

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid  
Ibn Badis-Mostaganem

Faculté des Sciences de  
la nature et la vie



جامعة عبد الحميد بن باديس

مستغانم

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de biologie

## Mémoire de fin d'études

Présenté par

**BENYECHOU Yamina Mansouria**

et

**ELAHOUEL Naziha**

Pour l'obtention de diplôme de

**Master en Biologie**

**Spécialité: Pharmaco-Toxicologie**

**THÈME**

**Evaluation de l'activité cicatrisante et de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux de *Atriplex halimus* chez le rat wistar**

Soutenue publiquement : juin 2021

**Devant le Jury**

**Présidente** Mme Amari Nesrine  
**Encadreur** Mme Missoun Fatiha  
**Examinatrice** Mme Kribi Soraya

**MCA**  
**MCA**  
**MCB**

**Univ. de Mostaganem**  
**Univ. de Mostaganem**  
**Univ. de Mostaganem**

قَالُوا سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا <sup>صَلِّ</sup>

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ



## *Remerciements*

*En tête de ces remerciements, nous rendons grâce à Dieu, qui nous a bénis dans ce travail et nous a donné la patience, la volonté et le succès pour réussir à y parvenir.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadreur le docteur MJSSOUN Fatiha pour ses précieux conseils et qui nous a guidé toutes nos étapes dans la recherche.*

*Notre sincère gratitude aux membres de notre jury mémoire*

*Madame AMMARI Nesrine et KRIBI Soraya nous honoré en acceptant d'y assisterait d'évaluer notre travail.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements et gratitude à tous nos enseignants qui ont veillé à nous fournir toutes leurs connaissances.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail:*

*À la source de mon bonheur et mon modèle dans la vie, mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour pour vous « Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie pleine de bonheur et de bon santé ».*

*À mon binôme cher Amina et sa famille.*

*À mon frère Abderrahmene et Mes sœurs Fatima et Narimene*

*À ma grande famille, à toutes les personnes qui me tiennent à cœur et à celles qui m'aiment.*

*À mes collègues avec qui j'ai partagé de nombreux souvenirs heureux.*

*Nazih*

## *Dédicace*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect, la reconnaissance.*

*Grace à dieu tout puissant, Je dédie ce modeste travail à :  
A l'esprit de mon père , a Ma mère, qui a œuvré pour ma  
réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices  
consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa  
présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste  
soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle  
gratitude.*

*A ma sœur Bakhta que j'aime .*

*A ma meilleure amie Nazika .*

*A ma grand-mère.*

*Et toute ma famille, tous mes amis et toutes celles et à tous ceux  
qui m'aiment.*

*Yamina Mansouria*

## Résumé

Dans cette étude, l'extrait aqueux des feuilles d'*Atriplex halimus* a été étudié pour la toxicité aiguë et l'activité cicatrisante chez les rats Wistar. Pour l'étude de la toxicité aiguë, l'extrait a été administré en dose de 5g/kg en une seule fois, par gavage à des rats Wistar. Les rats ont été surveillés pendant 48 heures. La DL50 était supérieure à 5mg/kg. Dans le modèle de plaie par excision, les rats ont été classés en 4 groupes de cinq rats chacun. Le lot 1 a servi de témoin, le lot 2 a reçu un traitement standard (la pommade de MADECASSOL), et le lot 3 traité avec la base de crème seulement (excipient) tandis que le lot 4a été traité avec une crème à base de extraite de feuille *Atriplex halimus* à la dose 5 % (groupe d'étude). L'activité cicatrisante a été évaluée en estimant la réduction dans la surface de la plaie, le temps requis pour une épithélialisation complète et la résistance à la rupture de la peau. L'étude histologique du tissu de granulation a été réalisée pour connaître l'étendue de la formation de collagène dans le tissu de la plaie. Dans la plaie d'excision, les animaux traités avec la crème de *Atriplex halimus* ont montré une réduction significative ( $P < 0,001$ ) de la surface de la plaie et un taux plus rapide de épithélialisation par rapport aux témoins. De plus, les études histologiques ont montré une activité significativement plus élevée dans les 2 groupes traités avec la crème à la base de plante et MADECASSOL par rapport aux autres groupes. Notre étude a révélé que la préparation à base d'*Atriplex halimus* possède une puissante activité cicatrisante.

**Mots clés :** activité cicatrisante, *Atriplex halimus*, toxicité aiguë, feuille, plaies

**Abstract:**

In this study, aqueous extract from the leaves of *Atriplex halimus* was studied for acute toxicity and healing activity in Wistar rats. For the study of acute toxicity, the extract was administered in a dose of 5g / kg in unique dose, per Os to Wistar rats. The rats were monitored for 48 hours. The LD50 was over 5mg/kg. In the excision wound model, rats were classified into 4 groups of five rats each. Lot 1 served as a control, lot 2 received a standard treatment (MADECASSOL ointment) and Lot 3 treated with cream base only (exipient) while Lot 4 was treated with a cream based on *Atriplex halimus* leaf extract at a dose of 5% (study group). Healing activity was evaluated by estimating the reduction in the surface area of the wound, the time required for complete epithelialization, and the resistance to skin rupture. The histological study of the granulation tissue was performed to determine the extent of collagen formation in the wound tissue. In the excision wound, animals treated with *Atriplex halimus* cream showed a significant reduction ( $P < 0.001$ ) in the area of the wound and a faster rate of epithelialization compared to controls. In addition, histological studies showed significantly higher activity in the 2 groups treated with plant-based cream and MADECASSOL compared to the other groups. Our study found that the *Atriplex*-based preparation has a powerful healing activity.

**Keywords:** healing activity, *Atriplex halimus*, acute toxicity, leaf, wounds

## ملخص :

في هذه الدراسة ، تم فحص المستخلص المائي لأوراق *Atriplex halimus* من أجل السمية الحادة وفعالية التئام الجروح في جرذان Wistar. بالنسبة لدراسة السمية الحادة ، تم إعطاء المستخلص بجرعة 5 جم / كجم دفعة واحدة بالترقيم لجرذان Wistar وتم مراقبة الفئران لمدة 48 ساعة، تم تصنيف الفئران إلى 4 مجموعات من خمسة جرذان لكل منها. تم استخدام المجموعة 1 كعنصر شاهد ، وتم معالجة المجموعة 2 بشكل قياسي (مرهم MADECASSOL) ، وتم معالجة المجموعة 3 بقاعدة كريم فقط (خارجي) بينما تمت معالجة المجموعة 4 بقاعدة كريمية. من مستخلص أوراق *Atriplex halimus* بجرعة 5% (مجموعة الدراسة). تم تقييم نشاط الشفاء من خلال تقدير الانخفاض في منطقة الجرح ، والوقت اللازم لتكوين الظهارة الكاملة ومقاومة تمزق الجلد. تم إجراء الدراسة النسيجية للنسيج الجلد لتحديد مدى تكوين الكولاجين في نسيج الجرح. في الجرح الاستئصالي ، أظهرت الحيوانات المعالجة بكريم *Atriplex halimus* انخفاضاً ملحوظاً (P < 0.001) في منطقة الجرح ومعدل اندمال ظهاري أسرع مقارنةً بالشواهد بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت الدراسات النسيجية نشاطاً أعلى بشكل ملحوظ في المجموعتين المعالجتين بالكريم العشبي و MADECASSOL مقارنة بالمجموعات الأخرى. كشفت دراستنا أن مستحضر *Atriplex halimus* له نشاط فعال في التئام الجروح.

**الكلمات المفتاحية:** نشاط الشفاء ، *Atriplex halimus* ، السمية الحادة ، الأوراق ، الجروح

## *Liste des tableaux*

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 01.</b> Plantes à activité cicatrisante .....  | 23 |
| <b>Tableau 02:</b> Nombre approximatif des espèces d' <i>Atriplex</i> dans diverses régions et pays arides et semis arides du monde.....  | 27 |
| <b>Tableau 03 :</b> Ingrédients pour préparer crème Composition à 100%.....   | 32 |
| <b>Tableau 04 :</b> Répartition et traitement des plaies chez les rats.....   | 37 |
| <b>Tableau 05 :</b> Paramètres d'évaluation de l'érythème et de l'exsudat.....  | 38 |
| <b>Tableau 06:</b> Caractéristiques morphologiques des feuilles d' <i>Atriplex halimus</i> .....  | 43 |
| <b>Tableau 07 :</b> Paramètres biochimiques des rats traité et non traités par les extraits des feuilles de l' <i>Atriplex halimus</i> .....  | 44 |
| <b>Tableau 08 :</b> Paramètres hématologiques des rats traité et non traités par les extraits des feuilles de l' <i>Atriplex halimus</i> .....  | 45 |
| <b>Tableau 09 :</b> L'évolution des paramètre de cicatrisation chez les rats de quatre lots (témoin, excipient ,MADECASSOL, <i>Atriplex</i> dose 5%) en fonction du temps ( jours)..... | 49 |

## *Liste des figures*

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> : Organisation schématique de la peau.....  | 03 |
| <b>Figure 2</b> : Les 4 régions de la peau.....   | 04 |
| <b>Figure 3</b> : Organisation schématique de l'épiderme.....   | 05 |
| <b>Figure 4</b> : Les différentes couches constituant l'épiderme.....   | 06 |
| <b>Figure 5</b> : La phase de remodelage est caractérisée par la synthèse continue et la dégradation des composants de la matrice extracellulaire en tentant d'établir un nouvel équilibre....  | 16 |
| <b>Figure 6</b> : Arbuste d' <i>Atriplex halimus</i> L.....   | 26 |
| <b>Figure 7</b> : Feuilles d' <i>Atriplex halimus</i> L.....  | 26 |
| <b>Figure 8</b> : Feuilles d' <i>Atriplex halimus</i> L.....  | 26 |
| <b>Figure 9</b> : Répartition de l' <i>Atriplex halimus</i> .L en Algérie.....  | 28 |
| <b>Figure 10</b> : photographie de la plante utilisée <i>Atriplex halimus</i> .....   | 30 |
| <b>Figure 11</b> : Carte GPS de la zone de prélèvement de la plante Bachar Abadla Algerie...  | 31 |
| <b>Figure 12</b> : Crème L'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> .....  | 33 |
| <b>Figure 13</b> : Conditionnement des rats.....  | 34 |
| <b>Figure 14</b> : aliment standard des rats .....  | 35 |
| <b>Figure 15</b> : Pommade MADECASSOL.....  | 35 |
| <b>Figure 16</b> : un rat anesthésié.....   | 36 |
| <b>Figure 17</b> : epilaton de la partie dorsale des rats.....  | 36 |
| <b>Figure 18</b> : Nettoyage de La partie épilée avec BETADINE .....  | 37 |
| <b>Figure 19</b> : création de plait 2cm de diamètre.....   | 37 |
| <b>Figure 20</b> : La dissection des rats.....  | 39 |
| <b>Figure 21</b> : Histologie du rien de rat témoin ( <b>a.1</b> : GX10) et de rat traités d'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> à la dose 5mg/Kg ( <b>a.2</b> : GX10),foie rats témoin ( <b>b.1</b> : GX10) ; foie de rat traités d'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> à la dose 5mg/Kg ( <b>b.2</b> : GX10) tr : tube rénal; cb : chambre ou espace de bowman ; cb : Hépatocyte binucléé ..... | 46 |

**Figure 22** : effet de crème à base d'extrait de feuilles d'*Atriplex halimus* sur la cicatrisation en comparaison avec le témoin chez le rat ( $p > 0,05$ ) la différence n'est pas significative, ( $p < 0,01$ ) la différence est significative, ( $p > 0,01$ ) la différence est hautement significative,  $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative.....48

**Figure23:** .chronologie de contraction des plaies après traitement (a) Témoin, (st) Madecassol.....51

**Figure 24** : Photographie microscopiques de la coloration hématoxyline éosine des tissus de rats : X10 et X40 montre l'effet cicatrisant de la crème ATRIPLUS chez le groupe Atriplex 5% comparé au témoin négatif et excipient et le standard «madecassol ».....54

## *Liste des abréviations*

**JDE** : la jonction dermo-épidermique

**MEC** :matrice extracellulaire .

**ADN** : L'acide désoxyribonucléique

**NACL** : Le chlorure de sodium

**OCDE** :L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)

# Table de matière

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction.....</b>  | <b>01</b> |
| <b>Partie bibliographique</b>   |           |
| <b>Chapitre 1 la peau : structure histologique et fonction physiologique.....</b>   | <b>03</b> |
| <b>1. Epiderme .....</b>  | <b>04</b> |
| <b>1.1.Population cellulaire de l'épiderme.....</b>                                 | <b>05</b> |
| <b>1.2.Organisation des couches épidermiques.....</b>                               | <b>06</b> |
| <b>2. Jonction dermo-épidermique .....</b>  | <b>08</b> |
| <b>3. Derme ... ..</b>  | <b>08</b> |
| <b>3.1.Population cellulaire du derme .....</b>                                     | <b>09</b> |
| <b>3.2.Matrice extracellulaire .....</b>  | <b>09</b> |
| <b>4. Hypoderme ou tissu sous-cutané .....</b>                                      | <b>09</b> |
| <b>5. Annexes cutanées .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>5.1.Follicules pileux et poils .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>5.2.Glandes sébacées .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>5.3. Glandes sudoripares ou sudorales .....</b>                                  | <b>10</b> |
| <b>5.4.Ongles, griffes, sabots .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>6. Innervation cutanée .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>6.1.Fibres nerveuses motrices .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>6.2.Fibres nerveuses sensitive.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>6.3.Terminaisons nerveuses libres .....</b>                                      | <b>12</b> |
| <b>6.4.Terminaisons encapsulées (ou copusculaire) .....</b>                         | <b>12</b> |
| <b>7. vascularisation de la peau .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>8. Réseau lymphatique cutanée .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>La cicatrisation : phénomènes physiologique et altération pathologique .....</b> | <b>13</b> |
| <b>I. Description des processus fondamentaux de la cicatrisation .....</b>          | <b>13</b> |
| <b>1. Processus inflammatoire .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1.1.Phase vasculaire .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1.2.Phase de détersion cellulaire .....</b>                                      | <b>13</b> |
| <b>2. Processus de maturation .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2.1.Formation du tissu de granulation .....</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>2.2.Contraction des plaies .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2.3.Epithélialisation ou épidermisation .....</b>                                | <b>15</b> |
| <b>3. Processus de maturation .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>3.1.Remodelage du tissu conjonctif cicatriciel .....</b>                         | <b>15</b> |
| <b>3.2.Maturation de l'épiderme .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>3.3.Restauration de vascularisation sanguine et de l'innervation .....</b>       | <b>16</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>II. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation .....</b>             | <b>16</b> |
| 1. Cicatrisation excessive .....   | 17        |
| 2. Cicatrisation rétractile .....  | 17        |
| 3. Retard de cicatrisation .....   | 17        |
| 3.1.Facteurs infectieux retardant la cicatrisation .....                             | 17        |
| 3.2.Facteurs non infectieux retardant la cicatrisation .....                         | 18        |
| <b>Chapitre 2 : la phytothérapie dans le traitement des plaies et brûlures .....</b> |           |
| 1. Phytothérapie .....   | 19        |
| 2. Les brûlures .....  | 20        |
| 2.1. Généralités .....   | 20        |
| 2.2.Définition .....   | 20        |
| 2.3.Physiopathologie des brûlures .....  | 21        |
| 2.3.1. brûlures thermiques .....   | 21        |
| 2.3.2. brûlures électrique .....   | 21        |
| 2.3.3. brûlures chimiques .....  | 21        |
| 2.3.4. brûlures par irradiation .....  | 21        |
| 3. phytothérapie et cicatrisation .....  | 22        |
| <b>Chapitre 3 : Etude botanique et pharmacologique de l'Atriplex halimus .....</b>   |           |
| 1. La famille des chénopodiacées .....   | 24        |
| 2. Le genre Atriplex.....  | 24        |
| 3. Description botanique .....   | 24        |
| 4. Présentation de genre Atriplex .....  | 26        |
| 4.1. Répartition des Atriplex dans le monde .....                                    | 26        |
| 4.2.Répartition des Atriplex dans l'Algérie .....                                    | 27        |
| 5. Systématique de l'espèce .....  | 28        |
| 6. Caractère écologique .....  | 29        |
| 7. Les activités biologiques de la plante .....                                      | 29        |
| 7.1.Activité hypoglycémiant .....  | 29        |
| 7.2.Activité anti inflammatoire .....  | 29        |
| 7.3.Activité anti oxydante .....   | 29        |
| 7.4.Activité cicatrisante .....  | 29        |

## Partie expérimentale

## Chapitre 01 matériel et méthode

|  |    |
|--|----|
| 1. Objectif .....  | 30 |
| 2. Matériel végétal .....  | 30 |
| 2.1. L'examen macroscopique de la plante ( <i>Atriplex halimus</i> L.) .....               | 31 |
| 2.2. Préparation de l'extrait aqueux .....   | 31 |
| 3. Etude de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux d' <i>Atriplex halimus</i> .....         | 31 |
| 4. Récupération des organes et analyses hématologiques et biochimiques.....                | 32 |
| 5. Evaluation de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> | 32 |
| 5.1. Préparation de la crème .....   | 32 |
| 5.2.1. Mode opératoire .....   | 33 |
| 5.3. Matériel animal .....   | 34 |
| 5.4. Alimentation .....  | 34 |
| 5.5. Le standard : Pommade MADECASSOL .....  | 35 |
| 5.6. Création des plaies .....   | 36 |
| 5.7. Répartition des animaux .....   | 37 |
| 5.8. Etude de l'activité cicatrisante de l'extrait .....                                   | 38 |
| 6. Récupération des organes .....  | 39 |
| 7. Etude histologique .....  | 39 |
| 1.1 Déshydratation .....   | 39 |
| 1.2. Substitution .....  | 40 |
| 1.3. Imprégnation .....  | 40 |
| 2. Inclusion (enrobage) .....  | 40 |
| 3. Microtomie .....  | 40 |
| 4. Déparaffinage .....   | 40 |
| 5. Réhydratation .....   | 40 |
| 6. Coloration .....  | 41 |
| 7. Montage .....   | 41 |
| 8. Lecture microscopique .....   | 41 |
| 9. Résultats attendus .....  | 41 |
| 8. Analyse statistique .....   | 42 |
| Chapitre 02 : résultat et discussion   |    |
| I. Résultats et discussion.....  | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 1. Résultat de l'examen macroscopique de la plante <i>Atriplex halimus</i> L.....  | 43 |
| 2. Etude de la toxicité aigüe d'extrait aqueux de l' <i>Atriplex halimus</i> ..... | 43 |
| 2.1. Analyses biochimiques et hématologiques .....                                 | 44 |
| 2.2. Examen histopathologique des organes .....                                    | 45 |
| 3. Etude de l'activité cicatrisante d' <i>Atriplex halimus</i> .....               | 46 |
| 3.1. Evaluation de l'aspect macroscopique .....                                    | 48 |
| 3.1.1. Période de l'érythème .....   | 48 |
| 3.1.2. Période de l'exsudat .....  | 49 |
| 3.1.3. Période de l'apparition des bourgeons .....                                 | 49 |
| 3.1.4. Période d'épithélialisation .....   | 49 |
| 3.1.5. Période de formations des croûtes .....                                     | 49 |
| 4. Analyse histologiques .....   | 52 |
| 5. Discussion .....  | 55 |
| Conclusion .....   | 57 |
| Annexe   |    |
| Référence  |    |

# INTRODUCTION

### Introduction :

Une plaie est une perte ou une rupture de la cellule et de l'anatomie ou continuité fonctionnelle du tissu vivant (**Parilet al.,2001**). Cela implique un rupture de l'intégrité épithéliale de la peau due à la violence ou traumatisme et peut être suivi d'une rupture de la structure et la fonction du tissu normal sous-jacent (**Attama et al.,2011**). Chaque année, des millions de personnes souffrent de plaies chroniques, ou ont des plaies qui se compliquent par des infections, des déhiscences ou des cicatrices problématiques (**Meier et Nannez., 2006**). La cicatrisation des plaies reste un problème majeur en pratique clinique (**kokane et al.,2009**) Quelconque les dommages à la peau doivent être réparés rapidement et efficacement via la cicatrisation, qui agit pour restaurer l'intégrité de tissus endommagés et remplacer les tissus perdus . Ainsi, la réparation processus (**Mackay et Miller.,2003**) régit la cicatrisation et réduit les risques de complications indésirables.

