

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم

كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M^{lle} BENNEGUEOUCH Wafa

M^{lle} BENGUENOUNA Manel

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THEME

Étude de l'activité cicatrisante de *Bioglucumin*-mélange de deux extraits des plantes médicinales : (*Hericium erinaceus* et *Curcuma longa*) "Étude expérimentale *in vivo* chez le rat.

Soutenue publiquement le/...../2021

DEVANT LE JURY

Présidente M^{me} MISSOUN FATIHA MCA U. Mostaganem

Examinatrice M^{me} KRIBI SORAYA MCB U. Mostaganem

Promotrice M^{me} AMARI NESRINE OUDA MCA U. Mostaganem

Année universitaire : 2020 -2021

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le dieu, notre créateur de nos avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer toutes nos reconnaissances à Mme AMARI Nesrine, maître de conférences au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem et Directrice de ce mémoire, pour l'accueil qu'elle Nous accordait pour sa générosité, sa gentillesse, son encouragement, son soutien et pour nous avoir fait confiance tout au long de la préparation de ce travail, qu'elle trouve ici toutes nos gratitude et nous sympathie.

A Mme Missoum fatiha, maître de conférences au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem, pour avoir accepté de présider le jury. Sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, Nous vous prions de croire en notre éternel respect et nos sincères gratitude.

A Mme Kiribi soraya, maître de conférences au département de biologie d'université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem, pour nous avoir honoré d'examiner ce travail, nous vous sommes très reconnaissante de votre présence, et nous vous adresse nos vifs remerciements.

Nos vifs remerciements au directeur de laboratoire de pharmacognosy & API-phytothérapie le professeur DJEBLI Noureddine, professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, pour sa patience, son soutien et surtout ses judicieux conseils.

Nos remerciements s'adressant aussi à tous les techniciens du laboratoire. Nos sentiments de profonde gratitude vont à nos professeurs qui nous ont enseigné durant tous nos études. Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail. A tous ceux qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect

Un remerciement émus va à nos parents pour leur douaa, leur aide et leur soutien tout au long de notre cursus universitaire et bien évidemment durant cette mémoire.

Dédicaces

À ma mère

Chère et tendre maman, voici enfin les prémices de tes efforts, tes peines et de tes sacrifices, ce travail est le fruit de tes conseils, et de tes prières en ma faveur.

À mon père

Tu as consacré toute ton énergie pour faire de moi une vertueuse fille Ton soutien m'a permis de ne pas faillir, J'espère seulement être digne de ta fierté.

A mon encadreur

AMARI Nesrine pour sa disponibilité, son soutien, ses remarques pertinentes et son encouragement

Mes chaleureuses dédicaces aux personnes qui croient en moi et que je les chérir de m'avoir soutenu durant toutes mes années d'études :

À tous mes chère sœurs :

Hanane et Fatima Zahra que dieu vous protège

A ma binôme

Wafa, qui est une très cher amie avant d'être ma binôme, merci d'avoir été la tout au long de nous études, ainsi qu'on dehors.

A mes partenaires au cours de ce travail

Mustapha et amine abdallahqui m'ontencouragée et aidée, que dieu vous donne ce que vous souhaitez.

A mes belles sœurs

Sabrina, Fatiha, Noujoud, Karima, Souad, Hadjer, wafa et kawter, que dieu les garde et vous donne ce que vous souhaitez

Enfin, tous les deux grandes familles

Benguenouna et Ayad

Benguenouna Manel

Dédicaces

Merci Allah pour ce moment, pour la force, la patience, que tu m'adonner pour arriver à ce que je suis.

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail :

A ma chère mère , le secret de mon bonheur, mon ange, Tu as consacré ta vie à nous. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le support de la réussite. J'espère que je réalise aujourd'hui un de tes rêves. Qu'ALLAH te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

A Mon cher père ,, ma sûreté et ma sécurité, le secrets de ma force, et de ma confiance en moi-même, mon support, Vous serez toujours le modèle par ta force et ton honnêteté, qu'Allah t'accorde santé, bonheur et langue vie.

Espérant que vous êtes satisfait de moi

A ma cher sœur, «Hafida » ma deuxième maman, nul mot peut parviendra à tous que t'a fait pour moi, je te souhaite tous le bonheur , que dieu te garde pour nous .

A mes chers frères , «Oussama , Mohamed , Islam»,ma source de joie, mon support, merci : pour vous encouragement , pour les moment que vous avez mis la sourire quand je désespère .que dieu vous garde pour moi .

A ma belle sœur , «Soumia »,merci pour ton encouragement , je te souhaite que du succès et du bonheur.

A mes nièces , «Ines et Ritedj »,mes anges que dieu vous protège.

A Mme « AMARI Nesrine», qui doit voir dans ce travail le fruit de son encouragement, ses conseils , t'était une maman a nous durant ce travail. Espérant que tu es fière de nous .

A ma cher amis, ma binôme «Manel», pour tout le moment de stress et de fatigue, merci d'avoir été la tout au long de nous études, ainsi qu'on dehors.

A mes partenaires au cours de ce travail « Mustapha et Amine Abdallah », pour l'ambiance conviviale que nous avons vécue tout le long du travail. Que dieu vous donne ce que vous souhaitez.

A mes cher cousines , «Akila et wissem», et mes chères amies :Manel ,Sabrine, Sarah, Rim, wissem,Hannen,Souad Hadjer Noudjoud Karima que dieu les garde et vous donne ce que vous souhaitez

À tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas cité mais l'oubli des mots n'est pas celui du coeur.

A la famille Bekhedidja et Bennegueouch , du bébé jusqu'aux grands-parents, merci pour votre aide et votre amour. Que dieu vous protège .

Bennegueouch Wafa

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
--------------------	---

Partie bibliographique

Chapitre I : Peau et cicatrisation

I.1. La peau	3
I.1.2. Les fonctions fondamentales de la peau	4
I.1.2.1- Fonction de thermorégulation	4
I.1.2.2. Fonction de protection	4
I.1.2.3. Fonction immunitaire	4
I.1.2.4. Fonction sensitive	4
I.1.2.5. Fonction métabolique	4
I.1.2.6. Dimension sociale	4
I.1.3. Structure de la peau	4
I.1.3.1. L'épiderme	4
I.1.3.2. Les couches de l'épiderme	5
I.1.3.2.1. La couche basale (stratum basale) ou couche germinative	5
I.1.3.2.2. La couche épineuse (stratum spinosum)	5
I.1.3.2.3. La couche granuleuse (stratum granulosum)	6
I.1.3.2.4. La couche cornée (stratum corneum)	6
I.1.3.3. Les types cellulaires principaux composent l'épiderme	6
I.1.3.3.1. les mélanocytes	6
I.1.3.3.2. Les cellules de Merkel	6
I.1.3.3.3. Les cellules de Langerhans	6
I.1.3.4. La Jonction dermo-épidermique	6
I.1.3.5. Le derme	7
I.1.3.6. Les différents types de derme	8

I.1.3.6.1.Le derme papillaire	8
I.1.3.6.2.Le derme réticulaire	8
I.1.3.7.Les cellules du derme	8
I.1.3.7.1.Les cellules résidentes du derme : les fibroblastes	8
I.1.3.7.2.Les cellules mobiles du système immunitaire dermique	8
I.1.3.7.3.Les cellules dendritiques dermiques (CDD)	8
I.1.3.7.4.Autres types cellulaires	9
I.1.3.8.L'hypoderme	9
I.1.3.9.Les annexes cutanées : Glandes et Phanères	9
I.1.3.9.1.Les glandes sudoripares	10
I.1.3.9.2. Les glandes sébacées	10
I.1.3.9.3.Les follicules pileux	10
I.2.La cicatrisation cutanée	11
I.2.1 Généralité	11
I.2.2.Processus de cicatrisation	12
I.2.3.Types de cicatrisation	13
I.2.4.Phases de la cicatrisation	13
I.2.4.1.Phase exsudative	13
I.2.4.1.1.Réaction vasculaire	14
I.2.4.1.2.Réaction inflammatoire	14
I.2.4.2.Phase proliférative	15
I.2.4.2.1. Réparation dermique	15
I.2.4.2.2Angiogénèse	15
I.2.4.2.3. Réparation épidermique	16
I.2.4.3. Phase de contraction	16
I.2.4.4.Phase de remodelage	16
I.2.5. Facteurs intervenant sur la cicatrisation	17

Chapitre II : Phytothérapie

II.1.La phytothérapie	18
II.2.Origines de la phytothérapie	18

II.3.La Phytothérapie traditionnelle	18
II.4.La Phytothérapie moderne	19
II.5.Principe de la phytothérapie	19
II.6.Intérêt de la phytothérapie	19
II.7.Usage de la phytothérapie	19
II.8.Plantes à activité cicatrisantes	20
II.9.Modes de préparation des plantes médicinales pour la phytothérapie	21
II.9.1.Infusion	21
II.9.2.Décoction	22
II.9.3.Macération	22
II.9.4.Jus Frais de plantes médicinales	22
II.9.5.Cataplasmes de plantes médicinales	22
II.9.6.Poudre	23
II.9.7.Huile essentielle	23
II.9.8.Bain simple	23

Chapitre III : *Curcuma longa* et *Hericieum erinaceus*

III.1. <i>Curcumine</i>	24
III.1.1.Histoire du <i>Curcuma</i>	24
III.1.2. Etymologie	24
III.1.3. Taxonomie	24
III.1. Répartition géographique	25
III.1.3.1.Répartition dans le monde	25
III.1.3.2.Répartition à Madagascar	25
III.1.4. Description botanique	26
III.1.4.1. Rhizome	26
III.1.4.2. Feuilles	26
III.1.4.3. Fleurs	27
III.1.5.Les principaux composés du <i>Curcuma</i>	27

III.1.6.Aspect et structure de la <i>curcumine</i>	28
III.1.7.Propriétés pharmacologiques	29
III.1.7.1.Antioxydant	29
III.1.7.2. Anti-inflammatoire	29
III.1.7.3.Traitement des problèmes digestifs	29
III.1.7.4.Anticancéreuse	30
III.2. <i>Hericium Erinaceus</i>	31
III.2.1.Généralité	31
III.2.2.Description d' <i>Hericium Erinaceus</i>	31
III.2.3.Distribution géographique d' <i>Hericium Erinaceus</i>	32
III.2.4.Classification taxonomique d' <i>Hericium erinaceus</i>	32
III.2.5.Composés bioactifs d' <i>Hericium Erinaceus</i>	33
III.2.6. Propriétés pharmacologiques d' <i>Hericium Erinaceus</i>	36

Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes	38
I.1.Matériels végétales	38
I.2.Matériel Animal	38
I.2.1.Test de toxicité aigue	39
I.2.1.1.Paramètres biologiques mesurés	40
I.2.1.1.1.Paramètres biochimiques	40
I.2.1.1.1.1.Méthode de dosage	40
I.2.1.1.2.Les analyses hématologiques	41
I.3. Formulation des pommades	41
I.3.1.Préparation dela crème de base	41
I.3.2.La Préparation de la pommade 5% et 10% de l'extrait de <i>Bioglucumin</i>	42
I.4. Evaluation de l'activité cicatrisante	43
I.4.1.Protocole expérimental	43

I.4.2. Test d'irritation cutanée	44
I.4.3. Les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation	44
I.4.1. Etude planimétrique avec mesure de la surface des plaies	45
I.5. Technique histologiques	45
I.5.1. Préparation de cassettes porteuses de biopsies	45
I.5.3. Réhydratation	46
I.5.4. Montage	47
I.5.5. Observation	47
I.6. Analyse statistique	47

Chapitre II : Résultats

II. Résultat	48
II.1. Test de toxicité	48
II.1.1. Paramètres biologiques mesurés	48
II.1.1.1. Paramètres biochimiques	48
II.1.1.2. Les analyses hématologiques	51
II.1.1.3. Résultats d'Histologie des organes des souris	53
II.2. Évaluation de l'activité cicatrisante	57
II.2.1. Test d'irritation cutanée	57
III.2.2. Les paramètre d'évaluation de la cicatrisation	57
III.2.3. Etude planimétrique avec mesure de la surface des plaies	60
II.2.4. L'Effets des Pommades sur les plaies	61
II.3. Résultat histologiques des biopsies cutanée	62

Chapitre II : Discussion

III. Discussion	67
-----------------------	----

Chapitre IV : Conclusion

II.3. Conclusion et perspective	72
---------------------------------------	----

Références bibliographique

Annexes

Liste des figures

Figure 1	Représentation schématique de la peau.....	3
Figure 2	L'épiderme interfolliculaire.....	3
Figure 3	Représentation schématique de l'épiderme.....	5
Figure 4	Schéma de la jonction dermo-épidermique.....	7
Figure 5	Représentation schématique du tissu adipeux.....	9
Figure 6	Principales phases du processus de cicatrisation cutanée.....	11
Figure 7	Le processus de réparation.....	13
Figure 8	Début de la phase inflammatoire.....	14
Figure 9	Début de la phase proliférative.....	15
Figure 10	La phase de remodelage	16
Figure 11	Répartition géographique de <i>Curcuma longa</i>	25
Figure 12	Rhizomes primaires et secondaires de <i>Curcuma longa</i>	26
Figure 13	Feuilletage de <i>Curcuma longa</i> L.....	26
Figure 14	<i>Curcuma longa</i> L.....	27
Figure 15	Structure de la <i>curcumine</i> et de ses principaux dérivés.....	28
Figure 16	Tautomérie céto-énolique de la <i>curcumine</i>	28
Figure 17	<i>Hericium erinaceus</i>	31
Figure 18	la distribution géographique de <i>H.erinaceus</i> dans le monde	32
Figure 19	structures chimiques des héricénones	34
Figure 20	structures chimiques des érinacines	34
Figure 21	l'extrait <i>Bioglucumin</i>	38
Figure 22	rats Wistar	39
Figure 23	Conditionnement de la pommade à base d'extrait de Bioglucumin5% et 10 %	43
Figure 24	Histogramme de la créatinine sérique des souris traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i> et témoins	49
Figure 25	Histogrammes de TGO et TGP des souris témoins et traités avec <i>Bioglucumin</i>	50
Figure 26	Histogramme d'urée sanguine des souris témoins et traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	51

Figure 27	Histogrammes de FNS des souris traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i> et des témoins	52
Figure 28	Observation microscopique d'une coupe histologique des foies de souris témoins et souris traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	54
Figure 29	Observation microscopique d'une coupe histologique des reins de souris témoins et souris traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	55
Figure 30	Observation microscopique d'une coupe histologique de cerveau des souris témoins et de souris traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	56
Figure 31	Variation de la surface des plaies dans le temps.....	60
Figure 32	Chronologie de contraction des plaies.....	62
Figure 33	Observation microscopique d'une coupe histologique des rats traités avec différentes pommades.....	65

Liste des tableaux

Tableau 1	Phases de la cicatrisation des plaies	12
Tableau 2	Facteurs pouvant avoir un effet néfaste sur la cicatrisation	17
Tableau 3	Plantes à activité cicatrisante	20
Tableau 4	Différentes appellations de <i>Curcuma</i>	24
Tableau 5	Classification systématique du <i>curcuma</i>	24
Tableau 6	Description d' <i>Hericium Erinaceus</i>	31
Tableau 7	Classification taxonomique d' <i>Hericium erinaceus</i>	32
Tableau 8	composés bioactifs isolés de <i>H. erinaceus</i>	35
Tableau 9	Répartition et traitement des rats	39
Tableau 10	Les ingrédients de la crème de base.....	42
Tableau 11	Les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation	44
Tableau 12	Principaux étapes de coloration	47
Tableau 13	Les signes cliniques de la toxicité à la dose de 5000mg/Kg PC de l'extrait <i>Bioglucumin</i>	48
Tableau 14	Concentration de la créatinine sérique des souris témoins et traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	49
Tableau 15	Résultats des activités enzymatiques de TGOet TGP des souris témoinset traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	50
Tableau 16	Concentration d'urée sanguine des souris témoinset traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	50
Tableau 17	Résultats de FNS des souris témoins et traités avec l'extrait <i>Bioglucumin</i>	51
Tableau 18	les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation	58

Liste des abréviations

Kg	kilo gramme
m	mètre
m²	mètre carré
mm	millimètre
Fig	figure
pH	potentiel hydrogène.
µm	micromètre
TA	Transit Amplifying
JDE	jonction dermo-épidermique
MEC	matrice extracellulaire.
MMPS	métalloprotéases matricielles
LT	lymphocytes T
NK	cellules natural killer.
CDD	cellules dendritiques dermiques.
Tab	Tableau
PDGF	facteurs de croissance d'origine plaquettaire.
TGFα	facteur de croissance transformant alpha
TGFβ	facteur de croissance transformant bêta
Mn .	minute .
Ex .	exemple .
°C	degré Celsius.
av J.-C	Avant Jésus-Christ
<i>C.longa</i>	<i>curcuma longa</i> .
THC	tétrahydrocurcuminoïdes
<i>H.erinace</i>	<i>Hericium Erinaceus</i> .
<i>us</i>	
NGF	Facteur de croissance des nerfs.
IDE	enzyme de dégradation de l'insuline.
FIM	indépendance fonctionnelle.
MMSE	mini-mental d'état mental.

MCI	déficiences cognitives légères.
FIS	score d'indépendance fonctionnelle.
Mg	milligramme.
PC .	poids corporel.
h	heure .
pc	poids corporelle
FNS	Formule Numération Sanguine.
ASAT	aspartame aminotransférase .
ALAT	alanine aminotransférase
UV	Ultra violet
V	vitesse de la contraction de la plaie
GB	globulesblancs
GR	globules rouges
HB	hémoglobine
HTe	hématocrites;
PLT	plaquettes
EP	Espace porte;
V	Veinule Centro bullaire (hépatique).
S	Cellule bordant le sinusoiide.
CB	Cellule bordant le sinusoiide.
CG	Couche granulaire.
CM	Couche moléculaire.
PL	Couche des cellules de Purkinje.
P	Cellule de Purkinje.
K	Kératine
E	Epiderme.
D	Derme.
CE	Coucheépineuse
CGE	Couche germinative
G	Glandesébacées
F	Follicule pileux;

CL	Cellule de Langerhans;
KC	Kératinocytes.
MEL	Mélanocytes.
COLL	Collagène.
DDE	Destruction du derme et de l'épiderme.

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle, pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires et cicatrisante. Le but de cette étude était de formuler une pommade à base d'un mélange de deux extraits des plantes médicinales (*Bioglucumin*) : du 1,3 β glucan du champignon *Hericium erinaceus* et de la Curcumine de la *Curcuma Longa*, pour évaluer l'activité cicatrisante, sur des plaies ouvertes induites par excision chez les rats de Wistar. Ainsi, évaluée la toxicité aigüe sur des souris Swiss albinos à une dose unique de 5000 mg/Kg de poids corporel. De plus, des analyses biochimiques visant à étudier les principaux effets toxiques sur les tissus et en particulier sur le Foie, les Reins et le Cerveau effectuées sur les échantillons de sang prélevés sur tous les animaux juste avant le sacrifice. Ainsi, le foie, les reins et le cerveau ont été prélevés après le sacrifice pour des observations microscopiques et des analyses histologiques. Des plaies ouvertes de 2 cm² de diamètre ont été créés au niveau du dos de l'animal. Tous les produits ont été appliqués par voie topique sous forme de pommades. Le test a débuté le jour de la création des plaies jusqu'à la guérison de tous les animaux de tous les lots pendant 21 jours. Les paramètres étudiés ont été les surfaces des plaies en utilisant la méthode de la planimétrie directe, ainsi que le pourcentage d'inhibition. L'application de la pommade a été effectuée tous les jours et les mesures ont été prises tous les trois jours pendant 21 jours. Les résultats montrent que l'extrait aqueux de *Bioglucumin* n'induit aucun effet toxique et aucun signe de mortalité ou coma. Aussi, les examens histopathologies des organes n'ont pas révélé de changements pathologiques négatifs par rapport aux organes de témoin. La pommade de *Bioglucumin* appliquée sur la peau n'a montré aucun signe d'inflammation (érythème ou œdème) sur le dos des rats. Les résultats de l'activité cicatrisante ont exhibé une guérison observée après 21 jours de traitement avec un pourcentage d'inhibition de 96.96 et 97.82% pour *Bioglucumin* 5 et 10% respectivement. 97.28% pour Madécassol, 82.07% pour Excipient, 78.14% pour groupe témoin. Cependant, l'effet a montré une activité statistiquement significative par rapport au témoin. En conséquence, les résultats obtenus de l'application de la crème de *Bioglucumin* montrent que cet extrait accélère la cicatrisation et présente une activité cicatrisante. Eventuellement, il se pourrait qu'il exerce son activité en accélérant l'hémostase, en diminuant la phase inflammatoire, ce qui favorise l'accélération de la phase de ré-épithélialisation. L'étude histopathologie porté sur le tissu cutané des rats confirme l'effet cicatrisant de l'extrait aqueux de *Bioglucumin*. Les résultats de cette étude montrent le potentiel thérapeutique de l'extrait aqueux *Bioglucumin* dans la cicatrisation des plaies.

Mots-clés : Plaie, activité cicatrisante, Toxicité aigüe , *Bioglucumin*, Madécassol, *Hericium erinaceus*, Curcumine, 1,3 β glucan, *Curcuma Longa*, excision, in vivo, rats.

Abstract

Many plants are known for their use in traditional medicine, for the treatment of several pathologies including diseases with inflammatory and healing components. The aim of this study was to formulate an ointment based on a mixture of two medicinal plant extracts (Bioglucumin): 1,3 β glucan from the fungus *Herichium erinaceus* and Curcumin from *Curcuma Longa*, to evaluate the healing activity, on open wounds induced by excision in Wistar rats. Thus, evaluated the acute toxicity on Swiss albino mice at a single dose of 5000 mg/Kg body weight. In addition, biochemical analyses to study the main toxic effects on tissues and in particular on the Liver, Kidneys and Brain were performed on blood samples taken from all animals just before sacrifice. Thus, the liver, kidneys and brain were collected after sacrifice for microscopic observations and histological analysis. Open wounds of 2 cm² in diameter were created on the back of the animal. All products were applied topically as ointments. The test was started on the day of wound creation until all animals in all batches had healed for 21 days. The parameters studied were wound areas using the direct planimetry method, as well as the percentage of inhibition. The application of the ointment was performed every day and measurements were taken every three days for 21 days. The results show that the aqueous extract of Bioglucumin does not induce any toxic effect and no signs of mortality or coma. Also, histopathological examinations of the organs did not reveal any negative pathological changes compared to the control organs. Bioglucumin ointment applied to the skin showed no signs of inflammation (erythema or edema) on the back of the rats. The results of healing activity exhibited healing observed after 21 days of treatment with an inhibition percentage of 96.96 and 97.82% for Bioglucumin 5 and 10% respectively. 97.28% for Madecassol, 82.07% for Excipient, 78.14% for control group. However, the effect showed statistically significant activity compared to the control. Therefore, the results obtained from the application of Bioglucumin cream show that this extract accelerates wound healing and presents a healing activity. Eventually, it could be that it exerts its activity by accelerating hemostasis, decreasing the inflammatory phase, which favors the acceleration of the re-epithelialization phase. The histopathology study on the skin tissue of rats confirms the healing effect of the aqueous extract of Bioglucumin. The results of this study show the therapeutic potential of Bioglucumin aqueous extract in wound healing.

Keywords: wound, wound healing activity, acute toxicity, Bioglucumin, Madecassol, *Herichium erinaceus*, Curcumin, 1,3 β glucan, *Curcuma Longa*, excision, in vivo, rats.

ملخص

تشتهر العديد من النباتات باستخدامها في الطب التقليدي ، لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض ذات المكون الالتهابي والشفائي. كان الهدف من هذه الدراسة هو صياغة مرهم على أساس خليط من مستخلصين من نباتات طبي $\beta 1$ 3 (Bioglucumin)جلوكان من فطر *Hericium erinaceus* و *Curcumin* من *Curcuma Longa* ، لتقييم نشاط الشفاء ، على الجروح المفتوحة التي يسببها عن طريق الختان في فئران ويستار. وهكذا ، تم تقييم السمية الحادة على الفئران البيضاء السويسرية بجرعة وحيدة مقدارها 5000 مجم / كجم من وزن الجسم. بالإضافة إلى ذلك ، هدفت التحاليل الكيميائية الحيوية إلى دراسة التأثيرات السامة الرئيسية على الأنسجة وخاصة على الكبد والكلى والدماغ على عينات الدم المأخوذة من جميع الحيوانات قبل التضحية مباشرة. وهكذا تمت إزالة الكبد والكلى والدماغ بعد التضحية من أجل الميكروسكوبية والتحليلات النسيجية. تم إنشاء جروح مفتوحة قطرها 2 سم على ظهر الحيوان. تم تطبيق جميع المنتجات موضعياً كمرهم. بدأ الاختبار في يوم تكوين الجرح حتى تلتئم جميع الحيوانات في جميع المجموعات لمدة يوماً. كانت المعلمات المدروسة هي أسطح الجرح باستخدام طريقة القياس المباشر بالإضافة إلى نسبة تثبيط. تم وضع المرهم يومياً وأخذت القياسات كل يوم ثالث لمدة 21 يوماً. أظهرت النتائج أن المستخلص المائي للبيوجلوكومين لا يسبب أي آثار سامة ولا علامات على النفوق أو الغيبوبة. كما أن الفحوصات النسيجية المرضية للأعضاء لم تكشف عن أي تغيرات مرضية سلبية مقارنة بأعضاء التحكم. لم يُظهر مرهم Bioglucumin المطبق على الجلد أي علامات التهاب (التهاب احمراري أو وذمة) على ظهور الفئران. أظهرت نتائج التئام الجروح أن التئام الجروح لوحظ بعد 21 يوماً من العلاج بنسب تثبيط بلغت 96.96 و 97.82 درجة مئوية للبيوجلوكومين 5 و 10 درجات مئوية على التوالي. . 97.28٪ لماديكاسول، % سواغ ، 78.14٪ للمجموعة الشاهدة. وقد أظهر التأثير فعالية ذات دلالة إحصائية مقارنة بالمجموعة الضابطة. وبالتالي ، فإن النتائج التي تم الحصول عليها من تطبيق كريم Bioglucumin تظهر أن هذا المستخلص يسرع الشفاء ويظهر نشاط الشفاء. في النهاية ، يمكن أن يكون السبب هو أنه يمارس نشاطه عن طريق تسريع الإرقاء عن طريق تقليل المرحلة الالتهابية ، التي تفضل تسريع مرحلة إعادة الاندماج بتشكيل النسيج الظهاري. أكدت دراسة المرضي التي أجريت على أنسجة جلد الفئران تأثير الشفاء للمستخلص المائي من. تظهر نتائج هذه الدراسة الإمكانيات العلاجية للمستخلص المائي Bioglucumin في التئام الجروح.

الكلمات المفتاحية: الجرح ، نشاط الشفاء ، السمية الحادة ، بيوجلوكومين ، ماديكاسول ، هيريسيوميريناسيوس ، كركمين ، جلوكان ، كركم لونجا ، الختان ، في الجسم الحي ، الجرذان

INTRODUCTION

Introduction

La cicatrisation est l'ensemble des phénomènes physiologiques naturels qui a pour but de réparer des lésions et de restaurer la structure cutanée (**Krishnan, 2006**). Le retard de guérison d'une blessure résulte de la perte de la continuité ou de la perturbation de la structure anatomique et cellulaire de la peau. La plaie endommage les terminaisons nerveuses du derme et détruit complètement l'épiderme et le derme (**Nagori et Solanki, 2011**). Après une blessure, une réponse inflammatoire se produit et les cellules situées sous le derme (la couche cutanée la plus profonde) commencent à augmenter la production de collagène. Plus tard, le tissu épithélial (la peau externe) sera régénéré (**Vipin et Sarvesh, 2011**).

À travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour objectif d'améliorer la santé humaine (**Djabou, 2006**). De nos jours, les vertus thérapeutiques des plantes médicinales présentent un regain d'intérêt grâce à l'amélioration des techniques extractives, et aux progrès des méthodes d'analyse structurales pour la découverte de nouveaux principes actifs (**Saffidine, 2013**). En effet, il est indéniable que les plantes médicinales soient très abondantes dans la nature. Elles sont caractérisées par la diminution des effets indésirables par apport aux médicaments, par une grande efficacité thérapeutique (**Thurzovol et al., 1978**). De plus, elles ont l'aptitude de synthétiser de nombreux composés et constituent donc un immense réservoir de composés d'une grande diversité chimique possédant un large éventail d'activités biologiques (**Haddouchi et al., 2016**).

Parmi ces plantes, *Curcuma longa* qui est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne (médecine ayurvédique) et chinoise, pour traiter l'asthme, les allergies, les désordres hépatiques comme la jaunisse, l'anorexie, les rhumatismes, le rhume et la sinusite, la cicatrisation (**Aggarwall et al., 2007**).

Curcuma longa, une plante herbacée vivace connue sous le nom de curcuma, fait partie des Zingiberaceae. Le rhizome est la partie de la plante utilisée en médecine; il est généralement bouilli, nettoyé et séché, ce qui donne une poudre jaune, le *curcuma*, l'ingrédient qui donne à la poudre de curry sa couleur jaune caractéristique. Les ingrédients actifs sont les tétrahydrocurcuminoïdes (**Osawa et al., 1995**), la *curcumine*, la *déméthoxycurcumine* et la *bisdéméthoxycurcumine* (**Wuthi-Udomler et al., 2000**).

La population mondiale commence plus de 2000 ans à consommer des champignons comme aliments et médicaments. Il existe beaucoup de champignon qui contenaient des composés actifs ont des propriétés thérapeutiques anti-inflammatoire, anticancéreuses,

antihypertensives, hypoglycémiantes et d'autres propriétés thérapeutiques potentiellement intéressantes (Wee, 2013).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail. Il consiste d'une part à déterminer la toxicité aigüe et d'autre part à évaluer *in vivo* l'activité cicatrisante d'extraits de mélange d'un champignon et plante médicinale : *Hericium erinaceus* et *curcuma Longa* (*Bioglucumin*).

Ce manuscrit est composé de deux parties :

- Une revue bibliographique contient trois chapitre: la peau, la cicatrisation , la phytothérapie et les plantes étudiées (*Hericium erinaceus* et *Curcuma Longa*).
- Deuxième partie : étude expérimentale, résultats et discussion et enfin une conclusion.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
PEAU ET
CICATRISATION

I.1.La peau

La peau, appelée tégument (du latin *tegumentum* = couverture) est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme, pesant 4 Kg et représentant une surface de 2 m². Son épaisseur varie de 1 à 5 mm selon les endroits du corps. Beaucoup plus qu'une simple enveloppe recouvrant notre corps, la peau est en effet le siège de nombreuses fonctions : sensorielle, métabolique, protection, d'échanges, de thermorégulation et d'auto-réparation ou cicatrisation. Elle est constituée de trois couches superposées (**Fig .1**). L'épiderme (la couche la plus externe), le derme et L'hypoderme (les couches les plus profondes) (**Fig .2**). Ainsi, les annexes cutanées représentées par les glandes et les phanères dont il existe deux sortes de glandes : sudoripares excréant la sueur et sébacée excréant le sébum, alors que les phanères sont les poils et les ongles (**Marieb, 2008**).

