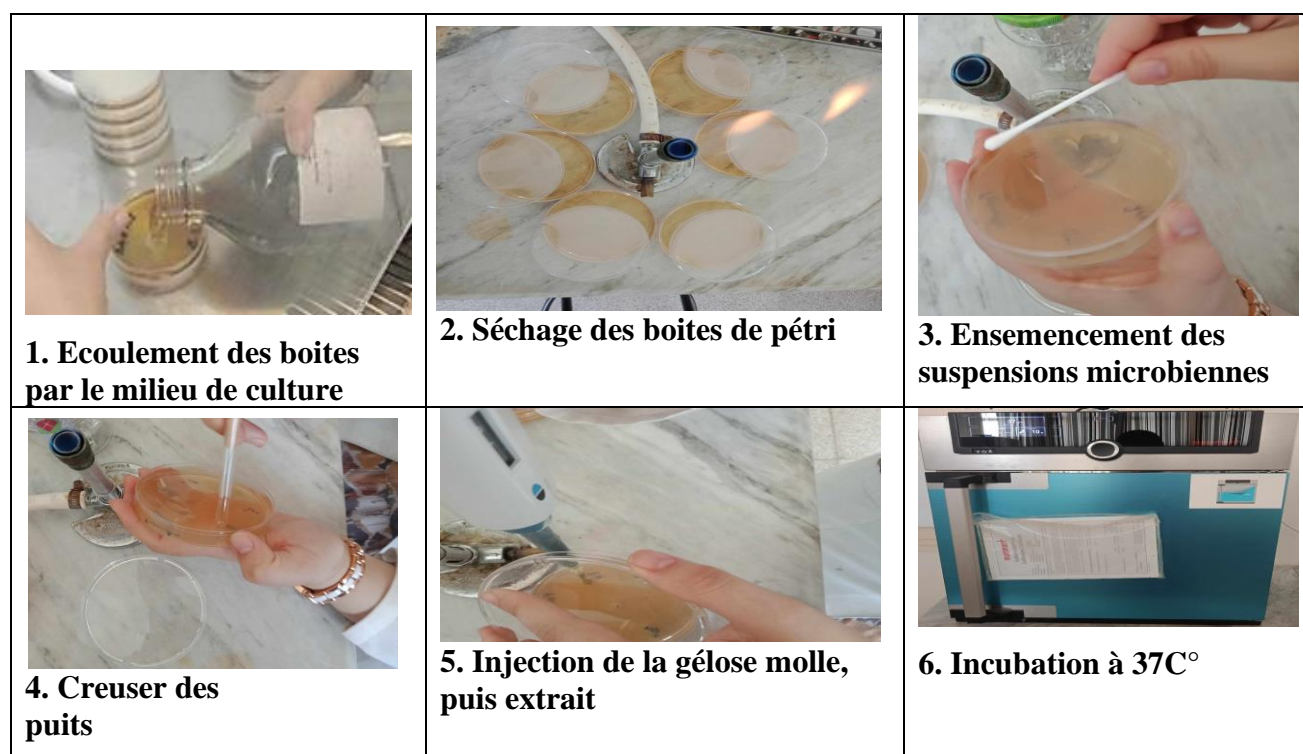
Non sensible (-) ou résistante : diamètre < 8mm

Sensible (+) : diamètre compris entre 9 à 14 mm.

Très sensible (++) : diamètre compris entre 15 à 19 mm

Extrêmement sensible (+++) : diamètre > 20mm (Ponce et al., 2003).

La figure 15 ci-dessous montre les différents Etapes d'évaluation de l'activité antibactérienne.



**Figure 15 :** Etapes d'évaluation de l'activité antimicrobienne

### IV.3. Modèle expérimental *in vivo* (activité cicatrisante)

#### IV.3.1. Entretien des animaux

L'étude a été réalisée sur des rats wistar albinos provenant de l'institut Pasteur, Alger (Algérie). Les animaux pesant environ 122g à 182g sont maintenus dans des cages de 5 rats chacune munies d'un porte-étiquette où est mentionné le nom du lot, pendant une période de 01 semaine avant l'essai afin de s'adapter à leur nouvel environnement. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture dans l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Jijel, maintenue à une température ambiante de 22-25°C, et un cycle naturel jour-nuit. La litière a été renouvelée chaque deux jours pour tous les groupes de rats.

#### IV.3.2. Réalisation des plaies

Une fois que les rats sont correctement anesthésiés par injections intrapéritonéales de thiopental THIOPENTAL® PANPHARMA (25mg /Kg), on rase le haut du dos manuellement à l'aide d'un rasoir pour assurer une blessure facile et bien claire que l'on peut suivre tout au long de l'essai. Après l'avoir nettoyée avec de l'alcool chirurgical, deux plaies circulaires de 4 à 7 mm de diamètre sont réalisées par animal à l'aide d'une perforatrice pour bureau (REF : WD-101) désinfectée à l'alcool pour chaque rat afin d'obtenir des plaies homogènes (figure 16). 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 (Abdeldjelil, 2014).

Après provocation des plaies, ce jour est noté J0 et les traitements à base de HFPL, EHEFAML, seuls ou combinés (HFPL + EHEFAML), ainsi que Madécassol et vaseline; ces derniers sont



utilisés comme cicatrisant de référence et véhicule, respectivement. Deux applications topiques sur les plaies à l'aide d'une spatule stérile renouvelées quotidiennement pendant toute la durée de l'expérimentation (15 jours).



**Figure 16 :** Etapes de réalisation des plaies.

### IV.3.3. Traitement des animaux

Trente (30) rats repartis en 6 lots de 5 animaux ont été utilisés. Ceux-ci ont été répartis en 6 lots de 5 rats dont un lot témoin non traité et les 5 autres recevant des applications quotidiennes (2 fois par jour) des différentes substances pendant 15 jours. Le tableau 6 ci-dessous montre les différents lots.

**Tableau 7:** Répartition des animaux dans des lots

Lot 1	Rats contrôle négative avec des plaies sans traitement
Lot 2	Rats contrôle positive recevant vaseline pure utilisée comme véhicule
Lot 3	Rattes avec des plaies traitées avec le médicament cicatrisant de référence (Madécassol®)
Lot 4	Rats avec des plaies traitées avec la pommade d'extrait de graviola (5%p/p) préparée dans la vaseline
Lot 5	Rats avec des plaies traitées avec la pommade de l'huile de lentisque (5%p/p) préparée dans la vaseline
Lot 6	Rats avec des plaies traitées avec le mélange huile de lentisque (5% p/p) + extraits de graviola (5% p/p) préparées dans la vaseline.

Durant toute la période de notre étude, nous avons contrôlés certains paramètres :

- Poids des rats: les rats ont été pesés chaque 3jour (1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> jour).
- Surface des plaies.
- 

#### IV.3.4. Evaluation de la cicatrisation

L'évolution de la cicatrisation des plaies a été étudiée par planimétrie digitale ; le principe général de cette méthode consiste en la prise de photographie des plaies par une caméra de téléphone avec un intervalle, (J0, J3, J6, J9, J12, J15) et les traiter par un logiciel de traitement d'image pour une éventuelle étude planimétrique de l'évolution des surfaces des plaies.

Les photographies prises ont été traitées grâce au logiciel de traitement d'image ImageJ® (figure17). Ce programme peut donner des mesures précises de longueurs et de largeurs microscopiques dans n'importe quel système d'unité. Afin de permettre au logiciel de calculer les surfaces des plaies, il doit être calibré grâce à un étalon dont les mensurations sont connues ; ainsi toute photo prise doit comporter cet étalon. Nous avons utilisé comme étalon, une règle numérique incluse dans le cadre photographique et les étiquettes d'identification collées sur les dos des animaux, tout près des plaies.

#### Calcul du pourcentage de rétraction

La méthode de mesure du pourcentage de rétraction de la zone de contraction des plaies est souvent utilisée par les scientifiques comme un paramètre important pour évaluer la cicatrisation.

Le pourcentage (%) de rétraction de la plaie a ensuite été déterminé à l'aide de la formule suivante (Gopinath et al., 2004) :

$$\% \text{Rétraction} = \frac{(\text{Taille de la plaie initiale } J_0 - \text{Taille de la plaie } J_n) \times 100}{\text{Taille de la plaie initiale } J_0}$$



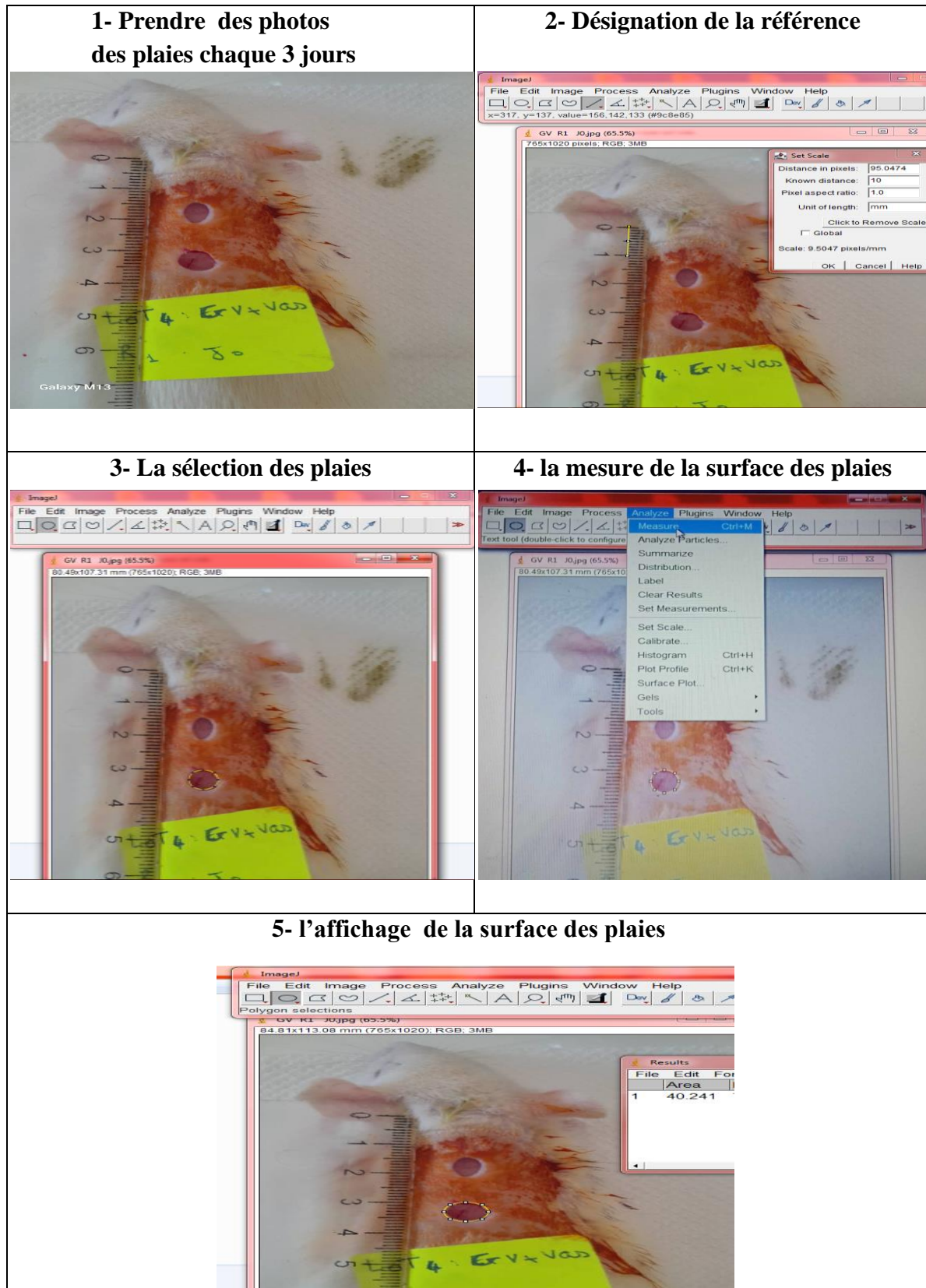
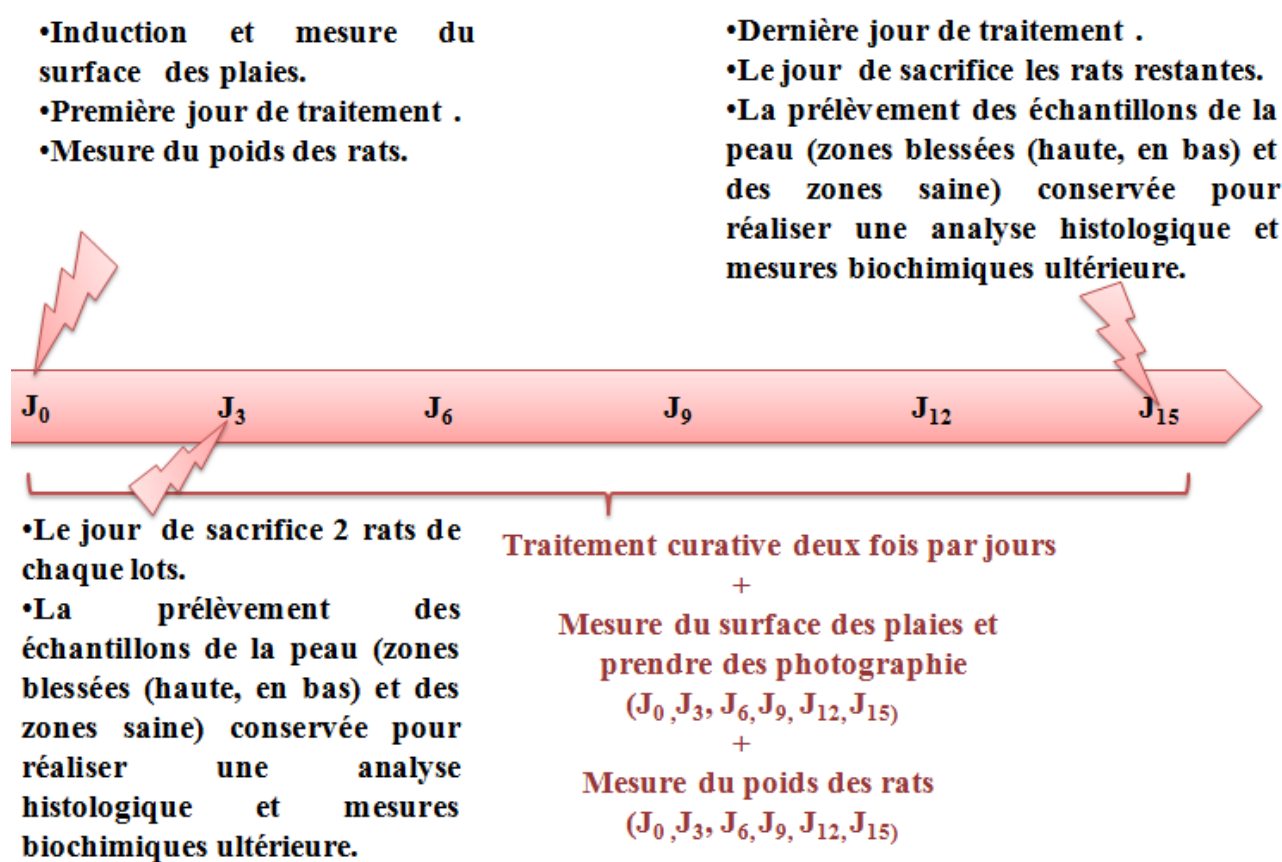


Figure17: Etapes de calcul des surfaces des plaies.

### IV.3.5. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons

A J<sub>3</sub> (2 rats de chaque lot) et au J<sub>15</sub> (les 3 rats restant de chaque lot) du protocole expérimental, ont été sacrifiés au niveau de l'animalerie par surdosage d'anesthésique gazeux (chloroforme), afin de prélever des échantillons de peaux blessées. Les échantillons prélevés comportent des zones blessées (haute, en bas) et des zones de peau saine. La partie enlevée de la peau est coupée puis conservée dans des tubes à essais contenant du 3ml du formol(10%) pour réaliser une analyse histologique ultérieure et une partie a été conservé (congelé) à -20°C en vue de réaliser les mesures biochimiques des marqueurs du stress oxydatif.

La figure 18 ci-dessous montre les différentes étapes du Protocole expérimental.



**Figure18 :** Design Expérimental

### IV.3.6. Extraction des homogénats de tissus cutanées

Au niveau de laboratoire de Toxicologie Moléculaire, nous avons préparé l' homogénat tissulaire. Pour cela, 0.2g de peau sont coupés et homogénéisés dans le tampon phosphate (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1M contenant du KCl 1.17% et du Triton X100 à 1%) à pH 7.4 à l'aide du broyeur de DOUNCE pendant 2 min à 4°C. L'homogénat est ensuite centrifugé à 2000 rpm pendant 15 min. C'est le surnageant final ainsi obtenu qui va servir à l'évaluation des biomarqueurs biochimiques du système non enzymatique (GSH) avec addition de TCA à 5% à l'homogénat et ainsi que le MDA tissulaire (Ellman, 1959, Ohkawa et al., 1979).

### IV.3.7. Evaluation biochimique et mesure des paramètres du stress oxydatif au niveau des tissus de la peau

#### IV.3.7.1. Dosage de l'activité antioxydant 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 dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé selon la méthode d'Ellman (1959).

##### a. Principe

La méthode du dosage de glutathion est basée sur l'évaluation de la réduction du réactif d'Ellman par les groupes (SH) en formant l'acide 2-nitro-5- mercaptobenzoïque ; ce dernier est caractérisé par une coloration jaune intense, ce qui permet sa quantification spectrophotométrique à 412 nm (Ellman, 1959).

##### b. Mode opératoire

Pour faire ce test : 50µl de préparé l' homogénat tissulaire 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 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 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, contre un blanc préparé dans les mêmes conditions sans l'échantillon étudié.

Les concentrations sont exprimées en millimoles de glutathion/gramme de tissu (peau). Elles sont déduites à partir d'une gamme étalon de glutathion (utilisé aux concentrations 40, 20, 10, 5, 205 et 1.25mM) préparée dans les mêmes conditions que le dosage (Ellman, 1959).

#### IV.3.7.2. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA (Malondialdéhyde) est l'un des produits terminaux de la décomposition des acides gras polyinsaturés sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress oxydatif.

La peroxydation lipidique dans la peau est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Ohkawa et al. (1979).

##### a. Principe

Le dosage du MDA repose sur la formation, en milieu acide et à chaud (100°C), entre une molécule de MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique d'un pigment coloré en rose absorbant à 530 nm et extractible par les solvants organiques comme le butanol (Buege et Aust, 1978).

##### b. Mode opératoire

Pour faire ce test: 0.5 ml de préparé l' homogénat tissulaire a été additionné à 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20 % et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 %(0.67% dans le NaOH 2N). Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000rpm, l'absorbance est déterminée sur le surnageant, représentant la phase n-butanolique, au spectrophotomètre à 530 nm. 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  $\mu\text{M}$  de MDA libéré par g de tissu.

### IV.3.8. 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. Jijel) (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  $\mu\text{m}$  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.

### II.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 (\*), (#), (a), (b), (c) ou ( $\alpha$ ).
- ( $P < 0.01$ ), désigne effet hautement significatif (\*\*), (##), (aa), (bb), (cc) ou ( $\alpha\alpha$ ).
- ( $P < 0.001$ ), désigne effet très hautement significative significatif (\*\*\*), (###), (aaa), (bbb), (ccc) ou ( $\alpha\alpha\alpha$ ).

#### IV.4. Formulation de pommade

**IV.4.1. Elaboration de pommade :** La pommade de (30g) a été préparée avec le mélange d'extrait hydroéthanolique de graviola à 5% et l'huile fixe de lentisque à 5%. La vaseline, cire d'abeille, Vit E, Huile essentielle de lavande ont été utilisés comme substances auxiliaires (excipients). (Tableau 7).

##### Formulation de la pommade cicatrisante

Extrait hydroéthanolique de feuilles d' <i>Annona muricata. L</i> .....	(5%) 1,5g
Huile de lentisque .....	(5%) 1,5g
Huile d'olive.....	(5%) 1,5g
La cire d'abeille .....	(1%) 0,3g
Vaseline blanche .....	(89%) 25,2g
Vitamine E.....	4 gouttes
Huile essentielle de lavande .....	2gouttes

**Tableau 8: Composition de la pommade formulée**

#### IV.4.2. Contrôle de qualité de la formulation

##### IV.4.2.1. Homogénéité

La vérification de l'homogénéité de la pommade s'est faite en l'étalant en couche mince sur une surface plane à l'aide d'une spatule. La répartition régulière ou non des extraits dans l'excipient a été notée (Meslem et Ouali, 2021).

**IV.4.2.2. Odeur :** vérification de l'odeur par le nez.

##### IV.4.2.3. Mesure de pH

Pour la mesure du pH : Une solution de la pommade diluée au 10<sup>ème</sup> (1g de pommade dans 10 ml d'eau distillée chaude) à l'aide d'un pH mètre. Le pH doit être proche de celui de la peau (4,2-5,8).

##### IV.4.2.4. Essais de stabilité

Les études de stabilités ont consisté à suivre l'évolution dans le temps, d'un certain nombre de paramètre propres à certaines préparations. Celles-ci étaient en effet laissées au repos à la température du laboratoire et examinées après 0 jour, 1 semaine de conservations.

#### IV.4.3. Test cutané

##### IV.4.3.1. Test d'irritation cutanée

L'objectif de ce test est d'identifier les substances possédant un effet irritant qui se manifeste, après leur application sur la peau, par des réactions caractéristiques comme une rougeur, une urticaire ou encore une nécrose. C'est un test qui fut développé pour la première fois en 1944 par John. H



Draize, toxicologue à la FDA (Food and Drug Administration). Le lapin albinos est l'animal de prédilection du test d'irritation cutanée en raison de la sensibilité de sa peau.

Ce test a été réalisé par l'application d'une dose du produit à tester (EHEAML, HFPL, ou leur mélange) sur le dos rasé des lapins Néozélandais. Les zones non traitées de la peau servent de témoin lors de l'observation et de l'interprétation des résultats. Les photographies ont été prises chaque 24h pendant 3 jours permettant d'évaluer la réversibilité des effets observés.



**Figure 19:** Etapes de réalisation Test d'irritation cutanée sur les lapins Néozélandais.

#### IV.4.3.2. Test d'allergie cutanée

La technique du « prick-test » a été réalisée par l'introduction de la substance à tester dans la couche superficielle de la peau sur le dos des lapins Néozélandais à l'aide d'une aiguille millimétrique, à travers une goutte de la solution à tester (solution de EHAML, solution HFPL, ou leur mélange) qui est précédemment filtrée par des micro-filtres de porosité membranaire de  $0.22\mu\text{m}$ , déposée sur la peau en respectant un espace suffisant avec les sites voisins de dépôts des solutions tests (3 cm environ). Les prick-tests doivent être réalisés par une personne expérimentée.

Au bout de 2 heures, 1 jour, 2 jours on mesure le diamètre de la papule. Un prick-test est considéré comme positif (réactivité de la peau) lorsqu'il apparaît une papule, avec ou sans érythème, d'un diamètre supérieur ou égal à 3 mm. En cas d'absence d'apparition de papule d'un diamètre supérieur ou égal à 3 mm, les résultats des tests cutanés réalisés avec des extraits devront généralement être considérés comme négatifs (Bourrain, 2009).

### IV.5. Questionnaires

**IV.5.1. Questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cosmétique** (Annexe 03).

**IV.5.2. Etude de marché sur la vente en pharmacie des produits cicatrisant (pommade)**

#### Etude de marché sur la vente en pharmacie des produits cicatrisant (pommade)

**Bonjour,**

Nous sommes des étudiantes en Master 2 Biologie (Science pharmacologie) de l'université de Jijel, nous réalisons une étude de marché sur la vente en pharmacie des produits cicatrisant (pommades) en Jijel, et nous aimerions avoir votre avis.

**Merci d'avance.**

1. Vendez- vous des pommades cicatrisantes ?
2. Si oui, A quelle fréquence vous T'il vendu ?
3. Quelle sont les marque de ce type de produit que vous vendez dans vos pharmacie ?
4. Quel est le prix et source (locale ou étrangère) de chaque marque ?
5. Quelles est la tranche d'âge le plus exigeante pour ce type de pommade ?et a quel sexe appartenez-ils ?
6. Comment ce produit est-il délivré?
7. Tout critère sur lequel le patient se base pour achète des pommade cicatrisante ?
8. Quelle est la marque la plus demandée ?



## V.1. Etude phytochimique

### V.1.1. Détermination des caractéristiques et rendements des extraits

La présente étude a fait appel à la méthode d'extraction par macération pour obtenir les différents extraits à partir d'huile fixe de fruits de lentisque (EHMHFPL) et les feuilles de Graviola (EHEFAM).

Chaque extrait a été caractérisé par sa couleur et son rendement par rapport à la plante sèche.

Après extraction et récupération des extraits secs, le rendement, la couleur, ainsi que l'aspect physique de chaque extrait, sont déterminés et représentés dans le tableau 9 ci-dessous :

**Tableau 9** : Aspects, couleurs et rendements des extraits de *Pistacia lentiscus L.* et d'*Annona muricata L.*

Extraits	EHHMFPL	EHEFAM
Masse de matière sèche (g)	25g	30g
Masse d'extrait sec (g)	0.5g	9.37g
Rendement%	2%	31.23%
Couleur	Transparent	Vert foncé

Selon les résultats obtenus, on constate que les extraits obtenus sont de couleur et d'aspect différents. Les rendements sont variables selon le type d'extrait, où le plus grand rendement est obtenu par l'extrait hydroéthanolique des feuilles d'*Annona muricata L.* avec la valeur de 31.23%, alors que le rendement obtenu avec l'extrait hydrométhanolique d'huile fixe de fruits de *Pistacia lentiscus L.* était de 2%.

Nous avons estimé nécessaire de comparer nos résultats avec ceux de Nga et ces collègues en 2018 qui ont utilisé le même protocole d'extraction qui a montré que l'extrait hydroéthanolique des feuilles d'*Annona muricata L.* a enregistré un rendement de 18.07%.