L'Algérie est considérée parmi les pays connus pour sa diversité taxonomique vu sa position biogéographique privilégiée et son étendu entre la Méditerranée et l'Afrique subsaharienne. Elle représente une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules qui possédons des vertus thérapeutique de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

Nous nous sommes intéressés à les feuilles de plante *Atriplex halimus L* pour étudier ses potentialités thérapeutiques, entre autres une cicatrisation optimale de la plaie. *Atriplex halimus* est une plante répandue dans le pourtour saharien et connue en Algérie. Elle fait partie des plantes utilisées en médecine traditionnelle pour ses différentes vertus, traitant plusieurs maladies telles que les plaies et les blessures (**Chahma, 2006**). Ses propriétés médicinales sont dues à sa richesse en substances naturelles.

Le présent travail vise à étudier La toxicité aigue de l'extrait aqueux *d'Atriplex halimus L* et évalué l'activité cicatrisante de la crème issus de l'extrait aqueux *d'Atriplex halimus L* sur les rats.

Le manuscrit est organisé en trois grandes parties :

La première partie comprend trois chapitres, Le premier chapitre est consacré à l'anatomophysiologie de la peau et au déroulement de la cicatrisation. Suivra un descriptif de la physiopathologie de la cicatrisation Le deuxième chapitre La phytothérapie. Et le troisième

chapitre on a présenté des données botaniques et les activités biologiques sur *Atriplex halimus*.

La deuxième partie décrit le matériel et l'ensemble des méthodes utilisées dans la partie pratique de cette étude.

La troisième et dernière partie est consacrée aux résultats obtenus, leur discussion et interprétation.

Une conclusion générale suivie des références bibliographiques sont situées en fin du manuscrit.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# **La peau : structure histologique et fonctions physiologiques**

## I. La peau Structure histologique et fonction physiologique

La peau est une barrière physique protégeant l'ensemble des organes et tissus des agressions extérieures (Eckert, 1989). C'est barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps qui joue le rôle de protéger notre organisme des agressions extérieures et assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant. Il est donc important qu'elle conserve ses propriétés physiologiques afin de ne pas affecter l'homéostasie corporelle. Cependant, son intégrité peut être altérée de différentes manières au cours de la vie (brûlure, coupure, déchirure...). Un processus de cicatrisation se met alors en place afin de combler la perte de tissu, permettant ainsi à la peau de retrouver son rôle barrière. Elle est le siège de nombreux processus métaboliques et assure des fonctions sensorielles, immunitaires et thermorégulatrices (Laverdet *et al*, 2018).

La peau est considérée comme l'organe le plus étendu mais également le plus volumineux du corps humain avec une surface proche des 2m<sup>2</sup> (Mosteller, 1987) pour environ 16% du poids total de l'individu. L'épaisseur de la peau varie selon la zone anatomique considérée : de 0,5mm (paupières, mamelon, pavillon de l'oreille) à 2,5mm en moyenne (membres, thorax, paume), voire 4 à 5mm au niveau de la plante des pieds. Elle se compose approximativement de 70% d'eau, 27% de protéines, 2% de lipides et près de 1% d'oligo- éléments (Woodard et White, 1986).

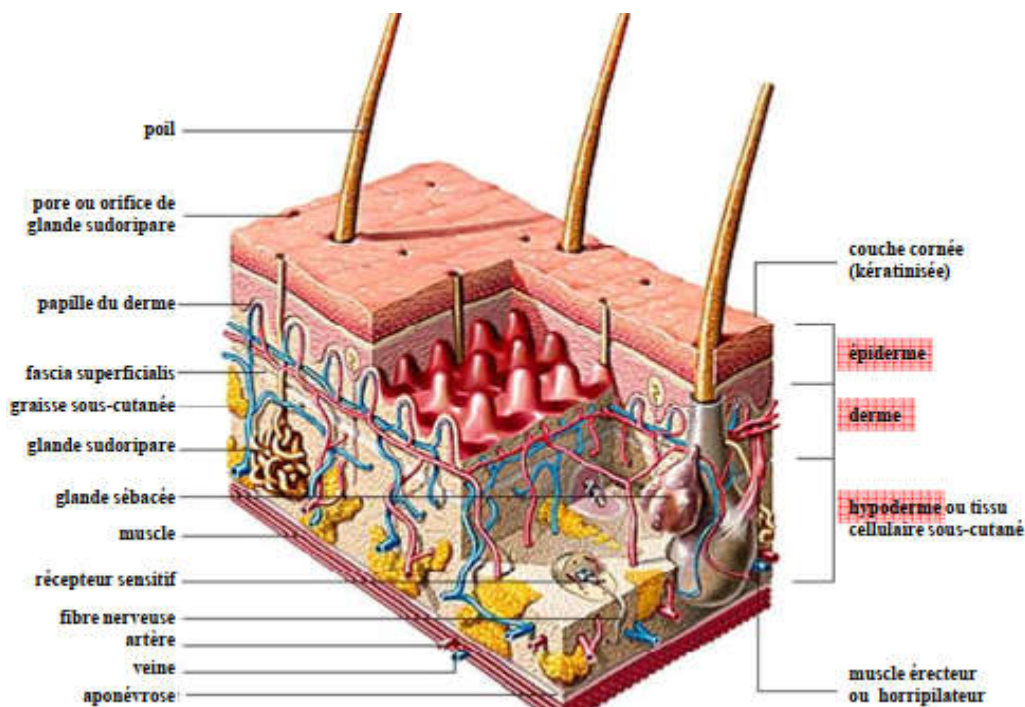


Figure 1 : Organisation schématique de la peau (geras, 1990).

Sur le plan anatomique la peau humaine est constituée de trois couches tissulaires principales superposées et communicantes, de la plus profonde à la plus superficielle : l'hypoderme, le derme et l'épiderme séparés par la jonction dermo-épidermique. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière (Dréno, 2009).

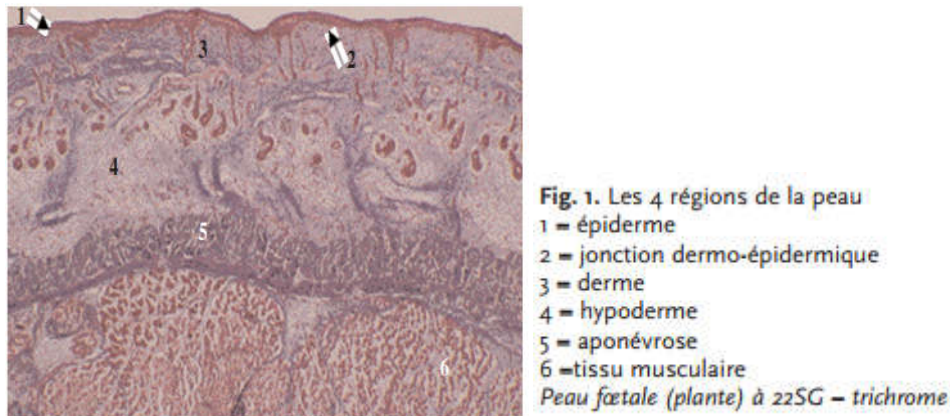


Figure 2 : Les 4 régions de la peau (Dréno, 2009).

### 1. Epiderme :

L'épiderme est la couche en contact direct avec l'environnement extérieur, elle protège l'organisme contre celui-ci. Elle empêche les agents pathogènes d'envahir l'organisme et maintient l'eau et les nutriments en son sein (Kanitakis, 2002).

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 (Boulaï et Misery, 2008).

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. Il est constitué d'un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé et mesure en moyenne 0,1mm d'épaisseur. Il est constitué de quatre populations cellulaires différentes: les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (Schweizer, J., et al.2006).

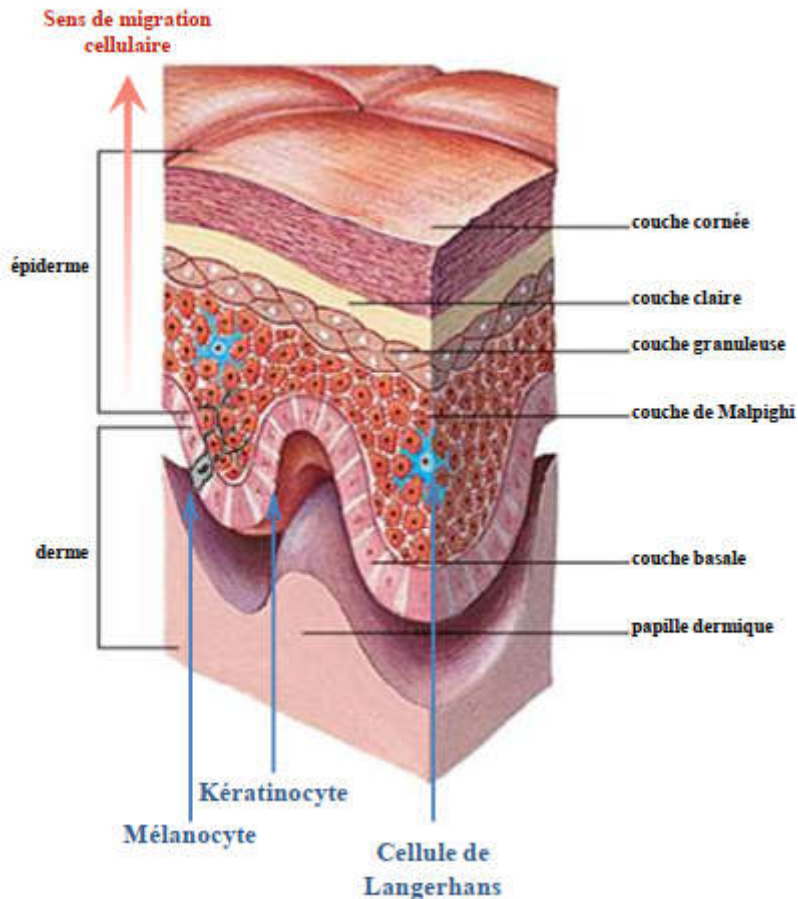


Figure 3 : Organisation schématique de l'épiderme (geras, 1990).

### 1.1. Population cellulaire de l'épiderme :

#### a. Les kératinocytes :

Constituent plus de 90 % des cellules épidermiques (**Dréno, 2009**). La formation de la barrière physique externe de l'épiderme, la couche cornée, est assurée grâce à la différenciation épidermique, programme génétique séquentiel, processus orienté au cours duquel les kératinocytes subissent de nombreux changements morphologiques et métaboliques aboutissant à leur transformation en cellules mortes cornifiées: les cornéocytes (**Clayton et al., 2007**). Ces transformations se produisent au cours de la migration des kératinocytes de la couche la plus interne de l'épiderme (couche basale) vers la couche la plus externe (couche cornée).

#### b. Les mélanocytes :

Représentent 3 à 5% de la population cellulaire épidermique et sont indispensables à la photo protection. (**Gartener, 1992**) .Les mélanocytes assurent la synthèse de la mélanine,

pigment contribuant à la couleur de la peau et protégeant les kératinocytes présents dans la couche basale de l'épiderme des rayons ultra-violets (Lanza *et al*, 1997).

### c. Les cellules de Langerhans :

Sont des cellules dendritiques localisées dans les couches basales et moyennes de l'épiderme, caractérisées par la présence dans leur cytoplasme de granules de Birbeck. Elles sont capables de capturer les antigènes exogènes qui ont pu traverser la barrière cutanée puis de migrer vers les ganglions lymphatiques afin de présenter les antigènes aux cellules T et ainsi de déclencher la réponse immunitaire (Tortora *et al*, 1994).

### d. Les cellules de Merkel :

Constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme Ce sont des cellules neuro-épithéliales présentes au niveau de la couche basale qui joueraient un rôle de mécanorécepteurs capables de détecter la déformation tissulaire (Kanitakis 2002). Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel (Schweizer, J., *et al*.2006).

## 1.2. Organisation des couches épidermiques :

L'épiderme est un épithélium pluristratifié constitué de cinq couches superposées formées chacune d'une ou plusieurs assises cellulaires.

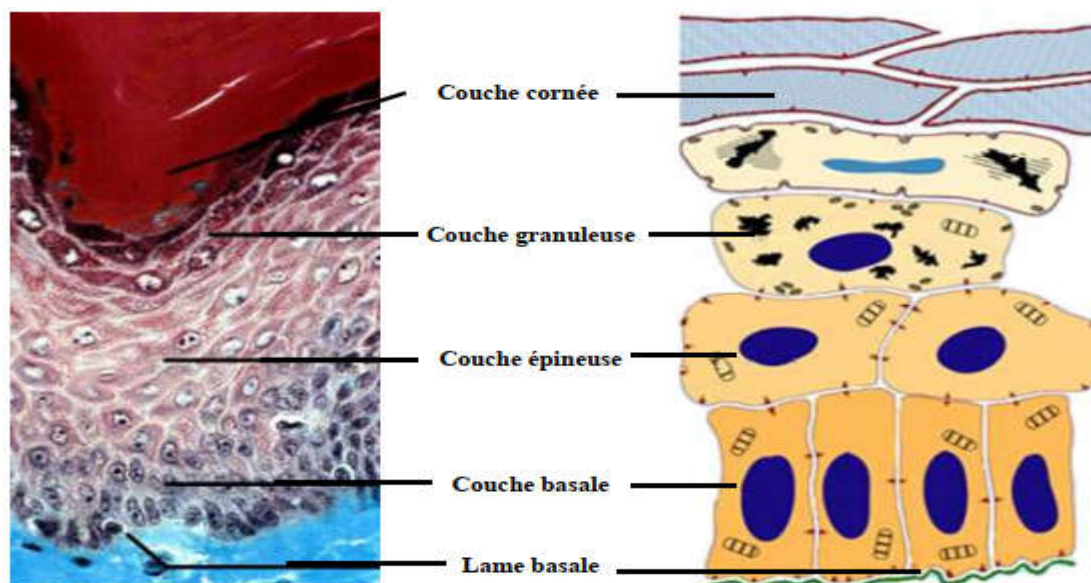


Figure 4 : Les différentes couches constituant l'épiderme (Dubertret *et al*, 1987)

**A- La couche basale, Stratum basale :**

La couche basale la plus profonde de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique (JDE) sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique (**Simon et al, 2000**). Les kératinocytes basaux comprennent 3 populations indistinguables morphologiquement, mais différentes fonctionnellement :

- les cellules souches de l'épiderme, particulièrement abondantes au niveau des crêtes épidermiques inter papillaires.
- les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation.
- les cellules post-mitotiques qui restent en position basale (**Simon et al, 1997**).

**B- La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi :**

Elle est composée de 5 à 10 assises cellulaires chez l'Homme. Elle doit son nom à la présence de nombreuses « épines » visibles en microscopie optique qui sont en fait des desmosomes, desquels convergent de nombreux faisceaux de filaments intermédiaires, assurant la cohésion mécanique intercellulaire. Dès qu'une cellule migre au niveau de la couche épineuse, elle cesse tout cycle de division et commence à se différencier (**Muguet, 2002**). Les cellules sont polyédriques avec des noyaux volumineux et vont progressivement s'élargir et s'aplatir lorsqu'elles progressent vers la couche supérieure.

**c- La couche granuleuse :**

La couche granuleuse est la dernière couche de cellules vivantes de l'épiderme. Elle est formée de 2 à 3 assises de cellules chez l'Homme, de forme aplatie avec un noyau perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique (**Pellegrini et al, 1999**). Ils contiennent des grains de kératohyaline formés d'une protéine nommée profilaggrine, et des kératinosomes intervenant dans la constitution d'un manteau lipidique péri cellulaire (**Papini et al, 2003**).

**d- La couche cornée :**

Cette couche, la plus superficielle, est constituée de 5 à 10 assises superposées de cornéocytes, kératinocytes éosinophiles rigides très aplatis qui desquament à la surface cutanée, assurant le rôle de barrière. Ces cellules hexagonales sont dépourvues de noyaux

et d'organites cytoplasmiques, remplacés par une matrice filamenteuse dense. Elles ont une membrane cellulaire épaisse, l'enveloppe cornée, constituée de plusieurs protéines dont l'involucrine, l'envoplakine et la loricrine servant à son assemblage (Clayton *et al*, 2007). La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamant en superficie. La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en trois à quatre semaines (Fuchs *et al*, 2007).

## 2. jonction dermo-épidermiques :

Cette couche mince est située sous la couche basale, entre le derme et l'épiderme. C'est une structure de 1 à 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur constituée de nombreux complexes protéiques (Aumailley and Rousselle, 1999). La jonction dermo-épidermique est une membrane complexe située à l'interface entre l'épiderme et le derme, élaborée à la fois par les kératinocytes basaux et les fibroblastes dermiques. Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique de l'épiderme, contrôle les échanges de produits métaboliques entre les deux compartiments et laisse passer divers types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes) lors des processus immunologique et inflammatoire (Duplan-Perrat *et al*, 2000).

## 3. 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 fibre élastique de soutien, conférant à la peau ses propriétés biomécaniques de résistance, de souplesse et d'élasticité (Daly, 1982). 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 (Krieg et Aumailley, 2011). L'ensemble de ces fibres est dénommé matrice extracellulaire (MEC).

Le derme s'organise en deux couches :

- **Le derme papillaire** ou superficiel est un tissu conjonctif lâche qui s'insinue entre les crêtes de l'épiderme, formant ainsi les papilles dermiques. Il est composé de collagène de type III et VII et de fines fibres élastiques. Cette matrice est relativement riche en cellules (fibroblastes, mastocytes et dendrocytes) et sert de support aux fibres nerveuses ainsi

qu'aux capillaires sanguins et lymphatiques qui constituent un véritable tissu nourricier pour l'épiderme (**Breathnach et Bannister, 1995**).

- **Le derme réticulaire** ou profond se différencie du derme papillaire par un tissu conjonctif dense, principalement constitué de collagène de type I et de fibres d'élastine. Cette partie du derme contient peu de substance fondamentale et cellules conjonctives (**Breathnach et Bannister, 1995**).

### 3.1. Population cellulaire du derme :

Les cellules présentes dans le derme sont regroupées en deux groupes : le premier est représenté par les fibroblastes sont des cellules fusiformes et mobiles grâce à leur cytosquelette développé, contenant des filaments intermédiaires de vimentine (**Laverdet et al, 2018**).

Les fibroblastes sont des cellules d'origine mésenchymateuse, elles constituent la catégorie cellulaire majoritaire du derme normal. Douées d'une forte activité synthétique, elles produisent une large gamme de substances incluant : plusieurs types de fibres (collagène, élastine, fibrillaire) ; les composants de la matrice extra fibrillaire ; des enzymes (collagénases, inhibiteurs de protéases matricielles) et différents facteurs de croissance et cytokine impliqués dans la réparation tissulaire au cours de la cicatrisation (**Hé, 2006**) le deuxième groupe est composé de cellules migratrices d'origine hématopoïétique.

### 3.2. La matrice extracellulaire (MEC) :

C'est une structure complexe formée d'un réseau très organisé de fibres (réticulaires, collagènes, élastiques) associés à une matrice extra fibrillaire, appelée substance fondamentale. Elle est riche en glycosaminoglycanes et en protéoglycanes, molécules très visqueuses, jouant aussi le rôle de support pour les autres composants du derme. Elles permettent également la migration, la croissance et la différenciation de certaines cellules dermiques (**Aguerre, 2004**).

### 4. Hypoderme ou tissu sous-cutané :

C'est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. L'hypoderme est un tissu fibre-adipeux essentiellement composé d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des lipides, regroupés en lobules et séparés par du tissu conjonctif. Il joue le rôle d'isolant thermique, de réserve énergétique et de protection contre les chocs (**Prigent, 2002**).

## 5. Les annexes cutanées:

### 5.1. Follicules pileux et poils :

Sont considérés comme des organes à part entière il s'agit de formations épithéliales dont la racine, le follicule pileux, est situé dans le derme profond.. Ils sont présents dans la peau sur toute la surface corporelle, à l'exception de la paume des mains et la plante des pieds et de certaines parties génitales. Chaque follicule pileux est accompagné d'une glande (**Slominski et al, 2005**).

