



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 10/21/CSVS

CENTRE D'ÉTUDES DOCTORALES DES SCIENCES
DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
Formation Doctorale : Sciences du Médicament

THÈSE
En vue de l'obtention du
DOCTORAT

**« ETUDE ETHNOPHARMACOLOGIQUE DES PLANTES
MÉDICINALES MAROCAINES UTILISÉES DANS LE
TRAITEMENT DES BRÛLURES CUTANÉES ET
ÉVALUATION DU POTENTIEL CICATRISANT ET
DERMOPROTECTEUR DE PINUS HALEPENSIS ET DE
CYNARA HUMILIS »**

Présentée et soutenue publiquement le 24/11/2022

Par

Mme Najoua SALHI

Devant le jury composé de :

Pr. ANSAR M'hammed	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Président
Pr. CHERRAH Yahia	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Directeur de thèse
Pr. MESFIOUI Abdelhalem	Faculté des Sciences, Kénitra	Rapporteur
Pr. BELLAOUI Hicham	Faculté des Sciences, Rabat	Rapporteur
Pr. BOUSLIMAN Yassir	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Rapporteur
Pr. MY ABBES Faouzi	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Examineur
Pr. EL JAUDI Rachid	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Examineur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسببائك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم العظيم

صدقة الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢

Dédicaces

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... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette Thèse...?



A mes très chers parents Malika Oubelachen et Salhi Ahmed

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,

L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu

Pour vous.

Puisse Dieu tout puissant vous bénir et vous donner santé et bonheur

A Mon époux Adil Benaboud

Aucun mot ne pourrait exprimer mon respect et ma gratitude sincère et fidèle.

*Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant Dieu le tout puissant de nous
accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le
brillant avenir que tu mérites.*

A mes deux petits anges Line et Yasser Benaboud

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient
exprimer l'amour...bref, Vous êtes la joie de ma vie.*

*C'est à vous mes adorables anges, mes petits trésors que maman dédie ce travail pour
vous dire que vous resterez pour toujours les rayons du soleil qui illuminent ma vie.*

Vos sourires ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.

*J'espère que ma thèse sera pour vous une source de fierté et qu'elle sera un exemple à
suivre.*

Je vous aime mes anges et je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Que Dieu vous garde et vous protège.

A decorative frame with a blue outline and two blue ribbons on the left and right sides. The word "Remerciements" is written in a blue, cursive font in the center of the frame.

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier le Dieu tout puissant qui m'a accordé santé et courage pour mener ce travail jusqu'à son bout.

*Je tiens à remercier Monsieur le Professeur **DAKKA Taoufik**, Directeur de notre centre d'école doctorale "Sciences de la Vie et de la Santé" au sein de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, pour le grand intérêt et les efforts qu'il déploie pour l'épanouissement de la recherche scientifique au sein de notre établissement.*

*Mes profondes gratitudee vont également à Monsieur **ANSAR M'hammed** Professeur de chimie thérapeutique pour l'honneur qui m'est fait en présidant la soutenance de cette thèse et l'attention qu'il a portée à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.*

*Je tiens particulièrement à exprimer mes remerciements les plus sincères à Monsieur le Professeur **CHEBRAH Yahia**, pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de son équipe de recherche, pour m'avoir fait confiance tout en me laissant une grande liberté et responsabilités au sein de son laboratoire. Sous sa direction, j'ai amplement appris et acquis une solide expertise dans le domaine de la pharmacologie.*

*Je remercie Monsieur le Professeur **MESFIOUI Abdelhalem** pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être rapporteur de cette thèse. Votre jugement sera d'une grande valeur dans l'appréciation de ce travail. Veuillez croire, professeur, à l'assurance de mon respect et ma grande reconnaissance.*

*J'exprime ma reconnaissance également à Monsieur le Professeur **BELLAOUI Hicham**, qui me fait l'honneur d'examiner ce travail en qualité de rapporteurs. Veuillez trouver ici l'expression de ma haute considération.*

*Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur **Yassir BOUSLIMAN** qui me fait l'honneur d'avoir accepté de porter son jugement hautement qualifié sur mon travail. Merci pour la bienveillante attention que vous accordez à ce travail et merci de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements et de ma très sincère considération.*

*Je tiens également à exprimer ma très grande considération et ma vive reconnaissance à Monsieur le Professeur **My Abbas FAOUZI**, pour m'avoir bien accueillie au sein du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en qualité d'examineur. Je vous suis reconnaissant pour le travail que vous fournissez quotidiennement pour l'essor de la science. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.*

*Je remercie également Monsieur le Professeur **Rachid EL JAOUDI**. Je suis honoré de votre présence parmi les membres de jury de cette thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail en acceptant d'être l'examineur. Je vous adresse ma profonde reconnaissance pour vos remarques et conseils en vue d'améliorer ce manuscrit. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.*

*Madame le Professeur **Zellou Amina**, Merci infiniment pour l'énorme contribution que vous m'avez apportée afin de mener à bien ce projet. Merci pour votre disponibilité, pour vos nombreux conseils et pour votre soutien. Soyez assurée de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.*

*Je remercie vivement, Professeur **Abdelhakim BOUYAHYA**, Professeur à la Faculté des sciences de Rabat. Pour son extrême gentillesse, son aide précieuse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma haute considération.*

Mes remerciements s'adressent à tous mes collègues et à tous les chercheurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, qui m'ont aidé, encouragé et soutenu et qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable.

FICHE PRÉSENTATIVE DE LA THÈSE

- **Doctorante** : Najoua SALHI
- **Formation Doctorale** : Sciences de la Vie et de la Santé, branche Sciences du Médicament
- **Intitulé du travail** : « Etude ethnopharmacologique des plantes médicinales marocaines utilisées dans le traitement des brûlures cutanées et évaluation du potentiel cicatrisant et dermoprotecteur de *Pinus halepensis* et de *Cynara humilis* ».
- **Encadrant** : Pr. CHERRAH YAHIA
- **Laboratoire et institution** : Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie (Equipe de Recherche de Pharmacodynamie ERP), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.
- **Lieux de réalisation des travaux** : Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Equipe de Recherche de la Toxicité et Pharmacodynamie des Plantes Aromatiques et Médicinales (ERTPPAM), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.
- **Période de réalisation du travail de thèse** : Décembre 2013 - Décembre 2020

PRINCIPALES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LE SUJET

1. Articles acceptés :

- **Salhi, N.**, Bouyahya, A., Fettach, S., Zellou, A., & Cherrah, Y. (2019). [Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of skin burns in occidental Morocco \(area of Rabat\)](#). *South African journal of botany*, 121, 128-142.
- **Najoua Salhi**, Abdelhakim Bouyahya, Otman El Guourrami, Meryem El Jemli, Ilhame Bourais, Amina Zellou, Yahia Cherrah, My El Abbes Faouzi. [Investigation of in vitro and in vivo antioxidant and antidiabetic activities of Pinus halepensis extracts](#). *Journal of Herbmed Pharmacology*, 2021; 10(1): 123-131. doi: 10.34172/jhp.2021.13.
- **Salhi, N.**, Bouyahya, A., Bounihi, A., Masrar, A., Bouabdellah, M., Chabraoui, L., ... & Cherrah, Y. (2022). [Investigation of wound healing activity Cynara humilis of root extracts](#). *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(4), 1596-1609.
- Bouyahya, A., Lagrouh, F., El Omari, N., Bourais, I., El Jemli, M., Marmouzi, I., **Salhi, N.** ... & Bakri, Y. (2020). [Essential oils of Mentha viridis rich phenolic compounds show important antioxidant, antidiabetic, dermatoprotective, antidermatophyte and antibacterial properties](#). *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 23, 101471.
- Saad, F., Mrabti, H. N., Sayah, K., Bouyahya, A., **Salhi, N.**, Cherrah, Y., & El Abbes, F. (2019). [Phenolic content, acute toxicity of Ajuga iva extracts and assessment of their antioxidant and carbohydrate digestive enzyme inhibitory effects](#). *South African Journal of Botany*, 125, 381-385.
- Balahbib, A., El Omari, N., Hachlafi, N. E., Lakhdar, F., El Menyiy, N., **Salhi, N.**, ... & Bouyahya, A. (2021). [Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene](#). *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112259.
- El Menyiy, N., Guaouguaou, F. E., El Baaboua, A., El Omari, N., Taha, D., **Salhi, N.**, ... & Bouyahya, A. (2021). [Phytochemical properties, biological activities and medicinal use of Centaurium erythraea Rafn](#). *Journal of Ethnopharmacology*, 276, 114171.
- Abdelaali, B., El Menyiy, N., El Omari, N., Benali, T., Guaouguaou, F. E., **Salhi, N.**, ... & Bouyahya, A. (2021). [Phytochemistry, toxicology, and pharmacological properties of Origanum elongatum](#). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- Bouyahya, A., El Omari, N., Elmenyiy, N., Guaouguaou, F. E., Balahbib, A., Belmehdi, O., **Salhi, N.** ... & Bakri, Y. (2021). [Moroccan antidiabetic medicinal plants:](#)

Ethnobotanical studies, phytochemical bioactive compounds, preclinical investigations, toxicological validations and clinical evidences; challenges, guidance and perspectives for future management of diabetes worldwide. *Trends in Food Science & Technology*, 115, 147-254.

2. Articles soumis :

- **Najoua Salhi**, Otman El Guourrami, Lamiae Rouas, Siham Moussaid, Amina Moutawalli, Mohammed Merae Alshahrani, Ahmed Abdullah Al Awadh, Ibrahim Abdullah Almazni, Khang Wen Goh, Long Chiau Ming, Abdelhakim Bouyahya, My El Abbas Faouzi, Yahya Cherrah. *Evaluation of the wound healing potential of *Cynara humilis* extracts in the treatment of skin burns.*
- **Najoua Salhi**, Otman El Guourrami, Lamiae Rouas, Siham Moussaid, Fatima Zahra Benkhoulili, Mouna Ameggouz, Ibrahim Abdullah Almazni, Khang Wen Goh, Long Chiau Ming, Abdelhakim Bouyahya, My El Abbas Faouzi, Yahya Cherrah. *In vivo investigation of wound activities *Pinus Halepensis* extracts.*
- **Najoua Salhi**, Abdelhakim Bouyahya, Otman El Guourrami, Ibrahim Abdullah Almazni, Khang Wen Goh, Long Chiau Ming, My El Abbas Faouzi, Yahya Cherrah. *Determination of phenolic composition and evaluation of antioxidant, antidiabetic, and toxicological properties of *Cynara humilis* extracts.*
- Ilhame Bourais, Salma El Marrkechy, Douae Taha, Bouabid Badooui, Yssine Mourabit, **Najoua Salhi**, Mohammed Merae Alshahrani, Ahmed Abdullah Al Awadh, Abdelhakim Bouyahya, Souad El Hajjaji, Nadia Dakka, Naima Iba. *Comparative investigation of chemical constituents of kernels, leaves, husk, and bark of *Juglans regia* using HPLC-DAD-ESI-MS/MS analysis and evaluation of their antioxidant, antidiabetic, and anti-inflammatory activities.*
- Kaoutar Benrahou, Hanae Naceiri Mrabti, Salma Mortada, **Najoua Salhi**, Lamiaa Rouas, RimEl Bacha, Abdellah Dami, Azlarab Masrar, Mohammed Alshahrani, Ahmed Abdullah Al Awadh, Abdelhakim Bouyahya, Yahya Cherrah, My El Abbas Faouzi. *Acute and Subacute Toxicity Studies of the Aqueous and alcoholic Extracts from *Erodium guttatum* by Oral Administration in Rodents.*
- Otman El-guourrami; Soufiane DRIOUA; Mouna AMEGGOUZ; **Najoua SALHI**; Karima SAYAH; Ahmed ZAHIDI; Anass DOUKKALI; Hanane BENZEID. *Antioxidant Activity, Analgesic Activity and phytochemical analysis of *Ammi majus* (L.) extracts.*

- Meryem El Jemli, Ilias Marmouzi, Mourad Kharbach, Yousra El Jemli, **Salhi Najoua**, Otman El-Guourrami, Yahia Cherrah, Katim Alaoui. [Phenolic content, anti-inflammatory, antinociceptive, dermatoprotective and antioxidant effects of *Tetraclinis articulata* cone extracts obtained by different extraction methods.](#)
- Otman EL-GUOURRAMI, Najoua SALHI, Fatima Zahra benkhouili, Hamza Elbouny, Soufiane DRIOUA, Mouna AMEGGOUZ, Ahmed ZAHIDI, Lamiaa ROUAS, Anass DOUKKALI, Hanane BENZEID. [The first study of the acute and subacute toxicity of *Ammi majus* L. extracts.](#)
- Otman EL-GUOURRAMI, Najoua SALHI, Fatima Zahra benkhouili, Soufiane DRIOUA, Mouna AMEGGOUZ, Ahmed ZAHIDI, Lamiaa ROUAS, Anass DOUKKALI, Hanane BENZEID. [Healing effect and chemical composition of aqueous extracts and organic fractions of *Ammi majus* L.](#)
- Otman EL-GUOURRAMI, Soufiane DRIOUA, Mouna AMEGGOUZ, **Najoua SALHI**, Karima SAYAH, Ahmed ZAHIDI, Anass DOUKKALI, Hanane BENZEID. [Antioxidant Activity, Analgesic Activity, and Phytochemical Analysis of *Ammi majus* \(L.\) Extracts.](#)

3. Communications orales et affichées :

- Prix de la meilleur communication affichée « Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of skin burns in occidental Morocco (area of Rabat) » IIIème colloque National de Pharmacoépidémiologie et Pharmacoéconomie.
- Communication affichée « Ethnopharmacological study, toxicological evaluation, and preclinical in vivo anti-burning investigation of *Cynara humilis* root extracts ». 5^{ème} forum africain de la santé en juin 2019 à l'Université International ABULCASIS Des Sciences De La Santé.
- Communication affichée « Antidiabetic effects of *Pinus halepensis* extracts are mediated by *in vitro* and *in vivo* carbohydrate digestive enzyme inhibitory ». 5^{ème} forum africain de la santé en juin 2019 à l'Université International ABULCASIS Des Sciences De La Santé.
- Communication oral « Ethnopharmacological study, toxicological evaluation and preclinical in vivo anti-burning investigation of *Cynara humilis* root extracts ». Congrès International 'Valorisation des Ressources Naturelles' : De la Recherche Scientifique à la Faisabilité Socio-économique -VARENA en 26-28 juin 2019 à la Faculté des Sciences.



RESUMES



RESUME

Titre : « Etude ethnopharmacologique des plantes médicinales marocaines utilisées dans le traitement des brûlures cutanées et évaluation du potentiel cicatrisant et dermoprotecteur de *Cynara humilis* et de *Pinus halepensis* »

Auteur : Najoua Salhi

Mots-clés : peau ; brûlure cutanée ; cicatrisation ; enquête ethnopharmacologique ; *Pinus halepensis* ; *Cynara humilis* ; étude phytochimique ; pouvoir antioxydant ; activité anti-bactérienne ; potentiel cicatrisant.

L'ethnopharmacologie est la science qui permet de traduire le savoir-faire populaire en savoir scientifique. Les herboristes marocains utilisent une gamme très importante de plantes médicinales pour soigner les brûlures cutanées. *Cynara humilis* et *Pinus halepensis* sont deux plantes médicinales connues par des potentiels thérapeutiques importants. Largement utilisées en médecine traditionnelle marocaine, elles possèdent des vertus cicatrisantes qui n'ont pas encore été étudiés.

Les brûlures cutanées sont souvent associées à un stress oxydant, à des infections bactériennes, à une réponse inflammatoire et à un hypermétabolisme intense. Ces phénomènes augmentent la pathogénèse des plaies et retardent leur cicatrisation. La présente étude vise d'enquêter sur les plantes médicinales à vertus anti-brûlures cutanée et d'étudier leur potentiel dermoprotecteur et cicatrisant.

Une étude phytochimique a été réalisée en déterminant la teneur des polyphénols totaux, des flavonoïdes et des tanins. L'étude de la toxicité a été réalisée selon le protocole défini par l'OCDE 423 pour la toxicité aiguë par voie orale et selon le protocole défini par la ligne directrice 402 de l'OCDE pour la toxicité aiguë par voie cutanée. L'évaluation du potentiel dermoprotecteur in vitro a été réalisé par deux études : l'activité antioxydante (DPPH, ABTS, FRAP) et l'activité antibactérienne. Le potentiel cicatrisant a été révélée in vivo chez les rats par l'étude de l'efficacité des extraits des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* contre la brûlure cutanée.

Les résultats de l'analyse phytochimique ont montré que les extraits de *Cynara humilis* et de *Pinus halepensis* sont riches en composés phénoliques. L'étude de la toxicité aiguë nous a permis de montrer que les extraits sont dépourvus de toute toxicité systémique par voie oral à la dose de 2g/kg et par voie cutanée à la dose de 5g/kg. Le potentiel dermoprotecteur a révélé des résultats intéressants. Par ailleurs, les deux plantes présentent une activité antioxydante et antibactérienne importante. Les résultats du potentiel cicatrisant montrent que les deux plantes possèdent un potentiel cicatrisant exceptionnel.

L'ensemble des résultats obtenus montrent que les plantes sélectionnées possèdent un potentiel prometteur cicatrisant et dermoprotecteur et constituent une source importante pour identifier des substances bioactives.

ABSTRACT

Title: “Ethnopharmacological study of Moroccan medicinal plants used in the treatment of cutaneous burns and assessment of the healing potential of *Cynara humilis* and *Pinus halepensis*”

Author: Najoua Salhi

Keywords: skin; skin burn; wound healing; ethnopharmacological survey; *Pinus halepensis*; *Cynara humilis*; phytochemical study; antioxidant power; anti-antibacterial activity; wound healing potential.

Ethnopharmacology is the science that allows popular know-how to be translated into scientific knowledge. Moroccan herbalists use a very important range of medicinal plants to treat skin burns. *Cynara humilis* and *Pinus halepensis* are two medicinal plants known to have significant therapeutic potential. Widely used in traditional Moroccan medicine, they possess healing properties that have not yet been studied.

Cutaneous burns are often associated with oxidative stress, bacterial infections, inflammatory response, and intense hypermetabolism. These phenomena increase the pathogenesis of wounds and delay their healing. This study aims to investigate medicinal plants with anti-skin burn properties and to study their dermoprotective and healing potential.

A phytochemical study was conducted by determining the content of total polyphenols, flavonoids and tannins. The toxicity study was carried out according to the protocol defined by OECD 423 for oral acute toxicity and according to the protocol defined by OECD guideline 402 for dermal acute toxicity. The evaluation of the in vitro dermoprotective potential was carried out by two studies: antioxidant activity (DPPH, ABTS, FRAP) and antibacterial activity. The healing potential was revealed in vivo in rats by studying the effectiveness of extracts from the roots of *Cynara humilis* and the bark of *Pinus halepensis* against skin burns.

Phytochemical analysis results showed that *Cynara humilis* and *Pinus halepensis* extracts are rich in phenolic compounds. The study of acute toxicity allowed us to show that the extracts are devoid of any systemic toxicity orally at a dose of 2g/kg and dermal at a dose of 5g/kg. The dermoprotective potential revealed interesting results. Moreover, the two plants show significant antioxidant and antibacterial activity. The results of the healing potential show that the two plants have an exceptional healing potential.

All the results obtained show that the plants selected have a promising healing and dermoprotective potential and constitute an important source for identifying bioactive substances.

ملخص

العنوان: "دراسة الاستعمالات الطبية التقليدية للأعشاب المغربية المستخدمة في علاج الحروق الجلدية وتقييم القدرة على إلتئام الحروق بالاستعمال الطبي لنبات الخرشوف القصير (*Cynara humilis*) ونبات الصنوبر الحلبي (*Pinus halepensis*)

تأليف: نجوى صلحي

كلمات المفتاح: جلد، حروق جلدي، التئام، دراسة الطب تقليدي، الصنوبر الحلبي، الخرشوف القصير، دراسة فيتوكيميائية، قوة مضاد الأكسدة، نشاط مضاد للجراثيم، قدرة على الالتئام. علم الأدوية العرقي هو العلم الذي يمكن من ترجمة المعرفة الشعبية إلى معرفة علمية. يستخدم المعالجون التقليديون المغاربة مجموعة كبيرة جداً من النباتات الطبية لعلاج الحروق الجلدية. الخرشوف القصير والصنوبر الحلبي هما نوعان من النباتات الطبية المعروفة ذات الإمكانيات العلاجية الهامة. تستخدم هذه النباتات على نطاق واسع في الطب المغربي التقليدي، ولها خصائص تساعد على التئام الحروق لم تتم دراستها بعد.

غالبًا ما ترتبط الحروق الجلدية بالإجهاد التأكسدي، بالالتهابات البكتيرية، بالأفراط في الاستجابة الالتهابية وبزيادة في نشاط الأيض. هذه الظواهر تزيد من أمراض الجروح وتؤخر التئامها. تهدف هذه الدراسة إلى إنجاز تحقيق حول النباتات الطبية ذات الخصائص المضادة للحروق ودراسة إمكانياتها الوقائية والشفافية للجلد.

أجريت دراسة فيتوكيميائية عن طريق تحديد المحتوى الكلي للبوليفينول والفلافونويد وحمض الطنطاليك. تم إجراء دراسة السمية الحادة عن طريق الفم وفقاً للبروتوكول المحدد رقم 423 وعن طريق الجلد وفقاً للبروتوكول المحدد رقم 402 لمنظمة OCDE. تم إجراء تقييم القدرة الوقائية للجلد في المختبر من خلال دراستين: النشاط المضاد للأكسدة (ABTS, FRAP, DPPH) والنشاط المضاد للبكتيريا. تم الكشف عن إمكانيات الالتئام لدى الفئران من خلال دراسة فعالية مستخلصات جذور الخرشوف القصير ولحاء الصنوبر الحلبي ضد الحرق الجلدي.

أظهرت نتائج التحليل فيتوكيميائية أن مستخلصات الخرشوف القصير والصنوبر الحلبي غنية بالمركبات الفينولية. سمحت دراسة السمية الحادة بإظهار أن المستخلصات خالية من أي سمية جهازية عن طريق الفم بجرعة 2 جم / كجم وعن طريق الجلد بجرعة 5 جم / كجم. كشفت الإمكانيات الوقائية للجلد عن نتائج مثيرة للاهتمام. بالإضافة إلى ذلك، يُظهر كلا النباتين نشاطاً كبيراً مضاداً للأكسدة ومضاداً للبكتيريا. تظهر نتائج إمكانيات الالتئام المحتملة أن كلا النباتين لهما إمكانيات استثنائية للإلتئام. تظهر جميع النتائج التي تم الحصول عليها أن النباتات المختارة لديها إمكانيات واعدة تساعد على التئام ووقاية الجلد وتشكل مصدرًا مهمًا للتعرف على مواد حيوية نشطة جديدة.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



ABREVIATION

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis 3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANOVA : Analyse de la variance (Analysis Of Variance)

CI₅₀ : Concentration inhibitrice 50%

CMC : Carboxy méthyl cellulose

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

DAMP : Motifs moléculaires associés aux dégâts

DL₅₀ : Dose létale 50%

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

EACH : Extrait aqueux de *Cynara humilis* ;

EAPH : Extrait aqueux de *Pinus halepensis* ;

EECH : Extrait éthanolique de *Cynara humilis* ;

EEPH : Extrait éthanolique de *Pinus halepensis*.

EGF : Epidermal growth factor (facteur de croissance épidermique).

ERO : espèces réactives d'oxygènes

FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power (essai du pouvoir réducteur du fer)

FT : Flavonoïdes totaux

HDL/LDL : High density protein / Low density protein

HE : Huile Essentielle

IGF-I: Insulin Like Growth Factor I

MEC : La matrice extracellulaire

mg ER/g d'E: milligramme Equivalent de Rutine/ gramme d'extrait

mg GAE/g d'E: milligramme Equivalent d'Acide Gallique / gramme d'extrait

mg EC/g d'E: milligramme Equivalent de Catéchine / gramme d'extrait

MRSA : *les Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAM : Les plantes aromatiques et médicinales

PC : Poids corporel

PDGF : Platelet derived growth factor (facteur de croissance d'origine plaquettaire)

PT : Polyphénols totaux

RSA % : Radical scavenger activity

SDA : Sulfadiazine d'argent 1%

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TCP : La teneur en composés phénoliques totaux

TGF-Beta : Transforming Growth Factor Beta

TGFβ : Transforming growth factor bêta (facteur de croissance transformant bêta)

TSB : Tryptic Soy Broth (bouillon tryptone soja)

TT : Tannins totaux

TVH : Témoins véhicule

UFC : Unité formant colonie

UV : Ultraviolet

UVB : Ultraviolet B (longueur d'onde entre 280 - 315 nm)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

LISTES DES FIGURES

Figure 1: La peau humaine (Geras.,1990).....	32
Figure 2: Structure de l'épiderme (Kabashima et al., 2019).....	34
Figure 3: Le derme (Geras et al., 1990).	37
Figure 4: L'hypoderme (Geras et al., 1990).....	39
Figure 5: Classification des brûlures en fonction de la profondeur (Serrano et al., 2015).	46
Figure 6 : Description géographique de la zone d'étude (carte de la région de Rabat).....	60
Figure 7: Fréquence d'utilisation des parties de plantes par les herboristes.....	81
Figure 8: Formes médicamenteuses des plantes.	82
Figure 9: Modes d'administration des plantes.....	83
Figure 10: Photographie originale de l'arbre de <i>Pinus halepensis</i> (a), de l'écorce (b), des aiguilles (c) et des cônes (d).	87
Figure 11: Photographie originale de la partie aérienne (a), des racines (b) de <i>Cynara humilis</i>	91
Figure 12: Teneur en polyphénols (TP), flavonoïdes (TF) et tannins (TT) des extraits aqueux et éthanolique de l'écorce de <i>P. halepensis</i>	107
Figure 13: Evolution du poids corporel des souris traitées oralement par les extraits aqueux et éthanolique des racines de <i>C. humilis</i> et l'écorce de <i>P. halepensis</i> au cours des 14 jours d'expérimentation.....	115
Figure 14: Evolution du poids corporel moyen des rats traités par voie cutanée par les extraits aqueux et éthanolique des racines de <i>C. humilis</i> et l'écorce de <i>P. halepensis</i> au cours des 14 jours d'expérimentation.....	116
Figure 15: Comparaison de la zone traitée entre les rats mâles et femelles des groupes témoin et traités aux extraits aqueux et éthanoliques des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i> dans le test de la toxicité cutanée aigue.	119
Figure 16: Les CI_{50} des standards (acides ascorbique et trolox) et des extraits aqueux et éthanoliques de <i>Pinus halepensis</i> et de <i>Cynara humilis</i> obtenues par les tests DPPH, ABTS et FRAP.....	126
Figure 17: Evolution pondérale des rats au cours de l'étude de l'effet cicatrisant des extraits de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i> et des racines de <i>Cynara humilis</i>	145
Figure 18: la chronologie de la cicatrisation des plaies de brûlure dans les groupes d'animaux traités aux différentes pommades à base des extraits des plantes étudiées.	151
Figure 19: Évolution du taux de rétraction des plaies non traitées et traitées par les différentes pommades.....	154
Figure 20: Le score histopathologique de la réaction inflammatoire.	158
Figure 21: Le score histopathologique pour le tissu de granulation.	159
Figure 22: Le score histopathologique pour l'angiogénèse.	160
Figure 23: Le score histopathologique pour le taux de réépithélialisation.	161
Figure 24: Le score histopathologique pour le dépôt des fibres de collagène.	162
Figure 25: Le score histopathologique pour le dépôt des fibres élastiques.....	163

Figure 26: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées à l'hémalun-éosine au 18 ^{ème} jour de traitement.	165
Figure 27: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées au Trichrome Vert de Masson au 18 ^{ème} jour de traitement.....	166
Figure 28: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées à l'Orcéine au 18 ^{ème} jour de traitement.....	167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Plantes à activité cicatrisante (Tyavambiza et al., 2021).	56
Tableau 2: Les caractéristiques sociodémographiques et la durée d'expérience des herboristes	63
Tableau 3: Les plantes médicinales utilisées dans le traitement des brûlures cutanées au Maroc occidental (région de Rabat).	65
Tableau 4: Les combinaisons de plantes médicinales utilisées par les herboristes dans le traitement des brûlures cutanées.	79
Tableau 5: Coordonnées géographiques des sites de collecte des espèces étudiées	95
Tableau 6: Les codes des spécimens déposés dans l'herbier de l'institut scientifique	96
Tableau 7: Rendement des extraits	97
Tableau 8: Caractéristiques organoleptiques des extraits	97
Tableau 9: Résultats du criblage phytochimique des extraits éthanolique et aqueux des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i>	105
Tableau 10: Les équations des courbes d'étalonnage des standards utilisés dans le dosage des composés phytochimiques.	106
Tableau 11: Taux d'extraction et teneur en polyphénols, flavonoïde et tannins des extraits aqueux et éthanolique de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i> et des racines de <i>Cynara humilis</i>	107
Tableau 12: Les valeurs des CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) des extraits aqueux et éthanolique de la racine de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i> et des antioxydants standard utilisés.	125
Tableau 13: Les concentrations minimales inhibitrices des extraits aqueux et éthanoliques des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i>	133
Tableau 14: Ingrédients pour la préparation de 70g des pommades à base des extraits de plantes sélectionnées.	139
Tableau 15: Scores histopathologiques attribués à la réaction inflammatoire, le dépôt de collagène et des fibres élastiques, d'angiogenèse, de formation de tissu de granulation et l'épithélialisation.	143
Tableau 16: Effectif des animaux totalement cicatrisés au 18 ^{ème} jour de traitement	147
Tableau 17: Variation de la surface moyenne (cm^2) des plaies des rats non traités (témoin) et ceux traités aux différentes pommades à base de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH), au TVH et au SDA.	153
Tableau 18: Evolution du taux de rétraction (%) des plaies des rats non traités (témoin) et ceux traités aux différentes pommades à base de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH), au TVH et au SDA.	153



SOMMAIRE



RESUMES.....	12
LISTE DES ILLUSTRATIONS	16
SOMMAIRE	22
INTRODUCTION GENERALE	27
PREMIÈRE PARTIE :.....	31
La peau et la brûlure cutanée.....	31
1. LA PEAU :.....	32
1.1. Définition :	32
1.2. Histologie de la peau :	33
1.2.1. Épiderme	33
1.2.1.1. Structure	33
1.2.1.2. Les cellules de l'épiderme :	35
1.2.2. La jonction dermo-épidermique.....	36
1.2.3. Le derme.....	36
1.2.3.1. Structure	37
1.2.3.2. Les cellules du derme :	37
1.2.3.3. La matrice extracellulaire (MEC) :	38
1.2.4. Hypoderme :	38
1.2.4.1. Structure :	39
1.2.4.2. Les cellules de l'hypoderme :	39
1.3. Les annexes de la peau :	40
1.3.1. Les glandes sudoripares	40
1.3.1.1. Glandes sudoripares exocrines	40
1.3.1.2. Glandes sudoripares apocrines	40
1.3.2. Les glandes sébacées.....	40
1.3.3. Le follicule pileux :	41
1.3.4. L'ongle	41
1.4. L'innervation de la peau :	41
1.5. La vascularisation de la peau :	41
1.5.1. Le système sanguin :	42
1.5.2. Le système lymphatique :	42
1.6. Les fonctions de la peau :	42
2. BRULURE ET CICATRISATION DE LA PEAU.....	43
2.1. Les brûlures cutanées	43
2.1.1. Etiologies des brûlures	43
2.1.2. Evaluation de la gravité d'une brûlure	45
2.1.2.1. Surface	45
2.1.2.2. Profondeur	45
2.1.2.3. Localisation	46
2.1.3. Traitement local des brûlures.....	46
2.2. La cicatrisation cutanée	47
2.2.1. Phases de la cicatrisation	48
2.2.1.1. L'hémostase	48
2.2.1.2. L'inflammation	48
2.2.1.3. La prolifération.....	49
2.2.1.4. Le remodelage.....	50
2.2.2. Facteurs intervenant sur la cicatrisation	50
2.2.3. Anomalies de la cicatrisation.....	51
2.2.3.1. Anomalies par excès.....	51

2.2.3.2.	Cicatrices rétractées ou brides.....	52
2.2.3.3.	Adhérences	52
2.2.3.4.	Cicatrices dyschromique	52
2.3.	Particularités de la cicatrisation des plaies de brûlures.....	53
2.4.	Les qualités idéals d'un pansement	53
2.5.	Les pansements utilisés dans le traitement local des brûlures	53
2.6.	Plantes à activité cicatrisantes.....	55
DEUXIÈME PARTIE :		58
LA PHARMACOPEE MAROCAINE TRADITIONNELLE DANS LE TRAITEMENT DES BRÛLURES CUTANEEES.....		58
Chapitre 1 : la pharmacopée marocaine traditionnelle dans le traitement des brûlures cutanées « Enquête ethnopharmacologique ».....		59
1.	INTRODUCTION	59
2.	MATERIEL ET METHODES	60
2.1.	Zone de l'étude	60
2.2.	Enquête ethnopharmacologique	61
2.3.	Identification des plantes médicinales recensées :	61
2.4.	Analyse des données	62
3.	RESULTATS ET DISCUSSION.....	62
3.1.	Caractéristiques sociodémographiques des herboristes.....	62
3.2.	La diversité des plantes médicinales à vertus anti-brûlures.....	64
3.3.	Les Plantes médicinales répertoriées dans la littérature dans le traitement des troubles dermatologiques	78
3.4.	Validation pharmacologique.....	78
3.5.	Préparations traditionnelles à base de combinaison de plantes	78
3.6.	Caractéristiques ethnopharmacologique : forme de croissance, parties de plantes, mode de préparation et d'administration des plantes.	80
4.	CONCLUSION	83
Chapitre 2 : Sélection et présentation des plantes à étudier		84
1.	SELECTION DES PLANTES ETUDIEES	84
2.	PRESENTATION DES PLANTES SELECTIONNEES.....	85
2.1.	Pinus halepensis.....	85
2.1.1.	Taxonomie et nomenclature	85
2.1.2.	Description botanique	86
2.1.3.	Aire de répartition géographique	87
2.1.4.	Utilisations en médecine traditionnelles :	88
2.1.5.	Données phytochimiques	89
2.2.	Cynara humilis	90
2.2.1.	Taxonomie et nomenclature	90
2.2.2.	Description botanique	90
2.2.3.	Aire de répartition géographique	91
2.2.4.	Utilisation en médecine traditionnelle	92
2.2.5.	Données phytochimique	92
Chapitre 3 : Récolte et préparation du matériel végétal		94
1.	INTRODUCTION	94
2.	MATERIEL ET METHODES	94
2.1.	Récolte	94
2.2.	Identification.....	95

2.3.	Préparation des extraits aqueux et éthanoliques.....	95
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	96
3.1.	Identification.....	96
3.2.	Rendement et caractérisations organoleptiques des extraits.....	96
4.	CONCLUSION.....	99
TROISIÈME PARTIE : ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'EFFET CICATRISANT DES RACINES DE <i>CYNARA HUMILIS</i> ET DE L'ECORCE DE <i>PINUS HALEPENSIS</i>.		
100		
Chapitre 1 : Composition phytochimique des extraits aqueux et éthanoliques des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i>.		
101		
1.	INTRODUCTION.....	101
2.	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	101
2.1.	Criblage phytochimique.....	101
2.1.1.	Recherche des anthocyanes.....	101
2.1.2.	Recherche des saponines.....	102
2.1.3.	Recherche des flavonoïdes.....	102
2.1.4.	Recherche des tanins.....	102
2.1.5.	Recherche des alcaloïdes.....	102
2.1.6.	Recherche des terpènes.....	102
2.2.	Dosage spectroscopique des composées phénoliques.....	102
2.2.1.	Dosage des polyphénols totaux.....	103
2.2.2.	Dosage des flavonoïdes.....	103
2.2.3.	Dosage des tanins condensés.....	104
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	104
3.1.	Criblage phytochimique.....	104
3.2.	Dosage spectroscopique des composées phénoliques.....	106
4.	CONCLUSION.....	110
Chapitre 2 : Étude toxicologique des extraits aqueux et éthanoliques des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i>		
111		
1.	INTRODUCTION.....	111
2.	MATERIEL ET METHODES.....	112
2.1.	Animaux.....	112
2.2.	Toxicité aiguë par voie orale.....	113
2.3.	Toxicité aiguë par voie cutanée.....	113
2.4.	Analyses statistiques.....	114
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	114
3.1.	Toxicité aiguë par voie orale des extraits aqueux et éthanolique des plantes sélectionnées..	114
3.2.	Toxicité aiguë par voie cutanée.....	115
4.	CONCLUSION.....	120
Chapitre 3 : Étude de l'activité anti-oxydante des extraits aqueux et éthanolique de <i>Cynara humilis</i> et de <i>Pinus halepensis</i>.		
122		
1.	INTRODUCTION.....	122
2.	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	122
2.1.	Test de piégeage de radical libre DPPH.....	123
2.2.	Test de la capacité antioxydante en équivalent Trolox ou « ABTS ».....	123
2.3.	Test de la réduction du fer « FRAP » (Ferric Reducing Antioxydant Power).....	124
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	125
4.	CONCLUSION.....	129

Chapitre 4 : Étude bactériologique des extraits aqueux et éthanoliques des racines de <i>Cynara humilis</i> et de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i>	130
1. INTRODUCTION	130
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	131
2.1. Les souches bactériennes	131
2.2. Les solutions à testés :	131
2.3. Mode opératoire.....	132
3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	132
4. CONCLUSION	137
Chapitre 5 : Evaluation du potentiel cicatrisant des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de <i>Pinus halepensis</i> et des racines de <i>Cynara humilis</i> dans le traitement des brûlures cutanées.....	138
1. INTRODUCTION	138
2. PRÉPARATIONS, ANIMAUX ET MÉTHODES	139
2.1. Préparation des topiques à base des extraits des plantes.....	139
2.2. Animaux de l'étude	140
2.3. Modèle expérimental de l'étude de la cicatrisation des brûlures cutanée	140
2.3.1. La brûlure thermique chez le rat	140
2.3.2. Protocole de l'étude	141
2.4. Evaluation du potentiel de guérison des plaies de brûlure :	142
2.4.1. Évaluation clinique et macroscopique des plaies :	142
2.4.2. Évaluation du processus cicatriciel des plaies :	142
2.4.3. Évaluation histopathologique.....	143
2.4.4. Analyse statistique des données	144
3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	144
3.1. Résultats de l'évaluation clinique et macroscopique des plaies :	144
3.2. Résultats de l'évaluation du processus cicatriciel des plaies	152
3.3. Résultats de l'évaluation histopathologique	156
4. CONCLUSION	176
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	177
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	181
ANNEXES.....	207



INTRODUCTION GENERALE



La peau est l'un des plus grands organes du corps. C'est l'enveloppe corporelle qui permet l'interface physique entre les milieux extérieur et intérieur. Elle joue plusieurs fonctions vitales, telle que l'homéostasie des fluides, la thermorégulation, les fonctions immunologiques, neurosensorielles et métaboliques (Singer and Clark, 1999). La fonction principale de la peau est la fonction de barrière protectrice contre les traumatismes et les agressions des agents pathogènes externes. La rupture de l'intégrité de cette dernière à cause d'un traumatisme physique, thermique ou d'un trouble sous-jacent peut conduire à des infections et peut mettre en danger la santé de l'organisme (Brigham and Mc Loughlin, 1996).

La brûlure constitue une pathologie fréquente, le plus souvent accidentelle, touchant tous les âges de la vie et toutes les populations. Elle se définit comme la destruction traumatique de la peau et des tissus sous-jacents par un agent causal, en général thermique, mais également électrique, chimique ou par radiations. Les brûlures thermiques par ébouillement ou par des flammes sont de loin les plus fréquentes. Elles représentent environ 80 % de toutes les brûlures signalées (Kosger et al., 2009). Ces brûlures sont le plus souvent bénignes, mais peuvent également se révéler graves et être la cause majeure de plusieurs décès et d'invalidité (Wang, et al., 2018). Bien que ces brûlures ne mettent pas généralement la vie en danger, leurs prises en charge méritent un grand intérêt dans le but d'obtenir de bons résultats sur les plans esthétique et fonctionnels (Bowden et al., 1989).

Cliniquement et histologiquement, on distingue trois degrés de brûlure. On pourrait en distinguer quatre puisque l'on sépare le deuxième degré superficiel du deuxième degré profond (Echinard, 2010). La cicatrisation des plaies cutanées est un processus complexe qui fait intervenir une cascade de mécanismes cellulaires et biochimiques qui concourent à la restauration de la continuité de la peau et de la majorité de sa fonction (Johnston, 1992). Elle commence juste après le traumatisme et se termine par la formation de cicatrice.

La progression logique de la cicatrisation, comporte trois phases interdépendantes ; la phase hémostatique/inflammatoire, la phase de prolifération et la phase de remodelage (Lindley et al., 2016). La phase inflammatoire est connue par les signes d'inflammation habituels tel que la douleur, la chaleur et l'œdème. Au cours de cette phase, les vaisseaux sanguins de la plaie se contractent pour former un caillot sanguin (hémostase). Après l'hémostase, les vaisseaux sanguins se dilatent, pour permettre aux cellules immunitaires, à certains facteurs de croissance, nutriments et enzymes d'atteindre la plaie. Au cours de la prolifération, un nouveau tissu de granulation composé de collagène et d'une matrice extracellulaire apparaît pour reconstruire la plaie. Ce tissu est envahi par un nouveau réseau de vaisseaux sanguins. Au cours de cette phase,

le processus d'épithélialisation débute par la migration des cellules épithéliales à la surface de la plaie. Après la fermeture de la plaie, la phase de remodelage ou de maturation du collagène commence (Barreto et al., 2014).

Un produit cicatrisant est un produit qui accélère la cicatrisation d'une plaie et améliore les tissus cicatriciels. Il peut intervenir dans les différentes phases de la cicatrisation. Il peut diminuer le temps de saignement en accélérant la formation des caillots en étant un hémostatique (Demidova-Rice et al., 2013). Il peut être un anti-inflammatoire ou un antiseptique en assurant le nettoyage des plaies et en gardant l'humidité de la plaie qui est nécessaire à la survie des cellules. Il peut intervenir dans la phase proliférative en accélérant l'apparition des tissus de granulation et le processus d'épithélialisation (Pawar and Toppo, 2012).

Plusieurs topiques cicatrisants sont disponibles sur le marché. La plupart de ces produits ont un effet antimicrobien plutôt qu'un effet cicatrisant. La crème à la sulfadiazine d'argent (SDA) à 1% est le traitement topique le plus largement utilisée dans les brûlures. L'utilisation si répandue de cet agent est probablement due à son efficacité antimicrobienne (Vloemans et al., 2003). Cependant, le retard de la cicatrisation des plaies est l'effet clinique indésirable le plus remarqué en utilisant ce traitement (Atiyeh et al., 2007).

Les plantes médicinales possèdent un immense potentiel pour le traitement des plaies. Un grand nombre de plantes sont utilisées dans plusieurs pays pour le traitement des plaies et des brûlures. Ces agents naturels ne sont pas seulement bon marché et abordables, mais aussi connue par leurs innocuités et leurs efficacités. Ils induisent la régénération et la cicatrisation des tissus lésés par plusieurs mécanismes (Nayak and Pereira, 2006). L'utilisation des plantes médicinales traditionnelles pour la cicatrisation des plaies repose sur leurs propriétés antiseptiques, astringentes, anti-inflammatoires, antioxydantes et antibactériennes (Jain and Gupta, 2010). Les plantes médicinales ayant de puissantes activités antioxydantes et anti-inflammatoires sont fréquemment utilisés pour traiter les brûlures et peuvent accélérer le processus de guérison (De Campos et al., 2015). De nombreux scientifiques se sont intéressés à la recherche et à la détermination les propriétés potentielles de cicatrisation des plantes médicinales (Nayak and Pereira, 2006). La valeur médicinale de ces plantes réside dans les constituants phytochimiques bioactifs qui agissent par une action physiologique bien déterminée (Akinmoladun et al., 2007). Ces constituants comprennent diverses familles chimiques comme les flavonoïdes, les tanins, les saponines, les huiles essentielles, les terpénoïdes, les alcaloïdes, et les composés phénoliques (Edeoga et al., 2005).

L'ethnopharmacologie et l'ethnobotanique mettent en relation les savoirs ancestraux des tradithérapeutes et les nouvelles connaissances scientifiques. Elles constituent un grand champ de recherche pour de nouveaux agents phytothérapeutiques (Patwardhan, 2005). L'ethnopharmacologie a permis la découverte de nombreux phyto-médicaments anti-brûlures cutanées après leur validation pharmacologique et toxicologique par des travaux scientifiques utilisant des modèles pharmacologiques bien établies (Akhoondinasab et al., 2015 ; Fahimi et al., 2015 ; Azadi et al., 2015).

C'est dans cette logique que notre travail prend sa place. Nous nous sommes intéressés alors à la validation toxicologique et pharmacologique *in vivo* de deux plantes médicinales connues par leurs vertus thérapeutiques anti-brûlures cutanées. Les plantes médicinales choisies dans ce travail sont *Cynara humilis* et *Pinus halepensis*, le critère de choix de ces deux plantes s'est fondé sur une étude ethnopharmacologique chez les herboristes dans la région de Rabat. Cette thèse comporte trois parties :

1. La **première partie** reposera sur une synthèse bibliographique qui comporte un aperçu général sur la peau, la brûlure cutanée et la cicatrisation.
2. La **deuxième partie** a été consacrée à la valorisation des données de la pharmacopée traditionnelle marocaine dans le traitement des brûlures cutanées. Dans une première partie (Chapitre 1), nous proposons une enquête ethnopharmacologique, afin d'inventorier les principales plantes médicinales utilisées dans le traitement des brûlures cutanées. Les résultats de cette enquête serviront de base pour justifier le choix de la sélection du matériel végétal (chapitre 2), de sa récolte puis de sa la préparation (chapitre 3).
3. La **troisième partie** a été consacrés aux travaux expérimentaux réalisés pour la valorisation et la validation de l'utilisation de ces deux plantes. Cette partie a été porté sur l'étude de la composition phytochimique (chapitre 1), de l'innocuité toxicologique (chapitre 2), du potentiel antioxydant (chapitre 3), du pouvoir antibactérien (chapitre 4) et sur la validation pharmacologique *in vivo* du potentiel cicatrisant (chapitre 5).

PREMIÈRE PARTIE :
LA PEAU ET LA BRÛLURE CUTANÉE

1. LA PEAU :

1.1. Définition :

La peau est définie comme étant l'organe de revêtement extérieur du corps de l'homme et des animaux. Elle est constituée de trois tissus superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (**Figure 1**). Ses annexes, localisées dans le derme, sont représentées par les phanères (poils et ongles), les glandes sébacées et les sudoripares.

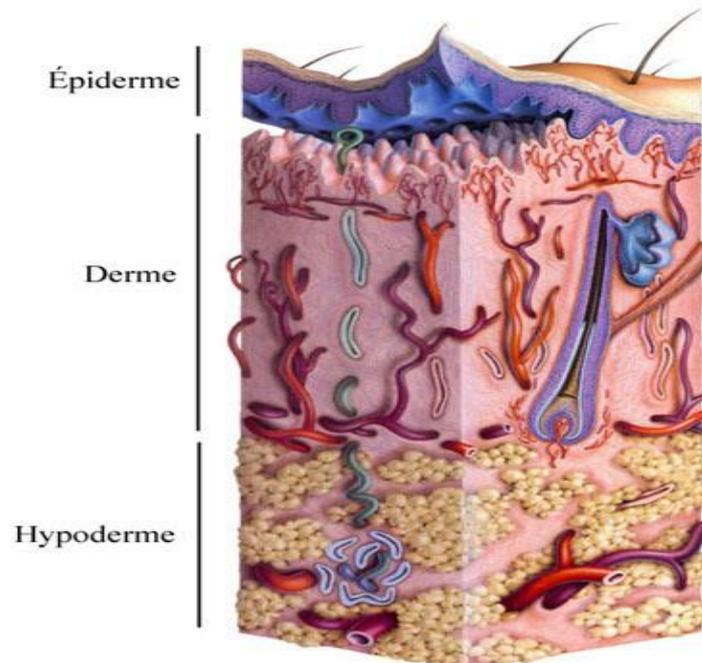


Figure 1: La peau humaine (Geras.,1990)

Le poids total de la peau est d'environ 15 % du poids total du corps adulte, ce qui fait de lui le plus grand et le plus important organe du corps humain. Sa température oscille entre 32°C et 36°C et son épaisseur varie selon le sexe, l'âge et la région du corps. Elle est plus mince chez les femmes, chez les personnes âgées, au niveau des paupières et des organes génitaux (1 mm). En revanche, elle est plus épaisse au niveau de la zone palmo-plantaires (environ 4 mm).

C'est un organe souple et résistant qui a la capacité de se régénérer lorsqu'il est lésé. Il assure les fonctions de la protection contre les agressions physiques, chimiques et biologiques extérieures qui sont nécessaires à la survie de l'organisme (Kanitakis 2002 ; Wysocki 1999). Il possède aussi d'autres fonctions tel que la thermorégulation, l'excrétion, l'immunité, la synthèse de la vitamine D et c'est un excellent capteur d'informations extérieures grâce aux terminaisons nerveuses qu'elle contient.

La peau constitue un important réservoir sanguin grâce aux nombreux vaisseaux sanguins traversant le derme et transportant de 8 à 10 % du sang en circulation dans le corps

(Tortora et al. 1994). C'est un organe hétérogène, composés de tissu épithélial, conjonctif et contient aussi des récepteurs sensoriels à la pression et à la température, associé au réseau microcirculatoire et aux fibres nerveuses.

La surface de la peau est caractérisée par un film hydrolipidique moyennement acide et à fort puissance tampon, composés de sébum et de sueur riche d'une microflore résidente très essentielle et constituant le microbiote cutané qui assure la protection de son hôte. Le contenu du microbiote varie d'une zone à une autre dans l'organisme et c'est le sujet de plusieurs études d'actualité. Ce film forme la première barrière protectrice avec le milieu extérieur.

1.2. Histologie de la peau :

1.2.1. Épiderme

L'épiderme d'origine ectodermique, est la couche la plus externe de la peau en contact direct avec le milieu extérieur qui le protège contre les agressions. C'est une zone cellulaire non vascularisée répartie en strates cellulaires qui assure le renouvellement continu de la peau et le maintien de l'eau et des nutriments à l'intérieur de l'organisme (Kanitakis, 2002).

1.2.1.1. Structure

L'épiderme est un épithélium pavimenteux, stratifié, kératinisé et mesurant en moyenne 0,1mm d'épaisseur. Cette dernière varie selon la zone du corps, allant de 0,05mm au niveau des paupières à 1,5mm au niveau de la paume des mains et des pieds (Baroni et al., 2012). Les cellules de l'épidermes sont aplaties, polyédriques et organisées en strates de 4 à 5 couches cellulaires superposées (**Figure 2**).

L'épiderme est caractérisé par quatre assises cellulaires, de l'intérieur vers l'extérieur :

- La couche basale ou germinative = *stratum germinativum*
- La couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) = *stratum spinosum*
- La couche granuleuse = *stratum granulosum*
- La couche cornée = *stratum corneum*

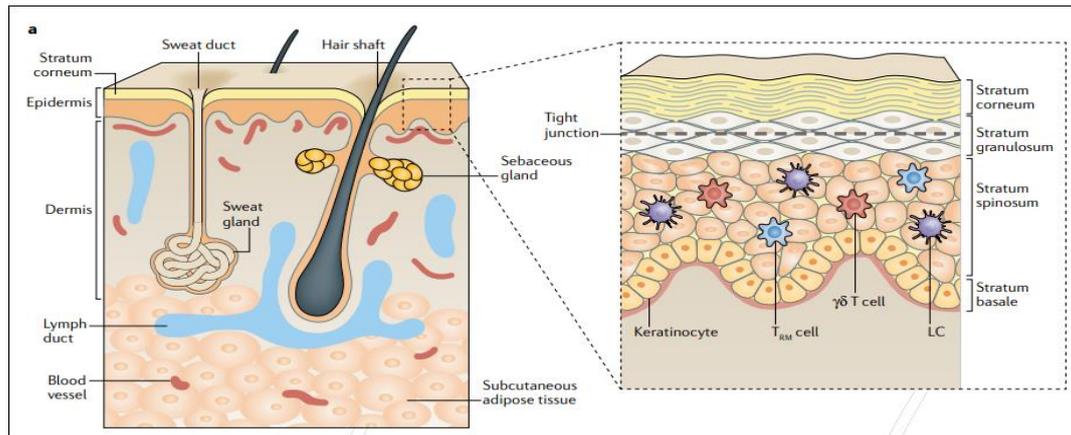


Figure 2: Structure de l'épiderme (Kabashima et al., 2019).

- **La couche basale ou germinative (*stratum basal*) :** C'est l'assise la plus profonde de l'épiderme. Elle assure son renouvellement via des cycles de mitoses successives des kératinocytes qui s'établissent sur la lame basale séparant l'épiderme du derme. Elle assemble une rangée unique de cellules cubiques disposées les unes contre les autres qui se manifestent en cellules mères et aide à la régénération continue de la peau par les divisions cellulaires. Les cellules filles se différencient et migrent vers la surface pour aller peupler les couches les plus superficielles. Les mélanocytes présents dans la couche basale donnent la pigmentation à la peau en produisant de la mélanine (Checcucci, 1991 ; Ghadially, 2005).
- **La couche épineuse ou couche de Malpighi (*stratum spinosum*) :** C'est une assise caractérisée par la superposition des kératinocytes de forme polyédrique associés entre elles avec des filaments de kératine rassemblés en faisceaux denses. Cette adhérence étroite permet de créer une cohésion favorable à la fonction de l'imperméabilité de la peau. Ainsi, ces cellules accumulent des particules de mélanine en fonction de la couleur de peau et de l'exposition au soleil (Checcucci, 1991).
- **La couche granuleuse (*stratum granulosum*) :** Elle est caractérisée par 3 à 5 assises de kératinocytes plus aplaties et étirées qui contiennent dans leur cytoplasme des granules sombres de kératohyaline (Tortora et al. 1994). Ces granules contiennent de la profilaggrine qui devient la filaggrine après clivage. Protéine hautement phosphorylée qui favorise l'agrégation des filaments de kératine (Wysocki 1999). Les noyaux des cellules de la couche granuleuse se dégénèrent, mais restent toujours actifs. La couche granuleuse constitue la dernière couche nucléée de la peau.
- **La couche cornée ou *stratum corneum* :** C'est l'assise externe de l'épiderme et elle est faite de 25 à 30 rangées de cornéocytes. Ces cellules mortes de forme hexagonale sont très aplaties et n'ont plus de noyau ni d'organelle et elles sont faites d'une matrice dense

de kératines filamenteuses. Durant le processus de différenciation, les cellules de cette couche desquament graduellement et sont remplacées par des cellules de la couche inférieure. Hautement résistante à la digestion enzymatique et aux changements de température et de pH (Wysocki 1999), elle joue le rôle de barrière de la peau, la protégeant contre la lumière, la chaleur, les bactéries et plusieurs produits chimiques.

1.2.1.2. Les cellules de l'épiderme :

Les cellules qui composent l'épiderme sont de 4 types avec chacun des fonctions et une structure et bien déterminé :

- **Les kératinocytes :** Elles représentent 80% des cellules de l'épiderme (Walters et al., 2002). On les retrouve essentiellement au niveau des 4 assises épidermiques dans les divers états de différenciation et elles sont responsables de l'aspect stratifié de l'épiderme. Leur différenciation est centrifuge, débute de l'assise basale et se termine vers l'assise cornée. Pendant ce processus, les cellules se comble progressivement de kératine qui imperméabilise et protège la peau et les tissus sous-jacents (Gartner et al. 1992 ; Tortora et al. 1994).
- **Les mélanocytes :** Elles représentent 10% des cellules de l'épiderme qui se concentre au niveau de la couche basale. Ce sont des cellules de grande taille, de formes dendritiques, arrondies et claires. Leur nombre est variable dépendant de la zone du corps chez la même personne. Leur fonction principale est la synthèse de la mélanine, pigment conférant à la peau sa couleur et sa fonction de photoprotection vitale (Dréno, 2009).
- **Les cellules de Langerhans :** Elles représentent environ 2 à 5% des cellules épidermique qui se concentre principalement au niveau des assises basale et épineuse de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques différencié par la présence des granules de Birbeck dans leur cytoplasme. Elles constituent les éléments de base du système de défense du corps humaine. Elles sont spécialisées dans la capture, le transport et la représentation des antigènes aux lymphocytes T des ganglions lymphatiques avant leur élimination (Dréno, 2009; Prost-Squarcioni, 2006).
- **Les cellules de Merkel :** Elles représentent la population minoritaire de l'épiderme. Elles s'organisent en amas appelés corpuscules ou disques de Merkel au niveau de la couche basal de l'épiderme. Ce sont de mécanorécepteur spécialisé dans la fonction du tact et leur répartition est irrégulière, ce qui explique la différence de sensibilité senti

dans l'organisme. Elles se concentrent au niveau des lèvres, de la paume des mains, de la pulpe des doigts et du dos des pieds (Dréno, 2009; Prost-Squarcioni, 2006).

1.2.2. La jonction dermo-épidermique

C'est une membrane de structure complexe située à l'interface entre le derme et l'épiderme, élaborée à la fois par les kératinocytes basaux et les fibroblastes dermiques (Duplan-Perrat et al, 2000). Le rôle fondamental de la jonction est le rôle de support mécanique de l'épiderme. Elle contrôle les échanges entre les deux compartiments en laissant passer les produits métaboliques et les divers types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes) lors des processus inflammatoires et immunologiques (Lai-Cheong and Mc Grath, 2013).

Au niveau moléculaire, la jonction dermo-épidermique est composée d'une vingtaine de macromolécules différentes liées les unes aux autres et formant un réseau tridimensionnel avec du collagène de type IV, des glycoprotéines (nidogènes), des glycoprotéines de structure (fibronectines et laminines) et des protéoglycanes.

1.2.3. Le derme

Le derme constitue la couche qui donne la souplesse et la résistance à la peau. Il est composé principalement d'un tissu conjonctif fibreux, dense et plus épais que celui de l'épiderme ce qui le rend compressible et élastique. Le derme est composé de cellules, essentiellement les fibroblastes, et d'une matrice extracellulaire constituée de substances fibreuses (collagène et élastine) baignant dans une substance amorphe nommée substance fondamentale (glycoprotéines de structure, protéoglycanes et glycosaminoglycanes) (**Figure 3**).

C'est le support de différentes annexes cutanées : les poils, les glandes sébacées et sudoripares, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les terminaisons nerveuses. Il participe à la thermorégulation et à la réparation tissulaire et c'est le siège de synthèse des principales protéines et fibres cutanées tels que l'acide hyaluronique, collagène, élastine (Checcucci, 1991).

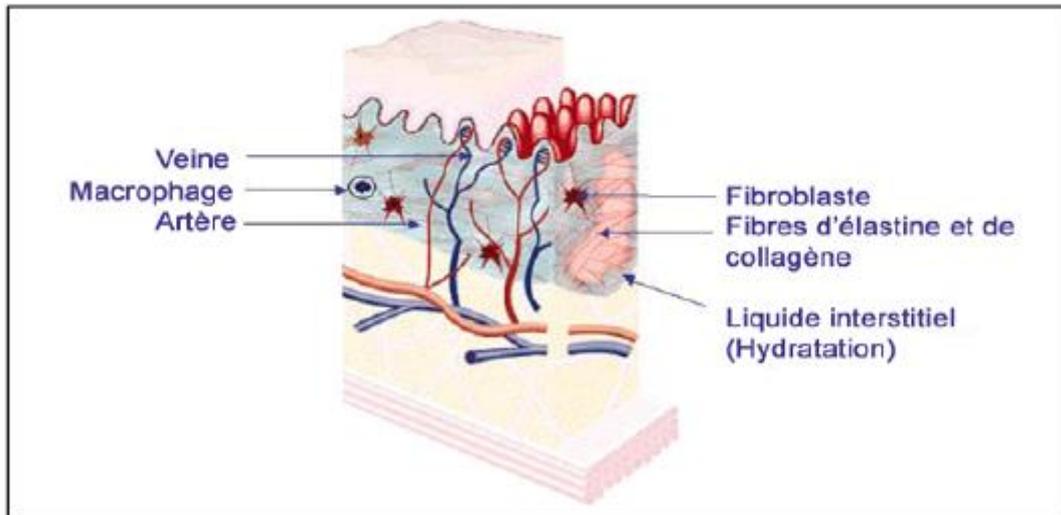


Figure 3: Le derme (Geras et al., 1990).

1.2.3.1. Structure

Le derme s'organise en deux zones :

- **Derme papillaire** : localiser au niveau de la jonction dermo-épidermique, il s'insinue entre les crêtes de l'épiderme, formant ainsi les papilles dermiques. Il est très vascularisé et riche en fibres de collagène de type III et VII et de fines fibres élastiques. Cette matrice est relativement riche en fibroblastes, mastocytes et dendrocytes et joue le rôle de support aux fibres nerveuses ainsi qu'aux capillaires sanguins et lymphatiques qui constituent un véritable tissu nourricier pour l'épiderme. (Slominski et al., 2000; Khavkin and Ellis, 2011).
- **Derme réticulaire** : c'est le derme le plus profond qui constitue la majeure partie du derme. Il se différencie du derme papillaire par un tissu conjonctif dense, principalement constitué de collagène de type I et de fibres d'élastine. La structure contient des vaisseaux sanguins reliant les plexus sous-papillaires aux plexus cutanés situés à la jonction dermo-hypodermique. On y trouve également des fibres de réticuline qui apportent la résistance au derme, des fibres d'élastine et les sites d'implantation des annexes de la peau (Slominski et al., 2000; Khavkin and Ellis, 2011).

1.2.3.2. Les cellules du derme :

- **Les cellules résidentes du derme (les fibroblastes)** : Ce sont des cellules mésenchymateuses qui assurent la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure. Elles sont capables d'interagir avec la matrice via des récepteurs membranaires de type intégrine. Elles aident à dégrader le

collagène et la matrice extracellulaire grâce aux enzymes qu'elles sécrètent (collagénases et des protéases) pour assurer un remodelage permanent du tissu. Avec les kératinocytes, elles organisent la jonction dermo-épidermique en synthétisant du collagène de type IV et VII. Les fibroblastes peuvent produire également des chimiokines dont l'interféron α qui possède des activités anti-infectieuse et antivirale (Sorrell and Caplan, 2004). Leur prolifération et leur action est contrôlée par divers facteurs de croissance tels que l'IGF-I (Insulin Like Growth Factor I) et le TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta) qui déclenche la production des composés de la matrice extracellulaire et par conséquent ils sont impliqués dans les processus de cicatrisation et réparation tissulaire (Rippa et al., 2019).

- **Les cellules dendritiques dermiques :** Ce sont les analogues des cellules de Langerhans. Elles représentent l'antigène et assurent le déclenchement des réponses immunitaires particulières. Elles servent également à la régulation de l'homéostasie des différents agents (physiques, chimiques, biologiques ou immunologiques) (Bouloc, 2001).

1.2.3.3. La matrice extracellulaire (MEC) :

La matrice extracellulaire est composée d'une substance fondamentale formant un gel très hydraté à travers lequel les métabolites peuvent diffuser. Elle est constituée de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes dont l'acide hyaluronique (substance très visqueuse). Le collagène, protéine fibreuse inextensible stockant les forces de tension. Il est riche en proline, hydroxyproline et glycine. Les fibres élastiques sont composées d'élastine, protéine extensible très hydrophobe riche en proline et glycine. Elle possède une résistance importante aux attaques physiques et chimiques (Venerol, 2008). La MEC contient également la fibronectine, glycoprotéine volumineuse qui possède différents domaines lui permettant de se lier à des molécules ou à des cellules. Elle favorise la migration des fibroblastes et des macrophages lors du processus de guérison des plaies.

