

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Évaluation de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de l'extrait d'*Inula viscosa*

Présenté par : Aït Belkacem Kocéïla Massinissa

Haridi Hasna

Soutenu le : Dimanche 05 juin 2016

Devant le jury composé de:

- | | | | |
|-----------------|---------------------|------------|------------------|
| - Président : | Dr. ZAOUANI M. | MAA | ENSV-Alger |
| - Promoteur : | Pr. BEN-MAHDI M. H. | Professeur | EPSNV-ENSV-Alger |
| - Examineur 1: | Dr. YAHIAOUI F. | MAA | ENSV-Alger |
| - Examineur 2 : | Dr. BENMOHAND C. | MAA | ENSV-Alger |

Année universitaire : 2015/2016

Remerciements

Avant toute chose, on remercie Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience afin d'accomplir ce travail.

*On exprime notre reconnaissance et notre profonde gratitude à Madame Meriem Hind BEN-MAADI professeur en pharmacologie et biotechnologie et Directrice du laboratoire de recherche « santé et production animal » à l'ENSU de nous avoir accordé le privilège de nous encadrer, d'avoir été présente durant toute la période de notre travail, de nous avoir communiqué ses précieux conseils et avec laquelle on a retenu la signification de la citation intitulée : " Science sans conscience n'est que ruine de l'âme " Rabelais.
Merci madame ☺*

On tient à remercier très vivement Mlle YAHIAOUI Fatima maitre assistante à l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger pour son aide indispensable, pour sa présence et pour ses précieux conseils.

Nous adressons nos remerciement à ZAOUANI M. pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

*Au Dr. BENMOHAND C. pour avoir accepté de faire partie du jury.
Sincères remerciements.*

Enfin , il nous est agréable d'adresser nos vifs remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce document.

Dédicace

Nulle œuvre n'est exaltante que celle réalisée avec le soutien et l'encouragement des personnes qui nous sont proche ;

Je dédie ce mémoire :

A ma très chère maman **Aicha** honorable et aimable, mon exemple dans la vie à laquelle je dois ce que je suis aujourd'hui, aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ma gratitude, puisse Dieu, le tout puissant la préserver et lui accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon papa chéri **Boualem**, ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation, j'espère que tu sera toujours fier de ta petite fille adorée.

A l'amour de ma vie mon époux **Adel**, j'ai trouvé en toi, un grand frère, un très bon ami et aussi un mari adorable gentil et très doux, sans ton aide tes encouragements et tes précieux conseils ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A ma grande sœur aimé **Mouna** qui a été, est et sera toujours présente à mes coter quoi qu'il ce passe dans ma vie.

A mon frère **Houssem** aussi fou qu'attachant et spécial.

A mon petit bout de choux mon rayon de soleil, mon petit frère **Naserdine** que dieu te préserve et te protège, rétabli toi vite pour pouvoir rentrer au plus tôt a la maison « Je t'aime Habibi »

A toute ma belle famille qui m'ont accueilli à bras ouverts, ma belle maman **Ouardia**, mon beau père **Mohamed**, mes belles sœurs **Fatiha, Farida, Houria, Ahlem** et Amina mes beaux frères **Farid, Kamel** et **Salim** ; je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite.

A mon estimable et distingué binôme **Koceila-Massinissa**, auquel je dois ma réussite et mon succès de mes cinq années d'études.

A toutes mes sœurs de cœur mes chéries **Sabrina Sabine, Amira, Lilia, Nesrine, Ferial, sarah, Romeissa, Manar, Yasmine** et **Hanin**.

A mes cousins **Nazim** et **Amine**, mes cousines **Hajer, Amina, Shayma, Zola, Halima, Nounou, Asma, Imene** et **Zineb**

A mes oncles chéris, **Khalil** et **Abdelhamid**, mes chères tantes, **Hacina** et **Naima**

A toutes les personnes que j'aime ...

Hasna

Dédicace

Quand il y a la soif d'apprendre tout vient à point à qui sait attendre, malgré les obstacles qui s'opposent en dépit des difficultés qui s'interposent, les études sont avant tout mon unique et seul about. Espérant des lendemains épiques, un avenir glorieux et magique.

Je dédie ce modeste travail ...

Principalement à Mes chers Parents, a vous toute ma reconnaissance et ma gratitude ;

À la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur **Maman** que j'adore. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études et arriver à ce que je suis maintenant.

À toi **Papa**, ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, j'espère que cette thèse sera à la hauteur de tes attentes et qu'elle soit l'accomplissement de tes efforts. Mille merci à vous mes chers parents, que Dieu vous garde toujours auprès de moi en pleine santé.

À mon Grand Frère **Amine**, Tu as su m'accompagner dans cette aventure, comme tu l'as fait à chaque étape de ma vie. C'est un peu fou à dire, mais, après toutes ces années, je réalise vraiment ce que signifie avoir un frère et je me sens moins seul de te savoir là.

À toi, ma Sister ma chère **soeurette**, on manque trop souvent les occasions pour exprimer son attachement et ses sentiments aux être qu'on chérit, c'est pour cette raison que j'en profite par le biais de ce travail pour te remercier chaleureusement d'avoir toujours existée et accompagné dans toutes les épreuves de ma vie.

À Mes deux grand mères **Fatma** et **Hadda**, Mon grand-père **Lakhdar** ainsi qu'a la mémoire de mon défunt grand-père **Arekzi**. Mes chères tantes (en particulier **Khalissa**, **Hassina**, et les 2 **Fouzia**) et oncles sans exceptions ainsi qu'a mes cousins et cousines (**Toufik**, **Asma** & **Bouba** ...) ma belle-sœur **Fadila** et ma petite choupinette **ANAÏS**, qui ne cessent de s'inquiéter pour me voir heureux.

Aux personnes, qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes cotés, et qui m'ont accompagné durant mon parcours d'études supérieures :

Mes amis d'enfance avec qui j'ai grandi et appris, à toi **Ramy**, **Nor**, **Malek**, **Nabil**, **Yanes** & **Yacine**. Votre soutien m'a été précieux.

Mes aimables collègues d'études qui maintenant sont de vrais amis et pour la vie ; **Amine**, **Feriel**, **Hind**, **Islam**, **Manar**, **Sabrina**, **Samy** & **Sarra** inscrit par ordre alphabétique pour ne pas faire de jaloux ^^ . je vous aime beaucoup.