### 5.2. Les glandes sébacées :

Elles sécrètent le sébum qui participe avec la sueur à la composition du film hydrolipidique, et protège la peau contre le dessèchement. Lorsqu'elles sont accolées à un follicule pileux dans le derme elles forment le follicule pilo-sébacé (**Makrantonaki et al., 2011**).

Sont localisées au niveau du derme moyen, où elles sont accolées aux follicules pileux pour former les follicules pilo-sébacés, sauf au niveau des régions spécialisées comme l'aréole du sein et les lèvres. Elles sont constituées de sébocytes qui fabriquent et excrètent du sébum à la surface de la peau. Ce sébum participe avec la sueur, à la composition du film hydrolipidique (**Downing et al., 1987**), qui protège la peau du dessèchement, des petites écorchures ou agressions cutanées et des infections bactériennes via des propriétés antifongiques et antibactériennes (**Makrantonaki et al., 2011**).

### 5.3. Les glandes sudoripares sudorales :

Elles sont réparties de façon irrégulière au niveau du corps et sont très nombreuses au niveau des aisselles, du front, de la poitrine, des paumes et des plantes des pieds. Sont réparties sur toute la surface de la peau. Ces glandes sont à l'origine de la sécrétion de la sueur, mécanisme indispensable à la thermorégulation de l'organisme (**Sato et al., 1989**). Elles participent également à la protection de l'organisme via la synthèse d'un film hydrolipidique et à la sécrétion de toxines (**Saga, 2002**). Deux types de glandes sudoripares sont identifiables (**Saga, 2001**) les encrines et les apocrites. Les encrines sont principalement localisés dans le derme au niveau des régions palm plantaires. Elles sont à l'origine de la sécrétion à la surface de l'épiderme de la sueur (mélange d'eau, d'acide lactique, d'urée, d'acides aminés, et de toxines issues du métabolisme (**Hould, 1982**).

#### 5.4. Ongles, griffes, sabots :

Tout comme les cheveux et poils, les ongles sont constitués d'un assemblage de kératine qui se transforme en une corne épaisse (**Tran, 2007**).

Un ongle est une modification écailleuse de l'épiderme correspondant aux griffes et aux sabots des animaux. Tout comme les poils, ils sont presque entièrement composés de cellules kératinisées mortes ; leur croissance se fait à partir de la matrice de l'ongle, elle est ininterrompue mais lente (**Marieb, 2008**).

#### 6. Innervation cutanée :

Elle est complexe et assurée par deux types de fibres, myélinisées ou non, essentiellement dermiques : des fibres motrices et des fibres sensibles. Toutes ces fibres dérivent de nerfs spinaux qui déterminent les dermatoses (**Bacha, 2012 ; Eurell et Frappier, 2007**).

##### 6.1. Fibres nerveuse motrices :

Ce sont des fibres efférentes des systèmes sympathique et parasympathique, qui ont un rôle vasomoteur sur les vaisseaux sanguins et un rôle excito-sécrétoire sur les glandes sudoripares (**Tran, 2007**). Ce sont des fibres efférentes des systèmes sympathique et parasympathique qui ont un rôle vasomoteur sur les vaisseaux sanguins, un rôle excito-sécrétoire des glandes sudoripares. Elles innervent également les muscles arrecteurs des poils. Certaines fibres efférentes dérivent des nerfs somatiques. Elles innervent les muscles peuciers responsables des contractions de la peau (**Le Bronec 2005**).

##### 6.2. Les fibres nerveuses sensibles :

Ce sont des fibres afférentes dont les terminaisons peuvent être de deux types :

- les terminaisons libres s'ouvrent sur l'épiderme au niveau des papilles dermiques et sont au contact des follicules pileux : elles assurent le toucher ;
- les terminaisons encapsulées regroupent, d'une part, les corpuscules de Meissner permettant de ressentir les différences de températures et la sensation de démangeaison, et, d'autre part, les corpuscules lamellaires ou corpuscules de Pacini permettant de ressentir les pressions (**Bacha, 2012**).

### 6.3. Terminaisons nerveuses libres :

Les terminaisons libres comprennent trois types de récepteurs sensoriels : les mécanorécepteurs C (pression), les thermorécepteurs (chaud, froid) et les nocicepteurs (douleur) (**Branchet et al., 1991**). Les fibres nerveuses ont une structure simple, nées du plexus sous-épidermique, perdent leurs cellules de Schwann et pénètrent dans l'épiderme, la "membrane basale" entourant la cellule de Schwann fusionnant avec la "membrane basale" de l'épiderme. Les terminaisons libres s'épuisent dans la couche granuleuse après la traversée de la couche basale et de la couche épineuse (**Crickx, 2005**).

### 6.4. Terminaisons encapsulées (ou corpusculaires) :

Ce sont les corpuscules situés dans le derme et l'hypoderme. Il s'agit de différentes structures anatomiques : les terminaisons de Merkel-Ranvier ; les corpuscules de Meissner ; les corpuscules de Vater-Pacini ; les corpuscules de Krause et les corpuscules de Ruffini. Les récepteurs corpusculaires constituent la minorité des terminaisons sensibles de la peau ; distribués dans les différentes couches de l'épiderme et du derme, ils assurent la transduction de stimuli extérieurs en signaux transmis jusqu'au cortex (**Gerbault, 1999**).

### 7. vascularisation de la peau :

L'hypoderme est pauvrement vascularisé et n'est qu'une voie de transit pour les vaisseaux; alors que l'épiderme est totalement avasculaire. Le derme est donc la structure nourricière essentielle de la peau. Le réseau artériel est profond, dans le fascia superficiel cellulo-graisseux mais aussi superficiel sous-papillaire. Ces deux réseaux sont anastomosés entre eux par des vaisseaux verticaux perpendiculaires à la surface cutanée. Les veines ont la même organisation. Les lymphatiques prennent naissance au niveau des papilles dermiques (**Anonyme, 2005**). La vascularisation cutanée assure la nutrition de la peau et de ses annexes, elle permet aussi d'apporter des cellules inflammatoires dès les premières phases de la cicatrisation, et elle joue un rôle très important dans la thermorégulation par le biais des phénomènes de vasodilatation et vasoconstriction (**Hé, 2006**).

### 8. Réseau lymphatique cutané :

Le réseau lymphatique cutané prend naissance dans le réseau capillaire qui court en partie superficielle dans le derme, en entourant les follicules et les glandes annexes. Il prend

naissance à partir du réseau capillaire du derme superficiel et autour des annexes cutanées. Il draine le transsudat produit à partir des capillaires (Eurell et Frappier, 2007). Ils sont indispensables au mouvement du fluide interstitiel et au drainage de retour des protéines et des lymphocytes vers la circulation sanguine, en passant par les ganglions lymphatiques (Bronec, 2005).

## II. La cicatrisation : phénomène physiologique et altérations pathologiques

### I -description des processus fondamentaux de la cicatrisation

La cicatrisation est un phénomène continu ; trois phases sont classiquement décrites : la phase inflammatoire, la phase proliférative ou de réparation et la phase de remodelage ou de maturation. Toutes les étapes de la cicatrisation sont interdépendantes, elles ne sont pas strictement séparées dans le temps mais se chevauchent. Ainsi, plusieurs phases peuvent coexister simultanément au sein d'une même plaie (Hé, 2006).

#### I.1. Le processus inflammatoire :

L'inflammation est une réaction vasculaire et cellulaire qui permet d'éliminer les substances étrangères qui pourraient infecter la plaie. Pendant cette étape, il y a formation d'un caillot de sang qui réunit lâchement les bords de la plaie. Ce caillot est formé lorsque des vaisseaux sanguins sont endommagés. Des plaquettes entrent alors en contact avec le collagène su endothélial, ce qui déclenche la cascade de coagulation (Witte et al., 1997).

##### I.1.1. La phase 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, Les plaquettes libèrent également plusieurs médiateurs « cytokines » ou facteurs de croissances : facteurs de croissance d'origine plaquettaire (Singer et Clarck, 1999).

#### 1.2 La phase de détersion cellulaire :

C'est une phase catabolique de phagocytose et de lyse qui débute très tôt après la constitution de la plaie et ne s'arrête qu'après élimination de tout matériel (bactéries, débris nécrotiques, excès de fibrine, corps étranger...) pouvant entraver la cicatrisation. Les premiers leucocytes à

arriver au niveau de la plaie sont les granulocytes neutrophiles qui ont comme rôle le contrôle de l'infection, (phagocytose des bactéries, des débris tissulaires et des complexes immuns).

Après une durée de vie brève (moins de 2 à 3 jours lors d'inflammation), ces leucocytes dégénèrent rapidement et meurt en libérant des enzymes lytiques de leurs lysosomes ainsi que des métabolites à effet phlogogène (radicaux oxydants, LTB4) qui participeront à la lyse des débris cellulaires nécrotiques. L'ensemble exsudat inflammatoire, leucocytes dégénérées, et tissus nécrosés forment un exsudat ayant les mêmes caractéristiques que le pus (**Johnston, 1992**) (**Fowler, 1993**).

## **2. Processus de réparation :**

Appelée également phase proliférative, en raison de l'importance des proliférations cellulaires, cette phase regroupe deux grands phénomènes anaboliques : la formation du tissu de granulation et l'épithémisation qui va recouvrir ce tissu.

### **2.1. Formation du tissu de granulation**

Parallèlement à la détersion, se met progressivement en place le « tissu de granulation » ou « tissu de bourgeon charnu » qui va combler la perte de substance résultant de l'agression et de la détersion (**Verola, 2006**). Ce tissu transitoire est constitué de fibroblastes synthétisant du collagène et les autres éléments de la matrice extra cellulaire et d'une riche vascularisation issue de la néo-angiogenèse.

La formation du tissu de granulation ne concerne que les zones de la plaie correctement préparées lors de la phase de détersion. En effet, sur une même plaie, certaines zones peuvent présenter une progression du tissu de granulation, alors que d'autres zones sont encore en phase de détersion (**Hé, 2006**).

### **2.2. Contraction de la plaie :**

La contraction de la plaie permet la diminution de sa surface grâce à un mouvement centripète des berges de la plaie. Cette contraction est inconstante et dépend de la nature de la plaie, de sa localisation, de son mode de cicatrisation et de l'importance de perte de substances. Elle dépend également de la constitution de la peau, ainsi elle est importante chez les espèces à peau très lâche (rat), mais limitée chez les espèces à peau épaisse et immobile comme l'homme (**Deleage, 2011**).

### 2.3. L'épithélialisation ou l'épidémisation :

La ré-épithélialisation est une étape importante pour le rétablissement de la continuité de la peau, lui permettant de récupérer ses capacités de protection contre le dessèchement et les autres agressions du milieu extérieur.

L'épithélialisation débute dans les 24 premières heures et elle est généralement entièrement terminée après deux semaines, notamment dans les plaies superficielles. Dans les plaies profondes, sa durée dépend de la qualité du bourgeon de granulation (**Gerbault, 1999**).

Les kératinocytes basaux des berges de la plaie (mais aussi des follicules pileux et des canaux des glandes éccrines) subissent une série de changements morphologiques et projettent des lamellipode (**Sarret et al., 1993**). Elles se libèrent de leurs attaches dermiques et entament par la suite une migration vers les zones déficitaires de façon centripète, et parfois centrifuge en cas de présence d'îlots épidermiques intacts (**Johnston, 1992**) (**Sarret et al., 1993**) (**Fowler, 1993**) La migration épithéliale prend fin lorsque les cellules entrent en contact avec les cellules épithéliales du bord opposé (phénomène d'inhibition de contact).

Quand la perte de substance est étendue, la migration cellulaire seule n'est pas suffisante pour la réparation épithéliale qui nécessite alors une intensification des mitoses des cellules épithéliales. Cette activité mitotique accrue concerne essentiellement les cellules épithéliales périphériques éloignées des marges de la plaie (**Fowler, 1993**).

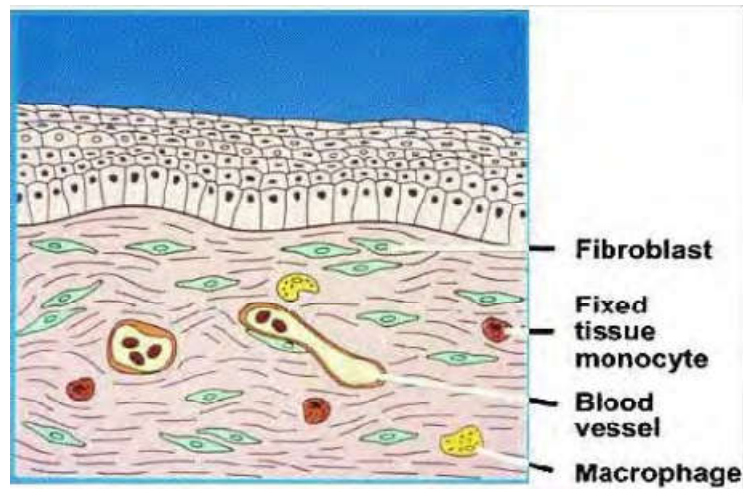
### 3. Processus de maturation :

Elle commence environ 17 à 20 jours après le traumatisme et peut durer de 6 mois à plusieurs années. Elle permet à la cicatrice de retrouver des caractéristiques mécaniques proches de celles de la peau saine, alors qu'avant l'initiation de cette phase la cicatrice possède une résistance environ égale à 20% de celle de la peau saine (**Hosgood, 2003**)

#### 3.1 Remodelage du tissu conjonctif cicatriciel :

Le remodelage des tissus cicatriciels peut durer jusqu'à un an et parfois plus. Au début de cette phase, l'épiderme a retrouvé son épaisseur normale et la croûte formée à partir du caillot sanguin tombe. Les fibres de collagène commencent à être mieux organisées ; initialement fines et désordonnées, elles deviennent plus épaisses et alignées avec les autres fibres des marges de la plaie (**Hunt et al., 2000; Smith et al., 1998**). Malgré toutes les modifications et le remodelage que subit le derme durant cette phase, la peau ne retrouvera jamais ni sa fonction ni sa force ou résistance originale (**Tortora et al., 1994**). En effet, la force de tension de la peau

cicatrisée ne dépassera pas 80 % de sa force antérieure (Clark 1985). De la même façon, l'élasticité de la cicatrice sera moindre qu'avant la blessure (Doillon *et al.*, 1985).



**Figure 5 :** La phase de remodelage est caractérisée par la synthèse continue et la dégradation des composants de la matrice extracellulaire en tentant d'établir un nouvel équilibre (Diegelmann, 2004).

### I.3.2. Maturation de l'épiderme :

L'épiderme subit un remaniement qui consiste en un épaissement qui aboutira à la restauration de toutes les couches épidermiques. Le nouvel épiderme subit par la suite une kératinisation progressive permettant un recouvrement fonctionnel de la peau. Une fois l'épithélialisation achevée, une invagination du nouvel épithélium dans le tissu sous-jacent permet une reconstitution limitée des follicules pileux et des glandes sébacées associées. La cicatrice est généralement dépigmentée, cependant, une repigmentation partielle et tardive peut parfois survenir par migration centripète de mélanocytes. Cependant on note une absence de la repigmentation des poils, et de la régénération des glandes sudoripares (Aguerre, 2004) (Johnston, 1992).

### 3.3. Restauration de la vascularisation et de l'innervation :

A la fin de la phase fibroblastique, on assiste à une régression de la riche vascularisation composant le tissu de granulation. Le nouveau réseau vasculaire redevient proche de celui d'une peau saine; cependant, il reste moins développé car la cicatrice est beaucoup plus fibreuse que la peau normale. La reconstitution du réseau lymphatique s'effectue beaucoup plus tardivement que la vascularisation sanguine. Concernant la restauration de l'innervation, lorsqu'elle a lieu, elle est généralement très tardive et très lente. Ceci explique la faible sensibilité des grandes cicatrices par rapport à la peau normale (Hé, 2006).

### III. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation :

Les cicatrices pathologiques peuvent être un retard du processus (plaies chroniques), une altération (cicatrices rétractiles) ou un excès de celui-ci : (botryomycome, chéloïdes) (Senet *et al*, 2007).

#### III .1.Cicatrisation excessive :

On distingue les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes, ces cicatrisations excessives sont notamment dues à une persistance anormale des signaux de cicatrisation (TGFβ et PDGF) ou à un défaut des signaux d'arrêt de cicatrisation durant la phase de remodelage ( Ba, 2013).

#### III .2.La cicatrisation rétractile :

Les rétractions excessives sont souvent le résultat d'une plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions physiologiques de la région. Elles surviennent fréquemment après des brûlures profondes (Senet *et al*, 2007)

### 3. Retards à la cicatrisation :

Un retard du processus de cicatrisation peut être lié à plusieurs facteurs locaux ou généraux, qui peuvent entraver le déroulement des différentes phases de la cicatrisation. On distingue des facteurs infectieux, les plus fréquents, mais également d'autres facteurs non infectieux qui entravent le processus cicatriciels par divers mécanismes, y compris en favorisant l'installation d'une infection

#### 3.1 les facteurs infectieux retardant la cicatrisation :

La présence de bactéries dans une plaie peut entraîner :

- Une contamination : présence de bactéries dont le nombre n'augmente pas et n'entraîne pas de problème clinique.
- Une colonisation : les bactéries se multiplient mais sans endommager les tissus de la plaie.
- Une infection : les bactéries se multiplient, entraînant des dommages aux tissus de la plaie (infection locale) et une interruption de la cicatrisation. Les bactéries peuvent produire une dissémination de l'infection à proximité de la plaie ou entraîner une infection systémique. (Wuwhs, 2008).

Une prolifération bactérienne excessive consomme de l'oxygène et du complément, abaisse le pH de la plaie, et entraîne la production de toxines. Ces facteurs peuvent entraîner une lyse

cellulaire, une dégradation de la matrice extracellulaire, une favorisation de micro thromboses avec comme conséquence un retard ou une interruption de la cicatrisation. Selon leur gravité, les infections ont des conséquences variées sur la cicatrisation des plaies. (Senet *et al.*, 2000).

### 3.2. Facteurs non infectieux retardant la cicatrisation :

On distingue :

- Le déficit en oxygène et défaut de perfusion qui perturbent la cicatrisation et affectent la résistance aux infections.
- La malnutrition protéino-énergétique et les carences en certains nutriments spécifiques qui peuvent altérer toutes les phases de la cicatrisation et augmenter le risque d'infection.
- Le stress qui est un cofacteur potentiel susceptible d'entraver la cicatrisation, par le biais d'une stimulation sympathique avec libération de substances influant sur la sécrétion de cortisol.
- Certaines pathologies associées entraînent des retard de cicatrisation, on peut citer: le diabète ; les pathologies vasculaires ; les troubles de la coagulation et pathologies hématologiques ; insuffisance rénale chronique ; déficits immunitaires ; certaines maladies congénitales affectant la synthèse normale de collagène ou d'élastine (Syndrome d'Ehlers- Danlos, syndrome de Marfan (Gerbault, 1999) (Senet *et al.*, 2000) (Gottrup, 2004).

**PHYTOTHÉRAPIE**  
**DANS LE**  
**TRAITEMENT DES**  
**PLAIES**  
**ET BRÛLURES**

## 1. phytothérapie

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

C'est la thérapie qui se base sur les vertus thérapeutiques des plantes et de leurs extraits pour le traitement et la prévention des maladies ou pour la promotion de la santé. La phytothérapie permet à la fois de traiter le terrain du malade et les symptômes de sa maladie. Le malade est pris en charge dans sa globalité afin de comprendre l'origine de ses symptômes et d'en prévenir leur apparition.

Seules les plantes ayant fait preuve de leurs vertus médicinales ont un intérêt en phytothérapie. Les parties les plus concentrées en principes actifs seront choisies, donc il peut s'agir de la plante entière, des feuilles, de la tige, des rameaux, des sommités fleuries, de l'écorce, des racines, des fruits ou des fleurs, utilisées fraîches ou sèches. Des modes de préparations seront privilégiés en fonction de la partie de la plante concernée, de la nature du principe actif qu'il soit hydrophile ou lipophile et du type de patient qui va la recevoir : On ne traitera pas un jeune enfant avec une teinture mère à degré alcoolique élevé (**Nelly, 2013**).