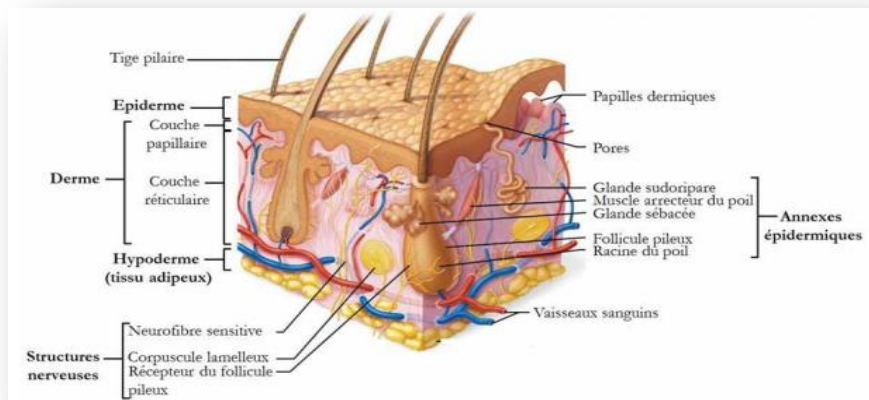


Figure 1 : Représentation schématique de la peau (**Alexander et al.,2012**).

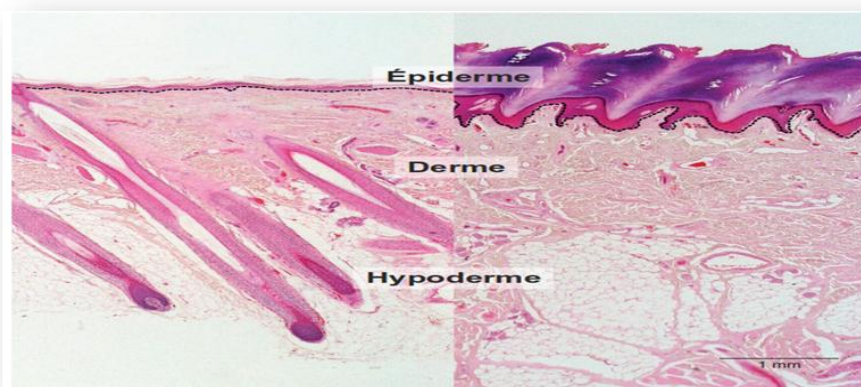


Figure 2 : L'épiderme interfolliculaire (**Joly-Tonetti, 2012**).

La coupe de peau permet de distinguer les différentes couches de l'épiderme. La ligne noire en pointillé (**Fig .2**) représente la dermo-épidermique (**Joly-Tonetti, 2012**).

I.1.2. Les fonctions fondamentales de la peau

I.1.2.1. Fonction de thermorégulation

Avec le maintien de la température corporelle, grâce notamment au système vasomoteur (capillaires sanguins et système nerveux) (**Downey et al., 1971**).

I.1.2.2. Fonction de protection

Contre les agressions mécaniques (chocs, pression et autres) mais aussi contre le rayonnement ultraviolet. Le sébum produit est à l'origine du film épidermique hydrolipidique (**Bachelez, 2005; Proksch et al., 2008**). Il agit comme un écran protecteur (**Lee et al., 2006**).

I.1.2.3. Fonction immunitaire

En assurant une première ligne de défense de l'hôte, de par sa constitution particulière, son pH acide (4,7 à 5,6) et son renouvellement cellulaire perpétuel qui limite la fixation des pathogènes (**Bangert et al., 2011**). De plus, grâce aux cellules immunitaires de l'épiderme, du derme et l'implication d'une flore bactérienne non pathogène (flore saprophyte) (**Grice et Segre, 2011**), la peau constitue une véritable barrière immunologique (**Heath and Carbone, 2013**).

I.1.2.4. Fonction sensitive

Via une multitude de récepteurs sensibles notamment à la pression, à la douleur et à la température (**Chery-Croze, 1983; Delmas et al., 2011; Voets et al., 2014**).

I.1.2.5. Fonction métabolique

L'hypoderme est une réserve d'énergie sous forme de triglycérides (**Avram et al., 2005**). La peau participe également à la synthèse de la vitamine D (**Holick, 2013**).

I.1.2.6. Dimension sociale

L'aspect de la peau a des conséquences psychosociales non négligeables (**Westerhof, 2007**). De nombreuses affections dermatologiques sont associées à des stress psychosociaux (**Hall et al., 2012**).

I.1.3. Structure de la peau

I.1.3.1. L'épiderme

L'épiderme constitue la structure externe la plus fine de la peau avec une épaisseur moyenne de 100µm, allant de 50µm sur les paupières à 1mm sur la paume des mains ou la plante des pieds. L'épiderme n'est pas vascularisé (ni vaisseaux sanguins, ni vaisseaux lymphatiques), mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres (**Boulais et Misery, 2008**). C'est un épithélium pavimenteux, pluristratifié composé de cellules kératinisées (**Fig .2**). Cette organisation entraîne un processus de différenciation propre aux kératinocytes (**Barrandon, 1998; Lajtha, 1979; Lavker et Sun, 1983; Stenn, 1992**).

L'équilibre entre la perte, et l'apparition de nouvelles cellules superficielles, permet le renouvellement de l'épiderme en 28 jours (Taylor et al., 2010).

I.1.3.2. Les couches de l'épiderme

L'épiderme est organisé en 4 couches cellulaires superposées (Fig. 3).

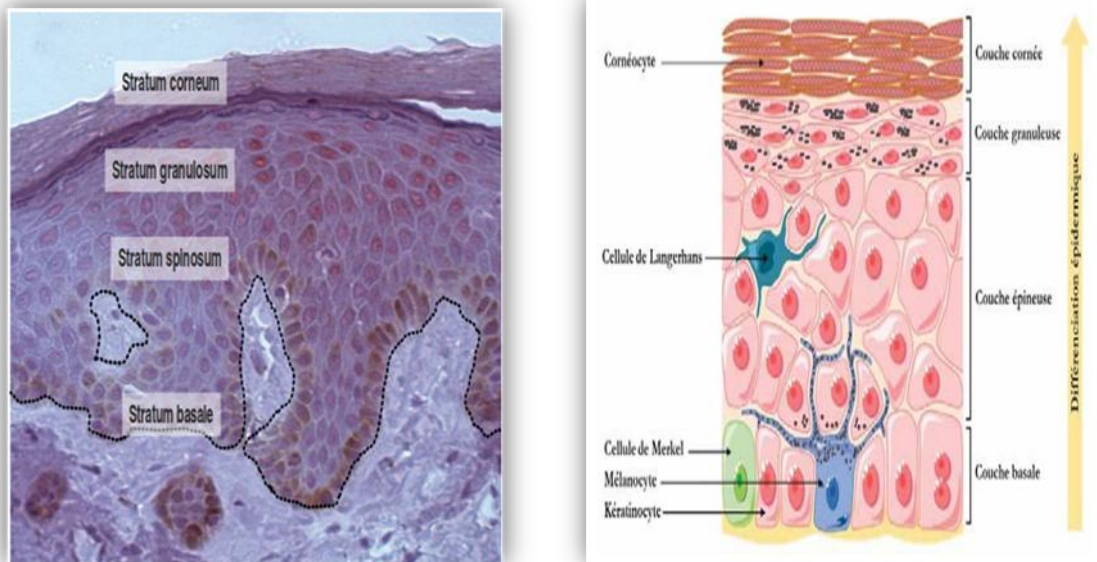


Figure 3 : Représentation schématique de l'épiderme.

La coupe de peau permet de distinguer les différentes couches de l'épiderme la ligne noire en pointillé représente la jonction dermo-épidermique (Fanny, 2009).

I.1.3.2.1. La couche basale (stratum basale) ou couche germinative

C'est la plus profonde de l'épiderme. C'est le compartiment prolifératif (Lavker et al., 2003) responsable du renouvellement des kératinocytes. Elle est reliée à une membrane basale (qui assure sa nutrition par diffusion) par des hémidesmosomes (Borradori et Sonnenberg, 1999). Ils consolident la jonction entre le derme et l'épiderme. Cette couche est constituée d'une seule assise de kératinocytes, de cellules souches de l'épiderme et de cellules amplificatrices transitoires dites TA (Transit Amplifying). Les cellules souches ont un fort potentiel de prolifération et une capacité illimitée d'auto-renouvellement (Potten et Booth, 2002) contrairement aux cellules TA (cellules filles des cellules souches) qui sont vouées à la différenciation définitive (Jones et Watt, 1993; Roh et al., 2005).

I.1.3.2.2. La couche épineuse (stratum spinosum)

Ou corps muqueux de Malpighi, est une superposition de 5 à 15 strates de kératinocytes (Muguet, 2002).

I.1.3.2.3. La couche granuleuse (stratum granulosum)

Est constituée de 1 à 3 strates de kératinocytes aplatis et granuleux contenant des grains volumineux (les kératohyalines) (Sidhu et al., 2000).

I.1.3.2.4. La couche cornée (stratum corneum)

Représente la couche la plus externe de l'épiderme en contact avec l'environnement extérieur. Elle se compose de 5 à 15 couches de des cellules polyédriques aplaties et complètement kératinisées, dénommées cornéocytes (Norlen, 2006).

I.1. 3.3. Les types cellulaires principaux composent l'épiderme

I.1.3.3.1. les mélanocytes

Responsables de la synthèse et de la sécrétion de mélanine (5 à 10% des cellules épidermiques), sont à l'origine de la pigmentation de la peau (Lin et Fisher, 2013; Slominski et al., 2014) et de sa protection vis à vis des rayons ultraviolets.

I.1.3.3.2. Les cellules de Merkel

Sont distribuées de manière irrégulière au sein de la couche basale (Boulais et Misery, 2007), sont peu abondantes et ne représente environ qu'1% des cellules présentes. Ces mécanorécepteurs (Misery et Gaudillere, 1996) renferment des vésicules neuroendocrines, et sont couplés aux terminaisons sensorielles libres intraépidermiques ou intrapapillaires (Xiao et al., 2014).

I.1.3.3.3. Les cellules de Langerhans

Cellules dendritiques, jouent le rôle de sentinelle et sont impliquées dans l'induction de la réponse immune cutanée. Elles jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes spécifiques de l'épiderme et ont une importance considérable dans la défense et tolérance (Clausen et Kel, 2010).

I.1.3.4. La Jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique (JDE) est une zone de soutien, d'adhérence et d'échange reliant deux couches : l'épiderme et le derme. Il s'agit d'une membrane basale sinusoïdale d'une épaisseur comprise entre 75 et 130 µm, assurant la cohésion entre l'épiderme et le derme, et un rôle de support mécanique pour l'épiderme. En plus de la membrane basale, cette zone de jonction comprend des hémidesmosomes, qui attachent les cellules de la couche basale à la membrane basale par l'intermédiaire d'intégrines. Dans les localisations où l'épiderme et le derme peuvent être soumis à des forces de cisaillement (notamment au niveau de la pulpe des doigts, de la paume des mains et de la plante des pieds), les replis de la JDE, s'intensifient, augmentant ainsi la surface de jonction entre derme et

épiderme (**Fig .3**). Ces replis forment d'un côté une crête épidermique, et de l'autre une papille dermique (**Furuse et al., 2012**).

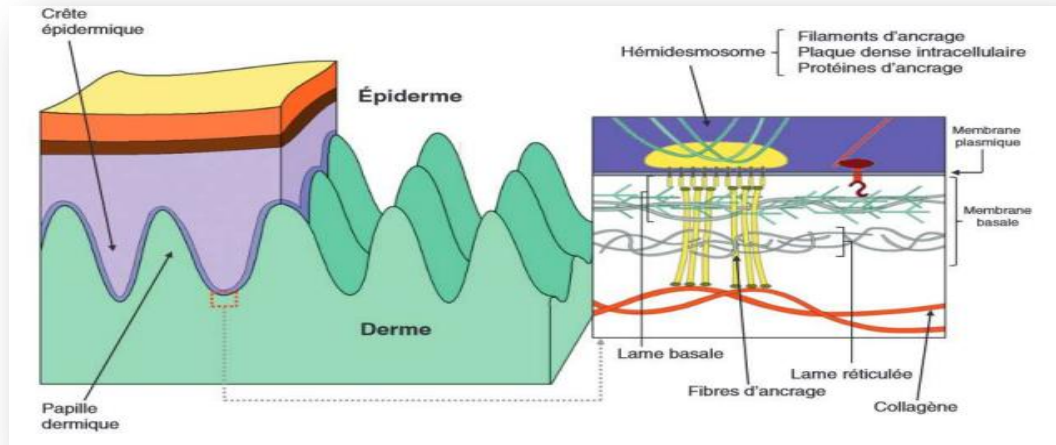


Figure 4 : Schéma de la jonction dermo-épidermique (**Elsevier, 2016**)

I.1.3.5. Le derme

Le derme, est en moyenne, quatre fois plus épais que l'épiderme. Il est fortement vascularisé, et contribue à la thermorégulation de l'organisme (**Sanyal et Maji, 2001**). C'est un tissu conjonctif fibroélastique de soutien, conférant à la peau ses propriétés biomécaniques de résistance, de souplesse et d'élasticité (**Daly, 1982; Prost-Squarcioni et al., 2008**). Le derme est principalement composé de fibres de collagène (**Branchet et al., 1991**), mais également de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure qui interviennent dans les interactions cellule-matrice (**KriegetAumailley, 2011**). L'ensemble de ces fibres est dénommé matrice extracellulaire (MEC).

Le derme est principalement colonisé par des fibroblastes, cellules d'origine mésenchymateuse fusiformes et étoilées avec de longs prolongements cytoplasmiques (**Sorrell et Caplan, 2004**). Les fibroblastes produisent et sécrètent la majorité des molécules constituant la MEC mais également des protéases, les métalloprotéases matricielles (MMPs) capables de dégrader et remodeler cette matrice (**Page-McCaw et al., 2007; Woessner, 1991**). D'autres cellules sont également présentes au sein du derme : des cellules endothéliales qui composent les vaisseaux sanguins ou lymphatiques (**Detmar, 1996**) ainsi que de nombreuses cellules inflammatoires et immunitaires comme les cellules dendritiques (**Lappin et al., 1996**), les lymphocytes T (LT) (**McLellan et al., 1998**), les cellules natural

killer (NK) (Muller *et al.*, 2000), les mastocytes (Cowen *et al.*, 1979; Janssens *et al.*, 2005) et les macrophages (de Panfilis, 1996; Dupasquier *et al.*, 2004).

I.1.3.6. Les différents types de derme

I.1.3.6.1. Le derme papillaire

Est le plus superficiel. Il est caractérisé par de nombreuses papilles dermiques dont il tient le nom. Il est plus cellulaire, vascularisé et innervé que le derme réticulaire. Il contient des capillaires qui s'étendent depuis le plexus sous-papillaire jusqu'aux papilles dermiques afin d'apporter par diffusion, les nutriments nécessaires à l'épiderme (Hern et Mortimer, 1999).

I.1.3.6.2. Le derme réticulaire

Est défini comme un tissu conjonctif dense avec de nombreux faisceaux épais de fibres de collagène principalement de type I (Lochner *et al.*, 2007; Weber *et al.*, 1984). Ces fibres de collagène sont entremêlées à des fibres élastiques d'élaunine et d'élastine. Ces fibres ont un diamètre de plus en plus important à mesure qu'elles s'enfoncent dans la profondeur du derme (Yasui *et al.*, 2004) et elles s'orientent parallèlement à la surface de la peau afin d'en accroître la résistance mécanique (Silver *et al.*, 2001).

I.1.3.7. Les cellules du derme

I.1.3.7.1. Les cellules résidentes du derme : les fibroblastes

Les fibroblastes sont les cellules caractéristiques du derme et constituent la principale population cellulaire de cette zone. De forme étoilée aux prolongements fins, ils sont très hétérogènes et aspécifiques ce qui les rend très difficile à caractériser. Ils sont impliqués dans la synthèse et l'entretien du matériel extracellulaire. Comme indiqué précédemment, leur présence est plus importante dans le derme papillaire que réticulaire (Montagnat-Rentier et Charlotte, 2014).

Les fibroblastes possèdent une forte activité synthétique : synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale, des glycoprotéines de structure et des enzymes de dégradation (collagénases et protéases). Ils interviennent à la fois dans la production et la dégradation des composants de la MEC et possèdent donc un rôle primordial dans les processus de cicatrisation (Mélissopoulos *et al.*, 2012).

I.1.3.7.2. Les cellules mobiles du système immunitaire dermique

I.1.3.7.3. Les cellules dendritiques dermiques (CDD)

Comme leurs analogues épidermiques (cellules de Langerhans), les CDD sont des cellules présentatrices d'antigène et peuvent déclencher des réponses immunitaires

spécifiques. Lorsqu'un antigène réussit à traverser le derme, les CDD le capturent puis vont migrer vers le ganglion lymphatique local afin de le présenter aux lymphocytes et ainsi déclencher la réponse immunitaire (Bikle et al., 2004).

I.1.3.7.4. Autres types cellulaires

On retrouve également d'autres types de cellules impliquées dans la surveillance immunitaire au niveau des capillaires dermiques : les lymphocytes et les macrophages (Elias et al., 2002).

I.1.3.8. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, elle représente 15 à 25% du poids corporel. C'est un tissu conjonctif lâche contenant des adipocytes (Fig .5), des fibres de collagène, ainsi que des gros vaisseaux qui alimentent et drainent la vascularisation sanguine dermique. Le tissu adipeux est organisé en lobules adipeux remplis de cellules graisseuses : les adipocytes et séparés les uns des autres par des septa interlobulaires (Martini, 2003).

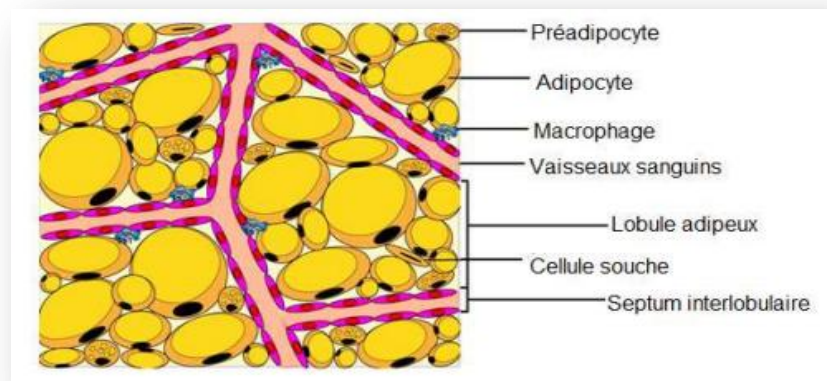


Figure5: Représentation schématique du tissu adipeux (Ellero-simatos, 2013).

La gouttelette lipidique des adipocytes provient de la fusion de plusieurs gouttelettes plus petites et contient des acides gras, des triglycérides et du cholestérol. Les adipocytes ont alors un double rôle : ils stockent de l'énergie sous forme de graisse, et assurent une véritable fonction d'isolation, à la fois thermique et mécanique. Ainsi, l'hypoderme joue le rôle d'un coussin amortissant les chocs (Desfossez, 2014).

I.1.3.9. Les annexes cutanées : Glandes et Phanères

Les annexes cutanées englobent 4 éléments : les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux et les ongles.

I.1.3.9.1. Les glandes sudoripares

Il en existe 2 types : les glandes eccrines et les glandes apocrines

- Les glandes eccrines sont présentes sur l'ensemble de la surface corporelle et excrètent la sueur. Elles ont donc un rôle majeur dans la régulation thermique. Elles sont indépendantes des follicules pileux et débouchent à la surface cutanée au travers d'un port (**Méllissopoulos et al., 2012**).
- Les glandes apocrines sont liées au poil puisqu'elles débouchent dans le follicule pileux. Elles excrètent la sueur lors de températures élevées ou de montée d'adrénaline et vont être responsables de l'odeur corporelle. On les retrouve au niveau du pubis et des aisselles (**Noyon, 2012**).

I.1.3.9.2. Les glandes sébacées

Ce sont les glandes impliquées dans la sécrétion du sébum qui fait partie du film hydrolipidique. Ce sébum ayant une fonction fongistatique et bactériostatique, elles ont donc un rôle important dans la protection de l'épiderme contre les agressions extérieures elles sont vascularisées et retrouvées sur l'ensemble du corps, sauf au niveau des paumes des mains et plantes des pieds (**Charlotte, 2014**).

I.1.3.9.3. Les follicules pileux

Ils constituent la base des poils et des cheveux. Chaque follicule est associé à une glande sébacée, on parle alors de follicule pilosébacé. Ils sont présents sur l'ensemble du corps sauf aux niveaux des paumes des mains, plantes des pieds et des muqueuses buccales et génitales (**Méllissopoulos et al., 2012; Noyon, 2012**).

I.2. La cicatrisation cutanée

I.2.1. Généralité

La cicatrisation d'une plaie est un processus physiopathologique naturel, multifactoriel et dynamique visant à rétablir l'intégrité et la fonctionnalité des tissus lésés (Martin, 1997; Singer and Clark, 1999). Elle s'articule autour de cascades complexes impliquant des événements cellulaires et biochimiques. De manière générale, le processus de cicatrisation peut être divisé en trois (Fig .6) phases majeures (Hosgood, 2006; Stadelmann et al., 1998) .

- **Une phase inflammatoire**, généralement initiée par une étape d'hémostase.
- **Une phase de prolifération ou de granulation** correspondant à la phase de réparation tissulaire. La transition entre la phase inflammatoire et la phase de prolifération/réparation est sous le contrôle d'une étape dite de résolution de l'inflammation
- **Enfin, la phase de remodelage**, la plus longue. Elle permet aux structures nouvellement créés, de retrouver des caractéristiques fonctionnelles et esthétiques proches des tissus originaux. Bien que traditionnel, ce découpage est assez arbitraire. En effet, le processus cicatriciel ne se déroule pas comme une succession de phases strictement indépendantes mais comme un enchevêtrement d'étapes dépendantes les unes des autres (Gosain et DiPietro, 2004).

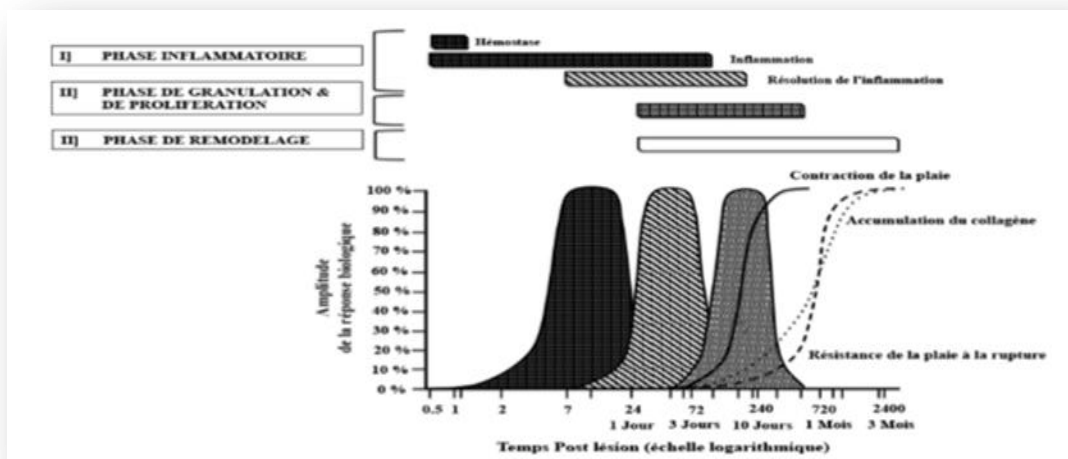


Figure 6 : Principales phases du processus de cicatrisation cutanée. Les 3 principales étapes de la cicatrisation: Phase inflammatoire, phase de granulation et de prolifération et la phase de remodelage (Kloth, 2002).

I.2.2. Processus de cicatrisation

Il existe deux processus de cicatrisation (**Tab .1**): la régénération et la réparation (**Ud-Din et al., 2014**). Malgré le potentiel de régénération visible au stade fœtal, la plupart des plaies chez les mammifères adultes cicatrisent suivant le mode de réparation (**Colwell et al., 2003; Kishi et al., 2012; Murawala et al., 2012**). C'est plus particulièrement le cas des plaies cutanées. Ce processus ne restaure pas l'intégrité fonctionnelle et phénotypique initiale des organes touchés, mais aboutit à la formation d'une cicatrice (**Bayat et al., 2003**) plus ou moins invalidante, avasculaire et le plus souvent fibreuse (**Gurtner et al., 2008**).

Tableau 1 : Phases de la cicatrisation des plaies et l'analogie (**Kane, 2006**).

Phase de cicatrisation	Temps après la perte d'intégrité	Cellules impliquées en phase de cicatrisation	Fonction ou activité	Analogie à la réparation de la maison
1. Hémostase	Immédiat	• Plaquettes	• Coagulation • Libération des facteurs de croissance	• Colmatage des fuites
2. Inflammation	Jours 1 – 4	• Neutrophiles • Macrophages • Monocytes	• Phagocytose	• Les travailleurs non qualifiés nettoient le chantier
3. Prolifération (granulation et contraction)	Jours 4 – 21	• Macrophages • Péricytes • Lymphocytes • Angiocytes • Neurocytes • Fibroblastes • Kératinocytes • Cellules épithéliales	• Remplissage de la cavité de la plaie • Rétablissement de la fonction de la peau • Fermeture de la plaie	• Entrepreneur ou superviseur • Travailleurs spécifiques • Plombiers • Électriciens • Ingénieurs • Couvreurs et bardeurs
4. Remodelage (maturation)	Jour 21 – 2 ans.	• Fibrocytes • Fibroblastes	• Développement de la résistance à la traction	• Ouvriers de finition

I.2.3. Types de cicatrisation

Classiquement, trois types de cicatrisation sont décrites (**Broughton et al., 2006**). La cicatrisation par première intention (**Johnstone et Farley, 2005**). La cicatrisation par seconde intention dans les cas où des complications surviennent avec une perte tissulaire plus importante (**Lowry et al., 1997**) et la cicatrisation de troisième intention (ou de seconde suture) qui concerne les plaies laissées volontairement à l'air libre. Le plus souvent infectées, la fermeture de ces lésions ne progresse plus et entraîne à terme, l'installation d'une plaie chronique (**Strodtbeck, 2001**).

a-Cicatrisation de première intention

La plaie est de faible envergure, avec peu de pertes du tissu biologique initiales. La cicatrice résultante est minimale.

b-Cicatrisation de deuxième intention

La plaie est étendue, hémorragique avec possibilité de traces de nécroses. La cicatrice est large, peu esthétique et de fonctionnalités réduites.

c-Cicatrisation de troisième intention.

Plaie stagnante, évoluant vers la chronicité. Elle est laissée à l'air libre, nettoyée puis fermée par acte chirurgical. La cicatrice est très épaisse et invalidante. Adaptée de (**Needs, 2013**).

I.2.4. Phases de la cicatrisation

I.2.4.1. Phase exsudative

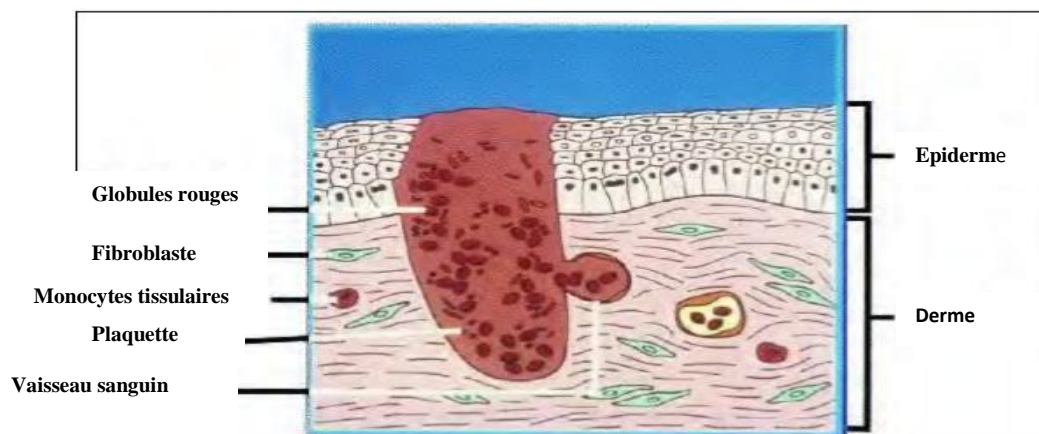


Figure 7 : Le processus de réparation (**Diegelmann, 2004**).

Au moment de la blessure, le tissu est lésé et les plaquettes adhèrent au collagène et libèrent des facteurs de coagulation (**Fig .7**), le PDGF et le TGF- β pour initier le processus de réparation (**Diegelmann, 2004**).

I.2.4.1.1. Réaction vasculaire

Au moment de la blessure, la rupture de vaisseaux sanguins entraîne l'épanchement des constituants du sang. La coagulation traduit la réaction cellulaire immédiate à l'agression du tégument (**Boykin, 1996**). Cette réaction est amorcée par l'activation de l'agrégation des plaquettes et par la libération de substances vasoconstrictrices qui oblitèrent les vaisseaux sanguins par la formation d'un caillot stable. Le caillot rétablit l'hémostase et forme une matrice extracellulaire dans le lit de la plaie, c'est-à-dire une structure pour la migration des cellules (**Singer et Clarck, 1999**). Les plaquettes libèrent également plusieurs médiateurs « cytokines » ou facteurs de croissances : facteurs de croissance d'origine plaquettaire (platelet-derived growth factor ou PDGF) ; facteur de croissance transformant alpha (transforming growth factor alpha ou TGF α) ; facteur de croissance transformant bêta (TGF β). Ces facteurs attirent et activent les macrophages et les fibroblastes (**Singer et Clarck, 1999**).

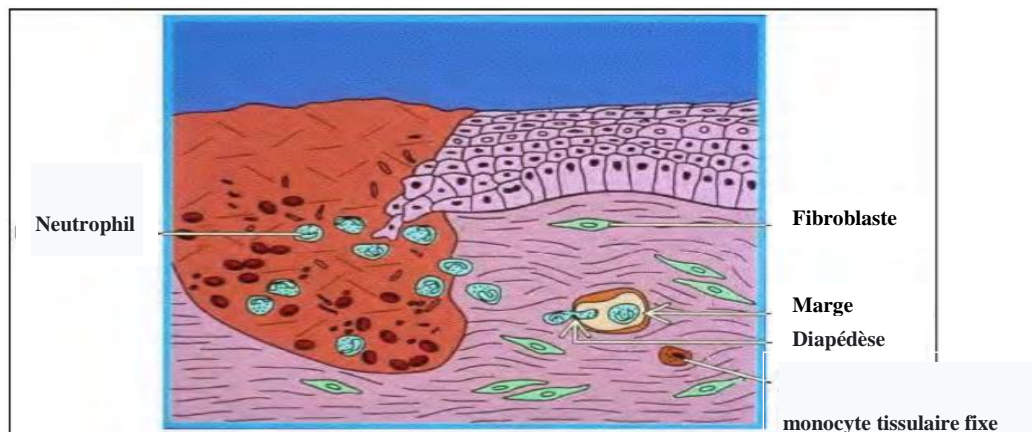


Figure 8 : Début de la phase inflammatoire (**Diegelmann, 2004**).