1.2.4. Hypoderme :

L'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. Ce tissu graisseux sous-cutané est richement vascularisé et innervé, constitué d'un tissu conjonctif lâche, spongieux, parsemé d'adipocytes qui emmagasinent l'énergie. Ces cellules graisseuses sont groupées en un gros amas en forme de coussins et leur répartition dépend de la nutrition et la zone de la peau (**Figure 4**). L'hypoderme et le derme sont en continuité et sont reliés par des

expansions de fibres de collagène et d'élastine. L'hypoderme joue un rôle de réserve énergétique, de protection mécanique et thermique (Kanitakis, 2002). Ainsi, plus il est épais, plus il protège les structures profondes des brûlures (Gilaberte et al., 2016).

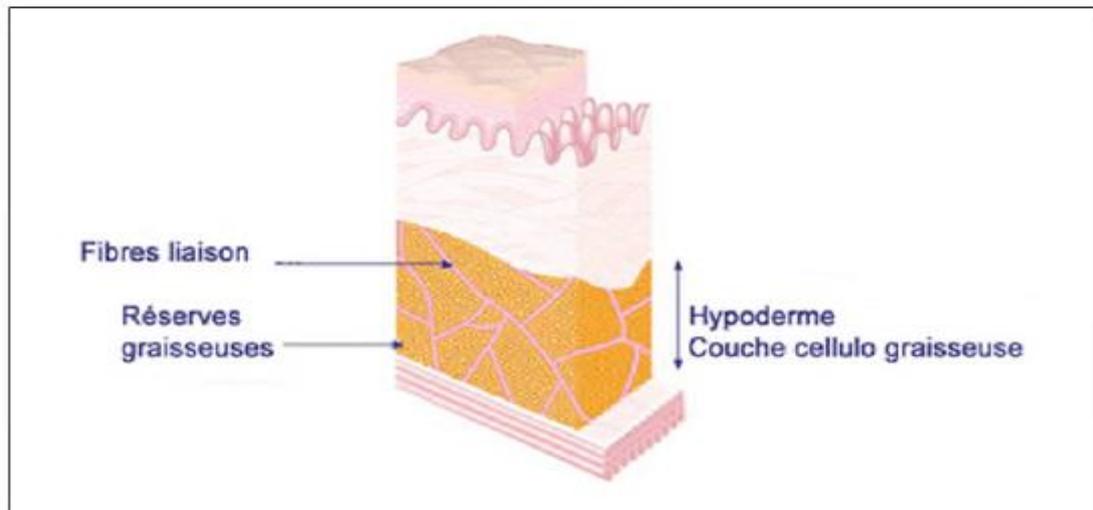


Figure 4: L'hypoderme (Geras et al., 1990).

1.2.4.1. Structure :

L'hypoderme se localise sur l'ensemble de la face corporelle de l'organisme. Sa répartition et son épaisseur sont variable et dépendant des habitudes alimentaires, de l'hygiène de vie et du sexe. Il est plus épais au niveau des épaules et de l'abdomen chez l'homme et prépondérant chez la femme dans la partie basse de l'abdomen, au niveau des hanches, des fesses et des cuisses. L'hypoderme est absent au niveau des oreilles, paupières et des organes génitaux masculins (Arda and Göksügür, 2014).

1.2.4.2. Les cellules de l'hypoderme :

On distingue deux grands types de cellule dans l'hypoderme :

- **Les adipocytes :** Elles représentent les cellules majoritaires de l'hypoderme. Elles sont sphériques et contenant une vacuole riche en triglycérides dont le volume varie en fonction du poids. Elles sont organisées en lobules appelés corpuscules de Pacini ou corpuscules lamellaires séparés par de fines cloisons conjonctives contenant des fibroblastes, macrophages, mastocytes et fibrilles de collagène (Pond, 1986).
- **La fraction stroma-vasculaire :** Elle contient un ensemble de cellules (Bouloumié et al., 2006) :
 - ✓ Les cellules progénitrices ou cellules souches qui assurent la régénération des tissus adipocytaires ou endothéliales ;

- ✓ Les préadipocytes ou précurseurs des adipocytes ;
- ✓ Les cellules endothéliales qui permettent la néovascularisation du tissu adipeux ;
- ✓ Les lymphocytes et macrophages activés lors d'un processus inflammatoire ;
- ✓ Les fibroblastes qui synthétisent du procollagène et de la proélastine

1.3. Les annexes de la peau :

Les annexes de la peau sont des formations épithéliales complexes localisées au niveau du derme et de l'épiderme. Elles correspondent aux glandes sudoripares, aux glandes sébacées, aux poils et aux ongles.

1.3.1. Les glandes sudoripares

1.3.1.1. Glandes sudoripares exocrines

Les glandes sudoripares eccrines sont les plus abondants, situées au niveau de la paume des mains, des pieds et sur le front. La partie sécrétrice est enroulée dans le derme et le canal excréteur s'étend vers le haut et débouche sur un port en forme d'entonnoir à la surface de la peau. Elles fonctionnent durant toute la vie et sécrète une substance plus aqueuse que celle des glandes sudoripares apocrines ([Arda and Göksügür, 2014](#)).

1.3.1.2. Glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines se situent principalement dans les aisselles, sur le pubis et les aréoles mammaires. Ce type de glandes s'activent qu'à la puberté et leur activité diminue avec l'âge. Structuralement, elles sont plus grosses que les glandes exocrines et leur conduit excréteur débouche dans un follicule pilo-sébacé. La sécrétion sudorale apocrine est laiteuse, visqueuse, opaque, contrairement à la sueur des glandes exocrines qui est limpide. Ces glandes apocrines constituent un système de reconnaissance olfactif entre les individus grâce aux substances organiques que contiennent leurs sécrétions. ([Khavkin and Ellis, 2011](#); [Arda and Göksügür, 2014](#)).

1.3.2. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées se localisent au niveau de toute la surface corporelle à l'exception de la zone palmo-plantaire. Leur taille et leur densité sont plus importantes au niveau du visage et du dos. Ces glandes sont exocrines, alvéolaires simples, holocrines et sécrètent une substance huileuse appelée sébum. Cette sécrétion atteint son maximum au moment de la puberté puis diminue avec l'âge et elle est déclenchée par les hormones, essentiellement par les androgènes.

Le sébum est riche en triglycérides, cholestérol, cires et squalène précurseur du cholestérol. Il est fongistatique, bactériostatique et véhicule aussi les diverses odeurs corporelles permettant la reconnaissance inter-individuelle ([Prost-squarcioni, 2006](#)).

1.3.3. Le follicule pileux :

Le follicule pileux constitue la racine des poils et des cheveux inclus dans le derme. Leur fond est déprimé par la papille dermique riche en fibroblastes et richement vascularisée et innervée et qui rythme sa croissance. Cette structure épithéliale spécialisée se renouvelle de façon cyclique. La structure du follicule pileux diffère selon sa localisation, longs et droits sur le cuir chevelu et courts, fins et renflés sur le reste du corps ([Melissopoulos and levacher, 2012](#)).

1.3.4. L'ongle

Appelé également tablette unguéale, il est formé d'un assemblage de fibres de kératine, de lipides, de minéraux et d'eau. Il a la forme d'une plaque dure rectangulaire, légèrement convexe, flexible, lisse et translucide. De légères stries longitudinales sont distingué à sa surface. Et sous son lit, il est vascularisé par un réseau de capillaires et innervé. Sa croissance est d'environ 0,1 mm par jour ([Melissopoulos and levacher, 2012](#)).

1.4. L'innervation de la peau :

La peau est un organe sensorielle capable de percevoir la chaleur, le froid, le toucher et la douleur. Les informations captées par la peau, remonte au cerveau qui l'analyse et envoie une réponse adaptée. La peau a des terminaisons nerveuses sensorielles libres ou des récepteurs qui récupèrent l'information extérieure et la transmettent grâce à des fibres nerveuses. L'innervation cutanée sensitive comprend principalement donc des récepteurs sensoriels et un réseau dermique de fibres nerveuses. Les récepteurs sont sensibles à des stimulations mécaniques, thermiques et douloureuses. Les fibres nerveuses forment le plexus dermique profond à la jonction dermo-hypodermique et le plexus superficiel du derme papillaire et réticulaire. Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels, libres en majorité ou encapsulés ([Arda and Göksügür, 2014](#)).

1.5. La vascularisation de la peau :

La circulation cutanée joue plusieurs rôles. Elle permet la nutrition et l'oxygénation de la peau, la thermorégulation et le maintien de l'équilibre hydrique du corps ([Pesteil et al., 2017](#)). Le tissu endothélial est formé par des cellules endothéliales qui jouent un rôle clé dans la régulation de l'hémostase et de la coagulation, mais elles sont dotées également de propriétés permettant la présentation de l'antigène ce qui leur confère une fonction immunitaire. Sous

l'action du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), les cellules endothéliales prolifèrent pour permettre le renouvellement cellulaire ou la formation de nouveaux vaisseaux par le processus de néovascularisation (Amirsadeghi et al., 2020).

1.5.1. Le système sanguin :

Le plexus artériel profond est situé dans le derme à la limite de l'hypoderme. Il est alimenté par des vaisseaux sous cutanés qui sont parallèle à la peau sous l'hypoderme et il est associé par l'artère candélabre au plexus artériel superficiel, qui se trouve dans la zone supérieure du derme. Les petites artères se scindent à partir du plexus superficiel et forment un système papillaire (Khavkin and Ellis, 2011).

1.5.2. Le système lymphatique :

La lymphe constitue le liquide interstitiel non recapté par les capillaires. Elle est canalisée par les vaisseaux lymphatiques et elle est constituée d'eau, d'électrolytes, de protéines et de nombreux lymphocytes. Les capillaires se groupent en vaisseaux lymphatiques et les nœuds des vaisseaux lymphatiques forment les ganglions lymphatiques, qui constituent de véritables organes immuns secondaires captant et filtrant les antigènes (Khavkin and Ellis, 2011).

1.6. Les fonctions de la peau :

La peau constitue une barrière physique et chimique entre l'environnement et l'organisme. Elle permet une protection mécanique grâce à sa résistance et à son élasticité en amortissant les chocs et les étirements, sans pour autant limiter les mouvements. Ainsi, une brûlure cutanée mal cicatrisée est un facteur limitant le mouvement.

La peau protège l'organisme des différentes infections bactériennes, virales et fongiques grâce à sa fonction de barrière chimique et à l'imperméabilité de sa couche cornée. En effet, elle s'oppose à la pénétration des corps étrangers et le renouvellement cellulaire de ses couches assure l'élimination des agents potentiellement infectieux. D'autre part, Le pH acide (pH = 5,5) de la peau empêche la fixation des bactéries. Et les cellules de Langerhans et les macrophages jouent un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire.

La peau forme également une barrière contre le rayonnement solaire grâce à plusieurs constituants. En effet, le film hydrolipidique réfléchit et absorbe la lumière, les mélanocytes sécrètent la mélanine qui protège de la lumière solaire, la couche cornée s'épaissit sous l'action

des rayonnements UV et les poils et les cheveux arrêtent les UV (Gilaberte et al., 2016 ; Paul, 2007).

La thermorégulation permet le maintien de la température corporelle proche de 37° chez l'homme grâce à un ensemble de mécanismes. La sudation assure le refroidissement de la peau quand la température est élevée. Les poils et le tissu adipeux sous-cutané protègent contre le froid. Les vaisseaux sanguins, eux, permettent par le phénomène de vasoconstriction de protéger le corps du froid et par le phénomène de vasodilatation de le protéger du chaud (Gilaberte et al., 2016).

La peau constitue l'organe sensoriel le plus étendu du corps. Elle est richement innervée et possède des récepteurs nerveux lui permettant d'être sensible au toucher, à la douleur, au chaud et au froid. Ainsi, les mécanorécepteurs détectent les sensations (toucher, pression, vibration), les thermorécepteurs détectent les changements de la température (froid et chaud) et des nocicepteurs produisent la sensation de la douleur après une blessure tissulaire (Gilaberte et al., 2016 ; Paul, 2007).

La peau assure également un rôle métabolique. Elle participe à l'homéostasie du corps en limitant les fuites hydroélectrolytiques et en échangeant avec le milieu extérieur. Elle permet l'élimination de l'eau, des électrolytes, des médicaments, du dioxyde de carbone et l'absorption des substances appliquées à sa surface. La peau permet la synthèse de la vitamine D sous l'effet des rayons UVB et c'est le siège de synthèse et de transformation de divers facteurs de croissance, cytokines, hormone et neuropeptides. Le tissu adipeux de l'hypoderme constitue une source d'énergie pour l'organisme (Paul, 2007).

2. BRULURE ET CICATRISATION DE LA PEAU

2.1. Les brûlures cutanées

Les brûlures sont des lésions du revêtement cutané et des structures sous-jacentes plus ou moins profonde, causée par un agent thermique, chimique, électrique ou par des radiations ionisantes (Sanchez, 2002).

2.1.1. Etiologies des brûlures

En fonction de l'agent responsables de brûlures, on distingue :

- **Les brûlures thermiques** : Elles sont les plus récurrentes (92%) et sont provoquées soit par rayonnement d'une chaleur vive, comme celle du soleil soit par un contact direct avec une flamme, un solide, un liquide ou un gaz. Les solides entraînent des lésions

limitées en superficie mais souvent profondes (selon la température de l'objet et le temps de contact). Les liquides (eau bouillante, huile chaude...) provoquent généralement des brûlures plus étendues et moins profondes que les précédentes et sont responsables de 60% de brûlures chez les enfants. Les flammes entraînent des brûlures particulièrement graves et sont souvent étendues et profondes. Les gaz ou les vapeurs provoquent des explosions qui entraînent des brûlures en mosaïque de zones profondes et superficielles. Elles sont certes moins fréquentes mais particulièrement graves (Echinard, 1993 ; Wassermann, 2002).

- **Les brûlures électriques** : Elles sont responsables de 3 à 4 % des admissions dans les unités de brûlés. Le courant électrique produit à l'endroit de son passage (où il entre et il sort) dans le corps des brûlures du premier au troisième degré. La gravité des lésions dépend de l'intensité et de la conductivité (Martin and Silvain, 2018). Les électrocutions à basse tension (moins de 440 volts) causent rarement des atteintes importantes au-delà d'une petite brûlure thermique profonde aux points de contact. Les électrocutions à haute tension (plus de 1000 volts) sont associées à des complications immédiates de type cardiaque, rénal, vasculaire et neurologique (Keck et al., 2009).
- **Les brûlures chimiques** : Elles représentent 3% des brûlures et sont généralement causées par des acides ou des alcalins forts, le plus souvent suite à un accident de travail. Les brûlures acides sont habituellement plus spontanément résolutive que les brûlures alcalines. Les acides ont tendance à bronzer la peau, créant une couche imperméable barrière qui limite leurs pénétrations ultérieures. Les alcalins se lie aux lipides de la peau en créant du savon et continuent à « dissoudre » la peau jusqu'à ce qu'ils soient neutralisés (Keck et al., 2009).
- **Les brûlures par irradiation** : Les irradiations produisent des lésions cutanées irréversibles par atteinte de l'ADN cellulaire. Les différents types de particules de rayonnement (Alpha, Beta, Gamma, X-ray et Neutron) possèdent des effets distincts sur la peau (Vlietstra et al., 2004). À mesure que la vitesse et l'énergie des particules de rayonnement augmentent, l'ionisation diminue et les tissus superficiels comme la peau sont épargnés par les réactions. La brûlure par rayonnement est courante avec les rayons X ou les rayons gamma utilisés pour la télé-thérapie. Les particules de rayonnement bêta ne pénètrent pas profondément dans la peau, elles induisent des brûlures qui ne sont pas profondes (Waghmare, 2013).

-

2.1.2. Evaluation de la gravité d'une brûlure

La gravité d'une brûlure cutanée dépend de l'ample de la surface endommagée, de sa profondeur et de sa localisation.

2.1.2.1. Surface

L'étendue de la brûlure est exprimée en pourcentage de la surface totale du corps. Il peut être évaluée par la « règle des neuf » de Wallace qui consiste à affecter 9% de la surface corporelle sur 11 portions de la surface corporelle. La tête et le bras représentent 9 % chacun de la surface corporelle, le dos, l'avant du torse et la jambe représentent 18 % chacun de la surface corporelle, la paume des mains et la région génitale représentent environ 1 %. A noter que la surface brûlée est généralement surestimée dans le terrain et elle est difficilement appréciable avec exactitude (Perry et al, 1996).

2.1.2.2. Profondeur

La profondeur d'une brûlure représente un élément essentiel dans le pronostic fonctionnel de la peau. C'est un déterminant qui conditionne la capacité et la qualité de cicatrisation cutanée. Selon le degré d'impact, on distingue trois catégories : les brûlures au premier degré, au deuxième degré et au troisième degré (**Figure 5**).

- La brûlure au 1er degré affecte que la couche la plus externe de l'épiderme sans atteindre la couche basale. Elle se caractérise par la présence de la douleur, l'augmentation de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire, un léger œdème, une rougeur persistante sans nécrose. La cicatrisation s'accomplit en 8 jours maximum par desquamation (Sundar et al., 2021; Serrano et al., 2015).
- La brûlure au 2ème degré est une lésion locale et profonde qui affecte tout l'épiderme jusqu'à la couche basale qui reste intacte. Elle se divise en brûlure superficielle et en brûlure profonde. La brûlure au 2ème degré superficielle, affecte le derme papillaire (peu profond). Elles se caractérise par une douleur moyenne et la présence de phlyctènes de couleur rouge vif, humide et suintant. Elles cicatrisent au bout de 10 à 15 jours. La brûlure au 2^{ème} degré profonde affecte le derme réticulaire (profond). Les plaies se caractérisent par une douleur moyenne, un aspect blanc cartonné avec piqueté rouge, peu suintantes, saignent à la scarification, blanchissent à la vitropression. Ces brûlures entraînent une altération de la barrière cutanée qui peuvent entrainer des surinfections. Leur cicatrisation s'accomplit entre 15 jours à 1 mois et demi (Sundar et al., 2021; Serrano et al., 2015).

- La brûlure au troisième degré correspond à une destruction totale de la peau comprenant la totalité du derme et de l'épiderme. Les signes qui caractérisent ce type de brûlure sont : un aspect sèche blanc ou noir plus ou moins cartonné suivant le degré de déshydratation du derme, une perte totale de la sensibilité et une nécrose de la peau. La cicatrisation n'est possible qu'à partir des berges saines souvent très éloignées. Au-delà du derme, l'atteinte graisseuse puis musculaire constitue le 4^{ème} degré ou la carbonisation (Sundar et al., 2021; Serrano et al., 2015).

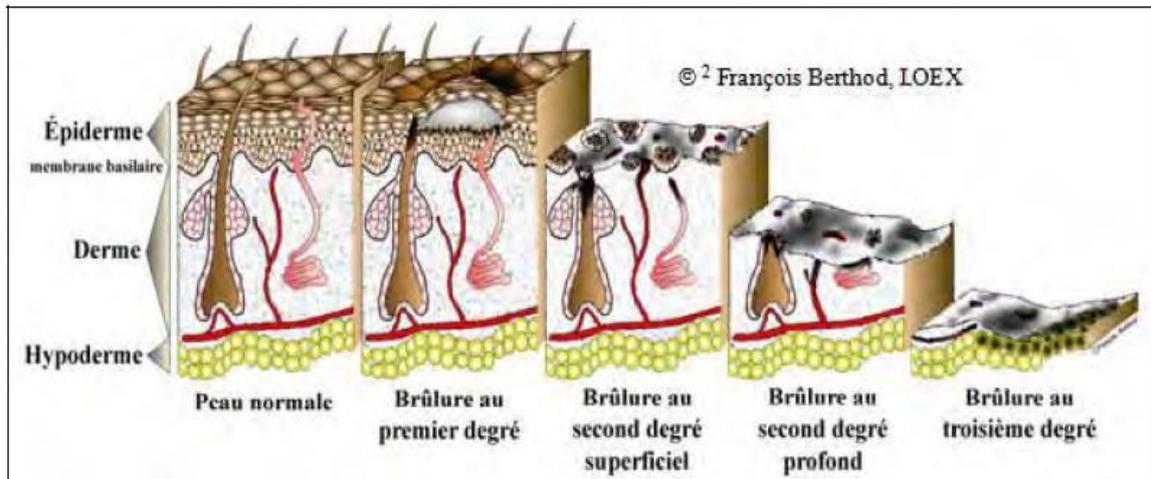


Figure 5: Classification des brûlures en fonction de la profondeur (Serrano et al., 2015).

2.1.2.3. Localisation

La constitution de la peau change dans le corps d'une zone à une autre. La gravité des brûlures varie en fonction de leur localisation. La peau de la face palmaire de la main présente une couche cornée et un derme épais. Les brûlures palmaires sont souvent moins graves que les brûlures dorsales qui nécessitent le plus souvent de la chirurgie. Les brûlures au niveau du visage sont principalement sévères à cause de l'œdème des voies aériennes supérieures et est à l'origine de complications oculaires (occlusion des paupières, infection). Les séquelles cicatricielles de ce type de brûlures entraînent des conséquences psychologiques et sociales. Les brûlures chez l'enfant sont souvent plus graves en raison de l'épaisseur fine des différentes couches de la peau (Raffoul et Berger, 2006).

2.1.3. Traitement local des brûlures

Le traitement local représente un des constituants du traitement global des brûlures. Son rôle est essentiel puisque ce sont les lésions cutanées qui, non seulement entraînent et maintiennent la maladie générale, mais encore sont à l'origine des séquelles. Le traitement local des brûlures et en fonction du degré d'impact :

- Les Brûlures du 1er degré cicatrisent spontanément. Le traitement local consiste en une application de crème hydratante pour maintenir la surface humide et fraîche. L'application d'une crème grasse ultérieurement sera nécessaire dès l'apparition de la desquamation (Raffoul et Berger, 2006).
- Les Brûlures superficiel du 2ème degré ont également la capacité de cicatriser spontanément avec une rançon cicatricielle tolérable si elles sont bien prises en charge. L'application d'un topique antibiotique constitue la 1ère étape. Le pansement doit être changé chaque jour et la plaie doit être rincée à l'eau. Un pansement hydrofibre doit être mise en place dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour et sera conservé pendant 5 à 7 jours. Ces brûlures cicatrisent complètement en 12 à 15 jours (Raffoul et Berger, 2006).
- Les Brûlures profondes (2ème degré profond et 3ème degré) sont traitées chirurgicalement à cause de la destruction des couches superficielles qui ont une capacité de régénération spontanée. Ce traitement consiste en excision et remplacement des tissus nécrosés par des greffes de peau autologue. La compression des cicatrices après la reconstitution de la peau à l'aide d'habits et d'appareillages faits sur mesure et la rééducation spécialisée sont essentielles dans le traitement moderne des brûlés. Chez le patient adulte le traitement des cicatrices doit se faire au minimum pendant un an alors que chez l'enfant ce dernier continuera deux ans et doit être suivi tout au long de sa croissance (Raffoul et Berger, 2006).

2.2. La cicatrisation cutanée

La cicatrisation des plaies est un processus biologique naturel complexe qui intervient pour restaurer l'intégrité des tissus suite à une lésion (blessure, brûlure, maladie, intervention chirurgicale etc...). La guérison des plaies peut se faire spontanément, on parle alors de cicatrisation de première intention. Cette dernière se produit lorsqu'il existe un accollement des berges de la plaie (cas de coupure ou après une chirurgie) qui provoque de faible perte de matière, et la destruction d'une petite quantité de kératinocytes et cellules conjonctives. La migration des kératinocytes à partir des berges et leur multiplication active se fait dès 24h (Singh et al., 2017). Lorsque les berges de la plaie ne peuvent être assemblés à cause d'une perte de matière on parle de cicatrisation secondaire. Cette dernière, fait appel à un nouveau tissu nommé tissu de granulation qui nécessite un effort beaucoup plus important en rapport à celui demandé pour une cicatrisation primaire. Le processus de cicatrisation se déroule alors en quatre étapes intégrées dans un processus continu dans le but de la réparation tissulaire (Boykin, 1996).

2.2.1. Phases de la cicatrisation

Les brûlures cutanées constituent une étiologie particulière d'un traumatisme de la peau. Toutefois, les mécanismes de cicatrisation sont les mêmes quel que soit l'origine de la blessure et se passera en quatre étapes essentielles : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage. Elle se fait de manière centripète, c'est-à-dire, des berges vers l'intérieur de la plaie (Quing, 2017).

2.2.1.1. L'hémostase

C'est la phase immédiate ou la plus précoce du processus cicatriciel. Elle commence par la vasoconstriction et la migration des plaquettes vers la plaie par le phénomène d'extravasation (Boykin, 1996). La vasoconstriction assure la fermeture maximale des vaisseaux à proximité pour réduire la perte de sang. L'agrégation des plaquettes et leur adhésion permet la formation du clou plaquettaire. Ce dernier possède une action hémostatique et constitue ainsi une matrice provisoire pour la migration des cellules endothéliales, des macrophages, des cellules pro-inflammatoires et des fibroblastes (Singer et Clarck, 1999). L'activation des plaquettes et leur dégranulation permettra la libération de multiples facteurs de croissance comme le facteur de croissance d'origine plaquettaire (PDGF = platelet derived growth factor), le facteur de croissance transformant bêta (TGF β = transforming growth factor bêta) et le facteur de croissance épidermique (EGF = Epidermal growth factor). L'activation d'une plaquette peut assurer la libération de plus de 300 molécules de signallement distincte. Ces facteurs activent, et attirent les autres plaquettes, les leucocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales (Singer et Clarck, 1999).

2.2.1.2. L'inflammation

La phase inflammatoire débute dès l'agression initiale et continue jusqu'au quatrième jour de la cicatrisation. Elle commence par l'afflux de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes dans le lit de la plaie. Les premiers globules blancs qui arrivent sur les lieux dans les premières 24 heures sont les neutrophiles. Les sous-produits de l'apoptose des neurophiles attirent les macrophages qui les suivent de près. Avec les lymphocytes, les macrophages commencent à éliminer les bactéries et les débris de la plaie (Gantwerker and Hom, 2012).

Les macrophages constituent des cellules clés du 1^{er} processus de cicatrisation. Ils coordonnent les étapes les plus fondamentales de la cicatrisation tel que la ré-épithélialisation, la formation de tissu de granulation, l'angiogenèse, la contraction de la plaie et la production de

cytokines. Certes qu'ils participent à une bonne cicatrisation, plusieurs études ont leur attribué également un rôle dans une mauvaise cicatrisation ([Gantwerker and Hom, 2012](#)).

2.2.1.3. La prolifération

La phase proliférative ou de réparation est la seconde phase du processus cicatriciel qui conduit à la formation du tissu de granulation. Elle permet de ce fait la réparation dermique grâce à la synthèse d'une nouvelle matrice extra-cellulaire, à la restauration épidermique grâce à la réépithélialisation et à la formation de néovaisseaux grâce à la l'angiogenèse ([Allas, 1997](#) ; [Maurin, 2005](#)).

- **La réparation dermique :** Les fibroblastes présentent à l'état quiescent au niveau des berges et du lit de la plaie s'activent grâce aux médiateurs chimiques libérés pendant la phase inflammatoire. Ces fibroblastes activés voyagent alors vers le site inflammatoire, où ils sont retrouvés dès le troisième jour. Ils permettent, principalement à partir du cinquième jour, la synthèse de collagène, de protéoglycannes et de glycoprotéines. Ces composants forment alors la nouvelle matrice extra-cellulaire qui remplace la matrice provisoire formée lors de la phase exsudative ([Allas, 1997](#) ; [Hatz et al., 1994](#) ; [Vandenbussche, 1983](#)).
- **L'angiogenèse :** À partir du cinquième jour et parallèlement à la prolifération cellulaire, l'angiogenèse se développe au site de la plaie. La création de nouveaux vaisseaux sanguins se fait en plusieurs étapes qui sont gérés par des facteurs de croissance principalement d'origine macrophagique et plaquettaire. La diminution des besoins en oxygène, de la synthèse de collagène et de matrice extra-cellulaire produit une régression de la néovascularisation ([Allas, 1997](#) ; [Maurin, 2005](#) ; [Stashak, 1984](#)).
- **La réparation épidermique :** La réépithélialisation garantit le revêtement final de la plaie par un épithélium stratifié et kératinisé. Elle est caractérisée par la prolifération de kératinocytes près du bord d'attaque de la plaie provenant des berges du foyer cicatriciel, des follicules pileux et des glandes apocrines ([Allas, 1997](#) ; [Dereure, 2001](#) ; [Maurin, 2005](#)). À la rencontre du mésenchyme de la matrice extracellulaire (MEC), les kératinocytes se fixent près du bord interne de la plaie et débutent la formation d'une nouvelle membrane basale. Une deuxième rangée de kératinocytes se posent sur les cellules épithéliales dernièrement déposées pour combler le défaut. La réépithélialisation assure la protection de la plaie de la dessiccation et de l'infection ([Strodtbeck, 2001](#)).

Pendant ce processus, un exsudat non infecté tapisse la plaie qui assure une importante humidité constituée par des facteurs de croissance indispensables à la cicatrisation. La destruction de cette couche saine d'exsudat par un pansement inadapté entraînera un retard de la cicatrisation. La matrice extracellulaire continue d'être posée sous le processus de réépithélialisation et les plaies cicatrisées par deuxième intention sont recouvertes par le tissu de granulation (Strodtbeck, 2001).

Le tissu cicatriciel deviendra plus rigide avec la contraction des berges par l'action des myofibroblastes (Hinz, 2016). La contraction est un mécanisme de réduction de la superficie de la plaie par un mouvement centripète du tissu cutané qui entoure la plaie. Ce processus commence sept jours après la blessure, et atteint son activité maximale après deux semaines (Calvin, 1998).

2.2.1.4. Le remodelage

Une longue phase de remodelage de la cicatrice commence après l'arrêt de la transformation fibroblastique, de l'angiogenèse et longtemps après la réépithélialisation. À la période de 2 à 3 semaines après le traumatisme, la quantité de collagène présente dans la plaie atteint son niveau le plus haut. Le remodelage se fait alors par la synthèse du collagène qui continue principalement par la substitution du collagène de type III par du collagène de type I. C'est une évolution lente vers l'équilibre entre synthèse et dégradation par la collagénase. La rupture de cet équilibre provoque des vices de cicatrisation entre autres, la collagénase 4 et la gélatinase. Cette phase de cicatrisation continue pendant des mois, voire des années après la cicatrisation de la plaie (Moulin, 2001).

2.2.2. Facteurs intervenant sur la cicatrisation

Le processus physiologique de cicatrisation peut être retardé par divers facteurs perturbateurs. La connaissance de ces facteurs généraux et locaux sera utile pour une bonne prise en charge (Abazari et al., 2020 ; Hinz, 2016 ; Guo et al., 2010) :

- Le temps de cicatrisation chez les personnes âgées est plus long que celui des enfants en bas âge. Ceci peut être expliqué par la diminution de la résistance aux germes pathogènes et l'affaiblissement des défenses immunitaires.
- La malnutrition, le manque de vitamines, d'oligo-éléments et de protéines affectent la phase inflammatoire et la synthèse de collagène

- Le stress augmente la sécrétion chronique du cortisol qui active les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire ce qui cause la réduction de l'épaisseur de la peau.
- La bonne oxygénation des tissus et l'augmentation de sa vascularisation assurent une bonne cicatrisation.
- Le diabète entraîne un dysfonctionnement leucocytaire et en conséquence une diminution des défenses immunitaires, des neuropathies, une mauvaise circulation et un risque d'ischémie.
- L'obésité entraîne une diminution de la vascularisation du tissu adipeux et une augmentation de la tension dans la plaie.
- Les infections des plaies entraînent les perturbations les plus graves d'impact, à savoir une cicatrisation plus longue avec une phase inflammatoire très longue. En conséquence, différentes formes de dégénérescence tissulaire voire une nécrose de la plaie peuvent s'installer.
- Les immunosuppresseurs entraînent la diminution de la synthèse de collagène alors que les corticoïdes ralentissent l'épithélialisation et la néovascularisation, et inhibent la contraction.
- Le tabagisme conduit à une hypoxie de la plaie et entraîne des anomalies de la coagulation dans les petits vaisseaux sanguins.
- La radiothérapie et la chimiothérapie perturbent le processus de cicatrisation par l'affaiblissement du système immunitaire.

2.2.3. Anomalies de la cicatrisation

Les cicatrices peuvent être la cause d'importantes troubles morphologiques et fonctionnels.

2.2.3.1. Anomalies par excès

- Les cicatrices hypertrophiques sont le résultat de la grande production de tissu fibreux. Elles sont provoquées par la formation en excès d'un bourgeon charnu à cause de la présence de corps étrangers dans le site de la plaie ou de la persistance d'une infection locale. Elles surviennent précocement (un mois et demi après la blessure) et elles évoluent vers une régression spontanée après environ deux ans ([Leclerc, 2006](#)).
- Les cicatrices chéloïde correspondent à des blessures cutanées de type nodulaires, fibreuses, intradermiques, expansives avec des extensions en « pattes de crabes ». Ce

phénomène est expliqué par une activité excessive des fibroblastes et une synthèse anormale de fibres de collagène hyalinisées et épaissies. Contrairement aux cicatrices hypertrophiques, ces cicatrices poursuivent leur évolution après six mois (Leclerc, 2006).

2.2.3.2. Cicatrices rétractées ou brides

Elles sont dites rétractiles à cause de la mauvaise orientation par rapport à la direction des lignes de tractions physiologiques de cette région. Le rétrécissement de la zone cicatricielle entraîne une traction sur les tissus voisins. Elles affectent la peau et les tissus sous-cutanés en respectant les tissus sous-jacents. La mise sous tension du tissu conjonctif entraîne des microtraumatismes et microhémorragies intra-cicatriciels qui génèrent la rétraction. Ces cicatrices évoluent vers l'aggravation. La formation de cordons fibreux, surélevés et durs limitent les mouvements surtout s'ils siègent au niveau d'une articulation. Elles risquent également d'obstruer ou de déformer un orifice naturel (Rowan et al., 2015).

2.2.3.3. Adhérences

Les adhérences se forment à l'intérieur de l'organisme quand les brûlures sont profondes et les tissus sous-cutanés ont disparu. Ce phénomène apparaît dans les trois à cinq jours après l'intervention. Les greffes cutanées se font alors sur le muscle lui-même, le tendon ou l'organe etc... La peau cicatricielle adhère profondément ce qui peut réduire la mobilité dans la zone.

La kinésithérapie permettra d'arrêter les adhérences et d'assouplir les cicatrices. La chirurgie consiste en restauration du tissu sous-cutané absent ou en substitution de la zone greffée par un lambeau plus épais (Longacre et al., 1968).

2.2.3.4. Cicatrices dyschromique

Ce type de cicatrices sont fréquentes et affectent toutes les profondeurs de brûlures. Une hypopigmentation passagère peut apparaître dans les brûlures superficielles qui guérissent normalement sans séquelles. Mais en cas de l'exposition d'une brûlure toujours inflammatoire au soleil, une hyperpigmentation peut survenir et rester définitive. Une hypopigmentation permanente de la peau peut être remarqué dans le cas des brûlures intermédiaires et une hyperpigmentation est souvent constatée dans les brûlures profondes greffées (Burd and Lam, 2004). Pour éviter ces dyschromies, une protection solaire pendant deux ans après la brûlure est essentielle. Dans le cas des brûlures profondes, le greffon de peau doit être prélevé dans un site avoisinant le site receveur (Burd and Lam, 2004).

2.3. Particularités de la cicatrisation des plaies de brûlures

La cicatrisation d'une plaie de brûlure est semblable à celle des autres plaies mais avec quelques caractéristiques qui dépendent du degré de la brûlure. Les brûlures superficielles et intermédiaires ré-épithélialisent en trois semaines en moyenne et cette durée peut varier selon l'étendue de la plaie. La cicatrisation des brûlures du troisième degré se fait par contraction et épithélialisation depuis les bords de la plaie et sous l'escarre. Cette dernière protège les tissus sous-jacents en jouant le rôle d'un pansement qui les sépare par un sillon disjoncteur et sera éliminée en un temps plus ou moins long (Bensegni, 2007).

2.4. Les qualités idéales d'un pansement

Le pansement doit respecter davantage les conditions physiologiques de la cicatrisation pour contribuer au bon déroulement de ses étapes. Il doit Préserver et maintenir un environnement chaud et humide, créer une barrière physique contre les microorganismes pour éviter les surinfections, assurer un débridement efficace de la plaie, absorber les exsudats et les micro-organismes, préserver les échanges gazeux par sa perméabilité et ne pas contenir d'agents toxiques, d'irritants ou d'allergènes. Le pansement doit également être acceptable par le patient, facile dans son utilisation, indolore au retrait et avoir un bon rapport bénéfice / coût (Dan Mogoşanu and Mihai Grumezescu, 2014 ; Goossens and Cleenewerck, 2010).

2.5. Les pansements utilisés dans le traitement local des brûlures

Différents topiques sont utilisés durant les différentes phases de cicatrisation. La prévention de l'infection est la préoccupation constante au cours du processus cicatriciel. L'infection peut entraîner des complications pendant la phase aiguë et les phases tardives ce qui ralentit le processus d'épidermisation ou de revêtement cutané définitive. Les pansements utilisés pour soigner localement les plaies de brûlure peuvent être classés comme suit :

- **Pansements à l'argent** : L'argent existe sous forme d'ions Ag^+ , de monocristaux ou de sulfadiazine argentique. Ces pansements antibactériens à large spectre se sont imposés comme le traitement de choix des brûlures cutanées. Ils sont indiqués pendant la phase aiguë de la brûlure cutanée pour limiter les infections locales, particulièrement les bacille gram négatif (pyocyanique) et les cocci gram positif (staphylocoque) (Lallement et Barges, 2007). Ils présentent également une activité antalgique grâce au milieu humide qu'ils créent au niveau de la blessure. Toutefois, les sels d'argents ont été inculpés par la retardation de la cicatrisation après utilisation prolongée et par leur action inflammatoire prolongée en se fixant autour des follicules pileux. De ce fait, il est

recommandé de limiter l'utilisation de la sulfadiazine d'argent aux premières 48 à 72 heures (Raffoul et Berger, 2006).

- **Les hydrocolloïdes :** ils permettent le maintien de l'humidité de la plaie par la gélification de la couche interne et assurent le contrôle de l'exsudation grâce à leur pouvoir modéré d'absorption. Ils peuvent être utilisés au cours de tous les stades de la cicatrisation dans le cas des plaies peu ou modérément exsudatives. A l'opposé, en cas de plaies infectées ou très exsudatives, ils doivent être proscrits (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001).
- **Les hydro cellulaires :** Ce sont des dérivés de polyuréthane qui possèdent un pouvoir très absorbant et non adhérent au contact de la plaie. Ils sont prescrits dans le traitement des brûlures pour les plaies exsudatives et après détersion au stade de granulation et épidermisation (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).
- **Les tulles :** Ils sont composés d'une trame à larges mailles humectés d'une substance non adhérente, grasse et neutre (vaseline, paraffine...). Ils sont conseillés au cours de la phase de bourgeonnement des plaies de nature sèches ou faiblement exsudatives. Ils ont un pouvoir d'absorption très réduit ce qui exige un pansement secondaire. Ils assurent le maintien d'une humidité relative à la surface de la plaie, avec passage très lent de l'exsudat dans la compresse hydrophile qui tient le pansement de couverture (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).
- **Les hydro gels :** Les gels contiennent une forte concentration en eau purifiée, ajouté à une variété de substances : carboxy méthyl cellulose (CMC), glycérol, propylène-glycol, agarose, gomme xanthane, alginates de calcium, alginates de sodium, polyuréthane. Les hydrogels libèrent une grande quantité d'eau dans la plaie ce qui justifie leur indication pour l'humidification des plaies peu exsudatives et pour la détersion des plaies sèches (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001 ; Lallement et Bargues, 2007).
- **Hydro fibres :** Ils sont composés de fibres blanches non tissées d'hydrocolloïdes purs de CMC sodique. Grâce à leur fortes propriétés absorbantes, ils sont conseillés en phases d'épidermisation et de bourgeonnement des plaies de nature très exsudatives. Les fibres, au contact de l'exsudat, se transforment en gel cohésif qui maintient celle-ci en milieu humide (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).
- **Les alginates :** Ce sont des polymères d'acides alginiques d'origine végétale (extrait de différentes espèces d'algues brunes), composés majoritairement d'alginates (>50%), avec ou sans CMC. Au contact des exsudats, ils présentent une grande capacité

d'absorption par le mécanisme d'échange ionique. Ils ont également des propriétés hémostatiques par mobilisation des plaquettes et un pouvoir de détersion de nécroses par absorption. Ces pansements sont conseillés en stade de détersion pour les plaies de brûlures chroniques de nature très exsudatives, infectées et hémorragiques (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001 ; Lallement et Bargues, 2007).

- **Les charbons** : Ils sont associés à différents supports. Ils adsorbent et drainent les bactéries et les exsudats en neutralisant les odeurs organiques qui se dégagent. Pour une action bactéricide complémentaire, ils peuvent être associé à des sels d'argent. Ce type de pansement est adapté au processus de détersion et indiqué dans les plaies infectées qui dégagent une odeur. Ils ne doivent pas être indiqués en phase de bourgeonnement, ni en cas d'une nécrose sèche (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).
- **Les films** : Ils sont constitués de polyuréthane semi-perméable, transparent, extrafin, adhésif et inerte. Ils sont également élastiques, souple et peu absorbants. Ils adhèrent aux bords secs de la plaie pour empêcher la perte de l'exsudat et maintenir ainsi un milieu humide adéquat à la cicatrisation. Ils sont indiqués dans le traitement des plaies de brûlure superficielle et les plaies peu exsudatives en phase d'épidermisation. Ils sont proscrits en cas de plaie très exsudative, infectée ou nécrosée (Lallement et Bargues, 2007).
- **Collagènes** : Ils sont prescrits dans le traitement des cicatrices récentes de brûlures chéloïdes ou hypertrophiques. Ils possèdent un effet anti-inflammatoire local et limitent les cicatrices chéloïdes (Lallement et Bargues, 2007).

2.6. Plantes à activité cicatrisantes

Les résultats des recherches expérimentales (*in vivo* et *in vitro*) sur les mécanismes d'action des extraits de plantes et de leurs composés bioactifs dans le traitement des plaies de brûlures sont actuellement reconnues scientifiquement et adoptés par l'industrie pharmaceutique et cosmétique (Akther et al., 2016). Le **Tableau 1** résume les différentes plantes, leurs parties utilisées et leurs mécanisme d'action sur le processus de cicatrisation (Tyavambiza et al., 2021).

Tableau 1: Plantes à activité cicatrisante (Tyavambiza et al., 2021).

Nom de la plante Famille	Partie de plante	Mode de cicatrisation utilisé
<i>Acacia senegal</i> <i>Mimosae</i>	Racine	Activité antimicrobienne
<i>Aloe ferox</i> <i>Asphodelaceae</i>	Gel de feuilles	Activités antioxydantes, anti- inflammatoires et antibactériennes
<i>Aloe vera</i> <i>Asphodelaceae</i>	Gel de feuilles	Activités antioxydantes, anti- inflammatoires et antibactériennes. Améliore la granulation
<i>Aspalathus linearis</i> <i>Fabaceae</i>	Feuilles	Activité antioxydante, anti-inflammatoire et antibactérienne
<i>Argyreia nervosa</i> <i>Convolvulaceae</i>	Feuilles et racines	Activité antibactérienne et anti- inflammatoire
<i>Boerhavia diffusa</i> <i>Nyctaginaceae</i>	Plantes entières	Antioxydant Augmente de la migration des myoblastes
<i>Boophone disticha</i> <i>Amaryllidaceae</i>	Bulbe	Activité antimicrobienne et anti- inflammatoire
<i>Bridelia ferruginea</i> <i>Combretaceae</i>	Feuilles	Stimulation des fibroblastes
<i>Bulbine frutescens</i> <i>Asphodelaceae</i>	Gel de sève	Amélioration de la contraction de la plaie
<i>Catharanthus roseus</i> <i>Apocynaceae</i>	Feuilles	Activités antibactériennes Amélioration de la contraction de la plaie, diminution de la période d'épithélialisation.
<i>Centella asiatica</i> <i>Umbelliferae</i>	Feuilles	Antioxydant et anti-inflammatoire. Augmentation de la prolifération cellulaire, de la synthèse de collagène et de l'angiogenèse.
<i>Cotyledon orbiculata</i> <i>Crassulaceae</i>	Gel de feuilles	Activités antioxydantes, anti- inflammatoires et antibactériennes
<i>Ficus asperifolia</i>	Ecorce	Antioxydant

<i>Moraceae</i>		Stimulation des fibroblastes
<i>Gossypium arboreum</i> <i>Malvaceae</i>	Feuilles	Antioxydant Stimulation des fibroblastes
<i>Gunnera perpensa</i> <i>Gunneraceae</i>	Racines	Activités antioxydantes et antibactériennes
<i>Gymnosporia senegalensis</i> <i>Celestraceae</i>	Feuilles, Racines, Ecorce	Activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes
<i>Haemanthus coccineus</i> <i>Amaryllidaceae</i>	Bulbe	Anti-inflammatoire
<i>Maytenus heterophylla</i> <i>Celastraceae</i>	Feuilles broyées	Activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes
<i>Merwillia natalensis</i> <i>Asparagaceae</i>	Écailles de bulbes frais et brûlés	Activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes
<i>Ocimum gratissimum</i> <i>Lamiaceae</i>	Feuilles	Activités antibactériennes
<i>Parkia biglobosa</i> <i>Fabaceae</i>	Tige	Stimulation des fibroblastes et activité antibactérienne
<i>Sutherlandia frutescens</i> <i>Fabaceae</i>	Feuilles	Antibactérien
<i>Tecoma capensis</i> <i>Bignoniaceae</i>	Ecorce	Amélioration de la contraction de la plaie et de la réépithélialisation
<i>Terminalia sericea</i> <i>Combretaceae</i>	Ecorce	Activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes
<i>Vernonia amygdalina</i> <i>Asteraceae</i>	Feuilles	Amélioration de la contraction de la plaie et de la réépithélialisation



**DEUXIÈME PARTIE :
LA PHARMACOPÉE MAROCAINE
TRADITIONNELLE DANS LE TRAITEMENT DES
BRÛLURES CUTANÉES.**



CHAPITRE 1 :

LA PHARMACOPEE MAROCAINE TRADITIONNELLE DANS LE TRAITEMENT DES BRULURES CUTANEEES « ENQUETE ETHNOPHARMACOLOGIQUE »

1. INTRODUCTION

Les brûlures cutanées sont la forme la plus fréquente des pathologies traumatiques. La plupart des traitements contre les brûlures commencent par une application topique, principalement pour prévenir les infections (Srivastava et Durgaprasad, 2008). Malgré la découverte de nombreux produits antiseptiques, la guérison des brûlures cutanées reste un défi pour la médecine moderne (Khorasani et al., 2008). Cela peut s'expliquer par le fait que la plupart des produits disponibles présentent une activité antimicrobienne plutôt qu'un effet cicatrisant, ainsi que par leur toxicité sur les fibroblastes comme le cas de la sulfadiazine d'argent (Bahramsoltani et al., 2014). De plus, plusieurs drogues synthétiques présentent des problèmes d'allergie et de résistance, ce qui incite les scientifiques à s'orienter vers la recherche d'autres alternatives naturels (Shanmuga Priya et al., 2002).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2011), environ 70 à 95% de la population mondiale des pays en développement utilisent les plantes médicinales principalement pour leurs soins de santé primaires. Ces dernières années, l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des plaies cutanées a suscité un grand intérêt de la part de la communauté scientifique (Annan et Houghton, 2008). En outre, des études rapportent qu'environ 33% de tous les remèdes traditionnels sont destinés au traitement des plaies et des troubles dermatologiques, contre seulement 1 à 3% des médicaments synthétiques (Mantle et Gok, 2001). Les plantes médicinales sont très utilisées pour le traitement de maladies dermatologiques telles que les brûlures, cela peut être dû à leur capacité à arrêter les saignements et à accélérer la cicatrisation des plaies (Naidoo et Coopoosamy, 2011).

De nombreux médicaments modernes sont découverts grâce à l'ethnopharmacologie (Patwardhan, 2005). L'ethnopharmacologie constitue un champ très vaste de recherche pour de nouveaux agents phytothérapeutiques. Sur la base des enquêtes ethno-pharmacologiques, plusieurs travaux scientifiques publiés ont démontré et validé l'efficacité thérapeutique des plantes médicinales anti-brûlures en utilisant un modèle expérimental (Akhoondinasab et al., 2015 ; Ashkani-Esfahani et al., 2012 ; Azadi et al., 2015 ; Barua et al., 2012 ; Fahimi et al., 2015 ; Pirbalouti et al., 2012 ; Pirbalouti et al., 2010 ; Rasool et al., 2014). De plus,

l'ethnopharmacologie constitue une base de données des plantes médicinales qui permet de préserver le savoir ancestral des populations.

A notre connaissance, aucune enquête ethnopharmacologique sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement des brûlures cutanées n'a été réalisée au Maroc. L'objectif de cette étude est de répertorier les pratiques traditionnelles d'utilisation des plantes médicinales reconnues pour leurs vertus anti-brûlures dans six villes de la région de Rabat (Rabat, Salé, Témara, Skhirat, Khemisset et Tiflet) dans le but d'une future validations pharmacologiques.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Zone de l'étude

Situé au nord-ouest du Maroc, la région de Rabat est limitée à l'Ouest par l'Océan Atlantique, à l'Est par l'oued Beht, au Nord par la région Sud du Gharb et au Sud par la région des Zair (Hseini et al., 2007) (**Figure 6**). Cette région est connue par la plus grande subéraie du monde (forêt de la Mamora). Elle est caractérisée par une diversité floristique, écologique et climatique et offre à la population locale une connaissance très riche en médecine traditionnelle (Hseini et Kahouadji, 2007).

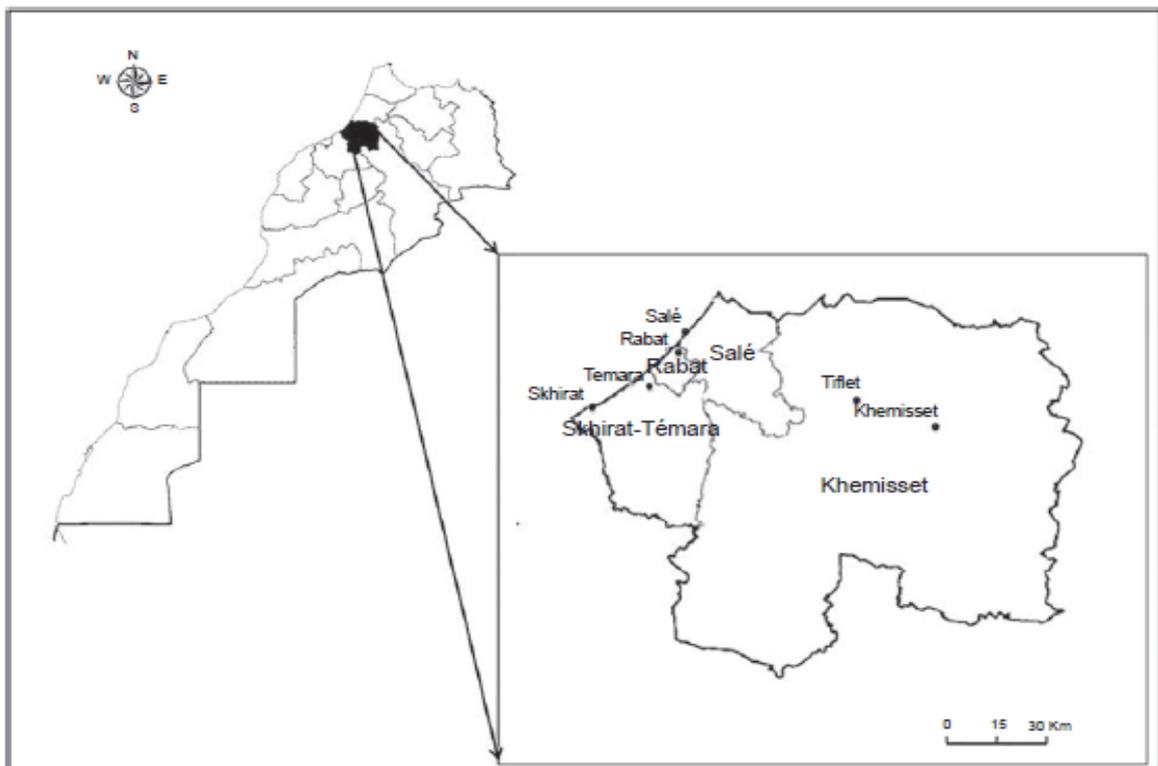


Figure 6 : Description géographique de la zone d'étude (carte de la région de Rabat).

2.2. Enquête ethnopharmacologique

L'enquête ethnopharmacologique a été menée entre septembre 2015 et avril 2018 auprès des herboristes traditionnels recensés dans les quartiers populaires et les marchés centraux de six villes de la région étudiée (Rabat, Salé, Skhirat, Témara, Khémisset et Tiflet). On a inclus dans cette étude, les herboristes qui ne se contentent pas seulement de la vente des plantes médicinales mais qui contribuent au diagnostic et au traitement des maladies en fonction des symptômes. Et on a exclu les herboristes de moins de dix ans d'expérience à cause de leur pauvre culture ethno médicinale et les trafiquants de drogue (Attara) ou vendeurs de produits alimentaires, épices et drogues végétales qui répondent tout simplement aux demandes des clients sans se soucier de la finalité des produits.

L'enquête a été menée à travers des discussions et des entretiens semi directif en arabe dialectal marocain (Darija) en se basant sur un questionnaire préétabli (annexe 1). Le temps consacré à chaque herboriste variait de 30 à 40 minutes. L'interrogatoire a permis de relever les profils sociodémographiques des herboristes (âge, sexe, années d'expérience, ville, région et niveau d'éducation) et de détailler leurs pratiques phytothérapeutiques utilisées dans le traitement des brûlures cutanées. De plus, le questionnaire incluait toutes les caractéristiques ethnopharmacologiques telles que le nom vernaculaire, le nom scientifique, les parties de plantes utilisées, les méthodes de préparation et d'administration, les doses utilisées, la durée d'utilisation, les effets indésirables et les combinaisons synergiques.

En effet, les préparations recommandées par les herboristes comprenaient soit une seule plante médicinale, soit une combinaison de plusieurs plantes. À cet effet, deux types de fiche détaillant ces caractéristiques ont été établies. Ces fiches ont été remplies selon le cas d'utilisation (**annexe 1**).

2.3. Identification des plantes médicinales recensées :

L'identification scientifique des espèces a été réalisée en collaboration avec le Professeur Hamid Abdelhalim khamar, botaniste du département d'écologie végétale et de botanique de l'Institut Scientifique de Rabat. Les échantillons obtenus directement des herboristes ont été comparé aux spécimens de référence conservée dans l'herbier du département et la confirmation de chaque espèce a été vérifié en se référant aux descriptions botaniques de la littérature (Catalogues de plantes vasculaires dans le nord du Maroc) ([Valdes et al., 2002](#)). Les spécimens ainsi identifiés ont été déposés à l'herbier du même département et des codes leur ont été attribuée.

2.4. Analyse des données

Les données ethnobotaniques collectées sur les fiches questionnaires ont été transférées sur une base de données, puis analysées statistiquement à l'aide d'un logiciel de traitement des données SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les variables quantitatives ont été représentées par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives ont été représentées en effectif et en pourcentage.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Caractéristiques sociodémographiques des herboristes

Les caractéristiques sociodémographiques sont des critères importants dans les études ethnopharmacologiques. Au total, 65 herboristes ont participé dans notre enquête. L'âge des herboristes variait entre 27 et 87 ans, tandis que l'âge moyen était de $49,2 \pm 14,9$ ans. La majorité des herboristes (95,4 %) sont des hommes, ce qui justifie le fait que l'herboristerie au Maroc demeure un domaine fortement masculin (**Tableau 2**). Ces résultats peuvent être expliqués par la culture marocaine, qui n'encourage pas les femmes à exercer dans certains secteurs du commerce. Cette particularité a été également citée dans d'autres études ethnobotanique marocaines ([Benkhniq et al., 2011](#) ; [Benlamdini et al., 2014](#)). Nous avons constaté également que les herboristes interrogés se rassemblent en groupe dans les quartiers populaires et leurs répartitions par ville d'étude varie en fonction de l'importance de ces quartiers dans les villes enquêtées.

Aujourd'hui, la médecine alternative implique une interdisciplinarité entre la science et la médecine traditionnelle. Pour démontrer ce concept, le niveau de scolarisation des herboristes a été établi. Nous avons constaté que plus de la moitié des herboristes (55,38%) n'étaient pas scolarisés et que la plupart d'entre eux ont un minimum de connaissance en lecture et en écriture arabe qui l'ont acquis à l'école coranique (M'sîd). Alors que, 24,62% des herboristes ont un niveau d'éducation primaire, 16,92% ont un niveau secondaire et 3,08% ont un niveau universitaire (Tableau 2). Une étude ethnobotanique marocaine est en accord avec nos résultats ([Hseini et Kahouadji, 2007](#)).

La tranche d'âge des herboristes et le nombre d'année de leur expérience ont été des variantes importantes à prendre en considération puisque cette expérience est d'autant plus importante avec l'âge. Les vertus médicinales des plantes sont des connaissances ancestrales qui se transmettent oralement de génération en génération. Par ailleurs, l'herboristerie s'apprend sur le tas, par l'observation des pratiques quotidiennes d'un maître herboriste

(Bellakhdar, 1997). L'expérience des herboristes s'accumule avec l'âge de l'exercice et elle constitue la principale source d'information au niveau d'une localité.

Dans notre étude, le tiers (32,31%) des herboristes sont âgés de plus de 60 ans et ayant des expériences qui varient de 36 à 50 ans. Les données rapportées par ce groupe d'informateurs ont été considéré comme une base pour vérifier les pratiques des autres. Les herboristes âgés de moins de 40 ans représentent également le tiers (32,31%) avec des expériences qui varient de 10 à 23 ans. Ce groupe d'herboristes est 100% scolarisé et représente un pourcentage qui suggère que le savoir ancestral des localités enquêtées est toujours transmis de génération en génération et que l'herboristerie continue à intéresser les plus jeunes. Quant au nombre d'espèces rapportés par les différentes tranches d'âge d'herboristes, il est significativement supérieur chez la tranche la plus jeune (33 espèces) étant plus ou moins similaire chez les autres (28 espèces). Les connaissances sur les plantes médicinales des herboristes sont en corrélation directe avec leur niveau d'étude le plus haut. Ces derniers ne se limitent pas seulement aux connaissances ancestrales de leurs parents, mais ils cherchent également à enrichir et moderniser leur savoir-faire. Ainsi l'hydrodistillation était le mode de préparation le plus employé par les herboristes d'un niveau universitaire.

Tableau 2: Les caractéristiques sociodémographiques et la durée d'expérience des herboristes

Caractéristiques	n = 65
Age (Moy ±ET) *	49.22 ± 14.97
Sex (n, %) **	
Homme	62 (95,4)
Femme	3 (4,6)
Niveau d'éducation (n, %) **	
Non scolarisé	36 (55,4)
Primaire	16 (24,6)
Secondaire	11 (16,9)
Universitaire	2 (3,1)
Ville (n, %) **	
Rabat	29 (44,6)
Temara	10 (15,4)
Salé	7 (10,8)

Khémisset	7 (10,8)
Tiflet	6 (9,2)
Skhirate	6 (9,2)
Années d'expérience (n, %)**	
[10-19] ans	17 (26,2)
[20-29] ans	19 (29,2)
[30-39] ans	13 (20,0)
[40-49] ans	12 (18,5)
[50-59] ans	4 (6,1)

*ET : Ecart Type ; ** (n, %): effectif (percentage)

3.2. La diversité des plantes médicinales à vertus anti-brûlures

Le Maroc possède une diversité floristique très importante dont les plantes médicinales constituent un pourcentage remarquable. Cette diversité de la flore marocaine est principalement due aux conditions géographiques et climatiques du pays. Parmi ces plantes marocaines, plusieurs ont été utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de différentes maladies.

Dans notre étude, les plantes médicinales inventoriées dans le traitement des brûlures cutanées sont résumées dans le tableau 3. Le **Tableau 3** regroupe par ordre alphabétique des familles, les noms scientifiques des espèces, les spécimens de référence, les noms vernaculaires utilisés dans la région, les parties de la plante utilisées, les modes de préparation et d'application traditionnelle, la fréquence de citation, les utilisations dermatologiques au Maroc et à l'étranger enregistrée dans la littérature et la validation pharmacologique dans le traitement des brûlures et des blessures cutanées.

Tableau 3: Les plantes médicinales utilisées dans le traitement des brûlures cutanées au Maroc occidental (région de Rabat).