Un autre travail effectué sur la même plante par Nam et al. (2017) a montré que le rendement d'extrait hydrométhanolique des feuilles d'AML est égale à 10.30%. Ce dernier était faible par rapport à notre résultat 31.23%.

Nous avons également comparé nos résultats avec ceux de Bousbiat et Boulahbal en 2022 qui ont utilisé le même protocole d'extraction qui où l'extrait hydrométhanolique de l'huile fixe de *Pistacia lentiscus L.* a enregistré un rendement de 1.66%. Nos résultats concordent avec ce travail.

Toutefois, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de la bibliographie, car le taux n'est que relatif et semble être influencé non seulement par la méthode appliquée, le temps et les conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée, et par la nature chimique des composés à extraire ainsi que le solvant utilisé. Mais ce taux est lié surtout aux propriétés génétiques des plantes ainsi qu'à l'origine géographique, le climat et la période de la récolte contribuent aux différences de rendement enregistrées d'une plante à une autre et même au sein de la même espèce (Kivcak et Akay, 2005).

### V.1.2. Quantification des polyphénols, flavonoïdes et tannins de l'extrait des fruits de *Pistacialentiscus L* (EHMHFPL) et l'extrait des feuilles d'*Annonamuricata* (EHEFAM) :

L'estimation des teneurs en flavonoïdes des extraits (EHMHFPL, EHEFAM) se fait selon la méthode au trichlorure d'aluminium  $AlCl_3$ . La droite d'étalonnage a été tracée en utilisant la quercétine comme standard. Les résultats sont représentés dans le tableau 10. La teneur en flavonoïdes est exprimée en microgramme équivalent de quercétine par gramme de matière sèche (mg E.Q/g MS). En utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage de la quercétine ( $y = 0.0174x + 0.0219$  avec  $R^2 = 0.99$ ) (Annexe 4).

Les analyses quantitatives des polyphénols totaux des extraits (EHMHFPL, EHEFAM), réalisés par la méthode basée sur le réactif de Folin-Ciocalteu, ont été déterminées à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage, tracée en utilisant l'acide gallique comme standard (Annexe 5) ( $y = 0.0053x + 0.0016$ ,  $R^2 = 0.99$ ). Les résultats obtenus (Tableau 10) sont exprimés en milligramme équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (mg E.A.G. /g MS).

Les teneurs en tanins totaux des extraits (EHMHFPL, EHEFAM) sont déterminées par la méthode basée sur la formation des ions  $Fe^{3+}$ , avec ajout du réactif de chlorure ferrique, et elle a été déterminée à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage, tracée en utilisant de l'acide tannique comme standard (Annexe 6) ( $y = 0.0057x + 0.0615$  et  $R^2 = 0.988$ ). Les résultats obtenus (tableau 10) sont exprimés en milligramme équivalent de l'acide tannique par gramme de matière sèche (mg E.A.T/g MS).

**Tableau 10:** Teneurs en polyphénols, tannins et en flavonoïdes de l'extrait hydroéthanolique de GV et l'extrait hydrométhanolique de HFPL (moyenne  $\pm$  SD).

	<b>Teneur en polyphénols</b> (mg E.A.G /g MS ou d'Huile fixe)	<b>Teneurs en flavonoïdes</b> (mg EQ/g MS ou d'Huile fixe)	<b>Teneur en tannins</b> (mg E.A.T/g MS ou d'Huile fixe)
EHEFAM	<b>159.34<math>\pm</math>1,99</b>	<b>15.86<math>\pm</math>0,301</b>	<b>115.46<math>\pm</math>13,56</b>
EHHMFPL	<b>0.699<math>\pm</math>0,519</b>	<b>0.764<math>\pm</math>0,011</b>	<b>2.655<math>\pm</math>2,009</b>

L'extrait hydroéthanolique de Graviola possède une teneur importante en polyphénols contrairement à l'extrait hydrométhanolique de lentisque, ils sont de l'ordre de  $159.35 \pm 0.002$  et  $0.699 \pm 0.519$  (mg EAG/ g MS (EHMFPL, EHEFAM). Accompagné par une teneur en flavonoïde égale à  $15.86 \pm 0.301$  et  $0.764 \pm 0.011$  mg EQ/g MS pour l'EHHMFPL et EHEFAM respectivement.

Les résultats montrent que l'extrait le plus riche en tannins totaux est celui de Graviola et contient une teneur forte ( $115.46 \pm 13,56$  mg E.A.T/g MS) par rapport à l'autre extrait avec ( $2.655 \pm 2,009$  mg EAT/g MS (EHEFAM, EHHMFPL).

Comparativement à d'autres travaux effectués sur la même plante (Graviola), on peut dire que la teneur obtenue en composés phénoliques est en accord avec les résultats de Muthu et Durairaj (2015) qui révèle que la teneur en polyphénols totaux dans les extraits des feuilles d'*Annonamuricata L.*, est égale à  $104.43 \pm 0.013$  mg E.A.G/g MS AML. Dans une étude similaire réalisée par Nga et al. (2018) a été montré que la teneur en polyphénols totaux dans l'extrait des feuilles d'AML est de l'ordre de  $22,52 \pm 0.0011$  mg E.A.G. /g MS, qui est très faible par rapport aux résultats obtenus dans la présente étude. De plus, Essama et al. en 2015 ont trouvé dans l'extrait d'*Annonamuricata L.*, une teneur égale à  $23.0 \pm 0.90$  mg E.A.G/g MS FAML qui est nettement inférieure aux valeurs trouvées dans la présente étude.

Muthu et Durairaj (2015) montrent que l'extrait hydroéthanolique des feuilles d'AML était très faible en flavonoïdes avec des teneurs de  $1.92 \pm 0.02$  mg EQ /g MS. D'après Nguyen et ces collègues l'extrait de Graviola a une teneur en flavonoïdes égale à  $209.52 \pm 1.88$  mg EQ/g MS FAML, qui est très élevée par rapport aux résultats obtenus dans la présente étude. Une autre étude a été réalisée par Minariet Okeke (2014), a montré que l'EHEAM a une teneur en Tannins égale à  $1.22$  mg E.A.T/g MS FAML.

Nous avons estimé nécessaire de comparer nos résultats avec ceux de Mezni et ces collègues en 2018 ayant utilisé le même protocole d'extraction, a montré que l'extrait hydrométhanolique (20 : 80, V/V) d'huile fixe des fruits de *Pistacia lentiscus L.* a enregistré une teneur en polyphénols et en flavonoïdes égale à  $4260.57$  mg/kg d'huile et  $377.44$  mg/kg d'huile de la région de Kef Errai en Tunisie.

Les teneurs en polyphénols totaux trouvées dans l'huile de fruits du pistachier de la région du sud de l'Algérie rapportés par Charef en 2011 sont :

\_Pour (Huile de *P. lentiscus* noir :  $3000$  mg/kg d'HFPL

\_Pour huile de *P. lentiscus* rouge :  $7400$  mg/kg d'HFPL

D'autre part, des travaux réalisés par Bousbiatet Boulahbalen 2022, ont révélé une teneur en flavonoïdes dans l'huile de la partie aérienne (fruits) de *Pistacia lentiscus.L* avec une valeur  $9957 \pm 1.08$  (mg EQ / kg d'HFPL).

D'après ces résultats nous avons remarqué que la teneur en polyphénols est plus importante que celle en flavonoïdes et tannins ce qui est tout à fait logique puisque ces derniers (flavonoïdes, tannins) constituent des classes de polyphénols et qui est en accord avec la littérature, ou Graviola et lentisque semble être riche en polyphénols qu'en flavonoïdes ou tannins (Muthu et Durairaj, 2015, Mezni et al., 2018).

Ces différences de résultats peuvent être dues à la faible spécificité du réactif de Folin-Ciocalteu qui est l'inconvénient principal de ce dosage colorimétrique. Il a été montré que le réactif est extrêmement sensible à la réduction de tous les groupes d'hydroxyles non seulement celles des composés phénoliques, mais également de certains sucres et protéine. La teneur phénolique d'une plante dépend aussi d'un certain facteur tels que, les conditions climatiques, le moment de la récolte, le solvant d'extraction, les conditions de stockage (Saidi, 2019).

On peut conclure que les variations de teneur en polyphénols, flavonoïdes et tannins sont régies par la composition chimique des extraits, qui est déterminée par le génotype de la plante et relativement influencée par d'autres facteurs comme l'origine géographique, environnementale et les conditions agronomiques et expérimentales.

### V.1.3. Evaluation du pouvoir antioxydant et réducteur ferrique (FRAP) d'EHEFAM.

L'activité antioxydante de l'extrait de la plante a été évaluée en utilisant la méthode de FRAP. Le test de FRAP est le seul test qui mesure directement le pouvoir antioxydant (ou réducteur) dans un échantillon par rapport à d'autres tests mesurant l'inhibition des radicaux libres (Halvorsen et al., 2002).

La présence des réducteurs dans les extraits de plantes provoque la réduction de  $Fe^{3+}$  complexe ferricyanide à la forme ferreuse  $Fe^{2+}$ . Par conséquent,  $Fe^{2+}$  peut être évalué en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleue dans le milieu réactionnel à  $700$  nm (Bougandoura et Bendimerad, 2012). Beaucoup de publications actuelles ont indiqué qu'il y a une relation directe entre les activités antioxydantes et la puissance de réduction des composants de quelques plantes (Bentabet et al., 2014).

Les résultats obtenus dans les deux courbes (Annexe 7) montrent que le pouvoir réducteur de l'extrait de la plante (Graviola) est concentrationdépendant, donc la capacité de la réduction de  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  est proportionnelle à l'augmentation de la concentration de l'agent antioxydant. Les résultats du tableau 11ci-dessous montrent qu'à la (DO=0,5)  $A_{0,5}$ , la concentration de l'acide ascorbique était de 38.08 mg/ml, suivi par l'EHEAM qui était de 272.87mg/ml. L'extrait de la plante est doté d'une activité réductrice.

**Tableau 11:** Activité antioxydant(FRAP) in vitro de l'extrait d'AML

Extrait/ standard	DO=0,5(mg/ml)
Acide ascorbique	38.08
EHEFAM	272.875

Nos résultats concordent avec les travaux de Nga et al. (2019) etEssama et al. (2016) qui ont montrés que toutes augmentation de concentration de l'échantillon(EFAM) conduit à l'augmentation de la capacité de réduction du fer. D'après Sayed Najmuddin et ces collègues tous les extraitsde Graviola ala capacité de réduire le fer.

Le pouvoir réducteur des extraits de la plante est probablement dû à la présence de groupements hydroxyles dans les composés phénoliques qui peuvent servir comme donneur d'électron. Par conséquent, les antioxydants sont considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants (Bougandoura et Bendimerad, 2012).

Les recherches réalisées par Van Acker et al. (2000),sur la chélation des ions du fer par certains flavonoïdes, ont mis en évidence les sites essentiels pour la chélation des ions métalliques.

#### **V.1.4. Evaluation de l'effet scavenger des ROS *in vitro* d'EHEFAM par la méthode au DPPH**

L'activité antioxydante de l'extrait hydroéthanolique d'AML est mesurée en présence d'un antioxydant standard qui est l'acide ascorbique (vit C), vis-à-vis du radical DPPH•(2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), l'activité est estimée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 517 nm. L'activité anti radicalaire est détectée par la réduction du radical DPPH• qui aboutit à un changement de la couleur (DPPH•) violette vers le jaune (DPPH-H).

D'après les résultats représentés dans l'Annexe8, il semble que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour les standards (l'acide ascorbique) ou pour l'EHEFAM.

On a remarqué à partir du tableau 12 ci-dessous, que le pourcentage d'inhibition du radical libre pour l'EHEFAM était inférieur à celui du standard pour toutes les concentrations utilisées. Pour une concentration de 1000 µg/ml d'acide ascorbique il a été révélé un pourcentage d'inhibition de DPPH• de  $3,1 \pm 0,116\%$ . Concernant l'extrait de Graviola, pour une concentration de 1000 µg/ml, le pourcentage d'inhibition de DPPH est de  $118 \pm 25,08\%$ . Ces pourcentages correspondent à une inhibition du DPPH reflétée par la décoloration complète du DPPH du violet au jaune pâle.

**Tableau 12:** Activité antioxydante(DPPH) *in vitro* de l'extrait d'AML

Extrait/ standard	IC <sub>50</sub> DPPH (µg/ml)
Acide ascorbique	3,1±0,116
EHEFAM	118±25,08

Les résultats présentés dans le tableau 12 ci-dessus montrent que l'EHEAM possède une activité anti radicalaire avec un IC<sub>50</sub> de l'ordre de 118 µg/ml. En comparaison avec l'antioxydant standard (l'Acide ascorbique) qui démontre un IC<sub>50</sub>= 3,1 µg/ml.

Nga et al., (2018) ont démontré *in vitro* que l'extrait hydroéthanolique des feuilles d'*Annona muricata*. L est un très bon scavenger du radical DPPH.

De plus, une autre étude fournie par Qorina et ses collègues en 2019 démontre que les feuilles d'AML extrait par l'éthanol possèdent une activité antioxydante (IC<sub>50</sub>=35,51 µg/ml) inférieure à celle de notre extrait, l'extrait acétate d'éthyle possède une activité antioxydante (IC<sub>50</sub>=435 ± 36 µg/ml) plus élevé.

Il a été démontré que les molécules antioxydantes telles que l'acide ascorbique, tocophérol, flavonoïdes et les tanins réduisent et décolorent le DPPH en raison de leur capacité à céder l'hydrogène (Bougandoura et Bendimerad, 2012). Les polyphénols participent aussi à la génération de certains antioxydants tels que la vitamine E. Ils sont également capables de piéger les radicaux libres (Doukani et al., 2014). Les polyphénols, les flavonoïdes et les tannins contenus dans nos extraits sont de ce fait responsables de l'activité antioxydante.

L'activité antioxydante des polyphénols dépend généralement de leurs structures chimiques, du nombre et de la distribution des groupements hydroxyles (Popovici *et al.*, 2009). Ils peuvent piéger et neutraliser les radicaux libres, inhiber les enzymes responsables de la formation des radicaux libres et être des chélateurs de certains ions métalliques (Dugas *et al.*, 2000). Les polyphénols qui contiennent le noyau catéchol dans leur structure présentent un pouvoir réducteur du fer élevé, cela est due à la participation des groupements OH liés au noyau catéchol (Degraft-Johnson *et al.*, 2007). Les polyphénols contenus dans notre extrait sont probablement responsables de l'activité antioxydante.

#### V.1.5. Evaluation de l'activité antibactérienne des extraits (EHEFAM et EHMHFPL)

La sensibilité des bactéries aux extraits est déterminée selon le diamètre du Halo d'inhibition par la méthode de diffusion sur gélose M.H. nous a permis de mettre en évidence le pouvoir antimicrobien de l'EHEFAM et l'EHEMHFPL vis-à-vis des 2 souches de micro-organismes utilisées. Les résultats montrent que les deux extraits se sont avérés plus ou moins actifs contre les souches étudiées.

La zone d'inhibition (tableau 13, figures 20, 21, 22) augmente largement avec l'augmentation de la concentration des extraits.

**Tableau 13:** Activités antibactériennes des extraits l'EHEFAM et l'EMHFPL

		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29523
Extraits	C (µg/ml)	Diamètre ZI (mm)	Diamètre ZI (mm)
EHEFAM	50	Négatif	Négatif
	100	Négatif	11.5 ± 0.577
	150	13.5 ± 1.73	14.5 ± 0.577
	200	15 ± 1.154	16
EHMHFPL	50	11.5 ± 0.577	6.5 ± .577
	100	13.5 ± 0.577	14.5 ± 0.577
	150	14.5 ± 0.577	13.5 ± 0.577
	200	17.5 ± 0.577	17.5 ± 0.577
Contrôle (Amoxicilline)	10	Négatif	Négatif





A

B

**Figure 20 :** L'activité antibactérienne d'EHEFAM sur les bactéries (A: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, B: *Staphylococcus aureus* ATCC 29523 (photographie originale)).



A

B

**Figure 21 :** L'activité antibactérienne d' l'EHMHFPL sur les bactéries (A: *Staphylococcus aureus* ATCC 29523, B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (photographie originale)).



A

B

C

**Figure 22 :** L'activité antibactérienne de l'Amoxicilline sur les bactéries (A: *Staphylococcus aureus* ATCC 29523, B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (photographie originale)).



D'après les résultats présentés dans le tableau 13:

Les souches bactériennes testées ont présenté des différents degrés de sensibilité pour toutes les dilutions préparées.

Les diamètres des zones d'inhibition enregistrés varient entre 0 et 19 mm pour EHEAM. Avec la concentration 200mg/ml d'AML, *Streptococcus aureus* possède la valeur de sensibilités (16 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (15mm). A la concentration de 50mg/ml d'EHEFAM, les germes pathogènes étudiés (*Streptococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) sont résistants avec absence de zone d'inhibition.

On remarque que l'extrait d'huile fixe de fruits de *Pistacia lentiscus* à la concentration de 200mg/ml, a une activité antimicrobienne importante sur toutes les souches bactériennes dont les zones d'inhibition sont de  $17.5 \pm 0.577$  mm dans le cas de *Streptococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Nos observations sont accord avec celles de Dhieb et al (2021), qui ont montré l'efficacité d'extrait d'huile *Pistacia lentiscus* sur l'inhibition de la croissance de *Pseudomonas*, *Candida*, *Staphylococcus* avec des zones d'inhibition 15mm, 13mm, 15mm, respectivement.

Une étude réalisée par (Beldi et al., 2020), montrent que l'extrait d'huile de lentisque n'on montre aucun effet inhibiteur sur les souches bactériennes testées (aucune inhibition des zones a été observées autour des puits).

Olugbuyiro et ces collègues sont montrent que les feuilles d'*Annona muricata* (extrait hydrométhanolique, Éthyle acétate, Aqueux) ont des effets antimicrobiens remarquable sur *Staphylococcus aureus* avec des zones d'inhibition 30 mm, 42mm, et 22 mm respectivement et sur *Pseudomonas aeruginosa* avec des zones d'inhibition 24 mm, 34 mm, et 22 mm respectivement. Et sur *Candida* avec des zones d'inhibition 22 mm, 28 mm, et 20 mm respectivement à 20 mg/ml

L'activité antimicrobienne observée de l'extrait hydroéthanolique d'*Annona muricata* et l'extrait hydrométhanolique d'huile fixe de *Pistacia lentiscus* peut être attribuée à la composition chimique de ces plantes. En effet, dans la première partie de notre travail nous avons mis en évidence la richesse de ces plantes en polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins.

En effet, L'activité antimicrobienne dépend à la fois de la présence des composés phénoliques, et aussi de la présence de divers métabolites secondaires (Falleh et al., 2008).

(Brantner et al., 1996) ont montrés que les composés phénoliques et les flavonoïdes à une certaine concentration peuvent inhiber la croissance des microorganismes. Il est confirmé que les flavonoïdes à caractère lipophile peuvent détruire les membranes microbiennes en augmentant la fluidité des lipides membranaires, ainsi que le nombre des groupements hydroxyles présents sur le noyau aromatique des composés phénoliques peuvent entrainer la toxicité des microorganismes (Cowan, 1999). Il a été démontré que les tannins ont un pouvoir bactériostatiques ou bactéricides à l'égard de *Staphylococcus aureus* (Fogliani et al., 2005).

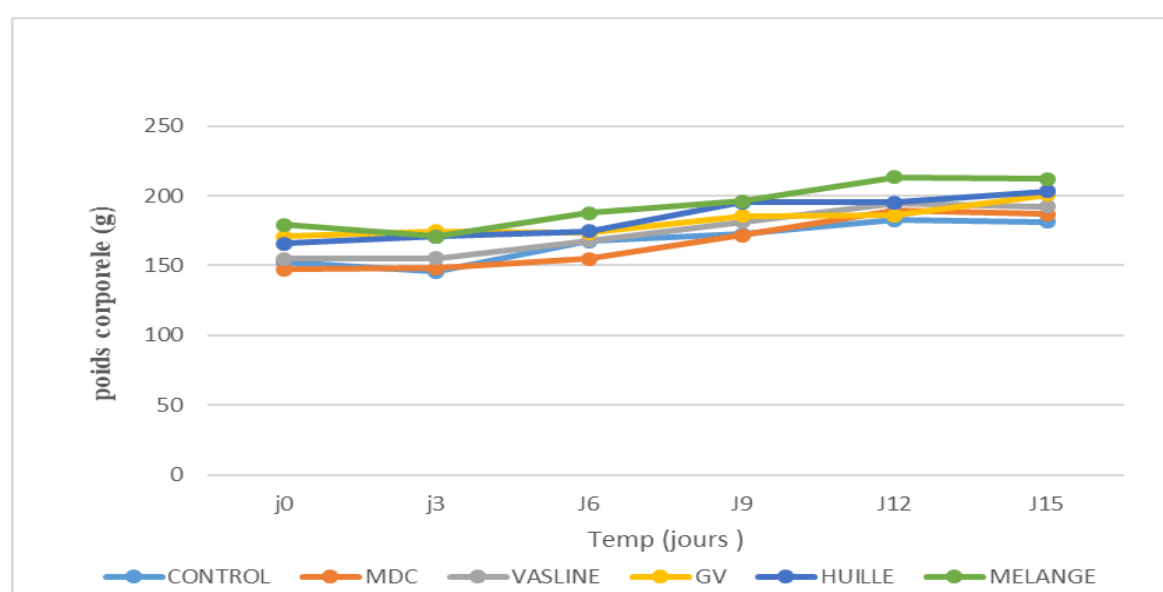
Les polyphénols, les flavonoïdes et les tannins contenus dans nos extraits (EHEFAML et EHMHFPL) sont probablement responsables de l'activité antibactériennes.

## V.2. Etude *in vivo* de l'effet cicatrisant de l'EHEAML et HFPL seuls ou associés chez les rats wistar albinos

La présente étude expérimentale a été réalisée sur l'effet cicatrisant de deux produits naturels à savoir l'extrait hydroéthanolique d'*Annona muricata*L, et l'huile fixe de fruits de *Pistacia lentiscus* L. en traitement topique dans un modèle animal de plaies par excision de la peau dorsale chez les rats wistar albinos pendant 15 jours.

### V.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

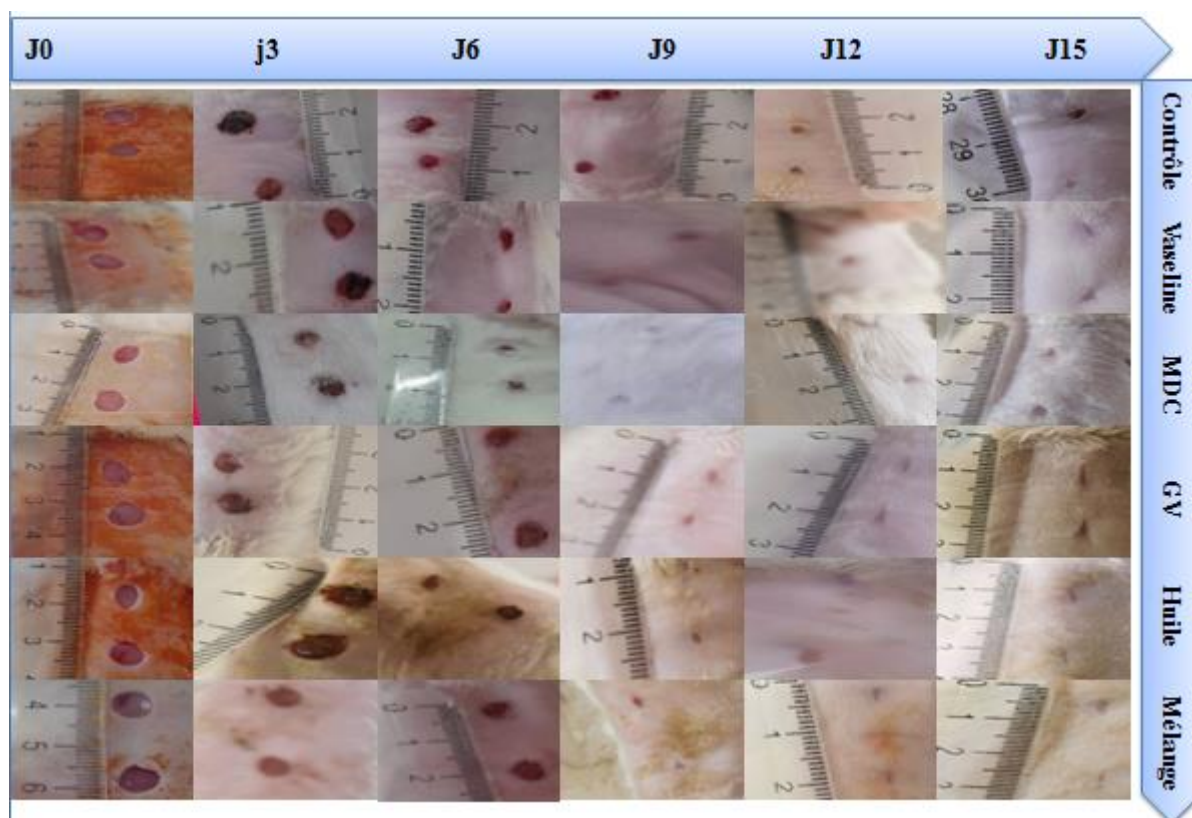
La figure 23 représente l'évolution pondérale (g) des rats des différents lots en fonction du temps (jours) pendant toute la période expérimentale (J0 à J15).

Les valeurs des poids corporels augmentent légèrement et régulièrement au cours du traitement : au début de l'expérimentation (J0), les poids des rats des différents lots étaient compris entre  $147.34 \pm 15,21$ g et  $179,32 \pm 14,95$ g à  $181.36 \pm 6,49$ g et  $212 \pm 18,27$ g au 15<sup>ème</sup> jour.

Au cours des trois premiers jours d'induction des plaies, les résultats montrent une augmentation légère du poids corporel des rats des deux lots: traités par les pommades préparées dans la vaseline d'extrait de Graviola (5%p/p) et d'huile de lentisque (5%p/p) avec une stabilité chez les autres lots.

### V.2.2. Effets des différents traitements sur la cicatrisation de la plaie dorsale cutanée chez les rats wistar albinos.