Dès le premier jour après une blessure, les neutrophiles se fixent aux cellules endothéliales (**Fig .8**) de la paroi des vaisseaux autour de la plaie. Puis elles changent de forme pour passer à travers les jonctions cellulaires (diapédèse) et migrent vers le site de la plaie (chimiotactisme). C'est le début de la phase inflammatoire (**Diegelmann, 2004**).

I.2.4.1.2. Réaction inflammatoire

L'inflammation commence, en général, dès l'agression initiale et dure jusqu'au quatrième jour de la cicatrisation, environ. Les signes cardinaux de l'inflammation aiguë sont bien connus : chaleur, rougeur, œdème et douleur. La perte de fonction constitue un autre signe de cette phase (**Calvin, 1998**).

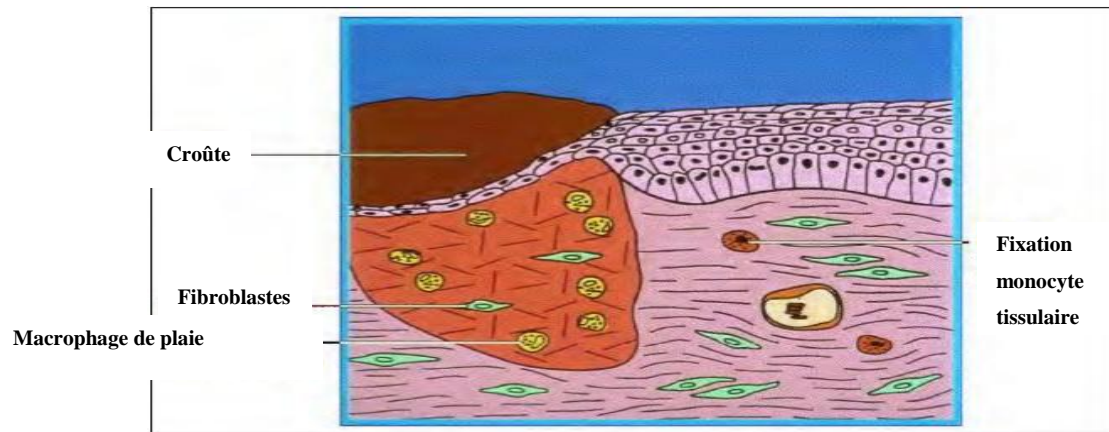


Figure 9 : Début de la phase proliférative.

La phase inflammatoire se poursuit (**Fig .9**), les macrophages tissulaires deviennent actifs et se déplacent dans le site de la lésion et se transforment en macrophages très active. Ces cellules hautement phagocytaires libèrent également le PDGF et le TGF- β à fin de recruter des fibroblastes sur le site et de commencer ainsi la phase proliférative (**Diegelmann, 2004**).

I.2.4.2.Phase proliférative

La seconde étape du processus cicatriciel conduit à la formation du tissu de granulation. Elle permet ainsi la réparation dermique et épidermique grâce à la synthèse de collagène et à la prolifération de kératinocytes, de fibroblastes et de néovaisseaux (**Allas,1997;Maurin,2005**).

I.2.4.2.1. Réparation dermique

La phase inflammatoire, grâce notamment aux nombreux médiateurs chimiques libérés, aboutit à l'activation des fibroblastes présents à l'état quiescent au niveau des berges et du lit de la plaie. Ces fibroblastes activés migrent alors vers le foyer inflammatoire, où ils sont retrouvés à partir du troisième jour. Ils assurent, essentiellement à partir du cinquième jour, la synthèse de collagène, de glycoprotéines et de protéoglycannes. Ces composés forment ainsi la nouvelle matrice extra-cellulaire qui succède la matrice provisoire formée lors de la phase exsudative (**Allas, 1997;Hatz, 1994; Vandenbussche, 1983**).

I.2.4.2.2Angiogénèse

Parallèlement à la prolifération cellulaire, l'angiogénèse se développe au site de la plaie à partir du cinquième jour. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins se déroule en plusieurs étapes, chacune régie par des facteurs de croissance essentiellement d'origine plaquettaire et macrophagique. La néovascularisation régresse lorsque les besoins en oxygène sont moins intenses, notamment lorsque la synthèse de collagène et de matrice extra-cellulaire diminue. (**Allas, 1997 ; Maurin, 2005 ; Stashak, 1984**).

I.2.4.2.3. Réparation épidermique

La réépithélialisation assure la couverture finale de la plaie par un épithélium stratifié et kératinisé, formé à partir des cellules épidermiques provenant des berges du foyer cicatriciel, voire des follicules pileux (Allas, 1997; Dereure, 2001; Maurin, 2005).

I.2.4.3. Phase de contraction

Il s'agit d'un mécanisme de réduction de la taille de la plaie par le mouvement centripète du tissu cutané entourant la plaie. C'est un processus dans lequel les fibroblastes joueraient un rôle du premier plan se produisant sept jours après la blessure, et son activité atteint un pic après deux semaines (Calvin, 1989).

I.2.4.4. Phase de remodelage

Après l'arrêt de la transformation fibroblastique et de l'angiogenèse et longtemps après la réépithélialisation, une longue phase de remodelage (Fig .10) de la cicatrice se fait par synthèse de collagène qui se poursuit essentiellement par remplacement du collagène de type III par du collagène de type I. Il s'agit d'une lente évolution vers l'équilibre entre synthèse et dégradation surtout par les métalloprotéases, une rupture de cet équilibre entraîne des vices de cicatrisation (cicatrice hypertrophique, chéloïde, cicatrice atrophique) entre autres, la collagénase 4 et la gélatinase. Cette phase finale de la cicatrisation se poursuit pendant des mois, voire des années après la cicatrisation de la plaie (Coulibaly, 2007; Moulin, 2001).

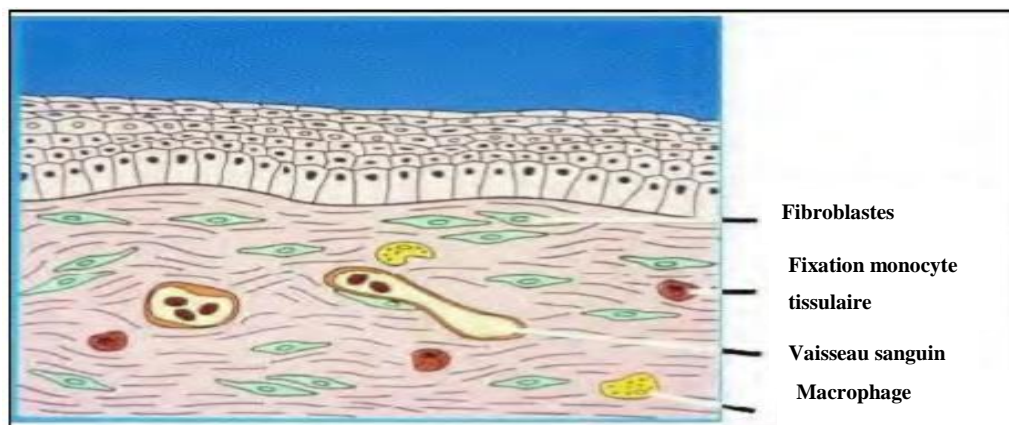


Figure 10 : La phase de remodelage.

La phase de remodelage est caractérisée par la synthèse continue et la de la dégradation des composants matrice extracellulaire en tentant d'établir un nouvel équilibre (Diegelmann, 2004).

I.2.5. Facteurs intervenant sur la cicatrisation

Divers facteurs généraux et locaux (**Tab .2**) peuvent perturber et même fortement entraver le processus physiologique de cicatrisation. Parmi les facteurs généraux péjoratifs, il faut relever entre autres: la malnutrition avec carence en albumine, fer, vitamine C ou zinc, des affections métaboliques et hématologiques, des maladies inflammatoires, des troubles de la vascularisation ou encore des interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs locaux délétères sont notés les nécroses, les corps étrangers, l'œdème, les hématomes. C'est indiscutablement l'infection de la plaie qui entraîne les perturbations les plus lourdes de conséquences, à savoir les différentes formes de dégénérescence tissulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose. Dans ces conditions, tout retard thérapeutique peut entraîner des conséquences préjudiciables à tout l'organisme et l'infection peut conduire jusqu'au décès du patient (**Djerrou, 2011**).

Tableau 2: Facteurs pouvant avoir un effet néfaste sur la cicatrisation (**Djerrou, 2011**).

Facteurs néfastes	Effet possible sur la cicatrisation
Obésité	Diminution de la vascularisation du tissu adipeux et augmentation de la tension dans la plaie.
Tabagisme	Diminution de l'oxygénation de la plaie et anomalies de la coagulation dans les petits vaisseaux sanguins
Age avancé	Affaiblissement des défenses immunitaires et diminution de la résistance aux germes pathogènes.
Diabète	Dysfonctionnement leucocytaire, à cause de l'hyperglycémie. Risque d'ischémie régionale en raison d'une oblitération vasculaire ou de l'épaississement de la membrane basale des capillaires.
Mauvaise circulation / hypoperfusion	Mauvaise alimentation de la plaie en substances nutritives, en cellules sanguines et en oxygène.
Malnutrition	Perturbations des phases inflammatoires et de la synthèse de collagène.
Médicament immunosuppresseurs	Diminution de la synthèse de collagène
Irradiation de la lésion	Diminution de l'irrigation sanguine par suite du rétrécissement de la lumière vasculaire.
Stress important	L'augmentation du cortisol diminue le nombre de lymphocytes circulants et atténue la réaction inflammatoire.
Déficit sensitif dans la région de la plaie	Réduction de la réaction inflammatoire et vasomotrice.
corticoïdes	Ralentissement de l'épithélialisation et de néo vascularisation, et inhibition de la contraction.

CHAPITRE II

PHYTOTHÉRAPIE

II.1. La phytothérapie

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs qui signifient essentiellement « Soigner avec les plantes ». Il s'agit d'une pratique millénaire basée sur un savoir empirique qui s'est transmis et enrichi au fil d'innombrables générations. La phytothérapie, étymologiquement le traitement par les plantes, est une méthode thérapeutique qui utilise l'action des plantes médicinales (**Gahbiche, 2009**).

La Phytothérapie est une médecine qui utilise des plantes - ou la seule "partie active" de ces plants ayant des propriétés thérapeutiques. Ces plantes sont appelées "plantes médicinales".

Les préparations peuvent être obtenues par macération, infusion, décoction, ou sous forme de teinture, poudre totale, extraits, etc. Les plantes médicinales peuvent être des espèces cultivées mais dans la plupart des cas des espèces sauvages (**Mohammedie, 2013**).

II.2. Origines de la phytothérapie

Cette pratique très ancienne n'est pas propre à l'espèce humaine. En effet, de nombreuses espèces animales savent choisir dans leur habitat des fruits, des racines, des plantes connues pour leurs propriétés nutritives, mais aussi pour leurs vertus curatives afin de corriger des carences alimentaires ou soigner certaines maladies. Ainsi, il est tout à fait vraisemblable que l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques par l'homme ne soit que l'évolution d'un savoir ancestral dont l'origine nous échappe encore (**Robert, 2012**).

II.3. La Phytothérapie traditionnelle

Elle relève du concept philosophique voire de l'idéologie pour certains, ou trouve sa justification dans l'empirisme pour d'autres, c'est la forme de phytothérapie la plus controversée. Les plantes médicinales représentent depuis des siècles le plus important réservoir thérapeutique. En l'absence d'outils scientifiques, un ensemble de connaissances s'est constitué par l'observation et par l'expérience. Certaines propriétés des plantes médicinales ont pu être mises en avant dans le cadre d'une démarche globale. En effet, les principes actifs n'ont été isolés qu'au début du XIX^{ème} siècle, alors que jusqu'à cette date, les plantes ou parties de plantes étaient utilisées telles quelles, subissant de moindres transformations (macérations, infusions, alcoolats...). De même, l'observation de l'éventuelle activité d'une plante sur l'organisme ne pouvait être révélée que par la modification de la symptomatologie du patient. De fait, l'approche traditionnelle revêt un caractère « intégral », « global » qui l'éloigne de l'approche médico-scientifique occidentale actuelle qui, elle, tend davantage à la purification, à l'isolement des substances et à l'identification précise des mécanismes d'action

pharmacologique sur des récepteurs, des cellules ou des organes. Il n'en demeure pas moins que cette approche offre une échelle d'observation inégale, tant sur la durée que pour le nombre de sujets (**Jortie, 2015**).

II.4. La Phytothérapie moderne

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

II.5. Principe de la phytothérapie

La phytothérapie repose sur l'utilisation de plantes médicinales à des fins thérapeutiques. En médecine classique, les fabricants pharmaceutiques extraient le principe actif des plantes pour en faire des médicaments. La logique de traitement est également différente entre la médecine classique et la phytothérapie. La médecine moderne est substitutive, c'est-à-dire que les médicaments classiques régularisent les fonctions de l'organisme et le soulagent du besoin de s'auto guérir. En phytothérapie, les plantes sont également utilisées comme des médicaments pour réguler les fonctions du corps. Selon les phytothérapeutes, une maladie ne survient pas par hasard. Elle est la conséquence d'un déséquilibre interne à l'organisme qui doit en permanence s'adapter à son environnement. La phytothérapie s'attache à analyser les systèmes constitutifs (**Dévoyer, 2012**).

II.6. Intérêt de la phytothérapie

La phytothérapie se pratique sous différentes formes et uniquement dans le cas de maladies « bénignes ». Bien sûr, bon nombre de symptômes nécessitent des antibiotiques ou autres traitements lourds. Dans d'autres cas, se soigner par les plantes représente une alternative reconnue par la médecine et dénuée de tout effet toxique pour l'organisme (**Berlencourt, 2008; Berlencourt, 2017**).

II.7. Usage de la phytothérapie

Différentes plantes peuvent être réputées à la fois comme toxiques et plantes médicinales. La mise en évidence de la toxicité de la phytothérapie n'est pas toujours aisée. Ainsi, d'après De Smet, pour avoir 95 chances sur cent d'observer 3 fois une réaction

secondaire à la phytothérapie qui se traduit chez un patient sur 1000, un praticien doit avoir au moins 6500 patients (Zeggwagh et al, 2013).

II.8.Plantes à activité cicatrisantes

L'homme a toujours utilisé les plantes depuis les temps les plus reculés pour soulager bons nombres de ses maux. L'activité cicatrisante des plantes est reconnue dans toutes les civilisations. Cette « pharmacie naturelle » a toujours fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Grâce aux résultats de ces recherches, les vertus et les mécanismes d'action des molécules bio actives de ces plantes sont Aujourd'hui reconnues scientifiquement et adoptés par notre médecine contemporaine ainsi que par l'industrie cosmétique. Le tableau ci-après récapitule les différentes plantes, leurs parties utilisées, le model de plaie utilisé ainsi que le Mécanisme d'action sur le processus de cicatrisation.

Tableau 3 : Plantes à activité cicatrisante (Habbu et al. 2007).

Plantes	Partie utilisé	Extrait	Références
Ase fétide (<i>Ferula assa-foetida</i> L.)	RésineGrai ne	La résine extraite de la racine est réduite enpoudre et appliquée sur la brûlure.	(Abd-ElAal et al.,2007)
Armoise champêtre (<i>Artemisiacampestris</i> L.)	Partie aérienne	Macérât huileux (huile d'olive) des parties aériennes broyées.	(Abdi et Zhou, 2002)
Ortie commune (<i>Ortie commune</i>)	Feuille	Cataplasme de feuilles bouillies dans duvinaigre de cidre.	(Abdi et Zhou, 2002)
Pistachier lentisque (<i>Pistacialentiscus</i> L.)	Fruit Feuille Résine	Application topique de l'huile grasse extraitedes fruits, l'huile peut être utilisée seule ou en mélange avec d'autre produits (huile + miel) ;(huile + cire d'abeille) (huile + lentillelesmoulues) ;(huile+ écorce de chêne moulue).	(ChandranetKuttan, 2008)
Ail (<i>Allium sativum</i> L.)	Bulbe (= feuilles modifiées)	Les gousses d'ail sont écrasées en pâte puis appliquées en cataplasme sur les plaies	(Abd-ElAal et al.,2007)
Armoise blanche (<i>Artémisia herba- alba</i> Asso)	Partie aérienne	Macérât huileux (huile d'olive) des parties aériennes broyées	(Abu-Al-Basal, 2010)
SouciOfficinal (<i>Calendula officinalis</i> L.)	Fleur	Macérât huileux (huile d'amande douce, ouhuile d'olive) des pétales des fleursLes pétales écrasés peuvent êtres directementappliqués sur les petites brûlures.	(Abd-ElAal et al.,2007)
Cresson alénois (<i>Lepidiumsativum</i> L.)	Graine	Les graines broyées appliquées en cataplasme.	(Abdeldjeli et al.,2011)
Blé dur (<i>Triticumdurum</i> Desf)	Grain	La semoule de blé est mélangée avec de l'eau froide pour former une pâte appliquée comme cataplasme sur la brûlure.	(Abdi et Zhou, 2002)

Rosier (<i>Rosa spp. L.</i>)	Fleur	Application topique de l'huile essentielle extraite des pétales de différentes espèces de roses. L'hydrolat de rose ou eau de rose sous-produit de la distillation, est également utilisé pour soulager les brûlures superficielles.	(Abdeljalil et al., 2011)
Rue des montagnes (<i>Rutamontana L.</i>)	Feuille Fleur	La poudre des feuilles séchées est saupoudrée sur une brûlure préalablement enduite d'huile d'olive ou de lentisque. L'huile essentielle extraite des feuilles et des fleurs peut également être appliquée sur les brûlures.	(Abd-ElAal et al., 2007)
Erucasativa Mill (<i>Roquette</i>)	Graine	Graines écrasées appliquées en pansement sur les plaies.	(Abu-Al-Basal, 2010)
Juniperus phoenicea L. (<i>Genévrier de Phénicie</i> (de Lycie ou rouge))	Feuille	Les feuilles séchées et broyées sont appliquées sur la brûlure, seules ou en mélange avec de l'huile d'olive ou de lentisque. leur huile essentielle existe également.	(Abdi et Zhou, 2002)
Ricin (<i>Ricinus communis L.</i>)	Graine	Application topique de l'huile extraite des graines.	(Abdi et Zhou, 2002)
Arachide (<i>Arachis hypogaea L.</i>)	Graine	Application topique de la poudre des graines moulues.	(Abdeljalil et al., 2011)
Genévrier cad (<i>Juniperus oxycedrus L.</i>)	Feuille	Les feuilles séchées et broyées sont appliquées sur la brûlure, seules ou en mélange avec de l'huile d'olive ou de lentisque. leur huile essentielle existe également.	(Abu-Al-Basal, 2010)
Fenugrec (<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>)	Graine	Application topique de la poudre des graines moulues sur une peau enduite d'huile d'olive.	(Abd-ElAal et al., 2007)

II.9. Modes de préparation des plantes médicinales pour la phytothérapie

Il est nécessaire d'élaborer des méthodologies qui permettent les extractions des substances qui ayant une action spécifique. Ces manipulations sont :

II.9.1. Infusion

L'infusion est la forme de préparation la plus simple, en versant l'eau bouillante sur une quantité déterminée de plante (la plante ou partie de plante qu'on veut infuser), dans un pot en verre ou dans un récipient non métallique. Après, la condensation des vapeurs riche en produits volatils et leur retombée dans le liquide d'infusion durant 10 mn, on effectuera le filtrage avant toute l'utilisation (**Bekhehiet, 2014**).

Les plantes fraîches doivent être infusées rapidement (30 secondes à minutes), les plantes sèches infusent plus longtemps (1 à 2 minutes). la tisane obtenue doit être claire : jaune clair ou vert clair (Djerroumi et al., 2004).

II.9.2. Décoction

Elle consiste à faire bouillir pendant quelques minutes la plante ou partie de la plante qu'on veut préparer. Le temps d'ébullition varie selon la plante ou la partie de la plante entre (10 à 30mn). Ex : une décoction de racines peut demander 10 minutes d'ébullition ensuite laisse la plante macérer pendant un temps et filtré à l'aide d'un papier spécial ou d'une toile à trame fine (Djerroumi et al., 2004).

II.9.3. Macération

Certaines herbes (comme par exemple la mauve) ne doivent pas être recouvertes d'eau bouillante, sinon la chaleur leur ferait perdre leurs vertus thérapeutiques.

Une tisane à base de ces herbes doit être préparée par macération à froid. L'on place la quantité indiquée de chaque plante dans de l'eau froide pendant 8 à 12 heures (la plupart du temps pendant la nuit), on la réchauffe quelque peu (température agréable à boire) et on conserve la quantité nécessitée pour la journée dans une bouteille thermos que l'on a auparavant rincée à l'eau très chaude. La macération à froid combinée à l'infusion est cependant considérée comme la meilleure façon d'utiliser les plantes médicinales : faire macérer les herbes pendant la nuit avec la moitié de la quantité d'eau indiquée, les filtrer lendemain matin. Ébouillanter les plantes restées dans la passoire avec l'autre moitié de l'eau, et filtrer de nouveau. Ce liquide obtenu alors est mélangé au liquide obtenu par macération. Cette préparation de tisane permet de dégager les agents solubles pour les uns à froid, pour les autres à chaud (Maria, 2004).

II.9.4. Jus Frais de plantes médicinales

Les jus frais à partir de plantes peuvent être absorbés sous forme de gouttes ou peuvent servir à tamponner des parties du corps malades. Ils sont préparés dans la centrifugeuse de ménage, qui broie les plantes et les presse en même temps. Les jus devraient être préparés frais tous les jours. Remplis dans de petites bouteilles que l'on referme bien, ils se conservent plusieurs mois, lorsqu'on les conserve au réfrigérateur (Maria, 2004).

II.9.5. Cataplasmes de plantes médicinales

Préparations de plantes appliquées sur la peau, les cataplasmes calment les douleurs musculaires et les névralgies, soulagent l'entorse, fractures, et permettent l'extraire le pus des

plaies infectées, des ulcères et des furoncles. On chauffe la plante pendant 2 min ensuite la presser pour en extraire le liquide puis appliquer préalablement de l'huile sur la partie atteinte et recouvrir avec la plante encore chaude et bander, laisser agir 3h au max (**Isrin, 2001**).

II.9.6.Poudre

Elle s'obtient en broyage de plantes desséchées ou de parties actives à l'aide de moulinou du mortier. La poudre obtenue servir à la préparation des extraits, ou être délayées dans de l'eau ou être mélangée à une nourriture (**Aribi, 2012**).

II.9.7.Huile essentielle

Les huiles essentielles sont ainsi définies à la pharmacopée Européenne :
«Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (**Lehmann, 2013**).

II.9.8.Bain simple

Bain complet

Les plantes nécessaires seront mises à macérer dans l'eau toute une nuit. On utilise un seau (6 à 8 litres) plein de plantes fraîches ou 200 grammes de plantes séchées. Le lendemain matin, chauffer le tout et verser la solution obtenue dans l'eau du bain. La durée du bain est de 20 minutes. Le cœur doit rester hors de l'eau. Après le bain, ne pas s'essuyer, mais s'envelopper dans une grande serviette ou un peignoir de bain et se coucher pour transpirer une heure au lit.

Bain de siège

Pour un bain de siège, on prend ½ seaux de plantes fraîches ou 100 grammes de plantes séchées et on opère comme pour un bain complet. Le corps doit être immergé jusqu'au-dessus des reins. Observer les prescriptions propres à chaque plante (Température 39 °C). Si on la conserve, l'eau d'un bain complet ou de siège peut, après réchauffage, resservir deux autres fois (**Treben, 1983**).

CHAPITRE III

CURCUMA LONGA

ET HERICIUM

ERINACEUS

III.1. Curcumine

III.1.1. Histoire du *Curcuma*

Le *curcuma* est une épice on pense cependant qu'il vient du Sud ou du Sud-Est de l'Asie, spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie. De même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années (**Penso, 1986**) son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans (**Perry, 2008**). Dès cette époque, le *Curcuma* est utilisé en tant qu'épice. Mais aussi, comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde. De même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments (**Perry, 2008**). Le *Curcuma* serait connu en Chine depuis très longtemps puisque le plus vieux traité de médecine chinoise, le PEN-TSAO de Sheng Nung écrit vers 2600 av J.-C., le mentionne dans le traitement des douleurs rhumatoïdes (**Penso, 1986**).

III.1.2. Etymologie

Le terme de *Curcuma* est d'origine irano-indienne. Il dérive du sanscrit kartouma qui adonné kurkum en persan ancien, kourkoum en arabe et curcuma en latin. C'est sous cette dernière forme qu'il est passé dans les langues européennes. Le « c » se transformant parfois en « k » dans les langues germaniques. À l'exception de l'anglais qui le désigne sous le nom de turmeric. C'est d'ailleurs, la langue anglaise qui a conservé l'origine de son appellation en latin médiéval, terra merita (terre mérite) par le mot "turmeric" (**Tab .3**). Notons que sa couleur jaune intense le fait parfois nommer, bien à tort, safran cooli et safran des Indes (**Delaveau ,1987**).

Tableau 4 : Différentes appellations de *Curcuma* (**Delaveau ,1987**).

Langue	Appellations
Arabe	Kourkom
Latin	Curcuma
Anglais	Turmeric
Chine	Jianghuany

III.1.3. Taxonomie

Tableau 5 : Classification systématique du *curcuma* (**Anil et al., 2011**).

Nom français	Curcuma
Règne	Plantea
Sous embranchement	Mango liophyta
Classe	Liliopsida
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingiberaceae
Genre	curcuma
Espèces	<i>Curcuma longa</i>

III.1.3. Répartition géographique

III.1.3.1. Répartition dans le monde

Curcuma longa est une espèce originaire des zones tropicales du Sud Asiatique (Inde). Il est très répandu en Chine, en Indonésie, en Jamaïque, en Pérou, en Birmanie, en Thaïlande, en Australie, en Pacifique du Sud, en Europe, aux Comores, aux Mascareignes et aux Seychelles (Ratsimiala, 2010; Cheik, 2012).

III.1.3.2. Répartition à Madagascar

Curcuma longa est une plante introduite à Madagascar (Fig .11). Elle se trouve presque dans toute l'île. Mais, elle pousse en abondance dans le moyen Est et dans les plaines de l'Ouest (Ratsimiala, 2010).

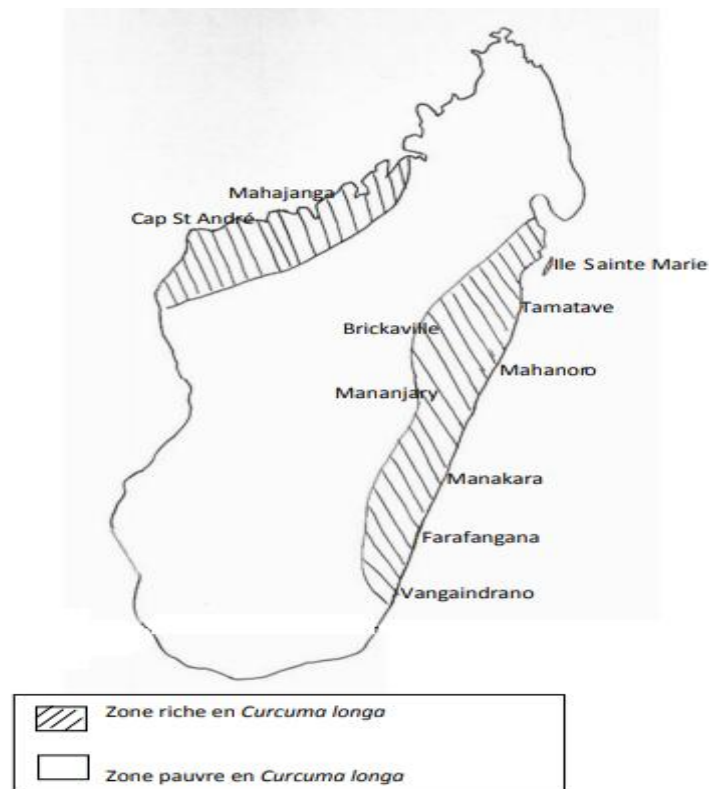


Figure 11 : Répartition géographique de *Curcuma longa* (Lantonirina, 2014).

III.1.4.Description botanique

Le *curcuma* (*C.longa*) est un rhizomateuse. Plante herbacée et vivace de la famille du gingembre, zingiberaceae (Das, 2014), qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1,50m de haut (Loap, 2008).Pourvue d'une tige courte et de longues feuilles engainantes. Les feuilles sont très longues, avec des lames elliptiques disposées en touffes (Jourdan, 2015).

III.1.4.1.Rhizome

Est un complexe charnu comportant un tubercule primaire ellipsoïde d'environ 5cm x 2,5cm couleur jaune orangé (Fig . 12).Les jeunes pousses blanches, dégageant une odeur épiceequand on les froisse (Jansen et al., 2004).



Figure 12 : Rhizomes primaires et secondaires de *Curcuma longa* L. (Jourdan, 2015).

III.1.4.2.Feuilles

Les feuilles sont très longues (Fig .13). Avec des lames elliptiques disposées en touffes, pouvant mesurer jusqu'à 1 m ou plus et dont le pétiole, effilé à la base, peut être aussi long que la lame (Jean-Pierre, 2015).



Figure 13: Feuilletage de *Curcuma longa* L (Carole, 1995).

III.1.4.3.Fleurs

Les fleurs sont pâles (**Fig .14**)de couleur jaune alors que les fruits sont rarement produits (**Singh,2008**). Possèdent :

- Le calice est tubuleux à trois dents.
- La corolle est représentée par un tube deux à trois fois plus long, tripartie, jaune pâle .
- Pétale postérieur très développé.
- L'ovaire est infère et trilobulaire (**Carole, 1995**).



Figure 14 : *Curcuma longa* L (**Jourdan, 2015**).

III.1.5.Les principaux composés du *Curcuma*

Le *curcuma* contient énormément de micronutriments. Mais son ingrédient actif (**Fig .15**) reste les curcuminoïdes, pigments polyphénoliques, dont le principe actif majoritaire est curcumine. Il contient aussi la déméthoxycurcumine, la dihydrocurcumine et la bisdéméthoxycurcumine.

Le *Curcuma* est également une bonne source de fibres alimentaires, de manganèse, de fer, de vitamine B6 et de la vitamine C. Il renferme également, de l'huile essentielle, des quinoides, des stéroïdes dont le cholestérol et le campesterol, des mono terpènes, des phénylpropanoïdes, des benzénoïdes, des carbohydrates et des alcaloïdes. La curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 par Vogel et identifiée comme 1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène -3,5-dione) ou diferuloylmethane. C'est une poudre cristalline, jaunâtre et inodore, très peu soluble dans l'eau, l'éther de pétrole et le benzène. Soluble dans l'alcool éthylique, l'acide acétique glacial et le propylène glycol, et très soluble dans l'acétone et l'éther éthylique. En plus, la curcumine est considérée comme un composé chimique non-nutritif et non toxique pour les

mammifères même en doses élevées (Lal et al., 2012).