Nom scientifique [Famille] ID N°	Nom local	Partie utilisée	Méthode de préparation et d'application	Fréquence n (%)	Littérature enregistrée pour l'utilisation en dermatologie au Maroc	Littérature enregistrée pour l'utilisation en dermatologie hors Maroc	Validation pharmacologique dans la cicatrisation des plaies ou des brûlures : Nature de l'extrait / Modèle animal de l'étude.
<i>Aloe arborescens</i> [Aloeaceae], RAB109213	Siber	Mucilage	L'extrait mucilagineux des feuilles fraîches est appliqué en cataplasme sur les brûlures.	12 (4,29)	Cicatrisation des plaies brûlures, de contusions (Bellakhdar, 1997) ; Eczéma (Benkhiguel et al., 2011).	Les brûlures (Visuthikosol et al., 1995 ; Van Wyk et al., 2000 ; Saikia et al., 2006 ; Jia et al., 2008 ; Ghuman and Cooposamy, 2011) ; La cicatrisation des plaies (Ghuman and Cooposamy 2011; Pieroni et al., 2015); Les brûlures, les taches cutanées, les boutons, et l'eczéma (Ajibesin, 2012) ; La cicatrisation des blessures, des brûlures et des irritations cutanées, antiseptique (Rehecho et al., 2011).	Jus de feuilles entières / Incision chez le rat et le lapin (Jia et al., 2008) ; Fraction carboxypeptidase des feuilles fraîches / brûlure thermique chez le rat et la souris (Obata et al., 1993).
<i>Allium cepa</i> [Amaryllidaceae], RAB109216	Besla	Bulbe	Les bulbes d'oignon triturés seuls ou dans du beurre sont appliqués en cataplasme sur les brûlures.	6 (2,14)	Les brûlures, les teignes, (Bellakhdar., 1997) ; La cicatrisation (El-Hilaly et al., 2003) ; Les furoncles (Bouayyadi et al., 2015) ; Les abcès (Bellakhdar., 1997 ; El-Hilaly et al., 2003 ; Hseini and Kahouadji, 2007 ; Abouri et al., 2012 ; El Abbouyi et al., 2014).	Les brûlures, les piqûres d'insectes, les contusions des doigts et les furoncles (Pieroni et al., 2004) ; La cicatrisation des plaies (Abbasi et al., 2010 a ; Pieroni et al., 2014 ; Pieroni et al., 2015 ; Mustafa et al., 2015 ; Tümen et al., 2006) ; La pédiculose (Saikia et al., 2006).	Extrait alcoolique des tubercules / Modèles d'incision et d'excision sur des rats albinos Wistar (Shenoy et al., 2009) ; Extrait de l'oignon, héparine, allantoïne gel (CTBX) / Modèle de brûlure chez le rat (Durmus et al., 2012).
<i>Pistacia lentiscus</i> [Anacardiaceae], RAB109246	Drô	Ecorces	La poudre de l'écorce est appliquée	2 (0,71)	La cicatrisation des plaies et des abcès (Moussi et al., 2015).	La cicatrisation des plaies (Bullitta et al., 2007) ;	Huile grasse vierge de <i>Pistacia Lentiscus</i> (PLVFO) / Brûlure

			directement sur les plaies de brûlure.			Les maladies dermatologique et désinfectant des plaies (Piluzza and Bullitta, 2011).	chez le lapin (Djerrou et al., 2010).
		Feuilles	La poudre des feuilles est appliquée directement sur les brûlures.	8 (2,86)			
<i>Daucus carota L.</i> [Apiaceae], RAB109243	Hizzu	Racines	Le suc extrait des racines fraîches par pression est utilisé pour le lavage des brûlures.	4 (1,43)	Les brûlures (Bellakhdar, 1997) ; L'eczéma (Bouayyadi et al., 2015).	Les brûlures, la tonification de la peau (Pieroni et al., 2004) ; L'eczéma (Tümen et al., 2006) ; Les boutons (Choudhary et al., 2011).	L'extrait éthanolique des racines fraîches / Excision et incision chez le rat (Patil et al., 2012) ; La fraction β -2-himachalène-6-ol / Essai <i>in vitro</i> de la cicatrisation (Taleb et al., 2016).
<i>Nerium oleander</i> [Apocynaceae], RAB109242	Ddeflâ	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les plaies de brûlure.	3 (1,07)	Les blessures superficielles non saignantes, les ecchymoses, les brûlures et les tumeurs (Bellakhdar, 1997) ; Le lichen planus (Bouayyadi et al., 2015) ; Les plaies (El Abbouyi et al., 2014) ; L'eczéma (Abouri et al., 2012).	Les plaies et les coupures (Mardani, 2017) ; La lèpre, les maladies de la peau (Haq et Rehman, 1990) ; Les abcès, le psoriasis, la dermatite, les plaies, l'eczéma, les verrues, les cors, la gale, le cancer de la peau, la teigne et l'herpès (Tahir et al., 2015) ; La cicatrisation des plaies (Sardas et al., 2012).	Extrait à base d' <i>Aloe vera</i> et des feuilles de <i>N. oleander</i> (NAE-8®) / Brûlure thermique chez les rats Wistar (Akgun et al., 2017).
<i>Anacyclus pyrethrum</i> [Asteraceae], RAB109214	Tigandas	Racines	La poudre des racines mélangée à l'huile d'olive ou l'huile d'argan est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	3 (1,07)	Aucune	Aucune	Aucune
<i>Artemisia herba alba</i> Asso [Asteraceae], RAB109244	Chih	Feuilles	La poudre des feuilles mélangée à l'huile d'olive, au miel ou au beurre est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	6 (2,14)	La cicatrisation des brûlures et des plaies (Salhi et al, 2010) ; Les abcès et les plaies (Tahri et al., 2012).	Aucune	Aucune

			Le macérât de feuilles dans l'eau sert au lavage des brûlures	3 (1,07)			
<i>Calendula officinalis</i> [Asteraceae], RAB109225	Jemra	Fleurs	La poudre des fleurs est directement saupoudrée sur les plaies de brûlure.	4 (1,43)	Les brûlures et la cicatrisation (Akdime et al., 2015) ; La cicatrisation (Bellakhdar, 1997 ; Moussi et al., 2015 ; El Abbouyi et al., 2014) ; Les démangeaisons (Rhafouri et al., 2015) ; L'acne (El Amri et al., 2015).	Les brûlures, les plaies, les boutons, les tâches et les infections cutanées (Cavero et al., 2013) ; Les brûlures, les ecchymoses, les coupures, les éruptions cutanées et les plaies (Brown et Dattner, 1998) ; Anti-brûlures (Pieroni et al., 2004) ; Désinfectants (Mardani, 2017) ; La cicatrisation (Mustafa et al, 2015 ; Kozuharova et al., 2013) ; L'acné (Mishra, 2011) ; Les brûlures, les inflammations et l'hydratation (Bakhtiyari et Radan, 2013).	Extrait des fleurs dans les alcools éthyliques / Brûlure thermique chez les rats femelles Wistar (Chandran et Kuttan, 2008) ; Extraits des fleurs dans les alcools éthyliques / Excision chez les rats femelles Wistar (Preethi et Kuttan, 2009) ; Extrait éthanolique, dichlorométhane et les fractions hexaniques des fleurs / excision chez les rats femelles Wistar (Parente et al., 2012).
			La poudre des fleurs mélangée au miel est appliquée en cataplasme sur les brûlures	4 (1,43)			
<i>Cynara humilis</i> [Asteraceae], RAB79161	Timta / taymeth	Racines	Le suc extrait des racines fraîches par pression est appliqué en cataplasme sur les brûlures	8 (2,86)	Les brûlures (El Abbouyi et al., 2014 ; Bellakhdar, 1997) ; La cicatrisation (Nassiri et al., 2016).	Aucune	Aucune
			La décoction brunâtre et visqueuse des racines est appliquée directement sur les brûlures	9 (3,21)			
			La poudre des racines est saupoudrée	14 (5,00)			

			directement sur les brûlures				
		Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures	3 (1,07)			
<i>Tanacetum annuum</i> [Asteraceae], RAB109215	Babounj	Fleurs	L'huile essentielle mélangée au miel est appliquée en cataplasme sur les brûlures	3 (1,07)	Aucune	Aucune	Aucune
<i>Opuntia ficus indica</i> [Cactaceae], RAB109247	D'regue / hendi	Mucilage	L'extrait mucilagineux des feuilles fraîches est appliqué en cataplasme sur les brûlures	3 (1,07)	La cicatrisation, les vergetures et anti-rides (Moussi et al., 2015) ; Les contusions, les ecchymoses, les hématomes, les plaques eczémateuses (Bellakhdar, 1997 ; Lahsissene et al., 2009).	Les plaies, les furoncle (Grierson et Afolayan, 1999) ; Les plaies (Lewu et Afolayan, 2009) ; La cicatrisation des plaies (Grierson et Afolayan, 1999 ; Saini et al., 2016) ; L'acné (Desai, 2015) ; Les maladies de la peau (Ali-Shtayeh et al., 2000).	L'huile extraite des graines / Brûlures superficielles au laser fractionné (CO2) chez les rats mâles Wistar (Bardaa et al., 2016) ; L'extrait aqueux des cladodes mélangé à la poudre fine des graines / Brûlures chez le lapin (Park and Chun, 2001) ; L'extrait méthanolique des tiges et ses fractions hexanique, acétate éthylique, n-butanolique et aqueuses / la mesure de la résistance à la traction des plaies chez les rats (Park et Chun, 2001) ; Les cladodes lyophilisés / Excision chez des rats mâles Wistar (Galati et al., 2003) ; Extraits des polysaccharides / Excision chez des rats mâles Sprague-Dawley (Trombetta et al., 2006).
<i>Hypericum perforatum</i>	lhamra	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée	3 (1,07)	Cicatrisant (Moussi et al., 2015) ;	Les brûlures et la cicatrisation des plaies (Quave et al., 2008) ;	L'extrait total / L'incision linéaire, l'excision circulaire et la brûlure thermique chez les rats

[Clusiaceae], RAB109220			directement sur les brûlures.		Astringent, antiseptique, et cicatrisant (Bammi et Douira, 2002).	Les brûlures, l'eczéma et la cicatrisation (Cavero et al, 2013) ; Les brûlures, les déchirures cutanées, la vulnérabilité (Pieroni. et al., 2004) ; La cicatrisation des plaies (Menković et al, 2011 ; Mustafa et al., 2015 ; Tümen et al., 2006) ; La cicatrisation des plaies (Süntar et al., 2011).	mâles Wistar (Prisăcaru et al., 2013) ; Extrait méthanolique / Brûlure thermique de second degré chez les rats femelles adultes (Kıyan et al., 2015) ; Extrait hydroalcoolique / Modèle d'excision sur des lapins (Hemmati et al, 2007) ; Huile d'olive, extrait éthanolique et les fractions de <i>Hypericum perforatum</i> / modèle d'excision et modèle d'incision sur des rongeurs (Süntar et al., 2010).
		Fleurs	La macération des fleurs dans huile d'olive ou d'argan est appliquée en cataplasme sur les brûlures	4 (1,43)			
<i>Tetraclinis articulata</i> [Cupressaceae], RAB109219	Ar'âr	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	2 (0,71)	Aucune	La cicatrisation, les plaies ombilicales du nouveau-né (Bellakhdar, 1997) ; Les affections dermatologiques du visage (El Hafian et al., 2014) ; L'eczéma (Bouayyadi et al., 2015).	Aucune
<i>Vicia faba</i> [Fabaceae], RAB109217	Fûl	Feuilles	La poudre de feuilles est directement saupoudrée sur les brûlures.	2 (0,71)	Maturatif dans les abcès et les furoncles (Bellakhdar 1997, Tahri et al., 2012) ; Les abcès (El hafian et al., 2014).	Anti-ecchymoses (Pieroni et al., 2004) ; Les piqûres d'insectes et les plaies enflammées (Ugulu et Baslar, 2010) ; Les maladies dermatologique (Lev et Amar, 2002).	Aucune
<i>Quercus suber L.</i> [Fagaceae], RAB109231	Fernân / D'bagh	L'écorce interne	La poudre de l'écorce interne est directement saupoudrée sur les brûlures.	1 (0,36)	Hémostatique et cicatrisant dans le traitement des plaies (Bellakhdar, 1997 ; Bammi et Douira, 2002).	Les problèmes de la peau et des plaie (Khurram et al, 2012) ; Les plaies et les ulcères (Lev et Amar, 2002).	Aucune
			La décoction de l'écorce interne est appliquée directement sur les brûlures.	1 (0,36)			

<i>Crocus sativum</i> [Iridaceae], RAB109234	Za'afra	Stigmate	La poudre des stigmates est directement saupoudrée sur les brûlures.	1 (0,36)	La cicatrisant, antiseptique et contre les herpès (Moussi et al., 2015) ; Les blessures (Bouayyadi et al., 2015).	La peau sèche et allergique (Bakhtiyari, 2009) ; La cicatrisation des plaies (Ulbricht et al., 2011).	Extrait aqueux et éthanolique du pollen / Brûlure thermique chez les rats mâles Wistar (Khorasani et al., 2008).
			Le macérat dans l'huile d'argan est appliqué en cataplasme sur les brûlures.	1 (0,36)			
<i>Lavandula angustifolia</i> [Lamiaceae], RAB109229	Huzama	Feuilles	L'huile essentielle mélangée à l'argile est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	4 (1,43)	Cicatrisant, antiseptique (Moussi et al., 2015) ; Les plaies et les blessures (Tahri et al., 2012).	La dermatite, le furoncle, les abcès, les verrue (Quave et al., 2008) ; La cicatrisation des plaies (Koca Kutlu et al., 2013 ; Cavanagh et Wilkinson, 2002).	Aucune
<i>Marrubium vulgare</i> [Lamiaceae], RAB109221	Merrîwut	Feuilles	La poudre des feuilles mélangée à de l'huile d'olive est appliquée en cataplasme sur les brûlures	1 (0,36)	L'eczéma (Abouri et al., 2012 ; Hseini et al., 2007) ; Les abcès et les furoncles (Bellakhdar, 1997 ; Tahri et al., 2012 ; Lahsissene et al., 2009) ; Anti-inflammatoire et antiseptique (Akdime et al., 2015) ; Cicatrisant, contre les boutons et les abcès (Moussi et al., 2015).	La cicatrisation des plaies (Khanavi et al., 2005 ; Font Quer, 1976).	Extrait hydroalcoolique des feuilles (HA-LE) / Activité sur la prolifération des fibroblastes (Amri et al., 2017).
			Le macérat des feuilles fraîches dans l'eau est utilisé pour laver les brûlures.	2 (0,71)			
<i>Mentha spicata L.</i> (<i>M. veridis</i>) [Lamiaceae], RAB109223	Naenae	Feuilles	La pâte des feuilles fraîches triturée avec l'huile d'olive est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	3 (1,07)	Les brûlures (Lahsissene et al., 2009 ; Tahri et al., 2012).	Les maladies de la peau (Ahmed, 2016).	Aucune
<i>Rosmarinus officinalis</i> [Lamiaceae], RAB109232	Azîr	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	6 (2,14)	Les brûlures et la gale (Salhi et al., 2010) ; La cicatrisation (El Abbouyi et al., 2014 ; Moussi et al., 2015 ;	Les furoncles, les plaies (Cavero et al., 2013) ; Les plaies (Tümen et al., 2006).	Extrait hydrosoluble / Effet photoprotecteur contre l'induction des métalloprotéinase-1 matricielle par les UV dans les fibroblastes

					Merzouki et al., 2000 ; El Hafian et al, 2014 ; Tahri et al., 2012) ; La cicatrisation des ecchymoses, des blessures et des abcès, antiseptique (Bellakhdar, 1997 ; ahsissene et al., 2009) ; L'eczéma (Benlamdini et al., 2014) ; L'œdème (Tahri et al., 2012) ; la cicatrisation des plaies, les contusions et les abcès (Abouri et al., 2012).		dermiques humains et la peau reconstruite (Martin et al., 2008) ; Huile essentielle/ Plaies cutanées d'excision de pleine épaisseur chez 9 souris BALB/c mâles diabétiques induit par lloxan (Abu-Al-Basal, 2010).
<i>Salvia officinalis</i> [Lamiaceae], RAB109239	Sâlmīya	Feuilles	Le macérat des feuilles dans l'eau est utilisé pour laver les brûlures.	2 (0,71)	Aucune	La cicatrisation des plaies (Šarić-Kundalić et al., 2011) ; Les plaies (Cavero et al., 2013) ; antiseptique sur les plaies (Pieroni et al., 2004) ; Les infections bactériennes et les inflammations cutanées (Dawid-Pač, 2013) ; Les infections et les inflammations cutanées (Bouyahya et al., 2017).	Extrait éthanolique de <i>S. officinalis</i> (ESO) et sa fraction hexanique (HSO) / Essai de réparation des plaies par les cellules endothéliales (Keshavarz et al., 2010) ; Extrait hydroéthanolique des feuilles / Excision et d'incision chez les rats Wistar (Karimzadeh and Farahpour, 2017).
<i>Salvia verbenaca</i> [Lamiaceae], RAB109218	Khiyyata	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	24 (8,57)	La cicatrisation des brûlures, des plaies et des abcès (Bouayyadi et al., 2015) ; La cicatrisation de plaies et des abcès (Lahsissene et al., 2009 ; Bellakhdar, 1997 ; Tahri et al., 2012 ; Benlamdini et al, 2014) ; Les plaies (Salhi et al., 2010) ; Cicatrisant (El Abbouyi et al., 2014 ; Akdime et al., 2015) ; Cicatrisant, contre les boutons et l'acné (Moussi et al., 2015).	La cicatrisation des plaies, contre les abcès, (Chermat et Gharzouli, 2015) ; La cicatrisation des plaies (Font Quer, 1976).	Aucune
			Le macérat des feuilles dans de l'huile d'olive est appliqué en cataplasme sur les brûlures	3 (1,07)			
		Plante entière	La poudre de la plante entière est saupoudrée	4 (1,43)			

			directement sur les brûlures.				
<i>Linum usitatissimum</i> [Linaceae], RAB109227	Zariat-al-kettan	Graines	La poudre des graines est saupoudrée directement sur les brûlures.	2 (0,71)	Les Infections cutanées (Merzouki et al., 2000, Abouri et al., 2012) ; Anti-inflammatoires et maturatifs des furoncles (Bellakhdar, 1997).	Les brûlures de la peau (Ahmed, 2016) ; Protecteur de la peau et anti-rides (Bakhtiyari et Radan, 2013) ; La cicatrisation des plaies (Tümen et al., 2006 ; Font Quer, 1976) ; Les infections dermatologiques (Cavero et al., 2013 ; Mardani, 2017) ; La cicatrisation de la peau (Pieroni et al., 2004).	Huile de lin brute (LSO) / Plaies de brûlure chez le lapin. (Beroual et al., 2017) ; Huiles extraites des graines / brûlures superficielle par laser CO2 fractionné chez les rats mâles Wistar (Bardaa et al., 2016) ; Les huiles extraites de <i>Cucurbita pepo</i> L. et de <i>Linum usitatissimum</i> / Brûlures de deuxième degré profondes chez les rats mâles Wistar (Bardaa et al., 2016).
<i>Lawsonia inermis L.</i> [Lythraceae], RAB10922	L-hennâ	Feuilles	La poudre de feuilles mélangée au beurre est appliquée comme une pommade sur les brûlures.	4 (1,43)	La cicatrisation des blessures et des plaies, astringent, antiseptique, contre les brûlures, l'eczéma et les mycoses, (Hseini et al., 2007) ; Les brûlures (Abouri et al., 2012) ; L'eczéma, les furoncles, les abcès, les crevasses et les contusions (Lahsissene et al., 2009) ; Les plaies et les dermatoses (Salhi et al., 2010) ; L'eczéma (Benlamdini et al., 2014) ; Cicatrisant, antimycosique, contre les abcès (Moussi et al., 2015) ; Antiseptique et cicatrisant des plaies, protège des rayonnements solaires, contre les brûlures, l'eczéma, les mycoses, les	La cicatrisation des plaies (Adetutu et al., 2011) ; L'eczéma (Rahmatullah et al., 2009) ; Contre la peau ridée et les abcès (Saikia et al., 2006).	Nanofibres bioactives de gélatine et d'amidon oxydé contenant du <i>Lawsonia Inermis</i> (henné) / Une brûlure du second degré chez les souris mâles BALB/c (Hadisi et al., 2018) ; Extrait éthanolique et une pommade à base de Lawsonie / incision et excision de plaies chez des rats Wistar (Sakarkar et al., 2004) ; Extrait éthanolique / modèles de plaies d'excision, d'incision et d'espace mort chez le rat (Nayak et al., 2007).

					furoncles, les abcès, la peau gercée, les contusions et les plaies ombilicale (Bellakhdar, 1997).		
<i>Punica granatum</i> [Lythraceae], RAB109230	Er-rummân	Péricarpe	La poudre du péricarpe de fruit est saupoudrée directement sur les brûlures.	2 (0,71)	Les brûlures, les plaies et les blessures (Bouayyadi et al., 2015) ; Les plaies (El Abbouyi et al., 2014) ; Astringent, tannant (Akdime et al., 2015) ; L'eczéma (Merzouki et al., 2000, Abouri et al., 2012).	La cicatrisation des plaies (Murthy et al., 2004).	Extrait éthanolique des fleurs / Plaies de brûlures chez les rats diabétiques (Pirbalouti et al., 2012) ; Extrait aqueux et éthanolique des fleurs / Brûlure thermique chez les rats Wistar (Nasiri et al., 2017) ; Extrait éthanolique des fleurs / Excision chez les rats Wistar (Pirbalouti et al., 2010) ; Extrait méthanolique de peau du fruit / Modèle d'excision chez le cochon d'Inde (Hayouni et al., 2011) ; Extrait méthanolique de peau du fruit / Excision chez les rats Wistar des deux sexe (Chidambara Murthy et al., 2004) ; Extrait de peau du fruit / Excision chez les rats mâles Sprague-Dawley (Nayak et al., 2013).
<i>Pinus halepensis</i> [Pinaceae], RAB93519	Taydâ	Ecorces	La poudre de l'écorce mélangée à de l'huile d'olive ou au jaune d'œuf est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	16 (5,71)	Les brûlures, la cicatrisation, antiseptique (Moussi et al., 2015) ; Astringent, contre l'eczéma, la teigne, les plaies (El Abbouyi et al., 2014) ; Hémostatique dans les blessures et les plaies, contre l'eczéma, la gale étendue, les mycoses interdigitaux, les ulcères cutanés, les blessures et les	Cicatrisant et agent hémostatique (Schiller, 2014).	Huiles essentielles des cônes et des aiguilles / Incision linéaire et excision circulaire chez des rats mâles Sprague Dawley (Süntar et al., 2012).
			La poudre de l'écorce est saupoudrée directement sur les brûlures après	30 (10,71)			

			avoir étalé une fine couche de beurre.		fissures des pieds (Bellakhdar., 1997).		
<i>Plantago coronopus</i> [Plantaginaceae], RAB109228	L- messâssa	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	7 (2,50)	Les brûlures, les blessures, les plaies, les abcès, les piqûres d'insectes, les boutons et les éruptions cutanées inflammées (Bellakhdar, 1997) ; Les abcès, les maladies de la peau (El-Hilaly et al., 2003).	Aucune	Aucune
			La poudre des feuilles mélangée à l'huile d'olive ou au miel est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	3 (1,07)			
<i>Plantago afra</i> (<i>P. psyllium</i>) [Plantaginaceae], RAB109222	Zentit l- khrouf / zarqtûnâ	Graines	La poudre de graines est saupoudrée directement sur les brûlures.	6 (2,14)	Astringent et hémostatique dans le soin des plaies (Bellakhdar, 1997).	Les irritations cutanées, la cicatrisation des plaies, les infections cutanées (Hutchings, 1996), Antiseptique, contre les maladies de la peau (Lev et Amar, 2002).	Aucune
<i>Polygonum maritimum</i> [Polygonaceae], RAB109245	Ziyyâta	Plante entière	La poudre de la plante entière est saupoudrée directement sur les brûlures.	2 (0,71)	Les brûlures et les plaies tuméfiées (Bellakhdar, 1997).	Aucune	Aucune
<i>Clematis cirrhosa</i> L. [Ranunculaceae], RAB109224	Nâr barda	Racines	La pâte des racines fraîches est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	2 (0,71)	La cicatrisation, contre les tâches noires (Moussi et al, 2015).	Aucune	Aucune
<i>Rosa canina</i> [Rosaceae], RAB109446	Lward	Fleur	L'huile essentielle est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	2 (0,71)	Aucune	Restaure les cicatrices après une brûlure (Patel, 2013) ; La cicatrisation des plaies, la séborrhée et l'acné (Simion et al., 2013) ; Les plaie (Tümen et al., 2006).	Aucune

<i>Coffea arabica</i> [Rubiaceae], RAB!	Kahoua	Graines	La poudre de graines est saupoudrée directement sur les brûlures.	5 (1,79)	Aucune	Les brûlures et les plaies (Affonso et al., 2016) ; Les festins des plaies (Gruenwald et al., 2000) ; Contre le photovieillissement et les troubles inflammatoires de la peau (Del Carmen Velazquez Pereda et al., 2009).	Extraits aqueux / Excision chez des souris mâles albinos suisses (Affonso et al., 2016).
<i>Veronica anagallis-aquatica</i> [Scrophulariaceae], RAB109141	Hurriyga l-melsâ	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	7 (2,50)	Cicatrisant, contre les boutons (Moussi et al., 2015).	Les brûlures, les coupures et les plaies (Gaur, 1999) ; Les brûlures et les ulcères (Singh et Singh, 2017) ; La cicatrisation des plaies (Baytop, 1984 ; Gupta et Pandey, 2014 ; Bhat et al., 2013).	Aucune
			La macération des feuilles fraîches dans l'huile d'olive est appliquée en cataplasme sur brûlures	2 (0,71)			
<i>Camellia sinensis</i> (C. thea Link) [Theacées], RAB	Âtây	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	7 (2,50)	La cicatrisation des plaies ouvertes (Bellakhdar, 1997).	Les brûlures, les blessures, les gonflements, les démangeaisons et les inflammations des piqûres d'insectes (Sharangi, 2009) ; Le Rajeunissement de la peau (Renu, 2010).	Extrait éthanolique / Incision chez les rats mâles Wistar (Asadi et al., 2013) ; Extrait alcoolique / Plaies chirurgicales et brûlures chez les rats mâles Wistar (Asadi et al., 2011). Extrait éthanolique / Plaies de brûlures chez rats mâles Wistar (Karimi et al., 2013) ; Acide hyaluronique et extrait de thé vert (GT) / Excision chez des rats mâles Sprague-Dawley (Qin et al., 2013) ; Les polyphénols de thé vert et Chitosan (CGP) / Excision chez la souris (Qin et al., 2013).
<i>Aloysia triphylla</i> / <i>Lippia citriodora</i>	Lwiza	Feuilles	La poudre des feuilles est saupoudrée	4 (1,43)	Aucune	Aucune	Extrait hydrosoluble de <i>L. citriodora</i> / Excision chez des

[Verbenaceae], RAB109233			directement sur les brûlures.				souris mâles (Lopez-Jornet et al., 2014).
<i>Verbena officinalis</i> [Verbenaceae], RAB935118	Baymût	Feuilles	La poudre de feuilles est saupoudrée directement sur les brûlures.	8 (2,86)	Les brûlures, les plaies, les abcès, les boutons (Bellakhdar, 1997) ; Les plaies en cours de cicatrisation (El Azzouzi et Zidane, 2015 ; Moussi et al., 2015).	Les brûlures de la peau (Speroni et al., 2007) ; Les plaies, les infection, l'eczéma, les boutons, les verrues, les furoncles (Cavero et al., 2013) ; La cicatrisation des plaies (Boudjelal et al., 2013).	Extrait méthanolique / Plaies d'excision chez les rats mâles Sprague-Dawly (Speroni et al., 2007) ; Extrait méthanolique / Plaies de cicatrisation chez le rat (Umachigi et al., 2007).
		Racines	La poudre des racines est saupoudrée directement sur les brûlures.	8 (2,86)			
			La pâte des racines fraîche est appliquée en cataplasme sur les brûlures.	3 (1,07)			

Dans notre étude, 36 espèces appartenant à 35 genres et 23 familles botaniques ont été rapportées par les herboristes dans le traitement des brûlures cutanées dans la région de Rabat. Ces résultats confirment la grande diversité des plantes médicinales utilisées dans cette région. Cette diversité s'explique par la grande richesse floristique Marocaine, composée de près de 4500 espèces végétales appartenant à presque la totalité des familles connues (Bellakhdar 1997). Parmi ces espèces 408 espèces, sous-espèces et variétés sont présentes dans la forêt de la Mâamora, ce qui représente 9,3% de celle du Maroc (Benabid 2000). En effet, 50% des plantes médicinales répertoriées dans notre étude peuvent être collectées dans la forêt de la Mâamora. Cette dernière est connue par sa richesse en plantes médicinales spontanées qui contient une gamme particulière d'espèces endémiques (Benabid, 2000).

Les familles de plantes les plus représentées dans l'étude en fonction du nombre d'espèces étaient les Lamiaceae et les Asteraceae, avec respectivement 6 et 5 espèces par famille. Les Rosaceae, les Verbenaceae, les Plantaginaceae et les Lythraceae associent deux espèces par famille, tandis que les autres familles n'ont qu'une seule espèce. En fonction du taux d'utilisation, les deux premières familles étaient également les plus représentées dans notre zone d'étude avec un taux de 20,36% pour les Asteraceae et 17,86% pour les Lamiaceae. Les Pinaceae possèdent également un taux d'utilisation important (16,43%), alors qu'ils ne sont représentés que par une seule espèce « *Pinus halepensis* ». La famille des Asteraceae et des Lamiaceae constituent les principaux groupes de la flore médicinale dans plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques menées dans notre région d'étude (Hseini and Kahouadji 2007 ; Lahsissene et al. 2009 ; Salhi et al. 2010) et dans d'autres régions au Maroc (Bouyahya et al., 2017 ; Eddouks et al, 2017; Tahraoui et coll., 2007; Merzouki et al., 2000; Jouad et al., 2001; Fakchich et Elachouri, 2014; El-Hilaly et al., 2003; Eddouks et al., 2002). Au Maroc, les Astéraceae occupent la première place tant en espèces qu'en sous-espèces endémiques (Ibn Tattou and Fennane 1989). D'autre part, de nombreuses enquêtes ethnopharmacologiques ont mentionnées l'utilisation de ces deux familles dans le traitement des troubles cutanées (Abbasi et al. 2010 b ; Cavero et al. 2013; Sharma et al. 2014).

D'après les résultats de cette enquête, les espèces de plantes médicinales les plus utilisées dans le traitement des brûlures cutanées étaient *Pinus halepensis*, *Cynara Humilis* et *Salvia verbenaca*, avec une fréquence d'utilisation respective de 46(16,42%), 34 (12,14%) et de 31(11,37%). Ces espèces ont été déjà citées dans des études marocaines pour le traitement des brûlures cutanées (El Abbouyi et al., 2014 ; Bellakhdar, 1997 ; Bouayyadi et al., 2015).

Toutefois, seuls *Pinus halepensis* et *Salvia verbenaca* ont été signalés pour leur usage médicinal dans d'autres pays.

3.3. Les Plantes médicinales répertoriées dans la littérature dans le traitement des troubles dermatologiques

Une plaie cutanée est définie comme une interruption de la continuité des tissus de la peau. On distingue l'incision, la déchirure, l'abrasion, la contusion, l'ulcération et la brûlure (Sen et al., 2009). Les résultats de la revue des études répertoriées dans la littérature marocaine et internationale sur les plantes médicinales qu'on a inventoriées ont rapportées leur utilisation d'une manière générale dans le traitement des troubles dermatologiques. L'intérêt qu'apporte notre enquête est la spécificité dans le traitement des brûlures cutanées des plantes répertoriées.

Par ailleurs, la majorité des plantes médicinales inventoriées ont été citées dans le traitement des brûlures cutanées. Seulement cinq plantes (*Aloysia triphylla*, *Coffea arabica*, *Rosa canina*, *Tanacetum annuum* et *Anacyclus pyrethrum*) n'ont pas été citées pour le traitement des troubles dermatologiques au Maroc. Et neuf espèces (*Aloysia triphylla*, *Clematis cirrhosa*, *Polygonum maritimum*, *Plantago coronopus*, *Tetraclinis articulata*, *Tanacetum annuum*, *Cynara humilis*, *Artemisia herba alba* et *Anacyclus pyrethrum*) utilisées dans le traitement des troubles dermatologiques n'ont pas été citées dans des études internationales. Ces résultats montrent l'énorme diversité des plantes médicinales marocaines et la variété de leur utilisation en médecine traditionnelle.

3.4. Validation pharmacologique

Parmi les 36 plantes médicinales répertoriées dans le traitement des brûlures cutanées dans la région de Rabat, 20 espèces ont été validées pharmacologiquement par des études internationales utilisant des modèles expérimentaux *in vitro* ou *in vivo* de la cicatrisation des plaies cutanées. 12 espèces parmi ces dernières ont été validées spécifiquement en adoptant un modèle expérimental de la brûlure cutanée. Les 16 espèces qui n'ont pas encore bénéficié d'une validation pharmacologique peuvent être l'objet de plusieurs études expérimentales dans le but d'une évaluation biologique et d'une validation pharmacologique.

3.5. Préparations traditionnelles à base de combinaison de plantes

Généralement en médecine traditionnelle, les maladies sont soignées soit en utilisant une seule plante ou une combinaison de plantes (effet synergique). Selon les résultats de notre enquête basée sur les connaissances ancestrales et l'expérience des herboristes traditionnels, plusieurs combinaisons de plantes médicinales ont été identifiées pour le traitement des brûlures

cutanées. L'association de *Pinus halepensis* et de *Salvia verbenaca* (33,33%) représente la combinaison la plus fréquemment utilisée par les herboristes contre les brûlures cutanées. Cette combinaison est utilisée en appliquant localement le mélange des deux poudres de plantes en proportion égale. Les autres combinaisons et leur mode d'utilisation sont indiqués dans le **Tableau 4**.

Tableau 4: Les combinaisons de plantes médicinales utilisées par les herboristes dans le traitement des brûlures cutanées.

Associations	Plants	Partie utilisée	n (%)	Méthode de préparation et d'application
1	<i>P. Halepensis</i> <i>S. Verbenaca</i>	Ecorce Feuilles	4 (33,33)	Application topique du mélange des poudres de plante en proportion égales.
2	<i>V. Officinalis</i> <i>S. Verbenaca</i> <i>P. Coronopus</i>	Feuilles Feuilles Feuilles	2 (16,67)	Application topique du mélange des poudres de plante en proportion égales.
3	<i>V. Officinalis</i> <i>S. Verbenaca</i> <i>P. Halepensis</i>	Feuilles Feuilles Ecorce	1 (8,33)	Cataplasme préparé à base de la vaseline et du mélange des poudres en proportion égale.
4	<i>V. Officinalis</i> <i>S. Verbenaca</i> <i>P. Halepensis</i> <i>P. Coronopus</i>	Racines Plante entière Ecorce Feuilles	1 (8,33)	Cataplasme préparé à base du beurre et du mélange des poudres en proportion égale.
5	<i>V. Officinalis</i> <i>L. Dentata</i> <i>P. Coronopus</i> <i>R Officinalis</i>	Feuilles Feuilles Feuilles Feuilles	1 (8,33)	Application d'une pâte molle préparé à partir d'un mélange de 3 gouttes de l'huile essentielle de <i>L. Dentata</i> , du mélange de poudres des autres plantes en proportions égales et de l'eau.
6	<i>C. Humilis</i> <i>P. Lentiscus</i>	Racines Feuilles	1 (8,33)	Application topique du mélange des poudres de

				plante en proportion égales et de l'huile du jaune d'œuf.
7	<i>C. Humilis</i>	Racines	1 (8,33)	Cataplasme préparé à base du beurre de karité et du mélange des poudres en proportion égale
	<i>S. Verbenaca</i>	Feuilles		
	<i>P. Lentiscus</i>	Feuilles		
	<i>P. Halepensis</i>	Ecorce		
8	<i>P. Halepensis</i>	Ecorce	1 (8,33)	Application topique du beurre puis du mélange des poudres de plante en proportion égales.
	<i>C. Arabica</i>	Graines		

3.6. Caractéristiques ethnopharmacologique : forme de croissance, parties de plantes, mode de préparation et d'administration des plantes.

Les résultats de notre enquête ont révélé que les plantes médicinales inventoriées sont principalement des espèces spontanées (63,89%) dont environ 50% appartiennent à la flore de la forêt de la Mâamoura. Ce pourcentage reflète d'une façon très nette la grande richesse en plantes médicinales de cette forêt. Les plantes médicinales cultivées représentent dans notre étude 30,56% alors que celle importées d'autres pays 5,56%.

Parmi les plantes recensées, 50% sont des plantes ligneuses, réparties comme suit : arbustes 19,44% (7), arbrisseau et sous-arbrisseaux 16,66% (6), arbres 11,11% (4) et lianes 2,77% (1). Les plantes herbacées représentent 50%, dont 33,33% (12) sont des plantes vivaces, 11,11% (4) sont annuelles et 5,55% (2) sont bisannuelles.

La majorité des plantes médicinales citées sont vendues par les herboristes sous forme sèche (79,28%). Le seul traitement post-récolte que subissent ces plantes est le séchage à l'ombre avant stockage. Les plantes utilisées fraîches (23,57%), sont principalement appliquées sous forme de suc, de pâte ou nature (mucilage) sans aucune transformation ou sous forme de macérat ou d'huiles essentielles après extraction.

Les plantes médicinales synthétisent dans leur tissu des composés bioactifs en fonction de plusieurs facteurs. Dans notre étude, les feuilles (43%) sous différentes formes médicamenteuses étaient les parties végétales les plus sollicitées dans le traitement des brûlures cutanées. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les feuilles sont le centre de réactions biochimiques dépendant du processus de photosynthèse. Plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques ont rapporté que les feuilles sont la partie la plus utilisée pour traiter les plaies et des maladies dermatologiques (Grierson et Afolayan, 1999; Saikia et al., 2006;

Adetutu et al., 2011; Bhat et al., 2013). Les autres parties de plantes utilisées classée par ordre d'importance décroissante sont les racines (18%), l'écorce (18%), les graines (5%), le mucilage (5%), les fleurs (5%), les fruits (3%), la plante entière (2%) et les stigmates (1%) (**Figure 7**).

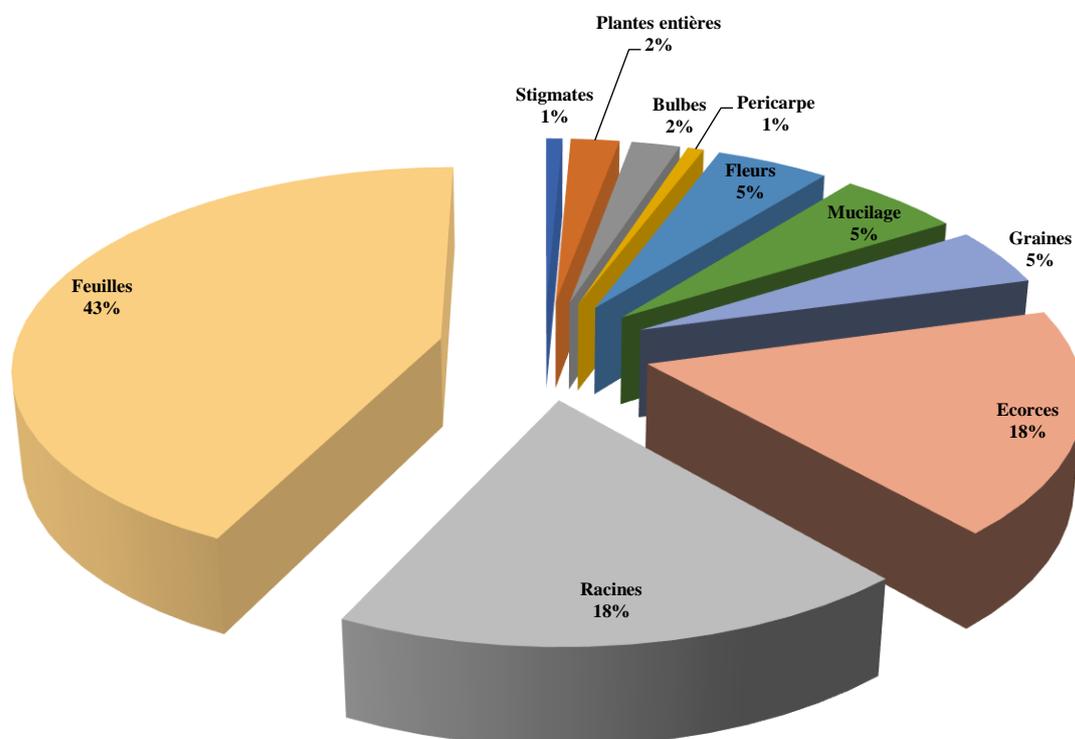


Figure 7: Fréquence d'utilisation des parties de plantes par les herboristes.

Les résultats montrent que la poudre était la principale forme médicamenteuse traditionnelle employée dans le traitement des brûlures cutanées (72%) (**Figure 8**). La poudre des feuilles représente la majorité (73,48%) de cette proportion. La poudre constitue la forme médicamenteuse traditionnelle la plus fréquemment utilisée dans de nombreuses enquêtes ethnopharmacologiques africaines (Lewu et Afolayan, 2009). La poudre obtenue à partir des plantes entières est plus efficace que la poudre obtenue à partir d'une seule partie de plante. Cela est dû à l'effet totum et s'explique par des réactions pharmacologiques telles que les effets de synergie et d'antagonisme (David et al., 2015 ; Briskin, 2000).

Selon les résultats de notre enquête, le traitement a été exclusivement par voie externe et l'application topique directe par saupoudrage (63%) sur la peau brûlée était le principal mode d'administration des plantes suivi du cataplasme (32%), du rinçage (4%) et la pommade (1%) (**Figure 9**). La plupart des herboristes recommandent un nettoyage des plaies avant chaque

traitement, et l'application du traitement quotidiennement une fois par jours jusqu'à cicatrisation complète des plaies.

D'après les herboristes, la poudre trop fine était obtenue principalement par broyage classique des plantes sèches suivi d'un tamisage à travers un morceau de tissu. Le saupoudrage de cette poudre fine sur les plaies de brûlures était le mode d'application le plus facile. Selon ces mêmes herboristes, ce mode permet d'éviter ou de diminuer la sensation de la douleur chez le patient l'hors du traitement et la poudre adsorbée va pomper les sécrétions et les exsudats de la plaie, ce qui va l'assainir et permettre une cicatrisation plus saine. Les herboristes ont également mentionné l'utilisation d'adjuvants tels que le miel, l'huile d'olive, le beurre ou l'huile de jaune d'œuf comme support pour améliorer l'efficacité du traitement.

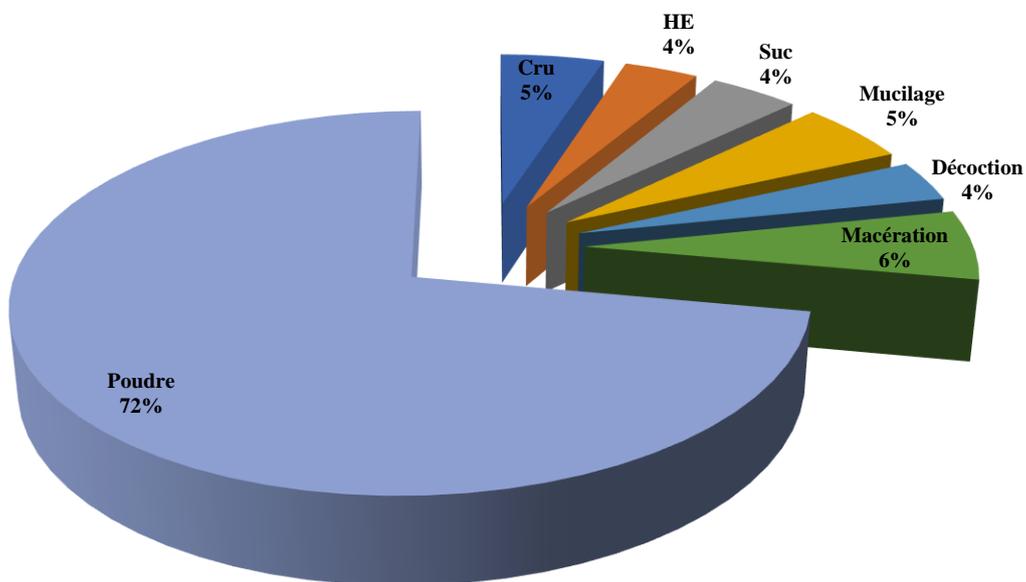


Figure 8: Formes médicamenteuses des plantes.

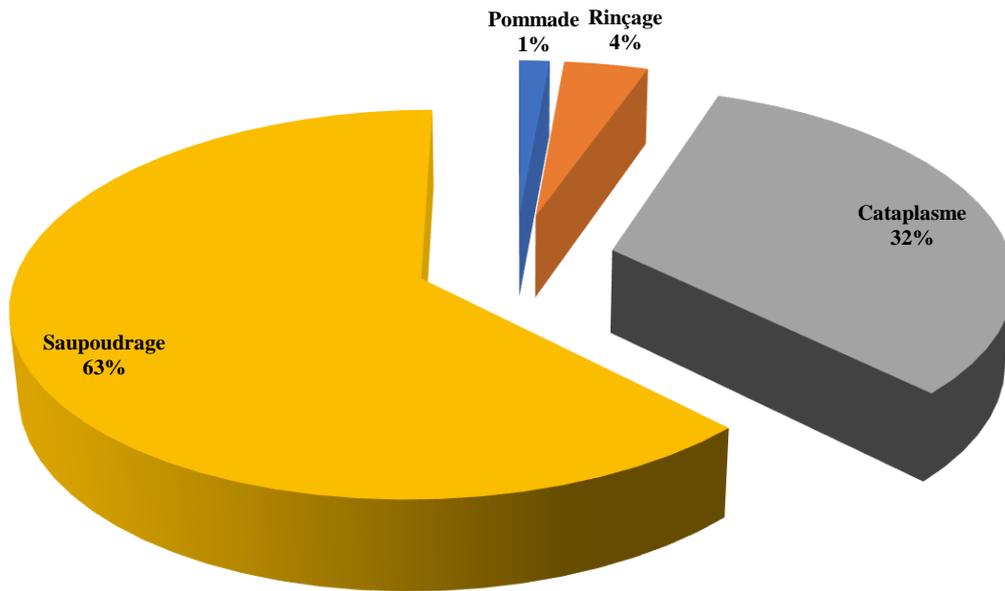


Figure 9: Modes d'administration des plantes.

4. CONCLUSION

Notre étude constitue la première enquête qui répertorie les plantes médicinales utilisées dans le traitement des brûlures cutanées au Maroc. L'étude a identifié 36 plantes médicinales appartenant à 35 genres et 23 familles botaniques utilisées par les herboristes dans la région. *Pinus halepensis*, *Cynara humilis* et *Salvia verbenaca* sont les espèces médicinales les plus citées par les herboristes, tandis que l'application topique directe de la poudre était le principal mode d'administration de ces plantes. Ce travail constitue une base de données utile qui permettra la préservation et la valorisation des connaissances ancestrales sur l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des brûlures cutanées. Les études pharmacologiques approfondies des plantes médicinales inventoriées pourraient conduire à la découverte de nouveaux composés bioactifs permettant de soigner les brûlures cutanées et de confirmer leurs utilisations thérapeutiques traditionnelles.

CHAPITRE 2 :

SELECTION ET PRESENTATION DES PLANTES A ETUDIER

1. SELECTION DES PLANTES A ETUDIEES

La sélection des plantes à étudier représente une étape cruciale pour le chercheur. La réussite de l'étude entreprise dépend en grande partie du soin avec lequel la sélection du matériel végétal sera réalisé. Plusieurs, sont les critères qui peuvent guider le chercheur lors de cette étape. L'ethnopharmacologie constitue le principal critère de sélection des plantes médicinales. C'est une discipline qui s'intéresse aux connaissances et pratiques ancestrales des populations relatives à la préparation et l'utilisation des remèdes traditionnels. Ces connaissances et savoirs empiriques sont acquises au long de plusieurs siècles d'observation et leur transmission est basée sur la seule tradition orale d'une génération à une génération.

L'ethnopharmacologie permet de découvrir de nouveaux principes actifs pour l'industrie pharmaceutique. À l'heure actuelle, nombreux principes actifs issus des savoirs de la médecine traditionnelle sont employés dans notre médecine moderne. Parmi ces derniers les plus connus on cite les antalgiques (la morphine, l'aspirine), les antipaludéens (quinine, artémisinine), les toniques et des stimulants cardiaques (digitaline, quinidine), les anticancéreux (vincristine, vinblastine, taxol), ou encore les psychotropes (réserpine, mescaline) (Farnsworth et al., 1985).

La démarche ethnopharmacologique se déroule en trois étapes. La première consiste au travail de terrain auprès des tradipraticiens destiné au recensement des usages thérapeutiques traditionnels des espèces dans une population donnée et leur identification scientifique (Dos santos and Fleurentin, 1990). La deuxième étape concerne le travail au laboratoire visant l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des espèces sélectionnées. La troisième étape est un programme de développement de médicaments traditionnels à base de plantes médicinales cultivées ou récoltées localement (Fleurentin, 2012).

Les enquêtes ethnopharmacologiques auprès des tradipraticiens ou les herboristes constituent un outillage très important pour l'inventaire et le recensement des remèdes traditionnels. Elles permettent de préciser l'indication thérapeutique du remède, sa composition, son mode de préparation et d'administration, sa posologie, ses contre-indications et ses effets indésirables. L'analyse des résultats pour la sélection des espèces pour une validation

expérimentale est basée sur la fréquence de citations, qui fait ressortir un fond commun reconnu par le groupe.

Sur la base de ce critère de sélection cité ci-dessus, notre choix s'est porté sur deux espèces marocaines soit *Cynara humilis* et *Pinus halepensis* pour la validation pharmacologique de leur utilisation comme remède dans le traitement des brûlures cutanées.

D'après l'enquête qu'on a réalisée auprès des herboristes traditionnels de la région de Rabat, *Pinus halepensis* et *Cynara Humilis* occupent les deux premières places dans le classement des espèces de plantes médicinales les plus utilisées dans le traitement des brûlures cutanées dans la région, avec une fréquence d'utilisation respective de 46(16,42%) et de 34 (12,14%).

2. PRESENTATION DES PLANTES SELECTIONNEES

Cette partie du manuscrit comporte une présentation botanique des plantes médicinales sélectionnées pour l'étude pharmacologique ainsi qu'un état le plus exhaustif possible des travaux antérieurs (données toxicologiques, phytochimiques et pharmacologiques) réalisés sur ces deux espèces.

2.1. Pinus halepensis

2.1.1. Taxonomie et nomenclature

La première classification du pin d'Alep a été établie en 1769 par Miller ensuite elle a été reprise par Ozenda ([Ozenda, 2000](#)). Elle se résume comme suit.

- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermaphyte
- Sous-embranchement : Gymnosperme
- Classe : Coniférophyte
- Ordre : Coniférale, Pinoidine, Pinale
- Famille : Pinaceae (Abietaceae)
- Sous-famille : Pinoïdeae
- Genre : *Pinus*
- Espèce : *Pinus halepensis* Mill.

Noms usuels ([Farjon, 1996](#)):

- Français : Pin d'Alep, pin de Jérusalem, pin blanc ;
- Arabe : Sanaouber halabi.

Noms vernaculaires marocain :

- Darija : Sanoubar ;
- Tayda (Berbère).

2.1.2. Description botanique

Pinus halepensis Mill, ou pin d'Alep appartient à la famille des pinacées. Son nom vient de la ville d'Alep (Haleb) située en Syrie. C'est un arbre toujours vert et vivace, de hauteur qui dépasse vingt mètres et aux rameaux régulièrement verticillés. Il est doté d'un tronc tortueux, couvert d'une écorce épaisse et crevassée. Son écorce gris argenté et lisse tournant à la brune rougeâtre avec l'âge. Les feuilles sont en forme d'aiguilles groupées par paire et persistantes (ching et al., 2010). Les aiguilles ont une couleur vert jaunâtre, elles sont molles, lisses, et fines de 0,7 mm de diamètre, et de 6 à 10 cm de long (Nahal, 1962). Ses cônes sont ovoïdes, aigues, de couleur brun luisant, portés par un pédoncule épais constamment recourbé, de 5 à 12 cm de long sur 4 cm de large (Debazac and Tomassone, 1965) (Figure 10). Ses grains tombent au cours du mois de juillet, août de la troisième année d'apparition du cône (Kadik, 1987). Les graines sont de couleur gris argenté et lisse chez les jeunes arbres, puis brune rougeâtre, en caille mince et large chez les plus âgés (Nahal, 1962).



Figure 10: Photographie originale de l'arbre de *Pinus halepensis* (a), de l'écorce (b), des aiguilles (c) et des cônes (d).

2.1.3. Aire de répartition géographique

L'aire de répartition géographique de *Pinus halepensis* est assez étendue (Panetsos, 1981). Il est réparti dans tout le monde en particulier autour des côtes méditerranéennes (ching et al., 2010). Cette espèce forestière rustique, très présente dans la plupart des variantes bioclimatiques du bassin méditerranéen, cantonne surtout en Espagne et dans les pays du Maghreb où elle trouve son optimum de croissance et de développement (Parde, 1957; Quezel et al., 1987). Elle occupe plus de 3,5 millions d'hectares (Quezel, 1986). En plus de son aire de répartition naturelle, cette espèce a été largement utilisée dans les projets et les programmes d'afforestation au cours du XXème siècle (Maestre et al., 2003). Sur le plan édaphique, les populations du pin d'Alep se développent sur un substrat lithologique très diversifié, mais l'espèce craint le froid et une humidité excessive et elle figure parmi les espèces résineuses les plus tolérantes à la sécheresse et aux sols calcaires (Benabid, 2000).

Au Maroc, le pin d'Alep occupe une superficie de 65.000 hectares (Quezel, 1986). Il s'organise en populations très morcelées aux niveaux des ambiances bioclimatiques semi-aride à subhumide, entre le thermo-méditerranéen et le méso-méditerranéen, et depuis la côte méditerranéenne jusqu'au Haut Atlas occidental en passant par le Rif, l'Oriental et le Moyen Atlas (Benabid and Fennane, 1994; Benabid, 2000).

2.1.4. Utilisations en médecine traditionnelles :

Le pin a des vertus thérapeutiques connues depuis longtemps. La résine et la décoction de tous les pins sont utilisées comme antiseptiques, diurétiques, rubéfiants, vermifuges, antidiabétiques et cicatrisants (Manganelli et al., 2001). En interne le pin est utilisé dans le traitement des troubles rénaux et de la vessie alors qu'en externe il soigne les affections rhumatismales et la sinusite (Passalacqua et al., 2007). Il est également très bénéfique dans le traitement de l'ostéoporose et des troubles respiratoires tels que la toux, le rhume et la grippe (Mühlbauer et al., 2003; Lardos, 2006).

Les données expérimentales relatives aux propriétés bénéfiques de genre de *Pinus* concernent principalement leurs activités anti-inflammatoires (Rohdewald, 2002), antioxydantes (Guri et al., 2006; Vuorela et al., 2005), antinéoplasiques (Li et al., 2007; Potta et al., 2005) immunomodulateurs (Li et al., 2007; Rohdewald, 2002) et celles liées à leurs effets sur l'activité de la cyclo-oxygénase (Potta et al., 2005). Selon les bases de données consultées, toutes les propriétés biologiques détectées sont liées soit aux aiguilles (Yen et al., 2008), aux cônes (Sakagami et al., 2005), aux écorces (Jerez et al., 2007), où des polyphénols extraites des graines de ces espèces (Su et al., 2009).

L'espèce *Pinus halepensis* a été également utilisée dans les pratiques thérapeutiques traditionnelles. Les graines riches en lipides, glycolipides et phospholipides neutres sont connues par leur effet anti-angiogéniques et antinéoplasiques (Li et al., 2007; Kadri et al., 2013). Ils ont des propriétés anti-inflammatoires (Rohdewald, 2002) et antioxydantes (Guri et al., 2006 ; Vuorela et al., 2005). Les aiguilles sont utilisées contre les maux de dents (Bouyahya et al., 2017) et l'huile essentiel a été suggéré avoir un potentiel thérapeutique hépato-protecteur et néphroprotecteur utile (Bouzenna et al., 2016). Les cônes et les graines de *Pinus halepensis* sont riches en antioxydants naturels. L'importante activité anti-radicalaire de ces extraits méthanoliques suggèrent leur utilisation comme agents thérapeutiques contre les maladies oxydatives. De même, les extraits polaires des cônes pourraient servir d'additifs antioxydants naturels dans les aliments et les boissons (Dhibi et al., 2012).

Des études antérieures ont montré que l'écorce des extraits de *Pinus halepensis* pourraient protéger la peau des espèces réactives d'oxygènes (ERO) générés par les rayons UV, les produits chimiques et la fumée (Kyriazi et al., 2006). L'étude réalisée par Zoumpliou et al. (2014) portant sur l'effet protecteur de l'application topique de l'extrait de l'écorce de *Pinus halepensis* sur la peau des animaux diabétiques traité par la fumée des cigarettes a montré comme effet indésirable une hypoglycémie chez ces derniers. Ainsi, cette espèce pourrait être un candidat pour améliorer les niveaux de glucose dans le diabète. Selon cette même étude, il existe des preuves solides que l'extrait d'écorce de *Pinus halepensis* pourrait améliorer le stress oxydatif induit par les facteurs environnementaux, en particulier chez les patients diabétiques (Zoumpliou et al., 2014). Au Maroc, l'écorce de *Pinus halepensis* est utilisée contre les brûlures cutanées (Bellakhdar, 1997) et les infections microbiennes et l'eczéma (Youbi et al., 2016).

2.1.5. Données phytochimiques

Récemment, un intérêt accru a été observé pour les substances naturelles extraites des pins dans le but de trouver des alternatives efficaces aux produits chimiques synthétisés (Elshatshat and Mansour, 2014; Clarke, 2016; Shawahna and Jaradat, 2017). Les extraits de *Pinus halepensis* sont riches en métabolites secondaires comme les terpénoïdes, les huiles essentielles, les terpènes, la térébenthine et les composés phénoliques (Dob et al., 2005; Asensio et al., 2008; Figueiredo et al., 2008).

L'huile essentielles de *Pinus halepensis* récolté dans le nord du Maroc est riche en composés volatiles tels que β -caryophyllene, myrcene et l' α -pinene (Bouyahya et al., 2019). Par ailleurs, une autre étude réalisée à Corsica a montré la présence de α -Pinene, myrcene, (*E*)- β -caryophyllene, α -humulene, et 2-phenylethyl isovalerate comme composés majoritaires (Nam et al., 2016).

L'analyse phytochimique de l'extrait des aiguilles de *Pinus halepensis* (Pin de Libye) montre la présence d'un mélange complexe composé de sucres, d'hydrocarbures monoterpéniques, de sesquiterpènes, de diterpènes, de diterpénoïdes, de terpénophénoliques, de stéroïdes, de résines et de phtalates (Mohareb et al., 2017). Les classes chimiques des composés détectés dans l'extrait de l'écorce de *Pinus halepensis* montrent un mélange complexe composé essentiellement d'acides aminés, de sucres, de diterpènes, de phtalates, de rétinol, de caroténoïdes et de stérols (Mohareb et al., 2017).

2.2. *Cynara humilis*

2.2.1. Taxonomie et nomenclature

La classification systématique de *Cynara humilis* est résumée comme suit (Bachiri & al, 2015) :

- Règne : Plantae
- Division : *Magnoliophyta*
- Classe : *Magnoliopsida*
- Ordre : *Asterales*
- Famille : *Asteraceae*
- Genre : *Cynara*
- Espèce : *Cynara humilis*

Noms usuels :

- Français : Chardon, Artichaut nain, petit artichaut ;

Noms vernaculaires marocain (Bachiri & al, 2015) :

- Darija : Hekk, Qôq dyal âfzân, L-qôq el beldi, Qôq lekhla;
- Berbère : Imzagh, Timta, Taymeth, Fezân, âffezân.

2.2.2. Description botanique

Le genre *Cynara* L., originaire de la région méditerranéenne est un petit genre appartenant à la famille des Astéracées. Il comprend :

- L'espèce complexe *Cynara cardunculus* L. qui comporte le « cardon sauvage », l'artichaut et le cardon cultivé ;
- Sept (ou six selon certains auteurs) espèces sauvages supplémentaires (Rottenberg, 2014 ; Wiklund, 1992).

Le petit chardon *Cynara humilis* L., a été placé par certaines botanistes dans un genre distinct, *Bourgaea*, pour ses marges foliaires révolutes et ses achènes ailés ce qui le différencie de toutes les autres espèces de *Cynara*. Après des études approfondies de ses données morphologique et génétique, *Cynara humilis* a été finalement inclus dans le genre *Cynara*, et elle a été considéré comme un membre du pool génétique secondaire de *Cynara cardunculus* (Rottenberg & Zohary, 1996 ; Wiklund, 1992).

C'est une plante herbacée vivace à racine non ramifiée à légèrement ramifiée à la base, pivotante atteignant entre 60,5 à 80 cm de haut (**Figure 11**). Les tiges mesurent 3,5 à 10 mm de large, à 8-22 côtes et à laine floconneuse et glanduleuse. Les feuilles sont bipinnatifides ([Wiklund, 1992](#)), ailées, épineuses, cotonneuses, blanches en dessous. ([Bachiri & al, 2015](#)). Les fleurs sont groupées en capitules solitaires ou en groupe avec un grand capitule central et quelques plus petits sur les branches latérales, sessile à très courtement pédonculée. Les involucre sont cyathiformes à ovales mesurant de 35 à 67 x 23 à 85 mm, avec des bractées épineuses ovales ([Wiklund, 1992](#)). Les fleurons bleus donnent des akènes quadrangulaires à aiguilles marquées ([Bachiri & al, 2015](#)), avec des faisceaux vasculaires irrégulièrement répartis en trois anneaux indistincts dans les sections transversales des tiges avec la présence des conduits laticifères dans ces derniers. Les cypsèles sont à 4 nervures longitudinales en forme d'aile le long des bords à contour largement ovale ([Wiklund, 1992](#)).



Figure 11: Photographie originale de la partie aérienne (a), des racines (b) de *Cynara humilis*.

2.2.3. Aire de répartition géographique

Le genre *Cynara* est originaire du bassin méditerranéen, de l'Afrique du nord et du sud-ouest de l'Europe ([De Falco et al., 2015](#)). L'espèce *Cynara humilis* est indigène du nord du Maroc, de l'ouest de l'Algérie, du sud de l'Espagne et du Portugal ([Curci and Sonnante, 2016](#)).

2.2.4. Utilisation en médecine traditionnelle

L'espèce *Cynara humilis* est traditionnellement utilisée dans le caillage du lait et la fabrication des fromages grâce à la présence de la Cardosine A dans ses fleurs. Cette propriété est partagée avec les autres espèces du genre (Merzouki et al., 2000 ; Roseiro et al., 2003 ; Blanco-Salas et al., 2019 ; Nguyen, et al., 2021). À la campagne, les capitules de cette espèce sont consommés comme des artichauts (Bellakhdar, 1997).

Au Maroc, cette espèce est connue depuis longtemps en médecine traditionnelle dans le traitement de plusieurs maladies. Elle est utilisée principalement comme cicatrisant dans le traitement des plaies et des brûlures cutanées (El Abbouyi et al., 2014 ; Bouayyadi, et al., 2015 ; Nassiri et al., 2016 ; El Khomsi et al., 2022). Le décocté des racines est recommandé dans le traitement des maladies hépatiques et l'infusé est employé en cas de gonflement du foie (Bachiri & al, 2015). L'application de la sève fraîche extraite des racines sur les plaies de brûlures cutanées montre une efficacité remarquable (Bellakhdar, 1997). D'après les herboristes de la région de Rabat, le décocté des racines fraîches et la poudre fine des racines sèches saupoudrées directement ou appliquées en cataplasme sur les brûlures cutanées serait très efficace (Salhi et al., 2019).

2.2.5. Données phytochimique

Très peu d'études se sont intéressées à la recherche de la composition phytochimique de l'espèce de *Cynara humilis*. L'investigation de Reis et al., (1992) sur l'extrait de la partie aérienne de *Cynara humilis* a révélé la présence en plus des quatre lactones sesquiterpéniques connues (la cynaropicrine, l'aguerine B, la solstitialine et la 13-acétylsolstitialine), trois nouveaux guaianolides (13-chlorosolstitialine, 3-acétyl-13-chlorosolstitialine et 11,13-époxy-solstitialine).

Les extraits aqueux des fleurs de *Cynara cardunculus*, *Cynara humilis* et de *Cynara scolymus* ont été utilisés depuis l'antiquité dans la fabrication des fromages dans les zones rurales de la péninsule ibérique (Delgado et al., 2010 ; Reis et Malcata, 2011 ; Silva et Malcata, 2000 ; Sousa et Malcata, 1997). Chez l'espèce *Cynara humilis*, Esteves et al., (1995) ont isolé une seule enzyme protéolytique aspartique responsable de cette activité de coagulation, c'est la Cardosine A.

Chinou et Harvala (1997) ont analysé également les extraits des feuilles de cette espèce et les résultats ont révélé la présence de diverses combinaisons de flavones, de flavonols, de flavanones, d'acides phénoliques et d'une aurone. Les flavones identifiées étaient : la lutéoline,

la lutéoline 7-O- β -D-glucoside (cynaroside), lutéoline 7-O- β -D-gentiobioside, apigénine, apigénine 7-O- β -D-rutinoside, apigénine 7-O- β -D-glucoside. Les flavonols révélés présents étaient : la quercétine, la quercétine 7-méthyl éther (rhamnétine) et les flavanones étaient : l'hespéritine 7-O-/3-néohespéridoside (néohespéridine). L'acide caféique, l'acide chlorogénique et l'acide isochlorogénique étaient les acides phénoliques isolés dans les extraits et la Maritmeine était la seule aurone identifiée chez l'espèce.

Grothe et al., (2020) ont rapporté que la cynaropicrine, une lactone sesquiterpène tricyclique présente chez l'espèce *Cynara humilis* est responsable d'un effet surprenant de diminution de poids corporelle en agissant sur le métabolisme énergétique. Cette dernière permet également l'amélioration du rapport cholestérol total HDL/LDL.

CHAPITRE 3 : RECOLTE ET PREPARATION DU MATERIEL VEGETAL

1. INTRODUCTION

Après la sélection des espèces à étudier, le chercheur devra définir la méthodologie de l'extraction à mettre en œuvre. Une sélection rigoureuse des extraits à étudier est nécessaire afin de confirmer ou d'infirmer la réputation d'une plante dans ses conditions usuelles d'emploi. Le choix de l'extrait doit être fait après l'étude des informations recueillis auprès des herboristes enquêtés concernant les méthodes de préparation traditionnel des plantes.