A ma binôme **Hasna**, toutes mes respects, et ma sincère considération.

À une personne assez distincte, qui a toujours le don d'apporter quelque chose de spécial, d'offrir les mots réconfortants ou de poser les gestes attentionnés, merci pour tout **Nassima**.

À tous les autres amis qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Koceila-Massinissa

Liste des Abréviations

% : pour cent

(+) : positif

(-) : Négatif

µl : Micro litre

α : alpha

A.Gle : anesthésie générale

ATCC : American Type Cultur Collection

β : béta

°C : Celsius

Cm : centimètre

Cm² : centimètre carré

Cmb : concentration minimale bactéricide

Cmi : concentration minimale d'inhibition

ENSV : Ecole National Supérieure Vétérinaire

h : heure

HE : hématoxyline et éosine

j : jour

M : mètre

MF : Mac Farland

mg/ml : milligramme sur millilitre

ml : millilitre

mm : millimètre

mm² : millimètre carré

MS : Matière Sèche

N.D : nom déposé

OH : groupement hydroxyle

SPA : santé et productions animales

UFC : Unité Formant Colonie

VG : van Gieson

Table des illustrations (1)

Liste des Figures

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure 01 : Distribution géographique d' <i>inula viscosa</i>	04
Figure 02 : Photos montrant les différentes parties de l'espèce <i>inula viscosa</i>	05
Figure 03 : Structure chimique des flavonoïdes retrouvés dans l'inule visqueuse	07
Figure 04 : Structure chimique de la α -Santonine	08
Figure 05 : Structure chimique des composés terpéniques retrouvé dans l'inule	08
Figure 06 : Représentation 3D d'une coupe de peau avec ses structures annexes	11
Figure 07 : Classification des plaies cutanées selon la profondeur	14
Figure 08 : Illustration de la phase d'inflammation et formation de caillot	16
Figure 09 : Chronologie de l'infiltration de la plaie par les cellules inflammatoire	19
Figure 10 : Guérison d'une plaie par première et seconde intention	20

PARTIE EXPERIMENTALE

Figure 01 : Les différentes étapes de préparation de l'extrait acétonique d'inula	28
Figure 02 : Crème à base d' <i>inula viscosa</i>	29
Figure 03 : L'induction	30
Figure 04 : Zooetil (A.Gle)	30
Figure 05 : La tonte	30
Figure 06 : Réséquer la peau délimités	30
Figure 07 : Résultat final	30
Figure 08 : Photo représentant les différents tubesensemencés par les souches bactériennes	33
Figure 09 : Protocole de l'activité antifongique	35
Figure 10 : Évolution des diamètres de rétractions des 3 lots	38
Figure 11 : Évolution des surfaces moyennes des plaies des 3 lots	38
Figure 12 : Évolution macroscopique des diamètre des plaies	39
Figure 13 : Résultats de l'étude de l'activité antibactérienne sur milieu liquide	41

Table des illustrations (2)

Liste des Tableaux

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 01 : Taxonomie de l'inule visqueuse	03
Tableau 02 : Fiche d'identité d' <i>inula viscosa</i>	05
Tableau 03 : Facteurs influençant la cicatrisation cutanée	21
Tableau 04 : Les principales techniques de déterminisme de l'activité antibactérienne	25

PARTIE EXPERIMENTALE :

Tableau 01 : Matériel et réactifs utilisés pour la production d'extrait de plante	26
Tableau 02 : Matériel et réactifs utilisés lors du test de l'activité cicatrisante	29
Tableau 03 : Les souches bactériennes utilisées dans l'activité antimicrobienne	31
Tableau 04 : Matériel et réactifs utilisés lors de l'activité antimicrobienne	32
Tableau 05 : Composition des tubes à témoins (+) , (-) et à base d'extrait d' <i>inula</i>	32
Tableau 06 : Matériel et réactifs utilisé lors de l'activité antifongique	34
Tableau 07 : Propriétés physique d' <i>inula viscosa</i>	36
Tableau 08 : Évolution des surfaces moyennes et du diamètre de rétraction des plaies (mm ²) des trois lots	36
Tableau 09 : Surface moyenne des plaies et écart-type des surfaces des différents lots à J0	37
Tableau 10 : Résultats des observations histologique	40
Tableau 11 : Ensembles de rendements d' <i>inula viscosa</i> obtenue par différents moyens d'extractions, dans des régions et des périodes différentes	42

SOMMAIRE

A- PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION.....	01
-------------------	----

CHAPITRE I : INULE VISQUEUSE

I. Description de la plante.....	03
I.1. Généralités.....	03
I.1.1. Taxonomie.....	03
I.1.2. Autres appellations	03
I.1.3. Répartition géographique.....	03
I.2. Aspect botanique.....	04
I.2.1. Description	04
I.2.2. Parties utilisées	06
I.3. Aspect Phytochimique.....	06
I.3.1. Les Flavonoïdes.....	06
I.3.2. Les lactones sesquiterpéniques.....	07
I.3.3. Les terpènes	08
I.4. utilisation de la plante.....	09
I.4.1. Usage dans la pharmacopée	09
I.4.1.1. Propriétés thérapeutiques.....	09
I.4.1.2. Précautions d'emploi.....	09
I.4.2. Contres indications.....	09
I.4.3. Effets indésirables.....	09
I.4.4. Utilisation en lutte biologique.....	10
I.4.5. Nuisance	10

CHAPITRE II: ETUDE DE L'ACTIVITE CICATRISANTE

II.1. Histologie de la peau.....	11
II.1.1. Définition de la peau	11
II.1.2. Composition de la peau.....	11
II.1.2.1. La partie superficielle externe.....	12
II.1.2.2. La partie interne.....	12
II.1.2.3. La partie profonde	12
II.1.3. Vascularisation de la peau.....	12
II.1.4. Les annexes cutanées	13