➤ On peut la distinguer en trois types de pratiques :

- Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement.
- Une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques, qui recherchent des principes actifs extraits des plantes.
- Une pratique de prophylaxie, déjà utilisée dans l'antiquité. Nous sommes tous phytothérapeutes sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage d'Ail, du Thym, du Gingembre ou simplement du Thé vert. Une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs étant une phytothérapie prophylactique (**Clément, 2005**).

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (**Farnsworth *al.*, 1986**).

Elles sont dérivées soit de plantes entières, soit de parties de plantes (feuilles, pédoncules, bourgeons, fleurs, racines, tubercules). Elles incluent les herbes simples, les préparations traditionnelles, le mélange d'herbes différentes et l'association d'un de ces trois types de préparation à une médication occidentale active (**Zekkour, 2008**).

## 2. Les brûlures :

### 2.1. Généralités :

Les brûlures sont un cas particulier de plaies aiguë dont le sujet me tenait à cœur suite à mon stage au bloc des grands brûlés à Pellegrin. Qu'elles soient bénignes ou graves, il est essentiel de savoir orienter vers le médecin ou non un patient qui se présenterait à l'officine avec ce genre de traumatisme. La connaissance des principales causes, des facteurs de risque associés et des différents degrés doit permettre une première évaluation de la brûlure et de savoir quoi appliquer afin que la cicatrisation se déroule dans les meilleures conditions.

De plus en plus de patients veulent et demandent des produits naturels pour se soigner. L'usage de miel dans la cicatrisation ne fait plus aucun doute et son emploi pour soigner les brûlures a toute son indication autant à l'officine pour les petits maux qu'à l'hôpital pour des soins plus lourds.

Nous allons voir dans un premier temps la définition de la brûlure et sa physiopathologie, un peu d'épidémiologie et les principales causes ou contextes dans lesquels les brûlures peuvent survenir. (Marcet, 2017).

### 2.2. Définition :

La brûlure est une destruction traumatique de la peau (épiderme et derme) pouvant s'étendre aux tissus sous jacents (hypoderme, plan profond ostéomusculaire) (Jault *et al.*, 2010).

Il s'agit d'une pathologie accidentelle pouvant être extrêmement traumatisante, parfois mortelle, et très souvent responsable de séquelles physiques et psychologiques (Chafiki *et al.*, 2007) (Kolaneck, 2011). Les brûlures diffèrent des autres plaies par la nature et l'extension des lésions cutanées qu'elles engendrent (Fayolle, 1992) ; en effet, les brûlures graves peuvent engendrer une cascade de perturbations mettant en danger plusieurs grandes fonctions de l'organisme. Ainsi les brûlures ne seront pas seulement classées selon le degré de brûlure et dépendront de nombreux facteurs :

- L'âge du patient
- Le type de brûlure avec l'agent causal
- La durée d'exposition
- Le type d'accident (domestique, accident du travail, volontaire...)
- Le délai entre la brûlure et la prise en charge du patient
- L'étendue des lésions (appréciée avec la règle de Wallace ou la table de Berkow)

- La profondeur des lésions d'où l'importance de la détermination du degré de brûlure
- Les facteurs de risque aggravants tels que le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'hémophilie, les troubles de la coagulation, le tabagisme, l'éthylisme...
- -L'atteinte ou non de fonctions vitales comme les voies respiratoires et les orifices naturels (Marcet, 2017).

### **2.3. Physiopathologie des brûlures :**

#### **2.3.1. Brûlures thermiques :**

Une brûlure thermique résulte du transfert d'énergie entre une source externe et le corps. Il s'agit d'un phénomène dynamique dont la gravité dépend de la température de l'agent externe, de la durée de l'exposition et de la localisation de l'atteinte (Raffoul et Berger, 2006). Le contact de la peau avec un agent chaud solide entraîne des lésions limitées mais profondes. Les liquides entraînent des brûlures étendues. La profondeur dépend du point d'ébullition et de la viscosité du liquide concerné. Les brûlures par huile (point d'ébullition > 300°C) sont plus profondes que celles dues à l'eau (point d'ébullition = 100°C).

#### **2.3.2. Brûlures électriques**

Le passage d'un courant électrique produit dans un corps, à l'endroit où il entre et il sort, des brûlures du premier au troisième degré. L'importance des lésions dépend de l'intensité (ampérage) et de la conductivité (effet joule). Si la peau est humide, ce sont également les environs de ces endroits. Des brûlures internes, des lésions des reins et une fibrillation ventriculaire peuvent aussi se produire.

#### **2.3.3. Brûlures chimiques :**

Des brûlures peuvent être causées à la peau, aux muqueuses et aux couches profondes du derme par des acides, lessives et autres produits chimiques. La gravité de ces blessures dépend de la nature du caustique, sa concentration ainsi que la durée de contact.

#### **2.3.4. Brûlures par irradiation :**

Les irradiations entraînent des lésions cutanées irréversibles par atteinte de l'ADN, la brûlure résultant de la transformation en chaleur des rayonnements infrarouges et ultraviolets et des incendies secondaires :

- L'irradiation par rayons X, le plus souvent dans un but diagnostique, plus rarement (Jault et al.,2012)

dans un but thérapeutique ;

- L'irradiation par curiethérapie : le radium sous forme d'aiguilles, plus rarement

l'iridium ou le strontium ;

- L'irradiation par des rayonnements gamma ou par des neutrons ;

- Les accidents de l'industrie atomiques et les explosions atomiques donnent de très graves lésions généralisée (**Jault et al., 2012**) (**Pasquereau et al.,2012**)

### **3. Phytothérapie et cicatrisation :**

De nombreuses plantes peuvent être employées à des fins cicatricielles. L'*Aloe Vera* est une plante grasse utilisée en médecine traditionnelle en application sur les brûlures. Elle est très étudiée pour ses propriétés apaisantes, anti vieillissement et cicatrisantes. Ses feuilles sont pourvues d'un gel mucilagineux contenant une glycoprotéine cicatrisante, des acides aminés, des minéraux et des vitamines. La phase inflammatoire, la fibroplasie et la contraction de la plaie sont favorisés. L'angiogenèse locale est augmentée. Son utilisation en topique induit à la fois une collagénogenèse et collagénolyse. Le taux de renouvellement du collagène et sa vitesse de maturation sont **augmentés** (**Bodeker et al., 1999 ; Farstvedt, 2004 ; Jaiswal, 2004 ; Davis et Perez, 2009**). *Centella Asiatica* utilisée desséchée contient un grand nombre d'hétérosides, dont les acides asiataiques et madécassiques qui favorisent l'élaboration du bourgeon charnu (**Boullard, 2003**). *Bétonica Officinalis* est active sur les plaies ulcérées du fait de sa composition : tanins, acides, phénols et bétaine (**Boullard, 2003**). L'épidermisation est favorisée par l'allantoïne contenue dans les racines de *Symphytum* (**Jaiswal, 2004**).

De manière plus anecdotique, mais s'appuyant sur étude sérieuse, le curcuma, ou safran des Indes, peut avoir une influence sur les processus de cicatrisation. Il possède de nombreuses et très variées propriétés ; on peut noter son manque de toxicité à très fortes doses ce qui facilite un emploi sans préparation spécifique (**Bodeker et al., 1999 ; Jaiswal, 2004**).

La phytothérapie, présentée ici de manière succincte, peut se révéler comme une alternative ou comme une aide complémentaire aux traitements classiquement utilisés. Les huiles essentielles, constituant l'aromathérapie, font partie des médecines très présentes en agriculture dite biologique et sont de plus en plus souvent utilisées par les éleveurs du fait de l'absence de délai d'attente et de la connotation positive de ses techniques auprès du public, contrairement aux produits antiseptiques et antibiotiques (**Farstvedt, 2004 ; Jaiswal, 2004**).

**Tableau 1.** Plantes à activité cicatrisante :

| Plante   | Partie de plante | Extrait                       | Référence                     |
|--|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>bryophyllum pinnatum</i>                      | Feuilles         | Extrait aqueux et alcoolique  | Khan <i>et al.</i> , 2004     |
| <i>Achrynthus aspera</i><br>Amarantheceae        | Feuilles         | Extrait aqueux et ethanolique | Ghosh <i>et al.</i> , 2011    |
| <i>Saussurea lappa</i><br>(Asteraceae)           | Racine           | extrait alcoolique            | Ganachari et kumar,2005       |
| <i>Centella asiatica</i><br>Umbelliferae         | Fleures          | Extrait aqueux                | Shetty <i>et al.</i> , 2006   |
| <i>Aegle marmelos</i><br>(Rutaceae)              | Racine           | Extrait méthanolique          | Jaswanth <i>et al.</i> , 2001 |
| <i>Buchholzia coriacea</i><br>(Capparidaceae)    | Ecorce           | Extrait ethanolique           | Epa <i>et al.</i> ,2015       |
| <i>Schinus terebinthifolius</i><br>Anacardiaceae | Feuilles         | Extrait hydroalcoolique       | Lucena <i>et al.</i> , 2006   |
| <i>Pistacia lentiscus</i> L.                     | Partie aérienne  | Huile                         | Abdeljalil,2016               |
| <i>Opilia celtidifolia</i><br>(Opiliaceae)       | feuille          | Extrait aqueux                | Karabinta,2010                |
| <i>Elaeis guineensis</i><br>Jacq. (Arecaceae)    | feuille          | Extrait aqueux                | Sene <i>et al.</i> ,2020      |
| <i>Achillea millefolium</i><br>Asteraceae        | Feilles          | Extrait alcoolique et aqueuse | Nirmala <i>et al.</i> , 2001  |
| <i>Combretum glutinosum.</i><br>(Combretaceae)   | Ecorces          | Extrait aqueux                | Séne <i>et al.</i> ,2020      |
| <i>Portulaca oleracea</i> L.                     | Feuilles         | Extrait brut                  | Rached <i>et al.</i> ,2003    |
| <i>Heliotropium indicum,</i>                     | Plante entière   | Extrait éthanolique           | Reddy <i>et al.</i> ,2002     |
| <i>Plumbago zeylanicum</i>                       | Plante entière   | Extrait éthanolique           | Reddy <i>et al.</i> ,2002     |
| <i>Acalypha indica</i>                           | Plante entière   | Extrait éthanolique           | Reddy <i>et al.</i> ,2002     |
| <i>Buddleja globosa</i><br>(Loganiaceae)         | Feuilles         | Extrait aqueuse               | Minsah <i>et al.</i> , 2001   |
| <i>Eucalyptus globulus</i><br>(Myrtaceae)        | Feuilles         | Huile                         | Hukkeri <i>et al.</i> , 2002  |
| <i>Lanata camara</i>                             | Feuilles         | Extrait ethanolique           | Nayak <i>et al.</i> , 2009    |
| <i>Cuminum cyminum</i>                           | Feuilles         | Extrait aqueuse               | Patil <i>et al.</i> , 2009    |
| <i>Ginkgo biloba</i>                             | Tige             | Extrait ethanolique           | Bairy <i>et al.</i> ,2001     |

**ETUDE BOTANIQUE**  
**ET**  
**PHARMACOLOGIQUE**  
**DE *L'ATRIPLEX***  
***HALIMUS***

### 1 .La famille des *chénopodiacées* :

*Les chénopodiacées* forment une vaste famille de 1400 espèces présentes partout dans le monde. Ce sont pour la plupart des plantes herbacées ou arbustives, principalement avec des feuilles alternes, parfois opposées. Très souvent, les feuilles et la tige sont succulentes. Cela vient que beaucoup d'espèces sont des espèces halophiles et thermophiles (**Stanley et al., 2003**).

*Les chénopodiacées* sont largement répandues dans les habitats salins tempérés et subtropicaux, en particulier dans les régions littorales de la mer méditerranéenne, de la mer caspienne et de la mer rouge, dans les steppes arides de L'Asie centrale et orientale, en marge du désert du Sahara, dans les prairies alcalines des Etats - Unis, dans le Karoo en Afrique méridionale, en Australie et dans les pampas en Argentine Elles poussent également comme des herbacées sur les sols riches en sels, surtout en présence d'écoulement d'eau (**Bouda et al., 2011**).

### 2. Le genre *Atriplex*:

*L'Atriplex*, est un arbuste robuste et halophytes qui appartient à la famille des chénopodiacées qui présent dans la plupart des régions du globe, ce développe sur les surface riche en chlorures et nitrates (terrains salés Cette Plante fourragère compte environ 417 espèces dont 48 vivent dans le bassin méditerranéen (**Le Houerou., 1992**). Le genre *Atriplex* est le plus diversifié de la famille des chénopodiacées et réparties dans les régions tempérées, subtropicales et dans les différentes régions arides et semi arides du monde. Il est répandu en Australie ou l'on observe une grande diversité d'espèces et de sous-espèces (**Le houérou., 1992**).

La capacité de *l'Atriplex halimus L* à se développer dans des conditions environnementales difficiles a contribué à son utilisation traditionnelle comme source d'émissions de fourrage et de broutage pour le bétail dans ces régions (**Walker et al. 2014**).

### 3. Description botanique :

*Atriplex. halimus* (noms usuels : *guettaf*, arroche, pourpier de mer) est un arbuste de 1 à 3 m de haut, très rameux, formant des touffes pouvant atteindre 1 à 3 m de diamètre (**Al-turkis et al., 2000**). Les feuilles sont alternes, brièvement mais nettement pétiolées, plus ou moins charnues, luisantes, couvertes de poils vésiculeux blanchâtres (trichomes), ovales, entièrement

ou légèrement sinuées, de 0,5 à 1 cm de large sur 2 à 4 cm de long. Cette espèce est caractérisée par un polymorphisme foliaire important (**Ozenda, 1977 ; Dutuit, 1999**), concernant la dimension et la forme des feuilles (**Ben Ahmed et al., 1996**). Elles sont ovales, ovales rhomboïdales ou ovales triangulaires, parfois hastées plus ou moins atténuées entières ou un peu sinuées dentées lancéolées, toutes plus ou moins trinervées à la base, à nervure médiane seule un peu saillante en dessous (**Maire, 1962**).

Tandis que ces racines sont grosses, étalées obliques, puis s'enfoncent verticalement jusqu'à une profondeur variable avec le sol et l'âge de la plante (**Negre., 1961**). L'*A. halimus* fait partie des 10% d'Angiospermes qui développent des fleurs unisexuées monoïque (**Talamali et al., 2001**), (**Ozenda, 2004**). Les fleurs sont monoïques avec des fleurs mâles dépourvues de bractéoles, à calice de 3 à 5 lobes et à 3 à 5 étamines. Les fleurs femelles sont protégées par deux préfeuilles opposées. Chez cette espèce, un seul individu peut porter à la fois des fleurs unisexuées mâles, unisexuées femelles et bisexuées (**Talamali et al., 2001**) Cependant, les graines sont peu arrondies à ses extrémités, sa floraison a lieu de Mai à Septembre ; le mois d'Avril jusqu'à Novembre est la période de la fructification (**Marie, 1962**).

Les graines sont des akènes rougeâtres à noire de 1.5 à 2 mm de diamètre (**Maire, 1962**) contenu dans des valves fructifères coriaces, arrondies et lisses (**Quezel et Santa, 1962**).

Les plantes sont monoïques et portent des inflorescences en panicules d'épis, terminales, avec des fleurs mâles au sommet et des fleurs femelles à la base. La floraison - fructification se déroule de mai à décembre. Selon (**Talamali et al. 2003**), il existerait deux types d'architecture florale de base, l'une est constituée de fleurs mâles pentamères et l'autre de fleurs femelles munies d'un unique carpelle inséré entre deux bractées opposées.



**Figure 6:** Arbuste d'*Atriplex halimus* L (site IAP Es senia)



**Figure 7 :** Feuilles d'*Atriplex halimus* L. (Site IAP Es senia)



**Figure 8:** Feuilles d'*Atriplex halimus* L. (Site IAP Es senia)

#### 4. Présentation du genre *Atriplex* :

##### 4.1. Répartition des *Atriplex* dans le monde :

Le genre *Atriplex* (famille des Chénopodiacées) compte environ 420 espèces réparties dans les zones tempérées, méditerranéennes et subtropicales, entre 20 et 50° de latitude Nord et Sud (Le Houérou, 1992). *Atriplex halimus* est la plante autochtone la plus représentée sur le pourtour méditerranéen. L'espèce est spontanée à l'intérieur d'une aire relativement vaste englobant les pays du pourtour méditerranéen et du Moyen-Orient, depuis les Canaries jusqu'à l'Iran (Algérie, Maroc, Libye, Tunisie, Syrie, Jordanie, Egypte, Arabie Saoudite, Palestine, France, Espagne, Portugal, Italie, Grèce, Albanie, Malte). Vers le sud, l'espèce atteint le massif d'Ahaggar. En Algérie, *A. halimus* est spontané dans les étages

bioclimatiques semi-arides et arides ; la plus grande superficie se trouve entre les isohyètes 100 et 400 mm/an (Nedjimi, 2012).

**Tableau 2:** Nombre approximatif des espèces d'*Atriplex* dans diverses régions et pays arides et semi arides du monde (Bouchoukh, 2010).

| Pays ou régions | Nombre d'espèces et/ou sous-espèces | Pays ou régions   | Nombre d'espèces et/ou sous-espèces |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| États unis      | 110                                 | Baja Californie   | 25                                  |
| Australie       | 78                                  | (Mexique)         | 22                                  |
| Bassin méditer. | 50                                  | Afrique du nord   | 20                                  |
| Europe          | 40                                  | Texas             | 20                                  |
| URSS            | 40                                  | Afrique du sud    | 20                                  |
| Proche orient   | 36                                  | Iran              | 18                                  |
| Mexique         | 35                                  | Syrie             | 17                                  |
| Argentine       | 35                                  | Palestine /       | 17                                  |
| Californie      | 32                                  | Jordanie          | 16                                  |
| Chili           | 30                                  | Algérie / Tunisie | 20                                  |
|                 |                                     | Bolivie / Pérou   |                                     |

#### 4.2. Répartition des *Atriplex* dans l'Algérie :

En Algérie, l'*Atriplex* est spontané dans les étages bioclimatiques semi aride et arides, les plus grandes superficies correspondent aux zones dites steppiques (Tébessa, Batna, M'sila, Boussaâda, Biskra, Djelfa, Tiaret, Saida...). Le genre *Atriplex* se rencontre aussi sur le littoral et même au Sahara, particulièrement dans la région de Béchar où les nappes longent les dépressions d'Oued (Benrebaha., 1987). Les principales nappes naturelles d'*Atriplex* sont : *Atriplex halimus* L, *Atriplex portulocoides* L, qui sont utilisés comme fourrage par les troupeaux, surtout ovins et dromadaires. Ils couvrent une superficie de 1.000.000 ha. Parallèlement aux espèces autochtones, d'autres ont été introduites durant les années 80. Il s'agit surtout de l'*Atriplex canescens* L et *Atriplex nummularia* L pour leur double intérêt : lutte contre l'érosion et ressources fourragères (Berri. 2009).



Figure 9 : Répartition de l'*Atriplex halimus*.L en Algérie (www.iceland.is)

### 5. Systématique de l'espèce :

La classification de l'espèce *Atriplex halimus* L. dans le règne végétal est la suivante (Martinez et al., 2003).

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Embranchement</b>      | <i>Spermaphyte ou Magnoliopyta.</i>    |
| <b>Sous-embranchement</b> | <i>Angiospermes.</i>                   |
| <b>Classe</b>             | <i>Dicotylédones ou Magnoliopsida.</i> |
| <b>Sous classe</b>        | <i>Caryophyllidae.</i>                 |
| <b>Ordre</b>              | <i>Caryopyllales.</i>                  |
| <b>Famille</b>            | <i>Chénopodiacées</i>                  |
| <b>Genre</b>              | <i>Atriplex.</i>                       |
| <b>Espèce</b>             | <i>Atriplex halimus</i>                |

#### Nom vernaculaire

Nom commun Arroche ou pourpier de mer.

Nom arabe Guettaf.

## 6. Caractères écologiques:

L'*Atriplex* se trouve dans les étages bioclimatiques semi aride, aride, humide, subhumide, saharien, dans des conditions de pluviométrie à 50mm jusqu' au 1000mm, à températures de -15°C à +40°C, accepte des différents types de sol, compacte ou fragile, fertile ou pauvre, salé ou normal, d'altitude 0 jusqu'à 1000 m (**Francllet et Le Hourous, 1971**).