Le chemin qui mène du matériel végétal aux produits actifs est très long (Hostettmann, 1997). Bien qu'il soit intéressant de connaître la composition d'une plante médicinale en principes actifs, la valeur de celle-ci ne sera jamais limitée à la liste de ses principes actifs. Une plante entière est plus efficace que la somme de ses constituants (Wagner et al. 2009). Ainsi, il est difficile de reproduire l'effet total d'une plante entière ou "Totum" à partir de ses principes actifs isolés. L'exemple classique le plus connue concernant ce phénomène est celui de *Cynara scolymus* (artichaut). Cette plante est connue depuis très longtemps pour ses activités cholérétiques, mais aucun des constituants isolés de ses feuilles ne montre à lui seul cette activité. À l'opposé, en associant quatre de ses constituants entre elles (acide malique, acide citrique, acide succinique et l'acide hydroxyméthylacrylique), l'activité cholérétiques reparait. Il en est de même pour le *Calendula officinalis*, *Crataegus monogyna* et la *Valeriana officinalis*. Ce type d'observation vient d'enrichir l'emploi des plantes médicinales et de leurs extraits totaux en phytothérapie moderne et propose une perspective nouvelle aux pharmacopées traditionnelles (Bellakhdar, J. 1997).

Sur la base de ses arguments, les extraits totaux aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* ont été choisies pour faire l'objet de ce travail.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Récolte

Le matériel végétal sélectionné pour la validation pharmacologique est constitué des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*. Sur la base des informations ethnopharmacologiques reçu des herboristes traditionnels de la région enquêtée, les deux plantes ont été récolté dans leurs habitats naturels en avril 2018 en respectant les bonnes

pratiques de récolte des plantes médicinales (OMS, 2003). Elles ont été collectées respectivement dans la région de Oued cherrat à Skhirat et autour de la province de Khemisset. Les coordonnées géographiques des deux sites de récolte sont représentées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5: Coordonnées géographiques des sites de collecte des espèces étudiées

	<i>Cynara humilis</i>	<i>Pinus halepensis</i>
Site de collecte	Oued Cherrat, Skhirat	Oued beht, route national N°6 Ait Siberne Khmisset
Latitude Longitude	33.80219, -7,095871	33.879704, -5,916367
Altitude	51	246

2.2. Identification

Immédiatement après la récolte, un fragment complet et représentatif de chaque plante a été soigneusement placé sous pression entre deux feuilles de papier. Le nom scientifique et vernaculaire, la date et les coordonnées géographiques de la zone de la récolte de chaque plante ont été notées. Ensuite, les échantillons ont été serré assez fortement dans un cadre de bois et le séchage a été effectué dans un endroit sec, avec une bonne circulation d'air. Les spécimens ainsi séchés ont été par la suite identifiés par le Professeur Hamid Abdelhalim khamar, botaniste du département de botanique et d'écologie végétale de l'Institut Scientifique de Rabat. Ces spécimens ont été déposés dans l'herbier du même département et un code leur a été attribuée.

2.3. Préparation des extraits aqueux et éthanoliques

Les racines de *Cynara humilis* récoltées ont été lavées à l'eau de robinet, coupées en petits morceaux puis séchées pendant un mois à l'obscurité et à température ambiante avant leur réduction en poudre. Tandis que les écorces de *Pinus halepensis* ont été séché et directement réduit en poudre. Les poudres obtenues ont été tamisée à l'aide d'un tamis de 125 micromètres afin d'avoir une poudre très fine qui servira par la suite à l'extraction.

Les extraits aqueux et les extraits éthanoliques ont été préparés de la même manière. 250 g de la poudre fine de l'écorce de *Pinus halepensis* ou de la racine de *Cynara humilis* ont été mise à macérer dans un litre d'eau distillée ou d'éthanol absolu sous agitation magnétique à température ambiante et à l'abri de la lumière. La macération s'est étalée sur trois jours successifs avec renouvellement du solvant toutes les 24 heures. Les extraits ont été filtré sur papier Wathmann puis concentré sous pression réduite au Rotavapor à 50°C et le résidu obtenu

a été lyophilisé afin d'éliminer totalement les traces de solvant. Les extraits ont été conservés à +4°C.

Le taux d'extraction a été évalué comme suit :

$$\text{Taux d'extraction} = [(P1 - P0) / E] \times 100$$

Où :

P1 : poids d'extrait après évaporation du solvant (fiolle contenant l'extrait) (g).

P0 : poids vide de la fiolle (g).

E : poids de la poudre (g).

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Identification

L'identification botanique des espèces récoltés constitue une étape cruciale dans toutes les études pharmacologiques sur les plantes médicinales. Son intérêt est majeur dans les différents domaines scientifiques. L'identification préalable de l'espèce végétale étudiée est nécessaire avant toute investigation phytochimique, toxicologique, pharmacologique ou cosmétologique (Rivière et al., 2005).

A partir des échantillons représentatifs récoltés et des descriptions botaniques faites sur le terrain, les noms scientifiques de *Cynara humilis* et de *Pinus halepensis* ont été confirmés par l'institut scientifique de Rabat. Des numéros de code des spécimens déposés dans l'herbier de cet institut leur ont été attribués (Tableau 6).

Tableau 6: Les codes des spécimens déposés dans l'herbier de l'institut scientifique

Espèce	Code
<i>Cynara humilis</i>	RAB79161
<i>Pinus halepensis</i>	RAB93519

3.2. Rendement et caractérisations organoleptiques des extraits

L'extraction par macération de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* dans l'eau et dans l'éthanol absolu a permis d'obtenir des résidus d'extrait brut avec des rendements différents (Tableau 7).

Tableau 7: Rendement des extraits

	Rendement
EACH	13,9 %
EECH	18,06 %
EAPH	22,12 %
EEPH	21,64 %

Les extraits aqueux et éthanolique de *Pinus halepensis* présentent des caractéristiques organoleptiques (**Tableau 8**) identiques, tandis que celle de *Cynara humilis* sont différentes. La couleur des extraits de *Pinus halepensis* varie de l'orange foncé au marron-orangé, leurs aspects est poudreux et brillant et leur odeur est sucrée. Les extraits de *Cynara humilis* présentent une couleur brun foncé avec un aspect dure pour l'extrait aqueux et une couleur miel avec un aspect visqueux pour l'extrait éthanolique. La composition chimique de chaque plante et la méthode d'extraction effectuée, peuvent être des facteurs à l'origine de ces variations (Botton et al., 1990). Les caractéristiques macroscopiques des extraits sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 8: Caractéristiques organoleptiques des extraits

	Couleur	Aspect
EACH	Brun foncé	Dure
EECH	Miel	Visqueux
EAPH	Orange foncé	Poudre brillante
EEPH	Orange foncé	Poudre brillante

Le premier travail pratique de cette étude était l'extraction des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* dans le but de leur étude phytochimique et pharmacologique. Les protocoles d'extraction des substances bioactifs à partir des plantes médicinales constituent une étape très cruciale. Elle détermine la qualité et la quantité des principes actifs présentent dans la plante ce qui reflètent directement sur son activité pharmacologique.

Le type du solvant, l'état du matériel végétal (sec ou frais), la taille des particules, le PH, le temps et les conditions thermiques de l'extraction constituent les conditions qui peuvent

influencer significativement le taux et la nature des composés extraits (Nacz et Shahidi, 2006 ; Lim et Murtijaya, 2007).

Le rendement de l'extraction des principes actifs est inversement proportionnel à la taille des particules obtenues après le broyage du matériel végétale (Lim et Murtijaya, 2007). Dans notre protocole, pour augmenter la surface de contact avec le solvant et améliorer le rendement de l'extraction, nous avons procédé au broyage du matériel végétale sèche, puis nous avons tamisé la poudre et récupérer la poudre la plus fine possible ayant un diamètre inférieur à 125µm.

La macération à température ambiante et sous agitation pendant 72H permettra l'épuisement du solvant en composés extraits et la prévention de leur altération par la température élevée. De plus, l'extraction sur un matériel végétal sec est exigée puisque les flavonoïdes (particulièrement les glycosides) peuvent subir une dégradation enzymatique quand la plante est dans son état frais (Marston et Hostettmann, 2006). En effet, l'humidité entraîne la fermentation microbienne qui peut être la cause de cette dégradation (Seidel, 2005).

Pour rester fidèle à l'utilisation traditionnelle des deux plantes, nous avons choisi pour la première extraction la macération aqueuse. Cette dernière permet une meilleure extraction des composés phénoliques d'autant plus qu'elle peut entraîner d'autres composés non phénoliques. Pour la deuxième macération, nous avons utilisé l'éthanol comme solvant d'extraction qui présente plusieurs avantages. Contrairement au méthanol, c'est un solvant qui n'est pas toxique pour la peau et n'exerce pas un effet de méthanolyse sur les tannins, pouvant perturber la teneur réelle des extraits en ces composés. La polarité de l'éthanol fait qu'il est utilisé comme solvant par excellence pour l'extraction des composés phénoliques (Bruneton, 1999; Mueller-Harvey, 2001). Il augmente la perméabilité des parois cellulaires pour extraire le plus grand nombre de molécules polaires, de moyenne et de faible polarité (Seidel, 2005).

L'analyse des résultats du rendement de l'extraction des racines de *Cynara humilis*, montre que l'éthanol donne le meilleur rendement d'extraction soit un pourcentage de 18,06 %, alors que l'eau donne le plus faible rendement (13,9 %). Pour l'écorce de *Pinus halepensis*, l'eau et l'éthanol donnent des valeurs très proches de rendement, soit 22,12 % pour l'extrait aqueux et de 21,64 % pour l'extrait éthanolique. L'évaluation du rendement en extrait des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a montré la richesse de ces deux plantes en composés phénoliques.

4. CONCLUSION

La préparation des extraits aqueux et éthanolique de *Pinus halepensis* montre que les deux solvant donnent des valeurs de rendement très proche et les deux extraits présentent des propriétés organoleptiques identiques. Toutefois, la préparation des extraits aqueux et éthanolique de *Cynara humilis* montre que le rendement en extrait varie considérablement en fonction du solvant d'extraction choisi. L'éthanol donne le meilleur rendement d'extraction par rapport à l'eau. Par ailleurs, les deux extraits présentent des propriétés organoleptiques distinct, ce qui montre un indicateur précieux de différenciation des extraits selon le type de solvant.



TROISIÈME PARTIE :
ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET
PHARMACOLOGIQUE DE L'EFFET
CICATRISANT DES RACINES DE *CYNARA*
HUMILIS ET DE L'ECORCE DE *PINUS*
HALEPENSIS.



CHAPITRE 1 :

COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE DES EXTRAITS DES RACINES DE *CYNARA HUMILIS* ET DE L'ÉCORCE DE *PINUS HALEPENSIS*.

1. INTRODUCTION

Depuis l'aube des temps, les plantes médicinales ont été utilisées comme des remèdes pour traiter des maladies humaines car elles contiennent des composants de valeur thérapeutique. De plus, l'augmentation de l'emploi des extraits de plantes dans l'industrie alimentaire, cosmétique et pharmaceutique suggère que, pour découvrir des principes actifs, une étude systématique des plantes médicinales est fondamentale (Stanojević et al., 2009).

Le stress exercé sur les plantes influence considérablement la qualité et la quantité de leurs composition en métabolites secondaires (Ksouri et al., 2007). En effet, l'adaptation des espèces végétales aux conditions environnementales défavorables préconise l'existence dans leurs tissus de composés antioxydants et antimicrobiens (Falleh et al., 2008).

L'intérêt thérapeutique et le potentiel d'une plante médicinale est attribué à l'effet de ses composés phytochimiques. Les flavonoïdes, les tanins, les coumarines, les terpénoïdes, les saponines, les alcaloïdes et les composés phénoliques sont les principales familles chimiques impliquées dans la cicatrisation des plaies (Thangapazham et al., 2016). L'étude des métabolites secondaires constitue donc, une étape indispensable qui va permettre la détection de la présence ou de l'absence dans la plante des produits appartenant à des classes de composés physiologiquement actifs.

Dans cette optique nous avons réalisé le screening et le dosage phytochimique des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* dans l'objectif de chercher des composés susceptibles d'être responsables des propriétés pharmacologiques jouant un rôle dans le processus de cicatrisation.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Criblage phytochimique

2.1.1. Recherche des anthocyanes

Le principe de recherche des anthocyanes est basé sur la méthode colorimétrique décrite par (Harborne, 1973). Nous avons mélangé 0.5 g d'extrait, 5 ml d'eau distillée, 5 gouttes du

Tween 80 et de l'acide chlorhydrique concentré. L'apparition d'une coloration rouge signifie la présence des anthocyanes.

2.1.2. Recherche des saponines

Pour mettre en évidence les saponines, nous avons agité un mélange de 0.5 g de l'extrait et 2.5 ml de l'eau distillée. La présence de saponines correspond à la formation d'une mousse stable pendant 10 minutes (Moyse and Paris, 1965).

2.1.3. Recherche des flavonoïdes

Pour mettre en évidence la présence des flavonoïdes nous avons utilisé la réaction dite à la cyanidine (Harborne, 1973). Le principe consiste en l'ajout à un mélange de 200 mg d'extrait et de 5 ml d'éthanol à 50 %, 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et quelques copeaux de magnésium. La présence des flavonoïdes correspond à l'apparition d'une coloration rose rougeâtre à brun sale.

2.1.4. Recherche des tanins

La présence des tanins a été déterminée par la méthode décrite par Tyler. Nous avons ajouté quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique à 9 % à un mélange de 0,5 g de l'extrait et 2 ml d'éthanol. La présence de tanins correspond à l'apparition d'une coloration bleue (Tyler, 1994).

2.1.5. Recherche des alcaloïdes

La présence des alcaloïdes a été déterminé par méthode décrite par Harborne. 0,5 g de l'extrait est mélangé à 5 ml d'éthanol (60 %), puis divisé en deux volumes. La présence d'alcaloïdes correspond à l'apparition d'un précipité brun rougeâtre après addition du réactif de Dragendorff, ou par la formation d'un précipité blanc après ajout du réactif de Mayer (Harborne, 1973).

2.1.6. Recherche des terpènes

Le principe de recherche des terpènes consiste en la solubilisation de 100 mg de l'extrait dans 2 ml de chloroforme. Après extraction des terpènes et évaporation du solvant sous vide, le résidu obtenu est repris avec 2 ml d'acide sulfurique concentré (H₂SO₄). L'apparition d'une coloration grisâtre indique la présence des terpènes (Harborne, 1973).

2.2. Dosage spectroscopique des composées phénoliques

L'analyse quantitative des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* permet d'estimer la teneur des polyphénols totaux, des flavonoïdes et des tanins dans les extraits. Ces familles chimiques sont connues par leurs

propriétés biologiques notamment l'activité antioxydante, antibactérienne, antiinflammatoire, antidiabétique et cicatrisante. Les dosages phytochimique ont été réalisés en utilisant un appareil de spectrophotométrie (UV-Vis-6705 JENWAY) et en triple.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism v 8. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La signification statistique, a été analysée par l'analyse de variance à sens unique (ANOVA), test et comparaisons multiples par le test de Tukey, cette signification a été établie à $p \leq 0,05$.

2.2.1. Dosage des polyphénols totaux

La teneur en composés phénoliques totaux (TCP) a été déterminée selon la méthode Folin-Ciocalteu de [Singleton et al., \(1999\)](#). Le Folin Ciocalteu est un acide de couleur jaune constitué par un mélange d'acide phospho-tungstique et d'acide phospho-molybdique. Lors de l'oxydation des polyphénols, ce réactif est réduit en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration produite, dont l'absorption est maximale à 760 nm, est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux. La quantification des phénols totaux dans les extraits nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage d'un phénol standard « acide gallique » (acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque).

Tout d'abord, 2,5 ml de réactif Folin-Ciocalteu à 10% (v / v) ont été mélangés à 0,5 ml de chaque extrait. La réaction a été incubée à 45°C pendant 30 min après l'addition de 4 ml de Carbonate de Sodium (Na_2CO_3) à 7,5% (p / v). L'absorbance à blanc a été déterminée à 765 nm. Une courbe d'étalonnage a été évaluée dans les mêmes conditions de dosage en utilisant des concentrations d'acide gallique allant de 0,975 à 125 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Les polyphénols totaux ont été exprimés en milligramme équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait sec (mg EAG/g d'extrait).

2.2.2. Dosage des flavonoïdes

Les teneurs en flavonoïdes sont mesurés en utilisant le trichlorure d'aluminium (AlCl_3) comme réactif. Ce dernier forme une liaison avec les doublets libres de l'oxygène des groupements OH des flavonoïdes, en produisant un complexe de couleur jaune, dont l'absorbance maximale est enregistrée à 415 nm. Les quantités des flavonoïdes dans nos extraits, sont calculées à partir d'une courbe d'étalonnage d'un flavonoïde étalon « la rutine » en utilisant des concentrations allant de 6,25 à 500 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Dans ce travail, les flavonoïdes des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* ont été déterminés comme décrit par [Dewanto et](#)

al., (2002). 1 ml de chaque extrait a été mélangé avec à 6,4 ml d'eau distillée et 0,3 ml de Nitrite de Soduim (NaNO_2) à 5%. Ensuite, 0,3 ml d' AlCl_3 (10% p / v) a été ajouté 5 minutes plus tard. Après 6 min d'incubation, 2 ml de soude (NaOH à 1 M) ont été ajoutés et la solution bien mélangée a été incubée pendant 30 min à température ambiante. L'absorbance a été mesurée à 510 nm. La teneur en flavonoïdes a été exprimée en milligramme équivalent de rutine par gramme d'extrait sec (mg ER / g d'extrait).

2.2.3. Dosage des tanins condensés

La teneur en tanins condensés a été déterminée par la méthode à la vanilline en milieu acide. Cette méthode est basée sur la capacité de la vanilline à réagir avec les unités des tanins condensés en présence d'acide chlorhydrique pour produire un complexe coloré mesuré par spectrophotométrie à 500 nm.

Les tanins dans les extraits de nos plantes sélectionnées ont été déterminés par la méthode décrite par [Julkunen-Tiitto, \(1985\)](#). 50 μl de chaque extrait ou de la solution standard « Catechine » a été mélangée à 1,5 ml de vanilline à 4% préparée dans le méthanol (MeOH), puis 750 μl d'acide chlorhydrique à 12 M (HCl) ont été ajoutés. La solution bien mélangée a été incubée à température ambiante dans l'obscurité pendant 20 min et l'absorbance a été mesurée après à 500 nm. La catéchine à des concentrations allant de 12,5 à 1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$ a été utilisée pour réaliser la courbe d'étalonnage et les résultats ont été exprimés en milligramme d'équivalent de catéchine par gramme d'extrait sec (mg EC / g d'extrait).

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Criblage phytochimique

Le principe des tests de screening phytochimiques repose sur la détection par des réactions qualitatives de caractérisation des différentes familles de composés présentes dans les tissus de la plante tel que : les phénols, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les anthracénosides, les coumarines, les tanins et les terpènes. Ces réactions sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques.

Les résultats du criblage phytochimique des extraits éthanoliques et aqueux des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* sont illustré dans le **Tableau 9**.

Tableau 9: Résultats du criblage phytochimique des extraits éthanoliques et aqueux des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*.

	EACH	EECH	EAPH	EEPH
Tanins condensés	++	++	+++	+++
Flavonoïdes	++	++	+++	+++
Saponosides	++	++	++	++
Coumarines	+	+	-	-
Alcaloïdes	-	-	-	-
Anthracénosides	-	-	+	+
Terpenoides	-	-	++	++

(-) Négative ; (+) Faiblement positif ; (++) Positif ; (+++) fortement positif.

L'analyse des résultats de caractérisation des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* révèle la présence des flavonoïdes et des tanins en teneurs élevées, des saponosides, des terpenoides et des anthracénosides en teneur moyenne et l'absence des alcaloïdes et des coumarines. Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par [Kaouachi et Derouiche, \(2018\)](#). Les résultats obtenus pour les extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* révèlent la présence des flavonoïdes, des tanins et des saponosides en teneurs moyennes, des coumarines en teneurs faibles et l'absence des alcaloïdes, des anthracénosides et des terpenoides.

La richesse de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* en métabolites secondaires justifie la grande efficacité de leur usage en médecine traditionnelle surtout contre les brûlures cutanées.

Parmi les familles chimiques les plus impliquées dans le processus de cicatrisation, les flavonoïdes, les tanins, les coumarines et les alcaloïdes. Plusieurs études ont rapporté que les coumarines jouent un grand rôle dans l'amélioration de la cicatrisation des plaies en raison de leur propriété protectrice contre l'œdème et de leur potentiel antioxydant ([Mikhaeil et al., 2004](#)).

Les flavonoïdes permettent l'amélioration de la cicatrisation des plaies par leurs activités antibactériennes et astringentes ([Nayak et Pereira, 2006](#) ; [Bapat et Mhapsekar, 2014](#)). Les flavonoïdes améliorent également l'angiogenèse et préviennent de la nécrose cellulaire ([Fikru et al., 2012](#)), modulent l'expression des cytokines ([Antunes-Ricardo et al., 2015](#)) et inhibent la

synthèse des prostaglandines pendant la phase inflammatoire du processus de cicatrisation (Jain et al., 2011).

Grâce à leurs propriétés astringentes et antibactériennes, leur pouvoir antioxydant, anti-inflammatoires et antifongiques, les tanins peuvent améliorer la cicatrisation des plaies en augmentant la régénération des nouveaux tissus et en améliorant leur organisation (Chaudhari and Mengi, 2006 ; Agyare et al., 2012). Les tanins contribuent aussi à la stimulation de la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes (Li K et al., 2011) et favorise l'amélioration de l'angiogenèse et de la contraction des plaies grâce au mécanisme de chélation des radicaux libres (Shanmugam et al., 2016). De plus, les tanins participent à la formation rapide des croûtes par le mécanisme de précipitation des protéines dans les tissus lésés ce qui permet de réduire la perméabilité capillaire dans la blessure en réduisant l'exsudation et l'œdème (Li K et al., 2011 ; Mendonça et al., 2009).

3.2. Dosage spectroscopique des composées phénoliques

Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et en tannins condensés ont été déterminées à partir des équations des courbes d'étalonnages réalisées en utilisant respectivement l'acide gallique, la rutine et la catéchine comme standard. La principale raison pour le choix de ces substances réside dans le fait que la majorité des effets pharmacologiques des plantes leur sont attribués. Les équations des courbes d'étalonnage de chaque standard utilisé pour déterminer les concentrations des composés dosés sont décrite dans le **Tableau 10**.

Tableau 10: Les équations des courbes d'étalonnage des standards utilisés dans le dosage des composés phytochimiques.

Composé dosé	Standards	Équations des courbes d'étalonnage	Expression des résultats
Polyphénols totaux	Acide gallique	$y = 0,0974x + 0,0244$; $R^2 = 1$	mg EAG/ g d'extrait
Flavonoïdes	Rutine	$y = 0,0116x + 0,0057$; $R^2 = 0,9999$	mg ER/ g d'extrait
Tannins condensés	Catéchine	$y = 0,0344x - 0,0045$; $R^2 = 0,9963$	mg EC/ g d'extrait

Les résultats de la teneur en polyphénols totaux, flavonoïdes ainsi qu'en tannins condensés des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* sont illustrés dans le **Tableau 11** et la **Figure 12**.

Tableau 11: Teneur en polyphénols, flavonoïde et tannins des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis*.

Extraits	PT (mg EAG/ g d'E)	FT (mg ER/g d'E)	TT (mg EC/g d'E)
EAPH	401.85±3.26 ^a	738.97±1.39 ^d	529.98±13.46 ^g
EEPH	423.51±1.14 ^b	865.40±12.10 ^e	332.97±9.64 ^h
EACH	33.05±0.36 ^c	83.02±2.28 ^f	25.52±1.68 ⁱ
EECH	27.97±0.28 ^c	78.13±2.16 ^f	139.4±2.00 ^j

Les valeurs sont les moyennes ± l'écart-type de trois répétitions. Les valeurs sur la même colonne avec des lettres en exposant différentes indiquent des différences significatives (valeur $p < 0,05$).

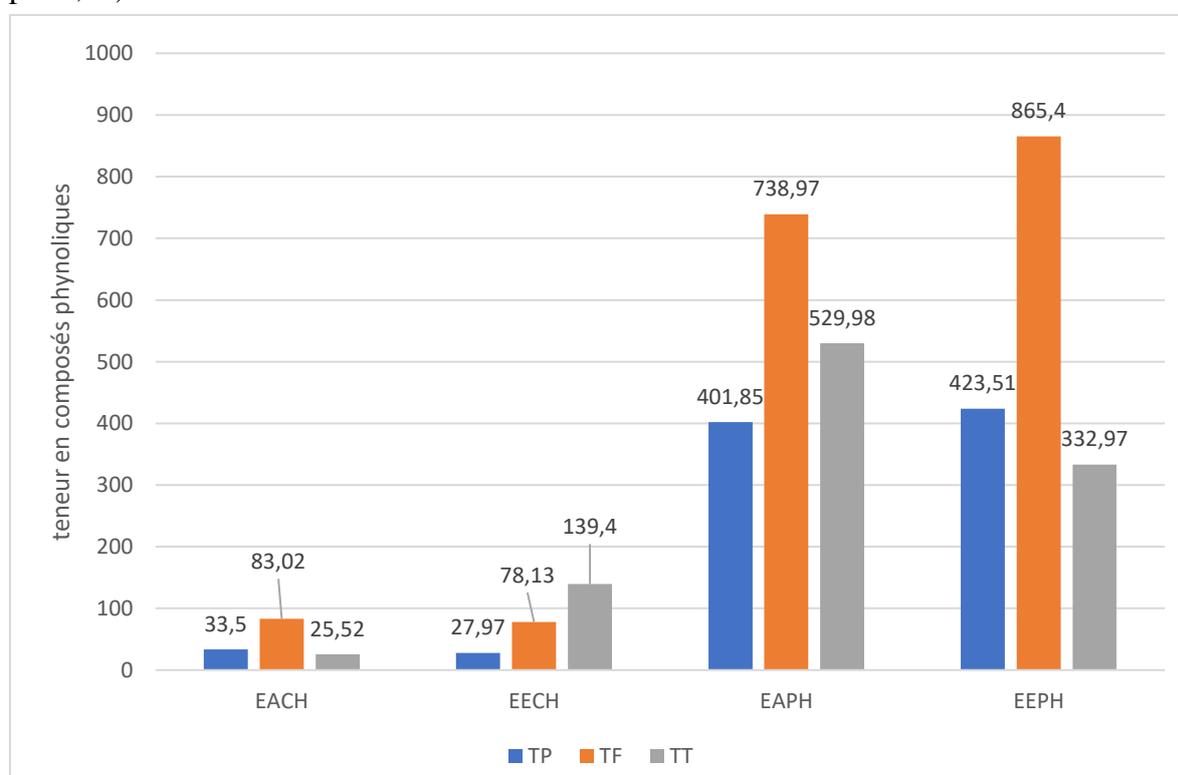


Figure 12: Représentation graphique de la teneur en polyphénols (TP), flavonoïdes (TF) et tannins (TT) des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis*.

D'une manière générale, on constate que les quatre extraits contiennent une source importante en composés phénoliques.

L'analyse phytochimique des extraits éthanolique et aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* a présenté des teneurs remarquables en polyphénols totaux, en flavonoïde et en tannin. L'extrait éthanolique montre des teneurs élevées en polyphénols totaux et en flavonoïdes par rapport à l'extrait aqueux avec des valeurs respectivement de 423.51 ± 1.14 mgEAG/g d'E et de 865.40 ± 12.10 mgER/g d'E pour l'extrait éthanolique et de 401.85 ± 3.26 mgEAG/g d'E et de 738.97 ± 1.39 mgER/g d'E pour l'extrait aqueux. A l'inverse l'extrait aqueux a montré une teneur très élevée en tanins par rapport à l'extrait éthanolique avec des valeurs respectivement de 529.98 ± 13.46 mgEC/g d'E et de 332.97 ± 9.64 mgEC/g d'E. Nos résultats confirment ainsi ce qu'a été déjà retrouvé concernant la richesse de *Pinus halepensis* en composés phénoliques.

Salim et al., (2019) ont étudié la teneur en polyphénols et en flavonoïdes de différentes parties (cônes, écorce et graines) de *Pinus halepensis* cultivé en Palestine. Les extraits éthanoliques de l'écorce et des cônes ont montré des teneurs élevées en polyphénols et en flavonoïdes de cet arbre avec des valeurs respectives de (397.79 mg EGA/g d'E) et de (71.02 mg CE/g d'E) pour l'écorce et de (414.17 mg EGA/g d'E) et de (179.64 mg CE/g d'E) pour les cônes.

Selon l'étude menée par Abdul-Hafeez et al., (2014) faite sur l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis*, la teneur en polyphénols est de 145.67 (mg GAE/g d'E). En revanche, Kaouachi et Derouiche, (2018) ont révélés des teneurs relativement faibles en polyphénols ($33,5 \pm 33,7$ mg of GAE/g d'E) et en flavonoïdes ($3,25 \pm 9,90$ mg QE/g d'E) pour le même type d'extrait. Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues dans notre étude.

La différence entre les profils polyphénolique des extraits de plantes peut être expliquée par la répartition inégale des polyphénols dans les différents organes d'une plante (Bruneton, 1999), par l'influence d'un certain nombre de facteurs intrinsèques et extrinsèques tel que les conditions de croissance, les différentes maladies qui peuvent affecter la plante, le processus de maturation, les techniques d'échantillonnage et les conditions de stockage (Bergonzi et al., 2001; Wang and Zheng, 2001), par la variation des facteurs climatiques et environnementaux (la zone géographique, sécheresse, sol ...) et par la différence entre les méthodes d'extraction et de quantification qui peuvent aussi influencer l'estimation de la teneur en composés phénoliques (Ebrahimzadeh et al., 2008).

L'étude phytochimique de l'extrait éthanolique et aqueux des racines de *Cynara humilis* a révélé des teneurs non négligeables en polyphénols totaux, flavonoïde et tannin. L'extrait aqueux montre des teneurs élevées en polyphénols totaux et en flavonoïdes par rapport à l'extrait éthanolique avec des valeurs respectivement de 33.5 ± 0.36 mgEAG/g d'E et de 83.02 ± 2.28 mgER/g d'E pour l'extrait aqueux, alors que pour l'extrait éthanolique les valeurs respectives sont de 27.97 ± 0.28 mgEAG/g d'E et de 78.13 ± 2.16 mgER/g d'E. A l'inverse l'extrait éthanolique a présenté une teneur très élevée en tanins par rapport à l'extrait aqueux avec des valeurs respectivement de 139.4 ± 2.00 mgEC/g d'E et de 25.52 ± 1.68 mgEC/g d'E.

Notre étude sur la teneur en composés phénolique constitue la première investigation de la composition phytochimique des deux extraits des racines de *Cynara humilis*. Le temps, la température et le solvant utilisé pour l'extraction sont des paramètres qui peuvent affecter la qualité et la teneur d'un extrait en composés phytochimiques. (Hernández et al., 2009). Par conséquent, la différence des teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes et tannins entre les deux extraits pourraient être expliqués par la différence de polarité entre l'eau et l'éthanol. Les résultats obtenus ont été comparé avec ceux de deux espèces appartenant au même genre.

Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïde et en tannin des extraits méthanolique des graines, des feuilles et des fleurs de *Cynara cardunculus* ont été évalué dans l'étude de Falleh et al., (2008). Les organes analysés présentaient différentes teneurs en polyphénols totaux (6,69 - 14,8 mg GAE/g de poids sec), en flavonoïdes (5,58 – 9,78 mg CE/g de poids sec) et en tannins (1,28 – 2,00 mg CE/g de poids sec. Dans une autre étude, Kollia et al., (2017) ont analysé la teneur en polyphénols totaux des extraits de différentes parties (tige, bractées et têtes) de *Cynara cardunculus* et de *Cynara scolymus* préparé par trois méthodes différentes. Les résultats ont montré que l'extrait des têtes de *Cynara cardunculus* obtenu par l'extraction aux ultrasons présentait la teneur en polyphénols la plus élevée (1,57 mgEAG/g d'E) (Kollia et al., 2017). Ces teneurs sont inférieurs à ceux obtenus dans les extraits éthanolique et aqueux des racines de *Cynara humilis*.

Dans l'étude de Ben Salem et al., (2017a), la teneur maximale en polyphénols totaux et en flavonoïde de différents extraits des feuilles de *Cynara scolymus* a été obtenue par l'extrait d'éthanolique avec des valeurs respectives de $54,54 \pm 1,26$ mg GA/g de poids sec et de $12 \pm 0,83$ CE/g de poids sec. Cependant, la quantité de tannins la plus élevée a été obtenue par l'extrait d'acétate d'éthyle (14,51 mg CE/g de poids sec). Dans une autre étude, la teneur en polyphénols des extraits éthanolique du réceptacle et des bractées de *Cynara cardunculus* var. *scolymus* L était respectivement de 42,9 et de 56,3 µg GAC/mg, alors que la teneur en flavonoïde était de

401,4 et de 755,4 µg QC/mg (Shallan et al., 2020). Ces valeurs sont proches des teneurs en polyphénols retrouvées dans nos extraits mais supérieures à celle des flavonoïdes.

4. CONCLUSION

Les résultats des investigations phytochimiques réalisées sur les extraits aqueux et éthanoliques de *Pinus halepensis* et de *Cynara humilis* indiquent que les deux plantes disposent d'un réservoir très varié en métabolites secondaires (les flavonoïdes, les tanins, les saponines, les coumarines, les terpénoïdes...) ce qui pourraient exercer une influence significative sur leur bioactivité. Nombreuses propriétés biologiques et pharmacologiques ont été associées à ces familles phytochimiques. Cependant, des études approfondies s'imposent en vue de purifier et d'isoler les principes actifs susceptibles d'être responsables de leur effet thérapeutique dans l'objectif de développer de nouveaux remèdes plus efficaces, avec moins d'effets indésirables et de faible coût.

CHAPITRE 2 :

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DES EXTRAITS AQUEUX ET ETHANOLIQUE DES RACINES DE *CYNARA HUMILIS* ET DE L'ECORCE DE *PINUS HALEPENSIS*

1. INTRODUCTION

Les plantes aromatiques et médicinales (PAM) ont été utilisées par nos ancêtres pendant des siècles avant l'avènement des médicaments. Les usages thérapeutiques de ces plantes sont transmis d'une génération à l'autre. En phytothérapie, les PAM sont considérées comme une source principale de substances bioactives qui peuvent soulager, soigner, et ou traiter plusieurs pathologies (Amiri et al., 2021; Fakhri et al., 2021). Récemment, il a été prouvé que les plantes médicinales avaient différentes propriétés thérapeutiques telles que l'activité antidiabétique (Jeyabharathi et al., 2021; Mehrzadi et al., 2021), l'activité diurétique (Shende, 2021; Widiyastuti et al., 2021), l'activité antiinflammatoire (Bagherniya et al., 2021), l'activité anticancéreuse (Fakhri et al., 2021) et l'activité antimicrobienne (De la Ossa et al., 2021; Menhem et al., 2021).

L'introduction d'un phyto-médicament dans le domaine thérapeutique nécessite à la fois l'étude de son efficacité pharmacologique et de son innocuité toxicologique à la dose active. Toute substance biologiquement active est susceptible, au moins à fortes doses et pour une administration prolongée, de produire des effets néfastes, voire dangereux pour la santé (Soetan and Aiyelaagbe, 2009). Plusieurs études de phyto-vigilance ont évoqué les effets nocifs de la phytothérapie telles que l'hépatotoxicité, ou la néphrotoxicité de nombreuses plantes médicinales (Benlamdini et al., 2014; Peyrin-Biroulet et al., 2004; Skalli et al., 2002). Par ailleurs, l'utilisation à grande échelle des plantes traditionnellement réputées sans risque pour l'organisme peuvent aussi s'avérer toxiques (Stickel et al., 2005).

Cynara humilis et *Pinus halpensis* sont deux plantes médicinales largement utilisées en médecine traditionnelle Marocaine (Bellakhdar, 1997). D'après les résultats de l'enquête ethnopharmacologique effectuée auprès des herboristes traditionnels des marchés centraux des cinq préfectures de la région de Rabat, ces deux plantes ne présentent aucun effet toxique (Salhi et al., 2019). Cependant, pour vérifier cette réputation, l'étude de leur toxicité s'avère nécessaire.

La toxicité d'une plante médicinale peut être vérifiée par l'étude de sa toxicité aiguë par administration unique, par l'étude de sa toxicité subaiguë ou de sa toxicité chronique par administration répétée de l'extrait de la plante étudiée. L'essai de la toxicité aiguë représente la première étape pour l'évaluation des caractéristiques toxiques d'une drogue. Il permet

d'exprimer les doses qui peuvent provoquer la mort de l'animal, de révéler les symptômes de l'intoxication aiguë et de définir les circonstances de la mort (OCDE 423, 2001). L'essai limite de la toxicité utilisant une seule dose peut être réalisé principalement lorsque des informations indiquant que la substance d'essai n'est probablement pas toxique sont disponibles, c.à.d. que la toxicité se situe au-dessus de la dose limite réglementaire (OCDE 423, 2001).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à tester la toxicité aiguë à la dose 5 g/kg par voie cutanée et à la dose de 2 g/kg par voie orale des extraits des deux plantes sélectionnées en choisissant l'essai limite. Cette étude nous permettra de sélectionner les doses non toxiques à tester pour notre étude pharmacologique. Ces deux voies représentent en effet les voies usuelles impliquées dans les conditions normales pour l'homme.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Animaux

Les animaux utilisés pour les études toxicologiques des différents extraits sont des souris Swiss femelles pesants 29 ± 4 g et des rats Wistar mâles et femelles pesants 240 ± 60 g. Les animaux femelles sont nullipares non gravides et les animaux utilisés pour les tests de la toxicité cutanée ont une peau saine et intacte.

Les animaux ont été obtenus de l'animalerie de la Faculté des Sciences de Kénitra et ont été acclimatés une semaine avant le début de l'expérience dans des conditions environnementales normales ($25 \pm 1^\circ\text{C}$, 55 ± 5 % d'humidité et d'un cycle lumière-obscurité de 12h/12h). Ils ont été nourris avec une nourriture classique et ont eu à disposition, de l'eau de robinet sans discontinuité dans des biberons. Lors de l'expérimentation, les animaux ont été logés dans des cages transparents (3 souris/cage) ou (1 rat/cage) à l'animalerie centrale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

L'approbation éthique pour la réalisation de cette étude toxicologique a été obtenu auprès de l'Université Mohammed V de Rabat, sous la responsabilité du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie et de l'Animalerie Centrale de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat. L'expérimentation a été réalisée conformément aux principes acceptés énoncés dans le « Guide pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire » préparé par la National Academy of Sciences et publié par les National Institutes of Health. L'essai limite a été choisi dans l'étude pour minimiser le nombre d'animaux requis pour les expériences.

2.2. Toxicité aiguë par voie orale

L'étude de la toxicité aiguë par voie orale a été évaluée selon l'essai limite de la directive de l'OCDE 423 à un niveau de dose de 2000 mg/kg de poids corporel en deux étapes (trois animaux par étapes) (OCDE 423, 2001).

Les extraits aqueux et éthanolique des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* ont été préparés dans de l'eau physiologique et testés chez des souris femelles nullipares non gravides.

Après une période de jeûne de 12h avec un libre accès à l'eau, les animaux ont été répartis au hasard en neuf groupes (n = 3). Les groupes témoins ont reçu par gavage sous un volume de 0,2 ml pour 20 g de poids corporel de l'eau physiologique. Les groupes essais ont été traités avec les extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées. Les animaux ont été observés durant les six premières heures qui suivent l'administration pour noter toute anomalie ou changement du comportement par rapport au lot témoin. Comme aucun signe toxique n'a été observé, Trois (3) animaux (groupe essais de la deuxième étape) ont été traités à un intervalle de 48 heures par la même dose pour confirmation.

Pour chaque étape, les animaux ont été pesés et gardés en observation pendant les premières six heures et quotidiennement pendant les 14 jours qui suivent le traitement pour enregistrer la mortalité possible, les manifestations toxiques neurologiques et comportementales, les symptômes respiratoires et circulatoires ainsi que les modifications morphologiques de la peau et du pelage, des yeux et des muqueuses. Le poids corporel des animaux a été enregistré quotidiennement pendant toute la période d'expérimentation.

2.3. Toxicité aiguë par voie cutanée

L'étude de la toxicité cutanée aiguë des extraits aqueux et éthanolique de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* ont été menées chez les rats selon l'essai limite du protocole 402 de l'OCDE (OCDE 402, 1987) à un niveau de dose de 5000 mg/kg de poids corporel. Ce dernier a été réalisé après un essai préliminaire à 2000 mg/kg de (PC).

L'épreuve limite de la toxicité aiguë par voie cutanée a été réalisée sur 50 rats Wistar comprenant autant de mâles que de femelles. 24 heures avant l'essai, moyennant d'une tondeuse électrique, la région dorsale du tronc des animaux a été tondu sur une surface supérieure ou égale à 10% de la surface corporelle totale tout en évitant toutes lésions de la peau. Ensuite les animaux ont été répartis au hasard en cinq groupes de 10 rats comprenant autant de mâles que de femelles (n=10) dans des cages individuelles et mis à jeun.

Le groupe témoin a été traité par le véhicule (l'eau) et les groupes essais ont été traité par les extraits aqueux et les extraits éthanoliques des deux plantes étudiées. La dose préalablement pesée a été humectés à l'eau puis appliqué sur la partie rasée de l'animal en réalisant un massage lent pour augmenter la pénétration du produit. La zone ensuite a été recouverte par la gaze et maintenue en place par un pansement pendant 24 heures. A la fin de cette période, le pansement et la gaze ont été enlevées et la peau a été nettoyée à l'eau tiède puis chaque animal a été remis dans sa cage individuelle.

Après l'application de la substance, les rats ont été observés toutes les 30 minutes pendant 10 heures le premier jour et tous les jours pendant 14 jours. Pendant cette période d'observation, le poids de chaque animal a été déterminé une fois par semaine, les manifestations comportementales, les signes de symptôme toxique locaux et systémique et le nombre de morts ont été enregistré quotidiennement.

2.4. Analyses statistiques

Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées avec une analyse de variance One way (ANOVA) suivie d'un test de Tukey en utilisant le logiciel Graph Pad Prism (Version 5.0, Graph Pad Software, Inc, San Diego, USA). La signification a été acceptée à $p < 0,05$.

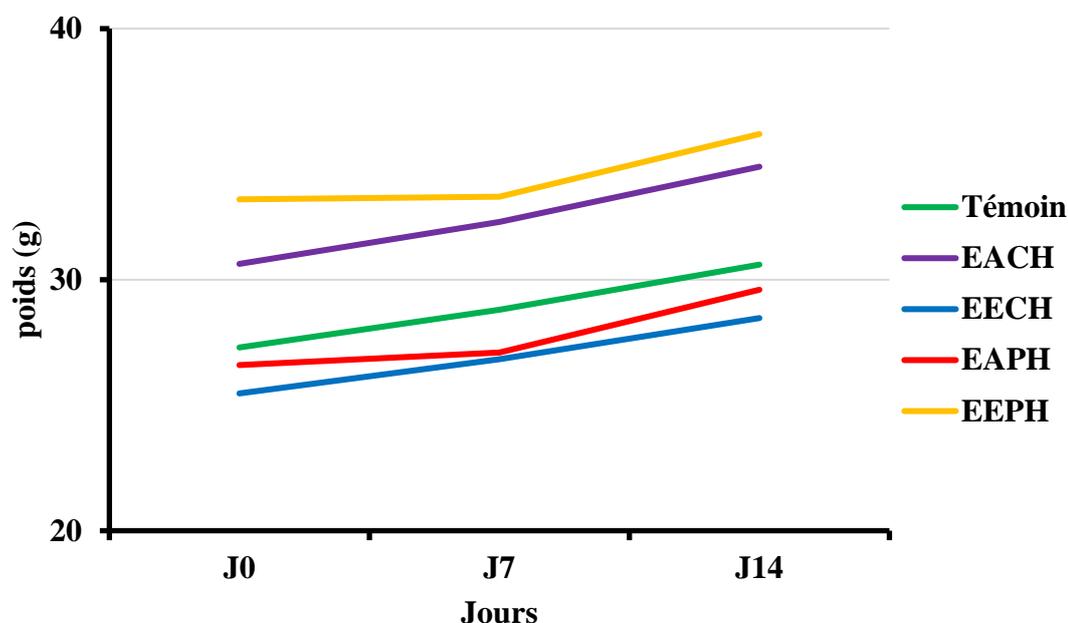
3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Toxicité aiguë par voie orale des extraits aqueux et éthanoliques des plantes sélectionnées

La toxicité aiguë par voie orale des extraits aqueux et éthanolique des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a été évaluée, en administrant par voie orale une dose 2000 mg/kg à des souris femelles. Pour déterminer cette toxicité nous avons observé les souris durant les 4 premières heures qui suivent l'administration orale des extraits le premier jour et 30 min tous les jours pendant 14 jours. Pendant toute la durée de l'étude, aucune mortalité n'a été enregistrée dans les différents groupes et toutes les souris sont apparues en bonne santé. L'administration orale des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées à la dose limite 2000 mg/kg n'a pas montré d'effets sur la consommation alimentaire ou la prise d'eau et n'a provoqué aucun changement du comportement. Ces résultats sont comparables à celle trouvées chez les souris témoins ayant reçu uniquement de l'eau distillée.

L'évolution pondéral constitue un des principaux indicateurs de détection des effets indésirables des médicaments. Le suivi de l'évolution pondéral des souris pendant 14 jours

(Figure 13) a été effectué afin d'estimer la variation de la masse corporelle des animaux tout au long de l'expérimentation. Les résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative ($p < 0,05$) pendant la période d'expérimentation, en comparaison aux souris témoins. Par conséquent, les extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées présentent une tolérance nette chez la souris.



*Figure 13: Evolution du poids corporel des souris traitées oralement par les extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et l'écorce de *Pinus halepensis* au cours des 14 jours d'expérimentation.*

3.2. Toxicité aiguë par voie cutanée

La toxicité aiguë par voie cutanée des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a été évaluée à la dose 5000 mg /kg à des rats mâles et femelles. Aucun signe systémique de toxicité n'a été observé pendant la période d'observation de 48 h après le retrait du pansement et aucun changement n'a été remarqué au niveau de la peau, des yeux, des muqueuses et du comportement tout au long de la période d'observation de 14 jours.

Aucun changement significatif dans l'évolution du poids corporel n'a été observé chez les rats mâles et femelles traités aux différents extraits en comparaison avec les rats du groupe témoins (Figure 14). Les résultats trouvés chez les groupes traités par les extraits de plantes étudiées restent normaux et comparable avec ceux trouvés chez le groupe témoin traité à l'eau.

En outre, la présente étude n'a révélé aucune mortalité à la suite de l'exposition cutanée aiguë des rats à la dose 5 000 mg/kg des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*, ce qui montre une tolérance de ces extraits chez les rats et donc une DL₅₀ supérieure à 5 000 mg / kg par voie cutanée.

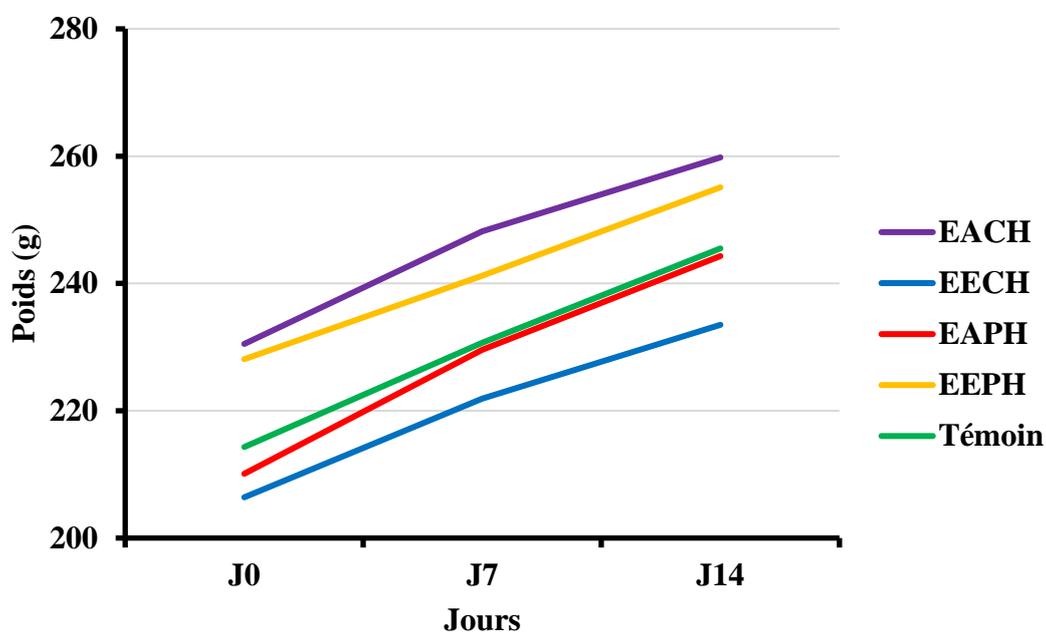
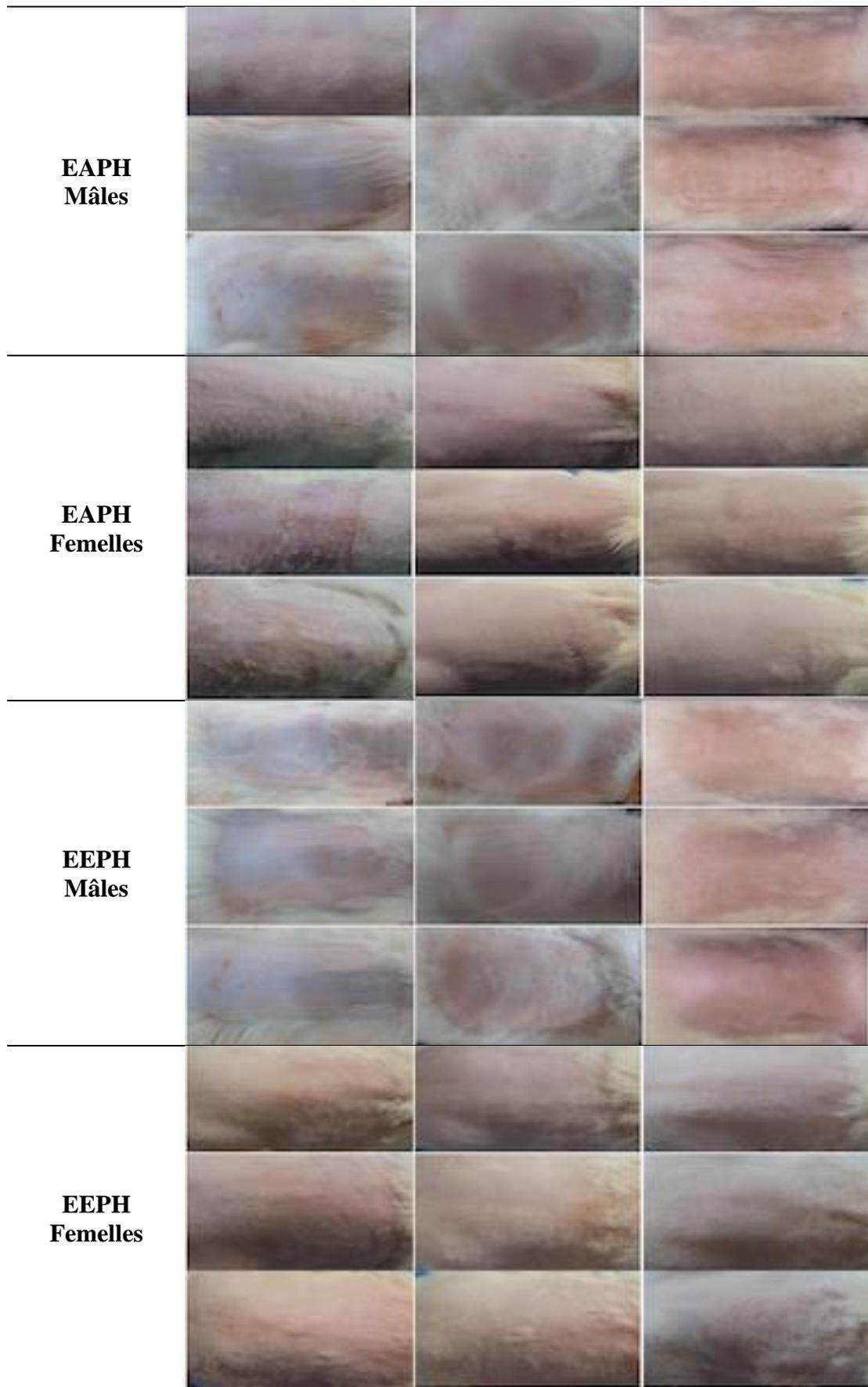


Figure 14: Evolution du poids corporel moyen des rats traités par voie cutanée par les extraits aqueux et éthanoliqueS des racines de *Cynara humilis* et l'écorce de *Pinus halepensis* au cours des 14 jours d'expérimentation.

La **Figure 15** représente l'aspect de la zone de la peau traitée des rats mâles et femelles des différents groupes de l'essai. On a choisi de représenter seulement les photos de six rats par groupe.

Au terme de ces deux expériences et d'après les guidelines de l'OCDE 423 et 402 on déduit que les doses létales 50 (DL₅₀) des extrait aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* ont été estimée à une valeur supérieure à 2 g/kg de poids corporel par voie orale et une valeur supérieure à 5 g/kg de poids corporel par voie cutanée ce qui leurs confère la totale innocuité par ces deux voies. L'étude de la toxicité orale et cutanée subchronique et/ou chronique de ces extraits serait essentiel pour sécuriser leur utilisation au long cours.

	J1	J7	J14
EACH Mâles			
EACH Femelles			
EECH Mâles			
EECH Femelles			



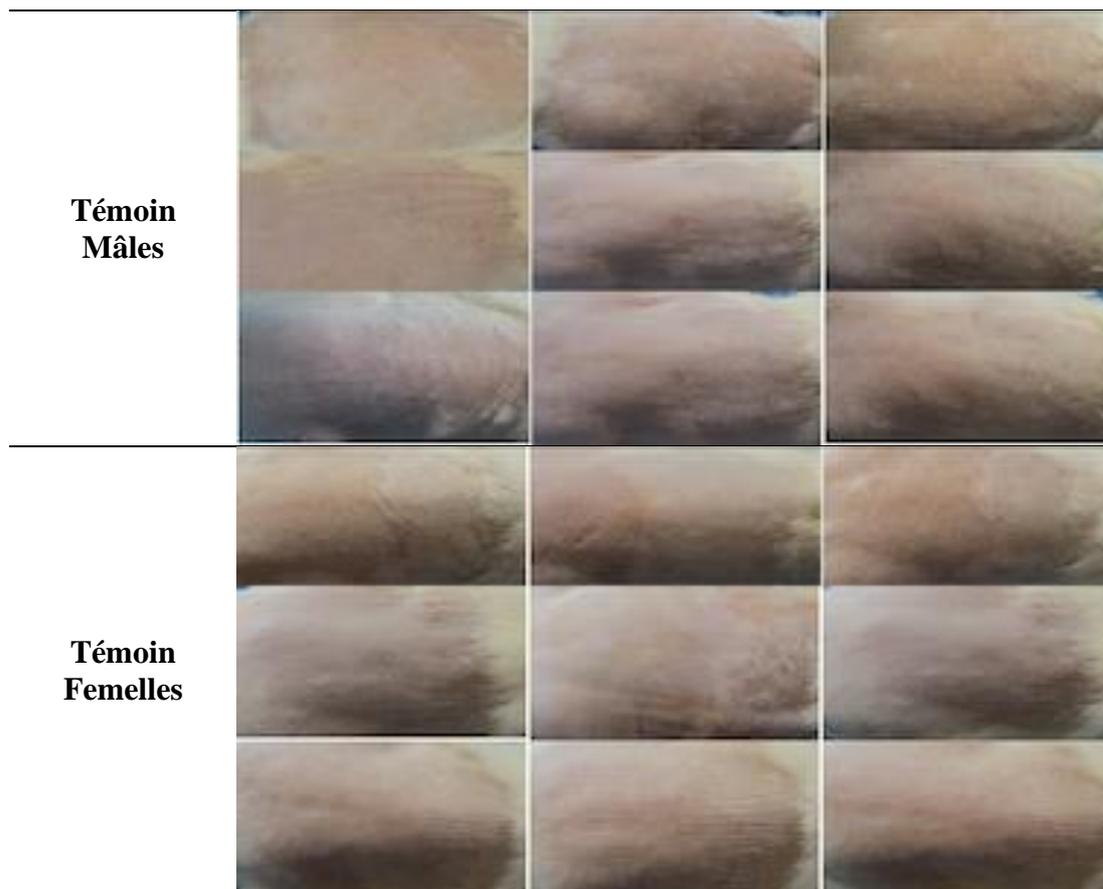


Figure 15: Comparaison de la zone traitée entre les rats mâles et femelles des groupes témoin et traités aux extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* dans le test de la toxicité cutanée aigue.

À notre connaissance, les seules investigations toxicologiques faites à ce jour sur *Cynara humilis* ont été réalisées par notre équipe de recherche initialement pour la validation de l'utilisation traditionnel de la poudre totale des racines de cette plante. Ces études concernent l'essai de la toxicité aiguë par voie orale à la dose 2000 mg/kg et cutanée à la dose 5000 mg/kg et l'essai de la toxicité subchronique par voie cutanée à la dose de 2000 mg/kg, répété pendant 28 jours. Les résultats des essais de la toxicité aigue ne montrent aucun signe de toxicité ou de mortalité chez les animaux. De même pour les résultats de l'essai cutanée subchronique, aucune anomalie significative n'a été observée au niveau de l'évolution du poids corporel, des paramètres biochimique, hématologique ou histopathologiques de la peau, du foie et des reins des animaux (Salhi et al., 2021). Les travaux sur d'autres espèces du genre *Cynara* ont rapporté des résultats similaires. L'étude de la toxicité aiguë de l'extrait éthanolique des feuilles de *Cynara scolymus* par voie orale n'a montré aucune létalité ou signe de toxicité à la dose de 2 g/kg (Ben Salem et al., 2017b ; Ben Salem et al., 2019) et à 5 g/kg (Ali et al., 2010).

Au Maroc, le suc, le décocté et la poudre des racines ainsi que la poudre des feuilles de *Cynara humilis* sont fréquemment employée par les herboristes et les tradithérapeutes dans le traitement des brûlures cutanées (Bellakhdar, 1997 ; Salhi et al., 2019). Toutefois, cette plante peut être facilement confondue avec le chardon à glu ou « *Atractylis gummifera* » qui représente une espèce très toxique (Najem et al., 2021).

Selon la revue de littérature réalisé par El Omari et al., (2021) sur l'espèce *Pinus halepensis*, les investigations toxicologiques sur cette plante n'ont pas été bien étudiées. Par conséquent, les études de la toxicité de *Pinus halepensis* et de ses composés bioactifs sont nécessaires pour démontrer la sécurité de cette plante (El Omari et al., 2021).

L'administration orale de l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* à la dose de 5000 mg/kg chez les rats Wistar ne montre aucune mortalité ni changement de comportement (Kaouachi et Derouiche, 2018). Ainsi, l'étude de la toxicité aigüe par voie orale chez les souris de l'extrait phénolique de la résine de *Pinus halepensis* montre une DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg (Kheyar-Kraouche et al., 2017).

Au Maroc, la poudre fine de l'écorce de *Pinus halepensis* est utilisée pour traiter des plaies de brûlures cutanées (Bellakhdar, 1997 ; Salhi et al., 2019). Cette espèce a été également utilisée dans le traitement des douleurs rhumatismales, le rhume, la bronchite, la toux et dans la cicatrisation des plaies (Süntar et al., 2012 ; Sevgi et Kizilarlan, 2013). En Algérie la résine de l'écorce est employée dans le traitement de plusieurs maladie (Boulaacheb, 2009).

Pinus halepensis a été étudié pour son effet protecteur contre plusieurs types de toxicité dans nombreuses travaux expérimentaux. En effet, l'huile essentielle de *Pinus halepensis*, atténuaient l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par l'aspirine et possède une action protectrice contre le stress oxydatif (Bouzenna et al., 2016). L'extrait méthanolique des jeunes cônes de *Pinus halepensis* montre un effet protecteur contre les détériorations de l'ADN qui peut être attribué à sa teneur élevée en phénols et en flavonoïde (Meziti et al., 2019).

La large utilisation de ces plantes en médecine traditionnelle confirme les résultats obtenus dans notre étude toxicologique.

4. CONCLUSION

L'étude de la toxicité aigüe a permis de montrer que les extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* sont dépourvus de toute toxicité systémique à la dose de 2g/kg par voie orale et à la dose de 5g/kg par voie cutanée. La DL₅₀ est, par conséquent, supérieur à 2g/kg par voie orale et à 5g/kg par voie cutanée.

En raison de l'utilisation très répandue de ces deux espèces en médecine traditionnelle marocaine et dans le cadre d'un éventuel développement de leurs extraits, il est nécessaire de compléter le profil toxicologique par l'étude de la toxicité subchronique et chronique pour valider leurs innocuités au long cours.

CHAPITRE 3 :

ÉTUDE DE L'ACTIVITE ANTI-OXYDANTE DES EXTRAITS AQUEUX ET ETHANOLIQUE DE *CYNARA HUMILIS* ET DE *PINUS HALEPENSIS*.

1. INTRODUCTION

Au cours d'une brûlure cutanée, les neutrophiles s'accumulent dans le site lésionnel et stimulent la surproduction des ERO et des protéases. Cela peut déclencher la libération du liquide interstitiel et conduire à des dommages cellulaires et tissulaires. La production excessive des radicaux libres et des protéases altère la production et la libération du facteur de croissance et du facteur de croissance angiogéniques par les macrophages et les kératinocytes ce qui retarde la cicatrisation cutanée. Le stress oxydatif altère le processus de cicatrisation des plaies, et les agents antioxydants accélèrent les étapes de réparation en augmentant le potentiel de cicatrisation (Kant et al., 2014 ; Alvarez-Suarez et al., 2016).

Les remèdes à base de plantes qui possèdent des fortes activités antioxydantes peuvent accélérer le processus de guérison et sont les plus utilisés dans le traitement des brûlures (De Campos et al., 2015). Dans ce cadre, l'étude du potentiel antioxydant de nos extraits se révèle essentiel.

Le pouvoir antioxydant ne peut être mesuré qu'indirectement à partir de ses effets. La plupart des méthodes de mesure de l'activité antioxydante sont basées sur l'utilisation de systèmes générant des radicaux libres très variés. Ce sont principalement des méthodes dites "d'inhibition" dans lesquelles une espèce chimique capable de générer des radicaux libres est utilisée avec une substance capable de détecter ces espèces. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation, il n'existe pas de méthode unique qui permettrait de refléter le profil antioxydant d'un échantillon.

Dans notre étude, trois méthodes complémentaires ont été utilisées pour évaluer le pouvoir antioxydant des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*, soit le piégeage du radical libre DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyle), ceux fournis par l'ABTS (2,2'-azino-bis 3-éthylbenz-thiazoline-6-sulfonique) et l'essai du pouvoir réducteur du fer (FRAP, Ferric Reducing Antioxydant Power).

2. MATERIEL ET METHODES

Les mesures de l'activité antioxydante ont été réalisés en triplicata et à l'aide d'un appareil de spectrophotométrie (UV-Vis-6705 JENWAY).

2.1. Test de piégeage de radical libre DPPH

Le protocole expérimental suivi pour étudier la capacité des extraits éthanoliques et aqueux des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* à piéger les radicaux libres fournis par le DPPH est celui décrite par (Huang et al., 2011). La présence de ces radicaux dans le milieu donne lieu à une coloration violette et leur réduction par un agent antioxydant engendre un composé jaune, le diphénylpicrylhydrazine. L'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la capacité réductrice des antioxydants présents dans le milieu.