II.2. La plaie	13
II.2.1. Définition d'une plaie.....	13
II.2.2. Causes des plaies.....	13
II.3. Classification des plaies.....	13
II.3.1. Profondeur de la plaie.....	14
II.3.1.1. Premier degré	14
II.3.1.2. Deuxième degré	14
II.3.1.3. Troisième degré	14
II.3.2. Étendue de la plaie	15
II.3.3. Nature de la plaie.....	15
II.4. Les différentes phases de cicatrisation.....	15
II.4.1. Définition de la cicatrisation.....	15
II.4.2. Physiologie de la cicatrisation cutanée.....	15
II.4.2.1. Première phase : phase hémostatique et vasculo-détersivo-inflammatoire.....	15
A. L'hémostase primaire.....	15
a) Temps vasculaire.....	15
b) Temps plaquettaire	15
B. L'hémostase secondaire	16
C. La fibrinolyse	16
II.4.2.2. Deuxième phase : Phase proliférative, épidermique et de maturation	17
II.4.2.3. Troisième phase	18
II.4.3. La cinétique d'infiltration des cellules inflammatoires	18
a) Les Polynucléaires neutrophiles	18
b) Les macrophages	18
c) Les Lymphocytes	19
d) Les fibroblastes	19
II.5. Les différents modes de cicatrisation	20
II.5.1. La cicatrisation par première intention	20
II.5.2. La cicatrisation par seconde intention	20
II.5.3. La cicatrisation par troisième intention	20
II.5.4. La cicatrisation par régénération	20
II.6. Les facteurs influençant la cicatrisation	21
II.7. Quelques anomalies de la cicatrisation et cicatrisation pathologique	22
II.7.1. En phase de détersion	22
II.7.1.1. Plaie atone	22

II.7.2. En phase de granulation	22
II.7.2.1. Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques	22
II.7.3. En phase d'épidémisation	22
II.7.3.1. Retard d'épidémisation	22
II.7.3.2. Entropion de la plaie	22

CHAPITRE III : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE ET ANTIFONGIQUE

III.1. Évaluation de l'activité antimicrobienne	23
III.1.1. Introduction	23
III.1.2. Aperçu sur le monde d'action des extraits de plantes	23
III.1.3. Détermination de l'activité antimicrobienne	24
III.1.3.1. Grandeur des mesures	24
III.1.3.1.1. La concentration minimale d'inhibition (CMI)	24
III.1.3.1.2. La concentration minimale bactéricide (CMB)	24
III.1.3.2. Les techniques de détermination de l'activité antimicrobienne	24

B – PARTIE EXPERIMENTALE

I. OBJECTIF	26
II. MATERIEL & METHODES	26
II.1. Préparation de l'extrait	26
II.1.1. Matériel végétal	26
II.1.2. Matériels utilisés	26
II.1.3. Protocole d'extraction	27
II.2. Évaluation de l'activité cicatrisante	28
II.2.1. Matériel et méthodes	28
II.2.1.1. Animaux	28
II.2.1.2. Matériel	29
II.2.1.3. Préparation des crèmes à tester	29
II.2.1.4. Protocole expérimental	30
a. Préparation des animaux	30
b. Mode opératoire	30
II.2.2. Lecture des résultats	31
II.3. Évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne	31
II.3.1. Matériels et méthodes	31
II.3.1.1. Souches bactériennes utilisées	31
II.3.1.2. Matériels	32
II.3.2. Évaluation de l'activité antibactérienne sur milieu liquide	32

II.4.évaluation qualitative de l'activité antifongique	34
II.4.1.Matériel et méthodes	34
II.4.1.1. Levure utilisée	34
II.4.1.2. Matériel	34
II.4.2. Protocole expérimental	35
III. RESULTATS	36
III.1. Résultats de l'extraction	36
III.1.1. Le rendement	36
III.1.2. Propriété physiques	36
III.2. Résultats de l'activité cicatrisante	36
III.2.1. Résultats obtenue par l'utilisation du logiciel AutoCAD	36
III.2.2. Résultats de l'étude anatomopathologique	39
III.2.2.1. Évolution macroscopique des plaies	39
III.2.2.2. Résultats des coupes histologiques	39
III.3. Résultats de l'activité antimicrobienne	40
III.4. Résultats de l'activité antifongique	41
IV. DISCUSSION	42
IV.1. Rendement obtenu	42
IV.2. Discussion des résultats de l'activité cicatrisante	43
IV.3. Discussion des résultats de l'activité antimicrobienne	44
IV.4. Discussion des résultats de l'activité antifongique	45
CONCLUSION	47

Introduction

Introduction

Depuis la nuit des temps, les hommes ont toujours utilisé les plantes pour se soigner, se nourrir, se parer. La plante est certainement le premier médicament utilisé par l'homme (*Catier et Roux, 2007*).

Après quelques siècles de domination de la synthèse chimique, la pharmacologie, mais aussi la nutrition et l'agroalimentaire redécouvrent les vertus des plantes dites médicinales, ce qui est le cas de toutes les plantes. Elles sont de plus en plus considérées comme source de matières premières essentielles pour la découverte de nouvelles molécules potentiellement active nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (*Maurice, 1997*). Mais leurs usages traditionnels n'ont jamais disparus, bien au contraire. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2008, 80 % de la population mondiale repose sur la médecine traditionnelle pour leurs soins primaires. (*Pierangeli et al, 2009*)

L'Algérie, de par sa position géographique, jouit de plusieurs facteurs de pédogénèse et de grandes variations climatiques à laquelle s'ajoutent les ressources hydriques, tous favorables au développement de cultures adaptées aux plantes médicinales (*Bruneton, 2011*).

L'objectif de cette science est double :

Le premier est de confirmer ou d'infirmer certaines utilisations traditionnelles avec une rigueur scientifique. Le deuxième est de procéder à l'extraction, la purification et l'incorporation du principe actif d'une plante dans une préparation galénique.

Dans ce travail, l'intérêt est de prouver scientifiquement les effets pharmacologiques observés dans la médecine traditionnelle de *Inula Viscosa.*, par des essais *in vitro* et *in vivo* sur des animaux de laboratoire.

- Une première partie bibliographique organisée en trois chapitres, le premier décrivant la plante, sa richesse en principes actifs divers, le second chapitre traitera l'approche théorique du processus de la cicatrisation, et enfin le dernier chapitre qui sera consacré pour l'activité antimicrobienne et antifongique.
- La seconde partie est consacrée à l'étude expérimentale, qui portera essentiellement sur l'étude de l'activité de cicatrisation de l'extrait de plante *inula viscosa* puis de l'évaluation des effets antimicrobien et antimycosique. Le matériel utilisé et les méthodes adoptées lors de cette étude expérimentale y seront détaillés et les résultats obtenus présentés et discutés.