## 7. Les activités biologiques de la plante:

### 7.1. Activité hypoglycémiante :

Les phytothérapeutes d'Arabe indigène utilisent les feuilles pour traiter les maladies cardiaques, le diabète (décoction) et le rhumatisme (**Walker et al., 2014**). Au Sahara occidental, les cendres de l'*Atriplex halimus.L*, reprises par l'eau, sont utilisées dans le traitement de l'acidité gastrique, les graines sont ingérées comme vomitif (**Bellakhdar, 1997**). Son utilisation dans la médecine traditionnelle est largement connue pour ces propriétés hypoglycémiante et hypolipidémiante (**Yaniv et al., 1987 ; Mirsky et Nitsa, 2001**).

### 7.2. Activité anti inflammatoire :

*A. halimus* est utilisée pour soigner les inflammations des voies urinaires (cystites) et les lithiases urinaires (**Belouad, 2001; Emam, 2011**).

### 7.3. Activité antioxydants:

En effet les feuilles d'*A. halimus* sont utilisées, en décoction, contre les calculs rénaux (**Ghourri et al., 2013**). Grâce à leurs propriétés anti oxydantes, certains flavonoïdes ont un effet protecteur des tissus du foie contre le cancer (**Emam, 2011**).

### 7.4. Activité cicatrisante :

Utilisées Les feuilles d'*A. halimus* sont écrasées pour assécher les plaies On écrase les feuilles fraîches et on les applique sous forme de cataplasme sur les blessures et les plaies pour les guérir (**Chahma, 2006**).

**PARTIE**  
**EXPÉRIMENTALE**

# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

## 1 Objectif :

Ce travail a pour objectif l'étude de la toxicité aiguë et l'évaluation de l'activité cicatrisante d'extrait aqueux de la partie aérienne de *Atriplex halimus* chez le rat wistar.

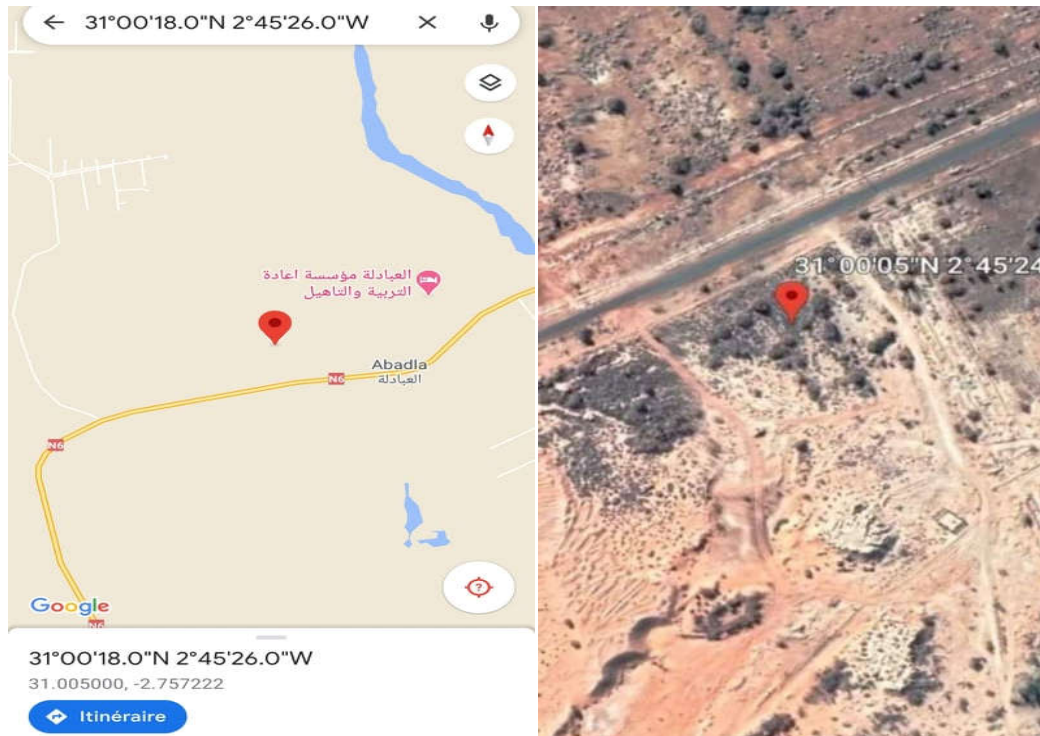
Les expérimentations entreprises dans ce mémoire se sont déroulées au niveau l'animalerie de l'université de Mostaganem ainsi que L'étude histologique a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie (LPAP Université de Mostaganem.

## 2. Matériel végétal :

Notre étude est portée sur la plante d'*Atriplex halimus*, récoltée durant le mois de mars 2020, dans la wilaya de (BECHAR) .Les parties aériennes d'*Atriplex halimus* ont été utilisées lors de la présente étude. Cette plante a été identifiée par Docteur Sakal Fatima Zohra de l'Université d'Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem. La plante a été séchée à température ambiante avant d'être broyée à l'aide d'un broyeur électrique puis tamisée avec un tamis de 0,75  $\mu\text{m}$ .



**Figure 10 :** Photographie de la plante utilisée *Atriplex halimus* (Benyechou et Elahouel., 2021)



**Figure 11** : Carte GPS de la zone de prélèvement de la plante *Atriplex halimus* L (Bachar, Abadla ,Algerie)

### 2.1. L'examen macroscopique de la plante (*Atriplex halimus* L.) :

Cet examen consiste à observer l'ensemble des critères de la plante : la morphologie, la couleur, la saveur.

### 2.2. Préparation de l'extrait aqueux :

L'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* a été préparé par la méthode traditionnelle" la décoction" de la manière suivante : Une pesé de 50 g de poudre de plante a été ajouté à 500 ml d'eau distillée , le mélange a été bouilli pendant 10 mn et refroidi pendant 15 mn puis l'extrait a été filtré par le papier filtre, lyophilisé et stocké à 4 °C .le rendement de cette extraction est de 20% .

### 3. Etude de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* :

Le test aigüe de l'extrait aqueux a été réalisé selon la méthode d'écrite par OECD . Pour mener cette étude de la toxicité aigüe, quatorze (14) rats wistar males de l'âge de 4 mois, ont été utilisés. Les animaux en provenance de l'Institut Pasteur d'Alger, une dose unique de 5g/kg a été administré aux rats par gavage ,l'eau distillée a été administrée au lot témoin . Après le gavage de l'extrait, les animaux sont replacés dans leurs cages métalliques où ils

pouvaient avoir accès aux granulés à nouveau. Ils ont été observés aussitôt puis toutes les 30 minutes, pendant huit heures, le premier jour et une fois par jour, durant 14 jours. Pendant cette période, les troubles symptomatiques (activité locomotrice, agitation, manque d'appétit, difficultés motrices et dyspnée) ont été notés.

**4. Récupération des organes et analyses hématologiques et biochimiques :**

A la fin d'expérimentation, les rats ont été anesthésiés par éther. Après le sacrifice, le sang a été prélevé dans des tubes EDTA pour les analyses hématologiques et héparines pour les analyses biochimiques, L'analyse hématologique a été réalisée à l'aide d'un système automatique hématologique (Sysmex KX-21N). L'analyse biochimique du sang a été réalisée après centrifugation à 3000 rotations par minute (rpm) pendant 10 min. Le sérum a été séparé et recueilli pour la réalisation des analyses. Les paramètres ont été déterminés à l'aide d'un automate biochimique (Roche Hitachi 902, Allemagne) avec le kit biochimique Spinreact (Espagne).

La dissection des animaux a été faite et les organes ont été prélevés, le foie, les reins, rincés avec de l'eau physiologique (NaCl à 0.9%) mis dans le formol 10% pour l'étude histologique.

**5. Evaluation de l'activité cicatrisante de l'extrait aqueux de l'*Atriplex halimus***

**5.1. Préparation de la crème :**

**Tableau 3 :** Ingrédients pour préparer crème Composition à 100%

| PHASES                    | INGREDIENTS          | QUANTITE |
|---------------------------|----------------------|----------|
| <b>La phase aqueuse :</b> | Eau distillée        | 51 ,6%   |
|                           | Gomme de xanthine    | 0.4%     |
| <b>La phase grasse</b>    | l'huile de tournesol | 39,4 %,  |
|                           | Cire émulsifiante    | 8%       |
| <b>CONSERVATEUR</b>       | 0.6%                 |          |

### 5.2.1. Mode opératoire :

- 1/ Transférez la phase A (huile de tournosol+ cire émulsifiante) dans un bol.
- 2/ Dans un autre bol, transférez la phase B (eau distillée + hydrolat).
- 3/ Faites chauffer séparément au bain-marie les deux phases à 75°C/80°C.
- 4/ Lorsque les deux phases A et B sont à la même température, sortez les bols du bain-marie puis versez lentement la phase B dans la phase A sans cesser d'agiter vigoureusement au mousser émulsionner ou au batteur mousser pendant environ 3 minutes. Le mélange blanchit et s'homogénéise (si le produit devient trop épais, finissez l'émulsification au mini-fouet).
- 6/ Sans cesser d'agiter, mettez le bol dans un fond d'eau froide afin d'accélérer le refroidissement et la prise de l'émulsion pendant encore 3 minutes environ.

7/ Ajouter le conservateur

8/ Pour finir, reprenez le fouet électrique et agitez encore pendant 2 minutes par de légers mouvements de haut en bas en sortant le mobile de la préparation et en le réentrant de façon répétitive ; ce qui va favoriser l'incorporation d'air et la formation de la mousse.

9/ Arrêtez l'agitation, puis transférez immédiatement la préparation dans votre pot sans attendre.

10/ Laissez reposer votre produit sans y toucher pendant 24 heures afin d'obtenir une belle texture mousse.

*Note : le pH de cette préparation est d'environ 5,5-6.*



**Figure 12** : Crème L'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* (Benyechou et Elahouel., 2021)

### 5.3. Matériel animal :

Le matériel animal était constitué de 20 rats albinos mâles de souche Wistar provenant de l'institut Pasteur d'Alger, L'élevage de ces animaux s'est déroulé au sein de l'animalerie d'Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem. Avant d'être utilisés, les animaux ont été laissés pour acclimatation pendant 7 jours.

Les animaux pesaient entre 270 et 300 g. Les rats étaient nourris avec un aliment standard. Ils avaient libre accès à l'eau et à l'aliment et étaient placés dans les conditions de température ambiante ( $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ ) avec une alternance diurne et nocturne normale.



**Figure 13:** Conditionnement des rats

La température de l'animalerie est entre  $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ . La litière utilisée est un substrat à base de sciures de bois. Cette litière est renouvelée aussi souvent que nécessaire de façon à ne pas être mouillée pour assurer le bon état hygiénique des animaux.

### 5.4. Alimentation :

La nourriture et l'eau sont fournies *ad libitum*. La nourriture est constituée de granulés d'origine commerciale, associés à des copeaux de pain sec. L'eau est placée dans un biberon muni d'un tube abreuvoir de longueur convenable.



**Figure 14 :** Aliment standard des rats

### 5.5. Le standard : Pommade MADECASSOL :

Le médicament MADECASSOL 1 % est une crème à visée protectrice et cicatrisante indiquée dans le traitement local d'appoint des ulcérations cutanée, plaies de la peau. MADECASSOL est composée de 1 g d'hydrocotyle (extrait sec reconstitué titré à 40% d'asiaticoside et 60% d'acides madécassique et asiatique) pour 100 g de crème.

Les autres composants sont : Palmitostéarate d'éthylène glycol (mono et diesters), propylène glycol, paraffine liquide, huile essentielle de lavande, huile essentielle de géranium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : propylène glycol, dérivés terpéniques.



**Figure 15 :** Pommade MADECASSOL

### 5.6. Création des plaies :

Avant de créer les plaies, les animaux ont été anesthésiés par inhalation d'éther diéthylique (Bhaskar A et al, 2012). Ensuite, la partie dorsale des animaux a été épilée à l'aide d'une tondeuse zéro. La partie épilée a ensuite été 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 et une plaie circulaire de 2 cm 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 A, 2011). La peau est ensuite désinfectée à l'aide d'alcool chirurgical 70° et d'une solution antiseptique à base de povidone iodée (Bétadine solution ND), appliquée avec des compresses.



Figure 16 : un rat anesthésié



Figure 17 : épilation de la partie dorsale des rats



**Figure 18:** Nettoyage de La partie épilée avec BETADINE



**Figure 19:** création de la plaie 2cm de diamètre

Vingt-quatre heures après leur création de la plaie, 1 g de crème de base ont été appliqués sur les plaies des animaux témoins, tandis que 1 g de crème contenant de l'extrait à 10% chez les animaux du second lot par un doux massage circulaire.

### 5.7. Répartition des animaux :

**Tableau 4 :** Répartition et traitement des plaies chez les rats

| Lots      | Traitement  | Nombre de rats |
|-----------|---|----------------|
| Témoin    | Témoin sans traitement  | 5 mâles        |
| Excipient | Excipient seul (placebo),<br>crème de la base sans extrait                | 5 mâles        |
| Standard  | Standard madecassol, 1g   | 5 mâles        |
| ATD1      | Crème avec extrait de plante<br><i>Atriplex halimus</i> dose a 10%<br>,1g | 5 mâles        |

### 5.8. Etude de l'activité cicatrisante de l'extrait :

L'effet de l'extrait sur la cicatrisation a été étudié sur les différentes phases de la cicatrisation : la phase inflammatoire, la phase de prolifération et d'épithélialisation, ainsi que sur son effet sur la contraction des plaies. Son effet sur le temps de fermeture des plaies a également été étudié, et la vitesse de contraction des plaies a été 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.

L'effet de l'extrait sur la phase inflammatoire a été étudié en suivant le temps d'apparition et de disparition des signes de l'inflammation : la rougeur, l'œdème et l'exsudat au niveau des plaies. Puis, sur la phase de proliférative, le temps d'apparition des bourgeons sur la surface des plaies traitées avec l'extrait ont été enregistrés et comparés avec celui du lot témoin. Pendant la phase d'épithélialisation, le temps d'apparition du nouveau tissu épithélial au niveau de la surface des plaies par rapport au témoin a été noté. Faisant suite à cette phase, la plaie se ferme et le temps de fermeture des plaies traitées avec l'extrait a été noté et comparé avec celui des plaies du lot témoin.

À la même heure, la surface des plaies a été mesurée par planimétrie directe. Pour ce faire, un papier millimétré 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 (**Balazs L., 2001**).

Et enfin, la vitesse de cicatrisation a été étudiée en calculant la vitesse de la contraction de la plaie par la formule ci-après:

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

L'évolution des lésions a été évaluée en utilisant comme paramètres : le temps d'épithélialisation, la présence d'exsudat, le type d'exsudat, l'érythème, le gonflement, l'ulcération et la formation de croûte (tableau 3).

**Tableau 5** : Paramètres d'évaluation de l'érythème et de l'exsudat

| Score | Erythème                  | Exsudât              |
|-------|---------------------------|----------------------|
| 0     | Absence totale de rougeur | Aucun exsudat        |
| 1     | Légère rougeur            | Juste visible        |
| 2     | Rouge clair               | Facilement visible   |
| 3     | Rouge sombre par endroits | Quantité consistante |
| 4     | Rouge sombre, très large  | Large quantité       |

## 6. Récupération des organes :

A la fin d'expérimentation, les rats ont été anesthésiés par éther. Après le sacrifice et la dissection des animaux, les organes ont été prélevés, le foie, les reins, rincés avec de l'eau physiologique (NaCl à 0.9%). Après on mis les organes dans le formol 10% pour l'étude histologique.

**Figure 20** : La dissection des rats

## 7. Etude histologique :

L'étude histologique a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie (LPAP). Université de Mostaganem.

### 1.1 Déshydratation :

-1 bac d'éthanol 75 % durant 30min.

-1 bac d'éthanol 95 % durant 30min

-1 bac d'éthanol 95 % durant 30min

-1 bac d'éthanol 100 % durant 30min

-1 bac d'éthanol 100 % durant 1 heure

### **1.2. 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

### **1.3. Imprégnation :**

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

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

## **2. Inclusion (enrobage)**

## **3. Microtomie**

Celles-ci s'effectuent à l'aide d'un microtome.

## **4. Déparaffinage :**

La première étape de tout 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

## **5. Réhydratation :**

Consiste à 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

**6. Coloration :**

-1 bac d'hémato xylène d'Harris durant 10 min

-1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage 5 min

-1 bac (1% acide éthanol) , juste pour deux trempage

-1 bac d'eau mélangé au carbonate de lithium (1% dans un bac d'eau), juste pour un trempage 2 à 3 fois.

-1 bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage juste pour un trempage 2 à 3 fois

- 1 bac d'Eosine (1% d'éosine dans d'éthanol à 96%) durant 5 min.

-1 bac d'éthanol à 70% (2 à 3 trempage)

-1 bac d'éthanol à 100% durant 10 min

-1 bac d'éthanol à 100 durant 10 min

-1 bac de toluène / xylène 1 durant 10 min

-1 bac de toluène / xylène 2 durant 10 min

En laissant les lames dans le bac pour le montage

**7. Montage :**

Une goutte d'une solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. La lamelle est adhérente et la préparation est prête pour l'observation microscopique.

**8. Lecture microscopique :**

La lecture est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée.

## 9. Résultats attendus :

L'hématoxyline colore les noyaux des cellules en violet ainsi que tous les composés cellulaires basophiles. L'éosine colore en rose les cytoplasmes ainsi que tous les composés cellulaires acidophiles (Howard D.W., Smith C.S., June 1983). Noyaux cellulaires bleu foncé et le violet et le cytoplasme, substances intracellulaires rose à rouge.

### I.8. Analyse statistique :

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type. Ils sont traités par le logiciel XTSAT. Ils sont soumis à une analyse de la variance ANOVA à un facteur suivi du test de DUNETT.

La valeur trouvée peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur  $p$  tel que :

- $p > 0,05$  = la différence n'est pas significative
- $0,05 > p > 0,01$  = la différence est significative\*
- $0,05 > p > 0,001$  = la différence est hautement significative\*\*
- $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative\*\*\*

# RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

**1. Résultat de l'examen macroscopique de la plante *Atriplex halimus L.***

*L'Atriplex halimus L* est une espèce pérenne ligneuse des zones steppiques et littorale atteignant 2m de hauteur, mais se présentant le plus souvent sous forme d'un buisson de 40 à 100 cm de haut pour une circonférence comprise entre 10 et 30 cm et pouvant aller parfois jusqu'à 70 cm. Tableau 6 présente les différentes caractéristiques morphologiques du feuille d'*Atriplex halimus*.

**Tableau 6 :** Caractéristiques morphologiques des feuilles d'*Atriplex halimus*.

| Paramètres               | Observations           |
|--------------------------|------------------------|
| Couleur                  | Verte grisâtre         |
| Odeur                    | Inodore                |
| Gout                     | salé                   |
| Formule                  | Simple                 |
| Forme                    | Ovale                  |
| Taille                   | 1.5±0.005×0.96±0.03 mm |
| Apex                     | échancré               |
| Marge                    | entière                |
| Texture                  | lisse                  |
| Venation                 | Réticulo               |
| Base                     | de cuneate             |
| Disposition des feuilles | alterne                |

**2. Etude de la toxicité aiguë d'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus***

L'administration orale de l'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus* à la dose de 5000 mg/kg aux rats n'induit aucun signe de toxicité aiguë au cours de 48h d'observation. Les observations n'ont révélé aucun signe d'asthénie, de somnolence, d'anorexie, de diarrhée ou de réduction de la mobilité durant la période expérimentale (14 jours). La dose létale 50 (DL50) est donc supposée être supérieure à la dose testée.

Bien que les plantes médicinales ont de nombreuses activités biologiques, on connaît très peu le potentiel toxique de ces substances bioactives (Rosidah et al.,2009). *L'Atriplex halimus* est une plante largement répandue dans la majeure partie des pays méditerranéens. Elle est utilisée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle pour ses nombreux effets thérapeutiques (susplugas et al.,1980).