Un volume de 0,5 ml d'une solution de DPPH 0,2 mM a été mélangé à 2,5 ml des différentes concentrations de chaque extrait et du standard. Le mélange a été soigneusement agité au vortex puis incubé en obscurité et à température ambiante pendant 30 min. Le contrôle négatif a été préparé en ajoutant le méthanol à la solution de DPPH et le contrôle positif a été représenté par une solution standard d'antioxydant, le Trolox, avec des concentrations croissantes de 0,25 à 5 µg / ml. Les absorbances ont été mesurée à 517 nm.

L'activité anti-radicalaire a été exprimée en pourcentage d'inhibition (I %) du radical DPPH par les extraits ou RSA % (Radical scavenger activity) et le calcul a été réalisé selon l'équation suivante :

$$I \% = [(Abs \text{ Control négatif} - Abs \text{ Echantillon}) / Abs \text{ Control négatif}] \times 100$$

Où

I % : Pourcentage de l'activité anti-radicalaire ;

Abs Echantillon : Absorbance de l'échantillon ;

Abs Control négatif : Absorbance du control négatif (solution de DPPH seulement).

On a déterminé la concentration de l'extrait responsable de 50 % d'inhibition des radicaux DPPH (CI₅₀) à partir du graphique qui présente le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction des concentrations de l'antioxydant standard ou de l'extrait.

2.2. Test de la capacité antioxydante en équivalent Trolox ou « ABTS »

La capacité des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées à réduire les radicaux libres fournis par l'ABTS a été estimé selon la méthode de (Tuberoso et al., 2013). Ce test est basé sur le mécanisme d'oxydoréduction de l'ABTS. L'ABTS forme un radical ABTS⁺ de couleur bleu-vert en réagissant avec le persulfate de potassium (K₂S₂O₈). La présence d'un antioxydant dans le milieu induit la réduction du radical ainsi formé en provoquant une

décoloration de l'ABTS. La décoloration du radical mesurée à 734 nm par spectrophotométrie est proportionnelle à la concentration en antioxydants. La méthode est généralement standardisée par rapport au Trolox (Miller et al., 1993).

On a préparé une solution de cation radicalaire ABTS (ABTS^{•+}) en ajoutant 100 µL de persulfate de potassium (70 mM) à 10 ml d'une solution d'ABTS (2 mM). Le mélange a été incubé pendant 16h à l'obscurité et à température ambiante. La solution ABTS^{•+} a été ensuite diluée dans le méthanol jusqu'à obtention d'une absorbance de 0,70 à 734 nm. 200 µL des différentes concentrations de chaque extrait ont été ajoutés à 2 ml de la solution ABTS^{•+} diluée dans le méthanol et laissés réagir pendant 1 min à température ambiante. L'antioxydant standard (Trolox) a été utilisé dans des concentrations allant de 2,5 µg / ml à 50 µg / ml pour établir la courbe d'étalonnage. L'absorbance a été mesurée et le pourcentage d'inhibition I% a été calculé par la formule suivante :

$$I \% = [(Abs \text{ Control négatif} - Abs \text{ Echantillon}) / Abs \text{ Control négatif}] \times 100$$

Où

I % : Pourcentage de l'activité anti-radicalaire ;

Abs Echantillon : Absorbance de l'échantillon ou de l'étalon ;

Abs Control négatif : Absorbance du control négatif

La concentration de l'extrait responsable de 50% de l'inhibition (CI₅₀) a été déterminées de la même manière qu'au cours du test du DPPH.

2.3. Test de la réduction du fer « FRAP » (Ferric Reducing Antioxydant Power)

Le principe de cette méthode est basée sur le pouvoir antioxydant des extraits à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺) par un dosage colorimétrique du transfert d'électrons (Oyaizu, 1986). Le changement de la couleur de ces molécules lorsqu'elles sont réduites permet leur quantification par spectrophotométrie.

La méthode décrite par Oyaizu a été adoptée avec quelques modifications pour étudier le pouvoir réducteur du fer (Fe³⁺) des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées (Oyaizu, 1986). L'acide ascorbique à des concentrations allant de 3,906 µg / ml à 125 µg / ml a été utilisé comme antioxydant standard pour établir la courbe d'étalonnage

Un volume de 1 ml des différentes concentrations de chaque extrait a été mélangé avec 2,5 ml de tampon phosphate (0,2 M, pH 6,6) et 2,5 ml de ferricyanure de potassium à 1%. Le

mélange a été ensuite incubé pendant 20 minutes à 50°C. Un volume de 2,5 ml d'acide trichloracétique (10%) a été ensuite ajouté au mélange pré-incubé et l'ensemble a été centrifugé à 3000 tr / min pendant 10 min. Enfin, un volume de 2,5 ml du surnageant a été mélangé avec 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 ml d'une solution de FeCl₃ (0,1%). Les absorbances ont été mesurées à 700 nm contre un blanc. L'augmentation des valeurs de l'absorbance montre un pouvoir réducteur très élevé.

La concentration de l'échantillon fournissant 0,5 de densité optique (CI₅₀) a été calculée en traçant l'absorbance à 700 nm par rapport à la concentration de l'échantillon correspondant (Dra et al., 2017).

3. RESULTATS ET DISCUSSION

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante *in vitro*. Ces méthodes se basent exclusivement sur la capacité réductrice ou de piégeage des radicaux comme étant un indicateur de son potentiel antioxydant. L'activité antioxydante des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* a été étudiée en évaluant leur pouvoir réducteur et leur capacité antiradicalaire vis-à-vis du DPPH et de l'ABTS.

Les concentrations conduisant à 50 % d'inhibition ou d'efficacité (CI₅₀) sont représentées dans le **Tableau 12** et la **Figure 16**.

Tableau 12: Les valeurs des CI₅₀ (µg/ml) des extraits aqueux et éthanoliques de la racine de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* et des antioxydants standard utilisés.

Extracts	DPPH	ABTS	FRAP
EAPH	3.28±0.37 ^a	3.59 ±0.62 ^d	20.80±0.33 ^h
EEPH	3.10±0.42 ^a	3.26±0.59 ^{d, e}	16.56±0.04 ^h
EACH	71.75±2.21 ^b	138.40±0.90 ^f	205.97±0.84 ⁱ
EECH	40.96±0.42 ^c	73.37±0.22 ^g	250.80±8.31 ^j
Trolox	2.42±0.18 ^a	2.61±0.34 ^e	-
Acide ascorbique	-	-	5.67±0.049 ^k

✓ Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne de trois essais ± écart-type.

✓ Les valeurs sur la même colonne avec des lettres en exposant indiquent des différences significatives (valeur p < 0,05).

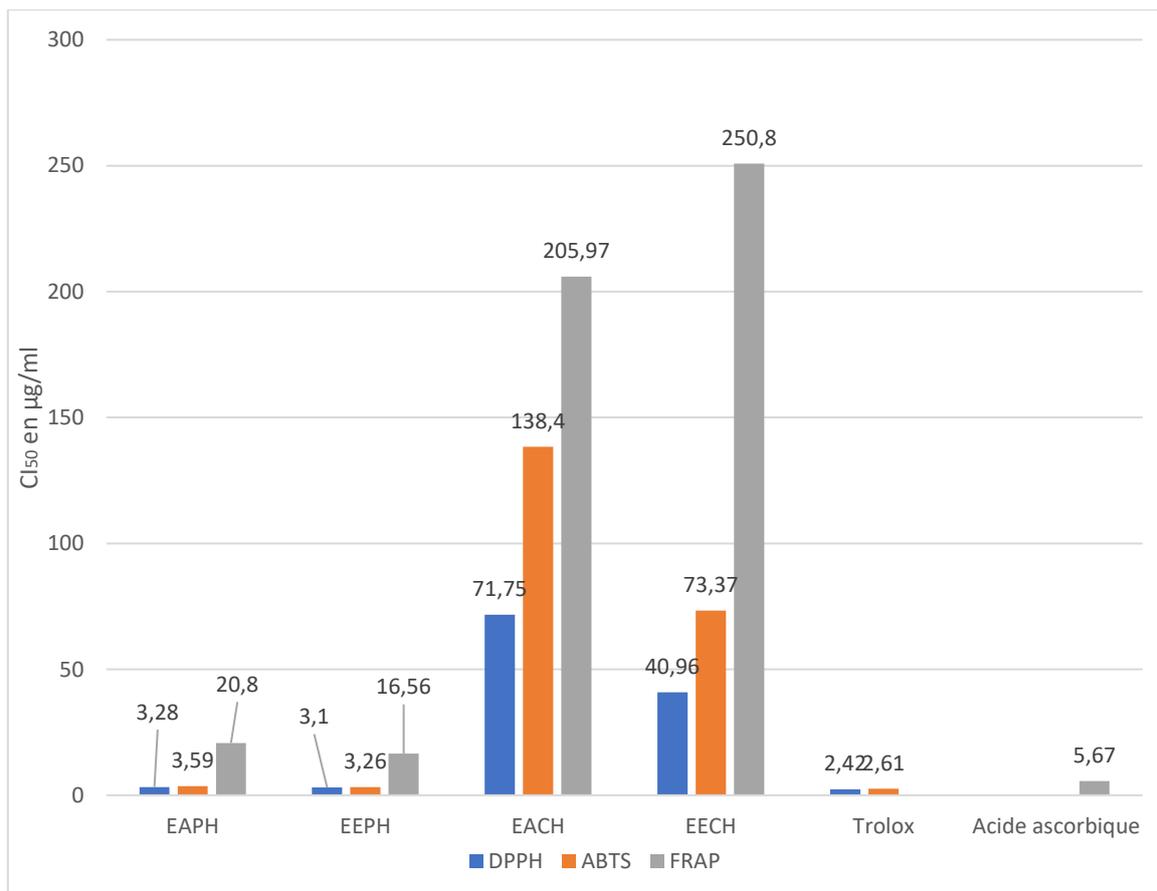


Figure 16: Les CI_{50} des standards (acides ascorbique et trolox) et des extraits aqueux et éthanoliques de *Pinus halepensis* et *Cynara humilis* obtenues par les tests DPPH, ABTS et FRAP.

Les profils de l'activité antiradicalaire de *Pinus halepensis* pour le DPPH et l'ABTS révèlent que les extraits testés ont une capacité remarquable de neutralisation de ces radicaux libres avec des valeurs de CI_{50} respectivement pour les extraits aqueux et éthanolique de 3.28 ± 0.37 et de 3.1 ± 0.42 $\mu\text{g/ml}$ pour le DPPH et de 3.59 ± 0.62 et de 3.26 ± 0.59 $\mu\text{g/ml}$ pour l'ABTS. Aucune différence significative n'existe entre les deux extraits testés ce qui montrent une capacité antioxydante importante. Ces résultats sont relativement proches de celles du Trolox utilisé comme antioxydant standard et dont les valeurs sont de l'ordre de 2.42 ± 0.18 $\mu\text{g/ml}$ pour le DPPH et de 2.61 ± 0.34 $\mu\text{g/ml}$ pour l'ABTS. Ces résultats ne montrent aucune différence significative ($p < 0.05$) entre les deux extraits et le trolox pour le test du DPPH et entre l'extrait éthanolique (EEPH) et le trolox pour le test de l'ABTS. Contrairement pour l'extrait aqueux EAPH du test de l'ABTS, même si les résultats sont proches on note une différence significative avec le Trolox ($p < 0.05$).

Pour le pouvoir réducteur du fer, les extraits aqueux et éthanolique de *Pinus halepensis* révèlent un pouvoir intéressant avec des valeurs de CI_{50} respectivement de $20.80 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ et de $16.56 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$. Ces valeurs ne montrent aucune différence significative ($p < 0.05$) entre les deux extraits testés, mais sont nettement supérieur à celle de l'acide ascorbique qui est utilisé comme standard et dont la valeur de CI_{50} est de $5.67 \pm 0.049 \mu\text{g/ml}$.

L'effet antioxydant des extraits aqueux et éthanolique de l'écorce de *Pinus halepensis* a été évalué *in vitro* par les tests DPPH, FRAP et ABTS. La capacité antioxydante des différents extraits a été déterminée à partir de la CI_{50} qui représente la concentration de l'extrait responsable de 50% de l'inhibition des radicaux et qui est inversement proportionnel à l'activité antioxydante. Plus la valeur de la CI_{50} est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande (Locatelli et al., 2009).

L'analyse des résultats des CI_{50} montre que les deux extraits de l'écorce possèdent un potentiel antioxydant intéressant. Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Salim et al. (2019) qui ont analysé via le test de DPPH, le potentiel antioxydant de différentes parties (cônes, écorce et graines) de *Pinus halepensis* cultivé en Palestine. Les extraits éthanoliques de l'écorce et des cônes ont montré les meilleures capacités antioxydantes de cet arbre avec des valeurs respectives de CI_{50} de $2,9 \mu\text{g/ml}$ et $1,4 \mu\text{g/ml}$ (Salim et al., 2019).

Dans une autre étude, l'activité antioxydante mesurée toujours via le test de DPPH de l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* a montré une valeur de l' CI_{50} ($34.92 \mu\text{g/ml}$) supérieur de celle trouvée dans notre étude (Kaouachi et Derouiche, 2018). Abdul-Hafeez et collaborateurs ont étudié l'activité antioxydante de huit espèces. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* possède la plus forte activité inhibitrice des radicaux DPPH (79.93%) (Abdul-Hafeez et al., 2014).

En 2021, les travaux de Zerroug et al. (2021) sur l'extrait aqueux lyophilisé de la résine de *Pinus halepensis* ont révélé une activité antioxydante satisfaisante, avec une CI_{50} de $83,64 \mu\text{g/ml}$ par la méthode de DPPH. Ainsi, Bouzenna et collaborateurs, ont étudié l'activité de piégeage du radical DPPH de l'extrait aqueux et éthanolique des aiguilles de *Pinus halepensis*. Les résultats ont rapporté des valeurs de CI_{50} de $120 \mu\text{g/ml}$ pour l'extrait aqueux et de $145 \mu\text{g/ml}$ pour l'extrait éthanolique. (Bouzenna et al., 2021). Quant à l'huile essentielle extraite des aiguilles de *Pinus halepensis*, l'étude de l'activité antiradicalaire contre les radicaux DPPH et ABTS a montré également des résultats remarquables avec des valeurs de CI_{50} de 73.03 mg/mL pour le DPPH et de 197.87 mg/ml pour l'ABTS (Dakhlaoui et al., 2021).

Les profils de l'activité antiradicalaire des racines de *Cynara humilis* révèlent un potentiel antioxydant inférieur à celui de l'écorce de *Pinus halepensis* mais significative de neutralisation des radicaux libres. L'extrait éthanolique des racines de *Cynara humilis* a montré une capacité plus élevée de piégeage des radicaux de DPPH et d'ABTS par rapport à l'extrait aqueux. Les résultats montrent une différence significative entre les valeurs de l'CI₅₀ qui sont respectivement pour le DPPH et l'ABTS pour l'extraits éthanolique de $40.96 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ et de $73.37 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ et pour l'extrait aqueux de $71.75 \pm 2.21 \mu\text{g/ml}$ et de $138.40 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$.

Quant au pouvoir réducteur du fer (FRAP), l'extrait aqueux révèle un pouvoir réducteur significativement supérieur et de celui de l'extrait éthanolique avec des valeurs de l'CI₅₀ respective de $205.97 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ pour l'extrait aqueux et de $250.80 \pm 8.31 \mu\text{g/ml}$ pour l'extrait éthanolique. Ces résultats montrent une différence significative ($p < 0.05$) entre les deux extraits testés et sont significativement ($p < 0.05$) supérieur à celle de l'antioxydant de référence (l'acide ascorbique) qui présente une CI₅₀ beaucoup plus intéressante ($5.67 \pm 0.049 \mu\text{g/ml}$).

Notre étude constitue la première investigation de l'activité antioxydante des racines de *Cynara humilis* et nos résultats sont en cohérence avec les données publiées sur les autres espèces appartenant au même genre. Le potentiel antioxydant des extraits méthanolique des graines, des feuilles et des fleurs de *Cynara cardunculus* a été évalué par le test de DPPH dans l'étude de [Falleh et al., \(2008\)](#). L'extrait des graines (CI₅₀ = $23 \mu\text{g ml}^{-1}$) a montré la meilleur capacité antioxydante suivi des feuilles (CI₅₀ = $53 \mu\text{g/ml}$) et des fleurs (CI₅₀ = $118 \mu\text{g/ml}$). Ces valeurs sont proches de celles trouvé dans notre étude pour les extraits éthanolique et aqueux des racines de *Cynara humilis* ([Falleh et al., 2008](#)).

Dans une autre étude, le pouvoir de piégeage de DPPH des extraits de différentes parties (tige, bractées et têtes) de *Cynara scolymus* et de *Cynara cardunculus* préparés par trois méthodes déférentes a été étudié. Les valeurs de CI₅₀ les plus basse ont été trouvé chez les extraits préparés par la méthode d'extraction à ultrasons. L'extrait des bractées de *Cynara scolymus* présente l'activité antiradicalaire la plus intéressant (CI₅₀ = $110 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$) suivi de l'extrait des têtes de *Cynara cardunculus* (CI₅₀ = $910 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$) ([Kollia et al., 2017](#)).

Dans l'étude de Shallan et collaborateur, l'activité de piégeage des radicaux de DPPH et d'ABTS et le pouvoir réducteur du fer (FRAP) ont été testés sur les extraits éthanoliques des bractées et des réceptacles de *Cynara cardunculus* var. *scolymus* L. L'extrait éthanolique des bractées a montré une forte activité antioxydante respectivement dans le test du DPPH, l'ABTS et le FRAP (CI₅₀ = $6,42 \mu\text{g/ml}$, CI₅₀ = $52,6 \mu\text{g/ml}$ et CI₅₀ = $209.1 \mu\text{mol/ml}$) par rapport à l'extrait

éthanolique des réceptacles ($CI_{50} = 28,2 \mu\text{g ml}$, $CI_{50} = 39,24 \mu\text{g ml}$ et $CI_{50} = 493.9 \mu\text{mol/ml}$) (Shallan et al., 2020).

4. CONCLUSION

Les ERO sont des agents oxydants et des intervenants majeurs aux dommages cellulaires (Scialò et al., 2017), mais ils ont également des rôles bénéfiques et, en particulier, jouent un rôle critique dans l'élaboration de la réponse normale de cicatrisation (Beckman and Ames, 1998). Par conséquent, un équilibre adéquat entre des niveaux élevés ou faibles de ERO est primordial. Les topiques antioxydants qui contrôlent cet équilibre sont une cible pour de nouvelles thérapies. Les principes actifs antioxydantes qui assurent des niveaux de ERO non toxiques au niveau des tissus de la plaie sont capable d'améliorer la cicatrisation (Dunnill et al., 2017). Ainsi, l'utilisation des topiques antioxydants dans le traitement des plaies est en croissance continue et de nombreux médicament ont été développés et testés dans ce but (Fitzmaurice et al., 2011).

L'étude du potentiel antioxydant des deux espèces via les tests DPPH, ABTS et FRAP a confirmé les propriétés des extraits éthanoliques et aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* et les racines de *Cynara humilis* au vu de leur capacité de piéger les radicaux libres et de réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} . D'après les résultats obtenus, nous pouvons prédire que l'extrait éthanolique et aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* en particulier contiennent des principes actifs qui sont des agents antioxydants de première intention puisque leur pouvoir antioxydant est comparable à celui du trolox et de l'acide ascorbique. Les extraits des racines de *Cynara humilis* possèdent également un potentiel antioxydant inférieur à celui de l'écorce de *Pinus halepensis*, mais non négligeable. L'utilisation des topiques à base des extraits de ces plantes peut être prometteur dans l'amélioration de la cicatrisation des plaies de brûlure cutanée.

CHAPITRE 4 :

ÉTUDE BACTERIOLOGIQUE DES EXTRAITS AQUEUX ET ETHANOLIQUES DES RACINES DE *CYNARA HUMILIS* ET DE L'ECORCE DE *PINUS HALEPENSIS*

1. INTRODUCTION

Dès sa naissance, l'homme est placé dans un milieu riche en bactéries qui colonisent progressivement son revêtement cutané-muqueux. Les seuls moyens de défense naturelle contre ces bactéries sont les barrières anatomiques et le système immunitaire. Les bactéries qui échappent à ces systèmes entraînent des infections qui peuvent être la cause des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues (Kaufmann, 1997). Le traitement des infections bactériennes est basé essentiellement sur l'utilisation des antibiotiques. Ces derniers sont des substances secrétées par des micro-organismes, mais aussi des dérivés semi-synthétiques et des produits synthétiques dont l'usage inadéquat ou abusive peut entraîner la sélection de populations bactériennes résistantes rendant ainsi la thérapeutique inefficace (Gopal Rao, 1999). Les pseudomonas résistantes aux antibiotiques et *les Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) sont des bactéries responsables d'infections nosocomiales dans le milieu hospitalier (Grundmann et al., 2006). Ces deux bactéries sont les plus souvent isolées dans les services de brûlés et posant un véritable problème thérapeutique en étant la cause principale de mortalité et de morbidité chez les brûlés. A cet effet, la nécessité de chercher de nouveaux actifs antibactériens plus efficace que les antibiotiques synthétiques, bien toléré par l'organisme et sans effets délétères sur la santé humaine est devenue primordial (García-Ruiz et al., 2008 ; Kempf et Zeitouni, 2009).

La recherche et l'étude des effets des bioactifs issues des plantes médicinales à vertus thérapeutiques sont actuellement les seules alternatives au moment où les perspectives de découvrir de nouveaux agents antibiotiques sont réellement faibles. Pour se défendre contre les insectes, les microorganismes et les herbivores, les plantes utilisent un réservoir immense de métabolites secondaire (Thuille et al., 2003). Les polyphénols particulièrement les flavonoïdes et les tannins font partie de ces métabolites connus par leur propriétés toxiques pour les bactéries. Ces substances agissent par différent mécanisme d'action comme l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les carbohydrases et les protéases), l'inactivation des protéines de transport, des andésines bactériennes et d'enveloppe cellulaire (Cowan, 1999).

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer l'activité antibactérienne des extraits brut des composés phénoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* via la méthode de micro-dilution en milieu liquide en calculant la concentration minimale inhibitrice (CMI). Ce test sera réalisé contre cinq espèces bactériennes dont deux sont les plus fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales chez les grands brûlés (*Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*).

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Les souches bactériennes

Pour tester l'activité antibactérienne de nos extraits on a utilisé cinq souches bactériennes dont trois de type Gram-négatif (*Escherichia coli* CIP 53126, *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118 et *Salmonella enterica* CIP 8039) et deux de type Gram-positif (*Staphylococcus aureus* CIP 483 et *Bacillus subtilis* CIP 5262). Ces souches proviennent du Laboratoire de Microbiologie de l'Institut Pasteur de Casablanca.

La revivification des souches a été faite en ajoutant à 100 µl des souches conservées dans le glycérol à +4°C, 10 ml de bouillon tryptone soja TSB (Tryptic Soy Broth) avant incubation pendant 18 heures à 37°C. La pureté des cultures a été ensuite vérifiée après repiquage des cultures en milieu liquide sur un milieu gélosé de type Mueller-Hinton et incubation pendant 24 heures à 37°C. La pureté a été contrôlée après l'observation macroscopique des colonies (couleur, aspect et diamètre), l'observation microscopique des bactéries (mobilité, forme et le mode de réarrangement) et après la réalisation de la coloration de Gram et des tests de la catalase et de l'oxydase.

La préparation des suspensions de travail a été réalisé à partir des cultures pures sur les milieux gélosés ayant au maximum 24 heures. Quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques ont été mis en suspension dans 10 ml du milieu TSB et la suspension a été bien homogénéisée. La densité optique des suspensions bactériennes lue à la longueur d'onde 625 nm a été ajusté à la valeur 0,1 qui correspond à 10⁸ UFC/ml en ajoutant le milieu TSB.

2.2. Les solutions à testés :

Les différents extraits végétaux à testés ont été préparé à la concentration de 32 mg/ml dans l'eau distillée stérile pour l'extraits aqueux de *Cynara humilis* et les deux extraits de *Pinus halepensis* et dans le DMSO à 10% pour l'extraits éthanolique de *Cynara humilis*. L'antibiotique utilisé dans cette étude est le Chloramphénicol avec une concentration de 25 mg/ml dans l'eau distillée stérile.

2.3. Mode opératoire

L'activité antibactérienne des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a été évalué par la détermination de la concentration minimale inhibitrice qu'on a réalisé par la méthode des plaques de micro-titration à 96 puits avec quelques modifications (Sarker et al., 2007).

Dans des conditions aseptiques, les plaques ont été étiquetées et des dilutions en série de gradient 2 ont été obtenue comme suit : La première rangée de plaque a été remplie de 100 µl des différentes solutions à tester. A tous les autres puits de la plaque, 100 µl de bouillon de tryptone soja a été ajouté et des dilutions en série ont été obtenue en transférant 100 µl des différentes solutions à tester de la première rangée vers les puits de la rangée suivante de la même colonne de sorte que le volume final dans chaque puit sera 100 µl à des concentrations décroissantes. Ensuite, 10 µl des différentes suspensions bactériennes à 10^8 UFC/ml a été ajouté à chaque puit et les microplaques ont été placées à l'étuve à 37 °C pendant 24 h. Chaque plaque contenait un ensemble de contrôles : une colonne avec un contrôle positif (chloramphénicol dans une dilution en série (25 mg/ml)), une colonne qui contenait toutes les solutions sauf les extraits à tester et une colonne qui contenait toutes les solutions à l'exception de la suspension bactérienne.

La solution de résazurine a été préparée en dissolvant 270 mg de la poudre de résazurine dans 40 ml d'eau distillée stérile. La solution a été mélangée en utilisant le vortex jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit homogène (McNicholl et al., 2006). Un volume de 10 µl de la solution ainsi préparée, utilisé comme indicateur de la croissance bactérienne a été ajouté dans chaque puits après incubation. Les microplaques ont été ensuite replacées à l'étuve à 37 °C pendant 2 heures et le changement de couleur a été ensuite évalué visuellement. Le changement de couleur du violet au rose ou incolore a été considéré comme positif. Les valeurs de CMI ont été déterminées en prenant les concentrations les plus basses auxquelles le changement de couleur s'est produit.

3. RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* ont été évalués pour l'activité antimicrobienne contre les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* CIP 53126, *Salmonella enterica* CIP 8039 et *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118) et Gram positif (*Staphylococcus aureus* CIP 483 et *Bacillus subtilis* CIP 5262). Les

résultats des concentrations minimale inhibitrice (CMI) de l'activité antimicrobienne sont consignés dans le **Tableau 13**.

D'une manière générale on constate que tous les extraits montrent une activité vis-à-vis les cinq souches bactériennes. L'analyse des résultats des CMI des extraits aqueux et éthanolique de *Pinus halepensis* montre un pouvoir inhibiteur remarquable contre tous les microorganismes testés. En effet l'extrait éthanolique de cette plante s'est avéré le plus actif contre toutes les souches bactériennes testés. Les valeurs de CMI de cet extrait sur les souches testées varient de 0,25 mg/ml pour *Escherichia coli* CIP 53126 et *Staphylococcus aureus* CIP 483, à 0,5 mg/ml pour *Salmonella entirica* CIP 8039, *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118 et *Bacillus subtilis* CIP 5262. L'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* possède également une activité antibactérienne relativement important avec une valeur de CMI égale à 1 mg /ml vis-à-vis toutes les souches bactériennes étudiées. L'extrait éthanolique a montré les CMI les plus intéressantes. On peut déduire que les principes actifs antibactériens de cette plante sont totalement extraits par l'éthanol.

Parmi les deux extraits des racines de *Cynara humilis*, l'extrait éthanolique présente le pouvoir inhibiteur le plus important. La valeur de la CMI de l'extrait éthanolique vis-à-vis toutes les souches bactériennes est égale à 2 mg/ml alors que celle de l'extrait aqueux est égale à 4 mg/ml. Ses résultats sont expliqués par la différence de la composition entre les différents extraits.

Tableau 13: Les concentrations minimales inhibitrices des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*.

CMI (mg/ml)	EECH	EACH	EAPH	EAPH	Chloramphénicol
<i>Staphylococcus aureus</i> CIP 483	2	4	0,25	1	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 82118	2	4	0,5	1	0.095
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 5262	2	4	0,5	1	0.05
<i>Escherichia coli</i> CIP 53126	2	4	0,25	1	0.095
<i>Salmonella eneirica</i> CIP 8039	2	4	0,5	1	0.05

Plusieurs études ont démontré le pouvoir antibactérien de *Pinus halepensis*, contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives soit en étudiant les diamètres d'inhibition et/ou en

calculant les concentrations minimales inhibitrice (CMI) (Bouzenna et al., 2021 ; Hmamouchi et al., 2013 ; Mitić et al., 2019 ; Sadou et al., 2015 ; Fekih et al., 2014 ; Rimawi et al., 2018 ; Mohareb et al., 2017 ; Feng et al., 2010).

Mohareb et al. (2017) ont évalués l'activité antibactérienne des extraits acétonique de l'écorce et des feuilles de *Pinus halepensis*, contre quatre bactéries phytopathogènes en utilisant la méthode de microdilution en milieu liquide. L'extrait acétonique de l'écorce de la plante étudiée était plus actifs que l'extrait des feuilles avec des valeurs de CMI respectivement de 695 et 735 mg/ml pour *Agrobacterium tumefaciens*, 750 et 850 mg/ml pour *Corynebacterium fascians*, 790 et 1200 mg/mL pour *Erwinia carotovora* et 940 et 1300 mg/ml pour *Pseudomonas solanacearum*.

Dans une autre étude, Rimawi et al., (2018) ont utilisé la méthode de dilution en milieu solide pour l'étude de l'activité antibactérienne des extraits éthanolique et méthanolique de l'écorce, des graines et des cônes de *Pinus halepensis*, contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Shigella sp*. Les résultats ont révélé que le pouvoir inhibiteur de ces extraits contre *Escherichia coli* était de l'ordre de 20 à 80 %. L'extrait méthanolique de l'écorce présente un pourcentage d'inhibition plus important que les extraits méthanoliques des cônes et des graines. L'inhibition de *Shigella sp* était de l'ordre de 15 à 80 %. L'extrait méthanolique des cônes a exercé la plus forte activité inhibitrice, suivi des extraits éthanoliques et méthanoliques de l'écorce. Quant à l'inhibition de *Staphylococcus aureus*, elle était de l'ordre de 20 à 95 %. L'extrait éthanolique des graines a présenté la plus forte inhibition comparée aux extraits éthanolique et méthanolique de cônes.

L'extrait aqueux et éthanolique des aiguilles de *Pinus halepensis* ont été évalué pour l'activité antibactérienne et les résultats ont montré un pouvoir inhibiteur contre *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* et *Klebsiella pneumoniae* (Bouzenna et al., 2021). Ces résultats ont été également affirmé par l'étude de Feng et al. (2010) qui ont rapporté que les extraits aqueux de *Pinus halepensis* exerçaient un effet inhibiteur contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* et *Micrococcus luteus*. En revanche, les différents extraits de *Pinus halepensis* n'exercent pas d'activité antibactérienne contre *Pseudomonas aeruginosa* (Bouzenna et al., 2021). Ces résultats ont été aussi confirmé par l'étude de Fekih (2014) qui a remarqué en utilisant la méthode de diffusion du disque que l'HE de *Pinus halepensis* été inactive contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Plusieurs études se sont intéressées à l'évaluation de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Pinus halepensis*. [Hmamouchi et al., \(2013\)](#) ont étudié l'activité antibactérienne contre 21 bactéries en utilisant la méthode de dilution en milieu solide. Dans cette étude, l'HE a montré un pouvoir inhibiteur avec des valeurs de CMI de 104 µg/ml contre toutes les souches. [Sadou et al., \(2015\)](#) ont montré également une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. [Mitić et al., \(2019\)](#) ont évalué l'effet antibactérien de l'HE contre des bactéries respiratoires pathogènes en utilisant le test de micro-titration en micro-puits. Les résultats de cette étude montrent un effet bactéricide contre toutes les souches testées à des concentrations allant de 0,19 à 4,00 mg/ml.

Le potentiel antibactérien des extraits de *Pinus halepensis* est expliqué par la présence de bioactifs qui affectent la croissance bactérienne. De nombreux mécanismes antibactériens des constituants isolés à partir de *Pinus halepensis* ont été identifiés. La perturbation métabolique, l'inhibition de l'efflux microbien et la diminution de l'intégrité de la membrane ([Kovač et al., 2015](#)), les dommages causés à la membrane plasmique ([Ojeda-Sana et al., 2013](#) ; [Yuan et Yuk, 2018](#)).

Quant au pouvoir antibactérien des racines de *Cynara humilis*, à notre connaissance, aucune étude dans ce sens n'a été réalisée. Notre étude est donc la première investigation du potentiel antibactérien des extraits de la plante. Les résultats obtenus sont plus au moins en cohérence avec les données publiées sur les autres espèces appartenant au même genre.

L'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique des feuilles de *Cynara cardunculus* a été criblée par le test de diffusion en milieu solide contre huit bactéries de référence, pathogènes pour l'homme. Les résultats montrent que cet extrait semble être efficace à inhiber la croissance des pathogènes humains (Gram (-) et Gram (+)), avec une activité majeure contre *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* et *Escherichia coli*, mais sans aucun effet contre *Salmonella thyphimurium* LT2 ([Falleh et al., 2008](#)). [Zellagui et al., \(2012\)](#) ont testé l'effet antibactérien de l'extrait n-butanolique des fleurs de *Cynara cardunculus* par la même méthode. Leur étude démontre la présence d'un pouvoir inhibiteur *in vitro* contre les bactéries gram négatives (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Escherichia coli*) et gram positives (*Staphylococcus aureus*). Par ailleurs, l'effet antibactérien de l'extrait de cette plante à 8 mg/ml, est plus ou moins important notamment contre la pneumonie à *Klebsiella* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Alghazeer et al. (2012) révèlent que les extraits des flavonoïdes d'artichaut (*Cynara cardunculus*) présentaient une activité antibactérienne avec des valeurs de CMI allant de 0,03 à 0,40 mg/ml contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* et *Staphylococcus aureus* MRSA. Srinivasan et al., (2001), rapportent que l'activité antibactérienne de *Cynara cardunculus* var. *scolymus* L. contre la large gamme de micro-organismes est lié probablement à sa teneur en composés phénoliques particulièrement en flavonoïdes.

Vamanu et al., (2011), démontrent que les extraits d'artichaut présentaient une activité antimicrobienne contre 15 bactéries testés. De plus, l'extrait de l'artichaut préparé avec de l'éthanol à 97% présentait l'activité la plus efficace contre *Escherichia coli* et *Listeria innocua* avec une zone d'inhibition élevée (17 mm), alors que l'extrait préparé avec de l'éthanol à 75% était considéré comme un bon solvant contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Dans une autre étude, les extraits éthanoliques des bractées et des réceptacles du globe d'artichaut ont été testé contre sept espèces bactérienne pathogènes d'origine alimentaire. Les résultats montrent une activité antibactérienne avec des valeurs de CMI plus basses allant de 0,08 à 0,77 mg/ml. L'extrait éthanolique des bractées a enregistré une activité élevée contre *Salmonella enterica* avec une valeur de CMI de 0,08 mg ml⁻¹ suivi par *Escherichia coli* (0,15 mg/ml), alors que les valeurs de CMI les plus hautes ont été observé contre *Salmonella typhi* (0,27 mg/ml) suivi de *Bacillus cereus* (0,25 mg/ml). L'extrait éthanolique des réceptacles présente également une activité antibactérienne intéressante avec les valeurs de la CMI les plus basses contre *Staphylococcus sciuri* (0,08 mg/ml) suivi par *Escherichia coli* (0,12 mg/ml). En revanche, les valeurs de CMI les plus élevées ont été enregistrées contre *Bacillus cereus* (0,77 mg/ml) et *Salmonella typhi* (0,57 mg/ml) (Shallan et al., 2020). Toutefois, Scavo et al. (2019) ont rapportés que l'extrait éthanolique des feuilles d'artichaut (*Cynara cardunculus* var. *scolymus* L.) présentaient une activité antibactérienne avec des valeurs de CMI plus élevées allant de 5,0 à 15,0 mg/ml contre *Escherichia coli*, *Listeria innocua*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans les conditions de notre étude, les extraits éthanoliques des deux plantes étudiées se révèlent plus actif que les extraits aqueux. Selon Thangara et al., (2000), ces résultats peuvent être expliqué par la composition différente des deux extraits liés à la méthode d'extraction. Cette théorie est appuyée par plusieurs études qui ont démontré que l'éthanol assure une concentration meilleure des bioactifs comparativement à l'extrait aqueux (Moroh et al. 2008 ;

Bagré et al., 2011). En effet, selon ces auteurs, le passage de l'extrait aqueux à l'extrait éthanolique, montre l'élimination d'un certains groupes chimiques et la concentration de certains d'autres. C'est l'exemple des dérivés moins polaires comme le cas des terpènes dont la présence en concentration élevée est remarquée après le dosage phytochimique des différents extraits testés (Okoli et al., 2010).

4. CONCLUSION

Les brûlures sont particulièrement vulnérables aux complications qui peuvent perturber le processus de cicatrisation de diverses manières (Dat et al., 2012 ; Jeschke et al., 2020). L'infection est la cause la plus probable de ces complications. En conséquence, l'étude du pouvoir antibactérien de nos extraits se révèle primordial. En plus, le pouvoir antibactérien de *Cynara humilis* a été rapporté pour la première fois dans cette étude.

Les résultats ont démontré que les extraits aqueux et éthanoliques de *Cynara humilis* et de *Pinus halepensis* étaient actifs contre les bactéries Gram - et Gram +, ainsi que contre les *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* qui sont les bactéries les plus souvent rencontrées dans les infections nosocomiales chez les grands brûlés. La sensibilité de ses souches bactériennes vis-vis les extraits des deux plantes étudiées a été estimé à des valeurs de CMI qui varie entre 0,25 à 4 mg/ml. L'activité antibactérienne la plus élevée a été trouvée avec les extraits éthanoliques des deux plantes étudiées. La sensibilité des germes testés vis-à-vis nos extraits, peut justifier l'utilisation de ces plantes dans le traitement traditionnel des brûlures dans la région de Rabat en désinfectant *in vivo* la plaie d'une brûlure ou en la prévenant de l'infection.

CHAPITRE 5 :

EVALUATION DU POTENTIEL CICATRISANT DES EXTRAITS AQUEUX ET ETHANOLIQUES DE L'ECORCE DE *PINUS HALEPENSIS* ET DES RACINES DE *CYNARA HUMILIS* DANS LE TRAITEMENT DES BRULURES CUTANEEES

1. INTRODUCTION

La cicatrisation des plaies est un processus qui fait référence à une séquence de mécanismes compliqués comprenant l'inflammation, la ré-épithélialisation, la granulation, la néovascularisation et la contraction de la plaie (Reed and Iozzo, 2002). L'inflammation est due à la perturbation des vaisseaux sanguins et l'extravasation des constituants sanguins. Elle est initialement induite par la génération de biomolécules appelées « motifs moléculaires associés aux dégâts » ou (DAMP). Puis, immédiatement, la ré-épithélialisation commence quelques heures après la lésion, suivie de la formation de tissu de granulation par les macrophages et les fibroblastes qui récupèrent la matrice extracellulaire. La formation de cette matrice induit la néovascularisation dans le lit de la plaie, ainsi que la stimulation et la migration des cellules endothéliales. La contraction de la plaie est réalisée à la suite d'une interaction entre les cytokines, la matrice extracellulaire et les cellules (Singer and Clark, 1999).

L'enquête effectuée auprès des herboristes traditionnels et les indications relevées dans la pharmacopée traditionnelle marocaine font ressortir que *Cynara humilis* et *Pinus halepensis* sont couramment utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement des brûlures cutanées.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la validation pharmacologique du potentiel cicatrisant des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*. Le modèle expérimental animal utilisé dans cette étude est le rat Wistar auquel on a provoqué sur le dos une plaie de brûlure cutanée de deuxième degré profonde. Le potentiel de cicatrisation a été évalué par l'analyse macroscopique, l'étude du taux de rétraction et l'évaluation histopathologique des plaies. L'évolution du processus de cicatrisation cutanée dans le volé histopathologique a été suivi par l'analyse et la comparaison des différentes paramètres histopathologiques (l'inflammation, la ré-épithélialisation, la granulation, la néovascularisation, la contraction de la plaie et le dépôt des fibres de collagène et des fibres élastiques) entre les différents groupes d'animaux.

Ce travail est la première étude visant à démontrer l'efficacité thérapeutique des extraits aqueux et éthanoliques de ces deux plantes sur des plaies de brûlures cutanées.

2. PREPARATIONS, ANIMAUX ET METHODES

2.1. Préparation des topiques à base des extraits des plantes

Nombreuses formes galéniques sont disponibles pour les applications topiques : pommade, crème, lotion et patch. Dans le présent travail, les extraits des plantes ont été appliqués sous forme de pommade à une concentration de 20%. Les extraits ont été humectée au moyen des excipients inertes qui joueront le rôle de véhicule anhydre en agissant comme un patch occlusif qui augmente l'hydratation cutanée favorisant ainsi la pénétration des principes actifs.

Les pommades à 20% des différents extraits des plantes sélectionnées ont été obtenue selon les proportions présentent dans le **Tableau 14** et la préparation s'est déroulé en deux étapes : la première étape a été consacré à la préparation des solutions homogènes des extraits et la deuxième étape a consisté au mélange des solutions préparées à la Lanoline, puis à la Vaseline.

Tableau 14: Ingrédients pour la préparation de 70g des pommades à base des extraits de plantes sélectionnées.

Matières premières	Quantité
Extrait de plante	14g
Eau purifiée	10g
Lanoline	10g
Vaseline	36g

Dans des récipients stériles, les extraits ont été dissout séparément dans de l'eau purifié et les solutions ont été bien homogénéisées. Dans un mortier préchauffé au bain-marie à 70°C et à l'aide d'un pilon, la Lanoline a été triturée avec chaque solution d'extrait préparée que l'on ajoute progressivement jusqu'à leur absorption totale. Ensuite, la vaseline officinale pure a été incorporé soigneusement à chaque mélange ainsi préparé et l'ensemble a été trituré jusqu'à l'obtention d'une pommade homogène.

Les pommades ainsi préparées ont été conditionnées dans des pots stériles hermétiquement fermés puis étiquetées et conservées à +4°C au réfrigérateur jusqu'à utilisation. Un contrôle microbiologique des pommades a été réalisé avant leur utilisation.

2.2. Animaux de l'étude

Un total de 42 rats Wistar mâles adultes, pesant entre 140 g et 290 g et ayant une peau saine et intacte ont été utilisés dans l'étude de l'effet cicatrisant des extraits de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* sur les brûlures cutanées. Les animaux obtenus de l'animalerie centrale de la faculté des sciences de Kénitra ont été transférés quinze jours avant le début de l'expérience à l'animalerie centrale de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat afin qu'ils s'acclimatent à leur nouvel environnement. Tous les animaux ont été hébergés dans des cages individuelles dans des conditions environnementales contrôlées de température (25 ± 1 °C), d'humidité (entre 60% et 70%) et à l'alternance de 12 heures de lumière et de 12 heures d'obscurité. Ils ont été nourris avec une nourriture classique et ont eu à disposition, de l'eau de robinet sans discontinuité dans des biberons. Les cages et les biberons ont été désinfectés régulièrement à l'eau de javel pour limiter les risques d'infections et les litières ont été changées une fois par jour.

L'étude a été menée après avoir obtenu l'approbation éthique auprès de l'Université Mohammed V de Rabat, sous la responsabilité du Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie et de l'Animalerie Centrale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Et elle a été réalisée conformément aux principes acceptés énoncés dans le « Guide pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire » préparé par la National Academy of Sciences et publié par les National Institutes of Health. L'étude a été conçue pour minimiser le nombre d'animaux requis pour les expériences et la souffrance animale et les expérimentateurs ont travaillé dans des conditions aseptiques.

2.3. Modèle expérimental de l'étude de la cicatrisation des brûlures cutanées

2.3.1. La brûlure thermique chez le rat

Une brûlure du 2ème degré profonde, affectant une surface inférieure à 10% de la surface corporelle, a été réalisée selon la technique décrite par Walker et Mason ([Walker et Mason, 1968](#)) avec quelques modifications. La méthode de la brûlure thermique adoptée dans notre étude est l'échaudage. L'agent de transfert de la chaleur dans ce modèle est la surface de l'eau qui applique sur la peau une pression identique à celle de la pression atmosphérique. L'échaudage représente selon la revue bibliographique des modèles de brûlures expérimentales chez le rat, le modèle le plus utilisé (57,6%) pour l'induction de brûlures cutanées ([Mitsunaga](#)

et al., 2012) et c'est la méthode la plus commune pour l'obtention d'une brûlure de deuxième degré (Tavares Pereira et al., 2012).

Dans notre modèle de brûlure on a substitué la cage métallique utilisée dans l'étude de Walker et Mason par un dispositif en plexiglas contenant un évidement au centre. Ce dispositif est une plaque mesurant 30 cm de long, 20 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Cette épaisseur est assez suffisante pour permettre une isolation thermique du reste du corps. Des bracelets en caoutchouc sont fixés aux extrémités de la plaque serviront pour retenir les pattes de l'animal fixe.

La surface corporelle de la brûlure expérimentale doit être suffisamment petite pour éviter un effet systémique ou d'effet significative sur l'alimentation des animaux. Elle doit assurer une survie des animaux à long terme et elle doit être assez suffisante pour permettre d'effectuer des biopsies cutanées. Dans notre étude la taille de la surface à brûler choisi était de 3,14 cm². Cette surface a été matérialisé au centre de la plaque par un évidement de forme circulaire de 2 cm de diamètre. Le dispositif va permettre l'induction de la brûlure seulement dans la zone de la peau qui passe à travers l'évidement et de créer une brûlure contrôlée dans le modèle animal en contrôlant la surface à brûler et en préservant l'uniformité de la zone de brûlure.

2.3.2. Protocole de l'étude

Les plaies de brûlures ont été réalisées après épilation des dos des rats au rasoir électrique et anesthésie au kétamine dosé à 50 mg/ml par injection intrapéritonéale à raison de 90 mg/kg de poids corporel.

L'animal, toujours sous anesthésie, a été placé sur le dos sur la plaque en plexiglas. Les pattes sont retenues par des bracelets en caoutchouc et la peau du dos a été tirée à travers le cercle évidé. La plaque portant le rat a été immergée pendant 10 sec dans un bain-marie à 90°C de telle sorte que seule la peau dépassant sous la plaque soit immergée.

La peau brûlée a été soigneusement séchée et les rats ont été répartis au hasard en sept groupes contenant chacun 6 rats comme suit :

- Groupe Témoin : rats non traités ou groupe des rats témoins ;
- Groupe TVH : rats traités par le véhicule ou groupe des rats témoins véhicule ;
- Groupe SDA : rats traités par la sulfadiazine d'argent 1% (SDA) ou groupe de rats référence ;

- Groupe EACH : rats traités par la pommade contenant 20% de l'extrait aqueux des racines de *Cynara humilis* ;
- Groupe EECH : rats traités par la pommade contenant 20% de l'extrait éthanolique des racines de *Cynara humilis* ;
- Groupe EAPH : rats traités par la pommade contenant 20% de l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* ;
- Groupe EEPH : rats traités par la pommade contenant 20% de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Pinus halepensis*.

Le traitement des plaies a été réalisé immédiatement après induction de la brûlure et une fois par jour jusqu'au 18^{ème} jour. Environ 0,5 gramme de chaque traitement a été uniformément appliquée sur la plaie de façon à couvrir la totalité de la zone brûlée. Les animaux brûlés ne présentent pas de troubles de la mobilité ni de perturbation dans l'alimentation ou la prise de boissons, ils ont été mis en cage individuelles.

2.4. Evaluation du potentiel de guérison des plaies de brûlure :

2.4.1. Évaluation clinique et macroscopique des plaies :

L'évaluation clinique des animaux a été réalisée en surveillant quotidiennement leurs mortalités et chaque trois jours leurs poids corporels. L'évaluation macroscopique des plaies a été réalisé quotidiennement le matin par l'observation des lésions tout au long de la période de cicatrisation des brûlures. L'examen macroscopique des plaies repose sur l'observation de l'apparition de changement dans la couleur, l'odeur et l'aspect des plaies, de la formation d'œdèmes de bulles ou de croûtes, de saignement, de gonflement et de sécrétion (exsudat).

Au 18^{ème} jour de l'induction de la brûlure, le nombre d'animaux ayant les blessures totalement cicatrisées a été compté pour chaque groupe d'animaux.

2.4.2. Évaluation du processus cicatriciel des plaies :

Le processus de cicatrisation a été évaluée par la mesure des surfaces des plaies et le calcul de leurs taux de rétraction. Pendant la période de guérison de la brûlure et à un d'intervalle de trois jours (J0, J3, J6, J9, J12, J15 et J18), la zone de la brûlure a été tracée manuellement sur des transparents et photographiée dans des conditions d'éclairage standard à l'aide d'un appareil photo numérique Canon SX710 HS (20,3 mégapixels ; zoom = 1). L'appareil a été monté sur un support assurant une distance constante de 15 cm entre l'objectif de l'appareil et le dos de l'animal. Les images obtenues à partir des transparents après numérisation ont été analysées par un logiciel de traitement d'images (ImageJ) pour calculer les surfaces des plaies

et leur taux de rétractions. Les images obtenues à partir des photographies ont été utilisé pour illustrer la chronologie de la cicatrisation des plaies.

Le taux de rétraction a été calculé par la formule suivante :

Rétraction de la plaie le jour $J_x = [(taille \text{ à } J_0 - taille \text{ à } J_x) / taille \text{ à } J_0] \times 100$ (Senthil Kumar et al. 2006).

2.4.3. Évaluation histopathologique

L'évaluation histologique a été menée à la fin de l'expérimentation à J18 après sacrifice de tous les animaux dans des conditions éthiques. Les biopsies ont été effectuées par le prélèvement à l'aide d'un bistouri d'un échantillon de la cicatrice. Les échantillons ont été ensuite immergés dans une solution aqueuse à 10 % de formol tamponné pour assurer leur fixation. Les échantillons fixés ont été envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique pour un traitement histologique de routine qui consiste en inclusion ou enrobage à la paraffine, en coupe de 4 μm par un microtome et en confection de lame avant la coloration à l'hémalum-éosine, au trichrome vert de Masson et à l'orcéine.

Le potentiel de guérison des plaies a été évalué histologiquement en déterminant le degré de la réaction inflammatoire, de dépôt de collagène et des fibres élastiques, d'angiogenèse, de formation de tissu de granulation et d'épithélialisation. Un score de 0 à 3 a été attribué à chaque paramètre étudié (**Tableau 15**) (Kulac et al., 2013). La coloration au trichrome vert de Masson et la coloration à l'orcéine ont été utilisées pour l'estimation qualitative respectivement du dépôt de collagène et des fibres élastiques.

Tableau 15: Scores histopathologiques attribués à la réaction inflammatoire, le dépôt de collagène et des fibres élastiques, d'angiogenèse, de formation de tissu de granulation et l'épithélialisation.

Description	Score			
	0	1	2	3
Réaction inflammatoire	Aucune	Minimale	Moyenne	Sévère
Dépôt de collagène	Aucune	Minimal	Moyen	Abondant
Angiogenèse	Aucune	Minimale	Moyenne	Important

Tissu de granulation	Aucune	Minimal	Moyen	Important
Épithélialisation	Aucune	Partielle	Couche fine et complète	Couche épaisse et complète
Dépôt des fibres élastiques	Aucune	Minimal	Moyen	Abondant

2.4.4. Analyse statistique des données

L'analyse des données a été effectuée à l'aide de Rstudio 4.6. Pour chaque mesure, les valeurs ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart type (ET). Les données ont été également analysées par une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA unidirectionnelle) et le test post hoc a été utilisée pour la signification de la différence ($p < 0,05$).

3. RESULTATS ET DISCUSSIONS

3.1. Résultats de l'évaluation clinique et macroscopique des plaies :

L'application journalière des différents traitements n'a pas perturbé l'état général des animaux et aucune mortalité n'a été enregistrée au cours de la période d'expérimentation. On note également l'absence chez les rats de symptôme d'agitation, de grattage ou de morsure du site de la plaie après administration des différents traitements. Ce qui témoigne que ces extraits n'ont pas causé d'inconfort ou de douleur aux rats.

Le poids corporel des rats a été enregistré à J0, J3, J6, J9, J12, J15 et J18 jours après l'induction de la brûlure. La **Figure 17** représente l'évolution pondérale des rats des différents groupes d'animaux étudiés durant les 18 jours d'expérimentation. L'analyse des résultats ne montre aucune différence significative au seuil de probabilité de 5% entre l'évolution pondérale des rats du groupe témoin et celle des groupes traités. Au cours de la première semaine (J3 et J6), une légère baisse d'environ 5% du poids corporel initial des rats a été remarquée chez tous les groupes d'animaux. Cette diminution du poids indépendante de la nature du traitement est clairement liée à l'effet directe du traumatisme lésionnaire et d'autres facteurs physiologiques du processus de cicatrisation (Boulebdia, 2009). Au cours de la deuxième semaine, une reprise de la croissance pondérale a été enregistré chez tous les groupes d'animaux. Le rétablissement du poids corporel initial a été atteint en premier chez les groupes EAPH et EEPH à J9, puis chez les groupes EACH et EECH à J12 et finalement chez les autres groupes (SDA, TVH et Témoin)

à J15. A la fin de la période d'essai (J18), le poids corporel des rats continue à évoluer chez tous les groupes d'animaux. Le gain en poids a été plus importante chez les animaux du groupe EACH (8%), moyen chez les groupes EECH, EAPH et EEPH (environ 4%) et minimal chez les groupes SDA, TVH et Témoin (environ 1%).

L'évolution pondérale des rats traités au cours de la période d'expérimentation ne montre aucune différence remarquable par rapport aux rats témoins, ce qui nous permet de déduire, l'absence de signes de toxicité chez les rats traités par les extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées et la tolérance de ces extraits chez le rat.

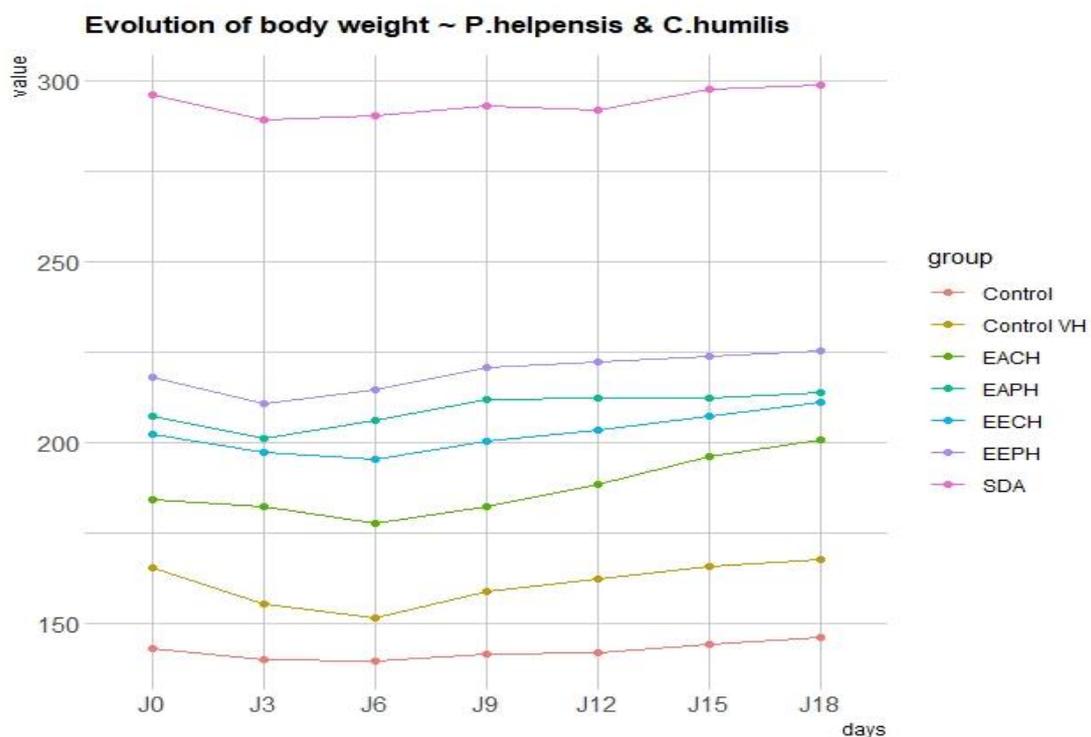


Figure 17: Evolution pondérale des rats au cours de l'étude de l'effet cicatrisant des extraits de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis*.

Au cours de la période d'expérimentation, les plaies ont été régulièrement examinées afin d'évaluer leur évolution clinique. Dans ce paragraphe, on va se limiter par l'étude de l'aspect macroscopique des plaies à J0, J3, J6, J9, J12, J15 et à J18.

Au jour zéro et juste après l'induction de la brûlure, la zone de la peau brûlée chez tous les groupes d'animaux avait le même aspect cartonné et légèrement blanchâtre.

Au troisième jour après l'induction de la brûlure, la zone de la peau brûlée a été recouverte d'une peau nécrosée chez l'ensemble des groupes d'animaux. Les plaies des groupes d'animaux traités au SDA et au TVH avait des signes d'inflammation plus remarquable que celles des autres groupes traités par les plantes étudiées. Ces plaies de couleur jaunâtre, parfois rougeâtre étaient légèrement gonflées sur la berge et présentaient un exsudat au niveau de la surface ou des ulcérations parfois saignantes. Les plaies du groupe témoin qui n'a subi aucun traitement, présentaient un léger exsudat avec un aspect plus dure de la croûte qui prend une couleur rouge clair. Les plaies des groupes traitées aux extraits de plantes (EACH, EECH, EAPH, EEPH) présentaient moins de signe d'inflammation (rougeur et gonflement) et les tissus morts qui les couvrent sont dures, sèches et prennent la couleur des préparations qu'y sont appliquée. Ces plaies ne présentaient pas d'exsudat à leur surface.

Après six jours de l'induction de la brûlure, l'exsudat à la surface des plaies persiste toujours chez les groupes SDA, TVH et légèrement chez le groupe témoin. Les plaies présentaient moins de gonflement, la peau nécrosée recouvre entièrement la zone brûlée et la taille des plaies n'a subi aucun changement pour ces trois groupes. Chez les groupes traités aux extraits des plantes étudiées, les tissus nécrosés ont un aspect toujours sec et dur. Les plaies ne présentent plus de signe d'inflammation et commencent à réduire légèrement de taille témoignant le début de la phase contractif.

Au jour 9, tous les tissus morts (croûtes) commencent à se détachés des bords chez la plupart des groupes d'animaux sauf chez le groupe témoin. Chez ce groupe la croûte est de plus en plus dure et sèche, toujours de couleur rouge clair. Les plaies chez les groupes TVH, SDA et témoin présentaient une exsudation modérée et leur taille commencent à réduire témoignant une contraction plus tardive chez ces deux groupes. Chez les groupes traités aux extraits de plantes étudiées, le détachement des croûtes recouvrant les plaies est plus remarquable, elles commencent à s'enlevés des bords laissant une peau intacte et légèrement rosée. La taille des plaies dans ces groupes d'animaux apparait diminuée par rapport à celle mesurée au 6^{ème} jour.

Au 12^{ème} jour, les plaies des groupes SDA, TVH et témoin gardent toujours des tissus morts à leur surface. La taille des plaies diminue légèrement par rapport à celle mesurée au 9^{ème} jour sans aucune modification d'aspect ou de couleur. Chez les animaux traités aux extraits de *Cynara humilis*, toutes les plaies ont perdu complètement la croûte (tissus morts) tandis que chez les animaux traités aux extraits de *Pinus halepensis*, quelques plaies gardent des vestiges de la croûte. Chez les groupes d'animaux traités aux extraits des plantes étudiées, la taille des plaies apparait diminuée de façon très remarquable comparer aux autres groupes.

Au 15^{ème} jour, les plaies du groupe traité au SDA ne se sont toujours pas débarrassées de leur croûte contrairement au groupe traité au TVH et au groupe qui n'a subi aucun traitement (témoin). Les plaies d'animaux des groupe traités aux extraits des plantes étudiées gagnent toujours en rétraction et les plaies des groupes traitées aux extraits EAPH et EEPH ont débarrassé totalement de leur croûte.

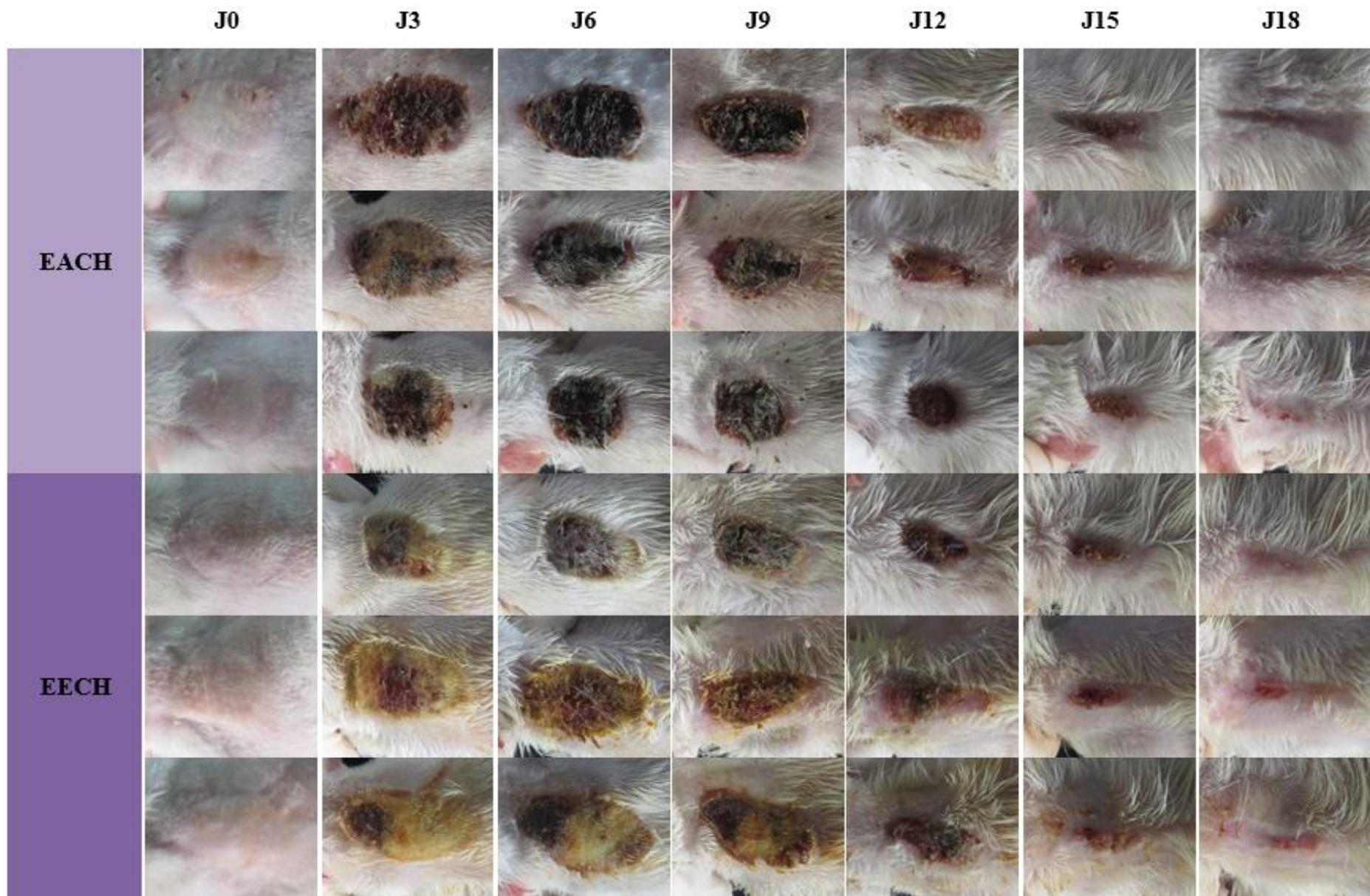
Au 18^{ème} jour et dernier jour de l'expérimentation, les plaies du groupe qui n'a subi aucun traitement et ceux traitées au SDA et au TVH ne sont pas complètement cicatrisées. Les plaies du groupe SDA gardent des vestiges de croûte à la surface, celles du groupe TVH montrent toujours un aspect humide et celles du groupe témoin présentent un léger saignement. Les plaies des groupes traités aux extraits de *Cynara humilis* (EACH et EECH) montrent une cicatrisation complète chez la plupart d'animaux surtout chez le groupe EACH. La cicatrisation des plaies chez les groupes traités aux extraits de *Pinus halepensis* (EAPH et EEPH) est également importante et complète chez quelques animaux du groupe.