La figure 24 représente les photos de région dorsale où apparaît la plaie de l'excision, deux plaies sont réalisées par ratte.



**Figure 24 :** Aspects des plaies des lots : Contrôle, Vaseline, Madécassol<sup>®</sup>, l'HFPL et EHEAML seuls ou combinés à J0, J3, J6, J9, J12 et J15.

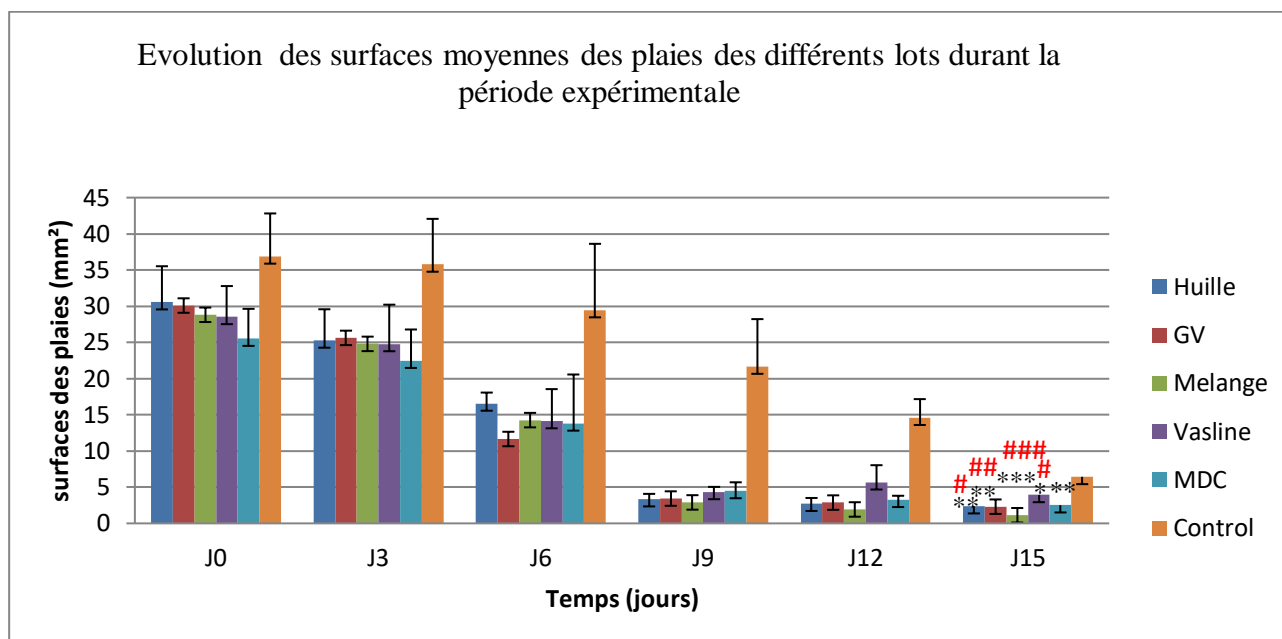
D'après la figure 24 on observe que toutes les plaies par excision ont enregistré une réduction progressive de leur surface au cours du temps. A noter que les rats des groupes traités ont montré une meilleure évolution de la cicatrisation de leurs plaies par rapport au lot non traité. On a observé aussi que les excisions traitées par les produits naturels (*Pistacia lentiscus* et *Annona muricata* ou leur mélange) ont cicatrisé plus rapidement que celles traitées par Madécassol<sup>®</sup> et Vaseline.

Les surfaces des plaies mesurées à l'aide du logiciel image J sont données dans la figure 21 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):

$$\%R\u00e9traction = (Taille\ de\ la\ plaie\ initiale\ J0 - Taille\ de\ la\ plaie\ finale\ Jn) \times 100 / Taille\ de\ la\ plaie\ initiale\ J0$$

La figure 25 ci-dessous repr\u00e9sente l'\u00e9volution des surfaces moyennes des plaies des diff\u00e9rents lots durant la p\u00e9riode exp\u00e9rimentale.



**Figure25:** \u00c9volution des surfaces moyennes des plaies des diff\u00e9rents lots durant la p\u00e9riode exp\u00e9rimentale.

*Les r\u00e9sultats sont exprim\u00e9s en moyenne \u00b1 \u00e9cart type. Test T de Student :*

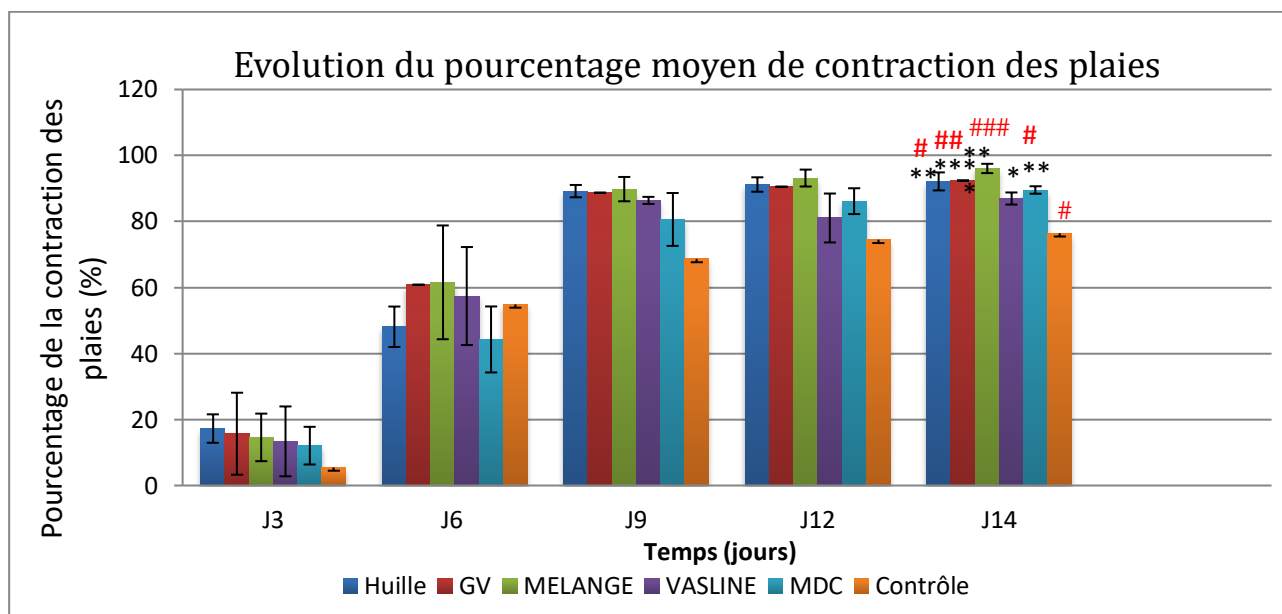
*-comparaison par rapport au contr\u00f4le : \* : significative, \*\* : hautement significatif, \*\*\* : tr\u00e8s hautement significatif.*

*-comparaison par rapport au groupe Mad\u00e9cassol : # : Significatif##, : hautement significatif,###: tr\u00e8s hautement significatif.*

Les surfaces des plaies \u00e9voluent de la m\u00eame mani\u00e8re dans tous les lots c'est \u2013\u00e0-dire que nous avons observ\u00e9 une diminution constante des surfaces plaies au cours du temps (J0-J15) jusqu'\u00e0 fermeture des plaies.

La surface des plaies, chez les rats trait\u00e9s par les pr\u00e9parations aux produits naturels a montr\u00e9 une diminution des deux plaies, chez ces animaux \u00e0 J15 de mani\u00e8re hautement significative plus marqu\u00e9e chez le lot trait\u00e9 par GV+HFPL (p<0,001). Et ce compar\u00e9s au contr\u00f4le n\u00e9gatif.

La comparaison des diff\u00e9rents lots au lot trait\u00e9 par produit de r\u00e9f\u00e9rence Mad\u00e9cassol \u00e0 J15 a montr\u00e9 une diff\u00e9rence de diminution de surface des plaies, l'action du Mad\u00e9cassol dont l'effet est proche du contr\u00f4le. En effet, compar\u00e9 au groupe qui re\u00e7oit le Mad\u00e9cassol, \u00e0 J15 les rats trait\u00e9s par GV ou GV+HFPL pr\u00e9sentent une diminution tr\u00e8s hautement significative (p<0,001), chez les rats recevant le traitement HFPL a induit une diminution hautement significative (P<0,05).



**Figure26** :Évolution du pourcentage moyen de contraction des plaies.

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

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

*-comparaison par rapport au groupe Madécassol: # : Significatif##, : hautement significatif,###: très hautement significatif.*

Le pourcentage de la réduction des plaies, chez les rats traités par les préparations aux produits naturels a montré une réduction de la surface des deux plaies, chez ces animaux à J15 de manière hautement significative plus marquée chez le lot traité par GV+HFPL ( $p < 0,001$ ). Et ce comparés au contrôle négatif.

La comparaison des différents lots au lot traité par produit de référence Madécassol à J15 a montré une différence de réduction des plaies suggérant que le mécanisme de la cicatrisation n'est pas impliqué dans l'action du Madécassol dont l'effet est proche du contrôle. En effet, comparé au groupe qui reçoit le Madécassol, à J15 les rats traités par GV+HFPL présentent une diminution très hautement significative ( $p < 0,001$ ), chez les rats recevant le traitement GV a induit une diminution hautement significative ( $P < 0,05$ ).

Une étude a été réalisée par Moghadamtousi et al.(2015) montre qu'au jour 5 des traitements, chaque groupe (contrôle positive, véhicule, EEAM 5%, EEAML 10%) ont révélé différents niveaux de contraction de la plaie, mais le gel intrasite et l'EEAML (uniquement à une concentration de 10 %) ont entraîné une réduction significative de la surface de la plaie, par rapport au véhicule témoin. Après 10 jours de traitements topiques avec EEAML (5 % et 10 %) et gel intrasite, les trois groupes ont montré une élévation significative de la contraction de la plaie, par rapport au témoin véhicule. Administration de L'EEAML (5 % et 10 %) et le gel intrasite après 15 jours ont provoqué respectivement 69 %, 77 % et 81 % de fermeture de la plaie.

Khedir et ces collègues (2017) ont utilisé la zone de brûlure comme indice de cicatrisation au huitième jour de la période expérimentale pour évaluer le potentiel cicatrisant de l'HFPL et de la crème de référence. Le groupe traité par HFPL a présenté une meilleure performance que les groupes de référence et de contrôle en ce qui concerne la diminution de la surface de la plaie tout au long du

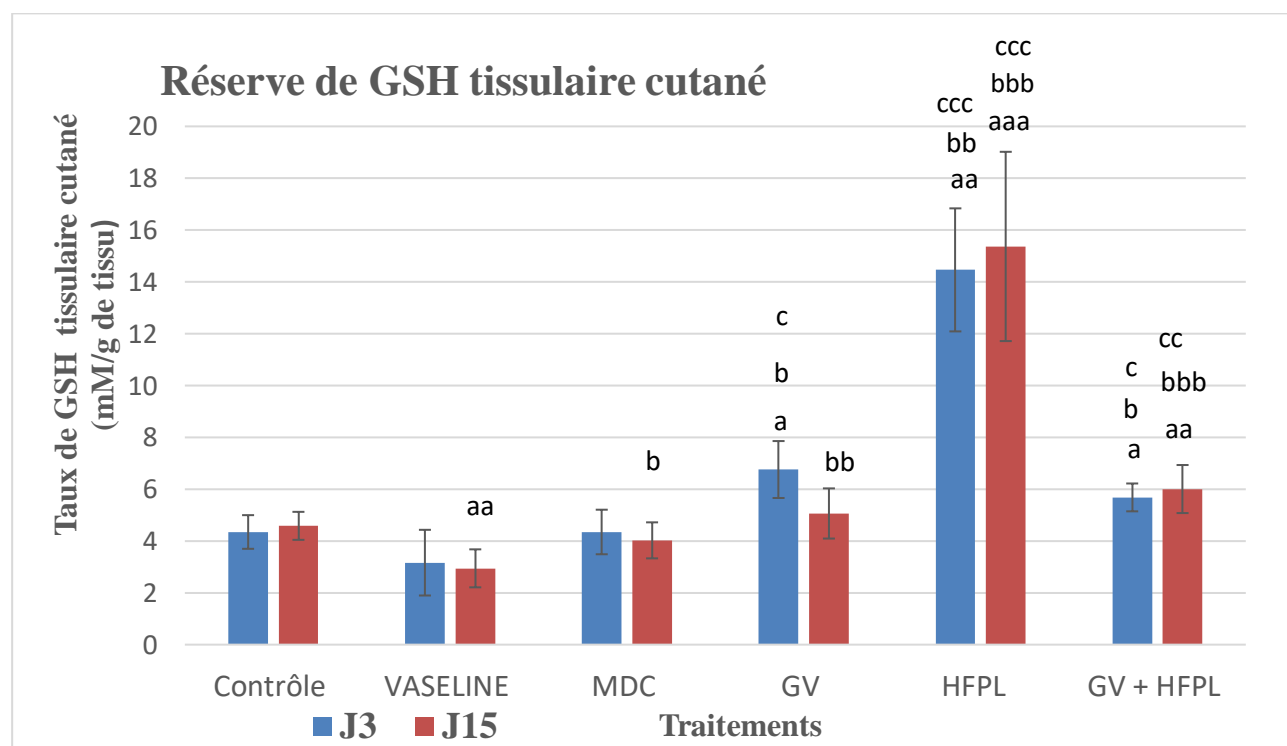
processus de cicatrisation. En ce qui concerne les groupes d'huiles traitées, des effets cicatrisants significatifs ont été observés à partir du jour 3 par rapport aux autres groupes. Au jour 8 de l'expérience, le groupe traité par HFPL a révélé un effet cicatrisant notable (0,00 cm) par rapport aux groupes de contrôle et de référence qui présentaient encore une plaie ouverte (1,49 et 0,85 cm<sup>2</sup>), respectivement. À la fin de l'expérience, les plaies du groupe témoin sont restées ouvertes. Cependant, les blessures de deux des six rats traités avec le médicament de référence ont cicatrisé. La contraction de la plaie était de 100 ; 61,36 et 32,27 % pour les groupes HFPL, de référence et témoin respectivement.

### V.2.3. Evaluation de l'effet préventif de l'huile fixe de fruit de *Pistacia lentiscus* L et l'extrait hydroéthanolique d'*Annona muricata*:

L'activité antioxydante de l'HFPL et l'EHEAML seuls ou en association ont été mises en évidence chez des rats Wistar albinos, elle est estimée par la mesure des marqueurs du stress oxydatif non enzymatiques et par la mesure du glutathion (GSH) et Milonedialdéhyde (MDA) dans le tissu de la plaie dorsale cutanée.

#### V.2.3.1. Variation du taux de GSH tissulaire de la plaie dorsale cutanée

Les résultats de l'effet préventif des différents traitements sur le taux de GSH tissulaire de la peau sont représentés dans la figure 27 ci-dessous :



**Figure 27** : Variation du taux de GSH du tissu de la plaie cutanée.

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

- comparaison par rapport au contrôle: a: significative, aa: hautement significatif, aaa: très hautement significatif.
- comparaison par rapport au groupe vaseline: b: Significatif, bb: hautement significatif, bbb: très hautement significatif.
- comparaison par rapport au groupe Madécassol: c : Significatif, cc: hautement significatif, ccc: très hautement significatif.



Le GSH est un tripeptide qui constitue la première défense contre le stress, cet thiol non enzymatique et donc considéré comme un composé essentiel au maintien de l'intégrité cellulaire, en raison de ses propriétés réductrices et de sa participation active au métabolisme cellulaire, y compris la protection des cellules contre les ERO, la désintoxication des composés exogènes et transport d'acides aminés. Beaucoup de pathologies sont associées à la diminution de la concentration intracellulaire en GSH (Emre et al., 2007 ; Gasmi et al., 2016).

Dans la présente étude le taux de GSH tissulaire cutané a été évalué chez les animaux traités par voie topique en utilisant les différentes préparations à base d'extraits de Graviola ou d'HFPL.

Le profile antioxydant tissulaire chez les rats traités par les préparations aux produits naturels a montré une augmentation de la réserve en GSH chez ces animaux à J3 et J15 de manière significative plus marquée chez le lot traité par l'HFPL ( $p < 0,001$ ). Et ce comparés au contrôle négatif, à la référence et au traitement par le véhicule.

La comparaison des différents lots au lot traité par produit de référence Madécassol à J3 ou à J15 a montré une différence notable de réserve en GSH suggérant que le mécanisme antioxydant non enzymatique n'est pas impliqué dans l'action du Madécassol dont l'effet est proche du contrôle ou du véhicule. En effet, comparé au groupe qui reçoit le Madécassol, à J3 les rats traités par GV ou GV+HFPL présentent une augmentation significative ( $p < 0,05$ ), à J15 chez les rats recevant le traitement HFPL a induit une augmentation très hautement significative ( $P < 0,001$ ).

Des études antérieures ont démontré le potentiel antioxydant des feuilles de graviola chez le rat diabétique grâce à l'amélioration du niveau de GSH et de l'activité de la SOD (Alsenosy et al., 2019).

Une étude réalisée par Adewole et al. (2008), a montré que le groupe des souris qui reçoivent le traitement à base de l'extrait aqueux d'*Annona muricata* provoquait une défense antioxydante, exprimée par une augmentation de la réserve cellulaire en GSH.

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 antioxydants (Gardés *et al.*, 2003 ; Favier, 2006).

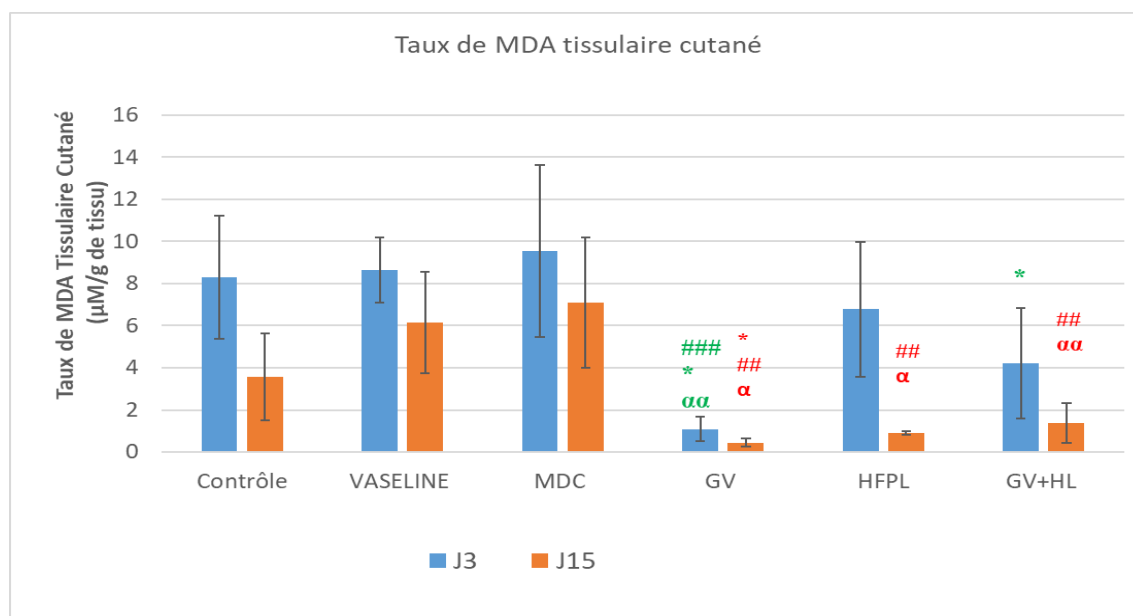
Une étude montre que l'administration de la naringénine (un flavonoïde) a amélioré les activités des antioxydantes comme le taux de GSH par piégeage des ERO *in vivo*. Les polyphénols ont été longtemps considérés comme des agents chimio-prévenants avec de fortes activités antioxydantes (Lee et al., 2003). Et forment les composés antioxydants polyphénoliques alimentaires (naturels) qui peuvent avoir des avantages potentiels dans la santé et la gestion des maladies.

L'effet protecteur de l'huile fixe des fruits de *Pistacia lentiscus* et de l'extrait hydroéthanolique d'*Annona muricata* est dû au contenu en antioxydants notamment les polyphénols et les flavonoïdes, Ces composés sont riches en groupes hydroxyle. Ce dernier étant capable de stabiliser les ERO en réagissant avec les radicaux réactifs. Nos recherches ont montré que ces extraits naturels sont riches en antioxydants tels que les flavonoïdes et polyphénols ce qui agit directement sur le tissu en induisant une augmentation du GSH tissulaire.



### V.2.3.2. Effets des différents traitements sur le taux du MDA tissulaire de la plaie cutanée

Les résultats de l'effet préventif des différents traitements sur le taux du MDA tissulaire marqueur de la peroxydation lipidique du tissu de la plaie cutanée, sont représentés dans la figure 28ci-dessous :



**Figure 28:** Taux du MDA 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 significatif, \*\*\*: très hautement significatif.
- comparaison par rapport au groupe vaseline : # Significatif, ##: hautement significatif, ###: très hautement significatif.
- comparaison par rapport au groupe Madécassol,  $\alpha$  : Significatif,  $\alpha\alpha$ : hautement significatif,  $\alpha\alpha\alpha$ : très hautement significatif

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). Le taux du MDA est proportionnel aux niveaux de la peroxydation lipidique, c'est pour cela il est considéré comme un bon indice qui reflète les niveaux de la peroxydation lipidique dans les organes (Emreet *et al.*, 2007).

Une action antioxydante immédiate a été relevée chez le lot (GV) réduisant ainsi la peroxydation lipidique au site de la plaie. Par contre à J15 nous avons observé une diminution notable et significative ( $p < 0,001$ ) du MDA chez les animaux recevant les produits naturels seuls ou associés comparés aux différents contrôles (négatif, véhicule et référence). L'action antioxydante des substances naturelles prouvée par l'étude *in vitro* a été confirmée dans le cas physiopathologique de la plaie cutanée.

D'après nos résultats, par rapport au groupe qui reçoit le traitement au Madécassol, A J3 les rats traités par GV présentaient une diminution hautement significative du taux de MDA. De même, A J15 les rats ayant reçu le traitement GV ou HFPL seuls présentaient une diminution significative de ce taux, et un meilleur effet par l'association GV+ HFPL a montré une diminution hautement significative de la peroxydation lipidique.

Le processus de cicatrisation s'accompagne de l'ischémie au niveau de la peau, ce qui favorise la génération d'espèces réactives de l'oxygène par les leucocytes activés dans le site tissulaire. La production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et le stress oxydatif au site de la plaie est connu pour provoquer une peroxydation lipidique dans le tissu concerné (Gopinath et al., 2004). La peroxydation lipidique des organites et membranes cellulaires, étant l'un des effets destructeurs des radicaux oxygénés, ce qui est responsable du défaut des cellules endothéliales, du métabolisme des fibroblastes et du collagène ainsi que la perméabilité capillaire des kératinocytes. De plus, la peroxydation lipidique importante au niveau du tissu de la plaie peut avoir été un facteur contributif à l'altération de l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et par la suite une déficience du processus de cicatrisation (Altavilla et al., 2006). En tant que principal produit d'oxydation des acides gras polyinsaturés peroxydés, le MDA est un biomarqueur critique pour la peroxydation des lipides.

L'évaluation du taux tissulaire du MDA a relevé une augmentation à J3 dans pratiquement tous les lots sauf celui traité par GV ce qui est relatif à la plaie par excision effectuée sur la peau dorsale des rats à cette étape (J3) une inflammation caractérise le tissu. De plus, la libération des radicaux libres dérivés de l'oxygène attire plus de leucocytes et amplifie les dommages oxydatifs dans la plaie cutanée (Bickers et Athar, 2006) créant ainsi un œdème localisé au niveau de la plaie lui conférant un volume additionnel contribuant à l'augmentation transitoire de la surface de la plaie.

Les résultats d'une étude indiquant que les niveaux de MDA chez les rats traités localement avec de l'EEAML (5 % et 10 %) et du gel intrasite ont révélé une réduction significative par rapport au groupe témoin du véhicule. Ce résultat suggère fortement que le traitement EEAML aux deux doses a nettement atténué la peroxydation lipidique au niveau de la plaie des rats (Moghadamtousi et al., 2015)

Les résultats d'une étude ayant porté sur l'activité antioxydante de l'huile des fruits de lentisque HFPL et l'inflocine (produit anti-inflammatoire de référence) a conduit à des augmentations significatives ( $p \leq 0,05$ ) dans les activités enzymatiques de CAT, SOD et GPX et une diminution significative du niveau de MDA et des produits de protéines oxydés chez les animaux du groupe traité par le carraghénane (Khedir et al., 2016).