**2.1. Analyses biochimiques et hématologiques :**

L'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus* n'a entraîné aucun changement dans le taux de la glycémie, dans le lot traité à la dose 5 g/Kg en comparaison avec le lot témoin (Tableau 7).

Concernant le bilan hépatique (TGO, TGP, PA), aucune différence n'a été observée à l'exception de l'enzyme TGO qui a diminué dans le groupe de rats qui a reçu l'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus* en comparaison avec le lot témoin (Tableau 7).

Une augmentation a été observée pour CREAT chez les rats du groupe qui a reçu l'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus* 5g/Kg. Cependant une petite diminution a été observée pour le taux de UREE dans le groupe traités par rapport le groupe témoin.

**Tableau 7 :** Paramètres biochimiques des rats traité et non traités par les extraits des feuilles de *l'Atriplex halimus*

| Analyses biochimiques | Rat témoin | Rat traité |
|-----------------------|------------|------------|
| GLYCEMIE g/l          | 1,28       | 1,22       |
| TGO UI                | 116        | 109        |
| TGP UI                | 54         | 57         |
| PA UI                 | 348        | 351        |
| UREE g/l              | 0,54       | 0,51       |
| CREAT mg/l            | 5,38       | 6,61       |

L'administration orale de l'extrait aqueux de *l'Atriplex halimus* de la dose unique de 5g/kg n'a pas entraîné de changement significatif dans le bilan hématologique (WBC,RBC,HGB) dans les groupes de rats traités aux différentes doses par rapport au témoin pendant 14 jours (Tableau 8).

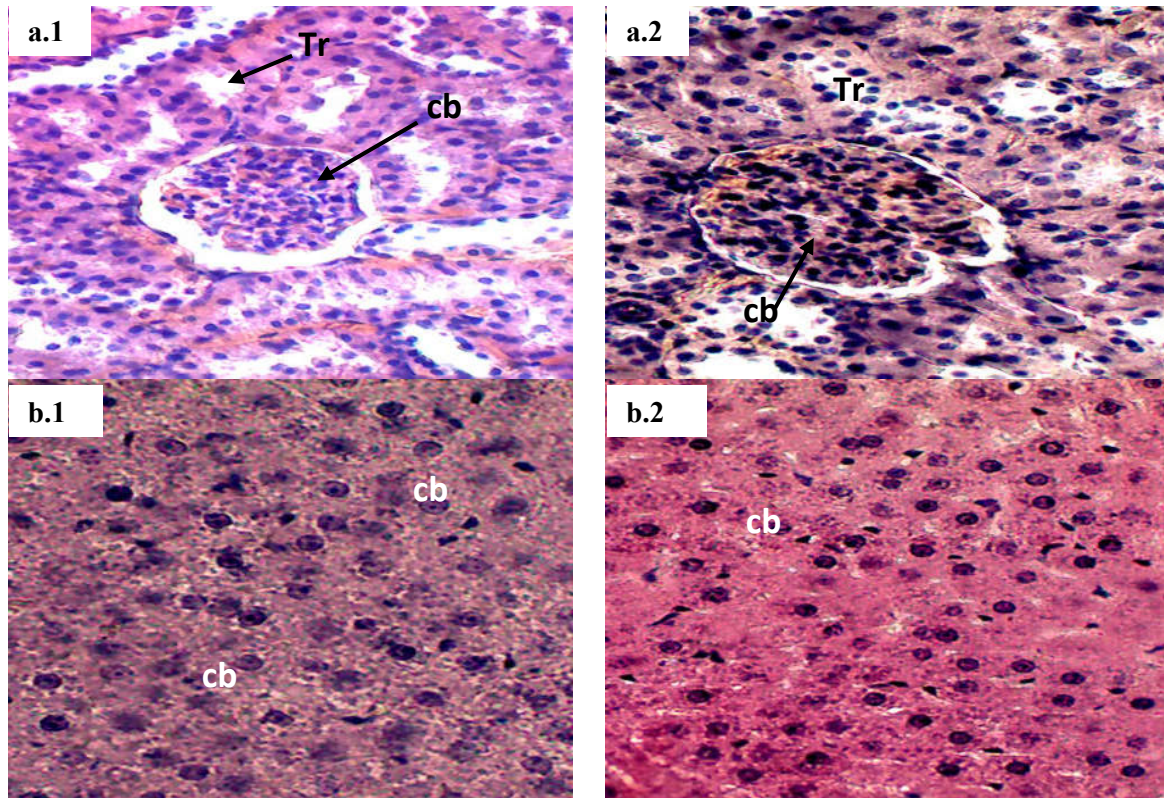
L'analyse de la fonction du foie et du rein est donc très importante dans l'évaluation de la toxicité des médicaments et des extraits végétaux car ils sont nécessaires à la survie d'un organisme (Wolf et al., 1972). Ainsi des analyses hématologiques et biochimiques ont été effectuées pour évaluer les éventuelles altérations des fonctions hépatiques et rénales provoquées par le gavage les extraits.

**Tableau 8 :** Paramètres hématologiques des rats traités et non traités par l'extrait des feuilles de *Atriplex halimus*

| Analyses hématologiques         | Rat témoin | Rat traité |
|---------------------------------|------------|------------|
| <b>FNS</b>                      |            |            |
| <b>WBC</b> x10 <sup>9</sup> /L  | 9,1        | 7,2        |
| LYM%                            | 60,4       | 71,5       |
| MID%                            | 8,4        | 5,5        |
| NEUT%                           | 31,2       | 23         |
| LYM x10 <sup>9</sup> /L         | 5,5        | 5,1        |
| MID x10 <sup>9</sup> /L         | 0,8        | 0,4        |
| NEUT x10 <sup>9</sup> /L        | 2,8        | 1,7        |
| <b>RBC</b> x10 <sup>12</sup> /L | 6,83       | 6,67       |
| <b>HGB</b> g/dl                 | 14,2       | 14,7       |
| HCT %                           | 37,5       | 37,6       |
| MCV Fl                          | 55         | 56,5       |
| MCH Pg                          | 20,7       | 22         |
| MCHC g/dl                       | 37,8       | 39         |
| RDW-SD Fl                       | 26         | 27,9       |
| RDW-CV %                        | 12,7       | 13,3       |

## 2.2. Examen histopathologique des organes :

La comparaison des organes : foie et rein des rats traités à la dose 5 g/Kg avec ceux des témoins sain montre une architecture hépatique et rénale conservée, sans signe de cytolysse inhérente à une éventuelle toxicité, pas de lésions organique ni de fibrose au niveau rénal ou hépatique (Figure 21).



**Figure 21** : Histologie du rein de rat témoin (a.1 : GX10) et de rat traité d'extrait aqueux de *Atriplex halimus* à la dose 5g/Kg (a.2 : GX10), foie rats témoin (b.1 : GX10) ; foie de rat traité d'extrait aqueux de *Atriplex halimus* à la dose 5g/Kg (b.2 : GX10) tr : tube rénal; cb : chambre ou espace de bowman ; cb : Hépatocyte binucléé.

### 3. Etude de l'activité cicatrisante d'*Atriplex halimus* :

L'activité cicatrisante est exprimée en fonction de pourcentage de contraction de la plaie dans la figure 22. Nos résultats montrent que la crème issue des feuilles d'*Atriplex halimus L* accélère le processus de cicatrisation en comparaison avec les témoins ; en effet nous remarquons que les pourcentages de contraction de plaies des différents lots des rats (témoins, MADECASSOL, Excipient et pommade *Atriplex halimus L*) indique une élévation chaque jour. Cependant la pommade d'*Atriplex halimus L* montre un pourcentage de contraction de la plaie le plus élevé.

L'application de l'extrait sous forme de crème, une fois par jour, accélère la fermeture des plaies par rapport au témoin, crème de base (excipient), MADECASSOL.

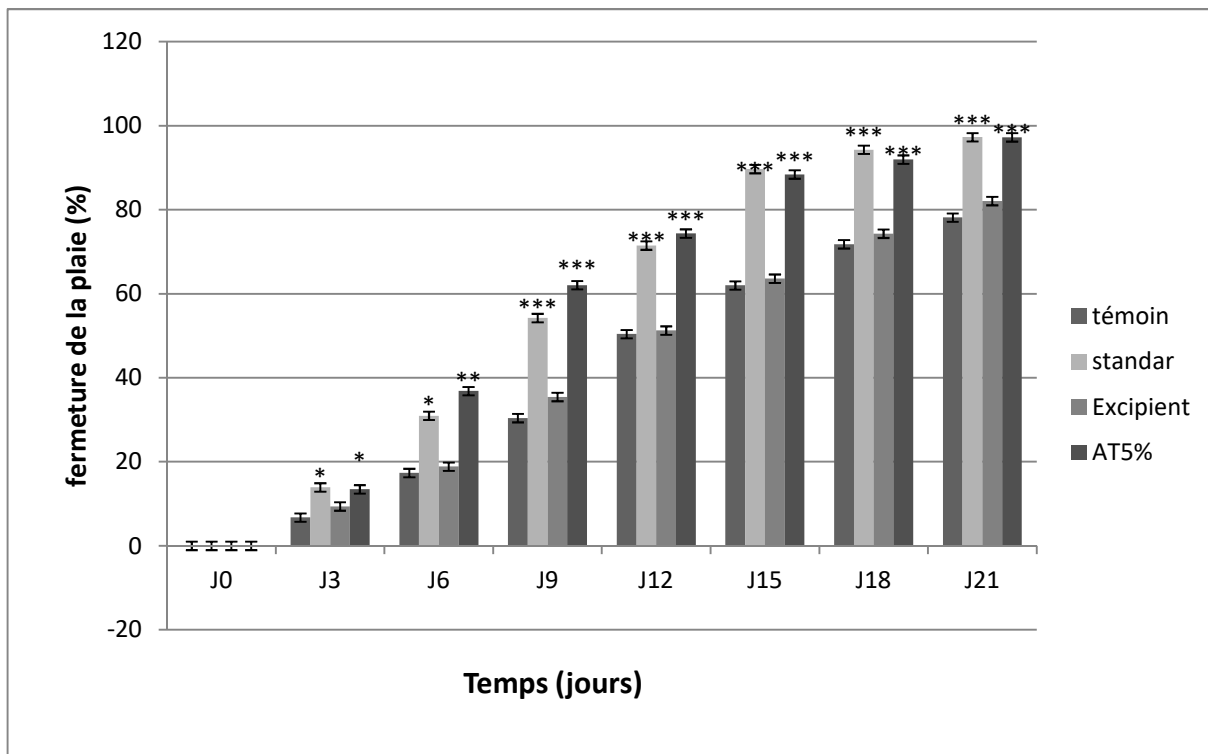
Les paramètres morphologiques des surfaces des plaies ont été utilisés pour évaluer l'effet cicatrisant de crème issue des feuilles de la plante étudiée. A travers les données obtenues, on constate une réduction des surfaces moyennes des plaies dans les quatres lots mais de façon

inégaie (Figure 22). Les résultats de notre étude montrent qu'aucune modification significative ( $p > 0,05$ ) de la surface des plaies n'est observée durant les trois premiers jours d'incision. Cependant, une réduction importante et significative ( $p < 0,05$ ) de la moyenne des surfaces des plaies traitées par le produit de référence (madecassol) comparé aux autres traitements est observée à partir du 6ème jour (Figure 22) Ceci peut être expliqué par le début de la phase tissulaire durant laquelle s'effectuent l'angiogénèse et la migration des fibroblastes dont une partie se différencie en myofibroblastes responsable de la contraction de la plaie (**Misery, 2011**)

L'activité cicatrisante de la crème à base de feuilles d'*Atriplex halimus L* est plus visible à partir du 8ème jour ( $P < 0,05$ ). En effet, la valeur notée est supérieure à celle des plaies traitées par le produit de référence.

A l'issue du 15ème 18ème 21ème jour (J15, J18, J21), le lot traité par crème à base de feuilles d'*Atriplex halimus L* montre une contraction presque totale des plaies. Cette contraction est significativement meilleure que celle du lot témoin.

Le paramètre contraction des plaies demeure une bonne indication pour déceler d'éventuels extraits potentiellement actifs. La contraction de la plaie indique le taux de la zone cicatrisée pendant le processus de cicatrisation, et un taux important de contraction de la plaie indique une meilleure efficacité du traitement (**Krishnappa et al., 2016**).



**Figure 22** : effet de crème à base d'extrait de feuilles d'*Atriplex halimus* sur la cicatrisation en comparaison avec le témoin chez le rat ( $p > 0,05$ ) la différence n'est pas significative, ( $p < 0,01$ ) la différence est significative, ( $p > 0,01$ ) la différence est hautement significative,  $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative

### 3.1. Evaluation de l'aspect macroscopique :

#### 3.1.1. Période de l'érythème :

D'une façon général l'analyse de tableaux montre toutes les plaies présentent des signes l'inflammation l'érythème a diminué significativement ( $P < 0,05$ ) chez les rats traitée par la crème à base de l'extrait de la plante et les rats traité par MADECASSOL par à rapport au lot témoin au, Au 9e jour et au 12e jour, il a été observé une diminution significative de l'érythème ( $P < 0.0001$ ).

La berge des plaies du lot témoin présente encore l'érythème que l'application de l'extrait de la crème à base de la plante et la MADECASSOL réduisent les signes l'érythème chez le lot traité : la rougeur est très faibles par rapport au témoin et disparaissent au 6ème jour chez le lot traité avec MADECASSOL et la crème à base de la plante, cette rougeur ne disparaît qu'au 9ème jour chez le lot témoin et le lot excipient.

**3.1.2. Période de l'exsudat :**

On note une absence de l'exsudat chez les 04 lots durant les 21 jours et aucune signification chez les 04 lots durant les 21 jours.

**3.1.3. Période de l'apparition des bourgeons :**

Nous avons observé l'apparition des bourgeons dans 6<sup>e</sup> jours jusqu'à 15<sup>e</sup> jours durant l'application de MADECASSOL et la crème de base et aussi on remarque l'apparition des bourgeons dans les plaies non traitées, diminue avec le temps.

**3.1.4. Période d'épithélialisation :**

D'après nos résultats, la période d'épithélialisation a été de 3<sup>ème</sup> jours au 9<sup>ème</sup> jours et diminuée progressivement du 12<sup>ème</sup> jours jusqu'à 21<sup>ème</sup> jours pour les 04 lots.

**3.1.5. Période de formations des croûtes :**

Nous observons que la croûte chez les rats traités par la crème à base de feuilles de *Atriplex halimus* et MADECASSOL apparaît dans le 3<sup>ème</sup> jour et persiste jusqu'à le 6<sup>ème</sup> jour pour les rats traités par l'Excipient et le témoin l'apparition de la croûte est au 4<sup>ème</sup> jour et persiste jusqu'à 12<sup>ème</sup> jour.

**Tableau 9 :** L'évolution des paramètres de cicatrisation chez les rats de quatre lots (témoin , excipient ,MADECASSOL, *Atriplex* dose 5%) en fonction du temps ( jours).

| Erythème        | Extraits             | J0          | J3          | J6          | J9            | J12            | J15           | J18           | J21         |
|-----------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------|
|                 | <b>Témoin</b>        | 3.6±<br>0.5 | 3±0         | 3±0         | 3±0           | 2.8±0<br>.4    | 2.6±0.<br>5   | 2.4±0<br>5    | 2.2±        |
|                 | <b>Excipient</b>     | 3.8±<br>0.4 | 2.8±<br>0.4 | 2.4±0.<br>5 | 2±0.7         | 1.8±0<br>.4    | 1.4±0.<br>5   | 1.4±0.<br>5   | 1.2±0.<br>4 |
|                 | <b>Madicassol</b>    | 3±0         | 2±0*<br>**  | 1.6±0.<br>5 | 1.2±0<br>4*** | 1.2±0<br>4***  | 1.2±0<br>4*** | 1.2±0<br>4*** | 1±0         |
|                 | <b>ATdose<br/>5%</b> | 3.6±<br>0.5 | 2±0*<br>**  | 1±0**<br>*  | 1±0**<br>*    | 0.4±0<br>.5*** | 0.4±0.<br>5** | 0.4±0.<br>5** | 0±0**<br>*  |
| <b>Exsu-dat</b> | <b>Témoin</b>        | 0.8±<br>0.4 | 0.8±<br>0.4 | 0±0         | 0±0           | 0±0            | 0±0           | 0±0           | 0±0         |
|                 | <b>Excipient</b>     | 0.2±<br>0.4 | 0.2±<br>0.4 | 0±0         | 0±0           | 0±0            | 0±0           | 0±0           | 0±0         |

|   |                       |             |                |                |                |                |              |               |                |
|---|-----------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|----------------|
|   | <b>Madecassol</b>     | 0±0*        | 0±0*           | 0±0            | 0±0            | 0±0            | 0±0          | 0±0           | 0±0            |
|   | <i>AT dose</i><br>5%  | 0.8±<br>0.4 | 0.4±0<br>.8    | 1.8±1<br>.2**  | 1.6±1<br>.4    | 0±0            | 0±0          | 0±0           | 0±0            |
| <b>L'apparition<br/>des<br/>bourgeons</b> | <b>Témoin</b>         | 0±0         | 1±0            | 1.4±0<br>.5    | 2±0            | 1±0            | 1±0          | 1.6±0.<br>5   | 1±0            |
|   | <b>Excipient</b>      | 0±0         | 1±0            | 1.6±0<br>.5    | 2±0            | 1.8±0<br>.4*** | 1±0          | 0.8±0.<br>4   | 0.8±0.<br>4    |
|   | <b>Madecassol</b>     | 0±0         | 1±0            | 2±0            | 2.4±0<br>.5    | 3±0*<br>**     | 3±0**<br>*   | 1.6±0.<br>5   | 0.4±0.<br>5*   |
|   | <b>AT DOSE<br/>5%</b> | 0±0         | 0±0*<br>**     | 0±0**          | 0.8±0<br>.7    | 0.8±0<br>.7*   | 0.8±0.<br>7* | 1.6±0.<br>5** | 0.6±0.<br>5*** |
| <b>Phase<br/>d'épithélial<br/>isation</b> | <b>Témoin</b>         | 0±0         | 1±0            | 1±0            | 1.2±0.<br>4    | 1.8±0.<br>4    | 1.6±0.<br>5  | 1±0           | 1±0            |
|   | <b>Excipient</b>      | 0±0         | 1±0            | 1.6±0.<br>5    | 1.6±0<br>.5    | 2±0            | 1.2±0.4      | 0.8±0.4       | 0.8±0.4        |
|   | <b>Madecassol</b>     | 0±0         | 1±0            | 2±0*<br>**     | 2.4±0.<br>5*   | 3±0*           | 2.4±0.5      | 1.6±0.5       | 0.4±0.5        |
|   | <i>AT dose</i><br>5%  | 0±0         | 3±0*<br>**     | 3±0*<br>*      | 1±0*           | 1±0**<br>*     | 1±0          | 1±0           | 0±0***         |
| <b>Formation<br/>de croûtes</b>           | <b>Témoin</b>         | 0±0         | 0.4±0<br>.5    | 1±0            | 1.2±0.<br>4    | 1.6±0.<br>5    | 1.4±0.5      | 1±0           | 1±0            |
|   | <b>Excipient</b>      | 0±0         | 1±0            | 1.6±0.<br>5    | 2.2±0.<br>8*   | 1.6±0.<br>5    | 1.2±0.4      | 0.8±0.4       | 0.6±0.5        |
|   | <b>Madecassol</b>     | 0±0         | 1.4±0<br>.5    | 2.4±0.<br>5*** | 3.4±0.<br>5*** | 2.4±0.<br>5    | 1.4±0.5      | 0.4±0.5       | 0±0***         |
|   | <i>AT dose 5%</i>     | 0±0         | 3.8±0<br>.4*** | 4±0**<br>*     | 3.2±           | 0.6±0.<br>8    | 0.6±0.8      | 0.4±0.5<br>*  | 0±0***         |