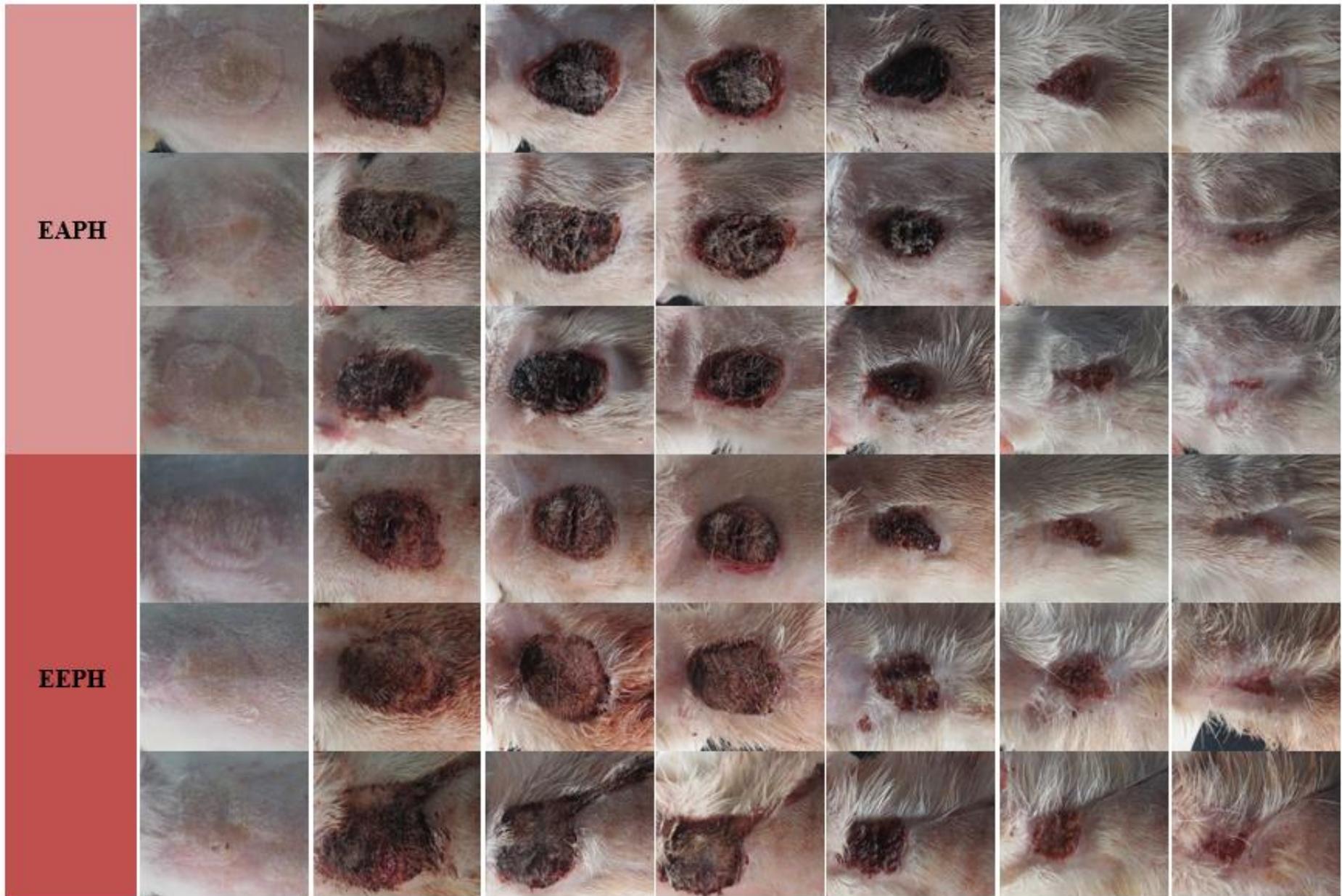
Pour bien montrer cette évolution macroscopique des plaies, la chronologie de la cicatrisation des plaies de trois rats choisis au hasard dans chaque groupe a été illustré dans la **Figure 18**.

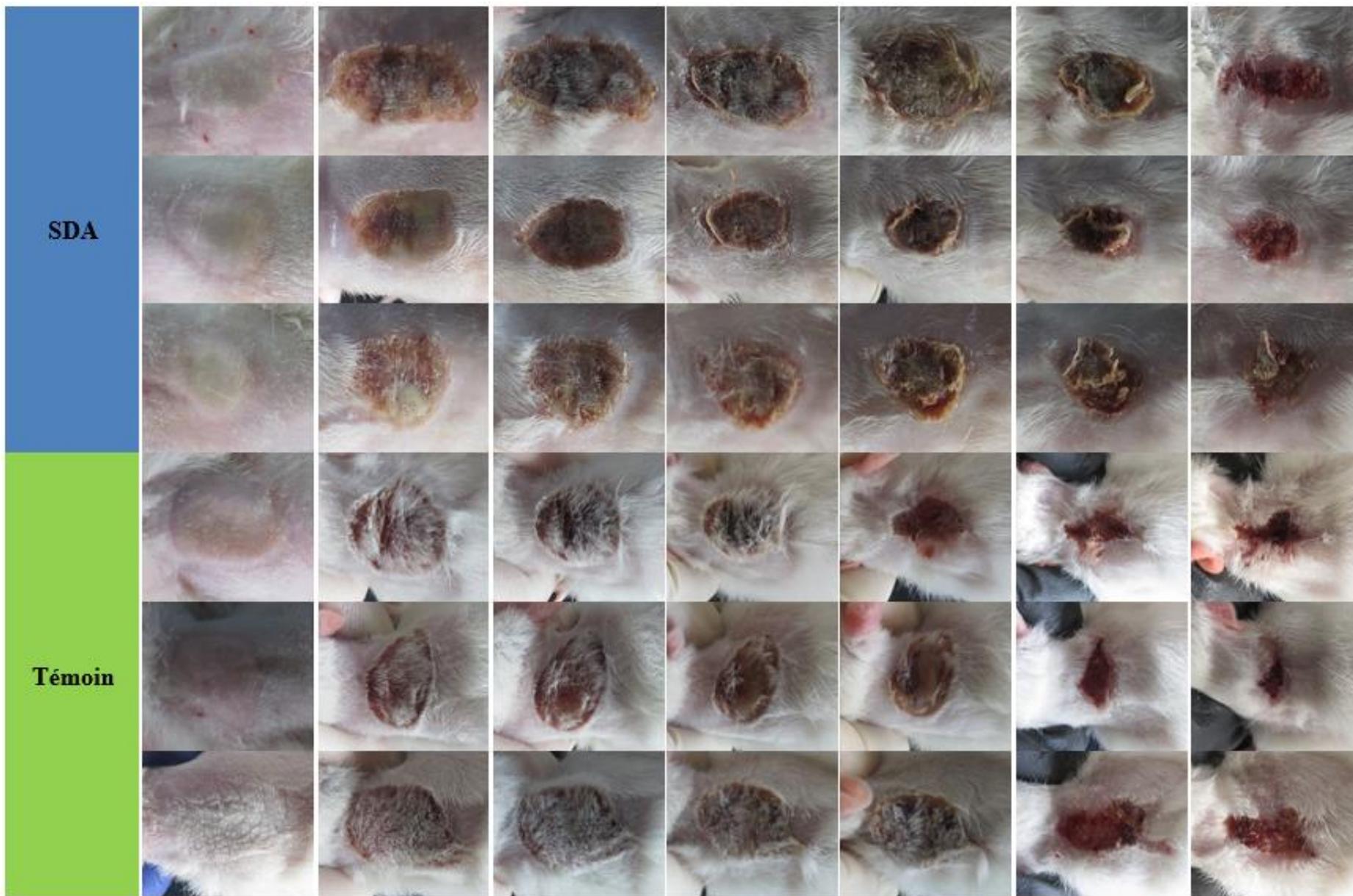
Selon le groupe d'animaux traité, le traitement a permis d'obtenir une guérison plus ou moins complète des plaies. Le nombre d'animaux ayant une cicatrisation complète des plaies au 18^{ème} jour après induction de la brûlure dans chaque groupe d'animaux est représenté dans le **Tableau 16**. La cicatrisation au 18^{ème} jour de l'induction de la brûlure était incomplète chez tous les animaux des groupes témoin, SDA et TVH, soit un pourcentage de guérison de 0%. Les pommades EEPH et EAPH ont provoqué au 18^{ème} la guérison complète respective de deux rats et un seul rat, soit un pourcentage de cicatrisation complète de 33,33% avec la pommade EEPH et de 16,66 % avec la pommade EAPH. L'application topique de la pommade EACH a induit la guérison complète de quatre rats alors que celle de EECH a induit la guérison complète et trois rats, soit un pourcentage de guérison respective de 66,66% et de 50%.

Tableau 16: Effectif des animaux totalement cicatrisés au 18^{ème} jour de traitement

	SDA	TVH	Témoin	EACH	EECH	EAPH	EEPH
Effectif	0	0	0	4	3	1	2
% de guérison	0	0	0	66,66	50	16,66	33,33







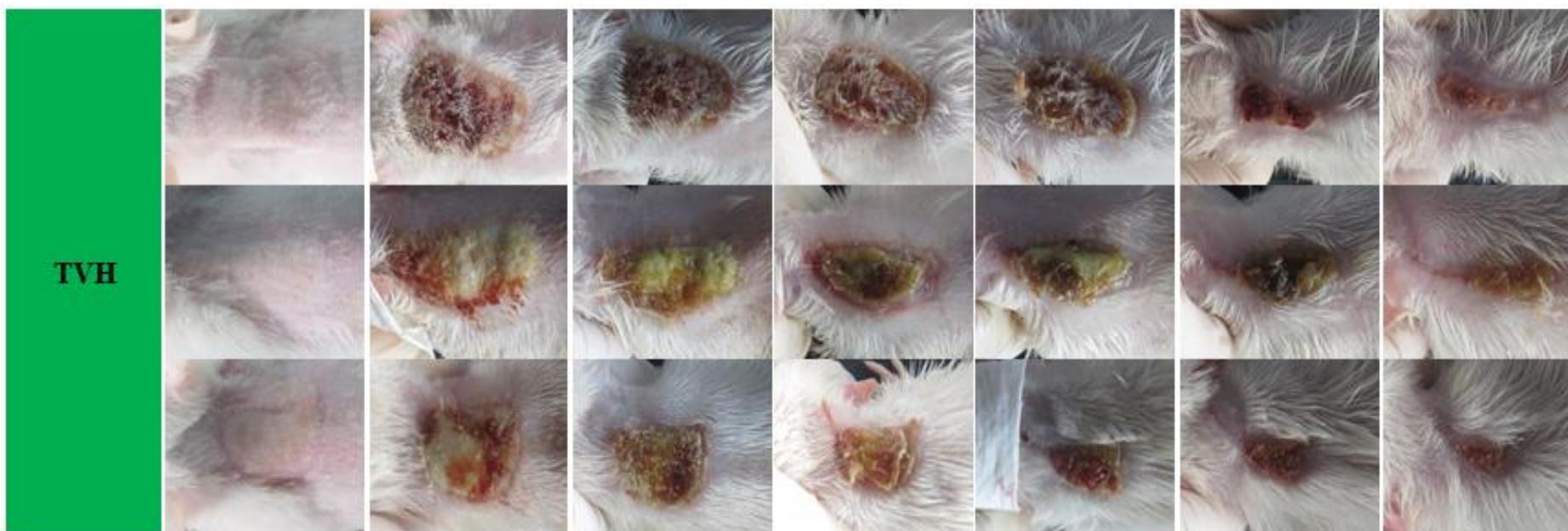


Figure 18: la chronologie de la cicatrisation des plaies de brûlure dans les groupes d'animaux traités aux différentes pommades à base des extraits des plantes étudiées.

3.2. Résultats de l'évaluation du processus cicatriciel des plaies

Les paramètres morphologiques de la surface des plaies ont été utilisés pour évaluer l'effet cicatrisant des extraits des deux plantes étudiées. Au cours de la période de la cicatrisation de 18 jours et selon un intervalle de temps précis (trois jours), les plaies ont été régulièrement mesurées par traçage sur des transparents. Les images obtenues ont été analysées par un logiciel (Image J) pour calculer les surfaces et les taux de rétractions des plaies. Les résultats de l'évaluation du processus cicatriciel, exprimé en surface et en taux de rétraction de plaie de brûlure chez les animaux non traités et traités par les différentes pommades, sont rapportés dans la **Figure 19** et les deux **Tableaux 17** et **18**.

La contraction de la plaie est un mécanisme de réduction de la surface par un mouvement centripète des berges de la blessure. Pendant la phase proliférative du processus cicatriciel et lorsque les bourgeons couvrent la surface de la plaie, les fibroblastes apparaissent en grande quantité dans ce tissu, dont une partie se différencie en myofibroblastes, des myofibrilles capables de se contracter et tirer les bords de la plaie de façon centripète pour la fermer (Misery, 2011).

A travers les données obtenues dans la figure 19 et les deux tableaux 17 et 18, on constate une réduction des surfaces moyennes et une augmentation des taux de rétractions des plaies chez tous les groupes d'animaux mais en chronologie variable en fonction de chaque type de traitement.

À J₀, les valeurs de la surface moyenne et du taux de rétraction chez l'ensemble des groupes d'animaux ne montrent aucune différence significative ($p < 0,05$) témoignant ainsi de la standardisation de notre modèle expérimental de l'induction de la brûlure cutanée chez le rat.

À J₃, les plaies traitées aux pommades à base des extraits de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH) montrent significativement une diminution de la surface et une augmentation du taux de rétraction par rapport au 1er jour ($P < 0,05$), contrairement aux autres groupes (témoin, TVH et SDA).

Toute au long de la période d'expérimentation, les résultats montrent qu'une modification significative s'installent entre les valeurs notées pour les plaies traitées aux pommades à base des extraits de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH) comparées à celles des groupes témoin, TVH et SDA et l'écart entre ces valeurs augmente de plus en plus tout au long de la période d'expérimentation.

À J18, les résultats révèlent clairement la différence entre les valeurs de la surface moyenne et du taux de rétraction moyen des plaies des groupes d'animaux traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées par rapport aux autres groupes (témoin, TVH et SDA).

Tableau 17: Variation de la surface moyenne (cm²) des plaies des rats non traitées (témoin) et celle traitées aux différentes pommades à base de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH), au TVH et au SDA.

	J0	J3	J6	J9	J12	J15	J18
Témoin	3,16 ± 0,04	3,00 ± 0,04	2,68 ± 0,05	2,53 ± 0,09	2,05 ± 0,09	1,39 ± 0,09	1,13 ± 0,04
TVH	3,18 ± 0,04	3,07 ± 0,03	2,73 ± 0,06	2,15 ± 0,08	1,75 ± 0,07	1,21 ± 0,07	0,79 ± 0,08
SDA	3,18 ± 0,03	3,11 ± 0,03	2,65 ± 0,05	2,17 ± 0,07	1,92 ± 0,07	1,50 ± 0,05	1,09 ± 0,07
EAPH	3,22 ± 0,02	2,76 ± 0,04	2,32 ± 0,05	1,77 ± 0,06	1,29 ± 0,08	0,77 ± 0,07	0,35 ± 0,08
EEPH	3,17 ± 0,03	2,71 ± 0,03	2,20 ± 0,05	1,72 ± 0,06	1,13 ± 0,06	0,59 ± 0,06	0,25 ± 0,02
EACH	3,15 ± 0,03	2,67 ± 0,03	2,17 ± 0,06	1,66 ± 0,05	0,92 ± 0,07	0,44 ± 0,06	0,08 ± 0,03
EECH	3,14 ± 0,03	2,86 ± 0,03	2,34 ± 0,06	1,87 ± 0,04	1,12 ± 0,06	0,52 ± 0,03	0,18 ± 0,02

(Moy ± ET ; n = 6 ; P < 0,05)

Tableau 18: Evolution du taux de rétraction (%) des plaies des rats non traités (témoin) et celle traités aux différentes pommades à base de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH), au TVH et au SDA.

	J0	J3	J6	J9	J12	J15	J18
Témoin	0,00 ± 0,00	5,19 ± 1,44	15,16 ± 2,17	20,04 ± 2,23	35,02 ± 3,04	56,14 ± 2,96	64,24 ± 1,37
TVH	0,00 ± 0,00	3,54 ± 1,31	14,27 ± 1,70	32,31 ± 2,88	45,02 ± 1,71	61,92 ± 1,77	75,26 ± 2,43
SDA	0,00 ± 0,00	2,16 ± 0,45	16,80 ± 1,22	31,76 ± 2,18	39,67 ± 1,86	52,98 ± 1,61	65,66 ± 2,14
EAPH	0,00 ± 0,00	14,05 ± 1,69	27,92 ± 1,71	44,89 ± 1,76	59,78 ± 2,70	76,11 ± 2,27	88,97 ± 2,53
EEPH	0,00 ± 0,00	14,48 ± 1,39	30,70 ± 1,78	45,74 ± 1,69	64,39 ± 1,77	81,43 ± 2,03	92,11 ± 0,75
EACH	0,00 ± 0,00	15,15 ± 0,89	31,06 ± 1,70	47,17 ± 1,83	70,89 ± 2,21	85,92 ± 1,82	97,58 ± 0,80
EECH	0,00 ± 0,00	9,04 ± 1,15	25,48 ± 1,87	40,50 ± 1,31	64,41 ± 2,20	83,38 ± 0,87	94,31 ± 0,64

(Moy ± ET ; n = 6 ; P < 0,05)

La figure 19 représente graphiquement l'évolution du taux de rétraction des plaies de brûlure dans les différents groupes d'animaux testés. Généralement, l'ensemble des groupes montrent une augmentation progressive du taux de rétraction des plaies tout au long de la période d'expérimentation de 18 jours. Cependant, l'évolution du processus cicatriciel des plaies observés dans les groupes traités aux pommades à base des extraits de *Cynara humilis* (EACH et EECH) et de *Pinus halepensis* (EAPH et EEPH), indique clairement que la contraction (%) des plaies est significativement ($p < 0,05$) potentialisée avec ces traitements et qu'aucune différence significative n'a été observée entre leurs résultats.

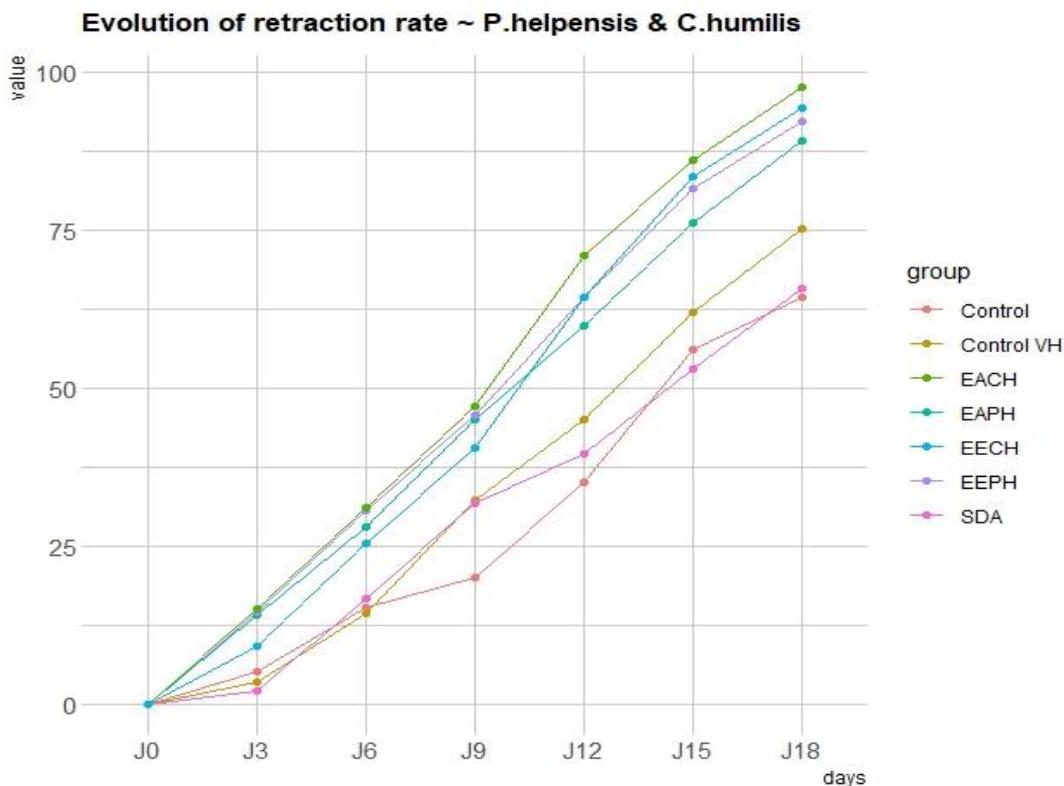


Figure 19: Évolution du taux de rétraction des plaies non traitées et traitées par les différentes pommades.

En effet, l'activité cicatrisante la plus élevée a été observée dans les plaies traitées par la pommade à base de l'extrait aqueux de *Cynara humilis* suivie par l'extrait éthanolique de la même plante. Chez le groupe EACH, il existe la formation dès le 3^{ème} jour d'une pente très importante qui justifie l'accélération du processus cicatriciel. Ce dernier est accéléré tout au long de l'expérimentation. Pour le groupe traité par l'EECH, l'évolution du processus cicatriciel a été moins remarquable au 3^{ème} jour comparé aux autres groupes traités aux pommades à base

des extraits des plantes étudiées. À partir du 9^{ème} jour de l'expérimentation, la rétraction des plaies dans ce groupe s'accélère pour gagner au 18^{ème} jour le taux de rétraction le plus important après EACH. La surface moyenne des plaies traitées par EACH et EECH à J₀ respectivement de $3,15 \pm 0,03$ et de $3,14 \pm 0,03$ cm² passent à $0,08 \pm 0,03$ et à $0,18 \pm 0,02$ cm² au 18^{ème} jour, soit une contraction respective de $97,58 \pm 0,80$ % et de $94,31 \pm 0,64$ %.

Pour les traitements à base de *Pinus halepensis*, les premiers effets cicatrisants ont été également notés au 3^{ème} jour avec la formation pour les deux extraits d'une pente très importante comparable à celle de EACH. À J₃, la surface moyenne pour EEPH est de $2,71 \pm 0,03$ cm² qui correspond à un taux de rétraction de $14,48 \pm 1,39$ % et pour EAPH est de $2,67 \pm 0,03$ cm² ce qui correspond à un taux de rétraction de $14,05 \pm 1,69$ %. Au-delà de ses valeurs le taux de rétraction des plaies de brûlure continue à augmenter progressivement jusqu'au 18^{ème} jour avec un pourcentage de $92,11 \pm 0,75$ % qui correspond à une surface moyenne de $0,25 \pm 0,02$ cm² chez le groupe EEPH et un pourcentage de $88,97$ % qui correspond à une surface moyenne de $0,35 \pm 0,08$ cm² chez le groupe EAPH.

Le potentiel cicatrisant de ces deux plantes peut être associé à la présence de plusieurs bioactifs responsable des activités biologiques jouant un rôle protecteur dans le processus cicatriciel. Plusieurs études ont démontré le pouvoir antioxydant, antiinflammatoire et antibactérien de l'espèce *Pinus halepensis* (Rohdewald, 2002 ; Guri et al., 2006 ; Vuorela et al., 2005 ; Dhibi et al., 2012 ; Salim et al., 2019 ; Kaouachi et Derouiche, 2018 ; Abdul-Hafeez et al., 2014 ; Zerroug et al., 2021 ; Bouzenna et al., 2021 ; Dakhlaoui et al., 2021 ; Hmamouchi et al., 2013 ; Mitić et al., 2019 ; Sadou et al., 2015 ; Fekih et al., 2014 ; Rimawi et al., 2018 ; Mohareb et al., 2017 ; Feng et al., 2010). Ainsi, dans le genre *Cynara*, plusieurs scientifiques ont révélés des effets oxydatives, antiinflammatoire et antibactérienne associées aux espèces *Cynara scolymus* et *Cynara cardunculus* (Falleh et al., 2008 ; Zellagui et al., 2012 ; Alghazeer et al. 2012 ; Srinivasan et al., 2001 ; Vamanu et al., 2011 ; Scavo et al. 2019 ; Emanuel et al. 2011 ; Kollia et al., 2017 ; Shallan et al., 2020).

Chez le groupe de rat qui a reçu le traitement de référence (SDA) et chez les rats non traités (témoin), les résultats ne montrent aucune différence significative ($P < 0,05$) dans l'évolution du processus cicatriciel des deux groupes. Entre J₀ et J₃, l'effet cicatrisant n'est pas visible et les surfaces des plaies moyennes ne présentent aucune diminution significative ($P < 0,05$). À partir du 6^{ème} jour de l'expérimentation on remarque pour les deux groupes une diminution significative de la surface moyenne des plaies par rapport au 1er jour ($P < 0,05$). Les valeurs de la surface notées pour le groupe SDA et témoin à J₀ respectivement de

3,18±0,03cm² et de 3,16 ± 0,04 cm² passent à 1,09 ± 0,07 cm² et à 1,13 ± 0,04 cm² au 18^{ème} jour, soit une contraction respective de 65,66 ± 2,14 % et de 64,24 ± 1,37%. Ces deux groupes expriment les taux de rétraction les plus faibles de l'expérimentation.

Ces résultats sont en corrélation avec les résultats de l'évaluation macroscopique qui montrent le retardement de la contraction et la présence de signes d'infection (ulcération et exsudation) au niveau des plaies de la plupart des rats. L'emploi de la sulfadiazine d'argent comme traitement standard dans cette expérimentation n'a pas produit les meilleurs résultats en termes de taux de rétraction, au contraire, il a abouti aux pires résultats. Plusieurs études ont également rapporté le retardement de la contracture des plaies et la résistance comme effet défavorable de la sulfadiazine d'argent (Muller et al., 2003 ; Atiyeh et al., 2007)

Concernant les rats qui ont reçu un traitement par le véhicule TVH, les surfaces des plaies non pas présentées également une diminution significative ($P < 0,05$) par rapport à J₀ qu'à partir du 6^{ème} jour. Cependant, chez ce groupe, l'évolution du processus cicatriciel est plus importante comparé aux groupes témoin et SDA. La surface moyenne des plaies traitées avec le véhicule de 3,18 ± 0,04 cm² à J₀ passe à 0,79 ± 0,08 cm² au 18^{ème} jour, soit une contraction de 75,26 ± 2,43 %. Notre pommade TVH contient environ 50 % de la vaseline. Celle-ci est capable d'inhiber l'évaporation d'eau de la plaie en période précoce du processus de cicatrisation (Pu et al. 1999). Ainsi, la régénération des tissus endommagés et la réparation de la peau nécessite la formation d'un environnement physiologique humide dans la plaie. Toutefois le traitement par la vaseline peut évoquer l'altération et la macération de tissus (Xu et Xiao, 2003).

3.3. Résultats de l'évaluation histopathologique

L'évaluation histopathologique des biopsies des plaies a été réalisée au 18^{ème} jour après l'induction de la brûlure sur la base d'un système de notation (ou scoring) en étudiant le degré de la réponse inflammatoire, de la formation du tissu de granulation, de l'angiogenèse, de l'épithélialisation et de dépôt de collagène et des fibres élastiques en utilisant différent types de coloration histologique. Les **figures 20, 21, 22, 23, 24** et **25** représentent les résultats du système de notation étudié pour chaque paramètre à part pour tous les groupes d'animaux testés alors que les **Figures 26, 27** et **28** montrent les différentes micrographies prises des coupes histologiques des plaies de brûlure des groupes d'animaux étudiés après la coloration à l'hémalun-éosine, au trichrome vert de Masson et à l'orcéine.

L'inflammation est un processus généralement bénéfique qui a principalement le but d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Cette inflammation de courte

durée, appelée « inflammation aigue » a le but de retrouver l'intégrité physiologique de l'organisme. Cependant, l'inflammation peut aussi être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène et de sa persistance dans le siège de la plaie (Blander et al., 2017). Dans ce cas, l'inflammation devient chronique, ce qui peut générer une plaie chronique (Bollen et al., 2017). La phase inflammatoire d'une plaie cutanée est marquée par l'oedème et la rougeur au niveau de ses berges, ainsi que l'exsudat au niveau de sa surface.

Les résultats de l'analyse du système de notation pour la réponse inflammatoire indiquent qu'au dix-huitième jour de l'induction de la brûlure, le nombre de cellules inflammatoires était significativement ($P < 0,05$) réduite dans les plaies des groupes traités aux pommades à base des extraits de plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH). Cependant, l'infiltration des cellules inflammatoire dans les plaies des groupes de rats témoins, témoins véhicule (TVH) et standard (SDA) était très importante jusqu'au dernier jour de l'expérimentation témoignant ainsi d'une inflammation chronique (**Figure 20**). Ces résultats peuvent être expliqué par un effet anti-inflammatoire des pommades à base des extraits des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*.

Les résultats du système de notation sont en accord avec les résultats de l'évaluation macroscopique des plaies tout au long de la période d'expérimentation. En effet, cette évaluation a montré moins de signes inflammatoires avec une durée réduite de la phase inflammatoire dans les plaies traitées aux pommades à base des extraits des plantes (EACH, EECH, EAPH et EEPH). Contrairement aux autres groupes (témoin, TVH et SDA), la phase inflammatoire a persisté jusqu'à la fin de l'expérimentation chez la majorité des rats et les plaies présentaient des signes d'inflammation plus remarquable avec un aspect des plaies ulcéreux de couleur jaunâtre parfois, rougeâtre, légèrement gonflées sur les berges et avec un exsudat au niveau de leur surfaces.

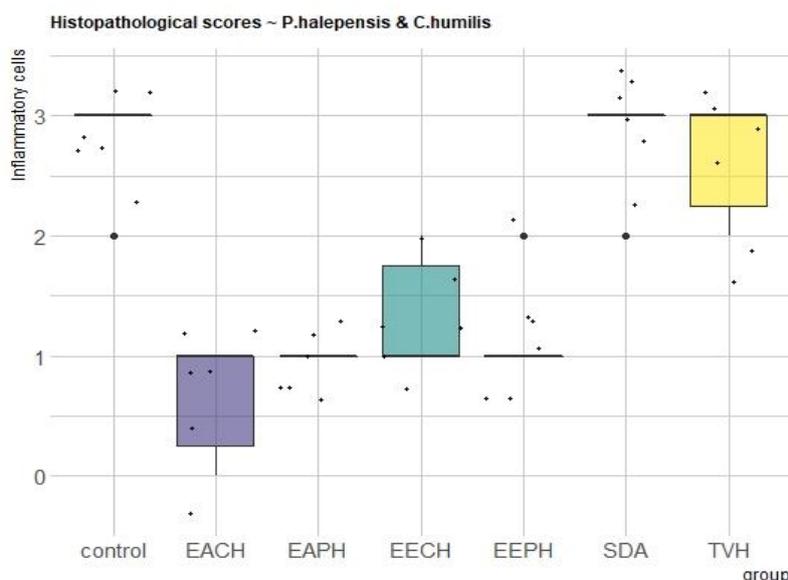


Figure 20: Le score histopathologique de la réaction inflammatoire.

Quand la plaie est parfaitement nettoyée, la phase proliférative prend le relais. Cette phase est caractérisée par l'apparition d'un tissu de granulation et se termine par la formation d'une membrane épithéliale de couleur rose à la surface de la plaie. Le tissu de granulation apparaît vers le quatrième jour et dure jusqu'au 21^{ème} jour (Martin, 1997). Ce tissu est formé à partir des cellules saines des berges de la lésion vasculaire et se montrent sous forme de bourgeonnements. Il est composé de nouveaux vaisseaux sanguins, de collagène et de nombreux types cellulaires, particulièrement les fibroblastes, les myofibroblastes et les macrophages (Diane, 2012).

Lors de l'évaluation macroscopique des plaies chez tous les groupes d'animaux on a surveillé au début de l'expérimentation l'apparition du tissu de granulation au niveau de la surface des plaies et à la fin de l'expérimentation l'apparition de la membrane épithéliale qui recouvre la plaie. Vingt-quatre heures après l'induction de la brûlure, la surface des plaies traitées aux différentes pommades à base des extraits des plantes étudiées sont tous recouverts d'une croûte dure et épaisse, contrairement aux plaies des autres groupes (témoin, TVH et SDA) qui ont montrés un aspect humide. Au 18^{ème} jour de l'induction de la brûlure, la majorité des plaies traitées aux pommades à base des extraits des plantes étudiées sont complètement fermées et leur surface est recouverte d'une membrane épithéliale de couleur rose, alors qu'aucune plaie n'a complètement cicatrisé chez les autres groupes d'animaux (témoin, TVH

et SDA). On peut déduire que l'application des pommades à base des extraits des plantes étudiées accélère l'apparition du tissu de granulation et la fermeture des plaies.

Les résultats du système de notation pour l'élaboration du tissu de granulation (**Figure 21**) indiquent que la distribution du tissu de granulation au 18^{ème} jour de l'induction de la brûlure était modérée dans les plaies des groupes traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées. Cependant, elle est plus importante ($p < 0,05$) dans les plaies du groupe non traité (témoin) et traité au véhicule (TVH) et au référence (SDA). Ces résultats peuvent être expliqués d'une part par l'importance de la réaction inflammatoire qui devienne chronique au 18^{ème} jour chez les groupes de rats témoins et des rats traités au véhicule et au SDA. D'autre part, par l'apparition du tissu de granulation tardivement chez ces groupes contrairement aux groupes traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées dont la plupart des plaies étaient complètement cicatrisées et débarrassées de leur croûte, ce qui témoigne qu'elles débutent la dernière phase de la cicatrisation, le remodelage, au cours de laquelle les granulations cessent de croître.

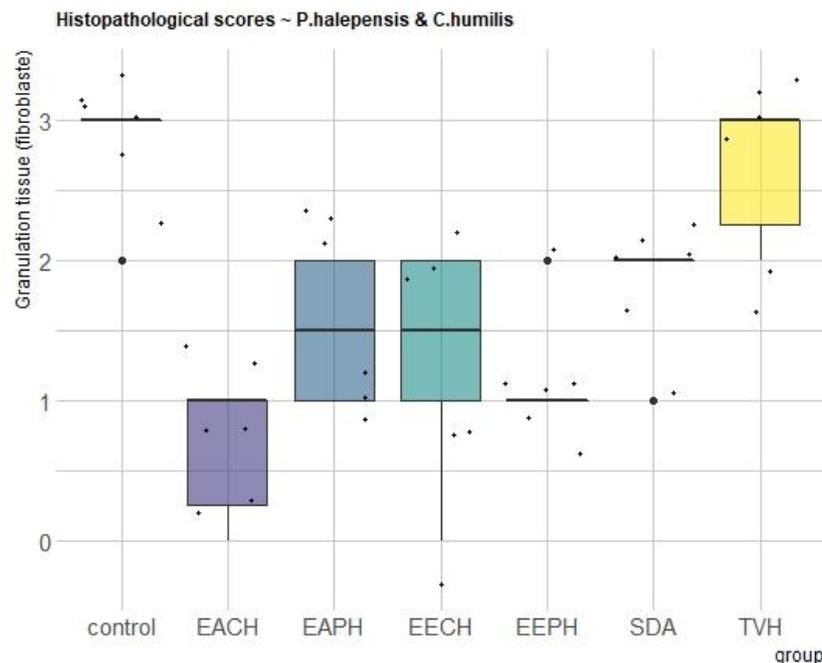


Figure 21: Le score histopathologique pour le tissu de granulation.

À partir du cinquième jour et parallèlement à la prolifération cellulaire, l'angiogenèse se produit au site de la plaie pour apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à la réparation de la lésion (Bargagna-Mohan, 2005 ; Molan, 2006). Elle régresse lorsque les besoins en

oxygène sont moins intenses et particulièrement lorsque la synthèse de collagène et de la matrice extra-cellulaire diminue (Stashak, 1984).

D'après les résultats du système de notation pour le processus d'angiogenèse (**Figure 22**) on constate que les plaies des groupes d'animaux traitées au standard (SDA) et aux pommades à base des extraits des plantes étudiées ont révélé une angiogenèse modérée ($p < 0.05$) par rapport aux plaies des groupe témoin et témoin véhicule. Ces résultats peuvent être expliqués par un effet anti-angiogéniques de ces traitements.

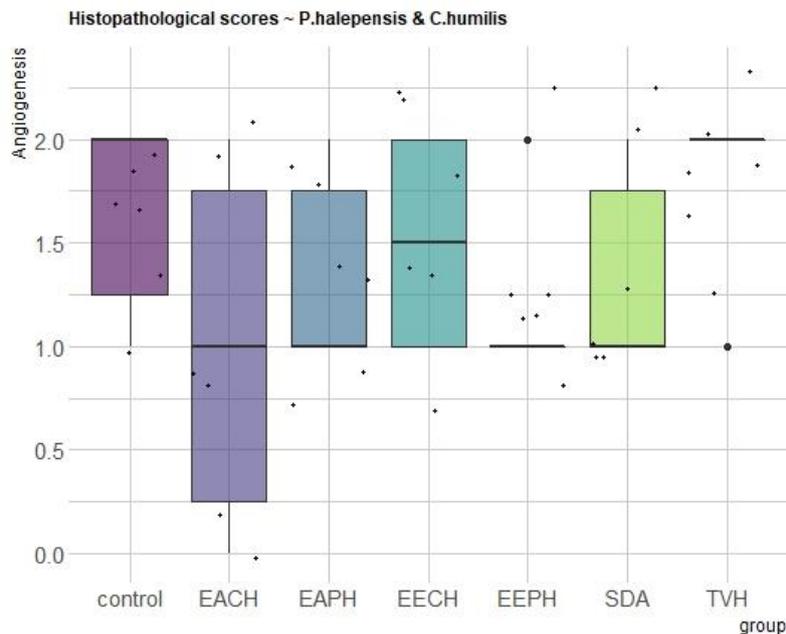


Figure 22: Le score histopathologique pour l'angiogenèse.

Au cours de la phase proliférative de la cicatrisation cutanée, deux phénomènes indépendants et distincts se produisent, la contraction de la plaie et l'épithélialisation. L'activité contractile des fibroblastes est responsable de la contraction de la plaie alors que l'épithélialisation fait intervenir la migration et la prolifération des kératinocytes. La réépithélialisation permet le revêtement final de la plaie par un épithélium stratifié et kératinisé, constitué à partir des cellules de l'épiderme dérivant des berges du foyer cicatriciel ou des follicules pileux (Allas, 1997 ; Dereure, 2001 ; Maurin, 2005). C'est au cours de ce phénomène qu'on observe la chute de la croûte couvrant la blessure et le début de formation du tissu épidermique.

Au cours de l'évaluation macroscopique des animaux on a noté le nombre des plaies totalement cicatrisées pour chaque groupe d'animaux. Ces plaies se sont débarrassées

précocement de leur croûte en laissant place à un nouveau tissu épithélial de couleur rose au niveau de la surface. Les résultats de cette évaluation macroscopique indiquent que les plaies des groupes traités aux pommades à base des extraits de *Cynara humilis* (EACH et EECH) montrent une cicatrisation complète chez la majorité des rats alors que dans les plaies des groupes traités aux extraits de *Pinus halepensis* (EAPH et EEPH) la cicatrisation est également importante et complète chez quelques animaux de ces groupes. Pour les autres groupes (témoin, TVH et SDA) d'animaux, les plaies gardent toujours des vestiges de croûte à la surface, et montrent toujours un aspect humide parfois saignant.

Les résultats observés lors de cette évaluation macroscopique des plaies sont en accord avec les données du système de notation histologique (**Figure 23**) qui montrent que toutes les plaies des groupes traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées avaient le taux de réépithélialisation le plus élevé, sans différence significative intra-groupes ($p > 0,05$). Les groupes témoin et témoin véhicule montrent un score de réépithélialisation faible sans aussi de différence significative intra-groupe ($p > 0,05$) alors que le groupe standard (SDA) montre le score le plus bas du taux de réépithélialisation. Les effets défavorables de la sulfadiazine d'argent qui sont nettement mis en évidence dans notre étude comprennent le retardement de l'épithélialisation et une cicatrisation incomplète des plaies sont également rapportés dans le travail de Muller (Muller et al., 2003).

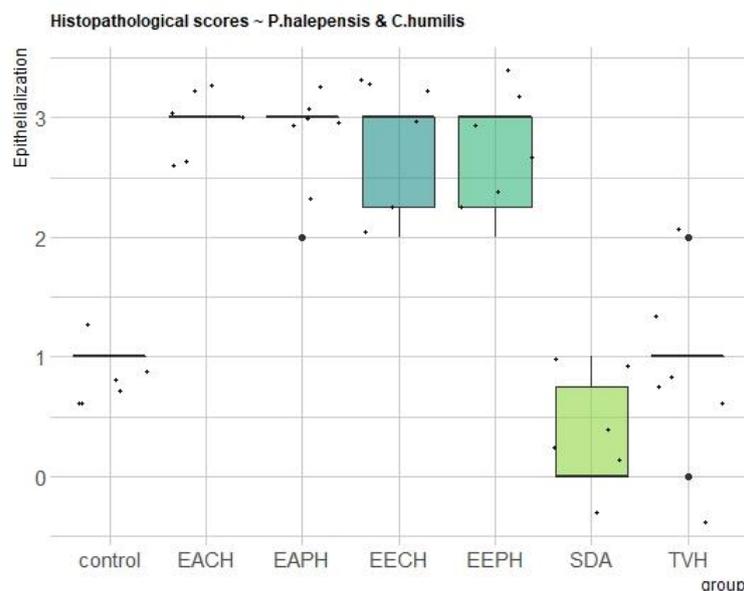


Figure 23: Le score histopathologique pour le taux de réépithélialisation.

Vers le 5^{ème} jour du processus cicatriciel, les fibroblastes commencent à produire des grandes quantités de collagène, d'élastine et autres éléments de la matrice cellulaire du derme. Le collagène est la protéine majeure de cette matrice extracellulaire et responsable de la résistance du tissu cicatriciel (Iocono et al., 1998), alors que les fibres élastique confèrent souplesse et élasticité à la peau. Au niveau des cicatrices cutanées, la quantité de fibres élastiques est réduite (Olivry et al., 1993).

L'analyse du système de notation pour le dépôt des fibres de collagène (**Figure 24**) est significativement ($p < 0,05$) plus élevée dans les plaies des groupes d'animaux traités par les pommades à base des extraits des plantes étudiées. Le score le plus élevé a été obtenu chez le groupe EEPH suivi par les deux groupes EECH et EAPH. Les plaies traitées à la pommade à base de EACH montrent un dépôt de collagène modéré mais significativement ($p < 0,05$) plus important que celui des groupes témoin, témoin véhicule et standard. Aucune différence significative n'a été observé dans les scores de dépôt de collagène des plaies des groupes d'animaux témoin, témoin véhicule (TVH) et référence (SDA) qui montrent les scores les plus bas.

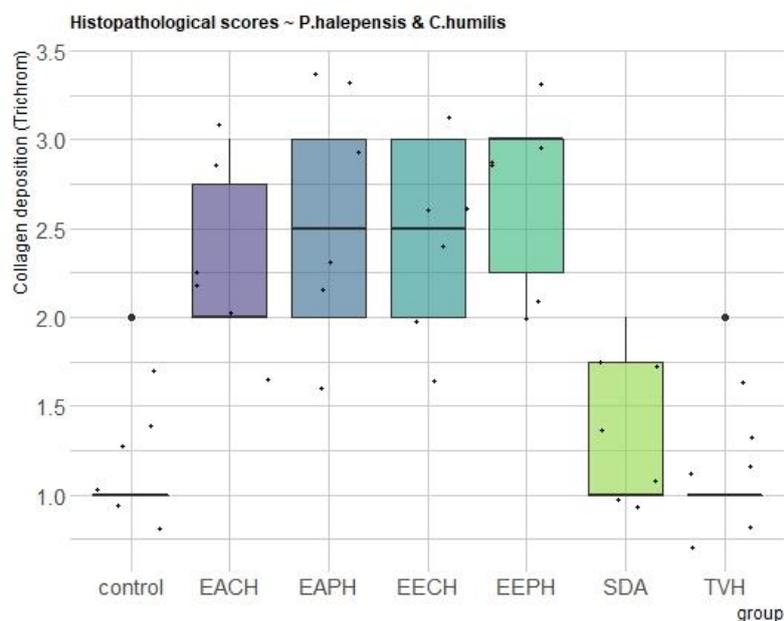


Figure 24: Le score histopathologique pour le dépôt des fibres de collagène.

Le dépôt des fibres élastiques dans le tissu cicatriciel a été significativement plus élevé au 18^{ème} jour de l'induction de la brûlure dans les plaies des groupes d'animaux qui ont reçu les traitements à base des plantes étudiées avec une faible différence significative ($p < 0,05$). Le

score le plus élevé a été observé dans les plaies traitées par les extraits aqueux des deux plantes étudiées suivies par les extraits éthanoliques. Pour les plaies des rats non traitées (témoin) et des rats traitées au véhicule (TVH) et à la référence (SDA), le système de notation a montré une faible présence de fibre élastique dans le tissu cicatriciel avec une faible différence significative ($p < 0,05$) entre les scores (**Figure 25**).

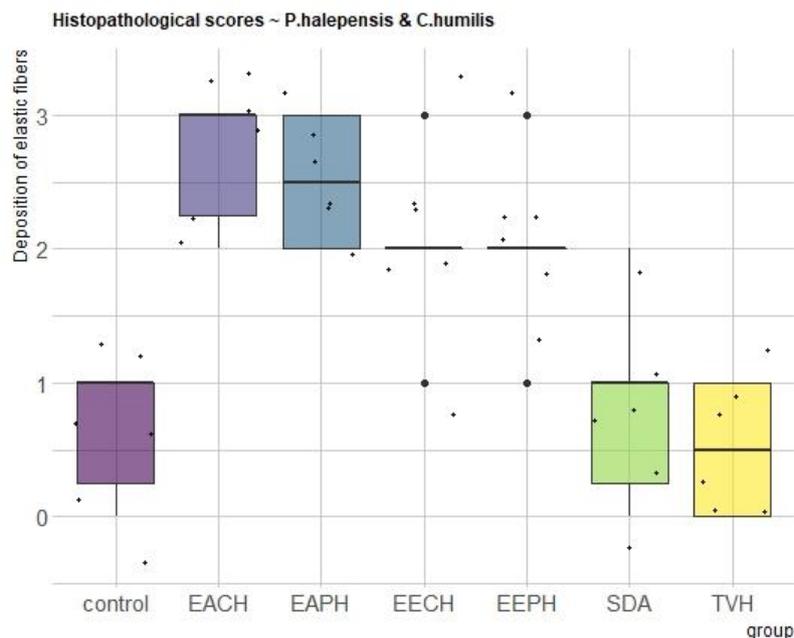


Figure 25: Le score histopathologique pour le dépôt des fibres élastiques.

Les micrographies obtenues après l'analyse histologique des coupes colorées aux différentes colorations sont illustrées dans les **Figures 26, 27** et **28**. Ces figures montrent généralement la présence de deux grandes parties, l'épiderme, avec une couche de kératine au niveau apical et le derme.

Au 18^{ème} jour de l'expérimentation, l'analyse histologique des coupes cutanées colorées à l'hémalun-éosine (**Figure 26**) a révélé que les plaies de brûlures traitées aux pommades à base des extraits des plantes étudiées présentaient des caractéristiques tissulaires régulières avec une épithélialisation complète et mature, une diminution des cellules inflammatoires, une angiogenèse modeste, le développement des différentes annexes cutanées (les glandes sébacées et les follicules pileux) et un collagène dermique intacts. La guérison chez ces derniers groupes était remarquable avec une bonne organisation du tissu de granulation, une production d'une quantité modeste de matrice extracellulaire et une absence de débris tissulaires nécrosés. Les

fibroblastes sont orientés parallèlement à la surface épithéliale, avec une matrice de collagène éosinophile et l'épiderme montrait des strates bien organisées sans formation de croûte.

Les groupes témoin, témoin véhicule (TVH) et standard (SDA) présentaient un tableau histopathologique presque identique qui montre une perte complète de l'épithélium avec un derme ulcéré contenant d'importantes infiltrations de cellules inflammatoires polymorphes mélangés aux débris tissulaires nécrotiques avec congestion et œdème. La réépithélialisation chez la plupart des animaux était absente ou incomplète présentant des signes de formation de croûtes. On note également la formation d'un tissu de granulation immature, une angiogenèse modérée et l'absence dans le derme des follicules pileux et des glandes sébacées (**Figure 26**).

L'analyse histologique du dépôt et de l'organisation des fibres de collagène dans les coupes colorées au Trichrome Vert de Masson chez les groupes d'animaux traités aux différentes pommades à base des extraits des plantes étudiées a montré une haute densité en collagène avec une meilleure organisation des fibres témoignant ainsi d'une meilleure cicatrisation des plaies. Chez les groupes contrôle, contrôle véhicule (TVH) et standard (SDA), on note une faible densité de fibres de collagène avec une mauvaise organisation, une persistance d'une importante ulcération épidermique et d'un infiltrat inflammatoire polymorphe du derme avec un œdème indiquant une cicatrisation incomplète (**Figure 27**).

Le dépôt de fibres élastiques a été analysé après coloration des coupes histologiques à l'orcéine. Au microscope optique, les fibres élastiques forment des faisceaux ondulés, parfois anastomosés, de couleur brun rougeâtre sur fond beige. Les figures montrent l'abondance de fibres élastiques dans les coupes histologiques des groupes traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées, contrairement aux autres groupes (témoin, TVH et SDA) (**Figure 28**).

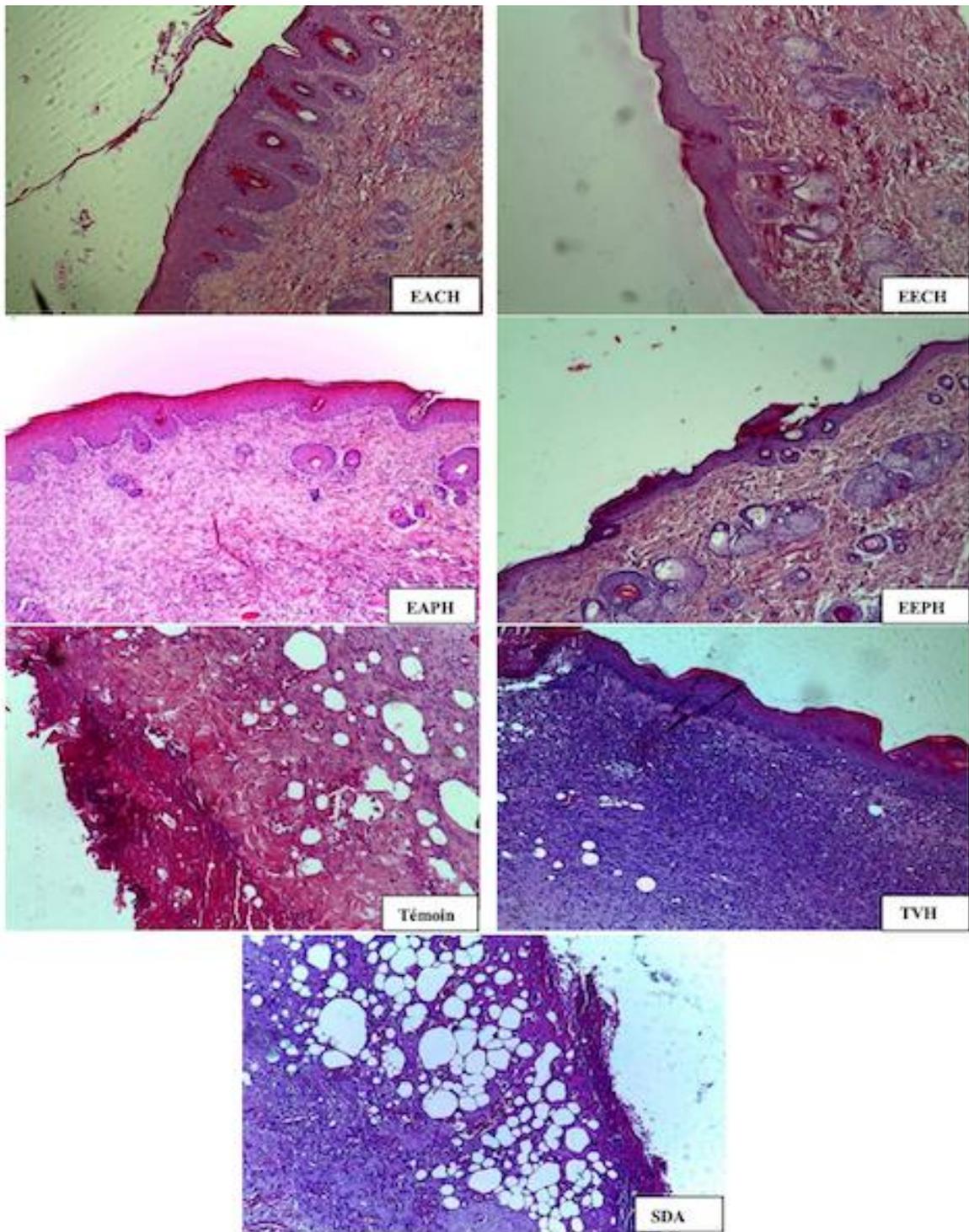


Figure 26: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées à l'hémalum-éosine au 18^{ème} jour de traitement.

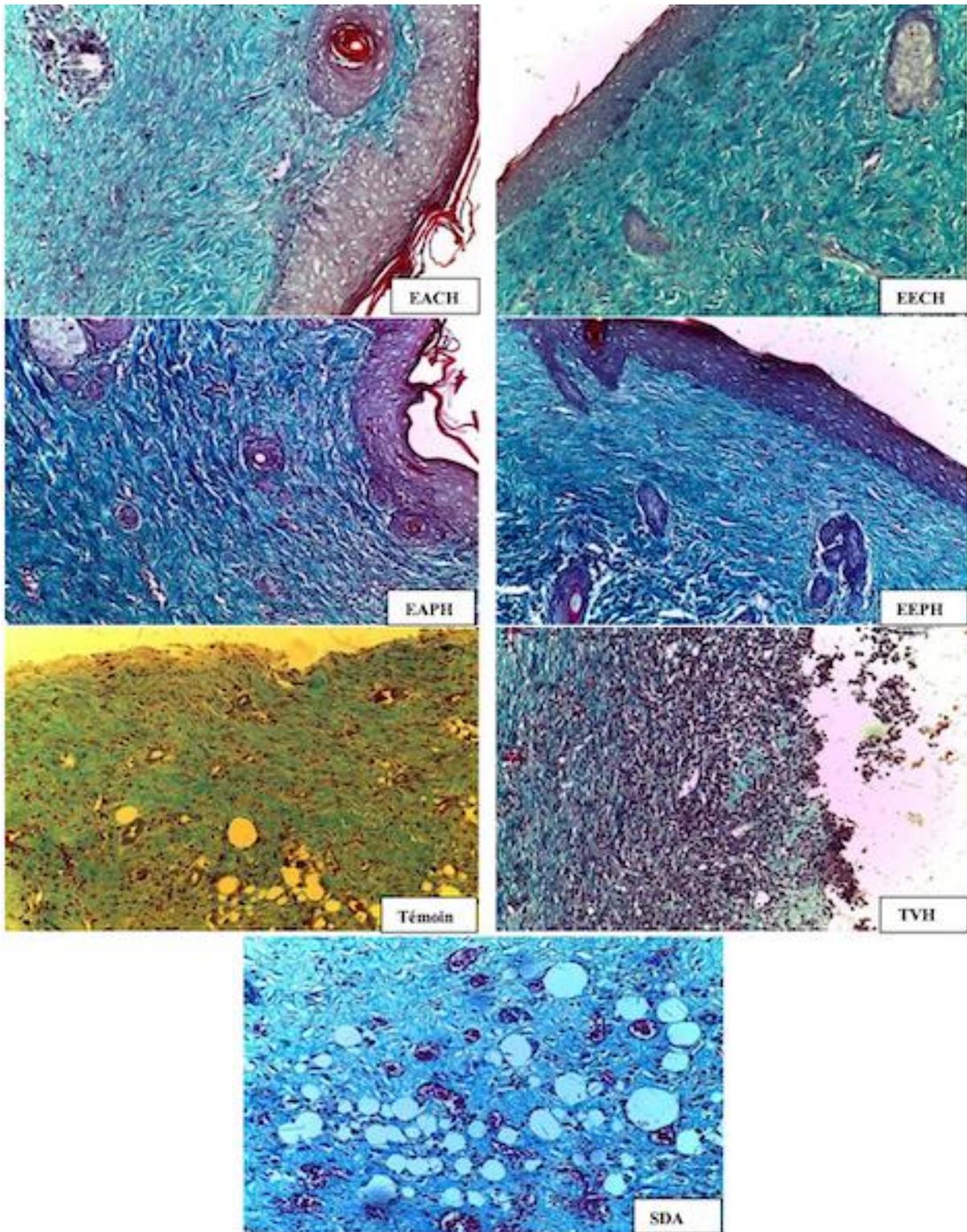


Figure 27: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées au Trichrome Vert de Masson au 18^{ème} jour de traitement.

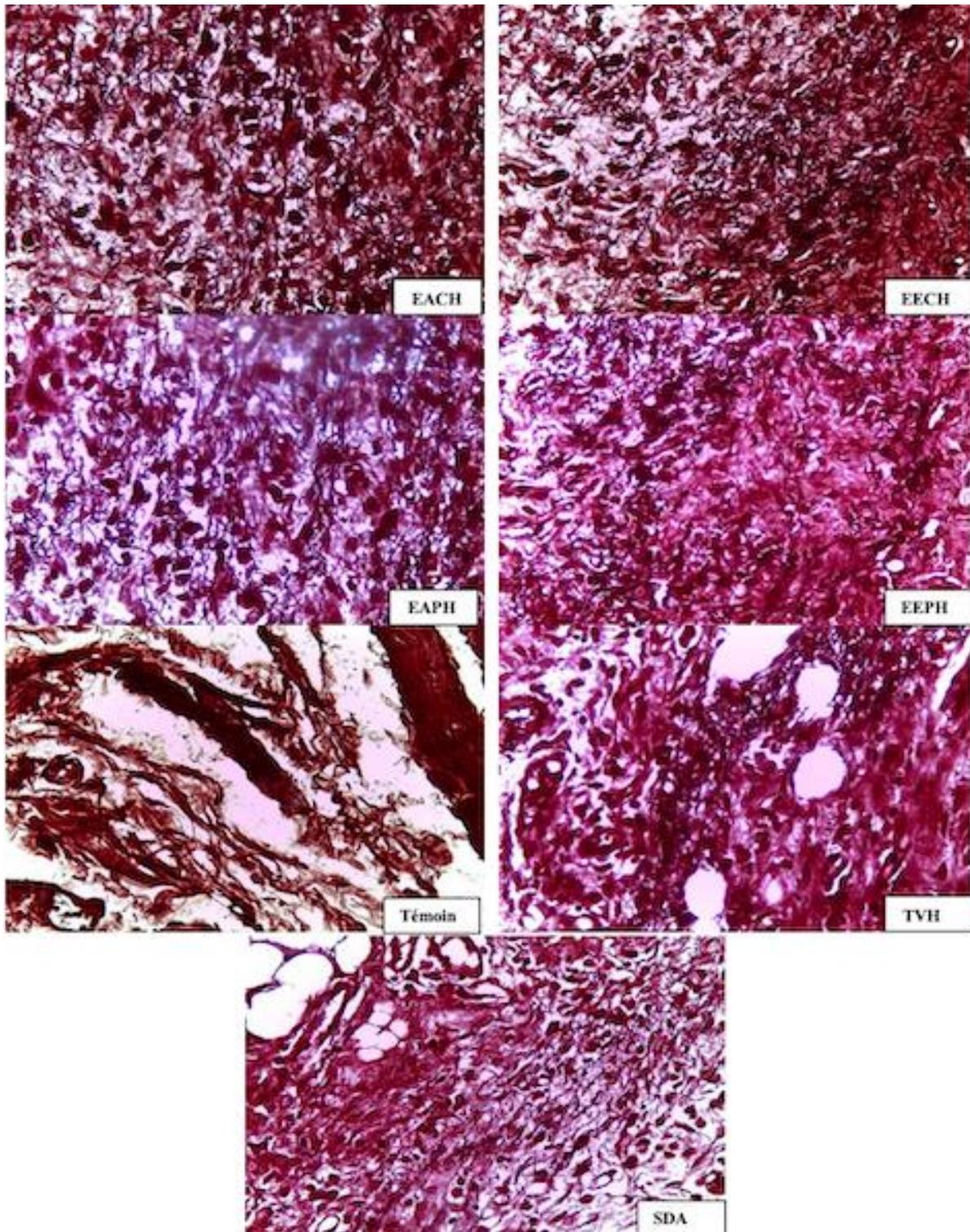


Figure 28: Evaluation histologique des coupes de plaies colorées à l'Orcéine au 18^{ème} jour de traitement.

En médecine traditionnelle, la poudre de l'écorce de *Pinus halepensis* et la poudre, le suc et le décocté des racines de *Cynara humils* sont utilisés dans la prise en charge des plaies de brûlure cutanées (Bellakhdar, 1997). Ce chapitre avait pour objectif de mettre en évidence l'activité cicatrisante des extraits aqueux et éthanoliques de ces deux plantes, dans un modèle de brûlures expérimentales de deuxième degré profond, chez le rat Wistar.

L'induction de la brûlure de deuxième degré profonde chez le rat, n'aboutit pas à une cicatrisation complète au bout de 18 jours d'évaluation. Des résultats similaires ont été remarqués dans le groupe de rats traité au véhicule seule, confirmant ainsi l'absence d'effet de ce véhicule sur la vitesse de cicatrisation.

La crème à la sulfadiazine d'argent (SDA) à 1% constitue la thérapeutique topique la plus utilisée contre les brûlures cutanées. Son action antimicrobienne constitue probablement le principal motif pour lequel son utilisation est si répandue (Vloemans et al., 2003). L'effet indésirable le plus remarqué de cet agent topique serait le retard de la cicatrisation des plaies. En effet, en comparant les effets cicatrisant de ce topique à celle de la tulle grasse vaseliné sur des plaies de brûlures, il a été démontré que la SDA retardait la cicatrisation de ces blessures (Atiyeh et al., 2007). D'autres effets indésirables ont été rapportés de la sulfadiazine d'argent, notamment la résistance au traitement, la leucopénie et la toxicité rénale, affirmant ainsi la contre-indication de son utilisation à long termes sur des plaies étendues (Atiyeh et al., 2007). En effet, au cours d'une application prolongée de la sulfadiazine d'argent, la guérison des plaies de brûlures d'épaisseur partielle est ralentie. Ce phénomène peut être expliqué par un retardement de la desquamation des tissus morts à cause de l'inhibition de la colonisation des micro-organismes.