Une étude réalisée par Khedir et al (2016) ayant pour objectif d'évaluer la peroxydation lipidique dermique, a révélé que l'induction de l'inflammation avec la carraghénine a induit une augmentation très significative du niveau de MDA dermique avec des pourcentages de 98,17 % ( $p \leq 0,001$ ) par rapport au groupe témoin négatif (sans inflammation ni traitement). Cependant, il a été noté que le traitement par HFPL et Inflocine diminuait significativement ( $p < 0,01$ ) le niveau de peroxydation lipidique de 18,18 % et 12,08 %, respectivement, par rapport au groupe traité par la carraghénine. Chez les rats traités par HFPL (Carr + HFPL), une diminution significative a été notée du niveau de peroxydation lipidique de (5,17 %) par rapport au groupe de référence (Carr + Inf) ( $p \leq 0,01$ ). Selon ces résultats, l'induction de l'inflammation par la carraghénane a entraîné une amplification significative ( $p \leq 0,05$ ) des taux de MDA au niveau du tissu enflammé. En effet,

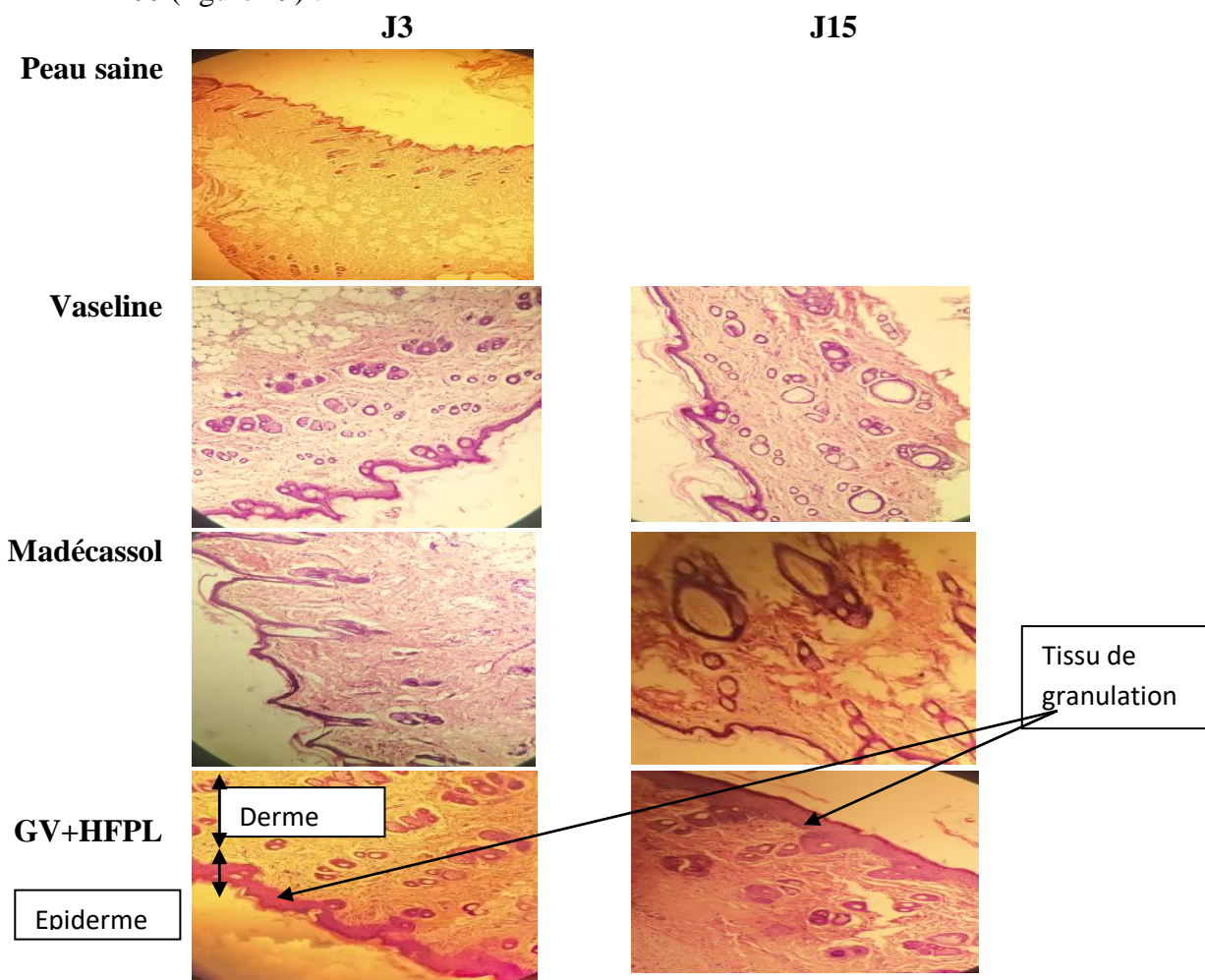
l'augmentation des taux de MDA reflète la production excessive de radicaux libres qui induit une augmentation des biomarqueurs du stress oxydatif. En revanche, après 5 heures, une diminution significative ( $p \leq 0,05$ ) du taux de peroxydation lipidique tissulaire a été observée chez les rats traités avec le HFPL et le produit de référence (Inflocine) qui a été couplée à la réduction de taille de l'œdème.

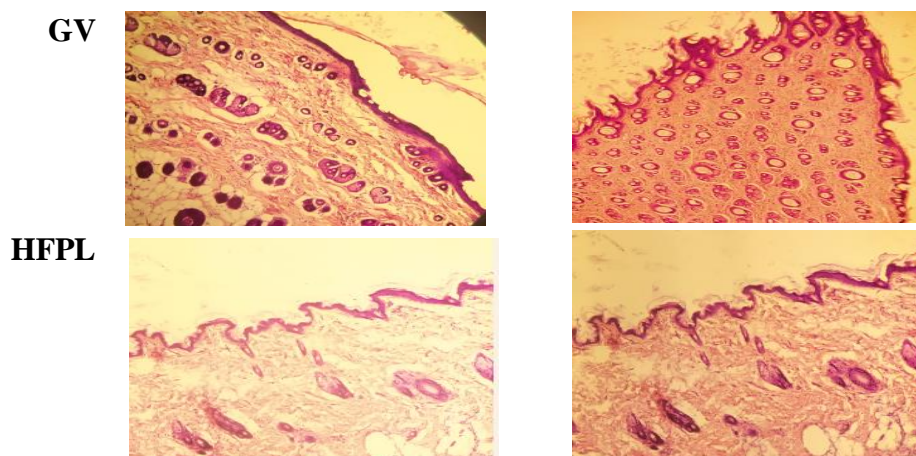
L'huile de *Pistacia lentiscus* provoque la diminution du stress oxydatif induit par les LPS, grâce à sa richesse en acides gras tels que l'acide oléique et l'acide linoléique, en polyphénols et en flavonoïdes, qui jouent un rôle protecteur en diminuant la peroxydation lipidique. Il a été constaté que l'huile de *P. lentiscus* contient un antioxydant principal, la vitamine E qui diminue le stress oxydatif et la peroxydation des membranes, en brisant la chaîne lipophile présente dans les membranes des cellules (Ammari *et al.*, 2018).

**V.2.4. Etude histologique du tissu de la plaie cutanée**

Après excision des tissus cutanés des plaies à J3 et J15, les tissus sont soumis à une étude histologique conformément à la méthode standard utilisée pour la réalisation d'une coupe histologique.

Les résultats sont montrés dans les microphotographies de coupes de la peau de la plaie observées à l'agrandissement x100 (figure 29) :





**Figure 29 :** Comparaison des coupes histologiques des différents lots

Les coupes histologiques de la peau d'animaux traités par des plantes antioxydantes (HFPL, GV ou GV+HFPL) peuvent révéler des différences significatives par rapport à celles d'animaux non traités (contrôle) ou traités avec le véhicule (Vaseline) et cicatrisant de référence (Madécassol).

Sur le plan tissulaire, en considérant l'activité cicatrisante prometteuse des extraits entrant dans la composition de la pommade, dans cette étude, le modèle de plaie par excision a été appliqué pour étudier macroscopiquement et histologiquement le potentiel de cicatrisation de l'EHEFAML et HFPL ainsi que leur combinaison chez les rats wistar albinos.

Dans la présente étude, nous avons démontré que l'administration topique de préparations à base d'EHEFAML et de HFPL a notablement accéléré le processus de cicatrisation chez le rat. On distingue un nouvel épiderme fin formé dans les plaies traitées par EHEFAML combiné à l'HFPL. Ce qui fournit une protection aux blessures en recouvrant toute la surface de la plaie. Par ailleurs, la couche d'épiderme des plaies de rats traités à l'EHEFAML était plus épaisse que les plaies du groupe témoin positif. Cependant, les blessures du groupe de contrôle du véhicule étaient justes à la phase précoce de l'épithélialisation. L'observation microscopique des tissus de rats traités par l'EHEFAML a suscité une organisation bien avancée du tissu de granulation et la formation continue de nouveaux vaisseaux sanguins qui étaient comparables au groupe témoin positif (véhicule). Les analyses histologiques des rats ont démontré que le traitement de la zone de la plaie avec le mélange des deux plantes a considérablement accéléré la régénération du tissu d'origine.

Les résultats d'une étude fournie par Khedir et ses collègues (2017) démontrent que huit jours après l'induction de la brûlure, les biopsies des zones brûlées évaluées histologiquement ont montré une persistance d'une lésion inflammatoire avec nécrose de l'épiderme chez les animaux non traités. Le derme a révélé la présence d'un œdème et d'une hyperhémie prononcée des vaisseaux sanguins capillaires associés à une infiltration des cellules inflammatoires, dans le tissu sous-jacent. Contrairement au traitement de référence qui a induit une régénération épithéliale complète manifestée à travers un tissu sclérotique rétracté épais avec persistance d'une inflammation intra-dermique. Le traitement à l'HFPL a montré une cicatrisation tissulaire complète avec régénération

épithéliale et un derme bien organisé associé à quelques cellules inflammatoires, également remarqué, un tissu conjonctif caractérisé par une bonne production de collagène.

Une étude histopathologique des tissus de la plaie réalisée par Moghadamtousi et al., en 2015, montre que les plaies traitées avec l'EEAM présentaient une génération organisée de fibres de collagène avec un nombre réduit de cellules inflammatoires. Les résultats d'étude ont démontré que l'administration topique d'EEAM accélérât sensiblement le processus de cicatrisation des plaies chez le rat. Un nouvel épiderme mince s'est formé dans les plaies traitées par l'EEAM (5 % et 10 %) qui a assuré la protection des plaies contre d'autres blessures en couvrant toute la zone de la plaie. La couche d'épiderme des plaies des rats traités par EEAM (5 % et 10 %) était plus épaisse que celle des plaies du groupe témoin positif. Cependant, les blessures du groupe témoin du véhicule n'en étaient qu'à la première phase d'épithélialisation. Les coupes de tissus de rats traités par EEAM (5 % et 10 %) ont provoqué une organisation bien avancée du tissu de granulation et la formation continue de nouveaux vaisseaux sanguins comparables au groupe témoin positif. Les coupes de tissus des plaies traitées par EEAM (5 % et 10 %) ont révélé une accumulation bien organisée de fibres de collagène avec moins de cellules inflammatoires par rapport au groupe témoin du véhicule. Les analyses histologiques des rats ont démontré que le traitement de la zone de la plaie avec l'extrait d'EEAM aux deux doses accélérât nettement la régénération tissulaire d'origine.

Une autre étude rapportée par Chowdhury et al. (2021) a montré que les traitements aux polyphénols augmentaient les dépôts d'élastine et de collagène par les fibroblastes dermiques humains et peuvent améliorer les propriétés de la peau.

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). La présence des tanins qui activent la multiplication et régénération cellulaires ce qui contribue à augmenter la vitesse de cicatrisation (Iserin, 2001).







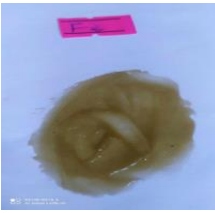




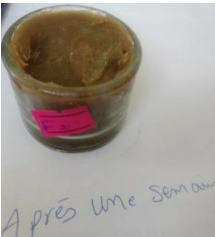

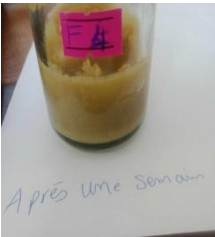
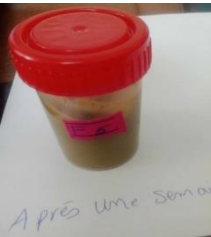
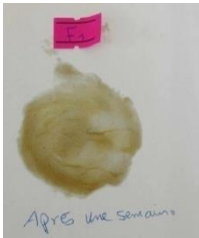

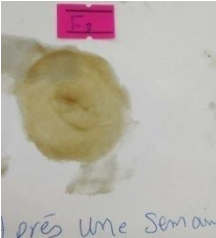
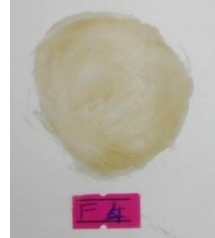
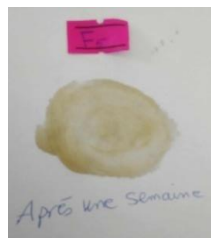
L'extrait des feuilles d'*Annona muricata.L* et Huile fixe de fruits de *Pistacia lentiscus L* sont riches en tanins et flavonoïdes, ce qui explique leur efficacité contre l'œdème. Les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui leur permettent de moduler le fonctionnement du système immunitaire (Chen et al., 2017). Ils sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (Mesa et al., 2017).

### **V.3. Résultats du contrôle de qualité des formulations topiques étudiées**

Plusieurs formulations ont été testées (1-5) dont la différence concerne la composition et les proportions des différents constituants naturels. Le tableau 14 regroupe les tests de contrôle de qualité des formulations préparées.



Tableau 14 : Paramètres de contrôle de qualité des différentes formulations.

Formules	F1	F2	F3	F4	F5
<b>Pommades Préparées (J0)</b>					
<b>Aspect de L'homogénéité (J0)</b>					
<b>Consistance</b>	Semi-solide	Semi-solide	Semi-solide	Semi-solide	Semi-solide
<b>Couleur</b>	Vert olive	Vert olive	Vert olive	Vert menthe	Vert menthe
<b>L'odeur</b>	Odeur d'huile essentielle de lavande	Odeur d'huile essentielle de lavande	Odeur de la plante (graviola)	Odeur d'huile essentielle de lavande	Odeur d'huile essentielle de lavande
<b>PH</b>	4,97	5,74	5,35	5,60	5,45
<b>Les pommades après une semaine</b>					
<b>Aspect de L'homogénéité (J7)</b>					
<b>Test cutané chez les lapins</b>	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative

Selon les photos présentées dans le Tableau 14, on déduit que toutes les pommades présentent des textures semi-solides avec une très bonne homogénéité. Citant, les formules F1, F2 et

F3 présentent une couleur Vert olive comparée à celle de la formule F4, F5 qui présente une couleur Vert menthe.

Du point de vue odeur, toutes les formules prennent l'odeur de lavande seulement F3a une odeur de la plante(Graviola).

Les pH des formulations obtenues sont pratiquement les mêmes (pH= 4.97 – 5.74). Ces valeurs sont proches du pH cutané (pH= 5,5). Donc les formulations à base des extraits sont compatibles avec l'usage cosmétique.

Les résultats obtenus montrent que les cinq formulations des pommades sont restées intactes après 1 semaine à température ambiante et avec conservateur naturel, mais la F3 a subi de légères modifications après 1 semaine de la préparation.

Les effets indésirables (allergie, irritation) sont nuls après 24 et 48 heures d'application ces pommades sur la peau des lapins.

#### V.4. Les résultats des questionnaires

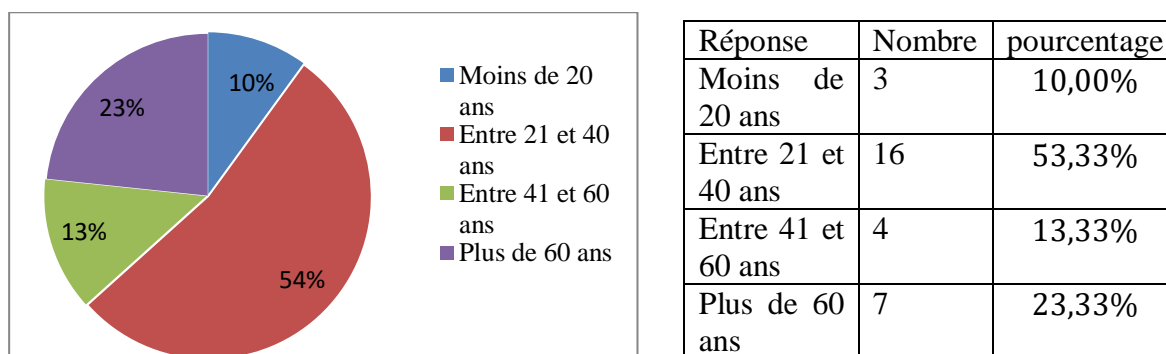
##### V.4.1.Questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cosmétique (nouvelle pommade)

D'après l'étude qui a été menée sur 30 personnes réparties dans trois communes (Chakfa, Taher et Jijel) de la wilaya de Jijel, les résultats que nous avons obtenus sont reportés dans les tableaux 15, 16,17,18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 et les figures 30, ,31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ci-dessous.

##### V.4.1.1.Données personnelles des patients

###### a). Répartition selon la tranche d'âge

La figure 30 et tableau 15 montrent la répartition selon la tranche d'âge.

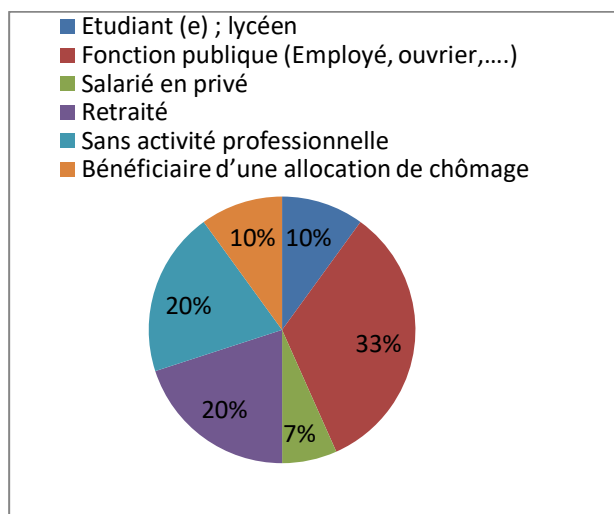


Le pourcentage le plus élevé est pour le groupe d'âge entre 21 et 40 ans, estimé à 54%, suivi par le groupe d'âge de plus de 60 ans à 23% puis le groupe entre 41 et 60 , et le pourcentage le plus faible était pour le groupe d'âge moins de 20 ans, estimé à 10%, et à travers cette lecture, nous concluons que la tranche d'âge de l'échantillon d'étude est de "21 à 40" suivie le groupe de plus de 60 , Parce que les jeunes sont ceux qui se soucient de la beauté (cacher les cicatrices) et sont plus susceptibles aux accidents du travail ou de la circulation, et les personnes âgées sont plus sensibles aux maladies de la peau telles que l'escarre.



**b). Répartition selon la catégorie socioprofessionnelle**

La figure 31 et tableau 16 montrent la répartition selon la catégorie socioprofessionnelle



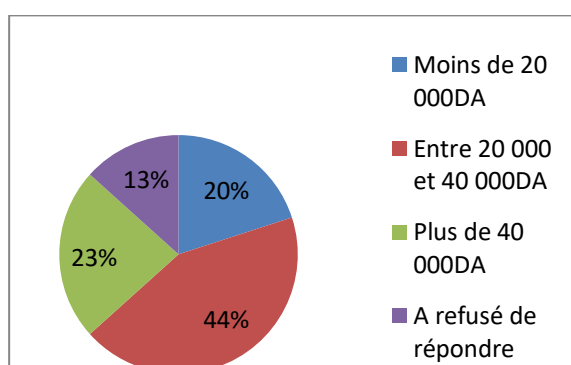
Réponse	Nombre	Pourcentage
Etudiant (e) ; lycéen	3	10,00%
Fonction publique (Employé, ouvrier,....)	10	33,33%
Salarié en privé	2	6,66%
Retraité	6	20%
Sans activité professionnelle	6	20%
Bénéficiaire d'une allocation de chômage	3	10,00%

En majorité, les interrogés sont des fonctionnaires (Employés, ouvriers,...) (33%), des Retraité (20%) et des Sans activité professionnelle (20%). Par contre, les autres catégories respectivement 10%, 10%, 7%, Ceci est dis au :

- Retraité : les personnes âgées sont les plus exposées aux maladies de la peau.
- Sans activité professionnelle : parce qu'ils pratiquent le travail indépendant, l'agriculture, la construction et le travail acharné, souffrent donc de diverses blessures cutanées.

**c). Répartition selon le salaire**

La figure 32 et tableau 17 montrent la répartition selon le salaire



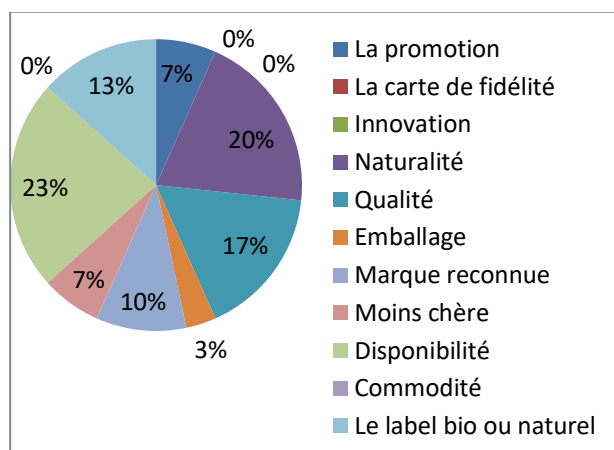
Réponse	Nombre	Pourcentage
Moins de 20 000DA	6	20,00%
Entre 20 000 et 40 000DA	13	43,33%
Plus de 40 000DA	7	23,33%
A refusé	4	13,33%

Le niveau de vie pour les l'échantillons d'étude est un revenu moyen avec un taux estimé à 44%, ce qui correspond à 13 individus de l'échantillon d'étude, tandis que le pourcentage de ceux qui jouissent d'un niveau de vie élevé est estimé à 23% sur 07 individus, suivi du plus petit pourcentage de ceux qui jouissent d'un faible niveau de vie, qui a été estimé à 13% sur 04 vocabulaire de l'échantillon de l'étude. Et nous en concluons que le pourcentage le plus élevé de la communauté étudiée a un revenu moyen, et cela est dû à la nature de la société algérienne, car la plupart d'entre eux sont issus de la classe moyenne.

V.4.1.2. Prise en charge des patients de la plaie cutanée

a). Répartition selon le critère le plus important dans un produit cicatrisant

La figure 33 et tableau 18 montrent la répartition selon le critère le plus important dans un produit cicatrisant

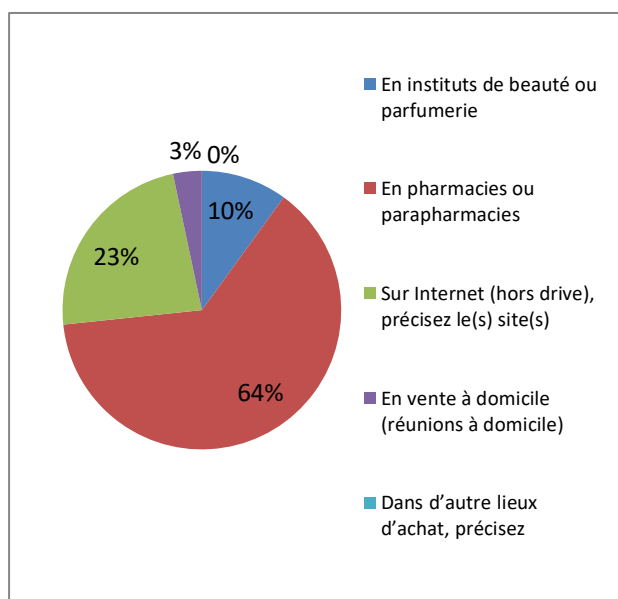


Réponse	Nombre	Pourcentage
La promotion	2	6,66%
La carte de fidélité	0	00%
Innovation	0	00%
Naturalité	6	20,00%
Qualité	5	16,66%
Emballage	1	3,33%
Marque reconnue	3	10,00%
Moins chère	2	6,66%
Disponibilité	7	23,33%
Commodité	0	00%
Le label bio ou naturel	4	13,33%

Le pourcentage le plus élevé concernant le critère le plus important dans un produit cicatrisant est la disponibilité, estimé à 23%, suivie par le groupe de personnes qui préfèrent le critère de naturalité à 20% puis, le groupe des personnes qui ont choisis la qualité à 17%.

- ✓ Disponibilité : afin d’être disponible partout et à tout moment en cas d’urgence et pour gagner du temps, des efforts.
- ✓ Naturalité : sans produit chimique et pour éviter les effets secondaires comme l’allergie et l’irritation.
- ✓ Qualité : pour une meilleure efficacité, favorise la cicatrisation des plaies cutanées et aide à réduire la cicatrice le plus rapidement possible.

b). Répartition selon l’achat des produits cicatrisants



La figure 34 et tableau 19 montrent la répartition selon l’achat des produits cicatrisants

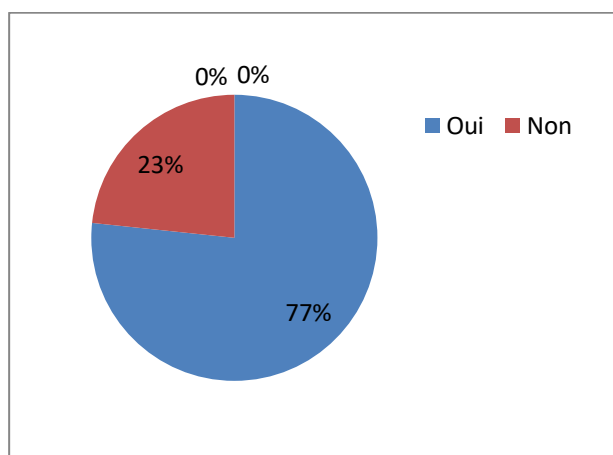
Réponse	Nombre	pourcentage
En instituts de beauté ou parfumerie	3	10,00%
En pharmacies ou parapharmacies	19	63,33%
Sur Internet	7	23,33%
En vente à domicile (réunions à domicile)	1	3,33%
Dans d’autres lieux d’achat	0	00%

Le pourcentage le plus élevé concernant l'achat des produits cosmétiques est en pharmacies ou parapharmacies, estimé à 64%, suivi par le groupe de personnes qui achètent sur Internet à 23% puis, les autres catégories respectivement 10%, 3%, 0%.

- En pharmacies ou parapharmacies : parce que la pharmacie est l'endroit idéal pour installer et fournir des médicaments pour les patients et. Avec la description de la méthode d'utilisation pour être efficace pour le chemin de satisfaction
- Sur Internet : Les conseillers en ligne et les revendeurs de médicaments ont facilité l'obtention de médicaments sur ordonnance en un rien de temps. L'achat des médicaments en ligne est devenu une aide précieuse pour les personnes handicapées et souffrant de douleurs chroniques. Une personne qui a besoin de médicaments qui ne sont pas disponibles dans la région peut les obtenir facilement avec l'aide de conseillers médicaux en ligne. Beaucoup de gens achètent des médicaments en ligne plutôt qu'en pharmacie en raison de leurs prix bon marché.