Une conclusion générale, avec les références bibliographiques et une partie des annexes clôturent ce manuscrit.

A- Partie
Bibliographique

CHAPITRE I : INULE VISQUEUSE

L'inule visqueuse tire son nom du grec *Inula Viscosa* : **Inula** : Inéo signifiant « je purge » et *Viscosa* pour visqueuse.

Inula est une plante très anciennement connue en pharmacopée traditionnelle, elle a été utilisée depuis le moyen âge jusqu'à nos jours pour ses vertus médicinales variées (Fauron et moati, 1983).

I. Description de la plante

I.1. Généralités

I.1.1. Taxonomie

Tableau 01 : Taxonomie de L'Inule visqueuse (Fournier L. , 2004).

Embranchement	<i>Spermaphytes</i>
Sous Embranchement	<i>Angiosperme</i>
Classe	<i>Dicotylédones</i>
Sous Classe	<i>Gamopétales</i>
Famille	<i>Compositae</i>
Genre	<i>Inula</i>
Espèce	<i>Viscosa</i>

I.1.2. Autres appellations

Elle est connue en arabe sous le nom de el tibek, el tayoun, el rassen el dabik, et chez nous elle s'appelle megremen, safsak, mersit, hfina, chez les kabyles c'est afjded, niret, tlrine ; en français sous l'appellation d'inule visqueuse, aunée visqueuse ; en anglais elle est dénommée *Rock Flea-bane* (Zegguwagh, 2006).

I.1.3. Répartition géographique

Le genre *Inula* est largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe (France, Espagne..), Asie (Chine, Turquie, Japon..) et en Afrique du nord (Algérie, Tunisie, Maroc)

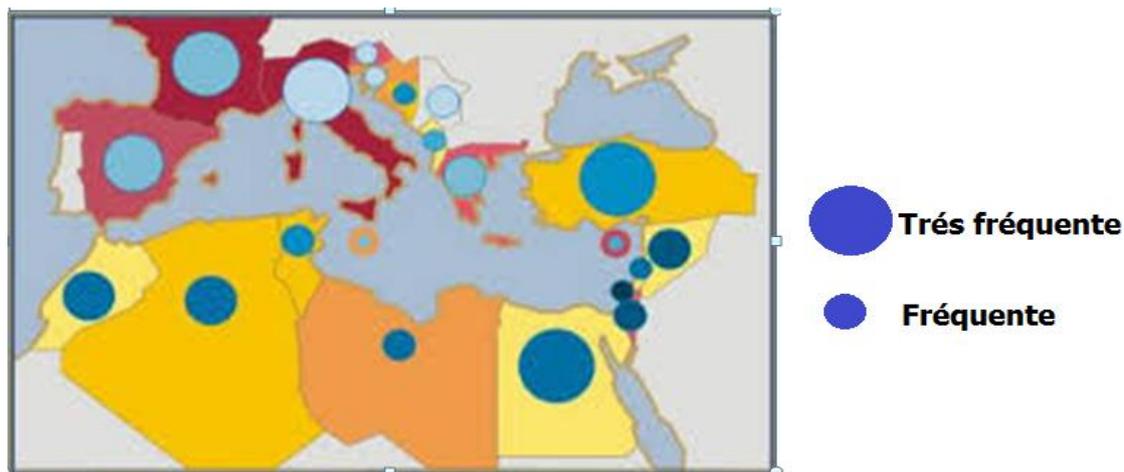


Figure 01 : Distribution géographique d'*Inula Viscosa* (Katumi Y et al, 2004).

L'inule visqueuse se rencontre dans les lieux incultes en bords de chemins, dans les décombres, les terrains abandonnés ou en jachères, les arrières dunes. Elle affectionne les milieux fraîchement perturbés par des travaux ou le passage du feu. Elle se rencontre autant sur sols argileux que sablonneux (Lecomte, 2015).

I.2. Aspect botanique

I.2.1. Description

L'inule est une plante polymorphe à racine pivotante, d'assez grande taille (jusqu'à 1,5 m) et qui peut former de grandes populations.

Ses tiges sont assez ramifiées et pourvues d'un feuillage dense, avec l'âge elles deviennent ligneuses et foncées à la base (a apprendre). La plante est collante et très odoriférante (Lecomte, 2015).

Les feuilles sessiles sont ondulées, dentées, aiguës, rudes recouvertes sur les deux faces de glandes visqueuses qui dégagent pendant la phase végétative une odeur forte et âcre (Quezel et Santa, 1963).

...Les fleurs sont regroupées en capitule (d'environ 10-20mm). Chez l'inule on trouve deux types de fleurs : fleurs à pétales soudés en languette jaune à l'extérieur du capitule et des fleurs en tube jaune orangé au centre du capitule

Les fruits sont des Akènes surmonté généralement d'un Pappus provenant du développement du calice après fécondation. Sa graine est à embryon droit, sans albumen (Balansard et coll, 1980).



(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 02 : Photos montrant les différentes parties de l'espèce *Inula viscosa*. (A) arbuste pendant la période de floraison, (B) la fleur d'*Inula viscosa*, (C) photo prise pendant la récolte de la plante, (D) les feuilles d'*Inula viscosa*. (*Susplugas et al, 2009*)

Tableau 02 : Fiche d'identité d'*Inula viscosa*

Nom commun :	<i>Inule visqueuse</i>
Nom latin :	<i>Inula viscosa</i>
Synonyme :	<i>Dittrichia viscosa</i>
Nom vernaculaire/arabe :	magramen مقرمان
Catégorie :	vivace
Port :	évasé
Feuillage :	caduc
Floraison :	fin été à automne
Couleur :	jaune
Croissance :	rapide
Hauteur :	de 0,5 à 01 mètre

I.2.2. Parties utilisés

Les parties aériennes de la plante, feuilles et tiges séchées sont réduites en poudre. L'utilisation des feuilles fraîches de l'inule est également possible (*Ulubelen et al, 1978*).

I.3. Aspect phytochimique

A ce jour, un grand nombre d'espèces *Inula* a fait l'objet d'études chimiques et de très nombreux métabolites secondaires ont été isolés. Les recherches phytochimiques ont permis de mettre en évidence, dans l'espèce *Inula viscosa*, tous les composés caractéristiques des *Compositae* : les Flavonoïdes, les Terpènes, les Lactones sesquiterpéniques.