L'utilisation de la sulfadiazine d'argent comme traitement standard dans notre étude n'a pas produit les meilleurs résultats en termes de contraction, de réépithélialisation, de production de collagène ou de fibres élastiques, cela confirme les effets défavorables de ce topique mis en évidence dans les travaux antérieurs et incite les scientifiques à la recherche d'autres topiques plus efficaces et avec moins d'effets indésirables.

La cicatrisation engage plusieurs processus physiologiques comme les mécanismes inflammatoire et hémostatique, les processus de prolifération et de migration cellulaire, le processus d'angiogenèse et de synthèse de protéines contractiles, la reconstitution tissulaire ou la réépithélialisation, la contraction et enfin le remodelage de la plaie (Monaco and Lawrence, 2003). Ces mécanismes seraient facilités par les différentes propriétés antioxydantes,

antimicrobienne, anti-inflammatoire ou angiogénique des bioactifs présents dans les extraits des plantes étudiées. En effet, les brûlures sont principalement vulnérables aux complications (Dat et al., 2012 ; Jeschke et al., 2020). L'infection des plaies de brûlures est l'exemple le plus probable de ces complications qui perturbent le processus de guérison. Les agents antimicrobiens jouent un rôle très important dans l'évolution du processus cicatriciel, ils créent une barrière contre les attaques microbiennes et protègent la zone blessée de plusieurs infections. D'autre part, le risque de retard de la cicatrisation est accru lorsque le processus inflammatoire est sévère et prolongé. Une action anti-inflammatoire des topiques cicatrisants semble nécessaire pour raccourcir la période de guérison et réduire au minimum la douleur et les cicatrices (Clark, 1991). L'effet anti-inflammatoire précoce des pommades à base des extraits des plantes étudiées sera probablement à l'origine du raccourcissement effectif du temps de ré-épithélialisation des plaies (Clark, 1991). De la même manière, une production des espèces réactives d'oxygène supérieure aux capacités antioxydantes des systèmes biologiques conduit à un stress oxydant qui peut être impliqué dans le retardement de la cicatrisation des plaies (Choubey and Panchanathan, 2016). L'utilisation de drogues d'origine chimiques de synthèse à effet anti-inflammatoires, antioxydantes ou antibactériens est toujours accompagnée par des effets indésirables, tandis que l'emploi de bioactifs phytochimiques s'avère utile et sans effets indésirables (Kafeshani, 2015).

Un cicatrisant améliore la cicatrisation d'une blessure en agissant sur un ou plusieurs processus de la cicatrisation. Il peut agir comme hémostatique et diminuer le temps de saignement ou accélérer la formation des caillots (Demidova-Rice et al., 2013). Il peut avoir un effet anti-inflammatoire ou antiseptique en assurant un nettoyage de la plaie et gardant une humidité indispensable à la survie des cellules. Il peut améliorer la phase proliférative en accélérant l'apparition des tissus de granulation (Pawar and Toppo, 2012). Il peut stimuler la production des fibres élastique ou de collagène, comme il peut accélérer les phénomènes de réépithélialisation ou de remodelage. Plusieurs médicaments pharmaceutiques issue des extraits des plantes étudiées, destinés au traitement des plaies et des cicatrices sont disponibles sur le marché. Le Cicaplast®, une crème cicatrisante qui accélère la réparation cutanée grâce au Madecassoside, un composé bioactif extrait de *Centella asiatica* et ses agents antibactérienne et anti-inflammatoire. Le madecassoside stimule la synthèse des fibres de collagène du tissu conjonctif et empêchent leur dégranulation par les enzymes (Maquart, 1990). Le Madécassol® est un autre produit habituellement employé pour le traitement des brûlures. Les principaux composants de l'extrait de *Centella asiatica* (Asiaticoside, l'acide madécassique et asiatique)

stimulent la maturation des cicatrices en augmentant la production de collagène de type I et de myofibroblastes, en diminuant la réaction inflammatoire et en éliminant la formation des radicaux libres (Maquart, 1990). Ils empêchent la formation de cicatrices anormales et chéloïdes, raccourcissent remarquablement le temps de cicatrisation et sont efficaces sur la sclérodémie systémique (Shetty et al., 2008).

Plusieurs travaux ont révélé l'implication des bioactifs de nature phyto-chimiques dans les mécanismes impliqués dans le processus cicatriciel (Bahramsoltani et al., 2014). En effet, la fraction flavonoïdique des feuilles de *Tephrosia purpurea*, une plante appartenant à la famille des Fabaceae, accélère le processus cicatriciel des brûlures cutanées. Ce potentiel serait relié à l'augmentation simultanément de la contraction de la plaie et de sa résistance à la traction, de la production de fibroblastes et de fibres de collagène et de l'augmentation de la réponse angiogénique (Lodhi et al., 2010). Les tanins extraits des fruits immatures de *Terminalia chebula* après séchage, accélèrent la cicatrisation des blessures cutanées chez le rat, probablement grâce à leur puissante activité angiogénique et antibactérienne (Li K et al. (2011). Les terpénoïdes isolées après extraction à l'éthanol des parties aériennes de *Centella asiatica* favorisent la cicatrisation des brûlures grâce à une stimulation de la production du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui augmente l'angiogenèse lors de la réparation tissulaire des plaies (Kimura et al., 2008). Somboonwong et al (2012) ont étudié les différents extraits des parties aériennes de *Centella asiatica* en utilisant un modèle de brûlures chez le rat. Dans ce modèle, ils ont constaté une diminution du temps de cicatrisation, une augmentation de la kératinisation et de la réépithélialisation ce qui a favorisé la cicatrisation des plaies.

Les investigations phytochimique des extraits aqueux et éthanolique des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a fait ressortir la présence de groupes phytochimiques majeurs tels que les flavonoïdes, les tanins et les saponosides. Les coumarines ont été mis en évidence seulement chez *Cynara humilis* alors que les anthracénosides et les terpénoïdes ont été trouvés chez *Pinus halepensis*. La présence de ces bioactifs polyphénoliques dans les extraits testés pourrait expliquer le potentiel cicatrisant remarqué, à l'instar des effets cicatrisants des groupes polyphénoliques des plantes qu'on a citées. En effet l'activité cicatrisante des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis*, renfermant simultanément des flavonoïdes et des tanins, pourrait exercer une accélération de la ré-épithélialisation et de la kératinisation et une stimulation de la production des fibroblastes et/ou de collagène.

Malgré les utilisations traditionnelles au Maroc de ces plantes dans le traitement des brûlures cutanées, les données rapportées sur leur validation pharmacologique ne sont pas bien établies dans la littérature. Toutefois, plusieurs enquêtes ethnobotaniques et recherches scientifiques antérieures sur les extraits de *Pinus halepensis* et les espèces appartenant au genre de *Cynara* avaient mis en évidence des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, cicatrisantes des plaies de brûlures et dans le traitement des maladies dermatologiques. Ces différentes propriétés plaideraient en faveur du potentiel cicatrisant des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes testées.

Les propriétés bénéfiques des espèces de *Pinus* ont été étudiées dans plusieurs travaux expérimentaux. L'activité antioxydante (Guri et al., 2006 ; Vuorela et al., 2005), anti-inflammatoire (Rohdewald, 2002), immunomodulatrice (Li et al., 2007 ; Rohdewald, 2002) et antinéoplasique (Li K et al., 2007 ; Potta et al., 2005) ont été démontrées. Ainsi, l'activité liée aux effets sur l'activité de la cyclo-oxygénase (Potta et al., 2005) et la régulation des protéines liées au cancer (Vuorela et al., 2005) ont été établies.

L'étude de Ioannou et al., 2014 a également démontré les activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antivirales, analgésiques et cytotoxiques des huiles essentielles et des extraits d'écorce, d'aiguilles ou de cônes de plusieurs plantes appartenant au genre de *Pinus*. Ces différents extraits ont été utilisés dans diverses applications thérapeutiques (Süntar et al., 2012).

L'espèce *Pinus halepensis* (pin d'Alep) constitue le conifère le plus cultivé dans la région méditerranéenne. Plusieurs études ont révélé des propriétés thérapeutiques et protectrices de ces extraits dans le traitement des problèmes de la peau (Dhibi et al., 2012 ; Schiller, 2014). En effet, les extraits d'écorce de *Pinus halepensis* contiennent plusieurs bioactifs tels que les proanthocyanidines, les polyphénols, les flavonoïdes et les flavanols qui peuvent exercer des effets thérapeutiques contre l'inflammation, le stress oxydatif, la douleur et le cancer (Meimeti et al., 2018).

Dans le cadre de l'optimisation d'un traitement anti-inflammatoire pour la protection cutanée contre les rayons X au cours de la radiothérapie conventionnelle, une étude préclinique a été menée sur des souris femelles sans poils SKH-HR2 qui ont reçu des rayons X en orthovoltage à une dose équivalente à celle appliquée aux patientes humaines atteintes d'un cancer du sein. Les résultats de cette étude ont montré que la protection optimale de la peau contre les rayons X a été obtenue par l'application topique du gel contenant de l'extrait aqueux

de l'écorce de *Pinus halepensis*. Ce gel a montré un effet bénéfique sur l'inflammation chronique et la réaction inflammatoire granulomateuse et il a empêché l'apparition de l'œdème (Meimeti et al., 2018). Ce pouvoir anti-inflammatoire est probablement dû à la richesse de l'extrait de *Pinus halepensis* en antioxydants phénoliques, qui permettent la diminution du stress oxydatif et donc de l'inflammation (Dhibi et al., 2012).

Dans une autre étude similaire, l'activité anti-inflammatoire de patches composé de micro/nanofibreux d'alginate électrofilés et chargés avec l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* a été étudiée *in vivo* chez des souris femelles sans poils SKH-1 après l'induction d'une inflammation de la peau du haut du dos par une dose unique de rayons UV. L'application topique quotidiennement de ce pansement sur la zone enflammée a amélioré les dommages causés à la peau en apaisant de manière significative la zone enflammée, en réduisant la période de cicatrisation et en traitant l'hyperkératose. Cette efficacité anti-inflammatoire a été statistiquement significative par rapport aux témoins et l'augmentation de la dose de charge, a permis la réduction de l'étendue, de la densité et de la profondeur de l'inflammation dans la peau (Kotroni et al., 2019).

Dans une étude clinique sur des patients volontaires atteints d'un cancer de la peau autre que le mélanome et subissant une radiothérapie, le patch composé de micro/nanofibres de polymères électrofilées chargées de l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* a été testé cliniquement pour son efficacité à prévenir la radiodermite. Les résultats ont montré que contrairement au produit de référence, le patch a présenté une activité anti-inflammatoire significative et a restauré la majorité des paramètres cutanés à des niveaux normaux un mois après la fin de la radiothérapie (Kyritsi et al., 2021).

Selon d'autres études, l'extrait aqueux de l'écorce de *Pinus halepensis* est riche en bioactifs antioxydants (polyphénols) (Guri et al., 2006), notamment les acides phénoliques et les procyanidines (Zoumpliou et al., 2014), qui prévient et diminuent significativement les dommages provoqués par l'irradiation aux rayons X et le rayonnement UV de la peau (Dimaki et al., 2019 ; D'Orazio et al., 2013 ; Zoumpliou et al., 2014 ; Petri et al., 2012).

Des études expérimentales *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de Whittle et de l'activité cicatrisante sur des modèles expérimentaux d'incision linéaire et d'excision circulaire ont été réalisées en testant des pommades préparées à base des huiles essentielles extraites des cônes de plusieurs espèces de *Pinus*. Dans la même étude, l'analyse histopathologique de la peau cicatrisée et leur teneur en hydroxyproline ont été déterminé pour

estimer leur concentration en collagène. Les résultats indiquent que les pommades préparées à base des huiles essentielles de *Pinus pinea* et de *Pinus halepensis* présentent une activité cicatrisante remarquable et ont démontré les effets les plus élevés sur les deux modèles de l'activité cicatrisante. Les pommades à base de l'huile essentielle de ces deux plantes ont démontré également la meilleure résistance à la traction sur les plaies incisées avec les valeurs les plus élevées de 23,8 % et 38,9 %, respectivement au jour 10. Ainsi, dans le modèle des plaies par excision circulaire, elles se sont avérées avoir aussi un effet cicatrisant significatif avec des valeurs de contraction de 40,07% et 54,61%, respectivement (Süntar et al., 2012). Les teneurs en hydroxyproline étaient plus élevées dans les tissus traités aux pommades à base des huiles essentielles des deux plantes (Süntar et al., 2012). Les résultats de l'analyse histopathologique étaient également en accord avec les résultats des deux méthodes expérimentales d'excision et d'incision. Les phases de remodelage, en particulier la réépithélisation ont été observées chez les coupes histologiques des groupes traités aux pommades à base des HE de *Pinus halepensis*, *Pinus pinea* et *Pinus nigra*, contrairement aux autres espèces qui ont montré un processus de cicatrisation limité (Süntar et al., 2012). Les résultats de l'activité anti-inflammatoire ont indiqué que l'huile essentielle de *Pinus halepensis* était modérément active comparée à l'indométacine (Süntar et al., 2012).

L'acide hyaluronique, un des principaux composants de la matrice extracellulaire est largement distribué dans les tissus épithéliaux et conjonctifs. Ce glycosaminoglycane joue un rôle indispensable dans la cicatrisation des plaies puisqu'il participe significativement à la prolifération et à la migration des fibroblastes et des cellules endothéliales vers le site de la plaie (Stern, 2004 ; Abatangelo et al., 2020). Les bioactifs ayant une activité anti-hyaluronidase contribuent à la cicatrisation des plaies, d'où l'intérêt d'un criblage dans ce sens. Les résultats du criblage des huiles essentielles pour leur activité anti-hyaluronidase dans l'étude de Süntar et al., 2012 montrent que les huiles essentielles obtenues à partir des cônes de *Pinus pinea* et de *Pinus halepensis* possèdent une activité anti-hyaluronidase.

L'étude de Samir et Aicha, (2021) révèle que l'extrait aqueux de l'écorce des *Pinus halepensis* réduit le stress oxydatif et l'ulcère gastrique induits chez le rat. L'étude histopathologique de la muqueuse gastrique confirme ce pouvoir gastroprotecteur.

Kadri et al., 2014 ont évalué l'activité antiangiogénique de la fraction lipidique des graines de *Pinus halepensis* *in vitro* par l'organisation en tubes des cellules endothéliales et *in vivo* sur la membrane chorioallantoïque de l'embryon de poulet de race White Leghorn. Les résultats montrent que les lipides neutres, les glycolipides et les phospholipides des graines de

Pinus halepensis inhibent la croissance des vaisseaux sanguins sans concentration toxique ce qui peut être utiles pour prévenir les maladies liées à l'angiogenèse et lutter contre le cancer.

Selon notre recherche bibliographique, la seule étude préclinique réalisé à ce jour sur *Cynara humilis* est celle menée précédemment par notre équipe de recherche dans l'objectif de valider son utilisation traditionnelle (Salhi et al., 2019). Dans ce travail préliminaire, nous avons étudié l'effet de la poudre des racines sur des plaies de brûlures cutanées de 2^{ème} degré profonde en analysant le taux de rétraction des plaies et les paramètres histopathologiques. Les résultats indiquent un effet potentialisateur de la poudre fine des racines. Le taux de rétraction des plaies traitées avec cette poudre était de 23,82 % au 9^{ème} jour alors qu'il était de $18,65 \pm 1,22$ % et de $11,24 \pm 1,42$ %, respectivement, chez les rats traités avec la pommade SDA et la vaseline seule (groupe témoin). Au 18^{ème} jour, ce taux passe à $61,66 \pm 1,42$ % chez les rats traités avec la poudre des racines et à $53,57 \pm 2,83$ % et $43,34 \pm 1,27$ % respectivement chez les groupes traités au SDA et les animaux témoins. La contraction était remarquablement plus élevée chez les animaux traités à la poudre des racines de *Cynara humilis* ce qui suggère que cette poudre améliore considérablement la cicatrisation des plaies par rapport aux autres produits (SDA et Vaseline). Sur le plan histopathologique, la poudre fine des racines de *Cynara humilis* a montré les meilleurs scores comparés au témoin et au SDA. En effet, les résultats ont montré que le groupe des rats traités par cette poudre a développé une réaction inflammatoire inférieure à celle des animaux traités au SDA et des animaux témoins. Le dépôt de collagène a été significativement supérieur et la cinétique de réépithélialisation a été plus rapide chez le groupe traité à la poudre des racines de *Cynara humilis* par rapport aux autres groupes ce qui suggère que celle-ci a un effet positif majeur sur la régénération tissulaire (Salhi et al., 2019) et confirme ainsi les résultats obtenus en testant les deux extraits des racines de la même plante dans notre étude.

D'autres études sur les espèces appartenant au genre de *Cynara* ont démontré un pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire et antibactérienne important de ce genre ce qui peut être en accord avec les résultats obtenus dans notre étude. En effet, Ben Salem et al., (2017a) ont démontré un potentiel antioxydant et antiinflammatoire élevé des feuilles de *Cynara scolymus*. Les activités antioxydantes les plus fortes ont été obtenu par l'extrait éthanolique avec les méthodes de DDPH (94,23%), d'ABTS (538,75mmol), de FRAP (542,62 umol) et de blanchiment β -carotène (70,74 %). L'administration de cet extrait à la dose de 400 mg/kg/pc a montré une inhibition maximale de l'inflammation induite par la carragheénine pendant 3 et 5 heures par rapport au groupe de référence Indométacine.

Le pouvoir antioxydant et l'activité antibactérienne des extraits méthanolique des feuilles, des graines et des fleurs de *Cynara cardunculus* ont été étudié par [Falleh et al., \(2008\)](#). Le potentiel antioxydant évalué par le test de DPPH a montré une meilleure capacité antioxydante de l'extrait des graines (CI₅₀ = 23 µg/ml) suivi des feuilles (CI₅₀ = 53 µg/ml) et des fleurs (CI₅₀ = 118 µg/ml). Ces valeurs sont voisines de celles qu'on a trouvé pour les extraits éthanolique et aqueux des racines de *Cynara humilis*. Les résultats de l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique de feuilles de *Cynara cardunculus* ont montré une activité majeure contre les germes Gram (-) et Gram (+) principalement *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* et *Escherichia coli*. Le criblage des composés phénoliques des feuilles a montré que les acides syringiques et trans-cinnamiques étaient les composés majeures de cet extrait.

Dans l'étude de [Shallan et al en 2020](#), les extraits éthanoliques des bractées et des réceptacles de *Cynara cardunculus var. scolymus L.* ont été évalués pour leur profil phénolique et leur activité antimicrobienne, antioxydante et anticancéreuse. Les résultats de cette étude ont montré que les bractées et les réceptacles avaient une teneur suffisante en phénols et en flavonoïdes et possédaient des activités antimicrobiennes, antioxydantes et anticancéreuses qui pourraient constituer l'un des piliers des applications nutraceutiques et pharmaceutiques.

Selon notre étude bibliographique et nos résultats expérimentaux, l'écorce de *Pinus halepensis* et les racines de *Cynara humilis* se révélées avoir une meilleure activité sur la cicatrisation des plaies par rapport aux traitements de référence et aux groupes témoins. Le pouvoir antioxydant, antibactérien et anti-inflammatoire illustré dans la littérature et prouvé par notre étude expérimentale sera en faveur du mécanisme de la cicatrisation des plaies. La nature histologique des cicatrices que nous avons observée au microscope optique chez les différents groupes d'animaux traités confirme les constatations qu'on a fait au niveau de l'évaluation clinique, macroscopique et du taux de rétraction des plaies. Ces paramètres étudiés indiquent que l'effet cicatrisant des pommades à base des extraits des plantes étudiées été très remarquable. En effet, les résultats d'un dépôt important de fibres élastiques et de collagène, d'une réduction de la phase inflammatoire, d'une accélération du processus de contraction et de réépithelialisation et d'une production minimale d'angiogenèse ont été associés à un processus de cicatrisation efficace des plaies de brûlures en utilisant les pommades à 20% des extraits EACH, EECH, EAPH et EEPH. Ces extraits favorisent probablement un processus idéal de la cicatrisation des brûlures qui est fourni éventuellement par un mécanisme synergique et leur richesse en composés polyphénoliques (flavonoïde et tanins) peut être à l'origine de ce

potentiel cicatrisant remarqué. Cette étude fournit des preuves de l'utilisation folklorique des deux espèces dans le traitement des plaies de brûlure.

4. CONCLUSION

La présente étude avait l'objectif de valider sur le plan pharmacologique l'activité cicatrisante des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* en utilisant un modèle de brûlures expérimentales de second degré profond chez le rat Wistar. Les résultats obtenus à l'issue de cette étude montrent une nette potentialisation du processus cicatriciel à partir du troisième jour de l'expérimentation traduite par une augmentation de la vitesse de contraction des plaies chez les groupes d'animaux traités aux différents extraits des plantes étudiées comparés aux autres groupes (témoin, TVH et SDA) dont le processus cicatriciel est nettement ralenti. Cette action inductrice de la cicatrisation est nettement meilleure chez les animaux traités avec la pommade EACH suivie par la pommade EECH. Ces pommades appliquées sur les plaies ont favorisé au 18^{ème} jour une cicatrisation complète respectivement de 66,66% et de 50% des animaux traités. Dans des conditions similaires, les pommades EEPH et EAPH ont permis au 18^{ème} la cicatrisation complète respective de 33,33% et 16,66 %. Quant aux autres groupes (témoin, SDA et TVH), la cicatrisation des plaies au 18^{ème} jour était incomplète chez tous les animaux, soit un pourcentage de guérison de 0%.

Sur le plan histologique, l'administration par voie topique des pommades à base des extraits des plantes étudiées a provoqué une action protectrice et inductrice marquée durant les deux phases inflammatoire et proliférative du processus cicatriciel des plaies. En effet, les pommades ont diminués la phase inflammatoire, facilité la ré-épithélialisation et la stimulation de la synthèse de collagène et des fibres élastiques. Les coupes histologiques des plaies cicatrisées au 18^{ème} jour de l'expérimentation ont montré que la structure de la peau chez les animaux traités aux pommades à base des extraits des plantes étudiées était bien organisée. Cet effet cicatrisant pourrait être lié à la présence dans ces extraits de tanins, de flavonoïdes et/ou de terpénoïdes. La poursuite de cette étude devrait s'inscrire vers l'évaluation de l'effet cicatrisant des différents groupes phytochimiques de ces extraits.

Le potentiel cicatrisant des racines de *Cynara humilis* et l'écorce de *Pinus halepensis* sur les plaies de brûlures expérimentales, permet d'expliquer le bien-fondé de l'utilisation traditionnelle de ces deux plantes dans les soins des plaies de brûlure et ouvrent la voie à une meilleure valorisation de ces deux plantes.



CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES



Ces dernières décennies, l'intérêt pour les thérapies naturelles a beaucoup augmenté au niveau mondial. Ainsi, l'utilisation des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes s'est considérablement développée. À la base des traitements traditionnels, les plantes médicinales sont le premier recours auquel les populations les plus pauvres se dirigent pour soulager et guérir plusieurs maladies. La validation scientifique de l'utilisation traditionnelle et la recherche de nouvelles propriétés pharmacologiques ne fera que valoriser ces espèces végétales au profit de la population locale et mondiale. Dans cet objectif, nous souhaitons apporter notre modeste contribution.

Nous avons fixé deux objectifs essentiels à atteindre dans ce travail : 1. Enquêter sur les pratiques de la pharmacopée traditionnelle marocaine dans le traitement des plaies de brûlures et 2. Valider sur le plan toxicologique et pharmacologique l'utilisation traditionnelle de deux plantes les plus utilisées par la population enquêtée.

Les données ethnopharmacologiques recueillies sur les pratiques traditionnelles marocaines font ressortir que *Pinus halepensis* et *Cynara humilis* sont les deux espèces les plus utilisées pour traiter des plaies de brûlures. Sur la base de ces résultats, une étude phytochimique, l'innocuité toxicologique et les propriétés antioxydantes, antibactériennes et cicatrisantes des deux plantes ont été évaluées.

Les résultats de l'étude phytochimique des extraits aqueux et éthanoliques de *Cynara humilis* et de *Pinus halepensis* indiquent la richesse de ces deux espèces en flavonoïdes, tannins, saponines, coumarines et terpènes ce qui peut influencer significativement leur bioactivité.

L'étude toxicologique est une étape indispensable avant tout usage de substance à visée thérapeutiques. Les investigations toxicologiques ont permis de montrer l'innocuité des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes de toute toxicité systémique mesurable à la dose de 2g/kg par voie orale et à la dose de 5g/kg par voie cutanée.

L'étude des capacités antioxydantes des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Pinus halepensis* et des racines de *Cynara humilis* ont montré des pouvoirs remarquables à piéger les radicaux libres (DPPH et ABTS) et à réduire l'ion ferrique Fe^{3+} . Ces résultats sont en accord avec les données bibliographiques et folkloriques, et confirment que ces deux plantes constituent une source particulièrement riche en bioactifs qui peuvent être utilisés comme thérapie antioxydante adjuvante au traitement des brûlures cutanées.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des extraits aqueux et éthanoliques des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* a montré une action antibactérienne

relativement modérée contre les bactéries Gram - et Gram + avec des valeurs de CMI estimées entre 0,25 à 4 mg/ml. Les extraits éthanoliques des deux plantes étaient plus actifs que les extraits aqueux. Le pouvoir des extraits a été testé vis-à-vis les germes les plus rencontrés dans les infections nosocomiales chez les grands brûlés notamment le *Staphylococcus aureus* et le *Pseudomonas aeruginosa*. La capacité antibactérienne des extraits étudiés peut justifier l'utilisation traditionnelle des deux espèces de plantes dans le traitement traditionnel des brûlures cutanées par leur pouvoir protecteur des infections.

La validation pharmacologique *in vivo* des extraits aqueux et éthanoliques des deux plantes étudiées dans le traitement des plaies de brûlure en utilisant un modèle expérimental de brûlure cutanée de 2^{ème} degré profond chez le rat a montré des capacités de cicatrisation exceptionnelles. Ce pouvoir est évident dès le troisième jour du traitement est nettement meilleure en utilisant les pommades à base des extraits des racine de *Cynara humilis*. L'activité potentialisant du processus cicatriciel des différents extraits a été traduit par l'accélération de la vitesse de contraction des plaies, la ré-épithélialisation précoce, la diminution de la phase inflammatoire et la stimulation de la synthèse de collagène et des fibres élastiques avec un effet significative ($p < 0,05$) comparativement à la sulfadiazine d'argent, au traitement véhicule et aux plaies non traitées. Ce pouvoir cicatrisant serait relié à ces différents mécanismes du processus cicatriciel précité produite probablement de façon synergique et favorisé par une action antioxydante, antibactérienne ou anti-inflammatoire des bioactifs présentent dans les extraits.

Sur la base de ces résultats, les extraits éthanoliques et aqueux des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* démontrent une richesse en composés phénoliques, un pouvoir antioxydant et antibactérien important et un potentiel cicatrisant exceptionnel. Les résultats obtenus confirment les données bibliographiques et l'utilisation folklorique des deux espèces étudiées et suggère l'emploi de ces sources principalement riche en bioactifs dans l'élaboration de formulations traditionnelles pour le traitement des brûlures cutanées.

Nous souhaitons par cette étude avoir apporté notre modeste contribution à la valorisation de la médecine traditionnelle Marocaine et à la validation toxicologique et pharmacologique de l'utilisation des racines de *Cynara humilis* et de l'écorce de *Pinus halepensis* dans le traitement des brûlures cutanées.

La poursuite de ce travail devrait s'inscrire vers :

- Une évaluation de l'activité cicatrisante des différentes fractions phytochimiques de ces extraits après une extraction bio-guidée pour identifier éventuellement les composés responsables de l'activité cicatrisante cutanée.
- Approfondir des analyses phytochimiques des deux plantes étudiées.
- Explorer les autres facettes des propriétés biologiques de ces deux plantes médicinales.
- Approfondir les études toxicologiques par des tests de toxicité subchronique et chronique pour déterminer les effets indésirables à long terme.
- Evaluer l'activité antibactérienne en élargissant le panel des micro-organismes testés et en utilisant des bactéries multirésistantes.
- Evaluer le potentiel antioxydant *in vivo* sur un modèle expérimental animal.
- Faire des analyses immunohistochimiques pour confirmer et élucider les mécanismes d'action derrière cette activité cicatrisante.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- Abatangelo, G., Vindigni, V., Avruscio, G., Pandis, L., & Brun, P. (2020). Hyaluronic acid: redefining its role. *Cells*, 9(7), 1743.
- Abazari, M. et al. (2020) 'A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing', *International Journal of Lower Extremity Wounds*. doi: 10.1177/1534734620924857.
- Abbasi, A.M., Khan, M.A., Ahmad, M., Qureshi, R., Arshad, M., Jahan, S., Zafar, M., Sultana, S., 2010a. Ethnobotanical study of wound healing herbs among the tribal communities in Northern Himalaya ranges District Abbottabad, Pakistan. *Pakistan Journal of Botany* 42, 3747–3753.
- Abbasi, A.M., Khan, M.A., Ahmad, M., Zafar, M., Jahan, S., Sultana, S., 2010b. Ethnopharmacological application of medicinal plants to cure skin diseases and in folk cosmetics among the tribal communities of North-West Frontier Province, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology* 128, 322–335.
- Abdul-Hafeez, E. Y., Karamova, N. S., & Ilinskaya, O. N. (2014). Antioxidant activity and total phenolic compound content of certain medicinal plants. *Int. J. Biosci*, 5(9), 213–222.
- Abouri, M., El Mousadik, A., Msanda, F., Boubaker, H., Saadi, B., Cherifi, K., 2012. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in the Tata Province, Morocco. *International Journal Medicinal Plants Research* 1, 99–123.
- Abu-Al-Basal, M.A., 2010. Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology* 131, 443–450.
- Adetutu, A., Morgan, W.A., Corcoran, O., 2011. Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology* 137, 50–56.
- Affonso, R.C.L., Voytena, A.P.L., Fanan, S., Pitz, H., Coelho, D.S., Horstmann, A.L., Ribeiro-Do-Valle, R.M., 2016. Phytochemical composition, antioxidant activity, and the effect of the aqueous extract of coffee (*Coffea arabica* L.) bean residual press cake on the skin wound healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1923754>.
- Agyare, C., Koffuor, G. A., Boamah, V. E., Adu, F., Mensah, K. B., & Adu-Amoah, L. (2012). Antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Pterygota macrocarpa* and *Cola gigantea* (Sterculiaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Ahmed, H.M., 2016. Ethnopharmacobotanical study on the medicinal plants used by herbalists in Sulaymaniyah Province, Kurdistan, Iraq. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 12, 8.
- Ajibesin, K.K., 2012. Ethnobotanical survey of plants used for skin diseases and related ailments in Akwa Ibom State, Nigeria. *Ethnobotany Research and Applications*. 10. <https://doi.org/10.17348/era.10.0.463-522>.
- Akdime, H., Boukhira, S., El Mansouri, H.E.Y., Bousta, D., 2015. Ethnobotanical study and traditional knowledge of medicinal plants in Ain Leuh Region (Meddle-Atlas of Morocco). *American Journal of Advanced Drug Delivery* 3, 248–263.
- Akgun, S.G., Aydemir, S., Ozkan, N., Yuksel, M., Sardas, S., 2017. Evaluation of the wound healing potential of Aloe vera-based extract of *Nerium oleander*. *Northern clinics of Istanbul* 4, 205.
- Akhoondinasab, M.R., Khodarahmi, A., Akhoondinasab, M., Saberi, M., Iranpour, M., 2015. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment. *Burns* 41, 125–131.

- Akinmoladun A. C., Ibukun E. O., Afor E. et al., "Chemical constituents and antioxidant activity of *Alstonia boonei*," *African Journal of Biotechnology*, vol. 6, no. 10, pp. 1197–1201, 2007.
- Akther, M., Islam, E., Islam, M.T., Das, P.R., Haque, M., Jahan, R., Al-Nahain, A., Rahman, S., Rahmatullah, M., 2016. A preliminary study on significant antihyperglycemic activity as determined through oral glucose tolerance tests of three common plants belonging to the Brassicaceae family. *World J Pharm Pharmaceut Sci* 5, 159-172.
- Alghazeer, R., El - Saltani, H., Saleh, N. A., Al - Najjar, A., Naili, M. B., Hebail, F., El Deeb, H., 2012. Antioxidant and antimicrobial activities of *Cynara scolymus* L. Rhizomes. *Mod. Appl. Sci.* 6 (7), 54 – 63. <https://doi.org/10.5539/mas.v6n7p54>.
- Ali, Z. Y., Atia, H. A., & Ibrahim, N. H. (2010). Possible hepatoprotective potential of *Cynara scolymus*, *Cupressus sempervirens* and *Eugenia jambolana* against paracetamol-induced liver injury: in-vitro and in-vivo evidence. *Nat. Sci.* 10, 75-86.
- Ali-Shtayeh, M.S., Yaniv, Z., Mahajna, J., 2000. Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 73, 221–232.
- Allas, S. (1997). Effets et mécanismes d'actions d'extraits plaquettaires de porc sur la cicatrisation cutanée par première et seconde intention. Thèse d'obtention du grade de Philosophiae Doctor en sciences biomédicales, Montréal 1997, 141P.
- Alvarez-Suarez, J. M., Giampieri, F., Cordero, M., Gasparrini, M., Forbes-Hernández, T. Y., Mazzoni, L., ... & Battino, M. (2016). Activation of AMPK/Nrf2 signalling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and mitochondrial function promoting wound healing. *Journal of Functional Foods*, 25, 38-49.
- Amiri, M. S., Yazdi, M. E. T., & Rahnama, M. (2021). Medicinal plants and phytotherapy in Iran: Glorious history, current status and future prospects. *Plant Science Today*, 8(1), 95-111.
- Amirsadeghi, A. et al. (2020) 'Vascularization strategies for skin tissue engineering', *Biomaterials Science*, 8(15), pp. 4052–4073. doi: 10.1039/d0bm00266f.
- Amri, B., Martino, E., Vitulo, F., Corana, F., Kaâb, L.B.B., Rui, M., Collina, S., 2017. *Marrubium vulgare* L. leave extract: phytochemical composition, antioxidant and wound healing properties. *Molecules* 22, 1851.
- Annan, K., Houghton, P.J., 2008. Antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of aqueous extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., wound-healing plants of Ghana. *Journal of Ethnopharmacology* 119, 141–144.
- Antunes-Ricardo, M., Gutierrez-Urbe, J., & O Serna-Saldivar, S. (2015). Anti-inflammatory glycosylated flavonoids as therapeutic agents for treatment of diabetes-impaired wounds. *Current topics in medicinal chemistry*, 15(23), 2456-2463.
- Arda, O. and Göksügür, N. (2014) 'Basic histological structure and functions of facial skin', *Clinics in dermatology*, 32, pp. 3–13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.021.
- Asadi, S.Y., Parsaei, P., Karimi, M., Ezzati, S., Zamiri, A., Mohammadzadeh, F., Rafieian-Kopaei, M., 2013. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on healing process of surgical wounds in rat. *International Journal Surgery* 11, 332–337.
- Asadi, S.Y., Zamiri, A., Ezzati, S., Parsaei, P., Rafieian, M., Shirzad, H., 2011. Effect of alcoholic extract of green tea (*Camellia sinensis*) on the healing process in surgical and burn wounds in rats. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 18, 1–9.
- Asensio, D., Owen, S.M., Llusia, J., Penuelas, J., 2008. The distribution of volatile isoprenoids in the soil horizons around *Pinus halepensis* trees. *Soil Biology and Biochemistry* 40, 2937–2947.

- Ashkani-Esfahani, S., Imanieh, M.H., Khoshneviszadeh, M., Meshksar, A., Noorafshan, A., Geramizadeh, B., Tanideh, N., 2012. The healing effect of *Arnebia euchroma* in second degree burn wounds in rat as an animal model. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 14, 70.
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo S: Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007; 33: 139–148
- Azadi, M., Foruozaandeh, H., Karami, L., Khodayar, M.J., Nooshabadi, M.R., Kalantar, M., Pirouzi, A., 2015. Comparing the effect of visceral fat and barley seed ash (*Hordeum vulgare* L) with silversulfadiazine on burn wound healing in rats. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 10.
- Bachiri, L., Daoudi, A., Labazi, N., & Laila Nassiri, J. I. (2015). Étude floristique du val d'Ifrane « Bassin versant du Oued Tizguit ». *Journal of Animal & Plant Sciences*, 26(1), 3977-4006.
- Bagherniya, M., Darand, M., Askari, G., Guest, P. C., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The clinical use of curcumin for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review of clinical trials. *Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran*, 251-263.
- Bagré I, Bahi C, Ouattara K, Zirihi GN, Djaman AJ, Coulibaly A, N'guessan JD, (2011). Étude botanique et exploration de l'activité antifongique de *Morinda morindoides* (Baker) Milne-Redh. sur la croissance in vitro de *Cryptococcus neoformans*. *Phytothérapie* 9: 136–141
- 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. *Archives of Dermatological Research* 306, 601–617.
- Bakhtiyari, Z., 2009. Investigate the attitude of patients about the therapy herb in Isfahan quarterly. *Journal of Herbal Medicine* 1, 47–50.
- Bakhtiyari, Z., Radan, M.R., 2013. Pharmacological effects of medicinal plants on skin. *Dermatology and Cosmetic* 4, 98–106.
- Bammi, J., Douira, A., 2002. Les plantes médicinales dans la forêt de l'Achach (Plateau Central, Maroc).
- Bapat, U. C., & Mhapsekar, D. R. (2014). Study of antimicrobial activity and phytochemical evaluation of *Jatropha gossypifolia*, *Sapium sebiferum*, *Kirganelia reticulata*, *Phyllanthus fraternus* and *Pedilanthus tithymaloides*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(11), 4933.
- Bardaa, S., Chabchoub, N., Jridi, M., Moalla, D., Mseddi, M., Rebai, T., Sahnoun, Z., 2016. The effect of natural extracts on laser burn wound healing. *Journal of Surgical Research* 201, 464–472.
- Bargagna-Mohan, P., Baek, S. H., Lee, H., Kim, K., & Mohan, R. (2005). Use of PROTACS as molecular probes of angiogenesis. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(11), 2724-2727.
- Baroni, A. et al. (2012) 'Structure and function of the epidermis related to barrier properties', *Clinics in Dermatology*, 30(3), pp. 257–262. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.007.
- Barreto, R.S.S., Albuquerque-Júnior, R.L.C., Araújo, A.A.S., Almeida, J.R.G., Santos, M.R.V., Barreto, A.S., Desantana, J.M., Siqueira-Lima, P.S., Quintans, J.S.S. and Quintans-Júnior, L.J. (2014) A systematic review of the wound-healing effects of monoterpenes and iridoid derivatives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(1): 846-862.
- Barua, C.C., Talukdar, A., Begum, S.A., Pathak, D.C., Sarma, D.K., Borah, R.S., Gupta, A., 2012. In vivo wound-healing efficacy and antioxidant activity of *Achyranthes aspera* in ex-perimental burns. *Pharmaceutical Biology* 50, 892–899.

- Baytop, T., 1984. *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*. Publications of Istanbul University, Istanbul No: 3255.
- Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*.
- Bellakhdar, J., 1997. *La pharmacopée marocaine traditionnelle : Médecine Arabe Ancienne et Savoirs populaires*. Ibis Press, France.
- Ben Salem, M., Affes, H., Athmouni, K., Ksouda, K., Dhouibi, R., Sahnoun, Z., ... & Zeghal, K. M. (2017a). Chemicals compositions, antioxidant and anti-inflammatory activity of *Cynara scolymus* leaves extracts, and analysis of major bioactive polyphenols by HPLC. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2017.
- Ben Salem, M., Ben Abdallah Kolsi, R., Dhouibi, R., Ksouda, K., Charfi, S., Yaich, M., ... & Affes, H. (2017b). Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 1-19.
- Ben Salem, M., Ksouda, K., Dhouibi, R., Charfi, S., Turki, M., Hammami, S., ... & Affes, H. (2019). LC-MS/MS analysis and hepatoprotective activity of artichoke (*Cynara Scolymus* L.) leaves extract against high fat diet-induced obesity in rats. *BioMed research international*, 2019.
- Benabid, A., 2000. *Flore et écosystèmes du Maroc: Evaluation et préservation de la biodiversité*. Ibiss Press, Paris.
- Benabid, A., Fennane, M., 1994. *Connaissances sur la végétation du Maroc : Phytogéographie, phytosociologie et séries de végétation*. *Lazaroa* 14, 21.
- Benkhnigue, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., Rochdi, A., Douira, A., 2011. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Botanica Barcinonensia* 53, 191–216.
- Benlamdini, N., Elhafian, M., Rochdi, A., Zidane, L., 2014. Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale du Haute Moulouya, Maroc. *Journal of Applied Bioscience* 78, 6771–6787.
- Bensegni, A. (2007). *Les onguents traditionnels dans le traitement des plaies et des brûlures*. Thèse de doctorat d'état en sciences vétérinaires. Université Mentouri Constantine, 2007, 79p.
- Bergonzi, M. C., Bilia, A. R., Gallori, S., Guerrini, D., & Vincieri, F. F. (2001). Variability in the content of the constituents of *Hypericum perforatum* L. and some commercial extracts. *Drug development and industrial pharmacy*, 27(6), 491-497.
- Beroual, K., Agabou, A., Abdeldjelil, M.C., Boutaghane, N., Haouam, S., Hamdi-Pacha, Y., 2017. Evaluation of crude flaxseed (*Linum usitatissimum* L) oil in burn wound healing in New Zealand rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 14, 280–286.
- Bhat, J.A., Kumar, M., Bussmann, R.W., 2013. Ecological status and traditional knowledge of medicinal plants in Kedarnath Wildlife Sanctuary of Garhwal Himalaya, India. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 9, 1. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-9-1>.
- Blanco-Salas, J., Gutiérrez-García, L., Labrador-Moreno, J., & Ruiz-Téllez, T. (2019). Wild plants potentially used in human food in the Protected Area "Sierra Grande de Hornachos" of Extremadura (Spain). *Sustainability*, 11(2), 456.
- Blander, J.M., Longman, R.S., Iliev, I.D., Sonnenberg, G.F., Artis, D., 2017. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nature immunology* 18, 851.
- Bollen, J., Trick, L., Llewellyn, D., & Dickens, C. (2017). The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 94, 47-55.

- Botton, B., Breton, A., Fevra, M., Gauthier, S., Guy, Ph., Larpent, J. P., & Veau, P. (1990). Moisissures utiles et nuisibles. Importance industrielle, Masson, pp. 41–220.
- Bouayyadi, L., El Hafian, M., Zidane, L., 2015. Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale dans la région du Gharb, Maroc. *Journal of Applied Bioscience* 93, 8760–8769.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., Ruberto, G., 2013. Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology* 148, 395–402.
- Boulaacheb, N. (2009, March). La Résine de *Pinus halepensis* Mill. Usage Traditionnel par la Population de la Petite Kabylie (Algérie, Nord Afrique). In *International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants-SIPAM2009* 853 (pp. 435-438).
- Boulebdia, N., Belkheri, A., Belfadel, F.Z., Benseguni, A. et Bahri, L. (2009). Dermal wound healing effect of *Pistacia lentiscus* fruit's fatty oil, *Pharmacognosy Research* 1(2), 66-71.
- Bouloc, A. (2001) 'Les cellules dendritiques cutanées humaines'. Masson, Paris, pp. 465–474.
- Bouloumié, A., Lafontan, M. and Langin, D. (2006) 'Les cellules de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux humain: caractérisation et rôles', *Obésité*, 1(2–4), pp. 79–86. doi: 10.1007/s11690-006-0019-3.
- Bouyahya, A., Abrini, J., Et-Touys, A., Bakri, Y., Dakka, N., 2017. Indigenous knowledge of the use of medicinal plants in the North-West of Morocco and their biological activities. *European Journal Integrative Medicine* 13, 9–25.
- Bouyahya, A., Belmehdi, O., Abrini, J., Dakka, N., Bakri, Y., 2019. Chemical composition of *Mentha suaveolens* and *Pinus halepensis* essential oils and their antibacterial and antioxidant activities. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 12, 117.
- Bouzenna, H., Samout, N., Amani, E., Mbarki, S., Tlili, Z., Rjeibi, I., Elfeki, A., Talarmin, H., Hfaiedh, N., 2016. Protective effects of *Pinus halepensis* L. essential oil on aspirin-induced acute liver and kidney damage in female Wistar albino rats. *Journal of oleo science* 65, 701–712.
- Bouzenna, H., Samout, N., Fatma, G., Dhibi, S., & Saidi, I. (2021). Phytochemical, antioxidant and antibacterial activities of the aqueous and ethanol extracts of *Pinus halepensis*. *Discovery Phytomedicine*, 8(1), 24-28.
- Bowden M, Thomson P, Prasad J. Factors influencing return to employment after a burn injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989 ;70(10) :772.
- Boykin, J.V. JR. (1996). Hyperbaric Oxygen therapy : A physiological approach to selected problem wound healing, *Wounds*, vol. 8 (16) : 183-198.
- Branswyck J. (2009). Outil d'aide à la prescription des pansements modernes. 72P.
- Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: estimate, trends, and data sources. *J burn care and Rehabil.* 1996; 17:95-107.
- Briskin, D.P., 2000. Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant physiology.* 124, 507–514.
- Brown, D.J., Dattner, A.M., 1998. Phytotherapeutic approaches to common dermatologic conditions. *Archive of Dermatology* 134, 1401–1404.
- Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. Technique et documentation Lavoisier. 3 : 286-347.
- Bullitta, S., Piluzza, G., Viegi, L., 2007. Plant resources used for traditional ethnoveterinary phytotherapy in Sardinia. *Genetic Resources and Crop Evolution* 54, 1447–1464.
- Burd. A, Lam. S. *Prise en Charge des cicatrices de brûlures chez l'enfant.* 44, Paris : *Journal des plaies et cicatrises*, 2004, Vol. Tome IX.
- Calvin, M. (1998). Cutaneous wound repair. *Wounds*, vol. 10 (1) : 12-32.
- Cavanagh, H.M.A., Wilkinson, J.M., 2002. Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research* 16, 301–308.

- Cavero, R.Y., Akerreta, S., Calvo, M.I., 2013. Medicinal plants used for dermatological affections in Navarra and their pharmacological validation. *Journal of Ethnopharmacology* 149, 533–542.
- Chandran, P.K., Kuttan, R., 2008. Effect of *Calendula officinalis* flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 43, 58–64.
- Chaudhari and S. Mengi, “Evaluation of phytoconstituents of *Terminalia arjuna* for wound healing activity in rats. *Phytother. Res.*, 20: 799-508.
- Checcucci, A. (1991) ‘anatomy and physiology of the skin’, in *Light, Lasers, and Synchrotron Radiation*. Springer, pp. 185–189.
- Chermat, S., Gharzouli, R., 2015. Ethnobotanical study of medicinal flora in the North East of Algeria-an empirical knowledge in Djebel Zdimm (Setif). *Journal of Material Science and Engineering* 5, 50–59.
- Chidambara Murthy, K.N., Reddy, V.K., Veigas, J.M., Murthy, U.D., 2004. Study on wound healing activity of *Punica granatum* peel. *Journal of Medicinal Food* 7, 256–259.
- ching, P.L., Huang, J.-P., Wu, C.-S., Hsu, C.-Y., Chaw, S.-M., 2010. Comparative chloroplast genomics reveals the evolution of Pinaceae genera and subfamilies. *Genome biology and evolution* 2, 504–517.
- Chinou, I., & Harvala, C. (1997). Polyphenolic constituents from the leaves of two *Cynara* species growing in Greece. *Planta medica*, 63(05), 469-470.
- Choubey, D., Panchanathan, R., 2016. IFI16, an amplifier of DNA-damage response: role in cellular senescence and aging-associated inflammatory diseases. *Ageing research reviews* 28, 27-36.
- Choudhary, M.S., Mishra, N., Upadhyay, S.T., Upadhyay, R., 2011. Indigenous knowledge of using medicinal plants in treating skin deceases by Tribal's in Central Narmada Valley of Madhya Pradesh (India). *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*. 1, 60–63.
- Clark, R.A.F., 1991. *Cutaneous Wound Repair*. Oxford University, New York, pp. 576–579.
- Clarke, C., 2016. Examining the antimicrobial activity of plant extracts. *MacEwan University Student Research Proceedings* 1.
- Cowan, M. M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 12 : 564-582.
- Curci, P. L., & Sonnante, G. (2016). The complete chloroplast genome of *Cynara humilis*. *Mitochondrial DNA Part A*, 27(4), 2345-2346.
- D’Orazio, J.; Jarrett, S.; Amaro-Ortiz, A.; Scott, T. UV Radiation and the Skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 12222–12248. [CrossRef] [PubMed]
- Dakhlaoui, S., Bourgou, S., Bachkouel, S., Ben Mansour, R., Ben Jemaa, M., Jallouli, S., ... & Msaada, K. (2021). Essential oil composition and biological activities of Aleppo pine (*Pinus halepensis* Miller) needles collected from different Tunisian regions. *International Journal of Environmental Health Research*, 1-15.
- Dan BB G. Mogoşanu, A.Mihai Grumezescu. Internation Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing al *Journal of Pharmaceutics*, Volume 463, Issue 2, 25 March 2014, Pages 127-A.
- Dat AD, Poon F, Pham KB, Doust J. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD008762. doi: 10.1002/14651858.CD008762.pub2. PMID: 22336851.
- David, B., Wolfender, J.L., Dias, D.A., 2015. The pharmaceutical industry and natural products: Historical status and new trends. *Phytochemistry Reviews* 14, 299–315.
- Dawid-Pač, R., 2013. Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii* 30, 170.

- DE Campos EP, Trombini LN, Rodrigues R, Portella DL, Werner AC, Ferraz MC and et al. Healing activity of *Casearia sylvestris* Sw. in second-degree scald burns in rodents. *BMC Res. Notes*. 2015; 8 (1): 269.
- De Falco, B., Incerti, G., Amato, M., & Lanzotti, V. (2015). Artichoke: botanical, agronomical, phytochemical, and pharmacological overview. *Phytochemistry reviews*, 14(6), 993-1018.
- De la Ossa, J. G., El Kadri, H., Gutierrez-Merino, J., Wantock, T., Harle, T., Seggiani, M., ... & Velliou, E. (2021). Combined antimicrobial effect of bio-waste olive leaf extract and remote cold atmospheric plasma effluent. *Molecules*, 26(7), 1890.
- Debazac, E.-F., Tomassone, R., 1965. Contribution à une étude comparée des pins méditerranéens de la section halepensis. Presented at the *Annales des Sciences Forestières*, EDP Sciences, pp. 213–256.
- Del Carmen Velazquez Pereda, M., de Campos Dieamant, G., Eberlin, S., Nogueira, C., Colombi, D., Di Stasi, L.C., De Souza Queiroz, M.L., 2009. Effect of green *Coffea arabica* L. seed oil on extracellular matrix components and water-channel expression in in vitro and ex vivo human skin models. *Journal of Cosmetic Dermatology* 8, 56–62.
- Delgado, F.J., González-Crespo, J., Cava, R., García-Parra, J., Ramírez, R., 2010. Characterisation by SPME–GC–MS of the volatile profile of a Spanish soft cheese P.D.O. Torta del Casar during ripening. *Food Chem.* 118, 182–189.
- Demidova-rice, Hamblin M.R., Herman M. (2013). Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, Part 1: Normal and chronic wounds: Biology, causes, and approaches to care. *Adv. Skin. Wound. Care.*, 25 (7): 304-314.
- Dereure, O. (2001). Dynamique de la cicatrisation normale. In : *Plaies et cicatrisation au quotidien*. Sauramps médical, Montpellier, p 15-21.
- Desai, S., 2015. Anti-acne activity possessed by the extract of *Opuntia ficus-indica*. *Journal of Dermatology* 145, 100–104.
- Dewanto, V., Wu, X., Liu, R.H., 2002. Processed sweet corn has higher antioxidant activity. *Journal of Agricultural and food Chemistry* 50, 4959–4964.
- Dhibi, M., Mechri, B., Brahmi, F., Skhiri, F., Alsaif, M.A., Hammami, M., 2012. Fatty acid profiles, antioxidant compounds and antiradical properties of *Pinus halepensis* Mill. cones and seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 92, 1702–1708.
- DIANE, S. (2012). Soins des plaies, l’hyper granulation, un obstacle à la cicatrisation des plaies. Ed. DIANE St-Cyr, Montréal, 51-54.
- Dimaki, A.; Kyriazi, M.; Leonis, G.; Sfiniadakis, I.; Papaioannou, G.T.; Ioannou, E.; Roussis, V.; Rallis, M. Diabetic skin and UV light: Protection by antioxidants. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019, 127, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
- Djerrou, J., Maameri, Z., Hamdo-Pacha, Y., Serakta, M., Riachi, F., Djaalab, H., Boukeloua, A., 2010. Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimental burn wound's healing in rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 258–263.
- Dob, T., Berramdane, T., Chelgoum, C., 2005. Chemical composition of essential oil of *Pinus halepensis* Miller growing in Algeria. *Comptes Rendus Chimie* 8, 1939–1945.
- Dos Santos J.R, Fleurentin J. L’ethnopharmacologie : une approche pluridisciplinaire. Actes du 1er colloque Européen d’Ethnopharmacologie, Metz 22-25 mars 1990. Société Française d’Ethnopharmacologie, ORSTOM.
- Dra, L.A., Brahim, M.A.S., Boualy, B., Aghraz, A., Barakate, M., Oubaassine, S., Markouk, M., Larhsini, M., 2017. Chemical composition, antioxidant and evidence antimicrobial synergistic effects of *Periploca laevigata* essential oil with conventional antibiotics. *Industrial crops and products* 109, 746–752.

- Dréno, B. (2009) 'Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes', *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 136, pp. S247–S251. doi: 10.1016/S0151-9638(09)72527-X.
- Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., ... & Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International wound journal*, 14(1), 89-96.
- Duplan-Perrat, F., Damour, O., Montrocher, C., Peyrol, S., Grenier, G., Jacob, M. P., & Braye, F. (2000). Keratinocytes influence the maturation and organization of the elastin network in a skin equivalent. *Journal of investigative dermatology*, 114(2), 365-370.
- Durmus, A.S., Yaman, M., Can, H.N., 2012. Effects of extractum cepae, heparin, allantoin gel and silver sulfadiazine on burn wound healing: an experimental study in a rat model. *Veterinární medicína-Czechoslovakia* 57, 287–292.
- Ebrahimzadeh, M. A., Pourmorad, F., & Bekhradnia, A. R. (2008). Iron chelating activity, phenol and flavonoid content of some medicinal plants from Iran. *African Journal of Biotechnology*, 7(18).
- Echinard C, Lartarget J. (1993). *Les brûlures*. Paris: Masson.
- Echinard C. *Les Brûlures Chapitre 5 Brûlures graves : évolution de la lésion, cicatrisation et séquelles* © 2010 Elsevier Masson SAS.
- Eddouks, M., Ajebli, M., Hebi, M., 2017. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in Daraa-Tafilalet region (Province of Errachidia) Morocco. *Journal of Ethnopharmacology* 198, 516–530.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.L., Jouad, H., 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology* 82, 97–103.
- Edeoga H.O., Okwu D. E., and Mbaebie B.O., "Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants," *African Journal of Biotechnology*, vol. 4, no. 7, pp. 685–688, 2005.
- El Abbouyi, P.A., Ansari, N.F., Khyari, P.S.E., Loukili, H., 2014. Inventory of medicinal plants prescribed by traditional healers in El Jadida city and suburbs (Morocco). *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 8. <https://doi.org/10.22377/ijgp.v8i4.42>.
- El Amri, J., El Badaoui, K., Zair, T., Bouharb, H., Chakir, S., Alaoui, T.E.M., 2015. Ethnobotanical study of medicinal plants in the region El Hajeb (Central Morocco). *Journal of Bi-ological Research* 4, 1568–1580.
- El Azzouzi, F., Zidane, L., 2015. La flore médicinale traditionnelle de la région de Béni-Mellal (Maroc). *Journal of Applied Biosciences* 91, 8493–8502.
- El Hafian, M., Benlandini, N., Elyacoubi, H., Zidane, L., A Rochdi, A., 2014. Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida –Outanane, Maroc. *Applied Bioscience* 81, 7198–7213.
- El Khomsi, M., Dandani, Y., Chaachouay, N., & Hmouni, D. (2022). Ethnobotanical study of plants used for medicinal, cosmetic, and food purposes in the region of Moulay Yacoub, Northeast of Morocco. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 10(1), 13-29.
- El Omari, N., Guaouguaou, F. E., El Menyiy, N., Benali, T., Aanniz, T., Chamkhi, I., ... & Bouyahya, A. (2021). Phytochemical and biological activities of *Pinus halepensis* mill., and their ethnomedicinal use. *Journal of Ethnopharmacology*, 268, 113661.
- El-Hilaly, J., Hmammouchi, M., Lyoussi, B., 2003. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology* 86, 149–158.

- Elshatshat, S., Mansour, A., 2014. Disturbance of flora and vegetation composition of Libya by human impacts: Costal Region of Al-Jabal Al-Akhdar area as model. *J Appl Sci Res* 5, 286–292.
- Emanuel, V., Adrian, V., Sultana, N., Svetlana, C., 2011. Antioxidant and antimicrobial activities of ethanol extracts of *Cynara scolymus* (*cynarae folium*, Asteraceae family). *Trop. J. Pharmaceut. Res.* 10 (6), 777 – 783. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v10i6.11>.
- Esteves, C.L., 1995. Comparative study of biochemical characteristics of the rennets from *Cynara cardunculus* L., *Cynara scolymus* L. and *Cynara humilis* L. M.Sc. thesis, University of Coimbra, Portugal.
- Fahimi, S., Abdollahi, M., Mortazavi, S.A., Hajimehdipoor, H., Abdolghaffari, A.H., Rezvanfar, M.A., 2015. Wound healing activity of a traditionally used poly herbal product in a burn wound model in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 17.
- Fakchich, J., Elachouri, M., 2014. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *Journal of Ethnopharmacology* 28, 76–87.
- Fakhri, S., Abbaszadeh, F., Jorjani, M., & Pourgholami, M. H. (2021). The effects of anticancer medicinal herbs on vascular endothelial growth factor based on pharmacological aspects: A review study. *Nutrition and cancer*, 73(1), 1-15.
- Fakhri, S., Tomas, M., Capanoglu, E., Hussain, Y., Abbaszadeh, F., Lu, B., ... & Khan, H. (2021). Antioxidant and anticancer potentials of edible flowers: where do we stand?. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-57.
- Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., & Abdelly, C. (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331(5), 372-379.
- Farjon, A., 1996. Biodiversity of *Pinus* (Pinaceae) in Mexico: speciation and palaeo-endemism. *Botanical Journal of the Linnean Society* 121, 365–384.
- Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1985). Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 63(6), 965.
- Fekih, N., Allali, H., Merghache, S., Chaïb, F., Merghache, D., El Amine, M., & Costa, J. (2014). Chemical composition and antibacterial activity of *Pinus halepensis* Miller growing in West Northern of Algeria. *Asian pacific journal of tropical disease*, 4(2), pp. 97-103.
- Feng, S., Zeng, W., Luo, F, Zhao., J, Yang, Z., Sun, Q. (2010). *Food Sci. Biotechnol.* 19(1), 35-41. 21.
- Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Pedro, L.G., Scheffer, J.J., 2008. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. *Flavour and Fragrance journal* 23, 213–226.
- Fikru, A., Makonnen, E., Eguale, T., Debella, A., & Mekonnen, G. A. (2012). Evaluation of in vivo wound healing activity of methanol extract of *Achyranthes aspera* L. *Journal of ethnopharmacology*, 143(2), 469-474.
- Fitzmaurice, S. D., Sivamani, R. K., & Isseroff, R. R. (2011). Antioxidant therapies for wound healing: a clinical guide to currently commercially available products. *Skin pharmacology and physiology*, 24(3), 113-126.
- Fleurentin Jacques. L'ethnopharmacologie au service de la thérapeutique : sources et méthodes. Hegel Vol. 2 N° 2 – 2012 pages 12 à 18 ISSN 2269-0530 DOI 10.4267/2042/47400
- Font Quer, P., 1976. *Plantas medicinales; el dioscórides renovado* Editorial Labor, Barcelona.
- Galati, E.M., Mondello, M.R., Monforte, M.T., Galluzzo, M., Miceli, N., Tripodo, M.M., 2003. Effect of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. cladodes in the wound-healing process. *Journal of the Professional Association for Cactus Development* 5, 1–16.
- Gantwerker, E. A. and Hom, D. B. (2012) 'Skin : Histology and Physiology of Wound Healing',

- Clinics in Plastic Surgery, 39(1), pp. 85–97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005.
- García-Ruiz, A., Bartolomé, B., Martínez-Rodríguez, A. J., Pueyo, E., Martín-Álvarez, P. J., & Moreno-Arribas, M. V. (2008). Potential of phenolic compounds for controlling lactic acid bacteria growth in wine. *Food Control*, 19(9), 835-841.
- Gartner, L. P. et Hiatt, J. L., *Atlas d'histologie*. 2e ed. Bruxelles: De Boeck-Wesmael. 1992, 320 pages.
- Gaur, R.D., 1999. Flora of the district Garhwal, North West Himalaya (with ethnobotanical notes.). Transmedia xii, Srinagar, p. 811 p.-. ISBN 8190080733 En Anatomy and morphology, Keys. Geog, 6.
- Geras, A. J., *Dermatology, a medical artist's interpretation*. Basle: Sandoz Medical Publications. 1990, 139 pages.
- Ghadially, R. (2005) 'Epidermal stem cells', *Advances in Dermatology*, pp. 335–355. doi: 10.1016/j.yadr.2005.04.003.
- Ghuman, S., Cooposamy, R.M., 2011. Crude sample preparation, extraction and in vitro screening for antimicrobial activity of selected wound healing medicinal plants in KwaZulu-Natal, South Africa: A review. *Journal of Medicinal Plants Research* 5, 3572–3576.
- Gilaberte, Y., Pastushenko, I. and Juarranz, Á. (2016) *Anatomy and Function of the Skin, Nanoscience in Dermatology*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X.
- Goossens, M-B. Cleenewerck. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (1): 24-6. New wound dressings: classification, tolerance.
- Gopal Rao, G. (1999). Risk Factors for the Spread of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Drugs*. 55 : 323-330.
- Gretenera S. B., D. von Siebenthal, T. Huberc, P. Rüede (2001). Le traitement local des plaies chroniques: Aide au choix des pansements modernes. *Forum Med Suisse* No 10, 7 mars 2001, 237-242.
- Grierson, D.S., Afolayan, A.J., 1999. An ethnobotanical study of plants used for the treatment of wounds in the Eastern Cape, South Africa. *Journal of Ethnopharmacology* 6, 327–332.
- Grothe, Torsten, Roemer, Ernst, et Wabnitz, Philipp. Use of tricyclic sesquiterpene lactones in the treatment of obesity and related diseases and non-therapeutic treatable conditions. U.S. Patent Application No 16/360,164, 20 févr. 2020.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C., 2000. *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company, Montvale, pp. 202–204.
- Grundmann, H., Aires-de-Sousa, M., Boyce, J. et Tiemersma, E. (2006). Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*.368: 874–885.
- Guo S., L.A. DiPietro. *J Dent Res* 89(3):219-229, 2010. Critical reviews in oral biology & medicine. Factors Affecting Wound Healing
- Gupta, A.L.K.A., Pandey, V.N., 2014. Herbal remedies of aquatic macrophytes of Gorakhpur district, Uttar Pradesh (India). *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 5, 300–308.
- Guri, A., Kefalas, P., Roussis, V., 2006. Antioxidant potential of six pine species. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 20, 263–266.
- Hadisi, Z., Nourmohammadi, J., Nassiri, S.M., 2018. The antibacterial and anti-inflammatory investigation of *Lawsonia Inermis*-gelatin-starch nano-fibrous dressing in burn wound. *International Journal of Biological Macromolecules* 107, 2008–2019.
- Haq, I., Rehman, M., 1990. Medicinal plants of upper Swat (NWFP) Pakistan. *Hamdard Medicus* 33, 51–68.