### c). Répartition selon la préférence des produits naturels

La figure 35 et tableau 20 montrent Répartition selon la préférence des produits naturels

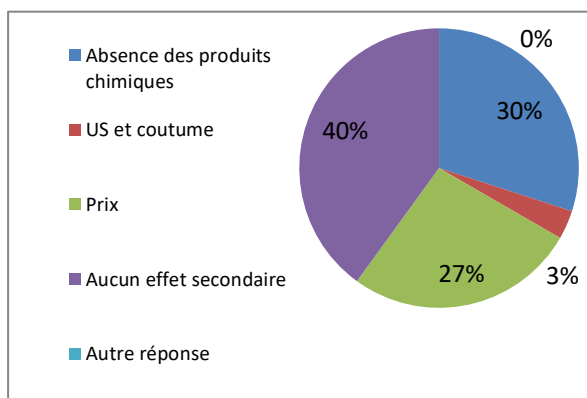


Réponse	Nombre	Pourcentage
Oui	<u>23</u>	76,66%
Non	<u>7</u>	23,34%

En majorité, les interrogés (77%) ont préféré des produits cicatrisants naturels parce qu'ils permettent de cicatriser plus vite et les ingrédients naturels contiennent davantage d'éléments essentiels pour la peau. Ils sont chargés de vitamines, d'antioxydants, d'oligoéléments, d'acides aminés et d'acides gras. Ces nutriments hydratent et protègent la peau alors que les produits chimiques corrosifs et irritants réagissent avec les composés biologiques de la peau ou de l'œil. Cela crée des lésions ou brûlures cutanées ou oculaires dont les conséquences peuvent être très graves.

**d).Répartition selon les critères qui encouragent le plus à acheter un produit cicatrisant naturel**

La figure 36 et tableau 21 montrent Répartition selon les critères qui encouragent le plus à acheter un produit cicatrisant naturel



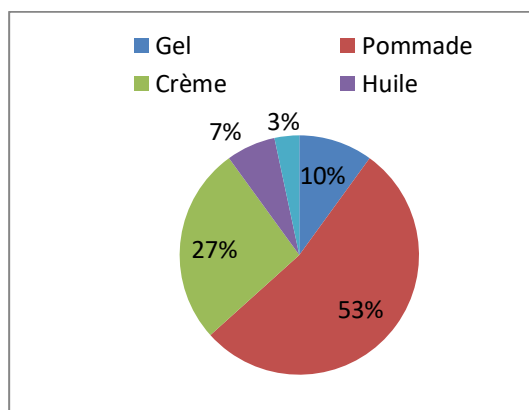
Réponse	Nombre	Pourcentage
Absence de produits chimiques	9	30,00%
Us et coutume	1	3,34%
Prix	8	26,66%
Aucun effet secondaire	12	40,00%

Pour la cause qui encourage le plus à acheter un produit cicatrisant naturel, le niveau le plus élevé de l'échantillon d'étude qui a choisi la réponse « Aucun effet secondaire » avec un taux estimé à 40%, ce qui correspond à 12 individus de l'échantillon d'étude, tandis que le pourcentage de ceux qui ont répondu « Absence des produits chimiques » est estimé à 30% sur 09 individus, suivi du pourcentage de ceux qui ont émis la réponse « Prix moins chère » est de 8, qui a été estimé à 26,66%. Suivi du plus petit pourcentage de ceux qui adhèrent à la réponse« Us et coutume » est 3%.

- ✓ Prix: selon le pouvoir d'achat
- ✓ Sans effets secondaires, Absence des produits chimiques : pour éviter la réaction allergénique (irritation,...), eczéma de contact.

**e).Répartition selon la forme préférée du produit cicatrisant naturel**

La figure 37 et tableau 22 montrent la répartition selon la forme préférée du produit cicatrisant naturel



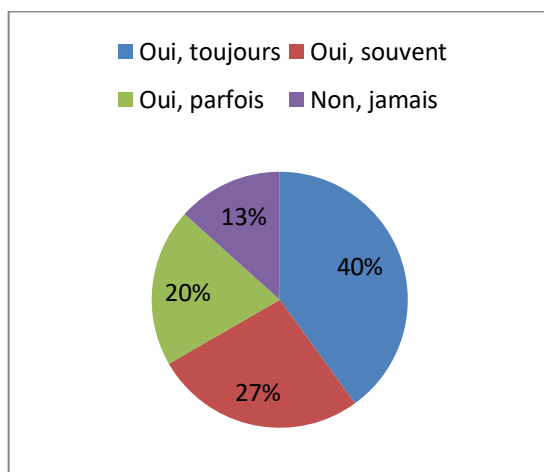
Réponse	Nombre	Pourcentage
Gel	3	10,00%
Pommade	16	53,33%
Crème	8	26,67%
Huile	2	6,66%
Pansements	1	3,34%

Pour la forme préférée du produit cicatrisant naturel, la plupart des enquêteurs (53%) ont préféré la forme d'une pommade parce que : peu couteuses, facile à appliquer, contient obligatoirement des principes actifs, par rapport aux autres formulations, la pommade a un effet

mécanique et physique sur la peau, en y déposant un film protecteur et agit durablement. Elle est souvent utilisée pour soigner les crevasses des mains en hiver ainsi que les peaux sèches et fragiles.

**f). Répartition selon l'utilisation d'un produit cicatrisant naturel**

La figure 38 et tableau 23 montrent la Répartition selon l'utilisation d'un produit cicatrisant naturel

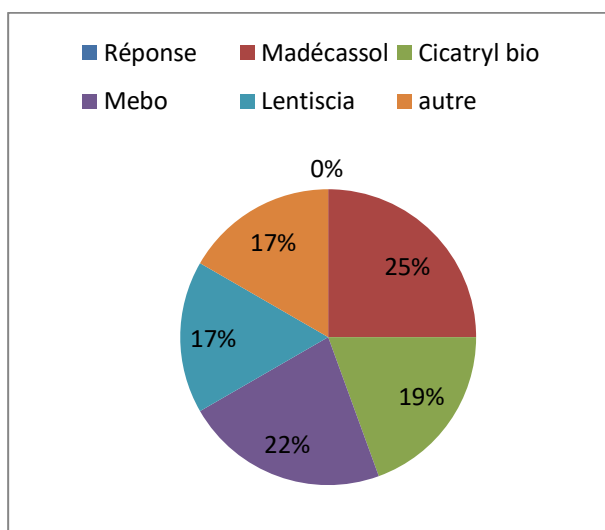


Réponse	Nombre	Pourcentage
Oui, toujours	12	40,00%
Oui, souvent	8	26,66%
Oui, parfois	6	20,00%
Non, jamais	4	13,34%

Pour l'utilisation des pommades naturelles cicatrisantes, la majorité a répondu 40% oui toujours, suivi de la réponse oui 26,66% la plupart du temps. Cela est dû au rôle et à l'importance de ces pommades pour accélérer le processus de cicatrisation des plaies et réduire les cicatrices, ainsi qu'à leur adéquation aux peaux sèches et à leur faible prix par rapport à d'autres formulations cicatrisantes.

**i). Répartition selon la forme préférée pour un produit cicatrisant naturel**

La figure 39 et tableau 24 montrent la répartition selon la forme préférée pour un produit cicatrisant naturel



Réponse	Nombre	Pourcentage
Madécassol	3	30,00%
Cicatryl bio	7	23,33%
Mebo	8	26,67%
Lentiscia	6	20,00%
Autres	6	20,00%

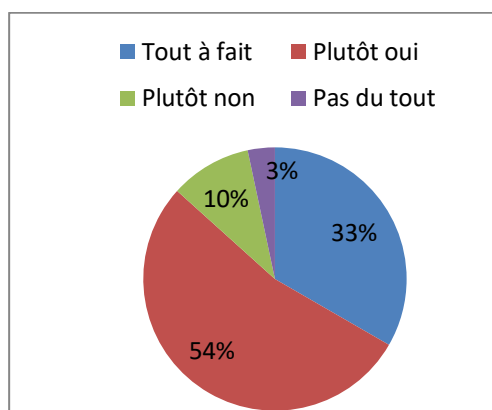
Pour la marque utilisée, la plupart des gens utilisent Madécassol (25%) puis Mebo et Cicatryl bio avec des pourcentages de (22%) et (19%), respectivement.

Au détriment du pouvoir d'achat ou l'efficacité et naturalité : MEBO (très efficace et naturelle) ou Madécassol (moins chère).

**V.4.1.3. Prendre l'avis de patients sur le nouveau produit qui sera lancé sur le marché**

**a).Répartition selon l'achat d'une pommade de cette nouvelle marque**

La figure 40 et tableau 25 montrent la prendre l'avis de patients sur le nouveau produit qui sera lancé sur le marché

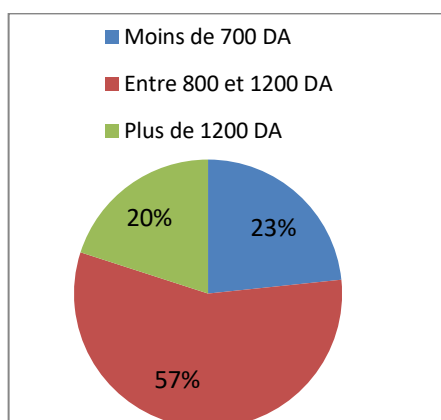


Réponse	Nombre	Pourcentage
Tout à fait	10	33,33%
Plutôt oui	16	53,33%
Plutôt non	3	10,00%
Pas du tout	1	3,33%

Pour le fait d'acheter une pommade de cette nouvelle marque, la majorité a répondu par plutôt oui 54% oui toujours, suivi de la réponse tout à fait 33% la plupart. Cela est dû à la satisfaction des clients de la qualité, de l'efficacité et des propriétés de notre produit car il n'a pas d'effets secondaires, favorise la cicatrisation des plaies cutanées, il peut également être utilisé sur les petites plaies superficielles ouvertes et convient aux peaux sensibles.

**b).Répartition selon les dépenses pour 30g de pommade**

La figure 41 et tableau 26 montrent la répartition selon les dépenses pour 30g de pommade



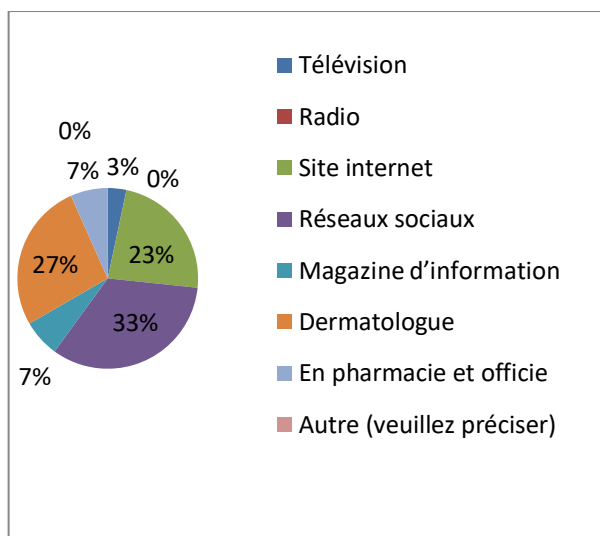
Réponse	Nombre	Pourcentage
Moins de 700 DA	7	23,33%
Entre 800 et 1200 DA	17	56,57%
Plus de 1200 DA	6	20,00%

Pour le prix à dépenser pour 30mL de pommade naturelle, on constate que pratiquement la moitié des interrogés (56%) peuvent dépenser un prix moyen compris entre 800et 1200DA alors

que le pourcentage des personnes qui dépensent moins de 700DA et plus de 1200DA, 23,33% et 20,00% respectivement. Car à ce prix (entre 800et 1200DA, la pommade sera plus efficace et plus sûre que celle qui coûte moins de 700 DA (qui sera peu ou pas efficace) et elle peut être utilisée sur les zones sensible de la peau telles que le visage sans danger, et moins chère que celle de plus de 1200DA parce que d'origine locale, (la plupart d'entre eux sont issus de la classe moyenne).

**c).Répartition selon la méthode d'information sur notre produit naturel :**

La figure 42 et tableau 27 montrent la Répartition selon la méthode d'information sur notre produit naturel



Réponse	Nombre	pourcentage
Télévision	1	3,33%
Radio	0	00%
Site internet	7	23,33%
Réseaux sociaux	10	33,33%
Magazine d'information	2	6,66%
Dermatologue	8	26,66%
En pharmacie et officie	2	6,66%
Autre	0	00%

Pour l'information sur notre pommade cicatrisante, le pourcentage le plus élevé est par Réseaux sociaux, estimé à 33%, suivi par le groupe des personnes qui préfèrent être informés par les Dermatologues à 27%, alors le pourcentage le plus faible concerne une information par radio qui représente (0%).

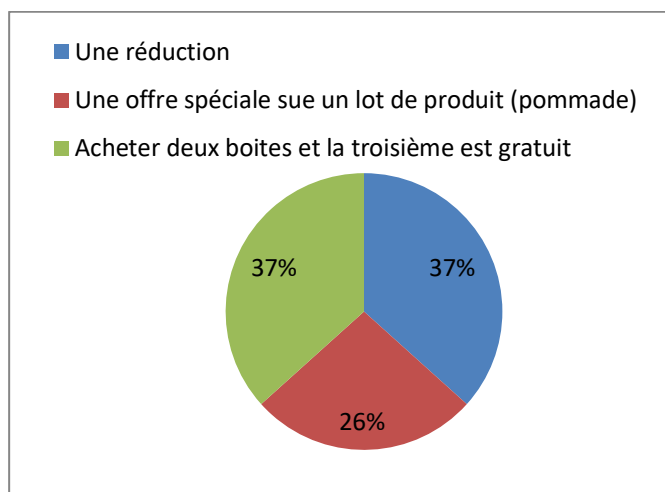
- ✓ Réseaux sociaux : car les réseaux sociaux sont présentés quasiment partout, et 58,7% de la population mondiale utilisent les médias sociaux au moins une fois par jour.
- ✓ Dermatologue : parce que la plupart des patients vont chez le médecin pour assurer un diagnostic exact, la principale clé pour concevoir un plan thérapeutique efficace. Seul votre médecin peut vous prescrire un médicament sûr et bénéfique pour vous.
- ✓ Radio : non publié et non utilisé à l'heure actuelle.

**d).Répartition selon l'offre promotionnelle inciterait davantage à acheter notre pommade :**

La figure 43 et tableau 28 montrent la répartition selon l'offre promotionnelle inciterait davantage à acheter notre pommade

Réponse	Nombre	Pourcentage
Une réduction	11	36,67%
Une offre spéciale sue un lot de produit (pommade)	8	26,66%



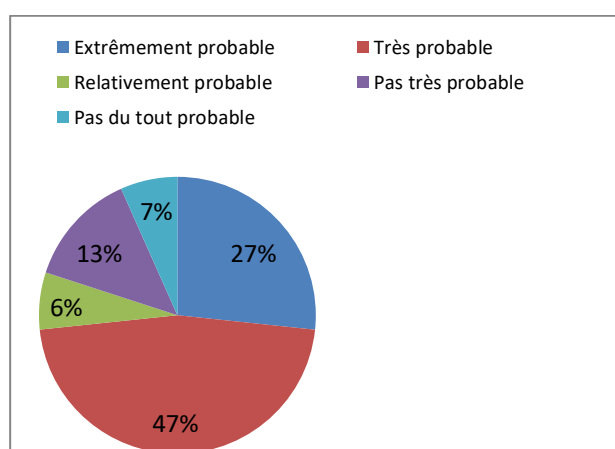


Acheter deux boîtes et le troisième est gratuit	11	36,67%
---	----	--------

L’offre promotionnelle inciterait davantage à acheter notre pommade, en majorité, les interrogés ont choisis le type de promotion « Une réduction » ou « Acheter deux boîtes et la troisième est gratuite » avec un pourcentage (36.67%) pour les deux, alors que pour le type d’offre « une offre spéciale sur un lot de produit (pommade) » le pourcentage est moins élevé. En effet, la majorité des patients pensent que leur chance d’obtenir le lot de produit (pommade) contenant l’offre spéciale est faible.

**e). Répartition selon la probabilité d’acheter notre pommade :**

La figure 44 et tableau 29 montrent la répartition selon la probabilité d’acheter notre pommade



Réponse	Nombre	Pourcentage
Extrêmement probable	8	26,66%
Très probable	14	46,66%
Relativement probable	2	6,66%
Pas très probable	4	13,33%
Pas du tout probable	2	6,66%

Pour la probabilité d’acheter notre pommade, la plupart des échantillons d’enquête étant Extrêmement probable(46,66%) pour acheter notre pommade, Alors que le faible pourcentage (6,66%) correspond au groupe de personnes qui répondent par « Pas du tout probable » ou « Relativement probable ». Cela explique la grande conviction de l’efficacité de notre produit au point de vouloir l’acheter.

#### V.4.2. Etude de marché sur la vente en pharmacie des produits cicatrisants (pommade)

D'après l'étude qui a été menée sur 5 pharmacies réparties dans trois communes (Chakfa, Taher, Jijel) de la wilaya de Jijel, les résultats que nous avons obtenus auprès des pharmaciens qui y travaillent sont:

- Question 1 (vendez-vous des pommades cicatrisantes ?), la réponse à tous était **Oui**.
- Question 2 (A quelle fréquence vous sont-elles vendues ?), la réponse est **Toujours ou Régulièrement**.
- Question 3.4 (Quelle sont les marque de ce type de produit que vous vendez dans vos pharmacie ?, Quel est le prix et source (locale ou étrangère) de chaque marque ?), la réponse est :

<b><u>Pharmacie 1</u></b>			
Marque	Prix	Taille	Source
Cicatryl-bio	700Da	25ml	Locale
Cicatrice	390Da	15g	Locale
Madécassol	220Da	10g	Locale

<b><u>Pharmacie 2</u></b>			
Marque	Prix	Taille	Source
Cicatryl-bio	650Da	25ml	Locale
Honeycure	630Da	15g	Étrangère (Jordanie)
Madécassol	221Da	10g	Locale
Mébo	1290Da	15g	Etrangère (Emirats arabes unis)

<b><u>Pharmacie 3</u></b>			
Marque	Prix	Taille	Source
Cicatryl-bio	630Da	25ml	Locale
Cicoderme plus	750Da	30g	Locale
Mébo	1206,72Da	15g	Etrangère (Emirats arabes unis)

<b><u>Pharmacie 4</u></b>			
Marque	Prix	Taille	Source
Lenticia	680Da	30g	Locale
Herboheal	499Da	10g	Locale
Emuheal	787Da	30ml	Etrangère (Jordanie)
Cicaderm plus	650Da	30g	Locale
Apaicica	800DA	15g	Locale
Leadermax	850Da	30ml	Locale

Cicatryl-bio	700Da	25ml	Locale
Mebo	1297Da	15g	Etrangère (Emirats arabes unis)
HYALO <sup>4</sup> Skin	1278Da	25g	Etrangère (Italie)
HYALO <sup>4</sup> Plus	1599Da	25g	Etrangère (Italie)
HYALO <sup>4</sup> start	1934Da	30g	Etrangère (Italie)

<b><u>Pharmacie 5</u></b>			
Marque	Prix	Taille	Source
Cicatryl-bio	650Da	25ml	Locale
Mébo	1250Da	15g	Etrangère (Emirats arabes unis)
Madécassol	220Da	10g	Locale
Lenticia	700Da	30g	Locale

A travers ces résultats, on constate qu'il y a une pénurie de produits importés, et cela est dû à l'interdiction d'importer par l'Etat. Mais dans le cas où le médecin l'a prescrit en urgence au patient, la pharmacie le fournira de l'étranger. Et on constate aussi que les prix des produits étrangers sont supérieurs aux locaux, et cela est dû aux frais des services de livraison de l'étranger.

La taille de la pommade varie en moyenne entre 15 à 30g.

- Question 5 (Quelles est la tranche d'âge la plus exigeante pour ce type de pommade? et à quel sexe appartenez-ils ?), la réponse à tous était :

-Jeunes et les vieux et toutes les personnes qui ont subi des opérations.

-Féminin

- Question 6 (comment ce produit est-il délivré ?), la réponse à tous était :

-Par le patient seul ou sur une prescription d'ordonnance du médecin.

- Question 7 (Tout critère sur lequel le patient se base pour acheter des pommades cicatrisantes ?), la réponse à tous était :

-La plupart du temps, il choisit le moins cher, et parfois le naturel ou l'étrangère, si la plaie est au visage ou plaie postopératoire, malgré son coût élevé.

- Question 8 (Quelle est la marque la plus demandée ?), la réponse à tous était :

Au détriment du pouvoir d'achat ou efficacité :

-MEBO(très efficace et naturels) ou Madécassol(moins chère).

L'intérêt croissant pour les plantes naturelles ces derniers temps est apparu du fait de la présence d'éléments très efficaces possédant de nombreuses propriétés biologiques utiles et sans effet secondaires. Certaines d'entre elles sont très appréciées pour le traitement traditionnel des dermatoses.

Au terme de cette étude, nous avons tenté de contribuer à améliorer la médecine traditionnelle en utilisant la plante de lentisque et de graviola. Afin de parvenir à une préparation thérapeutique accessible et efficace dans le traitement des plaies cutanées.

Ces plantes ont été choisies en fonction de la facilité de leurs récoltes et du succès dont elles jouissent dans la thérapeutique traditionnelle. En plus de cela les fruits de lentisque est disponible dans la région de Jijel à la saison hivernale alors que les feuilles de graviola ont une disponibilité toute l'année (feuilles permanents).

Les résultats du screening phytochimique des deux extraits révèlent la présence de divers métabolites secondaires (flavonoïdes, polyphénols et tannins...). Cette diversité explique les grandes utilisations en médecine traditionnelle. Le potentiel antioxydant des extraits de graviola a été déterminé par la méthode DPPH et FRAP. Les résultats montrent que cet extrait possède cette activité.

Les résultats d'analyses microbiologiques vis-à-vis de quelques germes pathogènes ont montré que, les extraits agissent différemment sur les espèces microbiennes testées. La meilleure zone d'inhibition pour l'activité antibactérienne a été obtenue pour l'extrait de lentisque.

Le test d'évaluation *in vivo* de l'activité cicatrisante de la pommade préparée à base de mélange d'huile de lentisque (5%, p/p) et graviola (5%, p/p) a montré une bonne activité cicatrisante par rapport au produit de référence (Madécassol) et les autres groupes (véhicule, huile fixe seulement, extrait de graviola seul et non traité) au bout de 15 jours sur le modèle d'excision de peau chez le rat wistar.

Les résultats du dosage des paramètres du stress oxydant tissulaire (GSH et MDA) au niveau des plaies cutanées ont montrant que l'huile fixe de *Pistacia lentiscus* et l'extrait hydroéthanolique de la graviola possèdent un effet antioxydant limitant ainsi la peroxydation lipidique tissulaire. Cela s'est répercuté sur la diminution des concentrations du MDA et l'augmentation des systèmes de défenses antioxydants non enzymatiques (GSH). Cette étude est complétée par une étude histologique permettant de voir l'architecture du tissu cutané sous l'effet des différents traitements a démontré que l'administration topique de préparations à base du mélange d'EHEFAML et HFPL a notablement accéléré le processus de cicatrisation chez le rat par accélération de la régénération du tissu d'origine.

Cette étude expérimentale nous a conduits à conclure l'extrait de graviola et l'huile de lentisque ou leur mélange accélère différentes étapes de la cicatrisation, y compris la contraction de la plaie, et la réépithélialisation. De plus, il y a également diminution du stress oxydatifs.

Au cours de cette étude, nous avons préparé également une forme galénique semi solide (pommade) appliqué par voie cutanée avec différents excipients naturels. La formulation préparée a des propriétés antioxydants, antimicrobiennes et des effets cicatrisants

très importants. Les deux plantes agissent de manière synergique au niveau du tissu cutané sans pour autant provoquer une réaction dermique négative.

## **Perspectives**

En perspectives, dans le but de compléter cette étude, on propose :

- D'identifier les principes actifs de ces espèces avec les méthodes chromatographiques.
- L'étude de la toxicité et la cytotoxicité des extraits (*in vitro*) et sur des modèles utilisant les animaux (*in vivo*) afin de déterminer les doses thérapeutiques, car les remèdes traditionnels souffrent beaucoup du problème de dosages ;
- Tester d'autres activités biologiques se rapportant aux différentes phases de la cicatrisation
- Des études sur cultures cellulaires de fibroblastes ou co-culture *in vitro* pour déterminer l'implication des cellules sous l'effets des traitements proposés ainsi que les mécanismes moléculaires susceptibles d'être modulés par action des substances bioactives tels que remodelage tissulaire.
- L'étude de la cicatrisation sur les modèles animaux des plaies aiguës et chronique (diabétique, escarre).
- Etudier l'activité inflammatoire de pommade élaborée.
- Faire un contrôle de qualité complet des pommades selon les bonnes pratiques de fabrication.
- Faire un essai clinique de la pommade (Appliquer cette pommade sur la peau des être humain).

## Résumé

Depuis la nuit des temps, les plantes médicinales constituent, par leurs principes actifs, des modèles par excellence de recherches pharmacologiques, et plusieurs remèdes à base de plantes, utilisées individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner les pathologies dermatologiques (Leite et al., 2021). Avec cette approche nous avons choisis deux plantes de la région de Jijel (Chekfa) : *Pistacia lentiscus L* et *Annona muricata L*. L'activité cicatrisante de la mixture de ces deux plantes a été testée pour la première fois dans ce travail de recherche.

Dans un premier temps, des tests phytochimiques ont montré la richesse des extraits des deux plantes choisies en composés bioactifs (poly phénols, flavonoïdes, tanins). L'extrait d'*Annona muricata L* a montré une activité de piégeage du DPPH et un pouvoir réducteur ferrique (FRAP). La sensibilité des bactéries aux extraits a été évaluée par la méthode de diffusion en puits qui a révélé des zones d'inhibition comparables aux antibiotiques de référence.