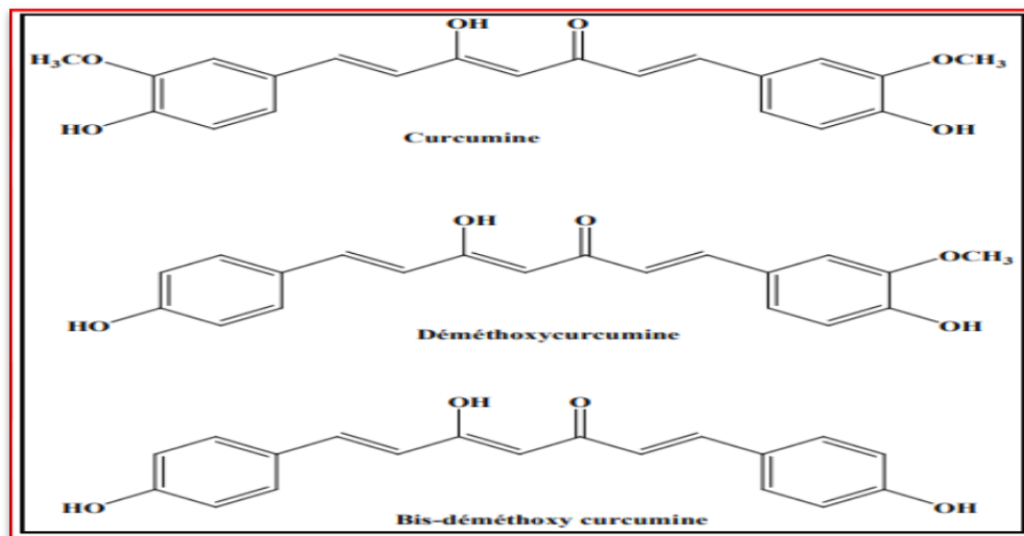


Figure 15 : Structure de la curcumine et de ses principaux dérivés (Ramdayl et al., 2015).

III.1.6. Aspect et structure de la curcumine

La *curcumine* est une poudre jaune-orange pour un pH compris entre 2,5 et 7, et rouge à pH supérieur à 7. En conditions physiologiques, il existe un équilibre entre une forme énolique et une forme dicétonique (**Fig .16**). Cette propriété de la *curcumine* peut être d'une importance cruciale dans la détermination de la sélectivité de sa liaison aux protéines, y compris à la protéine amyloïde β dans les modèles de la maladie d'Alzheimer (**Choi, 2016**).

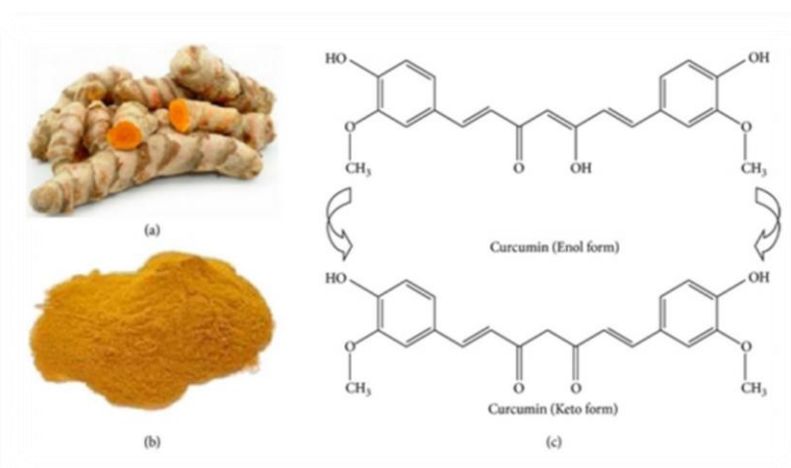


Figure 16 : Tautomérie céto-énolique de la curcumine; a:énol; b :formes dicéton (Lin et al., 2006).

III.1.7. Propriétés pharmacologiques

C'est une herbe contre toute souffrance », dit un proverbe bien connu en Inde. Le curcuma (*Curcuma Longa*), est une plante dont le rhizome (tige souterraine), est considéré dans les régions tropicales et subtropicales de l'Asie comme un remède universel (**Park et al., 2005**).

III.1.7.1. Antioxydant

Les radicaux libres sont impliqués, en tant que médiateur, dans la progression de nombreuses maladies chroniques et dans le vieillissement des cellules en général. Les radicaux sont des espèces réactives vis-à-vis des constituants organiques et des structures cellulaires. Plusieurs études ont montrés que les curcuminoïdes et leurs dérivés (lestétrahydrocurcuminoïdes) sont des puissants antioxydants et que la curcumine est considérée comme un antioxydant dix fois plus actif que la vitamine E. Les tétrahydrocurcuminoïdes (THC) sont classés comme bioprotecteurs. Ils agissent à deux niveaux sur les radicaux libres : sur la phase d'initiation en piégeant les amorceurs radicalaires et sur la phase de propagation des réactions radicalaires en offrant d'autres possibilités de réactions aux intermédiaires radicalaires (**Wang et al., 1999**).

III.1.7.2. Anti-inflammatoire

Dans des études réalisées *in vitro*, *in vivo* et chez l'homme. Il a été rapporté que le curcuma a des propriétés anti-inflammatoire et que son utilisation est sûre même à une dose de 12g/jour (**Avril et al., 1992**).

Le *Curcuma* se révèle très efficace pour prévenir toutes les maladies qui se développent à partir d'une inflammation passant souvent inaperçue. Le curcuma peut ainsi soigner l'arthrose, les tendinites, les névralgies, les sciaticques. Dans les pays d'Asie, il est prescrit contre toutes les douleurs (musculaire, articulaire), les rhumatismes les polyarthrites, l'artériosclérose, les complications cérébrales et coronariennes, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, parkinson) (**Park et al., 2005**).

III.1.7.3. Traitement des problèmes digestifs

Le *Curcuma* est un remède ancestral contre l'acidité gastrique et autre troubles digestifs. Car, il stimule la sécrétion de mucus et protège ainsi l'estomac. Il atténue aussi les nausées. Il est tout à fait indiqué dans les troubles digestifs liés à la paresse du foie. Il est traditionnellement utilisé comme : cholérétique ou cholagogue, dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine thérapeutique et comme stimulant de l'appétit (**Idir et al., 2018**).

III.1.7.4. Anticancéreuse

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anti-cancer. Elle inhibe la croissance de cellules cancéreuses variées ; les tumorigenèses de la glande mammaire, de la cavité orale, des voies aérodigestives, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, du colon, du poumon et du foie ont été stoppés par cette dernière.

La curcumine peut aussi supprimer l'activité tumorigénique d'une large variété de carcinogènes, notamment responsables des cancers du côlon, duodénum, œsophage, aérodigestif, foie, sein, buccaux et prostate (**Idir et al., 2018**).

III.2. Hericium Erinaceus

III.2.1. Généralité

Hericium erinaceus (Fig .17) est un champignon comestible et médicinal largement distribué dans la nature (Zhang et al., 2019). Ce champignon est également connu sous le nom de champignon à crinière de lion ou champignon hérisson. De nombreuses études ont rapporté des activités bénéfiques de *H.erinaceus*, y compris la stimulation de la cicatrisation des plaies, l'alimentation de l'estomac et l'amélioration de l'anxiété, de la fonction cognitive et de la dépression, et son utilisation comme additif pour le pain, vin de champignon, vinaigre, et les boissons aux champignons fermentés (Friedman,2015).

III.2.2. Description d'*Hericiium Erinaceus*

Tableau 6 : Description d'*Hericiium Erinaceus* (Tardif, 2000).

Nom	<i>Hericiium Erinaceus</i>
Chapeau	de grande taille, jusqu'à 20 cm de diamètre et de couleur blanc ocre
Aiguillons	serrés, fragiles, concolores au chapeau
Pieds	absent ; Chair : blanche et ferme ;
Récolte	Eté-automne, pousse sur les feuillus morts ou mourants
Culture	Oui.



Figure17: *Hericiium erinaceus* (Jean2019).

III.2.3. Distribution géographique d'*Hericium Erinaceus*

H. erinaceus est largement distribué dans l'hémisphère nord (**Fig .18**). En particulier, il a été signalé en Arménie, en Australie, en Autriche, en Belgique, en Bosnie-Herzégovine, en Bulgarie et en Chine. Enregistré en Arménie, Australie, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chine, Colombie, Costa Rica, Croatie, République tchèque, Danemark, France, Géorgie, Allemagne, Grèce, Hongrie, Inde, Italie, Japon, Corée, Luxembourg, Macédoine, Mexique, Mongolie, Népal, Pays-Bas, Norvège, Pakistan, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Ukraine, Royaume-Uni, États-Unis. En Italie, il est présent en Basilicata, Calabria, Emilia-Romagna, Lazio, Ligurie, Lombardie, Molise, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria et Veneto (**Onofri, 2005 ; Bernicchia et Gorjon, 2010**).



Figure18 : La distribution géographique de *H.erinaceus* dans le monde (**anonyme**).

III.2.4. Classification taxonomique d' *Hericium erinaceus*

Tableau 7 : Classification taxonomique d' *Hericium erinaceus* (**Jean ,2019**).

Règne	Fungi
Division	Basidiomycota
Classe	Homobasidiomycètes
Sous-classe	Agaricomycetidae
Ordre	Russulales
Famille	Hericiaceae
Genre	Hericium

III.2.5. Composés bioactifs d'*Hericium Erinaceus*

H. erinaceus contient un éventail de métabolites, comprenant plus de 70 parmi les métabolites secondaires, structurellement différents et isolés à la fois du mycélium et du sporophore (Friedman et al., 2015). Ces métabolites bioactifs ont pu être classés principalement en :

- Composés de haut poids moléculaire, tels que les polysaccharides,
- Composés de faible poids moléculaire, comme les terpénoïdes (Kawagishi et al., 1994 ; Mizuno et al., 1992 ; Thongbai et al., 2015).

Les polysaccharides (xylanes, glucoxyanes, hétérooxyloglucanes, galactoxyloglucanes) constituent environ 20% de la biomasse totale du champignon. (26,63% et 18,71% dans le sporophore et le mycélium, et sont principalement présents dans les parois cellulaires (Sokol et al., 2016). Ils sont impliqués, en tant que composants bioactifs majeurs, dans un large éventail de propriétés telles que les propriétés antimicrobiennes, antidiabétiques, antihypertension, anti-tumorale et dans l'immuno-modulation (Khan et al., 2013).

Les composés de faible poids moléculaire comprennent un grand nombre de terpénoïdes, de métabolites secondaires isolés du sporophore et du mycélium de *H. erinaceus*.

Les héricénones (Fig .19), un dérivé de benzylalchol avec des acides gras simples, isolées du sporophore, et les érinacines (Fig .20), des diterpénoïdes de type cyathane isolés du mycélium, qui comprennent 20 membres de 24 diterpénoïdes. de 24 diterpénoïdes, sont les composants les plus représentatifs des composés de faible poids moléculaire (Thongbai et al., 2015).

Les différentes activités biologiques des héricénones individuelles dépendent de la longueur de la chaîne et de la présence de doubles liaisons dans les acides gras.

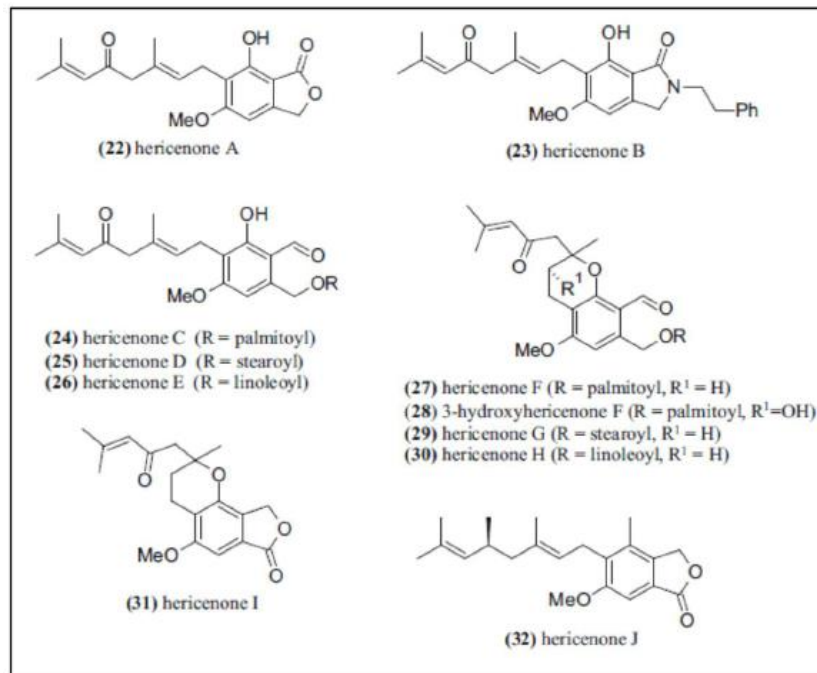


Figure 19: structures chimiques des héricénones (Thongbai *et al.*, 2015).

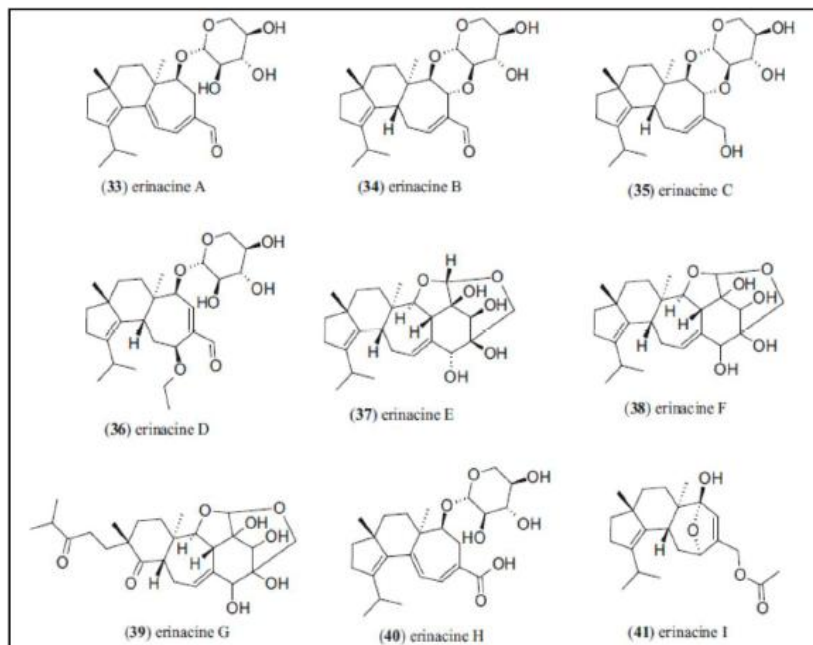


Figure 20: structures chimiques des érinacines (Thongbai *et al.*, 2015).

Les principaux composés bioactifs isolés à la fois du sporophore et du mycélium de *H. erinaceus* sont rapportés dans le tableau 7.

Tableau 8: Composés bioactifs isolés de *H. erinaceus*.

Composé bioactifs	Echantillon d' <i>hericiumerinaceus</i>	Activité	Traitement	Références
Polysaccharides	Sporophore	Immunomodulateurs Anticancéreux	Cancers	(Wang <i>et al.</i> , 2001)
		Anti-fatigue	nutrition sportive	(Li <i>et al.</i> , 2015)
		Enzymes Antioxydantes de la peau	anti-vieillessement de la peau	(Xu <i>et al.</i> , 2010)
		Hypolipidémiant	obésité	(Shang <i>et al.</i> , 2013)
Hericenones A-B	Sporophore	Cytotoxique	cancers	(Kawagishi <i>et al.</i> , 1990)
		Anti-agrégation plaquettaire	Maladies vasculaires, accidents vasculaires cérébraux, thrombose	(Mori <i>et al.</i> , 2010)
Hericenones C,D,E,F,G,H	Sporophore	Neuroprotecteur Neurorégénérative	Alzheimer et Parkinson maladies, la démence, dépression	(Kawagishi <i>et al.</i> , 1991; Kawagishi <i>et al.</i> , 1992)
Hericenone L	Sporophore	Cytotoxique	cancers	(Ma <i>et al.</i> , 2012)
Erinacines A,B,C,D,E,F,G,H, I,S	Mycélium	Facteur de croissance des nerfs (NGF) Synthèse, réduire le dépôt d'amyloïde- β en augmentant l'expression de l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE)	Alzheimer et Parkinson maladies, la démence, dépression, douleur neuropathique	(Kawagishi <i>et al.</i> , 1994; Kawagishi <i>et al.</i> , 1996; Saito <i>et al.</i> , 1998; Lee <i>et al.</i> , 2000; Chen <i>et al.</i> , 2016)
Hericirine	Sporophore	Réduction des médiateurs pro- inflammatoires et cytokines	maladies inflammatoires	(Wang <i>et al.</i> , 2014)
Erinacerines C-L	Sporophore	Inhibition de l'activité de α -Glucosidase	La maladie de Pompe, le diabète	(Wang <i>et al.</i> , 2015)
Erinacene D	Sporophore	Activité inhibitrice du NF- κ B	Troubles inflammatoires	(Li <i>et al.</i> , 2014)
Erinapyrones A,B,C	Cultures submergé, sporophore	Cytotoxique, antimicrobien	cancers	(Kawagishi <i>et al.</i> , 1992; Arnone <i>et al.</i> , 1994; Mizuno <i>et al.</i> , 1999)
Hericenales A,B,C	Cultures submergé	Antihyperglucémique. Antihypersterolemic	diabetes	(Vertesy <i>et al.</i> , 1999)
Hericenes A, B, C, D	Mycélium	Antimicrobien	bactéries	(Kobayashi <i>et al.</i> , 2018)

III.2.6. Propriétés pharmacologiques d'*Hericium Erinaceus*

Hericium erinaceus est classé parmi les "Quatre plats célèbres" en Chine, où il est principalement consommé comme aliment. Le goût est généralement décrit comme celui d'une crevette ou d'un homard. La saveur et l'odeur appartiennent à un mélange de composés chimiques aromatiques. *L'H. erinaceus* renferme pour 100 g de champignons séchés, 22,3 g de protéines, 3,5 g d'acides gras insaturés, 57 g de glucides et 22,3 g de fibres (Wang et al., 2014; Jiang et al., 2014).

H. erinaceus a également été testé dans des essais sur l'homme. Le premier essai clinique sur l'homme a été réalisé par (Kasahara et al. 2001) dans un hôpital de réhabilitation au Japon. Des patients souffrant de démence ont reçu 5 g de sporophore séché de *H. erinaceus* pendant 6 mois et ont été évalués selon la mesure de l'indépendance fonctionnelle (FIM) avant et après le traitement. La majorité des patients ont amélioré les scores globaux du FIM et les capacités perceptives ; en outre, certains patients alités ont pu se lever et manger.

Dans un autre essai clinique, (Ohtomo et al. 2011) ont examiné l'efficacité d'une supplémentation orale de *H. erinaceus* en poudre pendant 3 mois à des patients atteints de démence. Les données ont été évaluées par le test du mini-mental d'état mental (MMSE), qui est utilisé non seulement pour dépister la démence mais aussi pour estimer la gravité des déficiences cognitives des patients au cours de la pathologie. Les résultats obtenus ont montré que les personnes traitées avec *H. erinaceus* ont significativement amélioré le score MMSE. Dans un essai en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlé par placebo. Mori et al. (2009) ont confirmé l'effet bénéfique d'une supplémentation orale en comprimés d'*H. erinaceus* pendant 4 mois chez des patients souffrant de déficiences cognitives légères (MCI), évalués par leur score d'indépendance fonctionnelle (FIS).

Récemment, les troubles de l'humeur tels que la dépression, l'anxiété, la frénésie alimentaire et les troubles du sommeil ont été étudiés par (Vigna et al. 2019) ont étudié les troubles de l'humeur tels que la dépression, l'anxiété, la frénésie alimentaire et les troubles du sommeil dans le cadre d'une étude pilote de 8 semaines. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet du supplément de *H. erinaceus* fourni par AVD reforme (le même supplément testé en (Brandalise et al., 2017 ; Rossi et al., 2018), chez des patients touchés par le surpoids ou l'obésité et soumis à un régime

alimentaire hypocalorique. L'obésité et la dépression sont liées par un lien bidirectionnel. Et il a été rapporté qu'environ 50% des patients en surpoids sont déprimés et vice versa. Deux mois de supplémentation en *H. erinaceus* ont réduit l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil chez des patients en surpoids suivant un régime hypocalorique. L'effet bénéfique de la supplémentation orale persiste également après 8 semaines de sevrage.

Une consommation quotidienne pourrait éloigner les gens de troubles mettant leur vie en danger. Des essais cliniques plus approfondissant nécessaires pour confirmer les résultats obtenus jusqu'à présent (Cesaroni, 2019).

PARTIE

EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I
MATÉRIELS ET
MÉTHODES

Le travail expérimental a pour objectif l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait *Bioglucumin*, ainsi que l'évaluation de l'activité cicatrisante *in vivo* d'un mélange (*Bioglucumin*) de deux extraits de plantes médicinales du champignon *Hericium erinaceus* et de la curcumine de la *Curcuma Longa*. Cette évaluation se base sur l'induction des plaies sur le dos des rats anesthésiés puis les traiter avec une pommade préparée à partir de l'extrait *Bioglucumin* en comparaison avec le traitement de la crème de référence (Madécasole) pendant 21 jours.

I. Matériels et méthodes

I.1. Matériels végétales

Un mélange de deux extraits de plantes médicinales (*Bioglucumin*), a été obtenu de l'Institut des produits naturels d'Académie de science et technologie de Hanoi Vietnam, il s'agit de Beta Glucan du champignon (*Hericium erinaceus*) et la curcumine de la *Curcuma Longa* (Fig .21).



Figure 21 : L'extrait *Bioglucumin*.

I.2. Matériel Animal

Il s'agit de rats de souche Wistar (Fig .22) de poids compris entre 260 et 330 g, provenant de l'institut pasteur d'Alger. Les rats avaient un libre accès à l'eau et à la nourriture. Ils sont placés dans des cages en plastique recouverte d'une grille en acier inoxydable munis de biberons avec une couche de sciure déposée au fond.



Figure 22 : Rats Wistar.

Les animaux ont été répartis en 6 lots, le tableau résume les différents traitements (**Tab. 9**).

Tableau 9 : Répartition et traitement des rats.

Lots	Traitements	Nombre de rats
Lot 1 : (témoin négatif)	Rats non traités	5 rats mâles
Lot 2 : (Excipient)	Rats traités avec l'excipient seul, crème de base sans extrait de la plante.	5 rats mâles
Lot 3 : Standard	Madécassol (médicament cicatrisant)	5 rats mâles
Lot 4 : Extrait de <i>Bioglucumin</i> 5%	Rats traités avec la pommade à 5% d'extrait <i>Bioglucumin</i>	5 rats mâles
Lot 5 : Extrait de <i>Bioglucumin</i> 10%	Rats traités avec la pommade à 10% d'extrait <i>Bioglucumin</i>	5 rats mâles

I.2.1. Test de toxicité aigue

L'essai de la toxicité a été mené suivant la méthode de « l'ajustement des doses » de la ligne 425 de l'OCDE (**OCDE, 2008a**) qui consiste à tester l'extrait *Bioglucumin*. À la dose de 5000mg/kg. L'essai a été réalisé sur 12 souris swis albinos de 32 à 45g de poids corporel (PC). L'administration de l'extrait *Bioglucumin* a été effectuée par gavage à l'aide d'une sonde gastrique. Après 15 h de jeûne, elles ont été réparties de la façon suivante : lot témoin

constitué de 6 souris recevant de l'eau distillée, lot expérimental constitué de 6 souris recevant l'extrait, à raison de 5000 mg/kg. Une observation comportementale a été réalisée 3 h après l'administration des substances. Ensuite, une hydratation et une alimentation ont été effectuées de façon quotidienne pendant 14 jours. Pendant cette période, les signes de toxicité notamment la Miction, l'ingestion de nourriture, la consommation d'eau, la respiration, les convulsions, les tremblements, l'agressivité, la locomotion, la réaction aux stimuli, matières fécales ainsi que la mortalité a été notés. A la fin de l'expérience, les souris sont anesthésiées par inhalation de Diéthyl éther et avant leurs sacrifices, un prélèvement sanguin a été effectué à partir de la veine orbitale pour des analyses biochimique et biologique. Après dissection, le foie, les reins et le cerveau ont été prélevés et déposés dans de l'eau physiologique. Puis ont été conservés dans une solution de formol 10% pour une étude histo-pathologique (**Etameloe et al., 2017**)

I.2.1.1. Paramètres biologiques mesurés

La mesure des paramètres biochimiques a été réalisée par le spectrophotomètre Mindray BA-88A. Le test de Formule Numération Sanguine (FNS) par (Genius) l'automate d'hématologie.

I.2.1.1.1. Paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques mesurés sont les suivants, urée sanguin, TGO, TGP, créatinine. Chaque paramètre a une méthode de dosage spécifique et leur valeur lié au spectrophotomètre.

I.2.1.1.1.1. Méthode de dosage

Créatinine (mg/L)

La créatinine réagit avec le picrate alcalin en donnant une coloration jaune orangé, mesurable à 520 nm, proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (**Pauly, 2012**). Dans un tube à essai, 500 µl du 1^{er} réactif de créatinine et 500 µl de 2^{ème} réactif a été mise. Puis, 100µl de sérum a été ajoute. La valeur de l'absorbance A a été lue directement par le spectrophotomètre UV (**Babadi, 2013**).

TGO et TGP (UI/L)

Il s'agit d'un dosage colorimétrique selon les réactions suivantes :

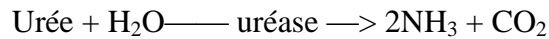
TGO: Aspartate + a céto glutarate TGO oxaloacetate+ glutamate TGP: Alanine + a céto glutarate TGP pyruvate + glutamate

Le pyruvate ou l'oxaloacétate formés sont dosés sous forme de leurs dérivés 2,4 dinitrophénylhydrazones (**Sacoti, 2012**). 100 µl de sérum ont été additionné à 1000 µl de

réactif dans un tube à essai. La valeur de l'absorbance A a été mesurée directement par le spectrophotomètre UV et avec une longueur d'onde λ (= 505 nm) (Gabriela et al., 2005).

Urée sanguin (g/L)

La détermination enzymatique de l'urée par méthode cinétique se fait selon les réactions suivantes:



$2\text{NH}_4^+ + 2\text{alphocétoglutarate} + 2\text{NADH} \xrightarrow{\text{GLDH}} 2\text{ Glutamate} + 2\text{NAD} + 2\text{H}_2\text{O}$ GLDH= 2-L-Glutamate déshydrogénase (Pauly, 2012). Dans un tube à essai, 5 μl de sérum ont été additionnés à 500 μl du 1^{er} réactif de l'urée sanguin. Après 5 min, 500 μl du 2^{eme} réactif ont été additionnés. La valeur de l'absorbance A a été lue après 10 min par le spectrophotomètre UV et avec une longueur d'onde λ (= 340 nm) (Babadi, 2013).

I.2.1.1.2. Les analyses hématologiques

Formule Numération Sanguine (FNS) L'hémogramme a été réalisé par un automate (full automatic blood cell coultur PCE210N). L'appareil aspire 30 μl du sang total, bien homogénéisé à partir d'un tube de prélèvement ouvert et maintenu en contact avec la sonde d'aspiration. Un volume de 7,5 ml de diluant est ajouté dans la cuve de pré mixage pour atteindre un rapport de dilution 1/251. L'échantillon dilué est alors divisé en deux parties distinctes. -100 μl de l'échantillon dilué sont mélangés avec 5 ml de diluant pour l'analyse des paramètres érythrocytaires et plaquettaires. Le reste est mélangé avec 1 ml de réactif de lyse, dans la chambre de mélange pour les leucocytes. Ce réactif altère les membranes des hématies et permet la libération d'hémoglobine. Cette dilution est utilisée pour mesurer les leucocytes ainsi que le taux d'hémoglobine. L'impédance électrique est utilisée pour effectuer le comptage des globules. Dès qu'une cellule se présente devant l'ouverture, une modification de la résistance électrique se produit, ce qui a pour effet de générer un pic de tensions équivalent. Le nombre de pics correspond au nombre de cellules. L'amplitude de chaque pic, est directement proportionnelle au volume de la cellule qui lui a donné naissance (Yameogo, 2009).

I.3. Formulation des pommades

I.3.1. Préparation de la crème de base

La crème a été composée de deux phases : une phase aqueuse et une phase grasse. La phase aqueuse a été constituée de l'eau distillée, et de Gomme de xanthane. Tandis que la phase grasse a été constituée de l'huile de tournesol, de la Cire émulsifiante et d'un conservateur (Tab .10). Les 2 phases ont été chauffées séparément dans 2 récipients différents. La cire a été râpée, puis fondue dans un récipient. L'huile de tournesol a été versée

dans le même récipient, et le mélange a été chauffé. Dans un autre récipient, la phase aqueuse a été chauffée au bain marie. Lorsque les deux phases sont à la même température, la phase aqueuse a été versée petit à petit dans la phase grasse sans cesser d'agiter vigoureusement au mousser émulsionneur ou au batteur mousser. Le conservateur a été ajouté en dernier lieu, en fouettant sans arrêt jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène, et la crème ainsi obtenue a été laissée se refroidir à la température ambiante afin d'obtenir une belle texture.

Tableau 10: Les ingrédients de la crème de base.

Phases	Ingrédients
<i>Phase aqueuse</i>	Eau distillée
	Gomme de xanthane
<i>Phase grasse</i>	Huile de tournesol
	Cireémulsifiante
	Conservateur

I.3.2. La Préparation de la pommade 5% et 10% de l'extrait de *Bioglucumin*

Les composants de l'extrait de *Bioglucumin* ont été mélangés avec la crème de base, puis le mélange a été homogénéisé.

La pommade obtenue d'un aspect homogène a été conditionnée dans un pot en verre à l'abri de la lumière (**Fig . 23**).



Figure 23 : Conditionnement de la pommade à base d'extrait de bioglucumin 5% et 10 %.

I.4. Evaluation de l'activité cicatrisante

I.4.1. Protocole expérimental

Les rats sont pesés et marqués. Une surface au dos du rat est rasée à l'aide d'un rasoir électrique.

La partie épilée a été ensuite désinfectée à l'aide de l'alcool chirurgical 70° et d'une solution antiseptique à base de povidone iodée (Bétadine solution), appliquée avec des compresses. Une plaie circulaire de 2 cm² de diamètre a été créée sur la colonne vertébrale à l'aide d'un dispositif circulaire comportant une lame tranchante de 2cm de diamètre (**Deleage, 2011**). La peau est ensuite désinfectée à l'aide de l'alcool chirurgical 70° et d'une solution antiseptique à base de povidone iodée (Bétadine solution ND), appliquée avec des compresses.