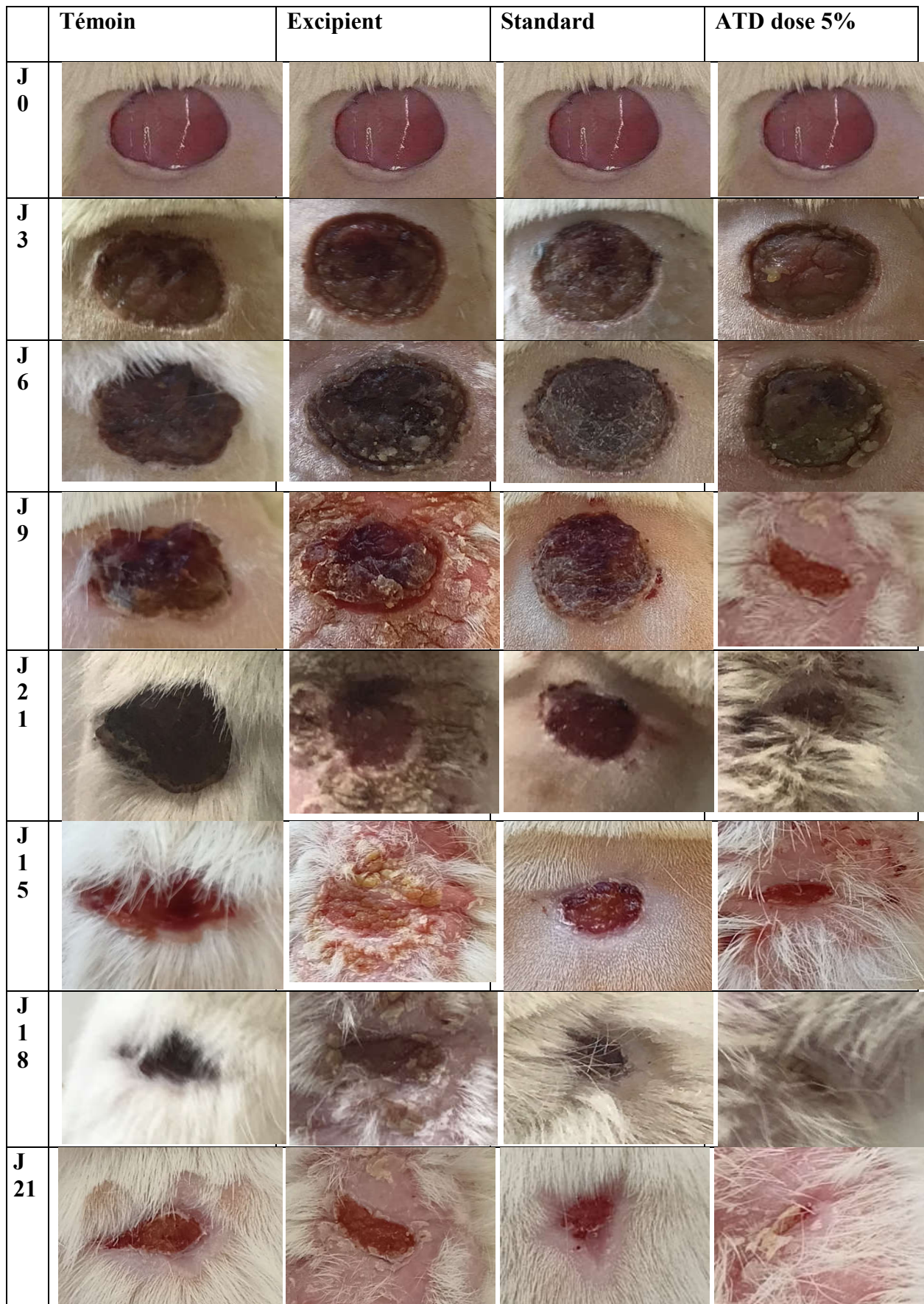
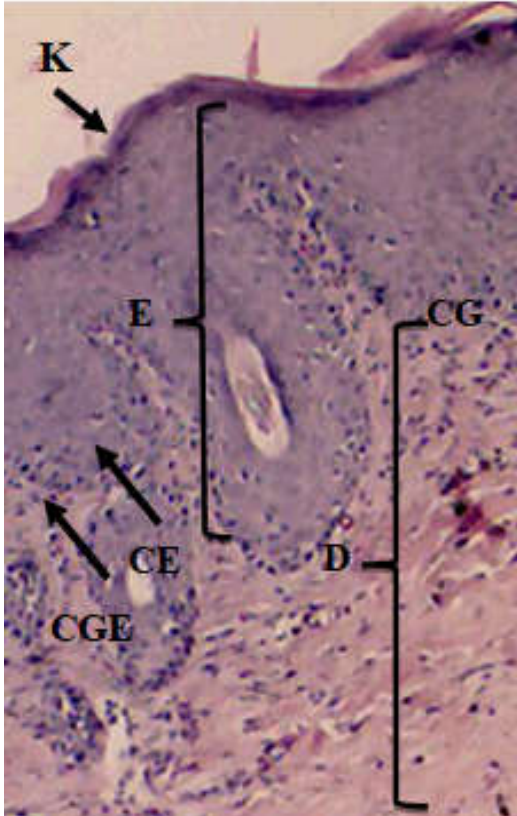
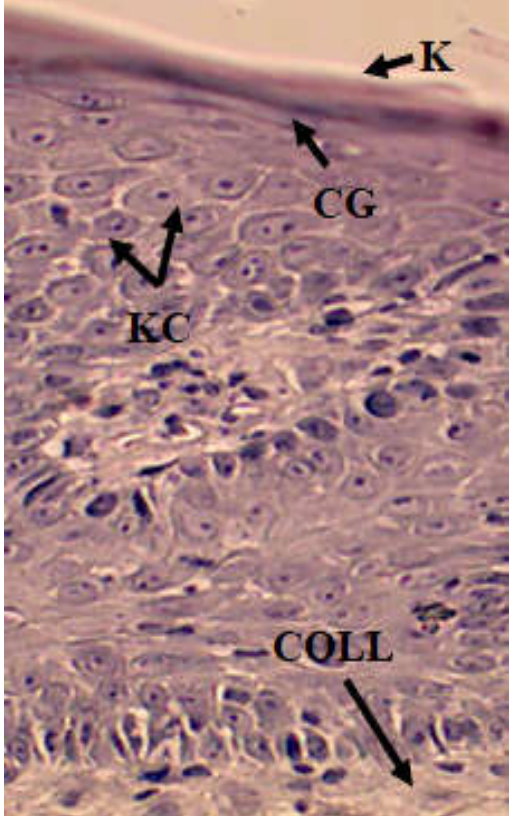
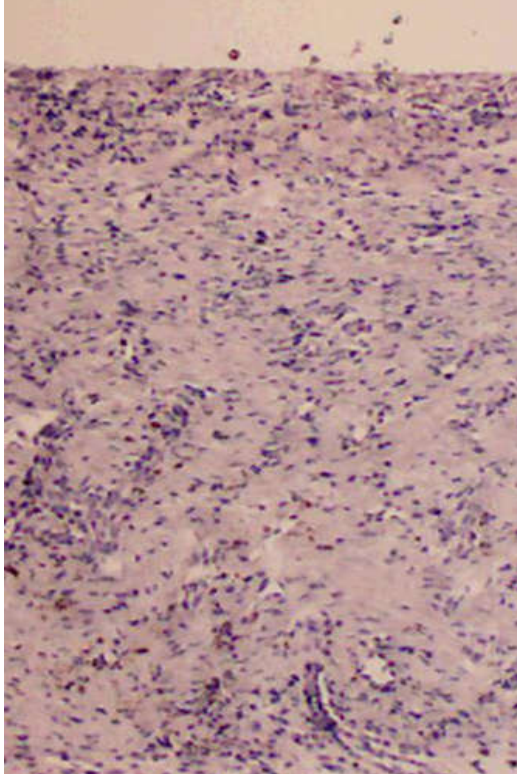
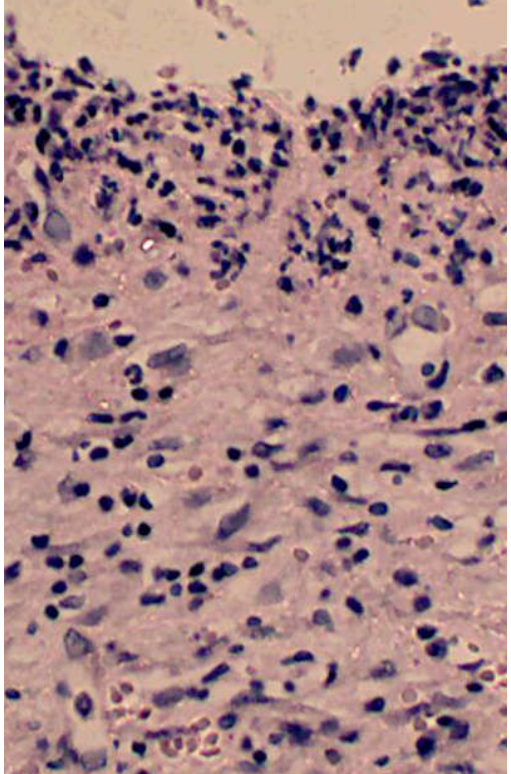


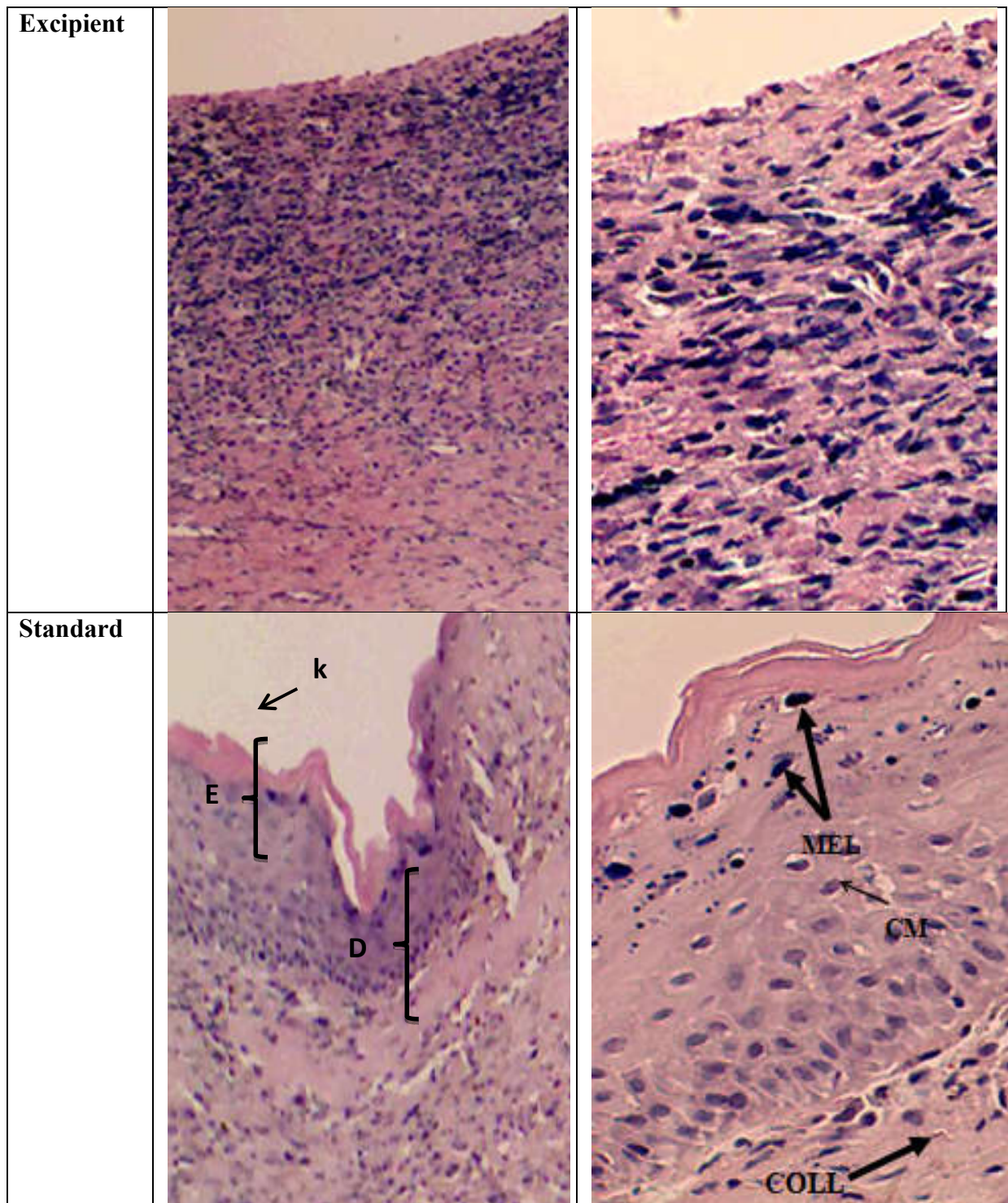
Figure 23 : .chronologie de contraction des plaies après traitement (a)  
Témoin, (st) Madecassol

### 4. Analyse histologiques :

L'études histologiques du tissu obtenu à partir de groupe traité a montré une présence de collagène, les différentes couches de la peau , plus fibroblastes, C'était plus ou moins égal aux animaux du groupe standards qui ont été traités avec Madecassol par contre on observe une absence des différentes couches de la peau chez les deux groupe des animaux témoin et Excipient.

A l'examen histologique, on constate que la quantité des fibroblastes au sein des plaies des deux lots traités avec *Atriplex halimus* et MADECASSOL est sensiblement plus abondante par rapport aux deux autres lots. Ceci signifie que la plante favorise la fibroplasie. Cette augmentation des fibroblastes producteurs de collagène favoriserait une cicatrice de bonne qualité.

|               | X 10  | X 40   |
|---------------|---|--|
| AT dose<br>5% |   |   |
| Témoin        |  |  |



**Figure 24** : Photographie microscopiques de la coloration hématoxyline éosine des tissus de rats : X10 et X40 montre l'effet cicatrisant de la crème ATRIPLUS chez le groupe Atriplex 5% comparé au témoin négatif et excipient et le standard «MADECASSOL ».

K: Kératine ; E: Epiderme ; D: Derme ; CG: Couche granuleuse CE: Couche épineuse ; CGE: Couche germinative ; CL: Cellule de Langerhans. MEL: Mélanocytes ;CM: Cellule de merkel ; COLL: Collagène. Absence des différentes couches de la peau chez les témoins non traités.

### 5. Discussion :

Plusieurs médicaments pour stimuler le processus de cicatrisation des plaies tirent leur origine des plantes (**Habbu et al. 2017**)

Dans une étude présentant une revue bibliographique détaillée sur les cicatrisants naturels, ont investigué les différents phyto-constituants, les formulations de plusieurs plantes, ainsi que les différents produits nutraceutiques responsables de l'activité de cicatrisation (**Marume et al., 2017**). Ils ont décrit 81 plantes qui ont été étudiées par différents auteurs. Toutefois, d'autres plantes, utilisées dans notre médecine populaire avec bonne réputation dans le processus de cicatrisation, comme *Atriplex halimus L*, devaient être étudiées dans ce domaine de recherche.

Selon (**Bahramsoltani et al., 2014**), les produits naturels cicatrisants peuvent agir par un des mécanismes suivants : effet antioxydant antimicrobien, anti-inflammatoire, ou stimulation de la synthèse du collagène. Ce stade, on pourrait postuler que l'activité cicatrisante de la crème à base de feuille *Atriplex halimus* pourrait être associée en partie à son pouvoir antioxydant, antibactérien et anti-inflammatoire. Il serait utile de procéder à une évaluation plus complète d'*Atriplex halimus*, notamment, sur son effet sur la production de collagène.

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

L'extrait des feuilles de *Atriplex halimus L* est riche en tanins (**Belhadj Tahar.S et al., 2015**) et flavonoïdes, (**Bouchoucha et Ouazeta., 2018**) Ce qui explique leur efficacité contre l'œdème. Les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui leurs permet de moduler le fonctionnement du système immunitaire (**Chen et al., 2017**). Ils sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (**Mesa et al., 2017**).

La cicatrisation des plaies est un processus par lequel les tissus endommagés sont restaurés aussi étroitement que possible à son état normal et blessure la contraction est le processus de rétrécissement de la surface de la blessure. Cela dépend principalement de la capacité de réparation du tissu, type et étendue des dommages et de l'état de santé général des tissus. Le tissu de granulation de la plaie est principalement composé de fibroblastes, de collagène, œdème et petits nouveaux vaisseaux sanguins. Les cellules mésenchymateuses indifférenciées du les marges de la plaie se modulent en fibroblaste, qui commence à migrer dans l' espace de la plaie avec les brins de fibrine. Le collagène composé d'acide aminé (hydroxyproline) est le

principal composant de tissu extracellulaire, qui donne force et Support. La décomposition du collagène libère gratuitement l'hydroxyproline et ses peptides ; la mesure de l'hydroxyproline pourrait être utilisée comme indice de renouvellement du collagène. Sur la base des données présentées, on peut conclure que la pommade préparée à base de plante *Atriplex halimus L* favorise la cicatrisation. Il peut donc être suggéré pour traiter divers types de plaies chez l'homme. D'autres études avec identifications des biomolécules sont nécessaires pour comprendre le mécanisme complet d'activité cicatrisante de cette plante.

# CONCLUSION

La médecine traditionnelle est basée essentiellement sur l'utilisation des plantes médicinales qui occupent une place importante dans cette approche. Jusqu'à Aujourd'hui, les plantes médicinales sont utilisées dans la médecine. La médecine moderne a pour objectif de développer les médicaments, parfois ces médicaments sont de base des plantes médicinales.

*L'Atriplex halimus* L ou pourpier de mer est une espèce végétale de la famille de Chénopodiacée, elle sert de fourrage pour les animaux et elle présente des propriétés pharmacologiques pour son utilisation en médecine traditionnelle

Au terme de cette étude, nous avons tenté de contribuer à améliorer la médecine traditionnelle en utilisant la plante *Atriplex halimus* L. afin de parvenir à une préparation thérapeutique accessible et efficace dans le traitement de plaies.

L'administration par voie orale d'extraits aqueux de feuilles d'*Atriplex halimus* L. n'a pas montré de toxicité aiguë chez les rats à la dose 5g/kg.

Le processus de la cicatrisation est un phénomène biologique qui est automatiquement et immédiatement mis en œuvre par l'organisme dès qu'il y a un dommage physique de quelque tissu que ce soit à l'exception des cellules nerveuses. Il existe de nombreux produits cicatrisants dont l'efficacité est largement reconnue mais il ya parfois des échecs thérapeutiques.

Nous avons essayé d'évaluer les propriétés cicatrisantes d'une plante *Atriplex halimus* L. sur des plaies d'excision chez le rat. L'étude a porté sur quatre lots de cinq rats chacun, le premier est traité avec pommade a base de l'extrait aqueux des feuilles de plante avec une application ,le second est traité avec MADECASSOL, le troisième lot recevra une application quotidienne de pommade de base sans extrait et le quatrième ne recevra aucun traitement et servira de témoin , L'évaluation des plaies est faite par une étude planimétrique, les mensurations sont effectuées tous les deux jours pendant vingt-un jours La plante a montré une action positive sur la cicatrisation avec une contraction plus importante qui s'accélère a partir se sixième jour.

A l'examen histologique, on constate que la quantité des fibroblastes au sein des plaies des deux lots traités MADECASSOL et *Atriplex halimus* est sensiblement plus abondante par rapport aux deux autres lots. Ceci signifie que la plante favorise la fibroplasie. Cette augmentation des fibroblastes producteurs de collagène favoriserait une cicatrice de bonne qualité.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont intéressants, mais des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires

de ces effets. Ces études doivent être aussi orientées vers la détermination des composés actifs dans les extraits *d'Atriplex halimus* et l'évaluation de leurs effets sur les signalisations impliqués dans les processus de cicatrisation.