Le présent travail a permis de mettre en évidence l'activité cicatrisante *in vivo*, ce en utilisant un modèle d'excision de peau dorsale chez le rat wistar albinos, de l'huile de fruits de *Pistacia lentiscus L* (HFPL) combiné à un extrait hydro-éthanolique de feuilles d'*Annona muricata L* (EHEFAM). Dans ce modèle, les rats ont été classés en 6 groupes de cinq rats chacun. Une formulation à base de 5% (p/p) de chacun des produits naturels seuls ou combinés, émulsionnés dans la vaseline utilisée comme véhicule, en comparaison avec un médicament de référence (Madécassol®) et un lot témoin sans aucun traitement (contrôle négatifs). Avec deux applications topiques par jour et prise de photographies des plaies pour analyse de surfaces.

Au cours de l'étude expérimentale, les surfaces des plaies d'excision cutanée chez le rat wistar ont été analysées par le logiciel Image J, le pourcentage de contraction des plaies mesuré chaque 72 heures (J0, J3, J6, J9, J12 et à J15), a été plus important chez le groupe traité par le mélange des deux plantes.

Une série d'essais de formulations de pommades a été menés avec l'extrait de graviola, huile de lentisque mélangé avec différents excipients standards naturels (Cire, huile essentielle du lavande,...). Un contrôle de qualité des produits finis a été réalisé par l'évaluation de l'aspect de l'homogénéité, la consistance, la couleur, l'odeur et le pH de chaque formulation avec des tests dermatologiques de ces pommades sur les lapins Néozélandais. Enfin un questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cosmétique (nouvelle pommade) et étude de marché sur la vente en pharmacie des produits cicatrisants a été réalisés dans 3 régions de Jijel (Chekfa, Taher, Jijel).

Les résultats obtenus ont permis de proposer des préparations dermiques à base d'un d'extrait hydro éthanolique d'*Annona muricata* et d'huile de lentisque compatibles avec l'usage cosmétique.

**Mots clés :** *Pistacia lentiscus L*, huile fixe, *Annona muricata L*, extrait hydro-éthanolique, pommade cicatrisante, modèle excision, contrôle de qualité, tests dermatologiques.

## Summary

Since the dawn of time, medicinal plants have been, through their active principles, models par excellence of pharmacological research, and several herbal remedies, used individually or in combination, are recommended to treat dermatological pathologies. With this approach we chose two plants from the region of Jijel (Chekfa): *Pistacia lentiscus* L and *Annona muricata* L. The healing activity of the mixture of these two plants was tested for the first time in this research work.

Initially, phytochemical tests showed the richness of the extracts of the two plants chosen in bioactives compound (polyphenols, flavonoids, tannins). *Annona Muricata* L extract showed DPPH scavenging activity and ferric reducing power (FRAP). The sensitivity of bacteria to the extracts was evaluated by the well diffusion method which revealed zones of inhibition comparable to the reference antibiotics.

This work has made it possible to demonstrate the healing activity in vivo, using a model of dorsal skin excision in the wistar albino rat, of the fruit oil of *Pistacia lentiscus* L. (HFPL) combined with a hydro-ethanolic extract of *Annona muricata* L leaves (EHEFAM). In this model, the rats were classified into 6 groups of five rats each. A formulation based on 5% (w/w) of each of the natural products alone or in combination, emulsified in the petroleum jelly used as vehicle, in comparison with a reference drug (Madécassol®) and a control batch without any treatment (negative controls). With two topical applications per day and taking photographs of the wounds for surface analysis.

During the experimental study, the surfaces of skin excision wounds in wistar rats were analyzed by the Image J software, the percentage of contraction of the wounds measured every 72 hours (D0, D3, D6, D9, D12 and at D15), was greater in the group treated with the mixture of the two plants.

A series of ointment formulation tests were conducted with graviola extract, mastic tree oil mixed with different standard natural excipients (wax, essential oil of lavender, etc.). A quality control of the finished products was carried out by evaluating the appearance of the homogeneity, the consistency, the color, the odor and the pH of each formulation with dermatological tests of these ointments on New Zealand rabbits. Finally, a questionnaire for the launch survey of a new cosmetic product (new ointment) and market study on the sale of healing products in pharmacies was carried out in 3 regions of Jijel (Chekfa, Taher, Jijel).

The results obtained have made it possible to propose dermal preparations based on a hydro-ethanolic extract of *Annona muricata* and lentisk oil compatible with cosmetic use.

Key words: *Pistacia lentiscus* L, fixed oil, *Annona muricata* L, hydro-ethanolic extract, healing ointment, excision model, quality control, dermatological tests.



## ملخص

منذ فجر التاريخ، كانت النباتات الطبية، من خلال مبادئها النشطة، نماذج بامتياز في البحث الدوائي، والعديد من العلاجات العشبية، المستخدمة بشكل فردي أو مجتمعة، موصى بها لعلاج الأمراض الجلدية. بهذه الطريقة اخترنا نباتين من منطقة جيبل (الشقفة): *Pistacia lentiscus L* و *Annona muricata L*. تم اختبار النشاط العلاجي لمزيج هذين النباتين لأول مرة في هذا العمل البحثي لالتئام الجروح. .  
في البداية ، أظهرت الاختبارات الكيميائية النباتية ثراء مستخلصات النباتين المختارين في المركبات النشطة بيولوجيا (البوليفينول ، الفلافونويد ، التانينات). أظهر مستخلص *Annona muricata L* نشاط احتباس DPPH و قوة للاختزال الحديدي (FRAP). تم تقييم حساسية البكتريا للمستخلصات بطريقة الانتشار جيدا والتي كشفت عن مناطق تثبيط مماثلة للمضادات الحيوية المرجعية.

جعل هذا العمل من الممكن إثبات قابلية التئام الجروح في الجسم الحية ، باستخدام نموذج استئصال الجلد الظهري في جرد ويستار ألبينو ، لزيت فاكهة (HFPL) *Pistacia lentiscus L* جنباً إلى جنب مع مستخلص مائي إيثانولي من *Annona muricata L* أوراق (EHEFAM). في هذا النموذج، تم تصنيف الحيوانات إلى 6 مجموعات من خمسة أفراد لكل منها. تركيبة تعتمد على 5٪ (وزن / وزن) من كل منتج من المنتجات الطبيعية بمفردها أو ممزوجة، مستحلب في هلام البترول المستخدم كسواغ ، مقارنة بالدواء المرجعي (Madécassol®) ومجموعة دون أي علاج (المرجع السلبي). مع تطبيقين موضعيين في اليوم والتقاط صور للجروح لتحليل مساحة الجرح. أثناء الدراسة التجريبية، تم تحليل مساحات الجروح بعد استئصال الجلد بواسطة برنامج Image J ، وكانت النسبة المئوية لتقلص الجرح التي تم حسابها كل 72 ساعة ( في الأيام 0، 3 ، 6 ، 9 ، 12 و 15) في المجموعة التي عولجت بخليط النباتين.

تم إجراء سلسلة من اختبارات تركيب المرهم باستخدام مستخلص الجرافيولا وزيت لونتيسك، الممزوج بمختلف السواغات الطبيعية القياسية (الشمع ، الزيت العطري للخزامى ، إلخ). تم إجراء مراقبة جودة المنتجات النهائية من خلال تقييم مظهر التجانس والتناسق واللون والرائحة ودرجة الحموضة لكل تركيبة مع الاختبارات الجلدية لهذه المراهم على الأرنب النيوزيلندية. وأخيراً ، استبيان للإطلاق واستبيان لبدء تحقيق حول منتج تجميلي جديد (مرهم جديد) ودراسة السوق على بيع المستحضرات العلاجية (المرهم) في الصيدليات في 3 مناطق بجيبل (الشقفة ، الطاهير ، جيبل).  
أتاحت النتائج التي تم الحصول عليها اقتراح مستحضرات جلدية تعتمد على مستخلص إيثانولي مائي من أنوناموريكاتا وزيت ثمار الضرو. المتوافقة مع استخدامات مستحضرات التجميل.

الكلمات المفتاحية: *Pistacia lentiscus L* ، زيت الضرو ، *Annona muricata L* ، مستخلص إيثانولي مائي مرهم التئام الجروح، نموذج استئصال ، مراقبة الجودة ، اختبارات جلدية.

**Annexe 01:** Quelques activités biologiques d'huile de fruit de *Pistacia lentiscus L.*  
(Tableau 4)

Activité	Partie de plante	Effet	Model de test	ASSAYS	Référence
<b>Anti-inflammatoire</b>	Fruits (huile)	Réduction de la production des médiateurs inflammatoires et inhibition du recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire.	-Rats Wistar  (Modèle d'œdème de la patte induit par le carraghénane)	-Etude histopathologique.  -Etude des changements dans les paramètres de stress oxydatif	(Ben Khedir et al., 2016)
<b>Activité cicatrisante</b>	Fruits (huile)	-HFPL (100 %) montre le pourcentage le plus élevé de contraction de cicatrisation suivi du groupe traité par « CYTOL BASICVR » (61,36 %) et du groupe non traité (32,27 %).  -Groupe traité par HFPL a montré moins d'érythème, des scores d'aspect général de la plaie plus élevés et une teneur élevée en collagène (220,67 ± 7,48 mg/g de tissu).	-Dix-huit rats Wistar mâles adultes en bonne santé (poids, 240-280 g) du même âge (3 mois)	-Mesure de la surface de la plaie et de la contraction de la brûlure.  -Évaluation de la cicatrisation.  -Examen histologique.  -Dosage de l'hydroxyproline et du collagène.	(Benkhedir et al., 2017)
<b>Activité antimicrobienne</b>	Fruits (huile)	-Des activités positives de l'huile de fruit contre toutes les bactéries et levures testées avec quelques différences selon le microorganisme testé.  -Les tests antibactériens ont montré que les diamètres des zones d'inhibition variaient entre 6 et 15 mm.  -Les tests antifongiques ont montré que les diamètres des zones d'inhibition peu différents au niveau des espèces <i>C. parapsilose</i> (13 mm) ; <i>C.glabrata</i> (11 mm).	-Bactéries Gram-positives ( <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. innocua</i> ), -Bactéries Gram-négatives ( <i>S. flexneri</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. enterica</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) et levures ( <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> )	-Tests de sensibilité antibactériens et antifongiques	(Dhieb et al., 2021)

<b>Activité antioxydant</b>	Fruits (huile)	-Augmentations significatives ( $p \leq 0,05$ ) dans les activités de CAT, SOD et GPX et diminution significative du niveau MDA et AOPP avec le groupe Carr.	- Rats Wistar (Modèle d'œdème de la patte induit par le carraghénane)	-Exploration de certains paramètres du stress oxydatif, du MDA, AOPP d'activités enzymatiques antioxydantes (SOD, CAT et GPX).	(Benkhedir et al., 2016)
-----------------------------	----------------	--	---	--	--------------------------

Annexe 02: Quelques activités biologiques d'*Annona muricata* L. (Tableau 6)

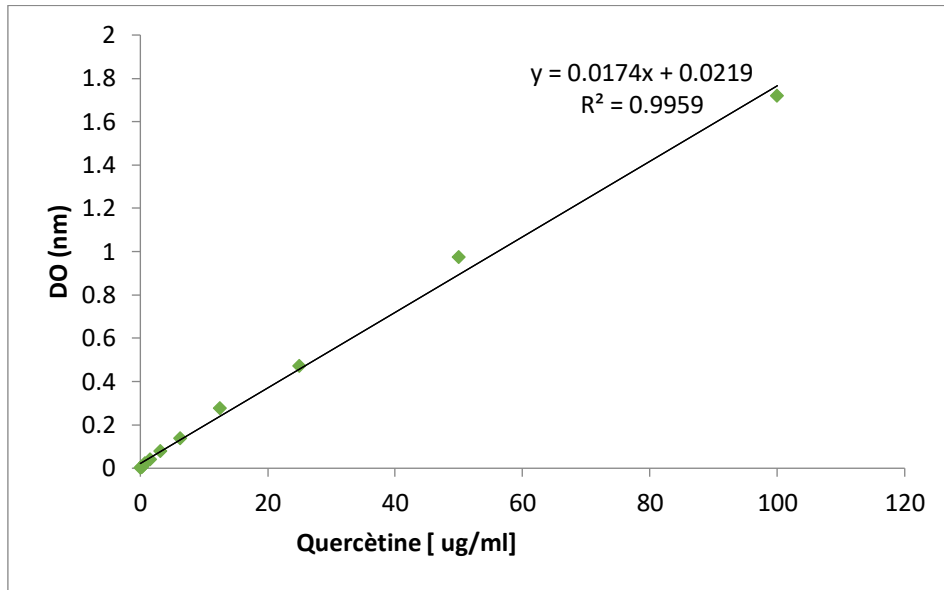
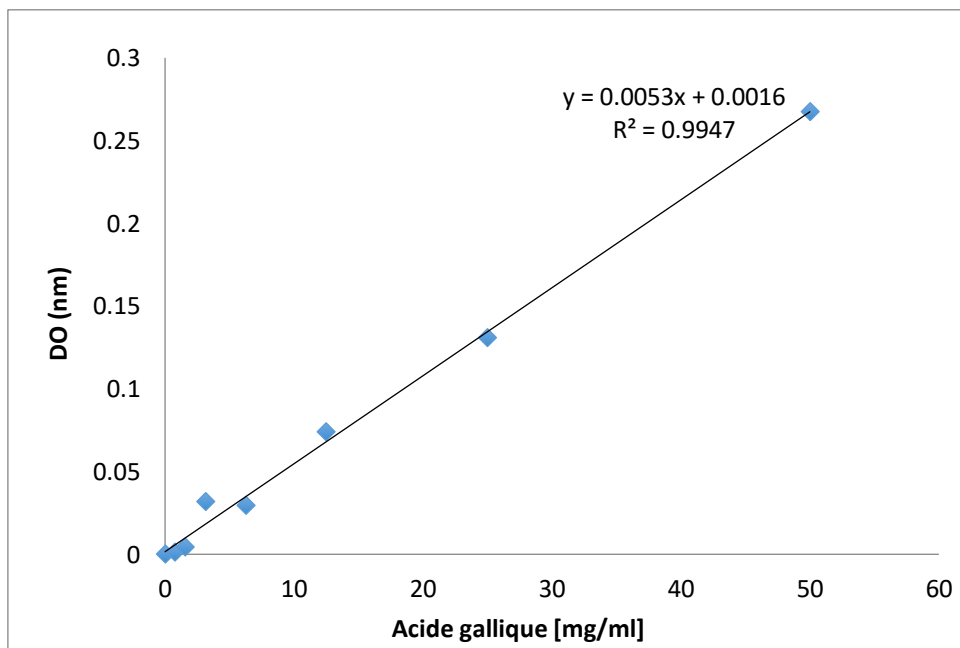
Activité	Partie de plante	solvant	Model de test	Effet	ASSAYS	Référence
<b>Analgésique</b>	Fruits non mûrs avec les graines.	Extrait de fruits Lyophilisé (pas de solvant)	Souris albinos suisses (in vivo)	L'extrait de fruit d' <i>A. muricata</i> (50–200 mg/kg) a protégé les souris contre les stimuli nocifs induits par les produits chimiques et thermiques (l'interaction avec la voie opioïdérique)	-Test de torsion, -Test de la plaque chauffante (activité analgésique centrale).	(Ishola et al., 2014).
<b>Activité antidépressive</b>	Feuilles fraîches d' <i>A. muricata</i>	Ethanol	Rats Sprague-Dawley femelles (in vivo)	Une réduction significative du temps d'immobilité et une augmentation du temps de nage (effet sédatif et de type antidépresseur).	-Test en plein champ et du test de nage forcée	(Bikomo al., 2017)
<b>Renforcement immunitaire</b>	feuilles	Ethanol ou vapeur	Cellules macrophages RAW 264.7 (in vitro)	Une expression transcriptionnelle de cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1 $\beta$ , mais seul l'extrait de vapeur a régulé à la hausse l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) (activant les voies de la MAP	- Test de viabilité cellulaire. - Analyse Western Blot. -Dosage et quantification des nitrites. -Mesure des niveaux de cytokines (IL-1 $\beta$ et TNF- $\alpha$ ).	(Kim, et al., 2016)

<b>Anti-virale</b>	feuilles	Aqueuse	les cellules C6/36 et les cellules Vero.	Effet cytotoxique d' <i>A. muricata</i> sur les cellules Vero a une valeur de la concentration cytotoxique, CC50 était d'environ 2,5 mg/ml et la concentration efficace à 50 %, EC50 était d'environ 0,20 mg/ml.	-Test de cytotoxicité	(Wahab et al., 2018)
<b>antiparasitaire</b>	feuilles	Ethanol	Lignée cellulaire de fibroblastes NIH/3T3 Souris femelles C57BL/6	In vitro : Une action anti- In vivo : une amélioration de la survie et diminuer le parasitisme tissulaire chez les souris C57BL/6.	-Test de cytotoxicité d'EtOHAm et ses fractions) -Quantification de la prolifération intracellulaire du parasite	(Miranda et al., 2021)
<b>Antimicrobienne</b>	Feuilles	n-hexane, acétate d'éthyle et méthanol	Des bactéries Des champignons	Une inhibition contre la croissance des bactéries testées à de faibles concentrations) ainsi que des champignons testées ( <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Penicillium notatum</i> et <i>Rhizopus stolonifer</i> ) à une concentration analogue.	-Méthode de diffusion sur gélose	(Lawal, et al., 2017)
<b>Hypolipémiq ues</b>	Graine	éthanol et n-hexane	rats mâles albinos (souche Wister)	La dose sûre $\leq 5000$ mg/kg réduit significativement les niveaux ( $P < 0.05$ ) LDL, le cholestérol, le triglycérol et le niveau de malondialdéhyde.	-Etude de toxicité aiguë -Évaluation de la peroxydation lipidique -Détermination des enzymes marqueurs hépatiques dans le sérum	(Nwaneri-Chidozie, 2016)
<b>Anti nociceptive</b>	feuilles	Ethanol	Souris ICR adultes. Rat Sprague Dawley	Une inhibition significative et une réduction dépendante de la dose du nombre d'épreuves abdominales. Prolongé le temps de réaction des souris exposées à la plaque chauffante. (A10mg/kg prolonger le temps de réaction 53.92a la dose de 300mg/kg inhibent les contractions abdominales)	-Test de contorsion induite par l'acide acétique -Test au formol -Test de la plaque chauffante	(Hamid, et al., 2012)
<b>Antibactérienn e</b>	feuilles	Ethanol	bactérienne ( <i>Staphylococcus a</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Bacillus et E. coli</i> )	Une bonne activité antibactérienne contre organismes testées. Le dépistage antibactérien a montré que la zone d'inhibition maximale a été notée pour l'extrait éthanolique contre <i>Staphylococcus aureus</i> (1,7 cm).	-Méthode de diffusion de puits d'agar	(Gowsalya et Sathya, 2021)

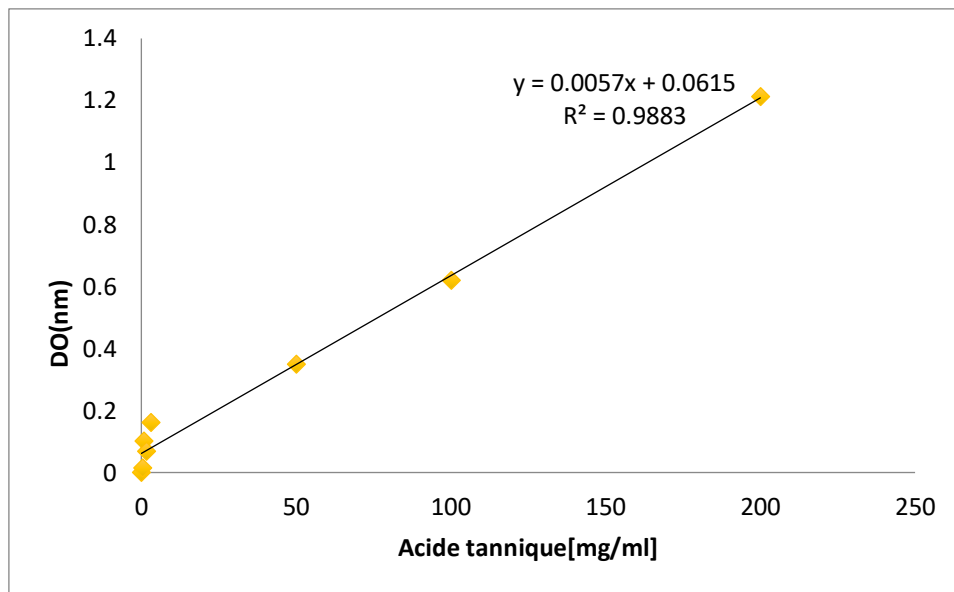
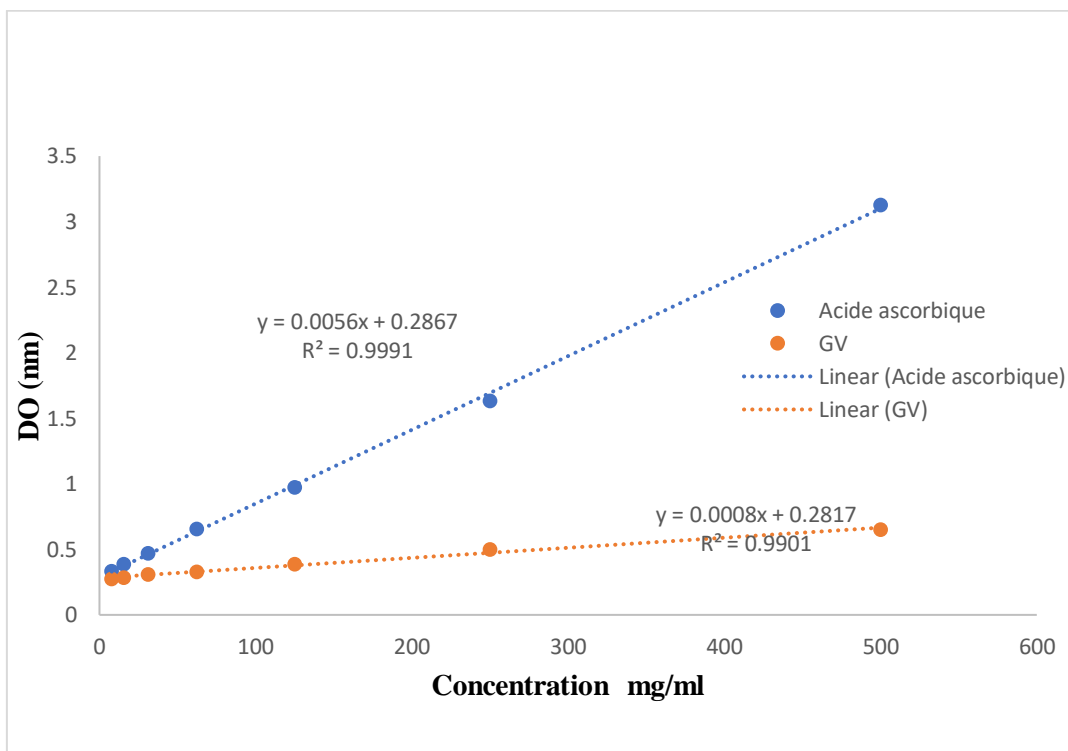
<b>Activité antiplasmodial (Antimalarial)</b>	fruit, graine, feuille, brindille, péricarpe, pédicelle, écorce du tronc, tige, écorce de tige, racine	acétate d'éthyle	Souches Pf3D7 sensibles à la chloroquine, PfINDO et PfDd2 résistantes à la chloroquine de <i>P. falciparum</i>	Vingt-sept (17,76 %) des champignons testés se sont avérés inhiber complètement la croissance des parasites <i>Plasmodium</i> à 10 µg/mL. (Inhibition des souches plasmodiales à 10µg/mL par des extraits fongiques endophytes)	-Test de fluorescence à base de SYBR green I -Détermination de la cytotoxicité des extraits prometteurs -Examen microscopique de l'inhibition spécifique au stade du cycle Pf3D7 par des extraits sélectionnés	(Toghueo et al., 2019)
<b>Anti diarrhéique</b>	Feuilles	Ethanol, n-Hexane	rats et souris wistar adultes	Une réduction du poids et du nombre de selles diarrhéiques, avec un délai d'action prolongé dans la diarrhée induite par l'huile de ricin.	-Etude de toxicité aiguë Diarrhée induite par l'huile de ricin chez la souris -Test de motilité gastro-intestinale.	(Gabriel et al., 2020)
<b>Cicatrisante</b>	Feuilles	acétate d'éthyle	Rats Sprague Dawley mâles adultes	Une activité de cicatrisation et une diminution de la zone de la plaie (potentiel de cicatrisation prometteur vers des modèles de plaies par excision chez le rat). 77% de fermeture de plaie en 10% de crème.	-Détermination du pourcentage de fermeture de la plaie. - Peroxydation lipidique -Evaluation histologique - Immunohistochimie	(Zorofchian Moghadamtousi, al., 2015)
<b>Hépatoprotectrice</b>	feuilles	Ethanol	Rats wistar mâles adultes	Inversé de manière significative les altérations des indices de lésions hépatiques, la diminution de la capacité de synthèse, la fragilité de la membrane lysosomale et la fonction altérée de la MEC.	-Dosages biochimiques : Les protéines totales sériques, l'albumine, la bilirubine totale et la lactate déshydrogénase. -BIOSYSTEMS	(Usunobun et Okolie, 2016)
<b>Anti inflammatoires</b>	feuilles	Ethanol	La lignée cellulaire de macrophages murins RAW264.7	Une inhibition des médiateurs inflammatoires, notamment l'IL-1β, le TNF-α, le NO l'oxyde nitrique et l'IL-6.	-Test de viabilité des cellules RAW264.7 (Essai MTS) -Mesure de TNF-α, IL-β et IL-6.-Test colorimétrique nitrate/nitrite)	(Laksmiwati et al 2016)
<b>Molluscicide</b>	Feuilles	Ethanol	les formes adultes l'escargot <i>Biomphalaria glabrata</i>	Toxique pour les formes adultes de l'escargot <i>Biomphalaria glabrata</i> (LC50 9,32 µg.mL <sup>-1</sup> )	-Immersion du escargot adultes <i>Biomphalaria glabrata</i> ou masses d'œufs dans une solution aqueuse du composé à l'étude à des concentrations appropriées.	(De S Luna et al., 2006)
<b>Anti-cancer</b>	Feuilles	n-hexane	-CCD 841 -HT-29 et HCT-116	L'EEAM a présenté la valeur IC50 de 11,43 ±1,87 mg/m et 8,98±1,24 mg/ml contre les cellules HT-29 et HCT-116, respectivement	-Essai de viabilité cellulaire (MTT) -Dosage des ROS et Annexine-V. -Test de libération de LDH -Analyse du cycle cellulaire	(Moghadamtousi, et al., 2014)
<b>Antioxydant</b>	Feuilles	éthanol, acétate d'éthyle et n-hexane	Extraits	Une activité antioxydant pour tous les solvants. l'extrait éthanolique s'est avéré avoir l'activité antioxydant la plus puissante avec une valeur IC50 de 35,51 ppm.	Test d'activité de piégeage des radicaux (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) DPPH.	(Nguyen, et al., 2020)