Vingt-quatre heures après leur création de la plaie, 0.5g de crème de base ont été appliqués sur les plaies des animaux de lot 2. Tandis que 0.5 g de crème contenant de l'extrait à 5% chez les animaux du lot 3 et 0.5 g de crème contenant de l'extrait à 10% chez les animaux de lot 4, par un doux massage circulaire.

Les rats ont subi une application quotidienne du produit sur la plaie, à la même heure une fois par jour pendant 21 jours.

I.4.2. Test d'irritation cutanée

Le test a été réalisé en utilisant les lignes directrices de l'OCDE (OCDE,2002) avec peu de modifications. Afin d'évaluer le potentiel d'irritation cutanée de l'extrait *Bioglucumin* à partir d'une application topique unique.

Les rats sont traités par application de l'extrait *Bioglucumin* au dos. La peau des animaux est observée pour des signes d'inflammations (érythème et œdème) (Kamkaen et al.,2007).

Formation d'érythème et d'escarre

Pas d'érythème	0
Erythème très léger(à peine perceptible)	1
Érythème bien défini	2
Érythème modéré à grave	3
Érythème grave (rouge violacé) à formation d'escarre empêchant la cotation del'érythème	4

Formation d'œdème

Pas d'œdème	0
Œdème très léger (à peine perceptible)	1
Œdème léger (pourtour de la zone œdémateuse bien délimité par une enflure nette	2
Œdème modéré (enflure d'environ 1 mm)	3
Œdème grave (enflure de plus de 1 mm s'étendant au-delà de l'aire exposée	4

I.4.3. Les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation.

L'évolution des lésions a été évaluée en utilisant comme paramètres : le temps d'épithélialisation, la présence d'exsudat, l'érythème et la formation de croûte (Tab .11) sur la surface des plaies traitées avec l'extrait ont été enregistrés et comparés avec celui du lot témoin (Ernest et al., 2019).

Tableau 11: Les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation.

Score	Erythème	Exsudat	L'apparition des bourgeons	Phased'épithélialisation	Formation des croûtes
0	Absence totale de rougeur	Aucun exsudat	Aucune apparition des bourgeons	Aucune épithélialisation	Aucune formation de croûtes
1	Légère rougeur, juste visible	Juste visible	Juste visible	Juste visible	Juste visible

2	Rouge clair	Facilement visible	Facilement visible	Facilement visible	Facilement visible
3	Rouge sombre, par endroits	Quantité consistante	Quantité consistante	Quantité consistante	Quantité consistante
4	Rouge sombre, très large	Large quantité	Large quantité	Large quantité	Large quantité

I.4.1. Etude planimétrique avec mesure de la surface des plaies

L'effet sur le temps de fermeture des plaies a été étudié. La vitesse de contraction des plaies a été également calculée. Les plaies ont été observées et photographiées tous les 3 jours à la même heure et sous les mêmes conditions jusqu'à leur fermeture complète. À la même heure, la surface des plaies a été mesurée par planimétrie directe.

Un papier acétate transparent a été placé directement sur la plaie, et son contour a été tracé avec un marqueur à pointe fine et le nombre de carreaux dans le contour a été compté pour déterminer la surface de la plaie, la vitesse de la contraction de la plaie a été calculée par la formule ci-après (Muthusamy et al., 2008).

$$V = \frac{\text{surface de la plaie initiale} - \text{surface de la plaie cicatrisée}}{\text{surface de la plaie initiale}} * 100$$

I.5. Technique histologiques

I.5.1. Préparation de cassettes porteuses de biopsies

Les biopsies (fragments des tissus, le foie, les Reins, le Cerveau) ont été mise dans le formol quelque jours, puis dans des cassettes d'inclusion (Julie, 2007).

Les cassettes d'inclusion sont traitées par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit

Déshydratation

- 1 bac d'éthanol 75% durant 30 min.
- 1 bac d'éthanol 95% durant 30 min.
- 1 bac d'éthanol 95% durant 30 min.
- 1 bac d'éthanol 100% durant 30 min.
- 1 bac d'éthanol 100% durant 30 min.

Substitution

- 1 bac de toluène / xylène 1 durant 30 min.

- 1 bac de toluène / xylène 2 durant 1 heure.
- 1 bac de toluène / xylène 3 durant 1 heure.

Imprégnation

- 1 bac de paraffine 1 durant 30 min (60°)
- 1 bac de paraffine 1 durant une nuit (60°)

Inclusion et enrobage

Les biopsies sont inclus dans un moule rempli de paraffine(**Annexe.6.A**) chauffé. Il est placé dans le moule (**Annexe.6.B**) selon une certaine position afin de voir toutes les structures désirées lors de l'examen microscopique. Une fois les pièces couvertes de paraffine liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froid (**Annexe.6.C**). Ainsi, on obtient les blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Une fois le bloc préparé, il est stocké dans un congélateur.

I.5.2.Coloration

A l'aide d'un microtome, on fait les coupes histologiques. Puis On place la cassette qui porte la biopsie dans l'appareil (le microtome) et en fait le coupage jusqu'à obtenir des tranches fines de 5 µm (rubans).

On met les tranches fines (rubans) dans un bain marie (à 37 C°) durant quelque secondes (≈1min) pour que le paraffine devient friable (détrempé).

A l'aide des lames, on prend ces rubans du bain marie et en les place dans une porte lame. Dans un étuve, on pose le porte lame pour éliminer le paraffine (**Jean et al., 2008**).

La première étape de toute coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer.

1 bac de toluène / xylène 1 durant 10 min.

1 bac de toluène / xylène 2 durant 10 min.

I.5.3.Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau.

1 bac d'éthanol à 100 % durant 2 min.

1 bac d'éthanol à 80 % durant 2 min.

1 bac d'éthanol à 70 % durant 2 min.

Rinçage à l'eau durant 10 min

La technique de coloration utilisée dans ce cas est présentée dans le tableau 12 (Julie, 2007).

Tableau 12 : Principaux étapes de coloration.

Le colorant	La durée d'influence
Hématoxyline d'Harris	10 min
Solution de lavage (eau) pour un simple rinçage	5 min
1% acide éthanol	2 trempages
Solution de lavage (eau) pour un simple rinçage	3 min
Eau mélangé au carbonate de lithium (1% dans un bac d'eau)	2 à 3 trempages
Solution de lavage (eau)rinçage	2 à 3 trempages
Eosine (1% d'éosine dans d'éthanol à 96%)	10 min
Ethanol 70%	2 à 3 trempages
Ethanol à 100%	2 à 3 trempages
Ethanol à 100%	2 à 3 trempages
Toluène / xylène 1	2 à 3 trempages
Toluène / xylène 2	5 min

I.5.4.Montage

Après la coloration, une fixation de lamelle sur la lame par eukitt a été faite (Soit par spray "Fissy" soit par la chaleur). De ce fait, une lame a été obtenue préparée et conservée pendant une longue durée (environ 10 ans) (Jean et al., 2008).

I.5.5.Observation

On utilise le microscope optique pour observer les résultats

I.6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme (moyenne \pm écart type). Pour mieux visualiser les résultats, les histogrammes et la représentation graphique ont été choisies, en utilisant l'office Excel 2007. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du l'Office Excel version 2007 et le XLSTAT 2021. On utilise le test $< t$ et $> z$ de Student à un critère (traitement), avec ($p < 0,05$) pour les analyses significatives du facteur de traitement, et pour les comparaisons des moyennes, qui sert à comparer entre deux échantillons (témoin et traité).

CHAPITRE II

RÉSULTATS

II. Résultats

II.1. Test de toxicité

L'administration orale de l'extrait aqueux de *Bioglucumin* aux souris n'a induit aucun signe de toxicité aiguë (**Tab.13**) au cours d'observation (de comportement des animaux, mort, coma...).

Tableau 13 : Les signes cliniques de la toxicité à la dose de 5000mg/Kg PC de l'extrait *Bioglucumin*.

Signes cliniques	Souris non traitées = Témoins (Eau)		Souris traitées (<i>Bioglucumin</i>)	
Miction	Normale	Normale	Normale	Normale
Ingestion de nourriture	Normale	Normale	Normale	Normale
Consommation d'eau	Normale	Non	Non	Non
Respiration	Normale	Normale	Normale	Normale
Convulsions	Non	Non	Non	Non
Tremblements	Non	Non	Non	Non
Agressivité	Non	Non	Non	Non
Locomotion	Diminuée	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Réaction aux stimuli*	Non	Non	Non	Non
Matières fécales	Non	Non	Non	Non
Mortalité**	Non	Non	Non	Non

* La réaction aux stimuli correspond au bruit extérieur comme le claquement des mains par exemple** Pour la mortalité, les souris ont été observées jusqu'à 48 h après administration de l'extrait *Bioglucumin* ou de l'eau distillée.

II.1.1. Paramètres biologiques mesurés

II.1.1.1. Paramètres biochimiques

Pour chaque paramètre mesuré, nous présentons la valeur, moyenne avec l'écart-type pour les témoins et les souris traitées. Les tableaux ci-dessous et les figures suivantes (Histogrammes graphiques pour chaque paramètre) présentent les concentrations des différents paramètres biochimiques.

Créatinine

Le tableau (**Tab. 14**) et la figure ci-dessous (**Fig. 24**) montrent les résultats de la concentration de la créatinine sérique des souris témoins et traités avec l'extrait de *Bioglucumin*.

Tableau 14 : Concentration de la créatinine sérique des souris témoins et traités avec l'extrait *Bioglucumin*.

	Créatinine mg/L
Témoin	4,85±1,42
<i>Bioglucumin</i>	4,86±0,14

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

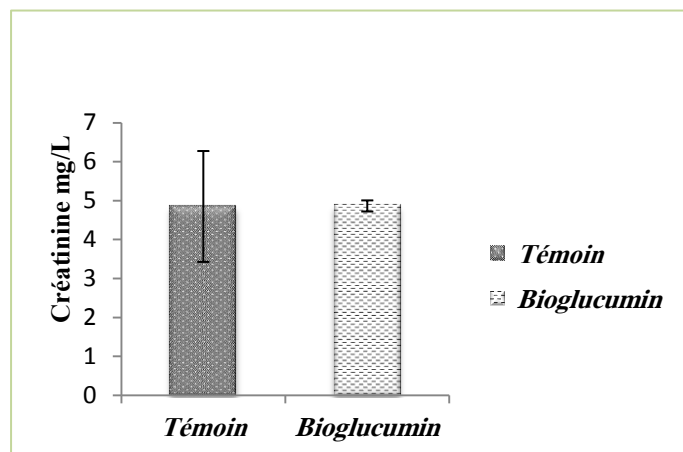


Figure 24 : Histogramme de la créatinine sérique des souris traitées avec l'extrait *Bioglucumin* et témoins. Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

L'analyse de la créatinine a révélé que les résultats de la créatinine sont restés dans les intervalles des normes (témoin) et l'administration de l'extrait *Bioglucumin* n'a entraîné aucun changement significatif.

TGO et TGP (ASAT ET ALAT)

Le tableau (**Tab. 15**) et la figure ci-dessous (**Fig. 25**) montrent les résultats de la concentration de TGO et TGP des souris témoins et traités avec l'extrait aqueux de *Bioglucumin*.

Tableau15 : Résultats des activités enzymatiques de TGO et TGP des souris témoins et traitées avec l'extrait *Bioglucumin*.

	TGO UI/L	TGP UI/L
Témoin	161.66±3.39	78±3.56
<i>Bioglucumin</i>	170.16±3.32	81.83±3.73

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

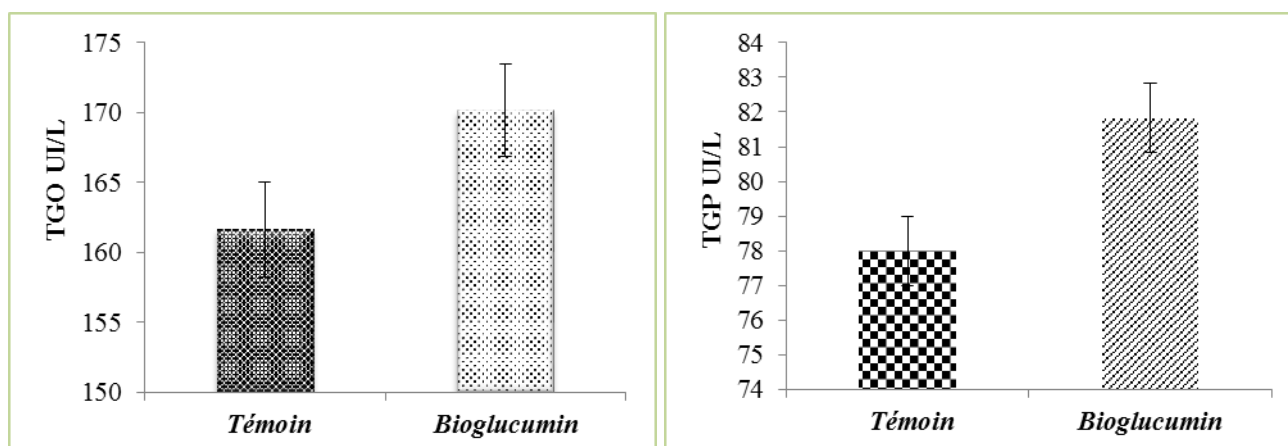


Figure 25: Histogrammes de TGO et TGP des souris témoins et traitées avec *Bioglucumin*. Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

Les valeurs des transaminases (TGO et TGP) sont restées dans les intervalles de normalités (témoin) et n'ont pas subi de variations significatives par rapport aux témoins.

Urée sanguine

Le tableau (Tab. 16) et la figure ci-dessous (Fig. 26) montrent les résultats de la concentration de l'urée sanguine des souris témoins et traitées avec l'extrait aqueux de *Bioglucumin*.

Tableau16: Concentration d'urée sanguine des souris témoins et traitées avec l'extrait *Bioglucumin*.

	Urée g/L
Témoin	0.63±0.10
<i>Bioglucumin</i>	0.60±0.11

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

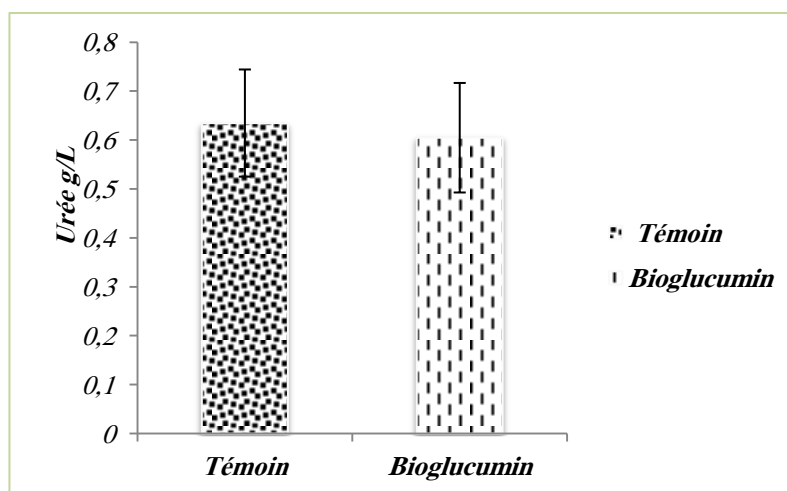


Figure 26: Histogramme d'urée sanguine des souris témoins et traités avec l'extrait *Bioglucumin*. Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

La concentration en urée de souris traitées avec l'extrait de *Bioglucumin* est semblable à celle de souris témoins. De plus, aucun changement significatif n'a été observé pour la concentration de l'urée. Ce qui confirme que *Bioglucumin* n'a aucun effet toxique sur ce paramètre.

II.1.1.2. Les analyses hématologiques

Le tableau (**Tab.17**) et la figure ci-dessous (**Fig. 27**) montrent les résultats de FNS des souris témoins et traités avec l'extrait aqueux de *Bioglucumin*.

Tableau17 : Résultats de FNS des souris témoins et traités avec l'extrait *Bioglucumin*. **GB** : globules blancs; **GR** : globules rouges; **HB** : hémoglobine; **Hte** : hématocrite; **PLT** : plaquettes.

	GB x 10 ⁹ /L	GR x 10 ¹² /L	HB g/dl	Hte %	PLT x 10 ⁹ /L
Témoin	6.66 \pm 0.73	6.6 \pm 0.16	14.69 \pm 0.32	37.77 \pm 0.89	335.16 \pm 0.68
Bioglucumin	5.11 \pm 0.76	5.32 \pm 0.25	11.40 \pm 0.95	31.34 \pm 1.86	279 \pm 0.89

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

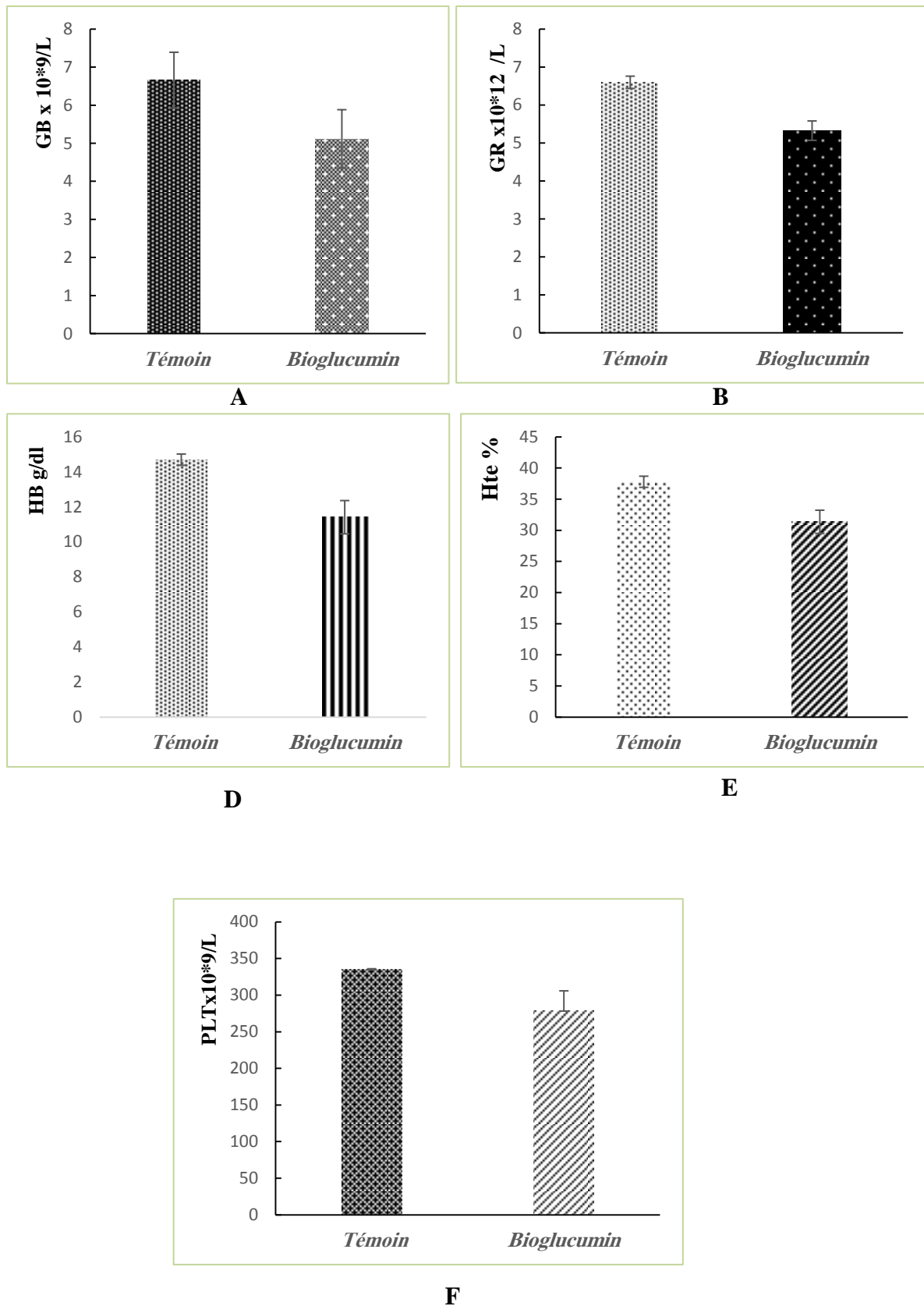


Figure 27: Histogrammes de FNS des souris traitées avec l'extrait *Bioglucumin* et des témoins. **A:** globules blancs; **B:** globules rouges; **C:** hémoglobine; **D:** hématocrites; **E:** plaquettes. Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. (*) $P < 0.05$; (**) $P < 0.01$; (***) $P < 0.001$: Différence significative par rapport au témoin.

L'analyse hématologique des paramètres de la formule numération sanguin (FNS) : globules blancs, globules rouges, hémoglobine, hématocrites et plaquettes. N'a pas montrés de différences par rapport au témoin, ainsi aucune différence significative n'a été montrée de ces derniers par rapport aux souris témoins.

II.1.1.3. Résultats d'Histologie des organes des souris

Les figures ci-dessous (**Fig.28, 29, 30**) présentent les résultats de l'étude histologique des organes (foie, Rein, Cerveau) des souris témoins et traités avec l'extrait de *Bioglucumin*.

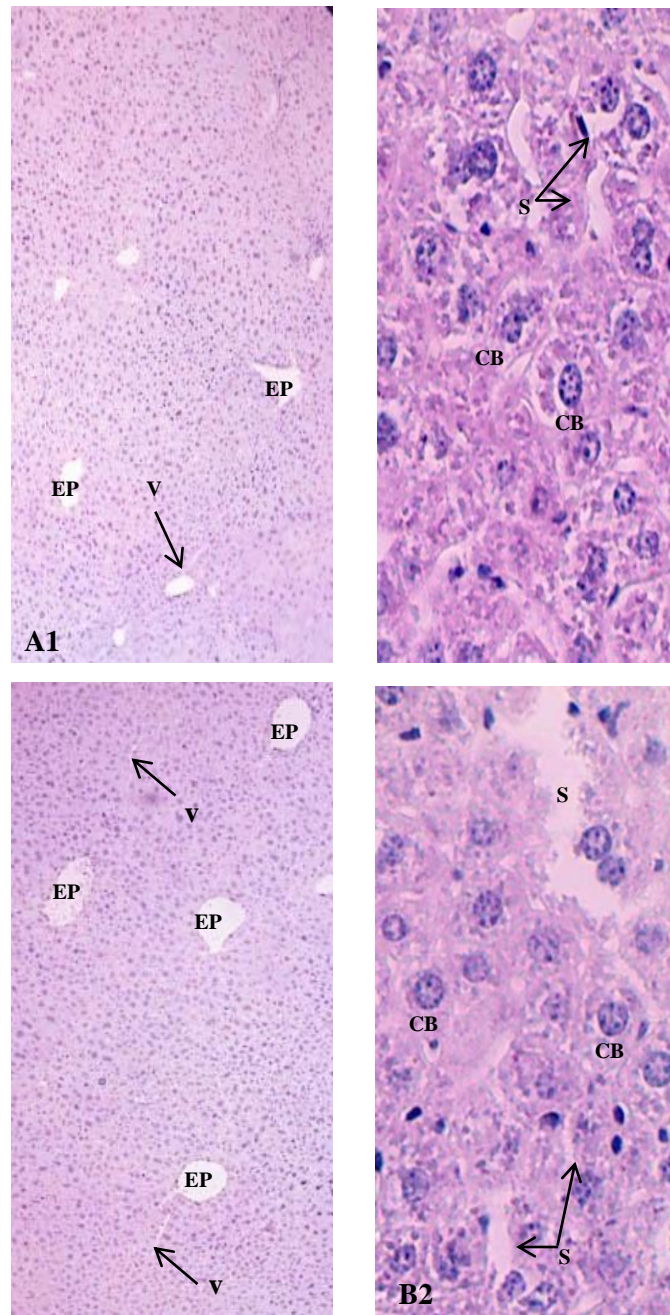


Figure 28 :Observation microscopique d'une coupe histologique des foies de souris témoins et souris traités avec l'extrait *Bioglucumin*.**A1**:Coupe histologique du foie de souris témoin $\times 10$; **A2**:Coupe histologique du foie de souris témoin $\times 40$; **B1**:Coupe histologique du foie de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 10$;**B2**:Coupe histologique du foie de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 40$; **EP**: Espace porte; **V**:Veinule Centro bullaire (hépatique); **CB**: Hépatocyte binucléé; **S**:Cellule bordant le sinusoïde.

L'analyse histologique du foie n'a pas montré de changements tissulaires aux souris traitées avec l'extrait *Bioglucumin* différent au témoin. Avec une morphologie normale d'hépatocytes binucléé et de cellules bordant la sinusoïde. Ainsi, l'absence des signes d'inflammation et de nécrose.

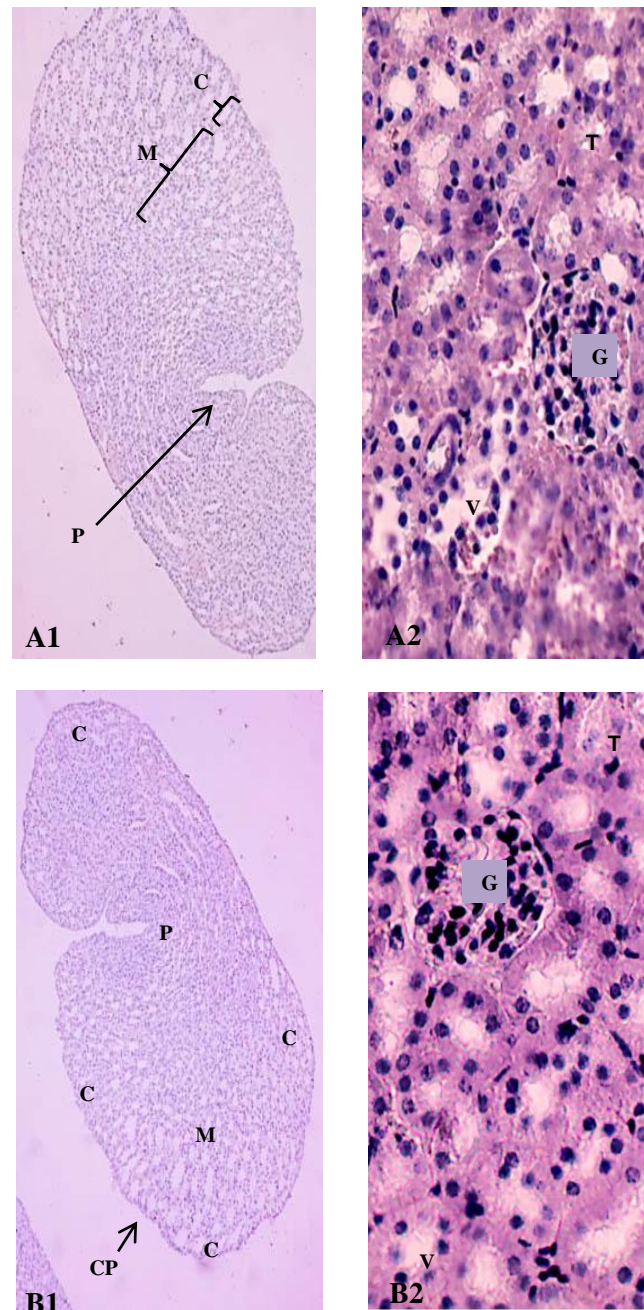


Figure 29 : Observation microscopique d'une coupe histologique des reins de souris témoins et souris traitées avec l'extrait *Bioglucumin*. **A1**: Coupe histologique du rein de souris témoin $\times 10$; **A2**: Coupe histologique du rein de souris témoin $\times 40$; **B1**: Coupe histologique du rein de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 10$; **B2**: Coupe histologique du rein de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 40$; **C**: Cortex; **M**: Médullaire; **P**: Papille; **CP**: Capsule; **G**: Glomérule; **V**: Veine interlobaire; **T**: Tubule.

L'évaluation histologique des reins n'a pas montré une altération rénale chez les souris traitées par l'extrait *Bioglucumin*. Ainsi qu'une structure normale par rapport au témoin : la présence de glomérule, de veine interlobaire, de médullaire et de cortex.

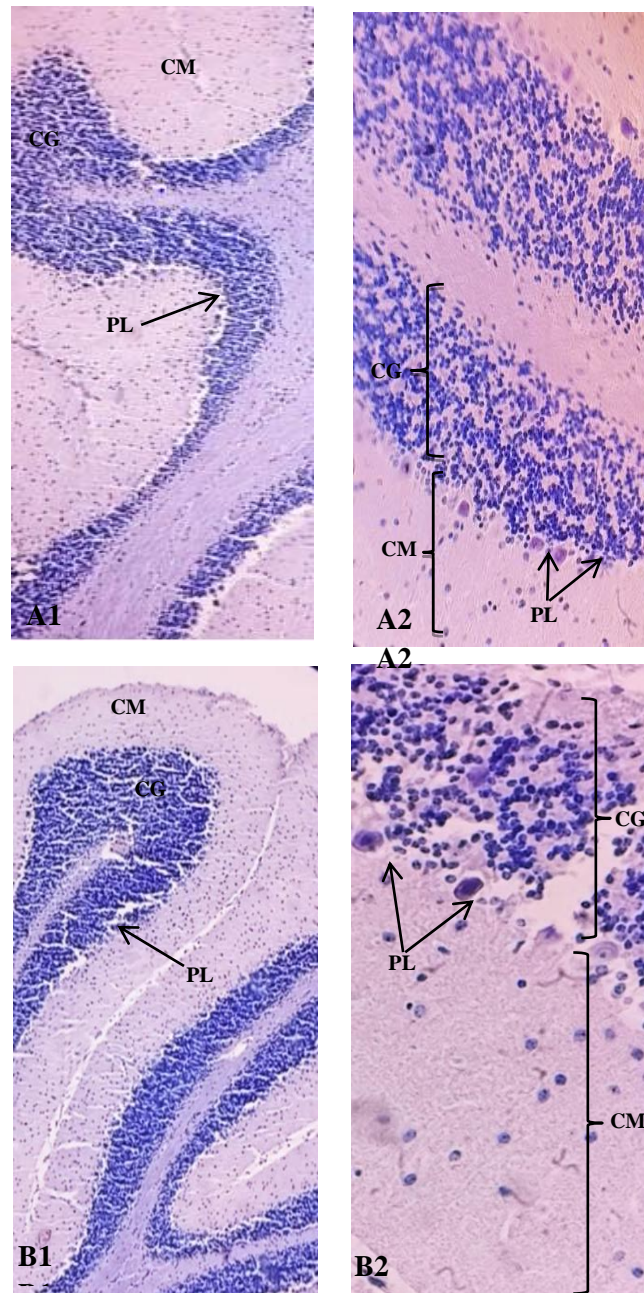


Figure 30: Observation microscopique d'une coupe histologique de cerveaux de souris témoins et de souris traitées avec l'extrait *Bioglucumin*. **A1:** Coupe histologique du cerveau de souris témoin $\times 10$; **A2:** Coupe histologique du cerveau de souris témoin $\times 40$; **B1:** Coupe histologique du cerveau de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 10$; **B2:** Coupe histologique du cerveau de souris traité avec l'extrait *Bioglucumin* $\times 40$. **CG:** Couche granulaire (couche des grains); **CM:** Couche moléculaire; **PL:** Couche des cellules de Purkinje; **P:** Cellule de Purkinje.