I.3.1. Les Flavonoïdes

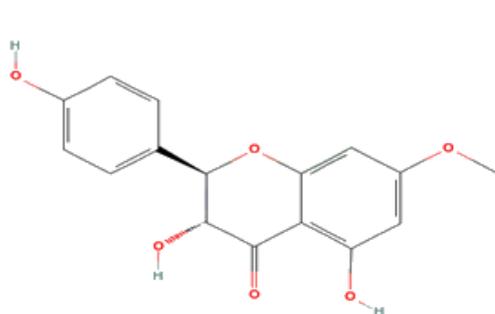
Les composés flavoniques sont des substances naturelles très répandues dans la famille des *Compositae*, responsables de la couleur variée des fleurs et des fruits et regroupent d'innombrables propriétés thérapeutiques sur lesquelles de nombreux travaux ont été réalisés. Le genre *Inula* renferme des flavonoïdes glycosylés et des flavonoïdes aglycones (*Bruneton, 1993*).

Nous nous contenterons de citer les propriétés les plus étudiées, dont la principale serait le renforcement de la résistance des capillaires. Historiquement, c'est la première propriété reconnue aux flavonoïdes. On les dit "veinotoniques" car on peut montrer qu'ils sont capables de diminuer la perméabilité des capillaires et de renforcer leur résistance.

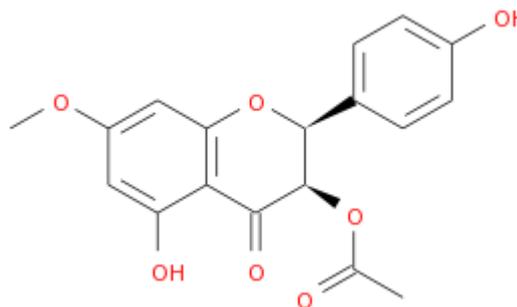
Ils sont aussi source importante d'anti-oxydant dans l'alimentation, agissent principalement comme antioxydants primaires, en stabilisant les radicaux peroxydes mais ils peuvent aussi désactiver les espèces oxygénées réactives (ion superoxyde, radical OH), inhiber la lipoxygénase ou encore chélater les métaux.

Nous rajoutons à cela que les flavonoïdes sont d'important Inhibiteurs enzymatiques, prouvé, in vitro, qu'ils inhibent l'histidine décarboxylase (par le quercétol et naringénine), l'élastase et la hyaluronidase (par les flavones et les proanthocyanidols) (*Bssaibis et Al, 2009*).

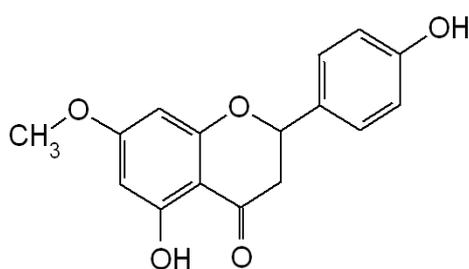
Les études phytochimiques réalisées sur l'espèce *Inula viscosa* ont révélé la présence de quatre flavonoïdes dans les parties aériennes de la plante, dont les structures chimiques sont schématisées ci-dessous.



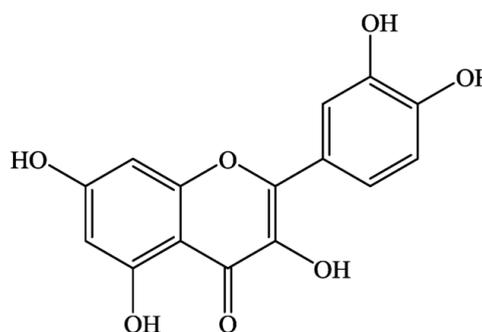
7-O-Methylaromadendrin



3-Acetyl-7-O-methylaromadendrin



Sakuranetin



3,30-di-O-Methylquercetin

Figure 03 : Structure chimique des flavonoïdes retrouvés dans l'inule visqueuse
(Zhang et Al, 2010) (Hernandez et al, 2007)

I.3.2. Les lactones sesquiterpéniques

Les lactones sesquiterpéniques ont une distribution botanique assez sporadique

Les lactones sesquiterpéniques constituent un groupe important de substance. Dans les anciens traités de matière médicale, elles étaient appelées « principes amers », présentes chez les *angiospermes*, et très majoritairement chez les *Compositae*, donc dans notre *aunée visqueuse*. Chez ces dernières, les lactones sont fréquemment localisées dans les poils sécréteurs situés au niveau des feuilles, des tiges et des bractées de l'inflorescence. Les lactones sesquiterpéniques ont les propriétés suivantes : antibactérienne, antifongique, facilitent la digestion, antiparasitaire et à effets anti-inflammatoires (Harborne, 1977).

Leur principal effet thérapeutique indésirable, réside dans le fait que les lactones sont des substances allergisantes. Un eczéma des mains ou du visage peut apparaître chez les personnes en

contact avec la plante (Vigan, 2012). À forte dose, ils présentent un risque d'hépatotoxicité (Morel, 2008).

Des investigations phytochimiques réalisées sur le genre *Inula* ont permis d'isoler plusieurs lactones sesquiterpéniques, dont le plus répandue est la α -santonine représenté dans la figure ci-dessous :

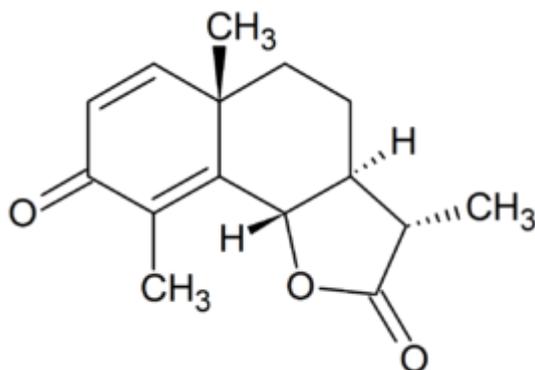
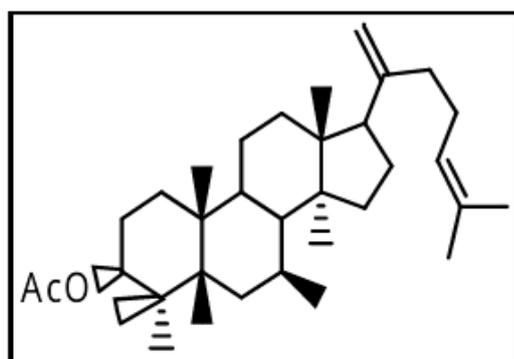


Figure 04 : Structure chimique de la α -Santonine (Bicha, 2003).