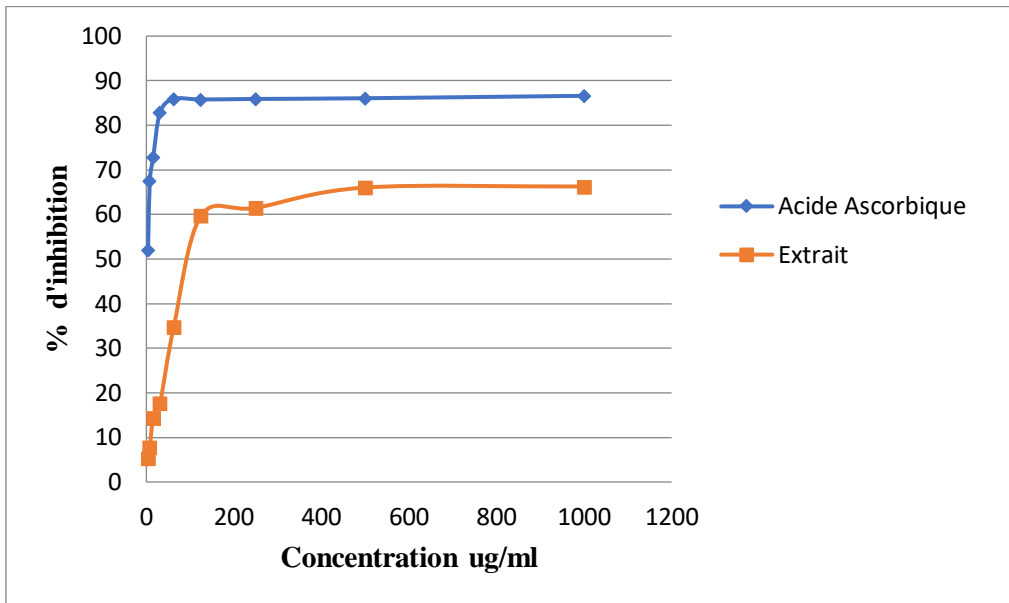
## Annexe 03 : Questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cicatrisant (pommade)

<p><b>Questionnaire pour l'enquête de lancement d'un nouveau produit cosmétique (nouvelle pommade)</b></p> <p>Bonjour,</p> <p>Nous sommes des étudiants en Master 2 Biologie (Science Pharmacologiques) de l'université de Fijel, nous réalisons une enquête marketing pour le lancement d'un nouveau produit cosmétique (pommade cicatrisante) sur le marché en Algérie, et nous aimerions avoir votre avis. C'est pourquoi, nous vous demandons de répondre honnêtement à toutes les questions en plaçant un (✓) dans la case appropriée.</p> <p>Nous vous assurons également que ces réponses seront utilisées à des fins purement scientifiques et resteront strictement confidentielles pour nous uniquement; ne seront transmises à aucune partie de quelque nature que ce soit.</p> <p>Merci d'avance.</p> <p><b>1- Données personnelles des patients :</b></p> <p>Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins de 20 ans <input type="checkbox"/></li> <li>• Entre 21 et 40 ans <input type="checkbox"/></li> <li>• Entre 41 et 60 ans <input type="checkbox"/></li> <li>• Plus de 60 ans <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Quel est votre ville ? <input type="text"/></p> <p>A quelle catégorie socioprofessionnelle appartenez-vous ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudiant (s) ; lycéen <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fonction publique (Employé, ouvrier...) <input type="checkbox"/></li> <li>• Salarié en privé <input type="checkbox"/></li> <li>• Retraité <input type="checkbox"/></li> <li>• Sans activité professionnelle <input type="checkbox"/></li> <li>• Bénéficiaire d'une allocation de chômage <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Dans quelle tranche de salaire vous vous trouvez ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins de 20 000DA <input type="checkbox"/></li> <li>• Entre 20 000 et 40 000DA <input type="checkbox"/></li> <li>• Plus de 40 000DA <input type="checkbox"/></li> </ul> <p><b>2- Prise en charge des patients de la plaie cutanée :</b></p> <p>Qui est le malade ?</p> <p>Moi <input type="checkbox"/> Mon enfant <input type="checkbox"/> quelqu'un de ma famille <input type="checkbox"/></p> <p>Un de mes amis proches <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/></p> <p>Etes-vous traité par un médecin spécialiste en dermatologie (dermatologue)?</p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, qui est le médecin traitant ?</p> <p>Nom : <input type="text"/> Prénom : <input type="text"/></p> <p>Ville : <input type="text"/></p> <p>Vous a-t-il prescrit des produits cosmétiques ?</p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>	<p>Si oui, achetez-vous ces produits vous-mêmes ?</p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Ne se prononce pas</p> <p>Si non, qui achète ce type de produits pour vous ? <input type="text"/></p> <p>Quel sont les critères le plus important dans un produit cosmétique ?</p> <p>La promotion <input type="checkbox"/></p> <p>La carte de fidélité <input type="checkbox"/></p> <p>Innovation <input type="checkbox"/></p> <p>Naturalité <input type="checkbox"/></p> <p>Qualité <input type="checkbox"/></p> <p>Emballage <input type="checkbox"/></p> <p>Marque reconnue <input type="checkbox"/></p> <p>Moins chère <input type="checkbox"/></p> <p>Disponibilité <input type="checkbox"/></p> <p>Commodité <input type="checkbox"/></p> <p>Le label bio ou naturel <input type="checkbox"/></p>
<p>De manière générale, où achetez-vous vos produits cosmétiques ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En grandes surfaces généralistes (carrefours, ...) <input type="checkbox"/></li> <li>• En instituts de beauté ou parfumerie <input type="checkbox"/></li> <li>• En pharmacies ou parapharmacies <input type="checkbox"/></li> <li>• Sur Internet (hors drive), précisez le(s) site(s) <input type="checkbox"/></li> </ul> <p><input type="text"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En vente à domicile (réunions à domicile) <input type="checkbox"/></li> <li>• Dans d'autres lieux d'achat, précisez <input type="checkbox"/></li> </ul> <p><input type="text"/></p> <p>Connaissez-vous les produits cosmétiques cicatrisants naturels ?</p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, achetez ce type de produits ?</p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Entre les cicatrisants, naturel et pharmaceutiques les quels préférez-vous ?</p> <p><input type="text"/></p> <p>A quelle fréquence utilisez-vous les produits cicatrisants ?</p>	<p>a) Standard : Jamais <input type="checkbox"/> Occasionnellement <input type="checkbox"/> Régulièrement <input type="checkbox"/> Toujours <input type="checkbox"/></p> <p>c) Naturel : Jamais <input type="checkbox"/> Occasionnellement <input type="checkbox"/> Régulièrement <input type="checkbox"/> Toujours <input type="checkbox"/></p> <p>d) Préparez-vous des produits cicatrisants à la maison :</p> <p>Jamais <input type="checkbox"/> Occasionnellement <input type="checkbox"/> Régulièrement <input type="checkbox"/> Toujours <input type="checkbox"/></p> <p>Qu'est-ce qui vous encourage le plus à acheter un produit cicatrisant bio ?</p> <p>Absence des produits chimiques <input type="checkbox"/></p> <p>US et coutume <input type="checkbox"/></p> <p>Prix <input type="checkbox"/></p> <p>Aucun effet secondaire <input type="checkbox"/></p> <p>Autre réponse <input type="checkbox"/></p> <p><input type="text"/></p> <p>Sous quelle forme préférez-vous un produit cicatrisant bio ?</p> <p>Gel <input type="checkbox"/></p> <p>Pommade <input type="checkbox"/></p> <p>Crème <input type="checkbox"/></p> <p>Huile <input type="checkbox"/></p> <p>Pansements <input type="checkbox"/></p> <p>Avez-vous déjà utilisé des pommades naturelles cicatrisantes ?</p> <p>Oui, toujours <input type="checkbox"/></p>	<p>Oui, souvent <input type="checkbox"/></p> <p>Oui, parfois <input type="checkbox"/></p> <p>Non, jamais <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, parmi les marques ci-dessous, lesquelles utilisez-vous ?</p> <p>. ELASTOPLAST <input type="checkbox"/></p> <p>. Ham sa PLAST <input type="checkbox"/></p> <p>. HERBO <input type="checkbox"/></p> <p>. SYSTAGNIX <input type="checkbox"/></p> <p>. Autre : <input type="text"/></p> <p><b>Présentation motivante de nouveau produit (pommade cicatrisante)</b></p> <p>Nous souhaiterions créer une nouvelle marque de pommades cicatrisantes, ce produit serait naturel, uniquement à base des extraits des plantes forestières de la région de Fijel.</p> <p>Il arrive parfois que certaines pommades utilisées pour traiter les plaies, laissent apparaître des traces bien souvent visibles et permanentes, et provoque une sensibilité cutanée (allergie), avec un prix élevé et ne s'applique pas au bébé, irritante,.... Notre service, propose d'éliminer la plupart de ces problèmes auxquels les patients sont confrontés, car il est sans effet secondaire, disponible à tout moment et n'importe où, favorise la cicatrisation des plaies cutanées et aide à réduire la cicatrice, il peut également s'utiliser sur les petites plaies superficielles ouvertes, convient aux peaux sensibles...</p>
<p><b>3- Prendre l'avis de patients sur le nouveau produit qui sera lancé sur le marché :</b></p> <p>Fourniriez-vous acheter une pommade de cette nouvelle marque ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout à fait <input type="checkbox"/></li> <li>• Plutôt oui <input type="checkbox"/></li> <li>• Plutôt non <input type="checkbox"/></li> <li>• Pas du tout <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Quel prix pourriez-vous dépenser pour 100mL de pommade naturelle ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins de ..... DA <input type="checkbox"/></li> <li>• Entre ..... et ..... DA <input type="checkbox"/></li> <li>• Plus de ..... DA <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Parmi ces deux propositions, laquelle préférez-vous pour cette pommade ?</p> <p>. Une pommade avec une formule standard (jours et nuit) <input type="checkbox"/></p> <p>. Une pommade avec deux formules (une pour le jour et une pour la nuit) <input type="checkbox"/></p> <p>En général, comment préférez-vous être informé (e) de notre produit naturel (pommade cicatrisante)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Télévision <input type="checkbox"/></li> <li>• Radio <input type="checkbox"/></li> <li>• Site internet <input type="checkbox"/></li> <li>• Réseaux sociaux <input type="checkbox"/></li> <li>• Magazines d'information <input type="checkbox"/></li> <li>• Dermatologue <input type="checkbox"/></li> <li>• En pharmacie et officine <input type="checkbox"/></li> <li>• Autre (veuillez préciser) <input type="checkbox"/></li> </ul> <p><input type="text"/></p>	<p>Quelle offre promotionnelle vous inciterait davantage à acheter notre pommade ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une réduction <input type="checkbox"/></li> <li>• Une offre spéciale sur un lot de produit (pommade) <input type="checkbox"/></li> <li>• Acheter deux boîtes et la troisième est gratuite <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Si le produit était disponible aujourd'hui, quelle serait la probabilité que vous achetiez notre pommade ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrêmement probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Très probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Relativement probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Pas très probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Pas du tout probable <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Quelle est la probabilité que vous remplaciez votre produit actuel par le notre ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrêmement probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Très probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Relativement probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Pas très probable <input type="checkbox"/></li> <li>• Pas du tout probable <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Quelle est la probabilité que vous recommandiez ce produit à un ami ou un collègue ?</p> <p>Pas du tout probable Extrêmement probable</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10</p>	<p>En utilisant vos propres mots, dites-nous les améliorations que vous souhaiteriez plus voir apporter à cette nouvelle pommade.</p> <p><input type="text"/></p> <p>En utilisant vos propres mots, dites-nous quels accessoires aimeriez-vous trouver dans la boîte de la pommade.</p> <p><input type="text"/></p>

**Annexe 04** : la courbe d'étalonnage de la quercétine (la moyenne de trois essais)**Annexe 05** : la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (la moyenne de trois essais)



**Annexe 06:** la courbe d'étalonnage de l'acide tannique (la moyenne de trois essais)**Annexe 07:** la courbe d'étalonnage de FRAP (la moyenne de trois essais)

**Annexe 08:** la courbe d'étalonnage de DPPH (la moyenne de trois essais)

- Abdeldjelil, M. C., Bensegueni, A., Messaï, A., Agabou., A., Benazzouz, H. (2014). Medicinal use of Pistacia lentiscus fixed oil in Constantine province,north-east Algeria. J. Nat. Prod. Plant Resour 4, 48–51.
- Abdul Wahab, S. M., Jantan, I., Haque, M. A., & Arshad, L. (2018). Exploring the Leaves of Annona muricata L. as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. Frontiers in pharmacology, 9, 661.
- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. Journal of pharmacy & bioallied sciences, 12(1), 1–10.
- Adewole, S. O., & Ojewole, J. A. (2008). Protective effects of Annona muricata Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM, 6(1), 30–41.
- Al-Kaf, A. G. A., & Othman, A. M. (2017). A review on needle free injections. Universal Journal of Pharmaceutical Research, 2(2), 1–5.
- AL–Saghir, M.G. (2006). Phylogenetic Analysis of the Genus Pistacia (Anacardiaceae), thèse de doctorat, Virginia Polytechnic Institute and State University, p112.
- Alsenosy, A. A., El-Far, A. H., Sadek, K. M., Ibrahim, S. A., Atta, M. S., Sayed-Ahmed, A., Al Jaouni, S. K., & Mousa, S. A. (2019). Graviola (Annona muricata) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. PloS one, 14(9), e0222410.
- Altavilla, D., Guarini, S., Bitto, A., Mioni, C., Giuliani, D., Bigiani, A., Squadrito, G., Minutoli, L., Venuti, F. S., Messineo, F., De Meo, V., Bazzani, C., & Squadrito, F. (2006). Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappab activation, blunts TNF-alpha production, and protects againts splanchnic artery occlusion shock. Shock (Augusta, Ga.), 25(5), 500–506.
- Alzergy, A., Haman, M.R., Shushni, M.A., Almagtouf, F.A. (2018). Phyto-pharmaceuticals and biological study on graviola (Annona muricata L.) fruit and dietary supplement of graviola sold on the Libyan market as a cancer cure against TCA induce hepatotoxicity in mice. Cancer Biol.Ther, 8, 1–23.
- Ammari, M., Othman, H., Hajri, A., Sakly, M., & Abdelmelek, H. (2018). Pistacia lentiscus oil attenuates memory dysfunction and decreases levels of biomarkers of oxidative stress induced by lipopolysaccharide in rats. Brain research bulletin, 140, 140–147.
- Ansari, S.H., Siddiqui, A.N. (2012) Pistacia lentiscus: A Review on Phytochemistry and Pharmacological Properties. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4, 16–20.
- Arab, K., Bouchenak, O., 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.). J. Fundment. Appl. Sci.,6, 79–93

- Asgarirad, H., Chabra, A., Rahimnejad, M., Zaghi Hosseinzadeh, A., Davoodi, A., Azadbakht, M. (2018). Comparison of Albizia Julibressin and Silver Sulfadiazine in Healing of Second and Third Degree Burns. *World journal of plastic surgery*, 7(1), 34–44.
- Atamer, A., Kurdas-Ovunc, A. O., Yesil, A., & 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), 66–73.
- Atanasova M. & Ribarova F. (2009). Phénols et flavonoïdes totaux dans les extraits secs des feuilles des bouleaux argentés bulgares (*Betula pendula*) *Revue de génie industriel*, 4, 21–25.
- Attoub, S., Karam, S. M., Nemmar, A., Arafat, K., John, A., Al-Dhaheiri, W., Al Sultan, M. A., & Raza, H. (2014). Short-term effects of oral administration of *Pistacia lentiscus* oil on tissue-specific toxicity and drug metabolizing enzymes in mice. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 33(5), 1400–1410.
- Aye, M. M., Aung, H. T., Sein, M. M., & Armijos, C. (2019). A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar Medicinal Plants. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(2), 293
- Balekar, N., Katkam, N. G., Nakpheng, T., Jehtae, K., Srichana, T. (2012). Evaluation of the wound healing potential of *Wedelia trilobata* (L.) leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 141(3), 817–824
- Bammou, M., Daoudi, A., Slimani, I., Najem, M., Bouiamrine, E., Ibijbijen, J, Nassiri, L. (2015). Valorisation du lentisque <<*Pistacia lentiscus* L.>>: Etude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Biosciences* 86, 7966–7975.
- Beldi, M., Merzougui, H., Lazli, A. (2021). Ethnobotanical study of *Pistacia lentiscus* L. in El Tarf region (Northeastern Algeria) *Ethnobotany Research and Applications* 21, 1–18.
- Belfadel, F.Z. (2009). Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* Caractéristiques physicochimiques et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). Université mentouri constantine faculte des sciences exacte département de chimie, p32.
- Berrichi, M., Chikh, M., Haddad, A., Allam, F., Gueffar, M., Belkhodja, M. (2017) , quelques aspects histo-morphologiques du pistachier de l'atlas (*pistacia atlantica* desf.) dans le nord occidental de l'atlas tellien (tlemcen - algerie). *Algerian Journal of Arid Environment*, 7, 111–121.
- Beyene, R. T., Derryberry, S. L., Jr, & Barbul, A. (2020). The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *The Surgical clinics of North America*, 100(4), 695–705.
- Belhadj, S. (2000). Les pistacheraies algériennes. Etat actuel et dégradation. *Cahiers Options MED*, 56, 107–109.
- Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z & Boucherit, K. (2014). Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de béchar en algérie. *Phytothérapie*, 12, 364 – 371.

- Bickers, D. R., & Athar, M. (2006). Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *The Journal of investigative dermatology*, 126(12), 2565–2575.
- Bikomo E. O., Ebuehi O. A. T., Magbagbeola O. A. (2017). Antidepressant Activity of Ethanol Leaf Extract of *Annona muricata* L., in Sprague-Dawley Rats . *American Journal of Biochemistry*, 7(1), 1–5.
- Boudieb, K., Kaki, S. a. S., & Amellal-Chibane, H. (2019). Effect of Maturation Degree on the Fixed Oil Chemical Composition, Phenolic Compounds, Mineral Nutrients and Antioxidant Properties of *Pistacia lentiscus* L. Fruits. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-napoca*, 47(3), 836–847.
- Bousbiat, k., Boulahbal, L. (2022). 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. En vue de l’obtention du diplôme : Master Académique en Sciences de La Nature et de la Vie. Université Mohammed Seddik BenYahia –Jijel, p50.
- Bougandoura N. & Bendimerad N. (2012). Evaluation de l’activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technologie* 09,14–19.
- Bougherara, M. I. (2015). Caractérisation physicochimique et biochimique d’un extrait de *Pistacia Lentiscus* et détermination de ses effets sur certains paramètres biologiques. Thèse de Doctorat, université d’Annaba, p7.
- Boukeloua, A., Belkhiri, A., Yilmaz, M.A, Temel, H. (2016). Chemical profiling and total thickness- excised wound-healing activity of *Pistacia lentiscus* L. fruits growing in Algeria. *Cogent Biology*, 2, 1–5.
- Bourrain, J. L. (2009) Methodology for rapid readout tests. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 136, 661—667.
- Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M. H., Shams-Ardekani, M. R., & 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. *TheScientificWorld Journal*, 2013(1), 219815.
- Brantner, A., Maleš, Ž., Pepeljnjak, S., & Antolić, A. (1996). Antimicrobial activity of *Paliurus spina-christi* Mill. (Christ’s thorn). *Journal of Ethnopharmacology*, 52(2), 119–122.
- Buege, J. A., & Aust, S. D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology*, 52, 302–310.
- Charef, M. (2011). Contribution à l’étude de la composition chimique et étude des propriétés
- Cai, R., Gimenez-Camino, N., Xiao, M., Bi, S. & DiVito, K. (2023). Technological advances in three-dimensional skin tissue engineering. *REVIEWS ON ADVANCED MATERIALS SCIENCE*, 62(1), 20220289.
- Chauhan, L., Gupta, S. (2020). Creams: A Review on Classification, Preparation Methods, Evaluation and its Applications, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5-s), 281–289.
- Chen, X.-M., Tait, A.R., Kitts, D.D., (2017). Flavonoid composition of orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food chemistry* 218, 15–21.

- Chere, S. (2016). Les Plasmas Riches en Plaquettes (PRP) dans le traitement local des traumatismes tendino-musculaires. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, France, p136.
- Chhabra, S., Chhabra, N., Kaur, A., & Gupta, N. (2017). Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 16(4), 403–423.
- Chowdhury, P., Paul, S. K., Kaisar, S., & Moktadir, M. A. (2021). COVID-19 pandemic related supply chain studies: A systematic review. *Transportation research. Part E, Logistics and transportation review*, 148, 102271.
- Chun, S. C., Shang, X., Anthonydhason, V., Jung, H., Belachew, S. T., Gopal, J., & Paul, D. (2018). Enhanced harnessing of the graviola bioactive components using a neoteric sonication cum microwave coadjuvant extraction protocol. *Applied Sciences*, 8(2), 232.
- Chundran, N. K., Husen, I. R., Rubianti, I. (2015). Effect of Neem Leaves Extract (*Azadirachta Indica*) on Wound Healing. *Althea Medical Journal*, 2(1), 199–203.
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-González, E., Yahia, E. M., & Obledo-Vázquez, E. N. (2018). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(5), 662–691.
- Cowan, M.M. (1999). Plants products as antimicrobial activity. *Clinical Microbiology Reviews*, 564–582.
- Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings - a review. *BioMedicine*, 5(4), 22.
- Dahmoune, F., Spigno, G., Moussi, K., Remini, H., Cherbal, A., & Madani, K. (2014). *Pistacia lentiscus* leaves as a source of phenolic compounds: Microwave-assisted extraction optimized and compared with ultrasound-assisted and conventional solvent extraction. *Industrial Crops and Products*, 61, 31–40.
- Davison-Kotler, E., Marshall, W. S., García-Gareta, E. (2019). Sources of Collagen for Biomaterials in Skin Wound Healing. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 6(3), 56.
- De Luca, I., Pedram, P., Moeini, A., Cerruti, P., Peluso, G., Di Salle, A., Germann, N. (2021). Nanotechnology Development for Formulating Essential Oils in Wound Dressing Materials to Promote the Wound-Healing Process: A Review. *Less Applied sciences* 11 (4), 1713.
- De S Luna, J., De Carvalho, J., De Lima, M. R. F., Bieber, L. W., Bento, E. S., Franck, X., & Sant'Ana, A. C. P. (2006). Acetogenins in *Annona muricata* L. (annonaceae) leaves are potent molluscicides. *Natural Product Research*, 20(3), 253–257.
- Degraft-Johnson, J., Kolodziejczyk, K., Krol, M., Nowak, P., Krol, B., Nowak, D. (2007). Ferric-reducing ability power of selected plant polyphenols and their metabolites: Implication for clinical studies on the antioxidant effects of fruits and vegetable consumption. *Basic & Clinical pharmacology & Toxicology*, 100, 345–352.
- Dhasmana A, Singh S, Kadian S, Singh L (2018) Skin Tissue Engineering: Principles and Advances. *Journal of Dermatology and Skin Care*, 1(1), 1–11.
- Dhieb, C., Trabelsi, H., Boukhchina, S., 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.

- Diallo, D., Sogn, C., Samaké, F. B., Paulsen, B. S., Michaelsen, T. E. & Keita, A. (2002) Wound healing plants in Mali, the Bamako region. An ethnobotanical survey and complement fixation of water extracts from selected plants. *Pharmaceutical Biology*, 40, 117–128.
- Djerrou, Z., Bensari, C., Bachtarzi, K., Djaalab, H., Riachi, F., Maameri, Z., & Pacha, Y. H. (2013). Safety and efficacy of *Pistacia lentiscus* L. fruit's fatty oil for the treatment of dermal burns: A synthesis report. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 3(4), 464–469.
- Doğan, Y., Başlar, S., Ayden, H., & Mert, H. H. (2003). A study of the soil-plant interactions of *Pistacia lentiscus* L. distributed in the western Anatolian part of Turkey. *Acta Botanica Croatica*, 62(2), 73–88.
- Doukani, K., Tabak, S., Derriche, A., & Hacini, Z. (2014). Etude physicochimique et phytochimique de quelques types de miels Algériens. *Revue Ecologie-Environnement*, 10(November), 37–49.
- Dugas, A.J., Castaneda-Acosta, J., Bonin, G.C., Price, K.L., Fischer, N.H. Winston, G.W. (2000) .Evaluation of the total peroxy radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships. *J Nat Prod*, 63, 327–31.
- Dwivedi, K.K., Lakhani, P., Kumar, S., Kumar, N. (2022). Effect of collagen fibre orientation on the Poisson's ratio and stress relaxation of skin: an ex vivo and in vivo study. *R. Soc. Open Sci.* 9: 211301.
- ECETOC. Monograph No 15 Skin Irritation. July 1990. Disponible sur (<https://fiches-de-soins.eu/content/post.php?id=processus-de-cicatrisation>)
- Elgubbi, H., Alfageih, L., Zorab, A., Elmeheshi, F. (2017). *Pistacia lentiscus* Tree and its Role in Riddance of some Environmental Polluters. *ECronicon Open acces*, 10, 8–14
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70–77.
- Emre M. H., Polat G. A. A., et Vardt N. (2007). Effects of benzo (a) pyrene and ethanol on
- Errayesa, A.O., Abdussalam-Mohammed, W., Darwish, M.O. (2020). Review of Phytochemical and Medical Applications of *Annona Muricata* Fruits, *J. Chem. Rev* 2, 70–79.
- Essama, S. H. R., Nyegue, M. A., Foe, C. N., Silihe, K. K., Tamo, S. P. B., & Etoa, F. X. (2015). Antibacterial and Antioxidant Activities of Hydro-Ehanol Extracts of Barks, Leaves and Stems of *Annona muricata*. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(6), 126–131.
- Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., & Abdelly, C. (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes rendus biologiques*, 331(5), 372–379.
- Favier, A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines Oxidative stress in human diseases. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 64 : 390–396.
- Feurtet, A. (2006). Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. *Sciences pharmaceutiques*. Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble, p 18–19.