Aucune différence n'a été observée pour l'examen histologique du cerveau de souris traité par l'extrait *Bioglucumin* par rapport aux souris témoins. Les résultats montrent une morphologie de couches granulaire, moléculaire et couche des cellules de Purkinje normale. Ainsi que la cellule de Purkinje régulière sans aucun signe de nécrose ou d'inflammation.

II.2. Évaluation de l'activité cicatrisante

II.2.1. Test d'irritation cutanée

Les résultats du test d'irritation n'ont dévoilé aucun signe d'inflammation (érythème ou œdème) sur le dos des rats après l'application de l'extrait *Bioglucumin*. L'indice d'irritation primaire cutanée obtenu permet de considérer cet extrait comme non irritant.

II.2.2. Les paramètres d'évaluation de la cicatrisation

Pour chaque paramètre d'évaluation observé, nous présentons la valeur moyenne avec l'écart-type pour les témoins et les rats traitées. Le tableau ci-dessous présente les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation observés chaque 3 jour durant 21 jours (**Tab. 18**).

Tableau 18 : les Paramètres d'évaluation de la cicatrisation.comparaisons par rapport au témoin.*:différence significative à $P < 0,05$;**différence significative à $P < 0,01$;***:différence significative à $P < 0,001$

Jours		0	3	6	9	12	15	18	21
Extraits									
Erythème	Témoin	3.6±0.5	3 ± 0	3± 0	3 ± 0	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.4
	Excipient	3.8±0.4	2.8± 0.4	2.4± 0.5	2± 0.7	1.8±0.4*	1.4±0.5*	1.4±0.5*	1.2±0.4*
	Madécassol	3 ± 0	2±0***	1.6±0.5**	1.2±0.4***	1.2±0.4***	1.2±0.4**	1.2±0.4**	1 ± 0**
	Bioglucumin 5%	3.6±0.5	2.8± 0.4	2.6 ± 0.8	2.2 ± 0.7	1.6 ± 0.5*	1.6 ± 0.5	1.2 ± 0.4*	0.8±0.8*
	Bioglucumin10%	2.8±0.8	1.8±0.8*	1.6±0.5**	1.6 ± 0.5**	1.2±0.4***	1 ± 0**	0.8 ± 0.4*	0.6±0.5*
Exsudat	Témoin	0.8±0.4	0.8 ± 0.4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	Excipient	0.2±0.4	0.2±0.4	0.2 ± 0.4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	Madécassol	0 ± 0*	0 ± 0*	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	Bioglucumin 5%	0 ± 0*	0 ± 0*	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	Bioglucumin10%	0 ± 0*	0 ± 0*	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
L'apparition des bourgeons	Témoin	0 ± 0	1 ± 0	1.4 ± 0.5	2 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1.6 ± 0.5	1 ± 0
	Excipient	0 ± 0	1 ± 0	1.6 ± 0.5	2 ± 0	1.8±0.4***	1 ± 0	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
	Madécassol	0 ± 0	1 ± 0	2 ± 0	2.4 ± 0.5	3 ± 0***	3 ± 0***	1.6 ± 0.5	0.4 ± 0.5*
	Bioglucumin 5%	0 ± 0	1 ± 0	1.4± 0.5	2.4± 0.5	3± 0 ***	2.6±0.5**	1.6± 0.5	0.6± 0.5
	Bioglucumin10%	0± 0	1± 0	2± 0	2.6± 0.5*	3.4±0.5***	3± 0***	2± 0	0.2±0.4*
Phase d'épithélialisation	Témoin	0 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1.2 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1 ± 0	1 ± 0
	Excipient	0 ± 0	1 ± 0	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	2 ± 0	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
	Madécassol	0 ± 0	1 ± 0	2 ± 0***	2.4 ± 0.5*	3 ± 0 *	2.4 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.4±0.5*
	Bioglucumin 5%	0± 0	1± 0	1.4± 0.5	2.4± 0.5*	3± 0 ***	2.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.6 ± 0.5
	Bioglucumin10%	0± 0	1± 0	2± 0 ***	2.6± 0.5*	3.4± 0.5**	2.4± 0.5	1.2± 0.4	0.2±0.4*
Formation de croûtes	Témoin	0 ± 0	0.4 ± 0.5	1 ± 0	1.2 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1 ± 0	1 ± 0
	Excipient	0 ± 0	1 ± 0	1.6 ± 0.5	2.2 ± 0.8*	1.6 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.5
	Madécassol	0 ± 0	1.4 ± 0.5	2.4 ± 0.5**	3.4 ± 0.5**	2.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0 ± 0***
	Bioglucumin 5%	0± 0	1.6± 0.5	2.8± 0.4***	3.4 ± 0.5**	2.4 ± 0.5	2.2± 0.4	1.2± 0.4	0.2± 0.4*
	Bioglucumin10%	0± 0	1.6± 0.5	2.6± 0.5**	3.6± 0.5**	2.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.8± 0.4	0± 0***

L'étude du paramètre d'évaluation de la cicatrisation a révélé que :

L'érythème commence dès le jour 0, en remarquant une diminution jusqu'au 21^{ème} jour dans tous les lots, sans possédant aucune signification aux jours 0,3,6,9 aux différents lots d'excipient et d'extrait *Bioglucumin* 5% par rapport au lot témoin. Puis, une signification a été remarqué au lot d'excipient ($p < 0.05$) au 12^{ème}, 15^{ème}, 18^{ème} et 21^{ème} jour. Dans le lot de *Bioglucumin* 5% au 12^{ème} jour et 15^{ème} jour une absence significative a été observée et présence au 18^{ème} jour et 21^{ème} jour. Correspondant à une signification remarqué le 3^{ème} jour au lot de Madécassol ($p < 0.001$) et au lot de *Bioglucumin* 10% ($p < 0.05$). Ensuite, une diminution significative le 6^{ème} jour au lot de Madécassol et le 6^{ème} et le 9^{ème} jour au lot de *Bioglucumin* 10%. Puis, une augmentation significative le 9^{ème} et le 12^{ème} jour au lot de Madécassol et le 12^{ème} jour au lot de *Bioglucumin* 10% ($p < 0.001$). En plus, une baisse significative dans ces derniers lots, le lot de Madécassol au 15^{ème}, 18^{ème} et 21^{ème} jour ($p < 0.01$). De même, pour le lot de *Bioglucumin* 10% au 15^{ème} jour ($p < 0.01$) et le 18^{ème} et le 21^{ème} jour ($p < 0.05$) par rapport au lot témoin.

La présence de l'exsudat dans les lots de témoin et d'excipient correspondant à une absence au niveau de lot de Madécassol, *Bioglucumin* 5% et *Bioglucumin* 10%, avec une signification ($p < 0.05$) au 0 et 3^{ème} jour dans chacun de ces derniers lots par rapport au témoin.

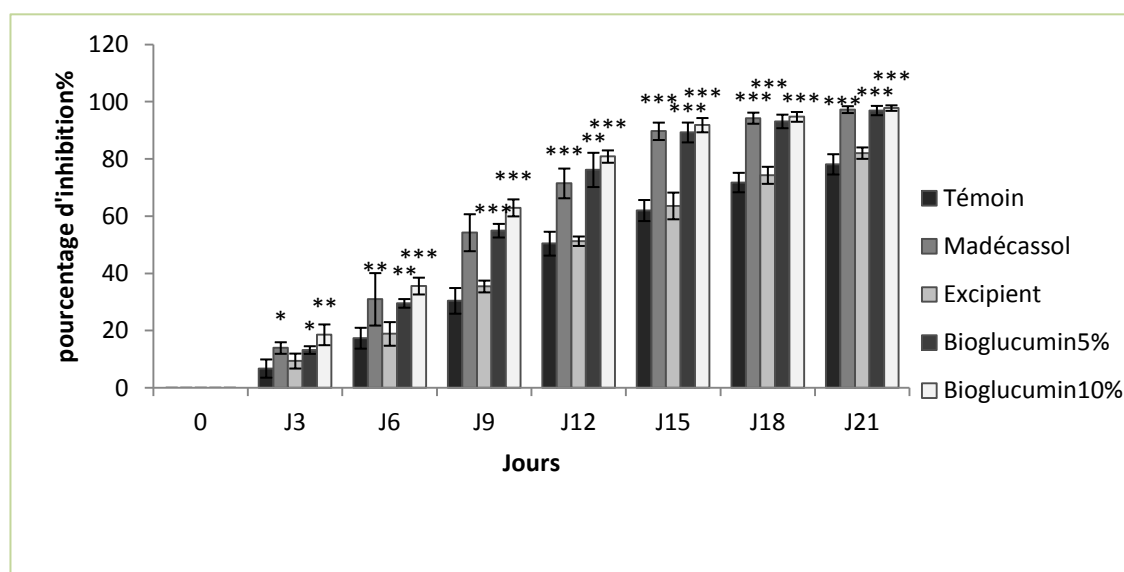
L'apparition des bourgeons a été observé le 3^{ème} jour, dans chacun des lots (témoin, excipient, Madécassol, *Bioglucumin* 5%, *Bioglucumin* 10%) présent avec une augmentation progressive, dès le jour 0 jusqu'au 15^{ème} jour, au niveau des lots de Madécassol, *Bioglucumin* 5% et *Bioglucumin* 10%. Et jusqu'au 9^{ème} jour au niveau de lot de témoin et de lot de Madécassol. Puis, une diminution jusqu'au 12^{ème} jour. Correspondant à une signification le 12^{ème} jour aux lots d'excipient, Madécassol, *Bioglucumin* 5%, *Bioglucumin* 10% ($p < 0.001$) et le 15^{ème} jour aux lots de Madécassol, *Bioglucumin* 10% ($p < 0.001$) et *Bioglucumin* 5% ($p < 0.01$). De même, pour le 21^{ème} jour au niveau du lot de Madécassol et *Bioglucumin* 10% ($p < 0.05$) par rapport au lot témoin.

La phase d'épithélialisation a été apparue le 3^{ème} jour, suivant une augmentation progressive jusqu'au 12^{ème} jour dans chacun des lots. Puis, une diminution jusqu'au 21^{ème} jour. Correspondant à la présence de la signification dès le 6^{ème} jour au lot de Madécassol et lot de *Bioglucumin* 10% $p < 0.001$. Puis, une baisse significative au différent lot de Madécassol, *Bioglucumin* 5% et *Bioglucumin* 10% $p < 0.05$. Par contre, une augmentation significative le 12^{ème} jour au lot de *Bioglucumin* 5% ($p < 0.001$) et de *Bioglucumin* 10% ($p < 0.01$) a été remarquée. Puis, au 21^{ème} jour une baisse significatif a été observée au niveau de lot de Madécassol et de *Bioglucumin* 10% ($p < 0.05$) par rapport au lot témoin.

La formation de la croûte a été présentée dès le 3^{ème} jour avec une augmentation progressive jusqu'au 9^{ème} jour. Puis, une diminution au 12^{ème}, 15^{ème}, 18^{ème} et 21^{ème} jour, dans tous les lots. Correspondant à une signification le 6^{ème} et 9^{ème} jour au lot de Madécassol et lot de *Bioglucumin* 10% ($p < 0.01$). De même, pour le lot de *Bioglucumin* 5% le 6^{ème} ($p < 0.001$) et ($p < 0.01$) le 9^{ème} jour par rapport au lot témoin. Suivi avec une absence significative au 12^{ème}, 15^{ème} et 18^{ème} jour dans chacun des lots. Au 21^{ème} jour une signification remarquée au lot de Madécassol, de *Bioglucumin* 10% $p < 0.001$ et de *Bioglucumin* 5% ($p < 0.01$) par rapport au lot témoin.

III.2.3. Etude planimétrique avec mesure de la surface des plaies

La vitesse de cicatrisation a été évaluée par la contraction de la surface de la plaie en fonction du temps (**Fig.12**). Les résultats montrent que les plaies des animaux traités avec la pommade à base de *Bioglucumin* se cicatrisent plus vite que celles des animaux du lot témoin.



Figures 31 :Variation de la surface des plaies dans le temps. Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type comparaisons par rapport au témoin. *: différence significative à $P < 0,05$; **: différence significative à $p < 0.01$; ***: différence significative à $P < 0,001$

La mesure journalière de la surface des plaies nous a permis de calculer la vitesse de la contraction des plaies traitées avec la crème à base de *Bioglucumin* 5% et 10%, la crème de base (excipient), Madécassol et celle du lot témoin.

En appliquant la crème de base tous les jours, la surface des plaies diminue par rapport à celle du témoin. Au 21^{ème} jour la surface est égale à 82,07%. Aucune signification n'a été remarquée pendant les 21^{ème} jours du traitement.

L'application de la Madécassol tous les jours, a exhibé une diminution de la surface des plaies. Cette dernière est égale à 97,28% au 21^{ème} jour. Une signification a été dévoilé le 6^{ème} jour ($p < 0.01$). Suivi par une augmentation dans les jours qui suivent ($p < 0.001$) par rapport au témoin.

L'application quotidienne par voie topique de la crème à base de *Bioglucumin* 5%, a montré une diminution de surfaces de plaies traitées égale à 96,96% au 21^{ème} jour. La signification a été marquée dès le 3^{ème} jour ($p < 0.05$). Suivi d'une augmentation au reste des jours ($p < 0.01$) et ($p < 0.001$).

En appliquant la pommade *Bioglucumin* 10 % tous les jours, la surface des plaies diminue par rapport à celle du témoin. Au 21^{ème} jour la surface est égale à 97,82%. La signification a été observée dès le 3^{ème} jour ($p < 0.01$), avec une augmentation ($p < 0.001$) au reste des jours par rapport au témoin.

II.2.4. L'Effet des Pommades sur les plaies

Une observation macroscopique des pommades par rapport au témoin a été évaluée pendant 21 jours. La figure présente une vue macroscopique des plaies aux jours 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 21 (Fig. 32).

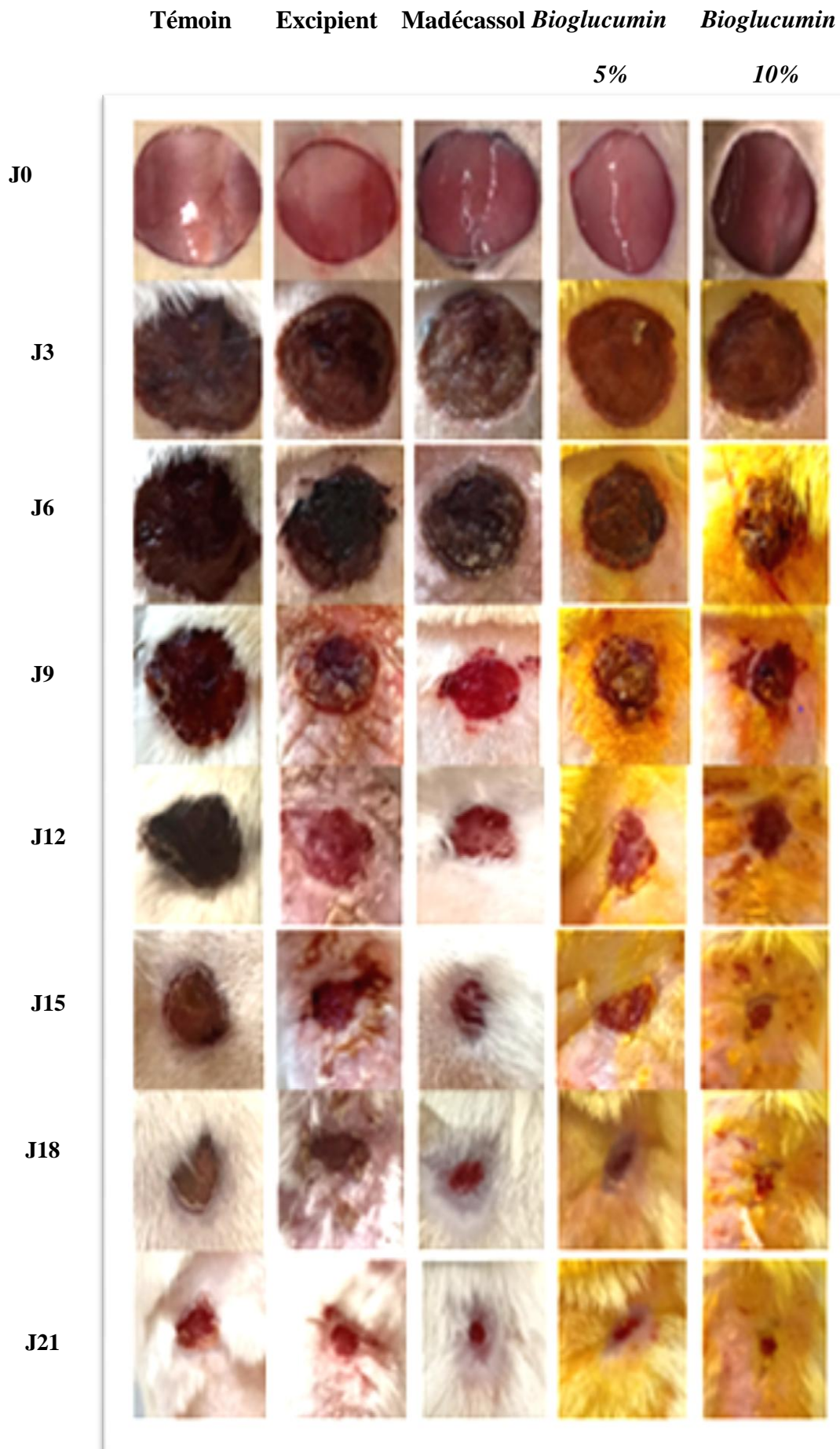
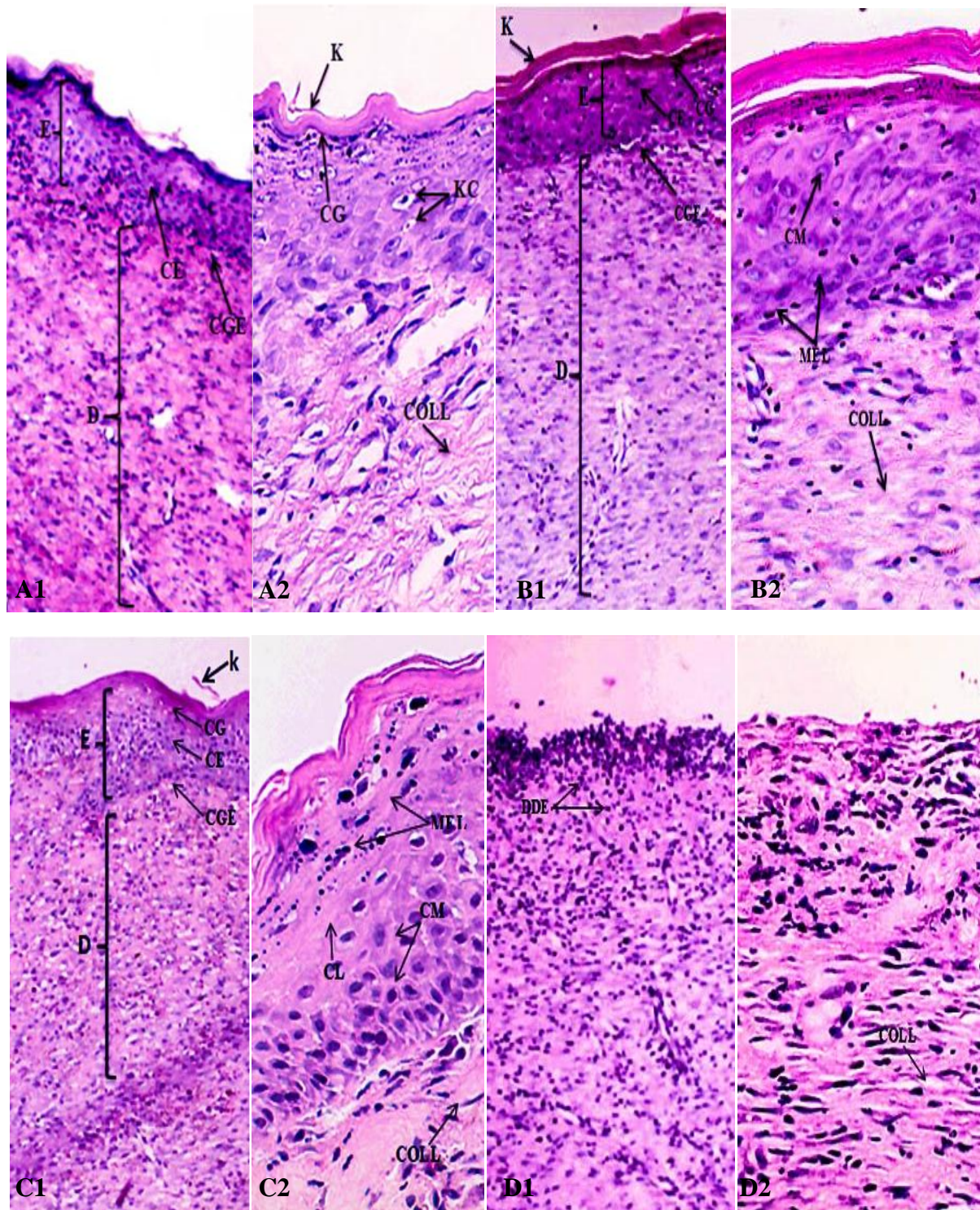


Figure 32 :Chronologie de contraction des plaies.

L'observation macroscopique des plaies des rats pendant le temps de traitement montre que les plaies des rats traités avec la pommade à base de l'extrait de *Bioglucumin* 5% et 10% se ferment plus vite que chez les rats du lot témoin. En effet, au 21^{ème} jour, elles se sont contractées respectivement de 78,14%, 82,07%, 97,28%, 96,96% et 97,82%, pour le lot témoin, le lot traité avec la crème de base (excipient), le lot traité avec Madécassol, le lot traité avec *Bioglucumin* 5% et *Bioglucumin* 10%.

II.3. Résultat histologiques des biopsies cutanées

La figureci-dessous(**Fig.14**) montre les résultats de l'étude histologique des biopsies cutanées des rats traités avec différentes pommades.



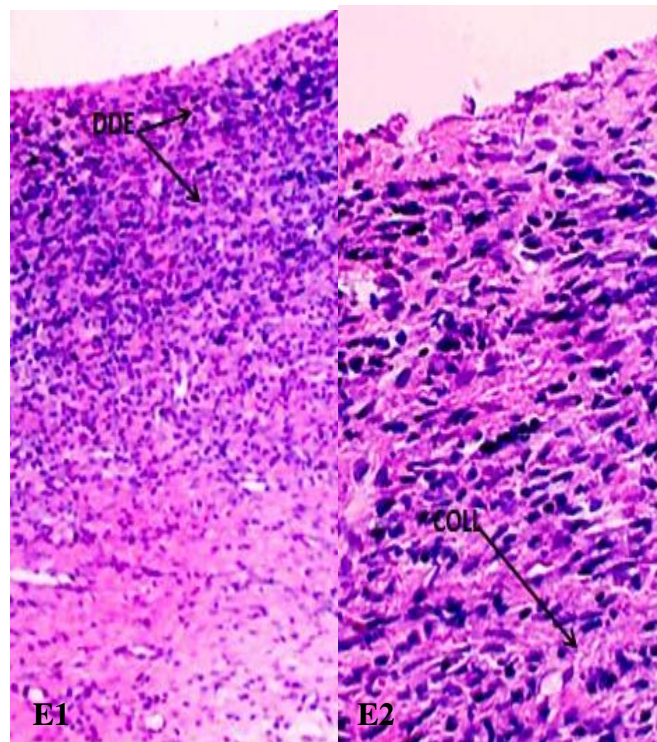


Figure33 : Observation microscopique d'une coupe histologique des rats traités avec différentes pommades. **A1:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec l'extrait de Bioglucumin(5%) $\times 10$; **A2:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec l'extrait Bioglucumin(5%) $\times 40$; **B1:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec l'extrait Bioglucumin(10%) $\times 10$; **B2:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec l'extrait de Bioglucumin (10%) $\times 40$; **C1:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec du Madécassol $\times 10$; **C2:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec du Madécassol $\times 40$; **D1:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat témoin $\times 10$; **D2:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat témoin $\times 40$; **E1:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec Excipient (crème de base) $\times 10$; **E2:** Observation microscopique d'une coupe histologique de derme du rat traité avec excipient (crème de base) $\times 40$; **K:** Kératine; **E:** Epiderme; **D:** Derme; **CG:** Couche granuleuse; **CE:** Couche épineuse; **CGE:** Couche germinative; **G:** Glandes sébacées; **F:** Follicule pileux; **CL:** Cellule de Langerhans; **KC:** Kératinocytes; **MEL:** Mélanocytes; **COLL:** Collagène; **DDE:** Destruction du derme et de l'épiderme.

Les examens histologiques du tissu de la plaie non traitée et tissus de la plaie traités avec la crème de base (excipient) ont été caractérisés par un dépôt réduit de collagène et destruction du derme et de l'épiderme. Les tissus de la plaie traités avec Madécassol étaient caractérisés par une granulation et une angiogenèse prononcée des tissus avec des signes de prolifération des fibroblastes et de dépôt de collagène. Ce qui indique une ré-épithélialisation du lit de la plaie. Les plaies traitées par *Bioglucumin* 5 et 10 % ont été caractérisées par une ré-épithélialisation, une angiogenèse et une collagénation marquées avec une augmentation importante de la formation de tissus fibreux denses.

CHAPITRE III

DISCUSSION

III. Discussion

Ce travail expérimental a pour objectif l'étude de la toxicité aiguë, ainsi que l'évaluation de l'activité cicatrisante. Les plantes médicinales malgré leurs effets thérapeutiques doivent être utilisées avec une grande prudence, car elles peuvent avoir un risque de toxicité. Diverses plantes peuvent être toxiques, et être à l'origine de perturbations hépatiques, rénales et de la fonction thyroïdienne (Selihi et al., 2015). En général, l'étude de la toxicité *in vivo* est l'analyse toxicologique de nombreuses plantes médicinales et de sa puissance à évaluer qualitativement et quantitativement par histopathologie et par des études de toxicité aiguë orale. Les tests de toxicité aiguë par voie orale chez la souris peuvent être utilisés pour évaluer les différentes activités pharmacologiques des remèdes naturels, en tenant compte de la prémisse de base que la pharmacologie est simplement la toxicologie à une dose plus faible (Sasidharan et al., 2008). Dans cette étude, une dose unique de 5000 mg/kg par pc de l'extrait de *Bioglucumin* n'a provoqué aucun signe de toxicité ou de mortalité par rapport au lot de témoin dans les premières 24 heures de l'expérience et jusqu'au 14^{ème} jour. Ces constatation est concorde avec l'étude menée par Costa et al (2011) et Nakavuma et al (2016).

Concernant les paramètres biologiques mesurées, dans plusieurs organes, les lésions cellulaires sont suivies par la libération d'un certain nombre d'enzymes cytoplasmiques dans le sang, phénomène qui constitue la base pour le diagnostic clinique (Sundberg et al., 1994). Les transaminases (ALAT et ASAT) sont les principaux enzymes pour évaluer l'état de la fonction hépatique (Wallace et al., 2010). En général, l'ASAT et l'ALAT sont des enzymes d'origine mitochondriale et cytoplasmique. En effet, toute nécrose cellulaire, destruction du parenchyme hépatique ou une augmentation de la perméabilité membranaire des hépatocytes entraîne l'écoulement de ces enzymes dans la circulation sanguine et donc l'augmentation de leurs taux sériques (Adeneye et al., 2006; Kushaletal., 2017). L'étude n'a pas été observée d'altérations significatives des taux sériques de ces deux marqueurs de la fonction hépatique après l'administration d'extraits de *Bioglucumin*. De plus, l'analyse histologique du foie n'a pas montré de changements tissulaires, confirmant que l'administration de l'extrait de *Bioglucumin* n'a pas causé de dommages au foie.

Le bilan rénal sert à dépister un éventuel dysfonctionnement du rein qui sont des organes très vulnérables aux composés toxiques en raison de l'important volume de sang qui circule à travers. Il comprend en première approche quelques examens biochimiques : urée et créatinine (Timbrell et al., 2000; Akindeleet al., 2014). En effet, ces paramètres ont des

valeurs élevées en cas d'altération du mécanisme de la filtration rénale (**Wassan et al., 2001; Mohsen et al., 2017**).

Les valeurs de ces paramètres biochimiques sont restées dans les intervalles de normalités et n'ont pas subi de grandes variations par rapport aux témoins. L'évaluation histologique n'a pas révélé d'altérations des reins dans le groupe traité en comparaison avec le groupe témoin. Ceci confirme que l'administration d'extrait *Bioglucumin* a été sans effet sur les taux moyens d'urée et de créatinine.

Le cerveau est la partie la plus importante du système nerveux central qui contrôle le corps (**Zhenzhen, 2019**). L'examen histologique du cerveau de souris traitées n'a pas montré une différence morphologique par rapport à celui des souris témoin.

Le système hématopoïétique est l'une des cibles les plus sensibles aux composés toxiques. Et constitue un indice important de l'état physiologique et pathologique, tant chez l'homme que chez l'animal (**Mukinda et Syce, 2007**). Les résultats des paramètres hématologiques : les globules blancs, les globules rouges, l'hémoglobine, les hématocrites et les plaquettes. Après 14 jours de traitement avec l'extrait *Bioglucumin* n'ont montré aucun changement dans les paramètres hématologiques entre le groupe témoin et le groupe traité. Cela confirme l'absence de l'effet toxique d'extrait *Bioglucumin*.

L'étude de l'application topique de la crème à base de l'extrait *Bioglucumin* menée sur le dos des rats a montré l'absence de l'œdème et l'érythème. En effet l'allergie est un état d'hypersensibilité de la peau ou une réponse immunitaire excessive à un antigène, et se manifeste par un œdème et un érythème (**James et al., 2014**). L'érythème est une rougeur de la peau ou des muqueuses, causée par l'hyperémie des capillaires superficiels. Tandis que l'œdème est une accumulation d'un excès de liquide séreux entre les cellules des tissus (**Gatne et al., 2015**), ceci confirme que l'extrait *Bioglucumin* n'a pas induit une irritation de la peau.