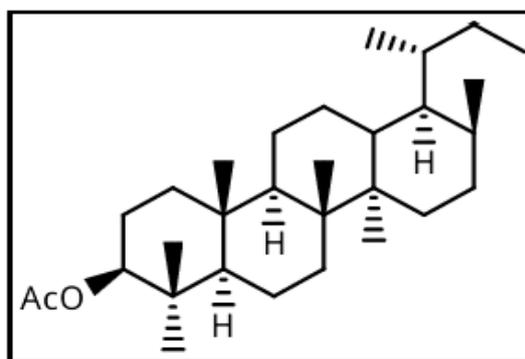
I.3.3. Les terpènes

Les terpènes sont présents chez tous les êtres vivants et possèdent des structures, des propriétés physiques et chimiques et des activités biologiques très diverses. Plusieurs d'entre eux sont exploités à l'échelle industrielle (Minkue, 2000).

Des travaux effectués sur certaines espèces du genre *Inula viscosa* ont permis d'isoler des triterpènes :



3 β -acetoxydammar-20,24-diène



Taraxasterol acétate

Figure 05 : Structure chimique des composés terpéniques retrouvés dans *Dittrichia viscosa* (Zhang et Al, 2010)

I.4. Utilisations de la plante

I.4.1. Usage dans la pharmacopée

L'Inule est une plante très anciennement connue, elle a été utilisée depuis les temps moyenâgeux jusqu'à nos jours, pour ses vertus médicinales variées.

I.4.1.1. Propriétés thérapeutiques

En Algérie, l'Inule est utilisée dans la médecine populaire comme antipyrétique en tisanes ou en bains dans la lutte contre le paludisme (*Fournier, 2004*).

Les travaux de Chari et Hamdi Pacha (1999) attribuent à l'Inule un pouvoir cicatrisant certain sur les brûlures chez des lapins. Il a été noté une accélération nette du processus de cicatrisation pour les brûlures traitées avec la préparation d'Inule par stimulation supposée de la synthèse de collagène et par la création d'un foyer aseptique favorisant ainsi la réparation tissulaire.

La poudre d'*Inula viscosa* est aussi utilisée dans le traitement des mycoses cutanées (*Ulubelen et al, 2001*). Au niveau de l'appareil respiratoire, elle agit comme sédatif de la toux et des spasmes bronchiques. C'est également un antiseptique certain de l'arbre respiratoire (*Benayache et Dendougui, 1991*).

La plante sèche, réduite en poudre est utilisée comme traitement des crampes stomacales et les gaz digestifs. Elle est préconisée dans le traitement des troubles gingivaux. Le jus bouilli de ses racines aide à expulser les vers intestinaux. Enfin, la plante est très utilisée pour guérir les morsures d'animaux venimeux.

I.4.1.2. Précautions d'emploi

Inula viscosa n'est pas considérée comme dangereuse lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées.

I.4.2. Contres indications

Cette plante est contre indiquée chez la femme enceinte car elle stimule les contractions utérines, également contre indiquée chez les femmes qui allaitent.

I.4.3. Effets indésirables

A de trop fortes doses l'inule peut entraîner des dermatites allergiques, des vomissements, des diarrhées et des crampes.

I.4.4. Utilisation en lutte biologique

L'inule visqueuse est réputée être un "insecticide végétal" qui combat la Mouche de l'Olive (*Warlop, 2006*)

I.4.5. Nuisance :

L'Inule fétide est une plante invasive. En Californie (États-Unis) et en Australie, il est interdit d'en importer les graines (*Warlop, 2006*).

CHAPITRE II : ETUDE DE L'ACTIVITE CICATRISANTE

II.1. Histologie de la peau

II.1.1. Définition de la peau

La peau constitue le plus gros organe de l'animal, représentant le tiers du poids de son organisme. Le revêtement cutané est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme (*De Brassier, 2014*).

II.1.2. Composition de la peau

La peau est constituée de plusieurs strates de tissus, divisée d'un point de vue histologique en trois principales parties :

- Épiderme.
- Derme.
- Hypoderme.