- Harborne, J. B. (1973). Chlorophyll extraction. *Phytochemical Methods: Recommended Technique*, 205–207.
- Hatz, RA, Niedner, N., Vanscheidt, W., Westerhof, W. (1994). *Wound healing and wound management- a guide for private practice*. Springer Verlag, Berlin, 113p.
- Hayouni, E.A., Miled, K., Boubaker, S., Bellasfar, Z., Abedrabba, M., Iwaski, H., Hamdi, M., 2011. Hydroalcoholic extract based-ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine* 18, 976–984.
- Hemmati, A.A., Rashidi, I., Jafari, M., 2007. Promotion of wound healing by *Hypericum Perforatum* extract in rabbit. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 2, 78–86.
- Hernández, I., Alegre, L., Van Breusegem, F., & Munné-Bosch, S. (2009). How relevant are flavonoids as antioxidants in plants?. *Trends in plant science*, 14(3), 125-132.
- Hinz B., *Current Research in Translational Medicine*, Volume 64, Issue 4, October–December 2016, Pages 171-177. The role of myofibroblasts in wound healing.
- Hmamouchi, M., Hamamouchi, J., Zouhdi, M., Bessiere, J.M., 2013. Chemical and Antimicrobial Properties of Essential Oils of Five Moroccan Pinaceae. *J. Essent. Oil Res.* 13, 298–302. <https://doi.org/10.1080/10412905.2001.9699699>
- Hostettmann, 1997. *tout savoir sur le pouvoir des plantes, sources de médicaments*. Editions favre SA, Lausanne.
- Hseini, S., Kahouadji, A., 2007. Etude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat (Maroc occidental). *Lazaroa* 28, 79–93.
- Hseini, S., Kahouadji, A., Lahssissene, H., Tijane, M., 2007. Analyses floristique et ethnobotanique des plantes vasculaires médicinales utilisées dans la région de Rabat (Maroc occidental). *Lazaroa* 28, 93–100.
- Huang, B., Ke, H., He, J., Ban, X., Zeng, H., Wang, Y., 2011. Extracts of *Halenia elliptica* exhibit antioxidant properties in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology* 49, 185–190.
- Hutchings, A., 1996. *Zulu Medicinal Plants*. University of Natal Press, Pietermaritzburg.
- Ibn Tattou, M., Fennane, M., 1989. Historical survey and present state of knowledge on thevascular flora of Morocco. *Bulletin de l'Institut Scientifique (Maroc)*.
- Ioannou, E.; Koutsaviti, A.; Tzakou, O.; Roussis, V. The genus *Pinus*: A comparative study on the needle essential oil composition of 46 pine species. *Phytochem. Rev.* 2014, 13, 741–768. [CrossRef]
- Iocono, J. A., Ehrlich, H. P., Keefer, K. A., & Krummel, T. M. (1998). Hyaluronan induces scarless repair in mouse limb organ culture. *Journal of pediatric surgery*, 33(4), 564-567.
- Jain, D. P., Pancholi, S. S., & Patel, R. (2011). Synergistic antioxidant activity of green tea with some herbs. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(3), 177.
- Jain, U. and Gupta, N. (2010) Prominent wound healing properties of indigenous medicines. *J. Nat. Pharm.*, 1(1): 17
- Jerez, M., Selga, A., Sineiro, J., Torres, J.L., Núñez, M.J., 2007. A comparison between bark extracts from *Pinus pinaster* and *Pinus radiata*: Antioxidant activity and procyanidin composition. *Food Chemistry* 100, 439–444.
- Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-25.
- Jeyabharathi, S., Chandramohan, S., Naveenkumar, S., Sundar, K., & Muthukumaran, A. (2021). Synergistic effects of herbal zinc oxide nanoparticles (ZnONPs) and its anti-hyperglycemic and anti-bacterial effects. *Materials Today: Proceedings*, 36, 390-396.
- Jia, Y., Zhao, G., Jia, J., 2008. The effects of *Aloe ferox* Miller and *Aloe arborescens* Miller on wound healing. *Journal of Ethnopharmacology* 120, 181–189.

- Johnston, D.E. (1992). Cicatrisation des plaies cutanées. *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial, 24. pp21-34.
- Jouad, H., Haloui, M., Rhiouani, H., Elhilaly, J., Eddouks, M., 2001. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiacandrenal diseases in the North Centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology* 77, 175–182.
- Julkunen-Tiitto, R., 1985. Phenolic constituents in the leaves of northern willows: methods for the analysis of certain phenolics. *Journal of agricultural and food chemistry* 33, 213–217.
- Kabashima, K. et al. (2019) ‘The immunological anatomy of the skin’, *Nature Reviews Immunology*, 19(1), pp. 19–30. doi: 10.1038/s41577-018-0084-5.
- Kadik, B., 1987. Contribution à l’étude du Pin d’Alep (*Pinus halepensis* Mill.) en Algérie : écologie, dendrométrie, morphologie.
- Kadri, N., Khettal, B., Adjebli, A., Cresteil, T., Yahiaoui-Zaidi, R., Barragan-Montero, V., & Montero, J. L. (2014). Antiangiogenic activity of neutral lipids, glycolipids, and phospholipids fractions of *Pinus halepensis* Mill. seeds. *Industrial crops and products*, 54, 6-12.
- Kadri, N., Khettal, B., Yahiaoui-Zaidi, R., Barragan-Montero, V., Montero, J.-L., 2013. Analysis of polar lipid fraction of *Pinus halepensis* Mill. seeds from North Algeria. *Industrial Crops and Products* 51, 116–122.
- Kafeshani, M., 2015. Ginger, micro-inflammation and kidney disease. *Nutrition* 31, 703-707.
- Kanitakis, J. (2002) ‘Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin’, *European journal of dermatology*, 4–12, pp. 390--401.
- Kant, V., Gopal, A., Pathak, N. N., Kumar, P., Tandan, S. K., & Kumar, D. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *International immunopharmacology*, 20(2), 322-330.
- Kaouachi, A. & Derouiche, S. (2018). Phytochemical analysis, DPPH antioxidant activity and Acute toxicity of bark aqueous extracts of *Pinus halepensis*. *Research Journal of Chemical and Environmental Sciences*, 6(3), 86-91.
- Karimi, M., Parsaei, P., Asadi, S.Y., 2013. Effects of *Camellia sinensis* ethanolic extract on histometric and histopathological healing process of burn wound in rat. *Middle-East Journal of Scientific Research* 13, 14–19.
- Karimzadeh, S., Farahpour, M.R., 2017. Topical application of *Salvia officinalis* hydroethanolic leaf extract improves wound healing process. *Indian Journal of Experimental Biology* 55, 98–106.
- Kaufmann, S.H.E. (1997). Host response to intracellular pathogens. Ed. Springer ; R.G. Landes, New York; Austin, p. 345.
- Keck, M. et al. (2009) ‘Pathophysiology of burns’, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 159(13–14), pp. 327–336. doi: 10.1007/s10354-009-0651-2.
- Kempf, S. et Zeitouni. (2009). Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences *Pathologie Biologie* : article in press.
- Keshavarz, M., Mostafaie, A., Mansouri, K., Bidmeshkipour, A., Motlagh, H.R.M., Parvaneh, S., 2010. In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. *Phytotherapy Research* 24, 1526–1531.
- Khanavi, M., Ghasemian, L., Motlagh, E.H., Hadjiakhoondi, A., Shafiee, A., 2005. Chemical composition of the essential oils of *Marrubium parviflorum* Fisch. CA Mey. and *Marrubium vulgare* L. from Iran. *Flavour and Fragrance Journal* 20, 324–326.
- Khavkin, J. and Ellis, D. A. F. (2011) ‘Aging skin: histology, physiology, and pathology’, *Facial Plastic Surgery Clinics of NA*, 19(2), pp. 229–234. doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003.

- Kheyar-Kraouche, N. E., Amari, M., & Mechouche, K. (2017). Contribution à l'étude des activités biologiques de la résine de *Pinus halepensis* Mill.
- Khorasani, G., Hosseinimehr, S.J., Zamani, P., Ghasemi, M., Ahmadi, A., 2008. The effect of Saffron (*Crocus Sativus*) extract for healing of second-degree burn wound in rats. *The Keio Journal Medicine* 57, 190–195.
- Khurram, M., Hameed, A., Khan, M.A., Amin, M.U., Hassan, M., Ullah, N., Khan, F.A., 2012. Antibacterial potentials of *Quercus baloot* Griff. *Journal of Medicinal Plants Research* 6, 1244–1249.
- Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa KI, Satake N, Sakanaka M. 2008. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *Eur. J. Pharmacol.*, 584(2-3): 415-423. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.036>
- Kıyan, S., Uyanıkgil, Y., Altuncı, Y.A., Çavuşoğlu, T., Uyanıkgil, E.Ö.Ç., Karabey, F., 2015. In-vestigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treat-ment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 21, 323–336.
- Koca Kutlu, A., Çeçen, D., Gürgen, S.G., Sayın, O., Çetin, F., 2013. A comparison study of growth factor expression following treatment with transcutaneous electrical nerve stimulation, saline solution, povidone-iodine, and lavender oil in wounds healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013, 361832–361839.
- Kollia, E., Markaki, P., Zoumpoulakis, P., & Proestos, C. (2017). Antioxidant activity of *Cynara scolymus* L. and *Cynara cardunculus* L. extracts obtained by different extraction techniques. *Natural Product Research*, 31(10), 1163-1167.
- Kosger H. H., M. Ozturk, A. Sokmen, E. Bulut, and S. Ay, “Wound healing effects of *Arnebia densiflora* root extracts on rat palatal mucosa,” *European Journal of Dentistry*, vol. 3, no. 2, pp. 96–99, 2009.
- Kotroni, E., Simirioti, E., Kikionis, S., Sfiniadakis, I., Siamidi, A., Karalis, V., ... & Rallis, M. (2019). In vivo evaluation of the anti-inflammatory activity of electrospun micro/nanofibrous patches loaded with *Pinus halepensis* bark extract on hairless mice skin. *Materials*, 12(16), 2596.
- Kovač, J., Šimunović, K., Wu, Z., Klančnik, A., Bucar, F., Zhang, Q., & Možina, S. S. (2015). Antibiotic resistance modulation and modes of action of (-)- α -pinene in *Campylobacter jejuni*. *PloS one*, 10(4), e0122871.
- Kozuharova, E., Lebanova, H., Getov, I., Benbassat, N., Napier, J., 2013. Descriptive study of contemporary status of the traditional knowledge on medicinal plants in Bulgaria. *African Journal of. Pharmacy and Pharmacology* 7, 185–198.
- Ksouri, R., Megdiche, W., Debez, A., Falleh, H., Grignon, C., & Abdelly, C. (2007). Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 45(3-4), 244-249.
- Kulac M, Aktas C, Tulubas F, et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *J Mol Histol.* 2013;44(1):83-90.
- Kyriazi, M., Yova, D., Rallis, M., Lima, A., 2006. Cancer chemopreventive effects of *Pinus Maritima* bark extract on ultraviolet radiation and ultraviolet radiation -7, 12, dimethylbenz (a) anthracene induced skin carcinogenesis of hairless mice. *Cancer letters* 237, 234–241.
- Kyritsi, A., Kikionis, S., Tagka, A., Koliarakis, N., Evangelatou, A., Papagiannis, P., ... & Rallis, M. (2021). Management of Acute Radiodermatitis in Non-Melanoma Skin Cancer Patients Using Electrospun Nanofibrous Patches Loaded with *Pinus halepensis* Bark Extract. *Cancers*, 13(11), 2596.

- Lahsissene, H., Kahouadji, A., Hseini, S., 2009. Catalogue des plantes medicinales utilisees dans la region de Zaer (Maroc Occidental). *Lejeunia, Revue de Botanique* 186. <https://popups.uliege.be/443/0457-4184/index.php?id=710>.
- Lai-Cheong, J. E. and McGrath, J. A. (2013) 'Structure and function of skin , hair and nails', *Medicine*, 41(6), pp. 317–320. doi: 10.1016/j.mpmed.2013.04.017.
- Lallement N., Barges L. Brûlures, Volume.VIII, n°1, p. 9-14, mai 2007. Les pansements pour brûlures : mémento des produits et dispositifs locaux.
- Lardos, A., 2006. The botanical materia medica of the Iatrosophikon—a collection of prescriptions from a monastery in Cyprus. *Journal of Ethnopharmacology* 104, 387–406.
- Leclerc J.-C. Traitement médical des cicatrices hypertrophiques et chéloïdiennes. Cicatrisation.info : le livre. Paris, 2006.
- Lev, E., Amar, Z., 2002. Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology* 82, 131–145.
- Lewu, F.B., Afolayan, A.J., 2009. Ethnomedicine in South Africa: The role of weedy species. *African Journal of Biotechnology* 8, 929–934.
- Li K, Diao Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Yu B, Yang H. 2011. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Compl. Alter. Med.*, 11(1): 86. DOI : <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-86>
- Li, K., Li, Q., Li, J., Gao, D., Zhang, T., Han, Z., Zheng, F., 2007. Effect of procyanidins from *Pinus koraiensis* bark on growth inhibition and expression of PCNA and TNF- α in mice with U14 cervical cancer. *Clinical Practice* 4, 685.
- Lim, Y. Y. and Murtijaya, J. (2007). Antioxidant properties of *Phyllanthus amarus* extracts as affected by different drying methods. *LWT*, 40: 1664-1669.
- Lindley, L.E., Stojadinovic, O., Pastar, I. and Tomic- Canic, M. (2016) Biology and biomarkers for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.*, 138(3): 18S-28S.
- Locatelli, M., Gindro, R., Travaglia, F., Coïsson, J.-D., Rinaldi, M., Arlorio, M., 2009. Study of the DPPH-scavenging activity: Development of a free software for the correct interpretation of data. *Food chemistry* 114, 889–897.
- Lodhi S, Pawar RS, Jain AP, Jain A, Singhai AK. 2010. Effect of *Tephrosia purpurea* (L) Pers. on partial thickness and full thickness burn wounds in rats. *J. Compl. Integ. Med.*, 7(1): 1 – 17. DOI : <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1344>
- Longacre JJ, Berry HK, Johnson HA, et al. The relation of the ultrastructure of collagen to scar formation and its surgical management. *Br J Plast Surg* 1968 ; 21 : 49.
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., Gómez-Garcia, F., Molina Miñano, F., Cañas, X., Serafín, A., Vicente-Ortega, V., 2014. Effects of potassium apigenin and verbena extract on the wound healing process of SKH-1 mouse skin. *International Wound Journal* 11, 489–495.
- Maestre, F.T., Cortina, J., Bautista, S., Bellot, J., 2003. Does *Pinus halepensis* facilitate the establishment of shrubs in Mediterranean semi-arid afforestations? *Forest Ecology and Management* 176, 147–160.
- Manganelli, R.U., Camangi, F., Tomei, P., 2001. Curing animals with plants: traditional usage in Tuscany (Italy). *Journal of Ethnopharmacology* 78, 171–191.
- Mantle, D., Gok, M.A., 2001. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews* 20, 89–103.
- Maquart F. (1990). Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connect. Tissue. Res.*, 24: 17- 20
- Mardani, M., 2017. Wound antiseptic plants: An overview of the most important medicinal plants in Iran affecting wound infections. *Journal of Global Pharma Technology* 18–23.

- Marston, A. and K. Hostettmann, 2006. Separation and Quantification of Flavonoids. In: Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications andersen, O.M. and K.R. Markham (Eds.), Taylors and Francis, ISBN-10: 0849320216, pp: 1-36.
- Martin, É. and Silvain, S. (2018) 'Pathophysiology of burns', *Point Veterinaire*, 49(384), pp. 32–35.
- Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81.
- Martin, R., Pierrard, C., Lejeune, F., Hilaire, P., Breton, L., Bernerd, F., 2008. Photoprotective effect of a water-soluble extract of *Rosmarinus officinalis* L. against UV-induced matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts and reconstructed skin. *European Journal of Dermatology* 18, 128–135.
- Maurin, Leslie. (2005). Le porc : modèle animal de cicatrisation cutanée. Thèse présentée à l'université Claude-Bernard-Lyon I (Médecine – Pharmacie) pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, 2005, 138p.
- McNicholl, B.P., McGrath, J.W., Quinn, J.P., 2006. Development and application of aresazurin-based biomass activity test for activated sludge plant management. *Water Res.* 41, 127–133.
- Mehrzadi, S., Mirzaei, R., Heydari, M., Sasani, M., Yaqoobvand, B., & Huseini, H. F. (2021). Efficacy and safety of a traditional herbal combination in patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Journal of Dietary Supplements*, 18(1), 31-43.
- Meimet, E., Kafanas, A., Pavlou, P., Evangelatou, A., Tsouparelou, P., Kanellopoulos, S., ... & Rallis, M. (2018). Topical treatment of skin injury inflicted in mice by X-ray irradiation. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(4), 175-183.
- Melissopoulos A., Levacher C. La peau : structure et physiologie. Paris : Éditions Tec & doc ; 2012.
- Mendonça, F. A. S., Passarini Junior, J. R., Esquisatto, M. A. M., Mendonça, J. S., Franchini, C. C., & Santos, G. M. T. D. (2009). Effects of the application of Aloe vera (L.) and microcurrent on the healing of wounds surgically induced in Wistar rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 24, 150-155.
- Menhem, C., Mattar, J., Carrillo, C., & Serhan, M. (2021). Determination of polyphenols, antioxidant activity, and antimicrobial properties of Zhourat using different extraction conditions. *Applied Food Research*, 1(2), 100021.
- Menković, N., Šavikin, K., Tasić, S., Zdunić, G., Stesević, D., Milosavljević, S., Vincek, D., 2011. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains Montenegro. *Journal of Ethnopharmacology* 133, 97–107.
- Merzouki, A., Ed-Derfoufi, F., Molero Mesa, J., 2000. Contribution to the Knowledge of Rifian Traditional Medicine II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*, 71(3), 278-307.
- Meziti, H., Bouriche, H., Kada, S., Demirtas, I., Kizil, M., Senator, A., 2019. Phytochemical analysis, and antioxidant, anti-hemolytic and genoprotective effects of *Quercus ilex* L. and *Pinus halepensis* Mill. methanolic extracts. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 7, 260–272.
- Mikhaeil, B. R., Badria, F. A., Maatooq, G. T., & Amer, M. M. (2004). Antioxidant and immunomodulatory constituents of henna leaves. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(7-8), 468-476.
- Miller, N.J., Rice-Evans, C., Davies, M.J., Gopinathan, V., Milner, A., 1993. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical science* 84, 407–412.
- Misery, L., & Hu, W. (2011). Cicatrice, cicatrisation. In *Ligatures et sutures chirurgicales* (pp. 285-297). Springer, Paris.
- Mishra, P., 2011. Treatment of Acne with Herbal Remedy—*Calendula officinalis*: an Overview. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*. 2.

- Mitić, Z. S., Jovanović, B., Jovanović, S. Č., Stojanović-Radić, Z. Z., Mihajilov-Krstev, T., Jovanović, N. M., ... & Stojanović, G. S. (2019). Essential oils of *Pinus halepensis* and *P. heldreichii*: Chemical composition, antimicrobial and insect larvicidal activity. *Industrial Crops and Products*, 140, 111702.
- Mitsunaga Junior, J. K., Gragnani, A., Ramos, M. L. C., & Ferreira, L. M. (2012). Rat an experimental model for burns: a systematic review. *Acta cirurgica brasileira*, 27, 417-423.
- Mohareb, A., Kherallah, I., Badawy, M., Salem, M., Yousef, H., 2017. Chemical composition and activity of bark and leaf extracts of *Pinus halepensis* and *Olea europaea* grown in AL-Jabel AL-Akhdar region, Libya against some plant phytopathogens. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng* 3, 331–342.
- Molan, P. C. (2006). The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *The international journal of lower extremity wounds*, 5(1), 40-54.
- Monaco JL, Lawrence WT. 2003. Acute wound healing: an overview. *Clin. Plast. Surg.*, 30(1): 1-12. DOI : 10.1016/s0094-1298(02)00070-6
- Moroh JLA, Bahi C, Djè K, Loukou YG, Guédé-Guina F, (2008). Étude de l'activité antibactérienne de l'extrait acétatique (EAC) de *Morinda morindoides* (Baker) *milner-redheat* (rubiaceae) sur la croissance in-vitro des souches d'*Escherichia coli*. *Bull de la SR des Scien de Liège*, 77 : 44 – 61
- Moulin Yvette. (2001). Comprendre le processus de cicatrisation. *L'Infirmière du Québec*, vol.9 n° 1, Septembre-Octobre 2001, P 37-40.
- Moussi, M., Filali, H., Tazi, A., Hakkou, F., 2015. Ethnobotanical survey of healing medicinal plants traditionally used in the main Moroccan cities. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy* 7, 164–182.
- Moyse, H., & Paris, R. (1965). *Matière médicinale*, tome I. Paris, 200, R2.
- Mueller-Harvey, I. (2001). Analysis of Hydrolysable tannins. *Animal Feed Science and Technology*. 91: 3-21.
- Mühlbauer, R., Lozano, A., Palacio, S., Reinli, A., Felix, R., 2003. Common herbs, essential oils, and monoterpenes potently modulate bone metabolism. *Bone* 32, 372–380.
- Muller, M. J., Hollyoak, M. A., Moaveni, Z., Brown, T. L. H., Herndon, D. N., & Heggors, J. P. (2003). Retardation of wound healing by silver sulfadiazine is reversed by *Aloe vera* and nystatin. *Burns*, 29(8), 834-836.
- Mustafa, B., Hajdari, A., Pieroni, A., Pulaj, B., Koro, X., Quave, C., 2015. A cross-cultural comparison of folk plant uses among Albanians, Bosniaks, Gorani and Turks living in South Kosovo. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 11, 39.
- Naczka, M. and Shahidi, F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 41: 1523-1542.
- Nahal, I., 1962. Le pin d'Alep (*Pinus halepensis* Mill). Etude taxonomique, phytogéographique, écologique et sylvicole. *Annales de l'Ecole nationale des eaux et forêts et de la Station de recherches et expériences* 19, 475–686.
- Naidoo, K.K., Coopooamy, R.M., 2011. A comparative analysis of two medicinal plants used to treat common skin conditions in South Africa. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5, 393–397.
- Najem, M., Nassiri, L., & Ibjbijen, J. (2021). Vernacular names of plants between diversity and potential risks of confusion: Case of toxic plants used in medication in the central Middle Atlas, Morocco. *J Pharm Pharmacogn Res*, 9, 222-250.
- Nam, A., Tomi, F., Gibernau, M., Casanova, J., Bighelli, A., 2016. Composition and chemical variability of the needle oil from *Pinus halepensis* growing in Corsica. *Chemistry & biodiversity* 13, 380–386.

- Nasiri, E., Hosseinimehr, S.J., Akbari, J., Azadbakht, M., Azizi, S., 2017. The effects of *Punica granatum* flower extract on skin injuries induced by burn in rats. *Advances in Pharmacological Sciences* 2017, 305974e5. <https://doi.org/10.1155/2017/3059745>.
- Nassiri, L., Zarkani, S., Daoudi, A., Bammou, M., Bouiamrine, E.H., Ibijbjen, J., 2016. Contribution à l'élaboration d'un catalogue ethnobotanique de la commune rurale d'Aguelmos (Province de Khénifra, Maroc)/[Contribution to the establishment of ethnobotanical catalog of Aguelmos (Khenifra, Morocco)]. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 17, 373.
- Nayak B. S. and Pinto Pereira L. M., "Catharanthus roseus flower extract has wound-healing activity in Sprague Dawley rats," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, article 41, 2006.
- Nayak, B.S., Isitor, G., Davis, E.M., Pillai, G.K., 2007. The evidence based wound healing activity of *Lawsonia inermis* Linn. *Phytotherapy Research* 21, 827–831.
- Nayak, S.B., Rodrigues, V., Maharaj, S., Bhogadi, V.S., 2013. Wound healing activity of the fruit skin of *Punica granatum*. *Journal of Medicinal Food* 16, 857–861.
- Nguyen, D. T. C., Nguyen, T. T., Le, H. T., Nguyen, T. T. T., Bach, L. G., Nguyen, T. D., ... & Van Tran, T. (2021). The sunflower plant family for bioenergy, environmental remediation, nanotechnology, medicine, food and agriculture: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(5), 3701-3726.
- Obata, M., Ito, S., Beppu, H., Fujita, K., Nagatsu, T., 1993. Mechanism of antiinflammatory and antithermal burn action of CPase from *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in rats and mice. *Phytotherapy Research* 7.
- OCDE. (Organization for Economic Cooperation and Development) (1987) Guidelines for the testing of chemical substances: Acute dermal toxicity. Paris. Guideline No : 402.
- OCDE. (Organization for Economic Cooperation and Development) (2001) Guideline for the testing of chemical substances : Acute oral toxicity. Paris. Guideline No : 423.
- Ojeda-Sana, A.M., van Baren, C.M., Elechosa, M.A., Juárez, M.A., Moreno, S., 2013. New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. *Food Control* 31, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.09.022>
- Okoli CO, Onyeto CA, Akpa BP, Ezike AC, Akah PA, Okoye TC, (2010). Neuropharmacological evaluation of *Annona senegalensis* leaves. *African Journal of Biotechnology* 9(49), : 8435- 8444
- Olivry, T., Muller, R. S., Walder, E. J., & Atlee, B. A. (1993). Anatomie et physiologie microscopiques de la peau. *Encyclopédie Vétérinaire-Dermatologie*, 200.
- Organisation Mondiale de la santé, (2003). Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales.
- Oyaizu, M., 1986. Studies on products of browning reaction prepared from glucose amine. *The Japanese journal of nutrition and dietetics* 44, 307–315.
- Ozenda, P., 2000. *Les végétaux : organisation et diversité biologique*. Dunod.
- Panetsos, C.P., 1981. Monograph of *Pinus Halepensis* (mill.) and *Brutia* (ten.). *Academia scientiarum et artium slavorum meridionalium*.
- Parde, J., 1957. La productivité des forêts de Pin d'Alep en France. Presented at the Annales de l'école nationale des eaux et forêts et de la station de recherches et expériences, ENEF, Ecole nationale des eaux et forêts, Nancy (FRA).
- Parente, L.M.L., Lino Júnior, R.D.S., Tresvenzol, L.M.F., Vinaud, M.C., de Paula, J.R., Paulo, N.M., 2012. Wound healing and anti-inflammatory effect in animal models of *Calendula officinalis* L. growing in Brazil. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012, 375671. <https://doi.org/10.1155/2012/375671>.

- Park, E.H., Chun, M.J., 2001. Wound healing activity of *Opuntia ficus-indica*. *Journal of Ethnopharmacology* 72, 165–167.
- Passalacqua, N., Guarrera, P., De Fine, G., 2007. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia* 78, 52–68.
- Patel, S., 2013. Rose hips as complementary and alternative medicine: overview of the present status and prospects. *Mediterranean Journal Nutrition Metabolism* 6, 89–97.
- Patil, M.V.K., Kandhare, A.D., Bhise, S.D., 2012. Pharmacological evaluation of ethanolic extract of *Daucus carota* Linn root formulated cream on wound healing using excision and incision wound model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2, S646–S655.
- Patwardhan, B., 2005. Ethnopharmacology and drug discovery. *Journal of Ethnopharmacology* 100, 50–52.
- Paul, G. (2007) ‘Fonctions physiologiques de la peau’, *La phytocosmétologie thérapeutique*, pp. 25--37.
- Pawar R. S., Toppo F. A. (2012). Plants that heal wounds. *Herba. Polonica.*, 58 (1): 47- 65.
- Perry RJ, Moore CA, Morgan BD, Plummer DL (1996). Determining the approximate area of a burn: an inconsistency investigated and re-evaluated. *BMJ*. May 25 1996;312(7042):1338.
- Pesteil, F., Vignaud, L., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2017). Rôles primordiaux des fibroblastes dermiques dans la cicatrisation cutanée. *Revue francophone de cicatrisation*, 1(3), 45-49.
- Petri, A.; Alexandratou, E.; Kyriazi, M.; Rallis, M.; Roussis, V.; Yova, D. Combination of Fospeg-IPDT and a natural antioxidant compound prevents photosensitivity in a murine prostate cancer tumour model. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2012, 9, 100–108. [CrossRef] [PubMed]
- Peyrin-Biroulet, L., Barraud, H., Petit-Laurent, F., Ancel, D., Watelet, J., Chone, L., ... & Bronowicki, J. P. (2004). Hépatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28(6-7), 540-550.
- Pieroni, A., Nedelcheva, A., Dogan, Y., 2015. Local knowledge of medicinal plants and wild food plants among Tatars and Romanians in Dobruja (South-East Romania). *Genetic Resources and Crop Evolution* 62, 605–620.
- Pieroni, A., Nedelcheva, A., Hajdari, A., Mustafa, B., Scaltriti, B., Cianfaglione, K., Quave, C.L., 2014. Local knowledge on plants and domestic remedies in the mountain villages of Peshkopia (Eastern Albania). *Journal of Mountain Science* 11, 180–194.
- Pieroni, A., Quave, C.L., Villanelli, M.L., Mangino, P., Sabbatini, G., Santini, L., Antonini, G., 2004. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. *Journal of Ethnopharmacology* 91, 331–344.
- Piluzza, G., Bullitta, S., 2011. Correlations between phenolic content and antioxidant properties in twenty-four plant species of traditional ethnoveterinary use in the Mediterranean area. *Pharmaceutical Biology* 49, 240–247.
- Pirbalouti, A.G., Azizi, S., Koohpayeh, A., 2012. Healing potential of Iranian traditional medicinal plants on burn wounds in alloxan-induced diabetic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 22, 397–403.
- Pirbalouti, A.G., Koohpayeh, A., Karimi, I., 2010. The wound healing activity of flower extracts of *Punica granatum* and *Achillea kellalensis* in Wistar rats. *Acta poloniae pharmaceutica* 67, 107–110.
- Pond, C. M. (1986) ‘The natural history of adipocytes’, *Science Progress*, 70(1), pp. 45–71.

- Potta, S.P., Doss, M.X., Hescheler, J., Sachinidis, A., 2005. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): A structural target for the development of potential therapeutic drugs against anti-proliferative diseases. *Drug Design Reviews-Online* 2, 85–91.
- Preethi, K.C., Kuttan, R., 2009. Wound healing activity of flower extract of *Calendula officinalis*. *The Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 20, 73–80.
- Prisăcaru, A.I., Andrițoiu, C.V., Andriescu, C., Hăvârneanu, E.C., Popa, M., Motoc, A.G.M., Sava, A., 2013. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 54, 1053–1059.
- Prost-squarcioni, C. (2006) 'Histologie de la peau et des follicules pileux', *Medicine Sciences: M/S*, 22, pp. 131–137.
- Pu ZB., Wang CC., Liu HB., Zhou LG., Chao CR., Sang ZX., Dong, F. and Ge, JI. (1999). Experimental study on the effect of Moist Exposed Burn Therapy/Moist Exposed Burn Ointment on burn wound water evaporation. *The Chinese Journal of Burns Wounds and Surface Ulcers*, February. 11(1): 1-3.
- Qin, Y., Guo, X.W., Li, L., Wang, H.W., Kim, W., 2013. The antioxidant property of chitosan green tea polyphenols complex induces transglutaminase activation in wound healing. *Journal of Medicinal Food* 16, 487–498.
- Quave, C.L., Pieroni, A., Bennett, B.C., 2008. Dermatological remedies in the traditional pharmacopoeia of Vulture-Alto Bradano, inland southern Italy. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 4, 5.
- Quezel, P., 1986. Les pins du groupe « *Halepensis* » : écologie, végétation, écophysiologie. *Options méditerranéennes* 11–24.
- Quezel, P., Barbero, M., Benabid, A., 1987. Contribution à l'étude des groupements forestiers et pré-forestiers du Haut Atlas Oriental (Maroc). *Ecologia mediterranea* 13, 107–113.
- Quing C. The molecular biology in wound healing and non-healing woud. *Chinese Journal of Traumatology* 20(2017) 189-193.
- Raffoul Wassim, Mette M. Berger. (2006). Les brûlures: de l'ébouillement à l'électrisation – définitions et traitement. *Forum Med Suisse* 2006;6:243–250.
- Rahmatullah, M., Mukti, I.J., Haque, A.K.M.F., Mollik, M.A.H., Parvin, K., Jahan, R., Rahman, T., 2009. An ethnobotanical survey and pharmacological evaluation of medicinal plants used by the Garo tribal community living in Netrakona district, Bangladesh. *Advances in Natural and Applied Sciences* 3, 402–418.
- Rasool, A., Kadhim, B., Gamil Shehab, N., Ahmed Khan, S., Bayoumi, F.A., 2014. A new natural gel of *Fagonia indica* Burm f. extract for the treatment of burn on rats. *Pakistan Journal Pharmaceutical Sciences* 27.
- Reed, C. C., & Iozzo, R. V. (2002). The role of decorin in collagen fibrillogenesis and skin homeostasis. *Glycoconjugate journal*, 19(4), 249-255.
- Rehecho, S., Uriarte-Pueyo, I., Calvo, J., Vivas, L.A., Calvo, M.I., 2011. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Nor-Yauyos, a part of the Landscape Reserve Nor-Yauyos-Cochas, Peru. *Journal of Ethnopharmacology* 133, 75–85.
- Reis, L. V., Tavares, M. R., Palma, F. M. S. B., & Marcelo-Curto, M. J. (1992). Sesquiterpene lactones from *Cynara humilis*. *Phytochemistry*, 31(4), 1285-1287.
- Reis, P.J.M., Malcata, F.X., 2011. Current state of Portuguese dairy products from ovine and caprine milks. *Small Ruminant Res.* 101, 122–133.
- Renu, S., 2010. Treatment of skin diseases through medicinal plants in different regions of the world. *International Journal of Comprehensive Pharmacy* 4, 1–4.
- Rhafouri, R., Aafi, A., Zair, T., Strani, B., El Omari, M., Ghanmi, M., 2015. Ethnobotanical study of medicinal plants in Ifran's National Park (Morocco). *Journal of Materials and Environmental Science* 6, 619–630.

- Rimawi, W.H., Salim, H., Mjahed, S.S. and A., 2018. Phytochemical Analysis and Antibacterial Activity of Extracts from Palestinian Aleppo Pine Seeds, Bark and Cones. *Asian J. Chem.* 30.
- Rippa, A. L., Kalabusheva, E. P. and Vorotelyak, E. A. (2019) 'Regeneration of Dermis : Scarring and Cells Involved', *cells*, 8, p. 607.
- Rivière, C., Nicolas, J.-P., Caradec, M.-L., Desirea, O., Hassan, D. A., Rémy, G., ... Dupont, F. (2005). Importance de l'identification botanique dans la démarche ethnopharmacologique; cas d'une Bignoniaceae malgache, *Perichlaena richardii* Baill. *Acta Botanica Gallica*, 152(3), 377–388.
- Rohdewald, P., 2002. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 40, 158–168.
- Roseiro, L. B., Barbosa, M., Ames, J. M., & Wilbey, R. A. (2003). Cheesemaking with vegetable coagulants—the use of *Cynara L.* for the production of ovine milk cheeses. *International Journal of Dairy Technology*, 56(2), 76-85.
- Rottenberg A, Zohary D. (1996). The wild ancestry of the cultivated artichoke. *Genet Resour Crop Evol* 43:53–8.
- Rottenberg A. (2014). The wild gene pool of globe artichoke. *Israel J Plant Sci* DOI: 10.1080/07929978.2014.887379.
- Rowan, M.P., Cancio, L.C., Elster, E.A., Burmeister, D.M., Rose, L.F., Natesan, S., Chan, R.K., Christy, R.J., Chung, K.K., 2015. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical care* 19, 243.
- Sadou, N., Seridi, R., Djahoudi, A., Hadeff, Y., 2015. Chemical composition 1325 and antibacterial activities of algerian *Pinus halepensis* Mill and *Pinus maritima* essential oils. *Rev Sci Technol Synthèse* 30 33–39.
- Saikia, A.P., Ryakala, V.K., Sharma, P., Goswami, P., Bora, U., 2006. Ethnobotany of medicinal plants used by Assamese people for various skin ailments and cosmetics. *Journal of Ethnopharmacology* 106, 149–157.
- Saini, S., Dhiman, A., Nanda, S., 2016. Traditional Indian medicinal plants with potential wound healing activity: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 7, 1809.
- Sakagami, H., Hashimoto, K., Suzuki, F., Ogiwara, T., Satoh, K., Ito, H., Hatano, T., Takashi, Y., Fujisawa, S., 2005. Molecular requirements of lignin–carbohydrate complexes for expression of unique biological activities. *Phytochemistry* 66, 2108–2120.
- Sakarkar, D.M., Sakarkar, U.M., Shrikhande, V.N., Vyas, J.V., Mandavgade, S., Jaiswal, S.B., Purohit, R.N., 2004. Wound healing properties of Henna leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources* 3, 406–412.
- Salhi, N., Bouyahya, A., Fettach, S., Zellou, A., Cherrah, Y., 2019. Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of skin burns in occidental Morocco (area of Rabat). *South African journal of botany* 121, 128–142.
- Salhi, S., Fadli, M., Zidane, L., Douira, A., 2010. Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *Lazaroa* 31, 133–143.
- Salim, H., Rimawi, W. H., & Shahin, S. (2019). Phytochemical analysis and antibacterial activity of extracts from Palestinian Aleppo pine seeds, bark and cones.
- Samir, D., & Aicha, K. (2021). Protective effect of zinc and Pine barks extract supplement against Indometacin-induced gastric ulcer in rats. *Acta Scientifica Naturalis*, 8(1), 1-14.
- Sanchez, R. (2002) 'Choc initial du brûlé. Physiopathologie: Principes thérapeutiques', *Pathologie Biologie*, 50(2), pp. 82–92. doi: 10.1016/S0369-8114(01)00279-6.
- Sardas, S., Akgun, S.G., Peksayar, T., Yapar, E.A., 2012. Assessment of the wound healing activity of *nerium oleander*. *Phytomedicine* 4, 380–385.

- Šarić-Kundalić, A., Dobeš, C., Klatt-Asselmeyer, V., Saukel, J., 2011. Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of east, north and northeast Bosnia and Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology* 133, 1051–1076.
- Sarker, S., Nahar, L., Kumarasamy, Y., 2007. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. *Methods* 42, 321–324.
- Scavo, A., Pandino, G., Restuccia, C., Parafati, L., Cirvilleri, G., Mauromicale, G., 2019. Antimicrobial activity of cultivated cardoon (*Cynara cardunculus* L. var. *altilis* DC.) leaf extracts against bacterial species of agricultural and food interest. *Ind. Crop. Prod.* 129, 206 – 211. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.005>.
- Schiller, G., 2014. Therapeutic use of aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.). *Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East*. Springer, Dordrecht, pp. 215–224.
- Scialò, F., Fernández-Ayala, D. J., & Sanz, A. (2017). Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: potential roles in health and disease. *Frontiers in physiology*, 8, 428.
- Seidel, V. (2005). Initial and Bulk Extraction. In: Sarker S D, Latif Z and Gray A I. *Natural products isolation*. Humana Press (Totowa), pp: 27-37.
- Sen, C.K., Gordillo, G.M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T.K., Longaker, M.T., 2009. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair and Regeneration* 17, 763–771.
- Senthil Kumar, M., R. Sripriya, et al. (2006). "Wound Healing Potential of *Cassia fistula* on Infected Albino Rat Model." *Journal of Surgical Research* 131(2): 283-289.
- Serrano, C. et al. (2015) 'Features identification for automatic burn classification', *Burns*, 41(8), pp. 1883–1890. doi: 10.1016/j.burns.2015.05.011.
- Sevgi, E., & KIZILARSLAN, Ç. (2013). Bir isim çok bitki Mayasıl Otu. *Avrasya Terim Dergisi*, 1(1), 17-29.
- Shallan, M. A., Ali, M. A., Meshrf, W. A., & Marrez, D. A. (2020). In vitro antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of globe artichoke (*Cynara cardunculus* var. *scolymus* L.) bracts and receptacles ethanolic extract. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 29, 101774.
- Shanmuga Priya, K.S., Gnanamani, A., Radhakrishnan, N., Babu, M., 2002. Healing potential of *Datura alba* on burn wounds in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology* 83, 193–199.
- Shanmugam, S., Baby, J. P., Chandran, R., Thankarajan, S., & Thangaraj, P. (2016). *Maesa indica*: a nutritional wild berry rich in polyphenols with special attention to radical scavenging and inhibition of key enzymes, α -amylase and α -glucosidase. *Journal of food science and technology*, 53(7), 2957-2965.
- Sharangi, A.B., 2009. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.)— A review. *Food Research International* 42, 529–535.
- Sharma, J., Gairola, S., Sharma, Y.P., Gau, R.D., 2014. Ethnomedicinal plants used to treat skin diseases by Tharu community of district Udham Singh Nagar, Uttarakhand, India. *Journal of Ethnopharmacology* 158, 140–206.
- Shawahna, R., Jaradat, N.A., 2017. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine. *BMC complementary and alternative medicine* 17, 4.
- Shende, V. (2021). Understanding the Anti-Hypertensive Potentials of Natural Resources. *Int J Med Phar Sci* Vol, 11(01), 1.
- Shenoy, C., Patil, M.B., Kumar, R., Patil, S., 2009. Preliminary phytochemical investigation and wound healing activity of *Allium cepa* Linn (Liliaceae). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2, 167–175.
- Shetty, B.S., Udupa, S.L., and Udupa, A.L. (2008). Biochemical analysis of granulation tissue in steroid and *Centella asiatica* (Linn) treated rats. *Pharmacology online*. 2: 624-632.

- Silva, S.V., Malcata, F.X., 2000. Action of cardosin A from *Cynara humilis* on ovine and caprine caseinates. *Enzyme Microb. Technol.* 67, 449–454.
- Simion, D., Gaidau, C., Niculescu, M., Simion, M., 2013. Multifunctional bioproducts obtained by innovative technologies. *Materiale Plastice* 50, 323–325.
- Singer, A.J. et Clarck, R.A.F. (1999). Cutaneous wound healing, *The New England Journal of Medicine*, 341(10) : 738-746.
- Singh, G., Singh, R., 2017. Food plant records of Aphidini (Aphidinae: Aphididae: Hemiptera) in India. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 5, 1280–1302.
- Singh, S., Young, A. and McNaught, C. E. (2017) ‘The physiology of wound healing’, *Surgery (United Kingdom)*, 35(9), pp. 473–477. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.004.
- Singleton, V.L., Orthofer, R., Lamuela-Raventós, R.M., 1999. [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent, in: *Methods in Enzymology*. Elsevier, pp. 152–178.
- Skalli, S., Alaoui, I., Pineau, A., Zaid, A., & Soulaymani, R. (2002). L’intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.): à propos d’un cas clinique. *Bull Soc Pathol Exot*, 95(4), 284-286.
- Slominski, Andrzej and Wortsman, J. (2000) ‘Neuroendocrinology of the Skin’, *Endocrine reviews*, 21(5), pp. 457–487.
- Soetan, K. O., & Aiyelaagbe, O. O. (2009). The need for bioactivity-safety evaluation and conservation of medicinal plants-A review. *Journal of medicinal plants research*, 3(5), 324-328.
- Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, Tantisira MH. 2012. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC Compl. Alternative Med.*, 12(1): 103. DOI : <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-103>
- Sorrell, J. M. and Caplan, A. I. (2004) ‘Fibroblast heterogeneity : more than skin deep’, *Journal of cell science*, 117, pp. 667--375. doi: 10.1242/jcs.01005.
- Sousa, M.J., Malcata, F.X., 1997. Comparison of plant and animal rennets in terms of microbiological, chemical, and proteolysis characteristics of ovine cheese. *J. Agric. Food Chem.* 45, 74–81.
- Speroni, E., Cervellati, R., Costa, S., Guerra, M.C., Utan, A., Govoni, P., Stuppner, H., 2007. Ef-fects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage. *Planta Medica* 73, 227–235.
- Srinivasan, D., Nathan, S., Suresh, T., Lakshmana, P., 2001. Antimicrobial activity of certain Indian medicinal plants used in folkoric medicine. *J. Ethnopharmacol.* 74 (3), 217–220. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00345-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00345-7)
- Srivastava, P., Durgaprasad, S., 2008. Burn wound healing property of *Cocos nucifera*: An appraisal. *Indian Journal Pharmacology* 40, 144.
- Stanojević, L., Stanković, M., Nikolić, V., Nikolić, L., Ristić, D., Čanadanovic-Brunet, J., & Tumbas, V. (2009). Antioxidant activity and total phenolic and flavonoid contents of *Hieracium pilosella* L. extracts. *Sensors*, 9(7), 5702-5714.
- Stashak TS. (1984). Wound healing. In : *The practice of large animal surgery* (Jennings PB ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1 : 277-294.
- Stern, R. (2004). Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *European journal of cell biology*, 83(7), 317-325.
- Stickel, F., Patsenker, E., & Schuppan, D. (2005). Herbal hepatotoxicity. *Journal of hepatology*, 43(5), 901-910.
- Strodtbeck, F. (2001) ‘Physiology of wound healing’, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1(1), pp. 43–52. doi: 10.1053/nbin.2001.23176.

- Su, X.-Y., Wang, Z.-Y., Liu, J.-R., 2009. In vitro and in vivo antioxidant activity of *Pinus koraiensis* seed extract containing phenolic compounds. *Food Chemistry* 117, 681–686.
- Sundar, G. et al. (2021) ‘Natural collagen bioscaffolds for skin tissue engineering strategies in burns: a critical review’, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70(9), pp. 593–604. doi: 10.1080/00914037.2020.1740991.
- Süntar, I., Tumen, I., Ustün, O., Keleş, H., Akkol, E.K., 2012. Appraisal on the wound healing and anti-inflammatory activities of the essential oils obtained from the cones and needles of *Pinus* species by in vivo and in vitro experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 139, 533–540.
- Süntar, I.P., Akkol, E.K., Keleş, H., Oktem, A., Başer, K.H.C., Yeşilada, E., 2011. A novel wound healing ointment: A formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *Journal of Ethnopharmacology* 134, 89–96.
- Süntar, I.P., Akkol, E.K., Yılmaz, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E., 2010. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 127, 468–477.
- Tahir, K., Nazir, S., Li, B., Khan, A.U., Khan, Z.U.H., Gong, P.Y., Ullahkhan, S., Ahmad, A., 2015. Nerium oleander leaves extract mediated synthesis of gold nanoparticles and its anti-oxidant activity. *Materials Letters* 156, 198–201.
- Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., Lyoussi, B., 2007. Ethnobotanical survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in southeastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology* 110, 105–117.
- Tahri, N., El Basti, A., Zidane, L., Rochdi, A., Douira, A., 2012. Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc). *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi* 12, 192–208.
- Taleb, R.I., Najm, P., Shebaby, W., Boulos, J.C., Demirdjian, S., Hariri, E., El-Sibai, M., Daher, C., Mroueh, M., 2016. β -2-himachalen-6-ol: a novel anticancer sesquiterpene unique to the Lebanese wild carrot. *Journal of Ethnopharmacology* 190, 59–67.
- Tavares Pereira, D. D. S., Lima-Ribeiro, M. H. M., de Pontes-Filho, N. T., Carneiro-Leão, A. M. D. A., & Correia, M. T. D. S. (2012). Development of animal model for studying deep second-degree thermal burns. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012.
- Thangapazham, R. L., Sharad, S., & Maheshwari, R. K. (2016). Phytochemicals in wound healing. *Advances in wound care*, 5(5), 230-241.
- Thangaraj, H. S., Adjei, O., Allen, B. W., Portaels, F., Evans, M. R. W., Banerjee, D. K., & Wansbrough-Jones, M. H. (2000). In vitro activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanaian isolates of *Mycobacterium ulcerans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 45(2), 231-233.
- Thuille, N., Fille, M., & Nagl, M. (2003). Bactericidal activity of herbal extracts. *International journal of hygiene and environmental health*, 206(3), 217-221.
- Tortora, G. J., Grabowski, S. R. et Parent, J., *Principes d'anatomie et de physiologie*. Anjou: Centre Éducatif et Culturel inc. 1994, 1203 pages.
- Trombetta, D., Puglia, C., Perri, D., Licata, A., Pergolizzi, S., Lauriano, E.R., Bonina, F.P., 2006. Effect of polysaccharides from *Opuntia ficus-indica* (L.) cladodes on the healing of der-mal wounds in the rat. *Phytomedicine* 13, 352–358.
- Tuberoso, C.I.G., Boban, M., Bifulco, E., Budimir, D., Pirisi, F.M., 2013. Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: the case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey. *Food chemistry* 140, 686–691.
- Tümen, G., Malyer, H., Başer, K., Öz Aydın, S., 2006. Plants used in Anatolia for wound healing. *Proceedings of the IVth International Congress of Ethnobotany (ICEB 2005)*, pp. 217–221.
- Tyavambiza, C. et al. (2021) ‘Wound healing activities and potential of selected african

- medicinal plants and their synthesized biogenic nanoparticles', *Plants*, 10(12), pp. 1–14. doi: 10.3390/plants10122635.
- Tyler, V. (1994). *Phytomedicines in Western Europe: their potential impact on herbal medicine in the United States*. *Herbalgram*, 30, 24–30.
- Ugulu, I., Baslar, S., 2010. The determination and fidelity level of medicinal plants used to make traditional Turkish salves. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 16, 313–322.
- Ulbricht, C., Seamon, E., Windsor, R.C., Armbruster, N., Bryan, J.K., Costa, D., Grimes Serrano, J.M., 2011. An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements* 8, 378–454.
- Umachigi, S.P., Jayaveera, K.N., Ashok Kumar, C.K., Kumar, G.S., Vrushabendra Swamy, B.M., 2007. Wound healing potential of *Verbena officinalis* methanolic extract in rats. *International Journal of Chemical Sciences* 8.
- Valdes, B., Rejdali, M., Achhal El Kadmiri, A., Jury, J.L., Montserrat, J.M., 2002. *Catalogue des plantes vasculaires du nord du Maroc, incluant des clés d'identification*. Editorial CSIC. CSIC Press.
- Vamanu, E., Vamanu, A., Nita, S., Colceriu, S., 2011. Antioxidant and antimicrobial activities of ethanol extracts of *Cynara scolymus* (*Cynarae folium*, Asteraceae family). *Trop. J. Pharmaceut. Res.* 10 (6), 777 – 783. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v10i6.11>.
- Vandenbussche, F. (1983). *Histoire naturelle de la cicatrisation retardée*. *NPN Médecine*, 3 : 357-362.
- Venerol, A. D. (2008) *Histologie fonctionnelle du derme*, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*.
- Visuthikosol, V., Chowchuen, B., Sukwanarat, Y., Sriurairatana, S., Boonpucknavig, V., 1995. Effect of Aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. *Journal of the Medical Association of Thailand* 78, 403–409.
- Vlietstra, R. E. et al. (2004) 'Radiation burns as a severe complication of fluoroscopically guided cardiological interventions', *Journal of Interventional Cardiology*, 17(3), pp. 131–142. doi: 10.1111/j.1540-8183.2004.09885.x.
- Vloemans AFPM, Soesman AM, Suijker M, Kreis RW, Middelkoop E: A randomized clinical trial comparing a hydrocolloid-derived dressing and glycerol preserved allograft skin in the management of partial thickness burn. *Burns* 2003; 29: 702 – 710
- Vuorela, S., Kreander, K., Karonen, M., Nieminen, R., Hämäläinen, M., Galkin, A., Laitinen, L., Salminen, J.-P., Moilanen, E., Pihlaja, K., 2005. Preclinical evaluation of rapeseed, raspberry, and pine bark phenolics for health-related effects. *Journal of agricultural and food chemistry* 53, 5922–5931.
- Waghmare, C. M. (2013) 'Radiation burn - From mechanism to management', *Burns*, 39(2), pp. 212–219. doi: 10.1016/j.burns.2012.09.012.
- Wagner H. et Ulrich-Merzenich G., (2009) *Synergy Research: An Approaching a new generation of phytopharmaceuticals*. *Phytomed.*,16: 97–110.
- Walker, H. L. and A. D. Mason Jr (1968). "A standard animal burn." *Journal of Trauma-Injury, Infection, and Critical Care* 8(6): 1049-1051.
- Walters, Kenneth A and Roberts, M. S. (2002) 'The Structure and Function of Skin', in *Dermatological and transdermal formulations*. CRC Press, pp. 19--58. doi: 10.2307/j.ctt46nrzt.12.
- Wang, S. Y., & Zheng, W. (2001). Effect of plant growth temperature on antioxidant capacity in strawberry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(10), 4977-4982.

- Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., Jackson, S., Issler-Fisher, A.C., Parungao, R., Lajevardi, S.S., Li, Z., Maitz, P.K.M., 2018. Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews* 123, 3–17.
- Wassermann D. (2002). Critères de gravité des brûlures. *Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge* Severity of burn injuries, epidemiology, prevention, french burn care organization. *Pathologie Biologie*. 50, 65-73.
- Widiyastuti, L., Putranti, W., Bachri, M., & Aslama, W. N. H. (2021). Diuretic Effect on Combination of Celery Herb (*Apium graveolens* L.) and Bay Leaf (*Syzygium polyanthum* W.) Ethanol Extract towards Wistar Male Mice (*Rattus norvegicus* L.). In *Advanced Materials Research* (Vol. 1162, pp. 129-136). Trans Tech Publications Ltd.
- Wiklund, A. (1992). The genus *Cynara* L. (Asteraceae-Cardueae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 109(1), 75-123.
- World Health Organisation (WHO), 2011. The world medicines situation traditional medicines: Global situation, issues and challenges. Geneva. Available at. http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch18_wTraditionalMed.pdf, Accessed date: 1 November 2013.
- Wysocki, A. B., Skin anatomy, physiology, and pathophysiology. *Nurs Clin North Am*, 1999. 34 (4): 777-797.
- Xu, RX. and Xiao M. (2003). The mechanism of Burn Regenerative Therapy and wound healing. *The Chinese Journal of Burns Wounds and Surface Ulcers*, (4): 262-271.
- Yen, G.-C., Duh, P.-D., Huang, D.-W., Hsu, C.-L., Fu, T.Y.-C., 2008. Protective effect of pine (*Pinus morrisonicola* Hay.) needle on LDL oxidation and its anti-inflammatory action by modulation of iNOS and COX-2 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food and chemical toxicology* 46, 175–185.
- Youbi, A.E.H.E., Ouahidi, I., Mansouri, L.E., Daoudi, A., Bousta, D., 2016. Ethnopharmacological survey of plants used for immunological diseases in four regions of Morocco. *European Journal of Medicinal Plants* 1–24.
- Yuan, W., Yuk, H.-G., 2018. Antimicrobial efficacy of *Syzygium antisepticum* plant extract against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* and its application potential with cooked chicken. *Food Microbiol.* 72, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.12.002>
- Zellagui, A., Derouiche, K., Gherraf, N., & Rhouati, S. (2012). Characterisation of secondary metabolites and evaluation of antibacterial activity of two algerian species: *Launaea glomerata* (Cass.) Hook. F. and *Cynara cardunculus* var. *silvestris* (Lamk.). *J Microbiol Biotechnol Res*, 2(5), 736-40.
- Zerroug, M. M., Haichour, N., Aichour, S. M., Soltani, E., Kada, S., Esteban, M. A., & Nicklin, J. (2021). Lyophilized aqueous extract of *Pinus halepensis* (mill.) resin: chemical composition, antioxidant and antidermatophytic activities. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*, 11(2), e3423-e3423.
- Zoumpliou, V., Stamatiadi, M., Vassiliadis, C., Rallis, M., Papaioannou, G.T., Liakos, S., Angelou, A., Daskalaki, S., Kyriazi, M., Roussis, V., 2014. Effect of Cigarette Smoke on Diabetic Skin and Protection with Topical Administration of *Pinus halepensis* Extract. *American Journal of Plant Sciences* 5, 3964.



ANNEXES



Questionnaire ethnobotanique
Usage des plantes en médecine traditionnelle dans le traitement des brûlures cutanées
(Maroc occidental)

Questionnaire destiné aux herboristes :

I- Informateur :

Herboriste traditionnel N° :

Age : ans Durée d'expérience : ans

Sexe : Féminin Masculin

Ville : Cartier :

Niveau d'instruction : Néant Primaire Secondaire Universitaire

II- Pratiques phytoterapeutiques :

1. Est-ce que les clients achètent des plantes médicinales pour le traitement des brûlures cutanées ?

Oui Non

2. Si les clients qui proposent l'achat :

a. Quelles sont les plantes demandées par les clients (nom vernaculaire) ?

❖ ❖ ❖
❖ ❖ ❖

b. Quelle est la plante la plus demandée (la fréquemment utilisées) par les clients ?

❖

3. Selon les herboristes :

1. Quelles sont les plantes qui ont un effet sur les brûlures cutanées ou sont cicatrisantes ?

❖ ❖ ❖
❖ ❖ ❖

2. Quelle est la plante la plus efficace ?

❖

III- Caractéristiques ethno-pharmacologiques de plantes médicinales citées par les herboristes :

Traitement à base :

D'une seule plante D'une association de plante

Prière de remplir les fiches ci-dessous selon le cas d'utilisation (plante seule (fiche N° 1) ou une association de plante (fiche N°2)).

Fiche N°1
Traitement à base d'une seule plante

Nom vernaculaire :

Nom scientifique :

Provenance :

Période de récolte :

Traitements subissant après récolte :

Plantes fraîches

Plantes sèches

Parties utilisées :

Entière Feuilles Racines Graines Tige
Ecorces Fleurs Fruits Bulbe Rhizome

Autres combinaisons :

Mode de préparation :

Infusion Décoction Macération
Broyage classique Extraction Autres :
Type d'extraction (Extrait hydro alcoolique, teinture, alcoolature...):

Forme d'emploi :

Poudre Pommade Huiles essentielles
Huiles grasse Nature Autres :

Dose utilisée seul ou avec un support :

Pincée Poignée Cuillère à café Cuillère à soupe
Selon l'étendu de la brûlure En gramme : support :

Mode d'administration :

Poudrage ou application directe sur la brûlure Cataplasme Emplâtre
Massage/friction Rinçage Badigeonnage Autres :

Posologie :

Pour les enfants : /jour
Pour les adultes : /jour
Pour les personnes âgées : /jour

Moments d'application :

Le matin L'après-midi Le soir Aléatoire

Durée d'utilisation :

Un jour Une semaine Un mois Jusqu'à la guérison

Résultats :

Cicatrisation sans séquelles Amélioration de la brûlure

Effets indésirables :

Démangeaison Irritation de la peau Allergie Intoxication Absence

Fiche N°2

Traitement à base d'une association de plante

Nom vernaculaire				
Nom scientifique				
Provenance				
Période de récolte				
Traitements subissant après récolte				
Plantes fraîches/sèches				
<u>Parties utilisées :</u> Entière, feuilles, racines, tige, graines, écorces, fleurs, fruits, bulbe, rhizome.				
<u>Mode de préparation :</u> Infusion, décoction, macération, broyage classique, extraction (Extrait hydro alcoolique, teinture, alcoolature...), autres.				
<u>Forme d'emploi :</u> Poudre, nature, pommade, huiles essentielles, huiles grasses, autres.				
<u>Dose utilisée :</u> Pincée, poignée, cuillère à café, cuillère à soupe, en gramme, selon l'étendu de la brûlure.				
<u>Mode d'administration :</u> Poudrage ou application directe sur la brûlure, cataplasme, emplâtre, massage/friction, rinçage, badigeonnage, autres.				
<u>Posologie :</u> Pour les enfants, les adultes, les personnes âgées.				
<u>Moments d'application :</u> Le matin, l'après-midi, le soir, aléatoire.				
<u>Durée d'utilisation :</u> Un jour, une semaine, un mois, jusqu'à la guérison.				
<u>Résultats :</u> Cicatrisation sans séquelles, amélioration de la brûlure.				
<u>Effets indésirables :</u> Démangeaison, irritation de la peau, allergie, intoxication, absence.				

RESUME

L'ethnopharmacologie est la science qui permet de traduire le savoir-faire populaire en savoir scientifique. Les herboristes marocains utilisent une gamme très importante de plantes médicinales pour soigner les brûlures cutanées. *Cynara humilis* et *Pinus halepensis* sont deux plantes médicinales connues par des potentiels thérapeutiques importants qui n'ont pas encore été étudiés.

Les brûlures cutanées sont souvent associées à un stress oxydant, à des infections bactériennes et à une réponse inflammatoire intense. Ces phénomènes augmentent la pathogenèse des plaies et retardent leur cicatrisation. La présente étude vise d'enquêter sur les plantes médicinales à vertus anti-brûlures cutanée et d'étudier leur potentiel dermoprotecteur et cicatrisant.

Une étude phytochimique a été réalisée en déterminant la teneur des polyphénols totaux, des flavonoïdes et des tanins. L'étude de la toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée ont été réalisées selon des protocoles définis. L'évaluation du potentiel dermoprotecteur in vitro a été réalisée par deux études : l'activité antioxydante et l'activité antibactérienne. Le potentiel cicatrisant a été révélée in vivo chez les rats par l'étude de l'efficacité des extraits des deux plantes contre la brûlure cutanée.

Les résultats de l'analyse phytochimique ont montré que les extraits des deux plantes sont riches en composés phénoliques. L'étude de la toxicité aiguë nous a permis de montrer que les extraits sont dépourvus de toute toxicité systémique par voie orale à la dose de 2g/kg et par voie cutanée à la dose de 5g/kg. Le potentiel dermoprotecteur a révélé des résultats intéressants. Par ailleurs, les deux plantes présentent une activité antioxydante et antibactérienne importante. Les résultats du potentiel cicatrisant montrent que les deux plantes possèdent un potentiel cicatrisant exceptionnel.

Les résultats obtenus montrent que les plantes sélectionnées possèdent un potentiel prometteur cicatrisant et dermoprotecteur et constituent une source importante pour identifier des substances bioactives.

Mots-clés : brûlure cutanée ; enquête ethnopharmacologique ; *Pinus halepensis* ; *Cynara humilis* ; étude phytochimique ; pouvoir antioxydant ; activité anti-antibactérienne ; potentiel cicatrisant.

ABSTRACT

Ethnopharmacology is the science that allows popular know-how to be translated into scientific knowledge. Moroccan herbalists use a very important range of medicinal plants to treat skin burns. *Cynara humilis* and *Pinus halepensis* are two medicinal plants known to have significant therapeutic potential that have not yet been studied.

Cutaneous burns are often associated with oxidative stress, bacterial infections and intense inflammatory response. These phenomena increase the pathogenesis of wounds and delay their healing. This study aims to investigate medicinal plants with anti-skin burn properties and to study their dermoprotective and healing potential.

A phytochemical study was conducted by determining the content of total polyphenols, flavonoids and tannins. The acute oral and dermal toxicity study was carried out according to defined protocols. The evaluation of the in vitro dermoprotective potential was carried out by two studies: antioxidant activity (DPPH, ABTS, FRAP) and antibacterial activity. The healing potential was revealed in vivo in rats by studying the effectiveness of extracts of the two plants against skin burns.

Phytochemical analysis results showed that the extracts of both plants are rich in phenolic compounds. The study of acute toxicity allowed us to show that the extracts are devoid of any systemic toxicity orally at a dose of 2g/kg and dermal at a dose of 5g/kg. The dermoprotective potential revealed interesting results. Moreover, the two plants show significant antioxidant and antibacterial activity. The results of the healing potential show that the two plants have an exceptional healing potential.

The obtained results show that the plants selected have a promising healing and dermoprotective potential and constitute an important source for identifying bioactive substances.

Keywords: skin burn; ethnopharmacological survey; *Pinus halepensis*; *Cynara humilis*; phytochemical study; antioxidant power; anti-antibacterial activity; wound healing potential.

Structure de Recherche : Equipe de Recherche de Pharmacodynamie ERP, Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.