- Fogliani, B., Raharivelomanana, P., Bianchini, J.P., Bourama-Madjebi, S., Hnawia, E., (2005). Bioactive ellagitannins from *Cunonia macrophylla*, an endemic cunoniaceae from New Caledonia. *Phytochemistry*, 66, 241–247.
- Fotsing Yannick Stéphane, F., Kezetas Jean Jules, B., El-Saber Batiha, G., Ali, I., & Ndjakou Bruno, L. (2022). Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Plants and Herbs. *Natural Medicinal Plants*.
- Gabriel, B.O., Oshomoh, E., Akanji, O.C. (2020). ANTI-DIARRHEA EFFICACY OF *ANNONA MURICATA* L. ON ANIMAL MODEL. *African Journal of biologie and Medical Research*.3(1), 25–32.
- Gardès. Albert, M., Bonnefont. Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., Jore, D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène-Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *L'actualité chimique*. 91–96.
- 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 IndJ*, 12(7), 113.
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., & El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(9), 835–848.
- Gbonsou, I. A., Badou, R. M., Dassou, H. G., Mèdhounou, T. C. M., Etorh, P. A. (2020). Connaissances ethnobotaniques du Corossolier (*Annona muricata* L.) au Sud du Bénin. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 44(3), 7727–7744.
- Ghorat, F., Azizkhani, M., Naji, S., Ranjbary, A. G., & Doostishoar, F. (2017). Histopathological Evaluation of Burdock (*Arctium lappa*) Root Hydroalcoholic Extract on Wound Healing. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(1), e43788.
- Gololo, S. S., Makhubela, S. D., Tshidino, T., & Mogale, M. A. (2019). Purification and characterization of proteases from cow dung: validation of an ancient african home treatment for burn wounds. *Annals of burns and fire disasters*, 32(2), 103–114.
- Gopinath, D., Ahmed, M. R., Gomathi, K., Chitra, K., Sehgal, P. K., & Jayakumar, R. (2004). Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials*, 25(10), 1911–1917.
- Gowsalya, P., Sathya, T. (2021). In-Vitro Antioxidant, Antibacterial and Anticancer properties of Leaf Extract *Annona Muricata*. *International journal of advanced science and engineering*, 8(1).
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(7), 665.
- Hama, R., Reinhardt, J. W., Ulziibayar, A., Watanabe, T., Kelly, J., & Shinoka, T. (2023). Recent Tissue Engineering Approaches to Mimicking the Extracellular Matrix Structure for Skin Regeneration. *Biomimetics (Basel, Switzerland)*, 8(1), 130 .

- Hamad, H., Hasan, I., Habib, H., Mariam, H., Gonaid and Mojahidul. (2011). Comparative phytochemical and antimicrobial investigation of some plants growing in al jabal al-akhdar. *J Nat Prod Plant Resour*, 1, 15–23.
- Halvorsen, B. L., Holte, K., Myhrstad, M. C., Barikmo, I., Hvattum, E., Remberg, S. F., Wold, A. B., Haffner, K., Baugerød, H., Andersen, L. F., Moskaug, Ø., Jacobs, D. R., Jr, & Blomhoff, R. (2002). A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *The Journal of nutrition*, 132(3), 461–471.
- Hamici, A. (2019). Les préparations semi solides pour application cutanée (Les pommades), cours Université Mostefa Ben Boulaid Batna -2- Faculté de médecine, p5-7.
- Hamid, R. A., Foong, C. C., Ahmad, Z., Hussain, M. Y. (2012). Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(3), 630–641.
- Hammoudi, R. (2009). Contribution à la mise en évidence de principes actifs de plante *Teucrium polium geyrii* provenant de la région Tamanrasset. Diplôme de magister. Université d'Ouargla, p130.
- Handayani, E. S., Nugraha, Z. S., Fidiansih, I., & Pahlevawati, P. R. (2015). Soursop leaf extract increases neuroglia and hepatic degeneration in female rats. *Zinc Supplementation Improves Heme Biosynthesis in Rats Exposed to Lead*, 34(1), 17
- 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.
- Henry, M., Thompson, J. (2001). *Chirurgie clinique, technique et pratique*, De boeck. Science médicales, p685.
- Hinz, B. (2007). Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 526-537.
- histological techniques E-Book. Elsevier health sciences.
- Irfan-Maqsood, M. (2018). Classification of Wounds: Know before Research and Clinical Practice, *Journal of Genes and Cells*, 4(2018), 14.
- Iserin, P. (2001). *Encyclopédie des plantes Médicinales* (2eme Edition).
- Ishola, I. O., Awodele, O., Olusayero, A. M., & Ochieng, C. O. (2014). Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) fruit extract in rodents. *Journal of medicinal food*, 17(12), 1375–1382.
- Janssen-Heininger, Y.M.W., Poynter, M.E., Baeuerle, P.A. (2000). Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappa B. *Free Radic. Biol. Med.* 28, 1317–1327.
- Keynan, N., Tamir, R., Waisel, Y., Reshef, A., Spitz, E., Shomer-Ilan, A., Geller- Bernstein, C. (1997). Allergenicity of the pollen of *Pistacia*, *Allergy* 52, 323–330.

- Khedir, S. B., Bardaa, S., Chabchoub, N., Moalla, D., Sahnoun, Z., & Rebai, T. (2017). The healing effect of *Pistacia lentiscus* fruit oil on laser burn. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1407–1414.
- Khedir, S. B., Mzid, M., Bardaa, S., Moalla, D., Sahnoun, Z., & Rebaï, T. (2016). In Vivo Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of *Pistacia lentiscus* Fruit Oil and Its Effects on Oxidative Stress. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–12.
- Khiari, M.b., Kechrid, Z., Klibet, F., Elfeki, A., Shaarani, M.d.S., Krishnaiah, D. (2018). Preventive effect of *Pistacia lentiscus* essential oil. *Toxicology reports*, 549 ,1–29.
- Kim, G. T., Tran, N. K., Choi, E. H., Song, Y. J., Song, J. H., Shim, S. M., & Park, T. S. (2016). Immunomodulatory Efficacy of Standardized *Annona muricata* (Graviola) Leaf Extract via Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in RAW 264.7 Macrophages. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 1–10
- Kivçak, B., & Akay, S. (2005). Quantitative determination of alpha-tocopherol in *Pistacia lentiscus*, *Pistacia lentiscus* var. *chia*, and *Pistacia terebinthus* by TLC-densitometry and colorimetry. *Fitoterapia*, 76(1), 62–66.
- Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.
- Koleva, I. I., van Beek, T. A., Linssen, J. P., de Groot, A., & Evstatieva, L. N. (2002). Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods. *Phytochemical analysis : PCA*, 13(1), 8–17.
- Koutsoudaki C., Krsek M., Rodger A., (2005). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* var. *Chia*. *J. Agric Food Chem*, 53(20), 7681–7685.
- Laksmitawati, D. R., Prasanti, A. P., Larasinta, N., Syauta, G. A., Hilda, R., Ramadaniati, H. U., Widyastuti, A., Karami, N., Afni, M., Rihibiha, D. D., Kusuma, H. S. W., & Widowati, W. (2016). Anti-Inflammatory Potential of *Gandarusa* (*Gendarussa vulgaris* Nees) and *Soursoup* (*Annona muricata* L) Extracts in LPS Stimulated-Macrophage Cell (RAW264.7). *Journal of Natural Remedies*, 16(2), 73–81.
- Landau, S., Muklada, H., Markovics, A., Azaizeh, H. (2014). Traditional Uses of *Pistacia lentiscus* in Veterinary and Human Medicine .*Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East. Medicinal and Aromatic Plants of the World*, 2, 163–180.
- Laplante., A. (2002). Mécanismes de ré épithélialisation des plaies cutanées : expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel human développé par génie tissulaire. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.) Médecine expérimentale, P37-38.
- Lawal, Z. A., Hamid, A., Shehu, A., God'shelp, E., Ajibade, O., Zubair, O., Ogheneovo, P., Mukadam, A. A., & Adebayo, C. (2017). Biochemical Properties, In-Vitro Antimicrobial, and Free Radical Scavenging Activities of the Leaves of *Annona muricata*. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 21(6), 1197.

- Lee, K.W., Kim, Y.J., Lee, H.J., Lee, C.Y. (2003). Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *J Agric Food Chem*, 51, 7292–7295.
- Leite, P. M., Camargos, L. M., & Castilho, R. O. (2021). Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101270.
- Limonier, A. S. (2018). La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. *Sciences pharmaceutiques. En vue d'obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie*, p21.
- Lindley, L. E., Stojadinovic, O., Pastar, I., & Tomic-Canic, M. (2016). Biology and Biomarkers for Wound Healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 138(3 Suppl), 18S–28S
- Lodhi, S., Jain, A. P., Sharma, V. K., 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.
- Ludovic, C. F. (2017). Prise en charge des cicatrices pathologiques en mesotherapie. *Revue bibliographique. Diplôme interuniversitaire de Mésothérapie. Université Paris Vi -Pitié-Salpêtrière*, p 01.
- Maameri, H.Z. (2014). *Pistacia lentiscus* L.: Evaluation pharmaco toxicologique. Thèse de doctorat, Université constantine1, p 4-5.
- Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., & Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International journal of experimental pathology*, 101(1-2), 21–37.
- Mesa, M. G., González, A. M. G., De La Luz, L. a. A., Hernández, Y. B., & Barreiro, M. L. (2017). A *Talipariti elatus* Sw. Fryxell flowers extract inhibits histamine-induced edema in mice. *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 4(1), 2.
- Meslem, H., Ouali, K. (2021). Elaboration et caractérisation de crèmes et pommades cicatrisantes à base de *Plantago*, Mémoire Présenté en vue de l'obtention Du Diplôme de Master Académique albicans, Université Mohammed Boudiaf - M'sila, p25–26.
- Mezni, F., Slama, A., Ksouri, R., Hamdaoui, G., Khouja, M. L., & Khaldi, A. (2018). Phenolic profile and effect of growing area on *Pistacia lentiscus* seed oil. *Food chemistry*, 257, 206–210.
- Mgonja, F., Ally, M., Mwangengwa,L. (2022). Excision wounds healing activity of *Centella asiatica* (Gotukola) extract on laboratory rats. *Tanzania Journal of Health Research*, 23(1), 1-12.
- Millogo, H., Guisson, I. P., Nacoulma, O., Traore A. S. (2005). Savoir traditionnel et médicaments traditionnels améliorés. Colloque du 9 décembre. Centre européen de santé humanitaire –Lyon.
- Minda, D., Ghiulai, R., Banciu, C., Magyari-Pavel, I. Z., Danciu, C., Racoviceanu, R., Șoica, C., Budu, O., Muntean, D., Diaconeasa, Z., Dehelean, C., & Avram, Ș. (2022). Phytochemical Profile, Antioxidant and Wound Healing Potential of Three *Artemisia* Species: In Vitro and In Ovo Evaluation. *Applied Sciences*, 12(3), 1359.
- Minda, D., Ghiulai, R., Banciu, C., Magyari-Pavel, I. Z., Danciu, C., Racoviceanu, R., Șoica, C., Budu, O., Muntean, D., Diaconeasa, Z., Dehelean, C., & Avram, Ș. (2022). Phytochemical

Profile, Antioxidant and Wound Healing Potential of Three Artemisia Species: In Vitro and In Ovo Evaluation. *Applied Sciences*, 12(3), 1359.

-Miraldi, E., & Baini, G. (2019). Medicinal plants and health in human history : from empirical use to modern phytotherapy. *Journal of the Siena Academy of Sciences*, 10(1).

-Miranda, N. C., Araujo, E. C. B., Justino, A. B., Cariaco, Y., Mota, C. M., Costa-Nascimento, L. A., Espindola, F. S., Silva, N. M. (2021). Anti-parasitic activity of *Annona muricata* L. leaf ethanolic extract and its fractions against *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 273, 114019.

-Mirmohammadsadegh, N., Shakoori, 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.

- Minari, J. B., & Okeke, U. (2014). Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 15(4), 327–334.

-Moawad, A., Elhindawy, M. (2022). The Possible Protective Effect of Graviola Extract on Salivary Gland Against Cytotoxicity During Cisplatin Treatment (Histological, Biochemical and Immuno-histochemical Study). *Egyptian Journal of Histology*, 45(2), 588-596.

-Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 15625–15658.

-Moghadamtousi, S. Z., Rouhollahi, E., Hajrezaie, M., Karimian, H., Abdulla, M. A., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. *International Journal of Surgery*, 18, 110–117.

-Moghadamtousi, S. Z., Rouhollahi, E., Karimian, H., Fadaeinasab, M., Abdulla, M. A., & Kadir, H. A. (2014). Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. *Drug design, development and therapy*, 8, 2099–2110.

-Mokkadem, A. (1999). Cause de Dégradation des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie. *Vie et Nature*, (7), 24–26.

-Mole S., Waterman P.G. (1987). A critical analysis of techniques of measuring tannin in ecological studies. *Techniques of biochemically defining tannin*. *Oecologia*, 72, 148–156.

-Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(4), 1201.

-Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(4), 1201.

- Muthukumar, S., Noori Irfana Parvin, M. K., Shobana, S., Vimala, N., Vinesha, R., Sundaraganapathy, R. (2021). Formulation and Evaluation of Novel Herbal Ointment for the Treatment of Fungal Infection. *Research J. Pharm. and Tech*, 14(3), 1459–1464.
- Mutia, W. O. N., Usman, A. N., Jaqin, N., Prihantono, Rahman, L., & Ahmad, M. (2021). Potency of complemeter therapy to the healing process of perineal wound; turmeric (*Curcuma longa* Linn) Infusa. *Gaceta sanitaria*, 35 Suppl 2, S322–S326.
- Muthu, S., & Durairaj, B. (2015). Evaluation of antioxidant and free radical scavenging activity of *Annona muricata*. *European Journal of Experimental Biology*, 5(3).39–45.
- Nam, J., Park, S., Jang, H., & Rhee, Y. H. (2017). Phenolic compounds in different parts of young *Annona muricata* cultivated in Korea and their antioxidant activity. *Applied Biological Chemistry*, 60(5), 535–543.
- Nayak, A. K., & Hegde, K. (2021). A Comprehensive Review on the Miracle Nature of *Annona muricata* Linn. *RGUHS journal of pharmaceutical sciences*, 11(1), 2249–2208.
- Ng, W. L., Yeong, W. Y., & Naing, M. W. (2015). Cellular Approaches to Tissue-Engineering of Skin: A Review. *Journal of Tissue Science and Engineering*. 6 (2), 1
- Nga, E. N., Nchinda, G., Mahi, L., Figuei, P. B., Mvondo, J. M., Sagnia, B., & Adiogo, D. (2018). Phytochemical screening and evaluation of antioxidant power of Hydro-Ethanollic and aqueous leaves extracts of *Annona muricata* linn (Soursop). *HEALTH SCIENCES AND DISEASES*, 20(1).
- Nguyen, M. T., Nguyen, V. H., Minh, L. V., Trieu, L. H., Cang, M. H., Bui, L. M., Le, X. T., Danh, V. T. (2020). Determination of the phytochemical screening, total polyphenols, flavonoids content, and antioxidant activity of soursop leaves (*Annona muricata* Linn.). *IOP Conference Series : Materials Science and Engineering*, 736(6), 062011.
- 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.
- Olas B. (2023). The Antioxidant Potential of Graviola and Its Potential Medicinal Application. *Nutrients*, 15(2), 402
- Olugbuyiro, J. A. O., Omotosho, O. E., Taiwo O. S., Ononiwu, F. O., Banwo, A. S., Akintokun, O. A., Obaseki, O. S. Ogunleye, O. M. (2017). Antimicrobial activities and phytochemical properties of *Annona muricata* leaf. *Covenant Journal of Physical & Life Sciences*. 5(2), 40–49.
- Onyekwelu, I., Yakkanti, R., Protzer, L., Pinkston, C. M., Tucker, C., & Seligson, D. (2017). Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. *Global research & reviews*, 1(3), e022.
- oxidative stress of brain, lung tissues and lung morphology in rats. *Chinese Journal of*
- Oyaizu, M. (1986) Studies on Products of Browning Reactions: Antioxidative Activities of Product of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Japan Journal of Nutrition*, 44, 307–315.
- Paarakh, P. M., Jpn, C., & Nagar, J. P. (2009). Wound Healing Activity of *Annona muricata* extract. *Journal of Pharmacy Research*, 2(3), 404–406.



- Paraschos, S., Magiatis, P., Mitaku, S., Petraki, K., Kaliaropoulos, A., Maragoudakis, P., Mentis A., Sgouras and Skaltsounis (2007). In vitro and in vivo activity of chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 51, 551–559.
- Patel, S., Patel, J. K. (2016). A review on a miracle fruits of *Annona muricata*,. *J Pharmacogn Phytochem*, 5(1), 137-148.
- Perez-Valle, A., Del Amo, C., & Andia, I. (2020). Overview of Current Advances in Extrusion Bioprinting for Skin Applications. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6679. *Physiology*, 50(3), 143.
- Piccolella, S., Nocera, P., Carillo, P., Woodrow, P., Greco, V., Manti, L., Fiorentino, A., & Pacifico, S. (2016). An apolar *Pistacia lentiscus* L. leaf extract: GC-MS metabolic profiling and evaluation of cytotoxicity and apoptosis inducing effects on SH-SY5Y and SK-N-BE(2) cell lines. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 95, 64–74.
- Ponce, A.G., Fritz R., Del Valle C.E., Roura S.I. (2003). Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *Lebensmittel - Wissenschaft und – Technologie*, 36, 679–684.
- Popovici, C., Saykova, I., Tylkowski, B. (2009). Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industriel*, 4, 25–39.
- Silanikove N, Gilboa N, Nir I, Perevolotsky A, Nitsan Z (1996) Effect of a daily supplementation of polyethylene glycol on intake and digestion of tannin-containing leaves ( *Quercus calliprinos*, *Pistacia lentiscus* , and *Ceratonia siliqua* ) by goats. *J Agric Food Chem*, 44, 199–205
- Qazi, A. K., Siddiqui, J. A., Jahan, R., Chaudhary, S., Walker, L. A., Sayed, Z., Jones, D. T., Batra, S. K., & Macha, M. A. (2018). Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*, 39(4), 522–533.
- Qorina, F., Arsianti, A., Fithrotunnisa, Q., & Tejaputri, N. A. (2019). Phytochemistry and antioxidant activity of soursop (*Annona muricata*) leaves. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 1–6.
- Quezel, P., & Santa, S. (1963). *Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales*. Ed. CNRS, Paris (No.581 .965 Q8).
- Rady, I., Bloch, M. B., Chamcheu, R. N., Banang Mbeumi, S., Anwar, M. R., Mohamed, H., Babatunde, A. S., Kuate, J. R., Noubissi, F. K., El Sayed, K. A., Whitfield, G. K., & Chamcheu, J. C. (2018). Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(7), 1–39.
- Riwaldt, S., Corydon, T. J., Pantalone, D., Sahana, J., Wise, P., Wehland, M., Krüger, M., Melnik, D., Kopp, S., Infanger, M., & Grimm, D. (2021). Role of Apoptosis in Wound Healing and Apoptosis Alterations in Microgravity. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 679650.



- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665–706.
- Romani, P., Pinelli, C., Galardi, N., Mulinacci, M and Tattini. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia Lentiscus* L. *Phytochem Anal.* 13(2), 79–86.
- Saidi, I. (2019). Caractérisation et valorisation d'une plante de la famille des fabaceae : *Gleditsia triacanthos* de la région de Sidi Bel Abbès: Extraction des substances bioactives. Thèse de doctorat.
- Sanusi, S. B., Abu Bakar, M. F. (2018). Soursop—*Annona muricata* , Exotic Fruit book , 391–395.
- Ségolène, N. (2000). Les systèmes transdermiques. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Reims, p156.
- Sharma, M., Khajja, B. S., Hainendra, J., Mathur, G., Mathur, V. N. (2011). Forensic Interpretation of Injuries/Wounds Found on the Human Body. *Journal of Punjab Academy of Forensic Medicine and Toxicology*, 2011(2), 105–109.
- Shelke Usha, Y., Mahajan Ashish, A. (2015). Review on: an Ointment. *International Journal of Pharmaceutical Reserch*, 4(2), 2349–2355.
- Shukla, J. (2018). Recent advances in semisolid dosage forms, 1(1), 1–33.
- Singer, A.J.(1999). Cutaneous Wound Healing. *N. Engl. J. Med.* 738-746.
- Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The rôle and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 10(5), 210–229.
- Su, Y., & Richmond, A. (2015). Chemokine Regulation of Neutrophil Infiltration of Skin Wounds. *Advances in wound care*, 4(11), 631–640
- Sumanth, M., & 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).
- Syed Najmuddin, S. U., Romli, M. F., Hamid, M., Alitheen, N. B., Nik Abd Rahman, N. M. (2016). Anti-cancer effect of *Annona Muricata* Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 311.
- Syed Najmuddin, S. U., Romli, M. F., Hamid, M., Alitheen, N. B., & Nik Abd Rahman, N. M. (2016). Anti-cancer effect of *Annona Muricata* Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 311.
- Tang, W., Liu, S., Zhu, H., Ge, S. (2012). Microtribological and micromechanical properties of the skin stratum corneum. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology*, 226(10), 880–886.
- Tashkandi H. (2021). Honey in wound healing: An updated review. *Open life sciences*, 16(1), 1091–1100.
- Tidiane, K., Ouattara, G.A., Monon, K., Abdoulaye, T. & Karamoko, O. (2021). Etude Phytochimique et Activité Antioxydante des Extraits D'écorces de Tiges de *Vitellaria Paradoxa* C.F.Gaertn, une Plante Médicinale Utilisée au Nord de la Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal*, ESJ, 17(34), 241.

- Toghueo, R. M. K., Kemgne, E. A. M., Eke, P., Kanko, M. I. M., Dize, D., Sahal, D., & Boyom, F. F. (2019). Antiplasmodial potential and GC-MS fingerprint of endophytic fungal extracts derived from Cameroonian *Annona muricata*. *Journal of ethnopharmacology*, 235, 111–121.
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735.
- Tsioutsiou, E. E., Amountzias, V., Vontzalidou, A., Dina, E., Stevanović, Z. D., Cheilari, A., & Aligiannis, N. (2022). Medicinal Plants Used Traditionally for Skin Related Problems in the South Balkan and East Mediterranean Region-A Review. *Frontiers in pharmacology*, 13, 936047.
- Tsioutsiou, E. E., Amountzias, V., Vontzalidou, A., Dina, E., Stevanović, Z. D., Cheilari, A., & Aligiannis, N. (2022). Medicinal Plants Used Traditionally for Skin Related Problems in the South Balkan and East Mediterranean Region-A Review. *Frontiers in pharmacology*, 13, 936047.
- Usunobun U., & Okolie N, P.(2016). *Annona muricata* prevent hepatic fibrosis by enhancing lysosomal membrane stability and suppressing extracellular matrix protein accumulation. *Int J Med* 2016; 4(1), 10–13.
- Utomo, A., Susilaningsih, N., & Armalina, D. (2016). Acute Toxicity Test of Soursop Leaves (*Annona muricata*) on Liver and Kidney of Switzerland Mice. *Sains Medika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 6(2), 48–51.
- van Acker, F. A., Schouten, O., Haenen, G. R., van der Vijgh, W. J., & Bast, A. (2000). Flavonoids can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS letters*, 473(2), 145–148.
- Voegeli, D. (2012). Understanding the main principles of skin care in older adults. *Nursing standard Royal College of Nursing (Great Britain)*, 27(11), 59–68.
- Wahab, N.Z. A., Ibrahim, N. S., Kamarudin, M. K. R., Lananan, F., Juahir, H., Ghazali, A., & Yusra, A. I. (2018). Cytotoxicity and antiviral activity of *Annona muricata* aqueous leaves extract against dengue virus type 2. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 10, 580–589.
- Yaghoobi, R., Kazerouni, A., & Kazerouni, O. (2013). Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 8(3), 100–104.
- Yi, T., Wen, J., Golan-Goldhirsh, A., & Parfitt, D. E. (2008). Phylogenetics and reticulate evolution in *Pistacia* (Anacardiaceae). *American journal of botany*, 95(2), 241–251.
- Zaouali, Y., BelHadj, Y.I. , Jaouadi, R., Messaoud, C., Boussaid, M. (2018). Sex-related differences in essential oil composition, phenol contents and antioxidant activity of aerial parts in *Pistacia lentiscus* L. during seasons. *Industrial Crops & Products*, 121, 151–159.
- Zhang, R., Abbasi, Q. H., Alomainy, A. (2019). Power Distribution and Performance Analysis of Terahertz Communication in Artificial Skin. In: 6th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication (NanoCom 2019), Dublin, Ireland, 25–27.

-Zitouni, A., Ghembaza, N., Benhassaini, H., Atik-Bekkara, F., Piras, A., Falconieri, D., Rosa, A. (2018). Fatty acid composition and antioxidant activity of Pistacia lentiscus L. fruit fatty oil from Algeria. *Journal of Food Measurement and Characterization* 12, 1408–1412.

-Zubaidi, S. N., Mohd Nani, H., Ahmad Kamal, M. S., Abdul Qayyum, T., Maarof, S., Afzan, A., Mohmad Misnan, N., Hamezah, H. S., Baharum, S. N., & Mediani, A. (2023). *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. *Life* (Basel, Switzerland), 13(2), 353.