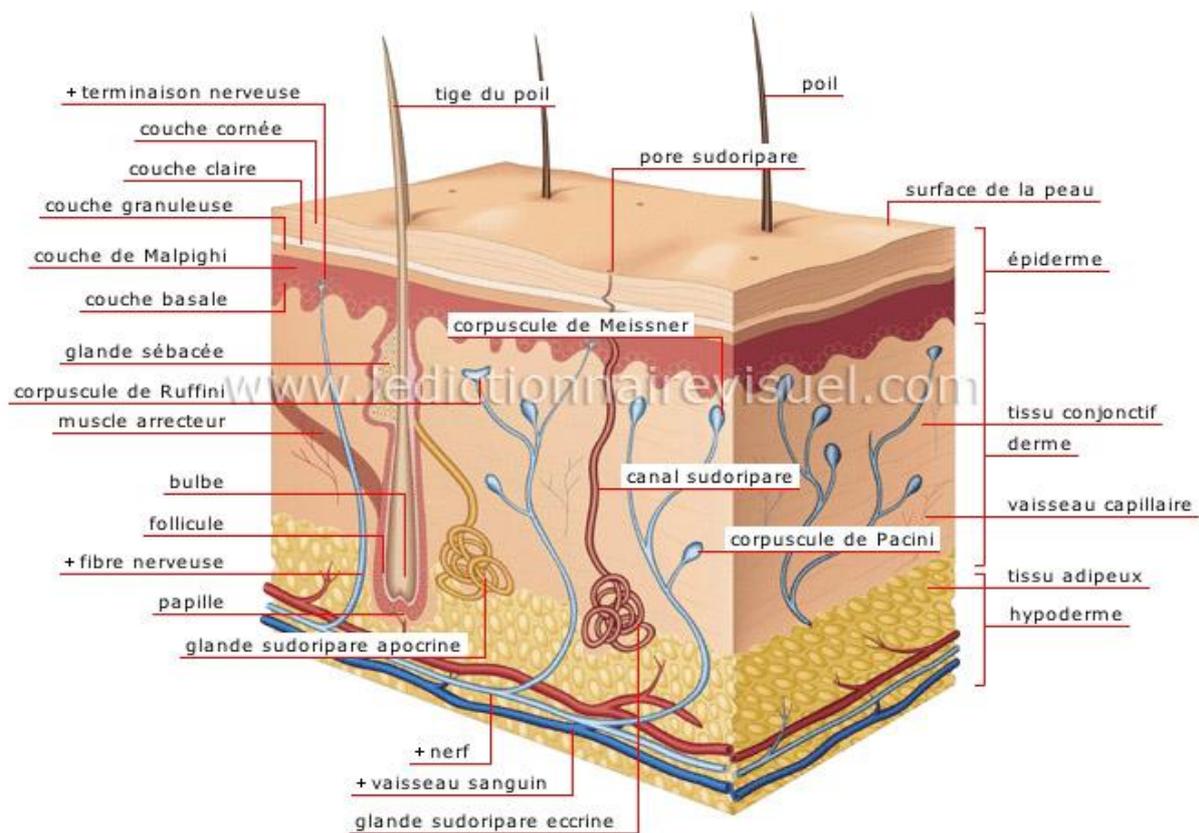


Figure 06 : Représentation 3D d'une coupe de peau avec ses structures annexes (*Stevens, 2008*).

II.1.2.1. La partie superficielle externe

Ou l'épiderme qui dérive de l'ectoderme et est revêtu d'un épithélium pavimenteux stratifié (ou malpighien) constitué de 4 types cellulaires distincts : le kératinocyte qui prédomine, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et enfin les cellules de Merkel impliquées dans la sensation du toucher.

Les kératinocytes sont disposés en cinq couches ou stratums :

- Le stratum basal ;
- Le stratum spinosum (couche de cellules épineuse) ;
- Le stratum granulosum (ou couche granuleuse) ;
- Le stratum lucidum ;
- Le stratum corneum (ou couche cornée) (*Kierszenbaum, 2002*).

II.1.2.2. La partie interne

Ou le derme, dérivé du mésoderme, est formé de deux couches sans frontière distinctes :

- Une couche papillaire, constituée d'un tissu conjonctif lâche (fibroblastes, fibres de collagène et fibres élastiques) en contact étroit avec l'épiderme ;
- La couche réticulaire contenant d'épais faisceaux de fibres de collagène et de fibres élastiques grossières.

Les follicules pileux et les glandes sudoripares et sébacées sont des annexes d'origine épidermique que l'on retrouve à différents niveaux du derme (*Kierszenbaum, 2002*).

II.1.2.3. La partie profonde

Ou l'hypoderme, dérivé du mésoderme, est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui contient selon les endroits plus ou moins de tissu adipeux. Il joue le rôle d'amortisseur mécanique, d'isolant thermique, un rôle endocrinien (sécrétion de leptine) et de réserve énergétique.

II.1.3. Vascularisation de la peau

Au niveau de la peau on observe trois réseaux sanguins interconnectés :

1. Le plexus sous-capillaire, cheminant le long de la couche papillaire du derme ;
2. Le plexus cutané, observé à la limite entre le derme papillaire et le derme réticulaire ;
3. Le plexus hypodermique ou sous-cutané, situé dans l'hypoderme ou tissus adipeux sous-cutané ;

4. Le plexus sous-papillaire donne naissance à des boucles simples de capillaires au niveau de chaque papille dermique, le sang veineux du plexus sous-papillaire se draine dans les veines du plexus cutané.

Les branches des plexus hypodermique et cutané irriguent le tissu adipeux de l'hypoderme, les glandes sudoripares et la partie profonde des follicules pileux.

Dans les régions réticulaires et hypodermiques, on trouve de fréquentes anastomoses artério-veineuses entre les circulations artérielle et veineuse jouant un rôle dans la thermorégulation de l'organisme (*Fraitag et al, 2005*).

II.1.4. Les annexes cutanées

Représentées par les glandes cutanées (glandes sébacées, glandes sudoripares), les poils, les griffes et les ongles.

II.2. La plaie

II.2.1. Définition d'une plaie

Une plaie normale est définie comme une interruption dans la continuité d'un tissu du corps, une rupture de la barrière cutanée. Outre la lésion d'organes sous-jacents qui peut se produire lors de l'accident, la plaie peut entraîner la pénétration de germes pathogènes dans un organisme et provoquer une infection. Le principal risque pathogène est le tétanos.

II.2.2. Causes de plaies

Une perturbation de l'intégrité de la peau peut survenir dans plusieurs contextes. La peau peut subir des dommages lors de chirurgies, de brûlures, de radiations, de coupures, de déchirures, d'éraflures, d'abrasions, de frottements, de pincements et de pressions (*Fortin 2005*).

II.3. Classification des plaies

L'ampleur des dommages infligés à la peau à la suite d'une blessure dépend de la profondeur de celle-ci, qui est classifiée en trois degrés (plaie du premier, second et troisième degré), de son étendue (la superficie endommagée), et de la nature de l'agression, (exemple: traumatisme, chaleur, froid, produits chimiques). Ces trois paramètres influencent le choix du traitement puisque le déroulement de la guérison en est affecté.

II.3.1 Profondeur de la plaie

II.3.1.1 Premier degré

Les plaies du premier degré (plaies partielles) (*Lindsay 1996 ; Paletz et al. 1996*) ne touchent que l'épiderme. Elles proviennent généralement d'une légère brûlure, d'un coup de soleil ou d'une légère abrasion et demeurent douloureuses pendant quelques jours. Les kératinocytes morts de l'épiderme desquament et seront remplacés grâce à la prolifération des cellules basales sans qu'il y ait formation d'une cicatrice.

II.3.1.2 Deuxième degré

Les plaies du second degré (*Lindsay 1996 ; Paletz et al. 1996*) sont plus profondes et très douloureuses puisqu'elles endommagent les terminaisons nerveuses du derme. Une brûlure plus importante, l'abrasion de la peau ou une coupure provoquent généralement de telles plaies. L'épiderme, la membrane basale et une portion variable du derme sont détruites. La réépithélialisation s'effectuera à partir d'une portion saine du derme et des annexes cutanées. La réparation tissulaire sera plus laborieuse et souvent une cicatrice permanente subsistera surtout dans le cas de plaies profondes.