Concernant les paramètres d'évaluation de la cicatrisation, l'érythème a été présent à partir du jour 0 dans tous les lots, suivi une diminution progressive pendant les 21 jours. L'exsudat a été remarqué sauf au lot de témoins et d'excipient, ceci due à l'application de la crème de base (excipient) qui inhibe assez lentement l'érythème et l'exsudat. Ces réactions ayant un effet sur le temps de l'apparition des bourgeons, la phase d'épithélialisation et la formation des croûtes. Cela est due à l'absence de substances actives responsables de raccourcissement effectif du temps de ré-épithélialisation (**Ernest et al., 2019**). Correspondant avec une absence d'exsudat aux animaux traités avec Madécassol, *Bioglucumin*5% et *Bioglucumin*10%. Suivie, avec un effet significatif au temps d'apparition des bourgeons, de phase d'épithélialisation comme l'avaient démontré **Suntar et al(2010)**,

une meilleure activité de cicatrisation se distingue par une courte période d'épithélialisation et une formation des croûtes. Ces phénomènes confirment que la synergie de *1,3 β glucan* et la *curcumine* pourrait agir sur la phase inflammatoire comme l'avait prouvé **Goodridge et al(2009)** que le *β-glucan* a été remarqué pour leur effets pro- ou anti inflammatoires. **Liang et al(2009)** ont montré que le potentiel cicatrisant de la curcumine est attribué à ses effets biochimiques, tels que ses propriétés anti-inflammatoires.

Les plaies excisées ont été traitées par l'application topique de la crème de base, Madécassol et de la pommade à base d'extrait de *Bioglucumin* 5% et 10%, pendant 21 jours. Les résultats ont révélé que la crème de l'extrait *Bioglucumin* avait effectivement des activités de cicatrisation. Les résultats ont montré que l'extrait *Bioglucumin* possède une action pro-cicatrisante. Cependant la crème de *Bioglucumin* 10 % a montré une augmentation significative du pourcentage des plaies d'excision mieux que la crème de *Bioglucumin* 5%, confirmant le rôle d'effet dose de la pommade à base de l'extrait *Bioglucumin*.

L'étude planimétrique des plaies traitées avec la pommade de *Bioglucumin* 10% a montré une meilleure évolution que les plaies traitées avec Madécassol, *Bioglucumin* 5%, la crème de base(excipient) et les plaies témoins aux 21 jours. Elles se sont contractées respectivement de 97,82 ; 97.28 ; 96.96 ; 82,07 et 78.14%.

L'étude macroscopique de plaies traitées avec l'extrait *Bioglucumin* a révélé que le temps de cicatrisation diminue avec la contraction. Parce qu'il aide à diminuer la taille de la plaie et réduit la quantité de matrice extracellulaire nécessaire pour réparer le défaut. De plus, il facilite la ré épithélialisation en raccourcissant la distance des kératinocytes en migration (**Strodtbeck, 2001**). De plus, la cicatrisation de la plaie est plus rapide si le médicament est plus efficace (**Prasad et Dorle, 2006**).

La cicatrisation des plaies est un processus complexe impliquant divers composants et cellules de la matrice cellulaire et extracellulaire (kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes, cellules nerveuses et leucocytes sous-types) qui participent différemment en trois phases qui se chevauchent : inflammation, prolifération cellulaire et remodelage tissulaire (**Singer et al., 1999**). Comme mentionné ci-dessus, la reconnaissance et la réponse aux *B-glucan* sont principalement médiées par les récepteurs de la surface cellulaire, y compris ceux des immunocytes et des cellules cutanées. D'après **Falanga et al(1993)**, en termes d'activité immunostimulante des *β-glucan* vis-à-vis de la cicatrisation, deux modes d'action sont possibles. L'une se manifeste par une activation indirecte par diverses cytokines des macrophages et l'autre par une influence directe sur les kératinocytes et les fibroblastes. Lorsqu'ils sont libérés, la gamme de facteurs de croissance des macrophages

activés favorise la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la réépithélialisation et une augmentation de la résistance à la traction de la plaie. En fait, deux études cliniques humaines impliquant moins de 90 participants ont fourni des preuves que *B-glucan* peut accélérer la cicatrisation des plaies chroniques en utilisant du *B-glucan* hydrosoluble (**Karaaslan et al.,2012; Zykova et al.,2014**).

En outre, le *B-glucan* est l'un des types les plus courants de polysaccharides. Les polysaccharides sont des polymères de la famille des glucides. Ces derniers sont les macronutriments les plus efficaces pour la synthèse de collagène (**misset et desport, 2020**).

D'autre part, il a également été démontré que la *curcumine* avait des propriétés cicatrisantes importantes. Elle agit à différentes étapes du processus naturel de cicatrisation des plaies pour accélérer la cicatrisation. Il est considéré comme un pansement ou un agent de cicatrisation optimal protège le tissu de la plaie contre les infections bactériennes, réduit l'inflammation et induit la prolifération cellulaire pour aider à la reconstruction du tissu endommagé (**Kulac et al., 2013**). Idéalement, il agirait également comme un antioxydant, car les radicaux libres sont considérés comme la principale cause d'inflammation pendant le processus de cicatrisation (**Mohanty et al., 2012**). Le potentiel cicatrisant de la *Curcumine* est attribué à ses effets biochimiques tels que ses propriétés anti-inflammatoires (**Liang et al., 2009**), anti-infectieuses (**Mun et al., 2013; Singh et al., 2010**) et antioxydantes (**Ak et al., 2008; Meng et al., 2013**). La *Curcumine* s'est également avérée améliorer la cicatrisation des plaies cutanées grâce à son implication dans le remodelage des tissus, la granulation, formation de tissus et dépôt de collagène (**Joe et al., 2004**). Diverses études ont montré que l'application de la *Curcumine* sur les plaies améliore également la régénération épithéliale et augmente la prolifération des fibroblastes et la densité vasculaire (**Sidhu et al.,1998; Thangapazham et al., 2013**).

La coloration à l'Hématoxyline permet de visualiser l'organisation structurale cutanée. Les résultats histopathologiques fournissent une preuve supplémentaire de la cicatrisation expérimentale de la plaie, comme observé par les valeurs de contraction de la zone de la plaie et l'épithélialisation rapide. La peau normale est constituée de deux grandes parties : l'épiderme, au niveau apical, une couche de kératine (**E**), couche granuleuse (**CG**), couche épineuse(**CE**), couche germinative (**CGE**). Et le derme qui est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreuse) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires et principalement constituée du collagène (**COLL**) (**Ernest**

et al., 2019). Ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

En effet, l'induction des plaies par excision a détruit ces deux couches du tissu cutané dans tous les lots. Les coupes histologiques des rats traités avec la Madécassol, la crème à base de l'extrait *Bioglucumin*5% et *Bioglucumin*10% ont montré un tissu de granulation plus élaboré. Ce dernier, est constitué de néo vaisseaux de type capillaires d'éléments fibroblastiques élaborant du collagène et de cellules mononuclées. La disposition de ces couches bien différenciées, et la comparaison des coupes avec les coupes de la peau d'un rat sain, indique la ré épithélialisation.

Au niveau des coupes du lot non traité et traité avec la crème de base(excipient), le bourgeon charnu inflammatoire est clairement visible avec l'apparition de nouveau capillaire, la reconstitution des couches du derme et d'épiderme, la présence des cellules désorganisées sous forme d'amas constitue un épithélium immature. Il apparaît évident que la ré épithélialisation est incomplète. Ceci confirme que le traitement avec l'extrait *Bioglucumin*5% et 10%, influence sur l'accélération du processus cicatriciel.

CHAPITRE IV
CONCLUSION ET
PERSPECTIVES

IV. Conclusion et perspectives

Les végétaux notamment les plantes médicinales ont sans doute une importance particulière comme source de molécules bioactives, ayant une grande valeur pharmaceutique et des propriétés thérapeutiques pour la santé humaine. Parmi ces plantes, *Curcuma longa* et le champignon *Hericium erinaceus*, qui sont très utilisées en médecine traditionnelle vis-à-vis de plusieurs maladies pour leurs vertus thérapeutiques, principalement dans les cas de cicatrisation. À cet effet, notre étude avait pour objectif l'évaluation de la toxicité aigüe et l'activité cicatrisante par la formulation d'une pommade à base d'un mélange de deux plantes médicinales : *Hericium erinaceus* et *curcumine (Bioglucumin)*.

La toxicité aigüe évaluée sur les souris a montré que l'extrait aqueux de *Bioglucumin* n'induit aucun effet toxique à la dose de 5000 mg/Kg par poids corporel. Aussi, les paramètres biologiques mesurés ont dévoilé que le TGO, TGP, l'urée, créatinine, les globules blancs, les globules rouges, l'hémoglobine, les hématocrites et les plaquettes, ont un résultat dans les intervalles par rapport à celle des souris témoins. De ce fait il n'y a pas un effet toxique sur ces paramètres. Ces résultats ont été confirmés par des études histologiques. Pour les coupes histologiques, les organes étudiés (foie, rein et cerveau) n'ont pas révélé de changements pathologiques négatifs par rapport aux organes de témoin. L'application topique de la pommade à base de *Bioglucumin* pendant les 21 jours n'a montré aucun signe d'érythème ou exsudat. Les signes de l'inflammation dans les plaies traitées avec la pommade à base de *Bioglucumin* 10% sont moins marqués qu'au niveau des plaies traitées avec *Bioglucumin* 5%, Madécassol, excipient et les témoins. En effet, l'application de *Bioglucumin* 10% a entraîné une meilleure accélération du processus cicatriciel. Ce qui confirme la relation effet/dose.

Des études histologiques ont été réalisées sur la peau des animaux a confirmé que l'effet de la pommade à base de *Bioglucumin* 10% a présenté un meilleur résultat en matière d'activités de cicatrisation en comparaison avec *Bioglucumin* 5%, le Madécassol, excipient et les témoins. On peut donc conclure que la pommade à base de *Bioglucumin* présente une activité prometteuse pour la cicatrisation des plaies.

Toutefois des études complémentaires pourraient être envisagées, notamment :

- ❖ Des études sur cultures cellulaires pour essayer d'identifier les cibles moléculaires exactes sur lesquelles les molécules actives des plantes agissent.

- ❖ L'étude de la cicatrisation sur les modèles des plaies autres que les plaies ouvertes par excision.
- ❖ Approfondir l'évaluation de l'activité cicatrisante par l'exploration histologique.
- ❖ Mieux comprendre les molécules impliquées dans l'activité cicatrisante et leurs mécanismes d'action.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des references

1. **Abd-El Aal, AM, El-Hadidy, MR, El-Mashad, NB, El-Sebaie, AH.** (2007) Antimicrobial Effect of Bee Honey in Comparison to Antibiotics on Organisms Isolated From Infected Burns. *Annals of Burns and Fire Disasters.* 20, 2 :83-88
2. **Abdeldjelil, MC, Bensegueni, A, Messai, A, Kaddour, MN, Haouam, MS, Kohil, K.** (2011). Burn Healing Activity Of A Mixture Of Bramble Leaves Powder (*Rubusfruticosus*) And Fresh Butter On Experimental Burns In Rats. *Mediterranean Conference on Natural Products.* Blida – Algérie.
3. **Abdi, S, Zhou, Y.** (2002). Management of pain after burn injury *Curr Opin Anaesthesiol.* 15,5 : 563-7.
4. **Abu-Al-Basal Mariam, A.** (2010). Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 131, 2 : 443–450.
5. **Adeneye, A, Ajagbonna, OP, Adeleke, TI, Bello, SO.** (2006). Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musangacecropioides* in rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 105 : 374 – 379.
6. **Ait Said, S.** (2011). Stratégies adaptatives de deux espèces du genre *Pistacia* (*P. Lentiscus* L. et *P. Atlantica* Desf.) aux conditions d'altitude, de salinité et d'aridité: approches morpho anatomiques , phytochimiques et ecophysiologiques. Doctorat en sciences biologiques, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, Algérie. P : 160.
7. **Ak, T, Gulcin, I.** (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of *curcumin*. *Chem Biol Interact.* 174 : 27–37.
8. **Alexander, A, Dwivedi, S, Giri, T, K, Saraf, S, Saraf, S, Tripathi, DK.** (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 164,1 : 26–40.
9. **Allas, S.** (1997). Effets et mécanismes d'actions d'extraits plaquettaires de porc sur la cicatrisation cutanée par première et seconde intention. Thèse d'obtention du grade de Philosophiae Doctor en sciences biomédicales, Montréal. p : 141.

10. **Amhamdi, H, Aouinti, F, Wathelet, JP, Elbachiri, A.** (2009). Chemical Composition of the Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Eastern Morocco. *Rec Nat Prod.* 3, 2 : 90-95.
11. **Anil, K, Jyotsna, D, Anup, S .** (2011). A review on spice of life curcuma longa (turmeric). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* ISSN 0976-4550 : 372.
12. **Aribi, I, (2012) .** Etude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Jijel : Etude anatomique, phytochimique, et recherche d'activités biologique de deux espèces. Biologie et physiologie cellulaire et moléculaire, mémoire Magister : université des sciences et de la technologie Houari Boumediene USTHB, Alger . p : 120.
13. **Arnone, A, Cardillo, R, Nasini, G, De Pava, OV.** Secondary mold metabolites: Part 46. (1994). Hericenones A-C and erinapyrone C, new metabolites produced by the fungus *Hericium erinaceus*. *J Nat Prod.* 57 : 602–606.
14. **Avril, JL, Dabernat, H, Denis, F, Monteil, H.** (1992). Bactériologie clinique. 2^{ème} édition.9.
15. **Babadi, Y. (2013) .** Evaluation of Iron Oxide nanoparticles effects on tissue and Enzymes of Thyroid in Rats. *Annale de l'ISSN.* 2 ,7 : 1-3.
16. **Bayat, A, Grouther, D,A, and Ferguson, M,W.** (2003). *Skin scarring.* *Bmj.*326 : 88-92.
17. **Bekhehi, C, Abdelouahid, D.**(2014). Livre des huiles essentielles. Ben aknoun: office des publications universitaires . p : 55
18. **Berlencourt, AUDE.** (2008-2013). *Aromathérapie Historical review of medicinal plants*10.4103 : 0973-7847.
19. **Berlencourtaude, A. (2008-2013) .** Huiles essentielles .Aromathérapie Historicalreview of medicinal plants' 10.4103/0973-7847.95849) .
20. **Boykin, J, V, JR.** (1996). *Hyperbaric Oxygentherapy: A physiological approach to selected problem wound healing.* 8, 16 : 183-198.
21. **Brandalise, F, Cesaroni, V, Gregori, A, Repetti, M, Romano, C, Orrù, G, Botta, L, Girometta, C, Guglielminetti, ML, Savino, E.**(2017). Dietary Supplementation of *Hericium erinaceus* Increases Mossy Fiber-CA3 Hippocampal Neurotransmission and Recognition Memory in Wild-Type Mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 3864340 : 1-13.

22. **Broughton, G, 2nd, Janis, J, E, Attinger, C,E. (2006).** *A brief history of wound care. Plastic and reconstructive surgery.* 117.
23. **Chandran, PK, Kuttan, R. (2008).** Effect of *Calendula officinalis* flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. *J Clin Biochem Nutr.* 43, 2 : 58–64.
24. **Cheik ali, Z. (2012).** Etudes chimiques et biologiques d'*Aframomum spétrum* (Zingibéracées) et de la *curcumine* ; Thèse de Doctorat ; Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry ; Université Paris –Sud ; 154p. d'origines biologiques et chimiques pour la lutte contre l'altériorité de la tomate « *Lycopersicon esculentum* » ; Mémoire Maitrise es-sciences ; Facultés des sciences ; Université d'Antananarivo ; p :68.
25. **Cheikh Ali, Z. (2012).** Etudes chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (Zingiberaceae) et de la *curcumine*. Université PARIS-SUD.
26. **Chen, CC, Tzeng, TT, Ni, CL, Lee, LY, Chen, WP, Shiao, YJ, Shen, CC. (2016).** Erinacine S, a Rare Sesterterpene from the Mycelia of *Hericium erinaceus*. *J Nat Prod.* 79, 2 : 438-441.
27. **Chevallier, A. (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales. Larousse.
28. **Choi, Y. (2016).** Antioxidant and antimicrobial activities of propolis of Korea. *J. Dent Hyg Sci.* 39 : 756.
29. **Clément, RP, (2005) .** Aux racines de la phytothérapie : entre tradition et modernité (1ère partie) À *Législation.* 4:171-5.
30. **Costa, RA, Bidinotto, LT, Takahira, Rk, Salvadori, DF, Barbisan, LF, Mirtes, M. (2011).** Costa, Cholesterol reduction and lack of genotoxic or toxic effects in mice after repeated 21-day oral intake of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil, *Food Chem Toxicol.* 49 : 2268–2272.
31. **Das, PC. (2014).** Spice Crops Production Technology. Scientific Publishers.
32. **Delaveau, P. (1987).** Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates Et condiments. Paris : Albin Michel. P : 130-136.
33. **Devoyer, J, Stéphane, KM. (2012).** rédacteur et coordinateur du Guide des plantes qui soignent (éd. Vidal).

34. **Djerroumi, A , Nacef, M . (2004).** 100 plantes médicinales d'Algérie. Palais du livre .p : 23.
35. **Dutertre, JMJ. (2011).** Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste [Thèse].Bordeaux : Université Bordeaux 2 Victor Segalen -UFR des Sciences Médicales.
36. **Dymock, W. (1987).** Pharmacographia indica, a history of the principal drugs of vegetable Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates Et condiments.Paris : Albin Michel. p : 130-136.
37. **ElleroSimatos , S. (2013).** Biologie de la peau . l'hypoderme ou tissu adipeux blanc sous cutané.
38. **Ernest, D , Yimta, F, Stephanie, M K , Theophile , D.(2019).** Activité cicatrisante d'une pomade à base des feuilles de *Kalanchoecrenata*. *IJRARE*. 6,4 :2349.5138.
39. **Falanga, V. (1993).** Growth factors and wound healing. *J DermatolSurgOncol*. 19 : 711–714.
40. **film** et étude de leur propriétés magnétiques et magnéto transport. Thèse doctorat physique et chimie-physique. Strasbourg. *IPCMS*.p 230.
41. **Friedman, M. (2015).** Chemistry, nutrition, and health-promoting properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* .46, 41: 7108–7123. DOI:10.1002/chin.201541264.
42. **Gabriela, C, Vasil, E., Dumitru, C, Cojocar, U, Costic, M., Elena, C. (2005).** L' étude de l'activité des quelques enzymes du stress oxydatif dans le tissu musculaire a des différents cyprinidés de culture. *Annale de SAUAC*. 7,1, : 1-4.
43. **Gabbiche, S. (2009).** la phytothérapies. école supérieure des sciences et techniques de la sante de sousse.
44. **Gatne, M, Tambe, K, Ravikanth, K. (2015).** Acute dermal irritation study of polyherbal gel Mastilep in rabbits, *Int. J Pharm SciRes*. 6 : 3473.

45. **Goodridge, HS, Wolf, AJ, Underhill, DM. (2009).** β -glucan recognition by the innate immune system. *Immunological Reviews*, 230, 1 : 38-50. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00793.x>. PMID:19594628.
46. **Gosain, A, DiPietro, L, A. (2004).** Aging and wound healing. *World journal of surgery*.28 : 321-326.
47. **Gurtner, GC, Werner, S, Barrandon, Y, and Longaker, MT. (2008).** Wound repair and regeneration. *Nature* .453 : 314-321.
48. **Hatz, RA, Niedner, N, Vanscheidt, W, Westerhof, W. (1994).** Woundhealing and wound management- a guide for private practice. Springer Verlag, Berlin. P:113.
49. **Hosgood, G. (2006).** Stages of wound healing and their clinical relevance. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*. 36 : 667-685.
50. **Iserin, P. (2001) .** Larousse encyclopédie des plantes médicinales : identification,préparation, soins. 2 London : Larousse. P : 335.
51. **James, O, Sunday, AB. (2014).** Evaluation of acute dermal irritation and wound contraction by *GymnemaSylvestre* and *Datura metel* extracts in rats, *Am. J Biomed Life Sci*. 2 : 83–88.
52. **Jansen, PCM, Cardon, D, Lemmens, RHMJ, Oyen, LPA. (2004).** Plant Resources of Tropical Africa (Program), & PROTA Foundation. Ressources végétales de l’Afrique tropicale. Fondation PROTA : CTA ; BackhuysPublishers.
53. **Jean, M, Jacques, B. (2019).** Le guide des champignons France et Europe. Guillaume Eyssartier et Pierre Roux. CEMA. p.1000
54. **Jean, M, A, Catala, M, Morère, J, Escudier, E, Katsanis , G, Poirier, J.(2008).**Histologie :les tissus.université pierre et marie curie .(France).
55. **Jean-Pierre Jourdan. (2015).** *Curcuma* et *curcumine* : de l’histoire aux intérêts thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. dumas-01517353.Jiang, S, Wang, S, Sun, Y, Zhang, Q. (2014). Medicinal properties of *Hericium erinaceus*and its potential to formulate novel mushroom-based pharmaceuticals. *ApplMicrobiolBiotechnol*. 98: 7661-7670.

56. **Joe, B, Vijaykumar, M, Lokesh, B. (2004).** Biological properties of *curcumin* cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food SciNutr.* 44 : 97–111.

57. **Johnstone, C, and Farley, A. (2005).** The physiological basics of wound healing. *Nursing standard*19 : 59-65.

58. **Jortie, S. (2015).** Laphytotherapie. une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel, thèse, université Bordeaux 2. p : 21-22.

59. **Jourdan, JP. (2015).** *Curcuma et curcumine* : De l'histoire aux intérêts

60. **Jovanovic, SV, Steenken, S, Boone, CW. (1999).** H-Atomtransfers a preferred antioxidant mechanism of *Curcumin*, *J Am Chem.Soc.*121 : 9677-9681.

61. **Julie, H. (2007).** IRIC. Les colorations histologiques: colorations de routine et colorations spéciales.Université de montréal .canada.

62. **Kamkaen, N, Phuntuwate, W, Samee, W , Boonrod, A, Treesak, C. (2007).** The investigation of the rabbit and human skin irritation of herbal anti-wrinkle cream. *JThai Pharm Health Sci.2* : 20–25.

63. **Kane, D. (2006).** Chronic wound healing and chronic wound management. In: Krasner D, Rode heaver GT, Sibbald RG, editors. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Health care Professionals.* 4th ed. Wayne: Health Management Publications. P: 11–24.

64. **Karaaslan, O.; Kankaya, Y, Sungur, N, Kocer, U, Cuzdan, S, Sahin, B, Uysal, A. (2012).** Case series of topical and orally administered -glucan for the treatment of diabetic wounds: Clinical study. *J Cutan Med Surg.* 16 : 180–186.

65. **Kasahara, K, Kaneko, N, Shimizu, K. (2001).** Effects of *Hericium erinaceumon* aged patients with impairments. *Gunma Med Suppl.* 76 : 77-78 .

66. **Kawagishi, H, Shimada , A, Shirai, R, Okamoto, K, Ojima F, Sakamoto H, Ishiguro Y, Furukawa, S. (1994).** Erinacines A, B and C strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 35: 1569–1572.

67. **Kawagishi, H, Ando, M, Mizuno, T. (1990).** Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 31: 373–376.

68. **Kawagishi, H, Ando, M, Sakamoto, H, Yoshida, S, Ojima, F, Ishiguro, Y, Ukai, N, Furukawa, SC. (1991)** . Hericenones C, D and E, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis from the mushroom *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 32 : 4561–4564.
69. **Kawagishi, H, Ando, M, Shinba, K, Sakamoto H, Yoshida S, Ojima F, Ishiguro Y, Nobuo, U, Shoei, F. 1992.** Chromans, hericenones F, G and H from the mushroom *Herichium erinaceum*. *Phytochemistry.* 32,1 : 175-178.
70. **Kawagishi, H, Shimada, A, Hosokawa, S, Mori, H, Sakamoto, H, Ishiguro, Y, Sakemi, S, Bordner, J, Kojima, N, Furukawa, S. (1996)** . Erinacines E, F, and G, stimulators of nerve growth factor (NGF) synthesis from the mycelia of *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 37 : 7399–7402.
71. **Khan, A, Tania, M, Liu, R, Rahman, MM. (2013).** *Herichium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal values. *J Complement Integr Med.* 10, 1: 253-258.
72. **Kishi, K, Okabe, K, Shimizu, R, and Kubota, Y. (2012).** Fetal skin possesses the ability to regenerate completely. Complete regeneration of skin. *The Keio journal of médecine.* 61: 101-108.
73. **Kloth, LC., McCulloch, J.M. (2002).** Wound Healing, Alternatives in Management (Philadelphia: F. A Davis Company).
74. **Kobayashi, S, Hamada, Y, Yasumoto, T, Hashino, Y, Masuyama, A, Nagai, K.(2018).** Total syntheses and endoplasmic reticulum stress suppressive activities of hericenones A-C and their derivatives. *Tetrahedron Lett.* 59 : 1733–1736.
75. **Kulac, M, Aktas, C, Tulubas, F, Uygur, R, Kanter, M, Erboga, M, et al. (2013).** The effects of topical treatment with *curcumin* on burn wound healing in rats. *J MolHistol.*44 : 83–90.
76. **Kumar, A, Dora, J, Singh, A. (2001).** A review on spice of life *Curcuma longa*(turmeric). 9.Propriétéhistorique.
77. **Kushal, K, Sabeena, S, Ashish, K. (2017).** Acute and sub-acute toxicological evaluation of lyophilized *Nymphaea x rubra*Roxb. ex Andrews rhizome extract. *Regulatory Toxicology and Pharmacology,* 88 : 12 – 21
78. **Lal, J, Gupta, SK, Thavaselvam, D, Agarwal, DD. (2012).** Design, synthesis, synergistic antimicrobialactivity and cytotoxicity of 4-aryl substituted 3,4-

- dihydropyrimidinones of *Curcumin*. *Bioorganic&medicinalchemistryletters*, 22 : 2872-2876.
79. **Lantonirina. (2014).** Valorisation de l'utilisation traditionnelle de *Curcuma domestica* ou Tamotamo (Zingiberaceae) dans la commune urbaine d'Antananarivo, Mémoire en vue de l'obtention du certificat d'aptitude pédagogique de l'Ecole Normale (CAPEN), Université d'Antananarivo.
80. **Lee, EW, Shizuki, K, Hosokawa, S, Suzuki, M, Suganuma, H, Inakuma, T, Li, J, Ohnishi-Kameyama, M, Nagata, T, Furukawa, S, Kawagish, H. (2000) .** Two novel diterpenoids, *erinacines H* and *I* from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 : 2402-2405.
81. **Lehmann, H. (2013).** Le médicament A base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles. Mémoire de doctorat, sciences Pharmaceutiques : Université de Strasbourg .Strasbourg. P : 49.
82. **Li, G, Yu, K, Li, F, Xu, K, Li, J, He, S, Cao, S, Tan, G. (2014).** Anticancer potential of *Hericium erinaceus* extracts against human gastrointestinal cancers. *Journal of Ethnopharmacology.* 153, 2 : 521-530.
83. **Li, W, Zhou ,W, Kim, EJ, Shim, SH, Kang, HK, Kim, YH.(2015).** Isolation and identification of aromatic compounds in Lion's Mane Mushroom and their anticancer activities. *Food Chem.* 170 : 336-342.
84. **Liang, G, Yang, S, Zhou, H, Shao, L, Huang, K, Xiao, J, et al.(2009) .** Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of *curcumin* analogues. *EurJ Med Chem* .44 : 915-9.
85. **Liang, G, Yang, S, Zhou, H, Shao, L, Huang, K, Xiao, J, et al. (2009).** Synthesis, crystal structure and anti- inflammatory properties of curcumin analogues. *EurJ Med Chem.* 44 : 915-9.
86. **Lin, L, Shi, Q, Su, CY, Shih, CC, Lee, KH. (2006).** *Bioorg. Med. Chem.* 14: 2527.
87. **Loap, S. (2008).** *Curcuma* (partie I). *Phytothérapie.* 6,1 : 22- 28.
<https://doi.org/10.1007/s10298-008-0281-7>.
88. **Lowry, JC, Bartley, GB, and Garrity, JA. (1997).** The role of second-intention healing in periocular reconstruction. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery.* 13 : 174-188.
89. **Maria, T. (2004).** La Santé à la pharmacie du Bon Dieu .Talantikit- Bejaia. P : 14.
90. **Marie, EN. (2008).** La peau et les membranes de l'organisme. renouveau pédagogique.8 : 115- 119.

91. **Marieb, EN. (1993).** Anatomie et physiologie humaines. Québec : Renouveau Pédagogique. P : 192.
92. **Martin, P. (1997).** Wound healing.aiming for perfect skin regeneration. *Science*.276 : 75-81.
93. **Masson . (2016) .**Peau et annexes cutanées. Embryologie et histologie Humaines, Elsevier.
94. **Maurin, Leslie. (2005).** Le porc : modèle animal de cicatrisation cutanée. Thèse présentée à l'université Claude-Bernard-Lyon I (Médecine – Pharmacie) pour obtenir le grade de docteur vétérinaire.p : 138.
95. **Méliessopoulos, Alexandre , Levacher. (2012).** Christine. La peau 2eme edition. Paris. France.
96. **Meng, B, Li, J, Cao, H. (2013).** Antioxidant and antiinflammatory activities of *curcumin* on diabetes mellitus and its complications. *Curr Pharm Des.* 19 : 2101–13.
97. **Millogo, H, Guisson, IP ; Nacoulma, O , Traore AS.(2005).** Savoir traditionnel.
98. **Misset, B ,Desport, J.(2020).** Unité de nutrition, Centre hospitalier universitaire Dupuytren, 2 avenue Martin-LutherKing, 87042 Limoges cedex , France bInserm UMR 1094 NET, Faculté de médecine, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex , France.
99. **Mizuno, T. (1999).** Bioactive Substances in *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. (Yamabushitake), and Its Medicinal Utilization. 1, 2 : 105-119.
100. **Mohammedi, Z. (2013).** étude phytochimique et activité biologiques de quelques plant médicinales de la région nord et sud ouest de l'Algérie, thèse, université de Tlemcen. P : 22
101. **Mohanty, C, Das, M, Sahoo, S.(2012) .** Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model. *MolPharm* .9: 2801–11.