## Références bibliographique

- **Adouane Selma, (2015).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès. Université Mohamed Khider – Biskra 315.164-172.
- **Aguerre, H. (2004)** Les lambeaux cutanés axiaux chez le chien et le chat : étude bibliographique et clinique retrospective. Thèse de médecine vétérinaire. Toulouse, France. 158p.
- **Aguerre, H. (2004).** Les lambeaux cutanés axiaux chez le chien et le chat étude bibliographique et clinique retrospective. Th: Med. Vet: Toulouse TOU 3, 404, 158p
- **Anonyme 01 (2005).** Les grandes fonctions de la peau. *Ann Dermatol Venereol*, 132:849-68.
- **Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014).** Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13.
- **Atsamo, A.D., Nguelefack, T.B., Datté, J.Y. & Kamanyi, A. (2011).** Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 697–702.
- **Attama A, Uzor PF, Nnadi CO, et al (2011).** Evaluation of the wound healing activity of gel formulations of leaf extract of *Aspila africana* Fam. (Compositae). *J Chemical Pharm Res* 3:718–24
- **Aumailley, M., and Rousselle, P. (1999).** *Laminins of the dermo-epidermal junction. Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 18, 19-28.
- **B. Nedjimi1, B. Guit1, M. Toumi2, B. Beladel1, A. Akam1, Y. Daoud3 AL-TURKIS T.A., oMER S., GHAFoor A. (2000)** : “A synopsis of the genus *Atriplex* L. (Chenopodiaceae) in Saudi Arabia” , *Feddes Repert*, 111, 261-293
- **Bacha W.J., Bacha L.M. (2012).** Color atlas of veterinary histology. 3rd Ed, A John Wiley & Sons, Inc.
- **Bahramikia S., Yazdanparast R (2012).** Phytochemistry and Medicinal Properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae) *Phytother. Res*, 26: 1581–1593 .
- **Bahramsoltani, R., Farzaei, M.H., Rahimi, R. (2014).** Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Arch Dermatol Res*, 306(7), 601-617.
- **Belakhdar.D, (2006).** « Plantes médicinales au Maghreb et soins de base précis de phytothérapie » Ed. Le fennec, Maroc, Pp. 386.
- **Belhadj Tahar,S. Hadj-Mahammed, M.et Yousefi, M., (2015).** Etude de l'activité antioxydante des extraits phénoliques de l'*Atriplex halimus* L et de l'*Haloxylon scoparium* pomel du Sahara septentrional. *Annales des Sciences et Technologie*, 7(11) : 258-264.
- **Bellakhdar J . ( 1997) .** La pharmacopée marocaine traditionnelle . Médecine arabe ancienne et savoirs populaires .Ibis Press . p. 247 .
- **Belouad A., (2001).** Plantes médicinales d'Algérie, éd. Office des publications universitaires, Alger, 284 P.
- **Ben Ahmed H., Zid E., ElGozzoh M. et Grigon C.1996.** Croissance et accumulation ionique chez *Atriplex halimus* (cahiers agricultures) :<http://www.auperf-uef.org/ref.agr.5.96.canumero.htm>
- **Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Kadifkova Panovska, T. (2009).** *Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of Atriplex halimus. Comptes Rendus Chimie*, 12(12), 1259–1266.

- **Berri R. (2009).** Contribution a la détermination de la biomasse consommable d'une halophyte : *Atriplex*. Mémoire du Ingénieur Université Kasdi Merbah Ouargla. P 20-41.
- **Bodeker G.C. Ryan TJ, Ong C. (1999)** Traditional approaches to wound healing. *Clinics in dermatology*, 17 : 93–98.
- **Bouchoucha, M et Ouazeta, R., (2018).** Contribution à l'étude phytochimique et évaluation de l'activité hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant de l'extrait méthanolique d'*Atriplex halimus*.L. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Constantine, Université des Frères Mentouri Constantine1, 66 p
- **Bouchoukh, I., (2010).** Comportement écophysiological de deux Chénopodiacées des genres *Atriplex* et *Spinacia* soumises au stress salin. Thèse Magister Biologie végétale, Université Mantouri, Constantina. P:31-33/112
- **Branchet, M.C., Boisnic, S., Frances, C., Lesty, C., and Robert, L. (1991).** *Morphometric analysis of dermal collagen fibers in normal human skin as a function of age. Archives of gerontology and geriatrics* 13, 1-14.
- **Breathnach, A., and Bannister, L. H. (1995).** *Integumental system: skin and breasts. In Gray's anatomy (Williams, P. L., ed) pp. 376- 412, Churchill-Livingstone, New-York.*
- **Chafiki, N., Fassi Fihri, J., Boukind, E.H. (2007).** les séquelles de brûlures: épidémiologie
- **Chehma A., (2006).** Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien. Ed.
- **Chen, X.-M., Tait, A.R., Kitts, D.D., (2017).** Flavonoid composition of orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food chemistry* 218, 15-21.
- **CHOUKR-ALLAH .R (1996).** the potential of halophytes in the development and rehabilitation of arid and semi-arid zones .CIHEAM Instituto Agronomico mediterraneo, BARI, Italy .Pp1- 13, (1996).
- **Clayton E, Doupe DP, Klein AM, Winton DJ, Simons BD, Jones PH. (2007).** A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature* 446:185-9.
- **Collini, F., Andreola, S. A., Gentile, G., Marchesi, M., Muccino, E., & Zoja, R. (2014).** *Preservation of histological structure of cells in human skin presenting mummification and corification processes by Sandison's rehydrating solution. Forensic Science International*, 244, 207–212
- **Crickx B. (2005)** Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. In *comprendre la peau. Ann Dermatol Venereol*; 132: 8S5 – 48.
- **Daly, C.H. (1982).** *Biomechanical properties of dermis. J Invest Dermatol* 79 Suppl 1, 17s-20s.
- **Davis S.C., Perez R.** Cosmeceuticals and natural products: wound healing. *Clinics in Dermatology*, 2009, 27 : 502–506
- **Deleage, A. (2011)** Mise en évidence de l'effet d'un peptide sur l'épidémisation dans un modèle expérimental de cicatrisation épidermique chez le porc. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard (Médecine - Pharmacie). Lyon, France. 68p
- **Doillon, C. J., Dunn, M. G., Berg, R. A. et Silver, F. H. (1985),** *Collagen deposition during wound repair.* *Scanning Elect Microsc.* 11: 897-903.
- **Downing, D.T., Stewart, M.E., Wertz, P.W., Colton, S.W., Abraham, W., and Strauss, J.S. (1987).** Skin lipids: an update. *J Invest Dermatol* 88, 2s-6s.

- **Dréno, B. (2009).** *Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 136, S247–S251.
- **Duplan -Perrat F, Damour O, Montrocher C, Peyrol S, Grenier G, Jacob MP, Braye F. (2000)** Keratinocytes influence the maturation and organization of the elastin network in a skin equivalent. *J Invest Dermatol* 114: 365-370.
- **Dutuit P.1999.** Étude de la diversité biologique de l’*Atriplex halimus* pour le repérage *in vitro* et *in vivo* d’individus résistants à des conditions extrêmes du milieu et constitution de clones. Contrat TS3-CT94-264. *Summary reports of European Commission supported STD-3 projects (1992-1995), published by CTA 1999*
- **Eckert, R.L. (1989).** *Structure, function, and differentiation of the keratinocyte. Physiol Rev* 69, 1316-1346.
- **Emam, S. S., (2011).** Bioactive constituents of *Atriplex halimus* plant. *Journal of Natural Products*. 4, 25–41
- **Epa et al. J. Appl. Biosci. (2015).** Effet anti-inflammatoire et cicatrisant des extraits aqueux et traitements. *Annals of Burns and Fire Disasters* – 20,(3) : 129-136.
- **Eurell J.A., Frappier B.L. (2007)** Textbook of veterinary histologie. 6th Ed , Blackwell Publishing.
- **Fayolle, P. (1992)** Plaies par brûlures : particularités physiopathologiques et
- **Fitzgerald, B. W. (2018).** *The physiology of impenetrable skin: Colossus of the X-Men. Advances in Physiology Education*, 42(4), 529–540.
- **Fowler, D. (1993)** Principles of wound healing. In HARARI, J. : Surgical complications and wound healing in the small animal practice. Philadelphia, Saunders, W.B. p1-31.
- **Franclet –A, Le Houerou – N, (1971).** Les *Atriplex* en Tunisie et en Afrique du nord, document F.A.O, Rome, 249 p.
- **Fuchs E, Weber K. (1994)** Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease. *Annu Rev Biochem* 63:345-82.
- **Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. (2007)** Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 176:231-41.
- **Gantwerker, E. A., & Hom, D. B. (2012).** Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 39(1), 85–97.
- **Gartener, M.H., Benson, J.D., Caldwell, M.D. (1992).** Insulin-like growth factor 1 and 2 (expression in the healing wounds. *J Surg Res*, 52, pp389-384
- **Geras, A.J. (1990).** *Dermatology, a medical artist's interpretation Basle: Sandoz Medical Publications, 139 pages.*
- **Gerbault, O. (1999).** Cicatrisation cutanée. *Encycl. Méd. Chir. Techniques chirurgicales-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, (Elsevier, Paris), 45-010, 19p.
- **Gerbault, O. (1999).** Cicatrisation cutanée. *Encycl. Méd. Chir. Techniques chirurgicales-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, (Elsevier, Paris), 45-010, 19p.
- **Gottrup, F. (2004).** Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.*28(3):312-319. In Réanimation et urgences. Springer-Verlag, Paris. pp 291-303.
- **Hé, D. (2006).** Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse (France). 221p.

- **Hé, D. (2006).** Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse (France). 221p.
- **Hosgood G.** Wound repair and specific tissue response to injury. In slatter: textbook of small animal surgery, tome 1. 3rd Ed Saunders, 2003
- **Houérou, H. N., (1992).** The role of saltbushes (*Atriplex spp.*) in arid land rehabilitation in the Mediterranean Basin: a review. *Agroforestry Systems*, 18(2):107–148.
- **Hould, R. (1982).** *Le tégument (Décarie, Montréal)*
- **Hunt, T. K., Hopf, H. et Hussain, Z. (2000).** *Physiology of wound healing.* Adv Skin Wound Care. 13 (2 Suppl): 6-11.
- **Iserin P,(2001).** Encyclopédie des plantes Médicinales (2eme Edition)
- **Jault, P., Bargues, L., Leclerc, T., Le Bever, H., (2010)** Prise en charge des brûlures
- **Johnston, D. E. (1992).** Cicatrisation des plaies cutanées. Le point vétérinaire. Numéro
- **Kanitakis, J. (2002).** Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. Eur J Dermatol. 12 (4): 390-401.
- **Kanitakis, J. (2002).** Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin.Eur J Dermatol. 12 (4): 390-401.
- **Kokane DD, More RY, Kale MB, et al (2009).** Evaluation of wound healing activity of root of *Mimosa pudica*. J Ethnopharmacol 124:311–5
- **Kolanek, B. (2011).** Prise en charge pré hospitalière de l'enfant gravement brûlé dans l'inter région Est : enjeux, état des lieux, avenir. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine, troisième cycle d'Anesthésie-réanimation. Faculté de médecine de Nancy, Université Henri Poincare, France. 87p.
- **Krieg, T., and Aumailley, M. (2011).** *The extracellular matrix of the dermis: flexible structures with dynamic functions.* Exp Dermatol 20, 689-695.
- **Krishnappa, P., Venkatarangaiah, K., Rajanna, S.K.S., Balan, R.K. (2016).** Wound healing activity of *Delonix elata* stem bark extract and its isolated constituent quercetin-3-rhamnopyranosyl-(1-6) glucopyranoside in rats. Journal of Pharmaceutical Analysis, 6(6), 389-395
- **Lanza RP, Langer R and Vacanti J. (1997)** *Principles of tissue engineering.* San Diego,Academic press.
- **Laverdet, B., Girard, D., & Desmoulière, A. (2018).** Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. Actualités Pharmaceutiques, 57(581), 20–23.
- **Le Bronec, M. (2005).** Influence du pansement Urgotul© dans la cicatrisation des plaies par seconde intention chez le chien et le chat : étude clinique. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse, France.124p
- **Le Houérou H.N. (1980).** Background and justification in H.N. Le Houérou(ed).Brouse in Africa .The cunent state of knowledge .International livestock .center for Africa ,Addis Abeba (Ethiopia) :491
- **Le Houérou HN, 1971.** Les bases écologiques de la production pastorale et fourragère en Algérie. F.A.O., Rome, 60 p.
- **MacKay D, Miller AL (2003).** Nutritional support for wound healing. Altern Med Rev 8: 359–77
- **Maire R. (1962).** Flore de l'Afrique du sud. Ed Paul le chevalier.81-84

- **Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., and Zouboulis, C. (2011).** An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-endocrinology* 3, 41-49.
- **Marieb, E.N. (2008).** Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. 8ème édition (Traduit par René Lachaîne). ERPI éditions. 631p.
- **Marume, A., Matope, G., Katsande, S., Khoza, S., Mutingwende, I., Mduluzza, T., MunodawafaTaderera, T., Ndhlala, A.R., (2017).** Wound Healing Properties of Selected Plants Used in Ethnoveterinary Medicine. *Frontiers in pharmacology* 8, 544
- **Meier K, Nanney L (2006).** Emerging new drugs for wound repair. *Expert Opin Emerg Drugs* 11:23–37
- **Mesa, M.G., González, A.D., de la Luz, L.L.A., Hernández, Y.B., Barreiro, M.L., (2017).** A Talipariti elatus Sw. Fryxell Flowers Extract Inhibits Histamine-Induced Edema in Mice.
- **Mosteller, R.D. (1987).** *Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med* 317, 1098.
- **Muguet Audey. (2002).** Contribution à l'étude de la cicatrisation cutanée – développement d'un modèle expérimental de cicatrisation retardée par ischémie chez le lapin. Thèse présentée à l'université de Claude-Bernard- Lyon I (Médecine – Pharmacie) pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire, 2002, 101p.
- **Nedjimi B., Beladel B., Guit B. (2012):** “Biodiversity of halophytic vegetation in Chott zehrez lake of Djelfa (Algeria)”, *American j. Plant Sci.*, 3, 1513-1660.
- **Négre R, (1961).** Petite flore des régions arides du Maroc occidental. Tome I. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris (France).
- **Ozenda P, (2004).** Flore et végétation du Sahara. 3ème éd, CNRS Editions, Paris
- **Ozenda. P. 1977.** flore du Sahara. 8eme Ed. CNRS Paris.622 p
- **P.Jault, N.Donat, T.Leclerc. (2012)** Les premières heures du brûlé grave. Volume 24, Issue 3, , Pages 138-146.
- **Papini S, Cecchetti D, Campani D, Fitzgerald W, Grivel JC, Chen S, Margolis L, Revoltella RP (2003)** Isolation and clonal analysis of human epidermal keratinocytes stem cells in long-term culture. *Stem Cells* 21:481-494
- **Patil MB, Jalal pur SS, Ashraf A (2001).** Preliminary phytochemical investigation and wound healing activity of the leaves of *Argemone mexicana* Linn. *Indian Drugs* 38:288–93
- **Pellegrini G, Ranno R, Stracuzzi G, Bondnza S, Guerra L, Zambruno G, Micali G, De Luca M (1999).** The control of epidermal stem cells (holoclonal) in the treatment of massive full-thickness burns with autologous keratinocytes cultured on fibrin. In: *Transplantation*, pp 868-879
- **Prigent, F. (2002).** [The hypodermis belongs to the skin]. *Ann Dermatol Venereol* 129, 1053.
- **Rajoo, A., Ramanathan, S., Mansor, S. M., & Sasidharan, S. (2020).** *Formulation and evaluation of wound healing activity of Elaeis guineensis Jacq leaves in a Staphylococcus aureus infected Sprague Dawley rat model. Journal of Ethnopharmacology, 113414.*
- **Rosidah, Yam, M.F., Sadikun, A., Ahmad, M., Akowuah, G.A. & Asmawi. M. Z. Singer, A.J. et Clarck, R.A.F. (1999).** Cutaneous wound healing, *The NewEngland Journal of Medicine*, 341(10) : 738-746.

- **Saga, K. (2001).** Histochemical and immunohistochemical markers for human eccrine and apocrine sweat glands: an aid for histopathologic differentiation of sweat gland tumors. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research* 6, 49-53.
- **Saga, K. (2002).** Structure and function of human sweat glands studied with histochemistry and cytochemistry. *Progress in histochemistry and cytochemistry* 37, 323-386
- **Said.O; Khalil.K; Fulder.S; Azaizeh.H, (2002).** Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology*, 83, 251-265
- **Sanyal, D.C., and Maji, N.K. (2001).** Thermoregulation through skin under variable atmospheric and physiological conditions. *Journal of theoretical biology* 208, 451-456.
- **Sarret, Y., Jullien, D., Stamm, C. (1993).** La migration kératinocytaire. In : 7ème cours de Biologie de la Peau. Eds J. Thivolet, J., Schmitt D., Séminaire INSERM. John Libbey Eurotext, Paris. pp139-159.
- **Sato, K., Kang, W.H., Saga, K., and Sato, K.T. (1989).** Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *Journal of the American Academy of Dermatology* 20, 537-563.
- **Schweizer, J., et al. (2006).** New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol.* 174(2): p. 169-74. EpubTachibana, T. and T. Nawa, Immunohistochemical reactions of receptors to met-enkephalin, VIP, substance P, and CGRP located on Merkel cells in the rat sinus hair follicle. *Arch Histol Cytol.*, 68(5): p. 383-91.
- **Senet, P., Meaume, S., Dubertret, L. (2000).** Physiologie de la cicatrisation cutanée. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris) dermatologie* 98-040-A-10, 8p.
- **Shakespeare P (2001).** Burn wound healing and skin substitutes. *Burns* 27:517–22
- **Simon M, Guerrin M, Serre G (2000).** Structure histologique de la peau humaine. *Dans: Biologie de la peau humaine: Schmidt D. Les éditions INSERM* 63-75
- **Simoun M, Montezin M, Guerrin M, Durieux JJ, Serre G (1997)** Characterization purification of human corneodesmosin, an epidermal basic glycoprotein associated with corneocyte-specific modified desmosomes. *J Biol Chem* 272:31770-31776
- **Slominski, A., Wortsman, J., Plonka, P.M., Schallreuter, K.U., Paus, R., and Tobin, D.J. (2005).** Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol* 124, 13-21.
- **Smith, K. L. & Dean, S. J (1998).** Tissue repair of the epidermis and dermis. *J Hand Ther:* 95-104. spécial « chirurgie plastique et reconstructrice ». 24 : 21-34.
- **Susplugas, C., Balansard, G. & Julien, J.(1980).** Evidence of anthelmintic action of aerial part from *Inula viscosa* Ait. *Herba Hung*, 19: 19-33.
- **talamali A, Dutuit P, Le Thomas A, Gorenflot R, (2001).** Polygamie chez *Atriplex halimus* L.(Chenopodiaceae). *Comptes Rendus de L'Acad. des Sci. Ser. III-Sci. De la Vie*, 324 : 107-113.
- **Talamali A, Gorenflot R, Dutuit P, (2007).** Hétérostylie intra-individuelle chez *Atriplex halimus* L. (*Amaranthaceae*). *Comptes Rendus Biologies*, 330 (12): 871-879.
- **Talamali A., Bajji M., Le Thomas A., Kinet J.M., Dutuit P. (2003) :** “ Flower architecture and sex determination: how does *Atriplex halimus* play with floral morphogenesis and sex genes?”, *New Phytol.*, 157, 105-113.

- **Talamli, A., Dutuit P., Le Thomas A. And Gorenflot R., (2001).** Polygamie chez *Atriplexhalimus L.* (Chenopodiaceae). C.R. Acad. Sci. PARIS, Sciences de la Vie324, pp107-113.,thérapeutiques. Le point vétérinaire, vol.24, numéro spécial « chirurgie plastique et reconstructrice.79-86
- **Tortora, G. J., Grabowski, S. R. Et Parent, J. (1994).** Principes d'anatomie et de physiologie. Anjou: Centre Éducatif et Culturel inc.pp1203.
- **Tran, H.-V. (2007).** Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine *in vivo* via l'IRM. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur d'Université en Biomécanique et Génie Biomédical. Université de Technologie de Compiègne (France).162p.
- **Ukwuani, A. N., Abubakar, M. G., Hassan, S.W. & Agaie, B.M. (2012).** Toxicological studies of hydromethanolic leaves extract of *Grewia crenata*. International Journal of Pharmaceutical Science and Drug Research, 4: 245–249.
- **Walker, D. J., Lutts, S., Sánchez-García, M., & Correal, E. (2014).** *Atriplex halimus L.*: Its biology and uses. Journal of Arid Environments, 100-101, 111–121.