102. **Mohsen, T, SEYED, NO, A. Zatollah, A .(2017).** Sub-chronic oral toxicity of Cuminumcyminum L.'s essential oil in female Wistar rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 88 : 138 – 143
103. **Mori, K, Inatomi, S, Ouchi, K, Azumi, Y, Tuchida, T.(2009).** Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a doubleblind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 23,3 : 367-72.
104. **Mori, K, Kikuchi, H, Obara , Y, Iwashita, M, Azumi, Y, Kinugasa, S, Inatomi S, Oshima, Y, Nakahata, N. (2010).** Inhibitory effect of hericenone B from *Hericium erinaceus* on collagen-induced platelet aggregation. *Phytomedicine*. 17, 14 : 1082-5.
105. **Mukhopadhyay, A, Basu, N. Ghatak, N, Gujral, PK. (1982).** Anti inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions* 12 : 508–515.
106. **Mun, SH, Joung, DK, Kim, YS, Kang, OH, Kim, SB, Seo, YS, et al. (2013).** Synergistic antibacterial effect of *curcumin* againstmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine* .20 : 714–8.
107. **Murawala, P, Tanaka, EM, and Currie, JD. (2012).** Regeneration.*theultimateexample of woundhealing. Seminars in cell&developmentalbiology*. 23 : 954-962.
108. **Muthusamy, SK, Kirubanandan, S, Sripriya, Sehgal, PK. (2008).** Triphalapuramotes healing of infected full-thickness dermal wound. *Journal of Surgical Research* .144 : 94–101.
109. **Nakavuma, JL, Matasyoh, JC, Wagara, IN, Kalema, J, Alinaitwe, L. (2016).** Toxicity studies on anti-fungal essential oils extracted from selected aromatic plants from Mabira and Kakamega forests, East Africa, *Eur. J Med Plants*. 14 : 1–14.
110. **Noyon, Lucile. (2012).** La prévention du vieillissement cutané.Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.
111. **OCDE, a .(2008).** Pharmacopée européenne. 6eme édition, Tome1 : 178-568.
112. **OECD. (2002).** Guideline for Testing of Chemicals 404. Acute Dermal Irritation/Corrosion, Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, France.
113. **Ohtomo, E, Shimizu, M, Komatsu, Y. (2011).** Clinical effects of Yamabushitake on senile dementia of Alzheimer type. *Rouneikagu*. 47 : 1061-1066 .
114. **OrigineRobert, V. (2012) .La Thérapie par les Plantes par le Pharmacien. 2 : 49.**

115. **Park, BS, Kim, JG, Kim, MR, Lee, SE, Takeoka, GR, Oh, KB, Kim JH. (2005).** *JAgric Food Chem.* 53 : 9005 .
116. **Park, BS, Kim, JG, Kim, MR, Lee, SE, Takeoka, GR, Oh, KB, Kim, JH.** *JAgric.Food Chem.* 53 : 900.
117. **Pauly, M.(2012).** Structuration de nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer en
118. **Pauly, G. (2017) .** La peau stressée, La peau sensible, La peau âgée. Cours DFASP2 UE Dermatologie. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie de Nancy.
119. **PENSO, G. (1986).** Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa ed.
120. **Penso, G.(1986).** Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa ed.
121. **Perry, MC. (2008).** Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le Traitement des tumeurs cérébrales.Mémoire : Chimie : Montréal.
122. **Perry, MC (2008).** Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie , Montréal .
123. **Prasad, VD, orle, AK . (2006).** Evaluation of ghee-based formulation for wound healing activity. *J Ethnopharmacol.* 107 : 38–470 .
124. **Ramdayal, S, Surender, SJ, SABINA, Y, Sandeep, B, Habibullah, K, Mohamed, JA. (2015).** Simple, efficient, and improved synthesis of Biginelli-type compounds of *curcumin* as anticancer agents. *Med ChemRes.* 24 : 636-644.
125. **Ratsimiala, R. (2010).** Contribution de l'ethnobotanique dans la médecine traditionnelle malgache. HDR. Facultés des Sciences ; Université d'Antananarivo ,p :233.
126. **Rossi, P, Cesaroni, V, Brandalise, F, Occhinegro, A, Ratto, D, Perrucci, F, Lanaia V, Girometta, C, Orrù, G, Savino, E.(2018).** Dietary Supplementation of Lion's Mane Medicinal Mushroom, *Hericium erinaceus* (Agaricomycetes), and Spatial Memory in Wild-Type Mice. *Int J Med Mushrooms.* 20 : 485–494.
127. **Rossi, P, Cesaroni, V, Brandalise, F, Occhinegro, A, Ratto, D, Perrucci, F, Lanaia V, Girometta, C, Orrù, G, Savino, E. (2018).** Dietary Supplementation of Lion's Mane Medicinal Mushroom, *Hericium erinaceus* (Agaricomycetes), and Spatial Memory in Wild-Type Mice. *Int. J Med Mushrooms.* 20 : 485–494.

128. **Saito, T, Aoki, F, Hirai, H, Inagaki, T, Matsunaga Y, Sakakibara, T, Sakemi, S, Suzuki, Y, Watanabe, S, Suga, O, Sujaku, T, Smogowicz, AA, Truesdell, SJ, Wong, JW, Nagahisa, A, Kojima, Y, Kojima, N. (1998).** Erinacine E as a kappa opioid receptor agonist and its new analogs from a basidiomycete, *Hericium ramosum*. *J Antibiot.* 51, 11 : 983-90.

129. **Sasidharan, S, Darah, I, Jain, K. (2008).** *In vivo* and *in vitro* toxicity study of *Gracilariachangii*. *Pharm Biol.* 46 : 413-417.

130. **Selihi, Z, Berraho, M, El Achhab, Y, Nejari, C, Lyoussi, B. (2015).** Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2: quelle relation? *Médecine des maladies Métaboliques.* 9 : 792-797.

131. **Shang, X, Tan, Q, Liu, R, Yu, K, Li, P, Zhao, GP. (2013).** *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, *Hericium erinaceus* (higher Basidiomycetes). *Int J Med Mushrooms* 15: 165–174.

132. **Shishodia, S, Sethi, G.(2005).** AggarwalBB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y AcadSci.* 1056 : 206-17.

133. **Sidhu, G, Singh, A, Thaloor, D, Banaudha, K, Patnaik, G, Srimal, R, et al. (1998).** Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen.* 6 : 167–77.

134. **Silverstein, RM, Claytonbassler, G, Morrill, TC. (1991).** Spectrometric identification of organic compounds. Fifth edition. JOHN WILEY & SONS, INC.

135. **Singer, AJ, Clarck, RAF. (1999).** Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Médecine.* 341, 10 : 738-746.

136. **Singh, RK, Rai, D, Yadav, D, Bhargava, A, Balzarini. (2010).** *J De Clercq E.* Synthesis, antibacterial and antiviral properties of *curcumin*bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid. *EurJ Med Chem.* 45 : 1078–86.

137. **Sokol, S, Golak-Siwulska, I, Sobieralski, K, Siwulski, M, Gorka, K.(2016).** Biology, cultivation, and medicinal functions of the mushroom *Hericium erinaceum*. *ActaMycologica.* 50, 2 : 1-18.

138. **Stadelmann, WK, Digenis, AG, Tobin, GR. (1998).** Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg.* 176 : 26-38.

139. **Strang , C.(2006)**. Larousse médical : Ed Larousse (26p).
140. **Strodt beck, F. (2001)**. Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 1: 43-52.
141. **Strodtbeck, F. (2001)**. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs. Rev.* 1 : 43–52 .
142. **Suntar, IP ,Akkol, D. (2010) .** Investigations on the in vivo wound healing potentials of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 127 : 468–477 .
143. **Tardif, A. (2000)**. La mycothérapie ou les propriétés médicinales des champignons. Le Courrier du livre.
144. **Thangapazham, R, Sharad, S, Maheshwari, R. (2013)**. Skin regenerative potentials of *curcumin*. *Biofactors* .39 : 141–9. thérapeutiques. 141.
145. **Thongbai, B, Rapior, S, Hyde , KD, Wittstein, K, Stadler, M. (2015)**. *Hericium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress*. 14, 91: 1-23.
146. **Timbrell, J.** Principles of biochemical toxicology. 3rd ed. *Taylor & Francis. Inc*(London). 1 – 390.
147. **Treben , M. (1983)**. La santé à la pharmacie du bon Dieu :Ed Wilhelm Ennsthaler STEYR Autriche.p :108.
148. **Ud-Din, S, Volk, SW, Bayat, A. (2014)**. Regenerative healing, scar.free healing and scar formation across the species. current concepts and future perspectives. *ExpDermatol*.
149. **Vertesy, L, Kurz, M, Schindler, P, Stump, H. (1999)**. Novel phthalaldehyde derivatives, process for their preparation, and their use CA 2246928.
150. **Vigna, L, Morelli, F, Agnelli, GM, Napolitano, F, Ratto, D, Occhinegro, A, Di Iorio, C, Savino, E, Girometta, C, Brandalise, F, Rossi, P. (2019)**. *Hericium erinaceus* Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? Evid Based Complement *Alternat Med.* 7861297 : 1-12.

151. **Wallace, D , MEYER, SA. (2010).** Hepatotoxicity. In : A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. *John Wiley & Sons. Inc(Hoboken, New Jersey).* 277 – 290.
152. **Wang , JC, Hu , SH, Su, CH, Lee , TM.(2001).** Antitumor and immune enhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Hericum spp.* *Kaohsiung J Med Sci.* 17, 9 : 461-7.
153. **Wang, M, Gao, Y, Xu, D, Gao, Q. (2015) .** A polysaccharide from cultured mycelium of *Hericum erinaceus* and its anti-chronic atrophic gastritis activity. *IntJ BiolMacromol.* 81 : 656-61.
154. **Wang, M, Gao,Y , Xu, D, Konishi, T, Gao, Q. (2014).** *Hericum erinaceus* (Yamabushitake): a unique resource for developing functional foods and medicines. *Food Funct.* 5,12: 3055-3064.
155. **Wang, YJ, Pan, MH, Cheng, AL. (1997).** Stability of Curcumin in buffer solution and characterization of its degradation products, *JPharm Biomed. Anal.* 15 : 1867-1876.
156. **Wassan, KM ,Najati, S, Wong, J, Kwong, M. (2001).** Assessing plasma lipid levels, body weight and renal toxicity following chronic oral administration of a water solublephytostanol compound FM-VP4, to gerbits. *J Pharm Sci,* 4, 3 : 228 – 234 .
157. **Xu, H, Wu, PR, Shen , ZY, Chen, XD. (2010).** Chemical analysis of *Hericum erinaceum* polysaccharides and effect of the polysaccharides on derma antioxidant enzymes, MMP-1 and TIMP-1 activities. *IntJ BiolMacromol.* 47, 1 : 33-6.
158. **Yameogo, P. (2009).** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'un alpha thalassémie, thèse de doctorat, université de d'Ouagadougou, 57 p.
159. **Zeggwagh, AA, Lahlou, Y, Bousliman, Y. (2013).** enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste afés .Maroc . the pan fraicanMédical Journal P : 14.
160. **Zhang, BC, Liu, XP, Zhu, YC, Wang, YL, Jiang, N. (2019).** Research progress on *Hericum erinaceus*. *Journal of Food Safety and Quality.* 8: 2285–2292.
161. **Zykova, SN, Balandina, KA, Vorokhobina, NV, Kuznetsova, AV, Engstad, R, Zykova, TA. (2014).** Macrophage stimulating agent soluble yeast 1,3/1,6-glucan as a topical treatment of diabetic foot and leg ulcers: A randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *J Diabetes Investig.* 5 : 392–399.

ANNEXES

Annexes

Annexe 1 : Bon de commande des rats.

*République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté SNV
Département de biologie*


BON DE COMMANDE

LABORATOIRE : Pharmacognosie et Api Phytothérapie

Fournisseur : Institut de Pasteur

Référence	DESIGNATION	Quantité	Prix	OBSERVATION
	Rat Male	55		Poids 250-270g

Mme: *Amari Nesrine Ouda* Mostaganem ,le 31/01/2021

Signature : 

Tel : 0776290945

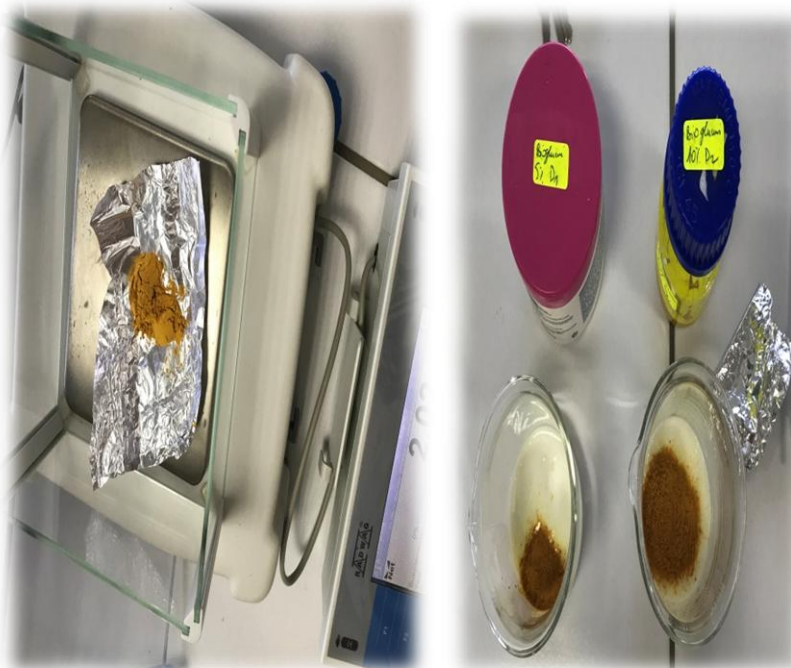
Annexe 2 : Organes des souris . (Foie , Reins, Cerveau).



Annexe 3 : Les organes fixés au formol 10%.



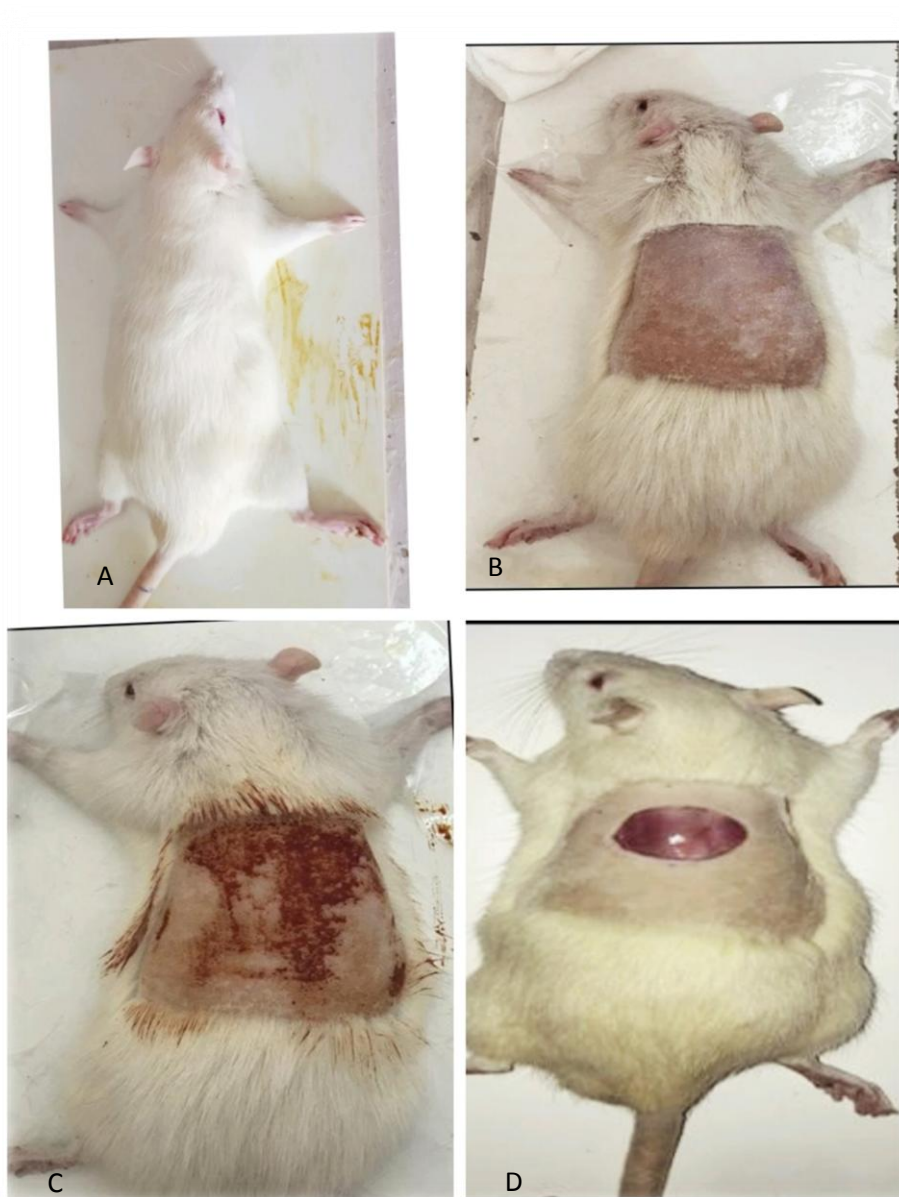
Annexe 4 : préparation de la pommades d'extrait *Bioglucumin*.



A : Extrait *Bioglucumin*.

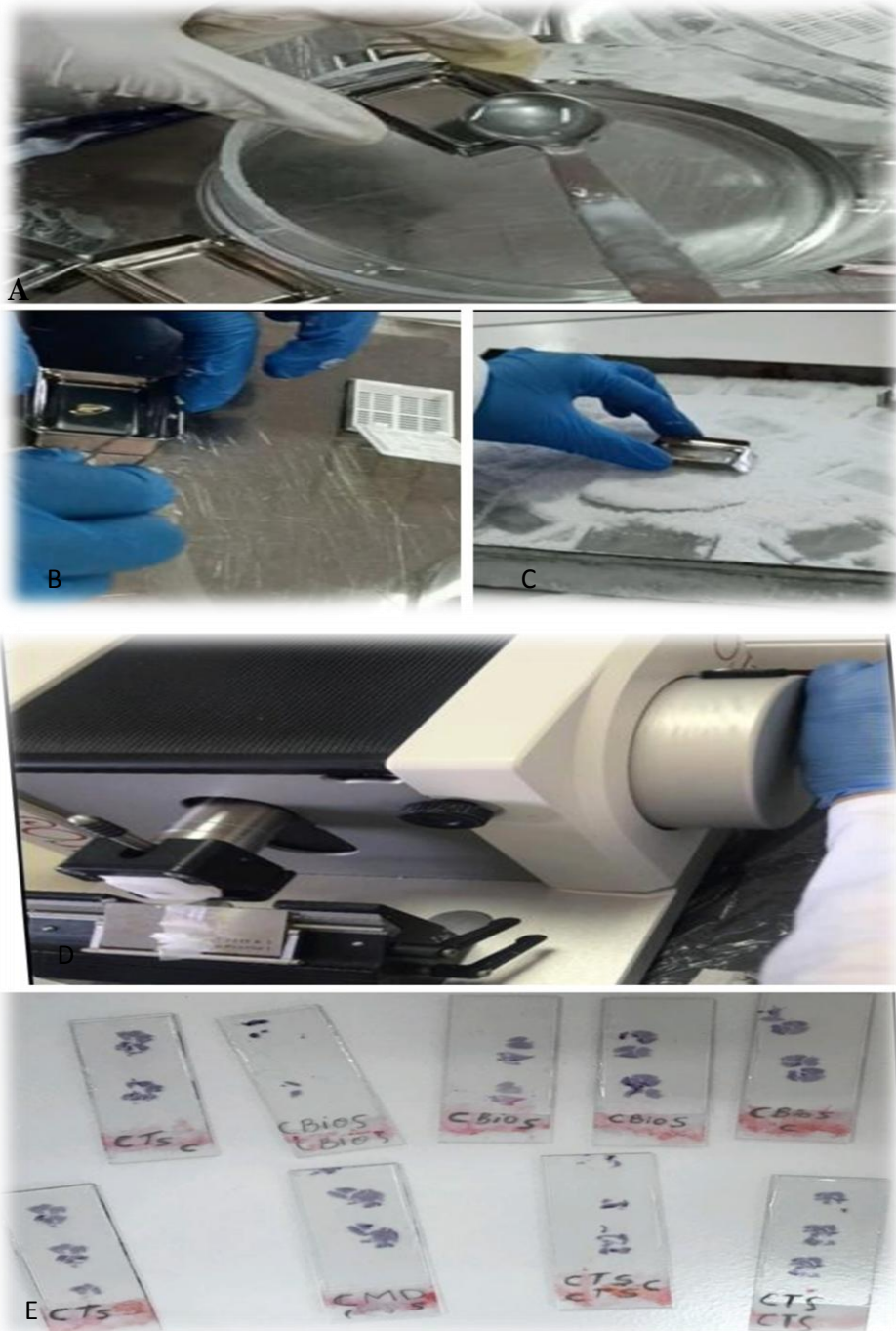
B : Mélange des composants de les pommades à base d'extrait *Bioglucumin*.

Annexe 5 : protocole de la cicatrisation.



A : rats complètement anesthésié ; B : Partie dorsale rasé ; C : Solution de povidone iodé appliquée dans la partie dorsale ; D : induction de la plaie.

Annexe 6 : Quelques étapes d'histologie.



A : Moule rempli de paraffine ; **B** : Placement de tissu dans le moule ; **C** : plaque de refroidissement ; **D** : Microtomie ; **E** : technique de montage.

Annexe 7 : les paramètres observés et mesurés.

Tableau 1: FNS des souris traitées par *Bioglucumin* et les témoins. **GB:** Globules blancs($\times 10^9/L$); **GR:** Globules rouges($\times 10^{12}/L$); **Hb:** Hémoglobine(g/dl); **Hte:** Hématocrites(%); **PLT:** Plaquettes($\times 10^9$).

	S1	S2	S3
GB (témoin)	7,6	6,1	6,28
GB (<i>Bioglucumin</i>)	4,2	5,9	5,25
GR (témoin)	6,43	6,79	6,58
GR (<i>Bioglucumin</i>)	5,08	5,64	5,26
HGB (témoin)	14,3	15	14,78
HGB (<i>Bioglucumin</i>)	10,2	12,2	11,82
HTE (témoin)	36,8	38,8	37,72
HTE (<i>Bioglucumin</i>)	29,9	31,7	33,22
PLT (témoin)	337	335	333,5
PLT (<i>Bioglucumin</i>)	278	280	279

Tableau 2 : Effets des pommades sur l'érythème en fonction des scores.

Jours	Témoin	Placébo	Madécassol	<i>Bioglucumin</i> 5%	<i>Bioglucumin</i> 10%
J0 (R1)	4	4	3	4	3
J0 (R2)	4	3	3	4	3
J0 (R3)	4	4	3	4	3
J0 (R4)	3	4	3	3	3
J0 (R5)	3	4	3	4	3
J3 (R1)	3	3	2	3	2
J3 (R2)	3	2	2	3	2
J3 (R3)	3	3	2	3	2
J3 (R4)	3	3	2	2	2
J3 (R5)	3	3	2	3	3
J6 (R1)	3	2	2	2	2
J6 (R2)	3	2	2	2	2
J6 (R3)	3	3	1	3	1
J6 (R4)	3	2	1	2	2
J6 (R5)	3	3	2	2	3
J9 (R1)	3	2	2	2	1
J9 (R2)	3	1	1	2	1
J9 (R3)	3	2	1	2	1
J9 (R4)	3	2	1	2	2
J9 (R5)	3	3	1	1	2
J12 (R1)	3	2	2	2	1

J12 (R2)	3	1	1	1	1
J12 (R3)	3	2	1	2	1
J12 (R4)	2	2	1	1	1
J12 (R5)	3	2	1	1	2
J15 (R1)	3	2	2	2	1
J15 (R2)	2	1	1	1	1
J15 (R3)	3	1	1	1	1
J15 (R4)	2	2	1	1	1
J15 (R5)	3	1	1	1	2
J18 (R1)	3	2	2	1	1
J18 (R2)	2	1	1	1	1
J18 (R3)	2	1	1	1	1
J18 (R4)	2	2	1	1	1
J18 (R5)	3	1	1	1	1
J21 (R1)	2	1	1	1	1
J21 (R2)	2	1	1	1	1
J21 (R3)	2	1	1	0	1
J21 (R4)	2	2	1	1	1
J21 (R5)	3	1	1	0	0

Tableau 3 : Effets des pommades sur l'exsudat en fonction des scores

Jours	Témoïn	Excipient	Madécassol	<i>Bioglucumin</i> 5%	<i>Bioglucumin</i> 10%
J0 (R1)	1	0	0	0	0
J0 (R2)	1	1	0	0	0
J0 (R3)	1	0	0	0	0
J0 (R4)	0	0	0	0	0
J0 (R5)	1	0	0	0	0
J3 (R1)	1	0	0	0	0
J3 (R2)	1	1	0	0	0
J3 (R3)	1	0	0	0	0
J3 (R4)	0	0	0	0	0
J3 (R5)	1	0	0	0	0
J6 (R1)	0	0	0	0	0
J6 (R2)	0	0	0	0	0
J6 (R3)	0	0	0	0	0
J6 (R4)	0	0	0	0	0
J6 (R5)	0	0	0	0	0
J9 (R1)	0	0	0	0	0
J9 (R2)	0	0	0	0	0
J9 (R3)	3	0	0	0	0
J9 (R4)	0	0	0	0	0
J9 (R5)	0	0	0	0	0
J12 (R1)	0	0	0	0	0
J12 (R2)	0	0	0	0	0

J12 (R3)	0	0	0	0	0
J12 (R4)	0	0	0	0	0
J12 (R5)	0	0	0	0	0
J15 (R1)	0	0	0	0	0
J15 (R2)	0	0	0	0	0
J15 (R3)	0	0	0	0	0
J15 (R4)	0	0	0	0	0
J15 (R5)	0	0	0	0	0
J18 (R1)	0	0	0	0	0
J18 (R2)	0	0	0	0	0
J18 (R3)	0	0	0	0	0
J18 (R4)	0	0	0	0	0
J18 (R5)	0	0	0	0	0
J21 (R1)	0	0	0	0	0
J21 (R2)	0	0	0	0	0
J21 (R3)	0	0	0	0	0
J21 (R4)	0	0	0	0	0
J21 (R5)	0	0	0	0	0

Tableau 4 : Effets des pommades sur l'apparition des bourgeons en fonction des scores.

Jours	Témoin	Excipient	Madécassol	<i>Bioglucumin</i> 5%	<i>Bioglucumin</i> 10%
J0 (R1)	0	0	0	0	0
J0 (R2)	0	0	0	0	0
J0 (R3)	0	0	0	0	0
J0 (R4)	0	0	0	0	0
J0 (R5)	0	0	0	0	0
J3 (R1)	1	1	1	1	1
J3 (R2)	1	1	1	1	1
J3 (R3)	1	1	1	1	1
J3 (R4)	1	1	1	1	1
J3 (R5)	1	1	1	1	1
J6 (R1)	1	2	2	2	2
J6 (R2)	2	1	2	1	2
J6 (R3)	1	1	2	1	2
J6 (R4)	2	2	2	1	2
J6 (R5)	1	2	2	2	2
J9 (R1)	2	2	2	3	3
J9 (R2)	2	2	3	2	2
J9 (R3)	2	2	2	2	3
J9 (R4)	2	2	3	2	3
J9 (R5)	2	2	2	3	2
J12 (R1)	1	1	3	3	4
J12 (R2)	1	2	3	3	3

J12 (R3)	1	2	3	3	3
J12 (R4)	1	2	3	3	4
J12 (R5)	1	2	3	3	3
J15 (R1)	1	1	3	3	3
J15 (R2)	1	1	3	3	3
J15 (R3)	1	1	3	2	3
J15 (R4)	1	1	3	3	3
J15 (R5)	1	1	3	2	3
J18 (R1)	2	0	2	2	2
J18 (R2)	1	1	2	2	2
J18 (R3)	2	1	2	1	2
J18 (R4)	1	1	1	2	2
J18 (R5)	2	1	1	1	2
J21 (R1)	1	0	1	1	0
J21 (R2)	1	1	0	1	0
J21 (R3)	1	1	0	0	0
J21 (R4)	1	1	1	1	1
J21 (R5)	1	1	0	0	0

Tableau 5 : Effets des pommades sur la phase d'épithélialisation en fonction des scores.

Jours	Témoin	Placébo	Madécassol	<i>Bioglucumin</i> 5%	<i>Bioglucumin</i> 10%
J0 (R1)	0	0	0	0	0
J0 (R2)	0	0	0	0	0
J0 (R3)	0	0	0	0	0
J0 (R4)	0	0	0	0	0
J0 (R5)	0	0	0	0	0
J3 (R1)	1	1	1	1	1
J3 (R2)	1	1	1	1	1
J3 (R3)	1	1	1	1	1
J3 (R4)	1	1	1	1	1
J3 (R5)	1	1	1	1	1
J6 (R1)	1	2	2	2	2
J6 (R2)	1	1	2	1	2
J6 (R3)	1	1	2	1	2
J6 (R4)	1	2	2	1	2
J6 (R5)	1	2	2	2	2
J9 (R1)	1	1	2	3	3
J9 (R2)	1	2	3	2	2
J9 (R3)	1	2	2	2	3
J9 (R4)	1	1	3	2	3
J9 (R5)	2	2	2	3	2
J12 (R1)	1	2	3	3	4
J12 (R2)	2	2	3	3	3

J12 (R3)	2	2	2	3	3
J12 (R4)	2	2	3	3	4
J12 (R5)	2	2	3	3	3
J15 (R1)	2	1	3	3	3
J15 (R2)	1	2	2	2	2
J15 (R3)	2	1	3	2	2
J15 (R4)	1	1	2	3	3
J15 (R5)	2	1	2	2	2
J18 (R1)	1	0	2	2	1
J18 (R2)	1	1	1	1	1
J18 (R3)	1	1	2	1	1
J18 (R4)	1	1	1	2	2
J18 (R5)	1	1	2	1	1
J21 (R1)	1	0	1	1	0
J21 (R2)	1	1	0	0	0
J21 (R3)	1	1	0	0	0
J21 (R4)	1	1	1	1	1
J21 (R5)	1	1	0	0	0

Tableau 6 : Effets des pommades sur la formation des croûtes en fonction des scores.

Jours	Témoin	Placébo	Madécassol	<i>Bioglucumin</i> 5%	<i>Bioglucumin</i> 10%
J0 (R1)	0	0	0	0	0
J0 (R2)	0	0	0	0	0
J0 (R3)	0	0	0	0	0
J0 (R4)	0	0	0	0	0
J0 (R5)	0	0	0	0	0
J3 (R1)	0	1	1	2	2
J3 (R2)	1	1	2	1	1
J3 (R3)	0	1	1	2	2
J3 (R4)	1	1	2	2	1
J3 (R5)	0	1	1	1	2
J6 (R1)	1	2	2	3	3
J6 (R2)	1	1	3	2	2
J6 (R3)	1	1	2	3	3
J6 (R4)	1	2	3	3	2
J6 (R5)	1	2	2	3	3
J9 (R1)	1	1	3	4	4
J9 (R2)	1	2	4	3	3
J9 (R3)	1	2	3	3	4
J9 (R4)	1	3	4	3	4
J9 (R5)	2	3	3	4	3
J12 (R1)	1	1	2	3	3
J12 (R2)	2	1	3	2	3

J12 (R3)	2	2	2	2	3
J12 (R4)	1	2	3	2	3
J12 (R5)	2	2	2	3	2
J15 (R1)	1	1	1	2	2
J15 (R2)	1	2	2	2	2
J15 (R3)	2	1	1	2	2
J15 (R4)	1	1	2	3	2
J15 (R5)	2	1	1	2	1
J18 (R1)	1	0	0	1	1
J18 (R2)	1	1	1	1	1
J18 (R3)	1	1	0	1	1
J18 (R4)	1	1	1	2	1
J18 (R5)	1	1	0	1	0
J21 (R1)	1	0	0	0	0
J21 (R2)	1	1	0	0	0
J21 (R3)	1	1	0	0	0
J21 (R4)	1	1	0	1	0
J21 (R5)	1	0	0	0	0