II.3.1.3 Troisième degré

Les plaies du troisième degré se caractérisent par la destruction complète de l'épiderme et du derme. Une brûlure importante, une coupure ou une abrasion profonde détruisent les terminaisons nerveuses et rendent ces plaies indolores. Compte tenu de la destruction totale des annexes cutanées et de l'épiderme, la réépithélialisation doit se faire à partir des marges de la plaie plutôt qu'en foyers multiples à partir des follicules pileux comme c'est le cas dans les plaies du deuxième degré.

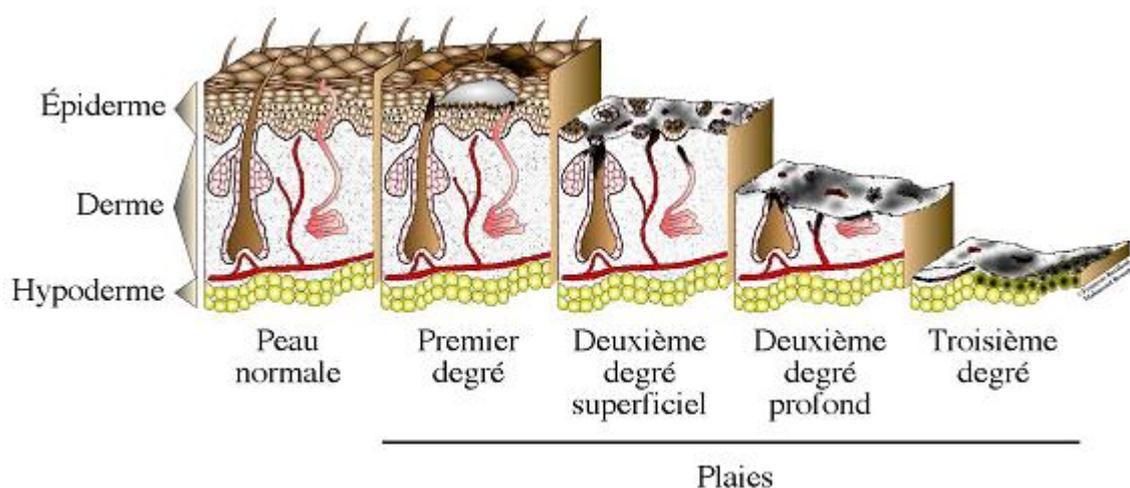


Figure 07 : Classification des plaies cutanées selon la profondeur

II.3.2 Étendue de la plaie

L'étendue d'une plaie constitue un paramètre majeur lors du traitement d'un blessé. Ainsi, les procédures thérapeutiques de même que la prévention des infections différeront s'il s'agit d'une blessure locale ou d'une lésion qui affecte une proportion importante de la surface corporelle.

II.3.3 Nature de la plaie

La nature de l'agression produit une plaie dont les caractéristiques influencent sa présentation, sa guérison naturelle et thérapeutique. A la suite d'une brûlure, la réépithélialisation débute plus tardivement de sorte que la plaie demeure ouverte plus longtemps (*winter 1972*). Ainsi, seront traitées différemment : une brûlure chaude, froide ou chimique, une incision, une éraflure.

II.4. Les différentes phases de la cicatrisation

II.4.1. Définition de la cicatrisation

Le processus cicatriciel est un phénomène extrêmement complexe faisant intervenir de multiples acteurs, des cellules circulantes ou du tissu lésé, des composants matriciels et des facteurs solubles, selon une dynamique spatiotemporelle interactive.

Considérée, d'autre part, sous l'angle médical, l'étude de la cicatrisation fait appel à la physiopathologie, à la pharmacologie tant médicale que chirurgicale (*Valette et al, 1965*).

II.4.2. Physiopathologie de la cicatrisation cutanée

Le processus cicatriciel est extrêmement complexe, se déroulant en 3 phases qui dans les faits se chevauchent et fait intervenir de multiples acteurs dont les activités sont spécifiques à chaque phase.

II.4.2.1. Première phase : Phase hémostatique et vasculo-détersivo-inflammatoire

Dans un premier temps l'organisme réagit immédiatement pour arrêter le saignement en mettant en place les mécanismes de l'hémostase :

A. L'hémostase primaire, qui a son tour se divise en deux temps :

- a) **Temps vasculaire**: caractérisé par une vasoconstriction localisée par voie réflexe permettant de ralentir le débit sanguin afin de limiter les pertes sanguines.
- b) **Temps plaquettaire** : qui a pour principaux acteurs, les plaquettes sanguines qui vont colmater la brèche vasculaire par l'adhésion et l'agrégation aux structures sous-endothéliales et ce en empruntant l'une des deux voies principales (voie de l'ADP ou voie de l'acide arachidonique) (*Jobin, 1999*).

B. L'hémostase secondaire, intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire par une série de réactions en cascade (soit en empruntant la voie exogène, endogène puis la voie commune) dont la finalité est la formation d'un réseau de fibrine qui assurera une hémostase complète (Hackette, 2006).

C. La Fibrinolyse, une fois que l'endothélium aura cicatrisé, il active un processus physiologique qui assurera la digestion du thrombus secondaire par une enzyme appelé plasmine (Hackette, 2006). Suite à la vasoconstriction reflexe produite lors de l'hémostase primaire, succède une vasodilatation. Les tissus lésés libèrent des substances vasoactives telles que l'histamine et les prostaglandines qui conduisent à une augmentation de la perméabilité vasculaire qui sera à l'origine de sortie de liquides avec formation d'un œdème comprimant les terminaisons nerveuse et générant ainsi la sensation douloureuse.

Parallèlement les cellules circulantes dans le sang affluent sur le site de la plaie par diapédèse dans les 30 min après la création d'une brèche. Ce sont essentiellement les granulocytes neutrophiles et les leucocytes qui arrivent en premier pour le nettoyage de la plaie, c'est le phénomène de détertion.

Sur le plan macroscopique, on observera dix huit heures après, l'apparition de pus qui est un phénomène normal correspondant à la présence de neutrophiles dégénérés. Les monocytes migrent à leur tour, se transformant en macrophages qui parachèvent le nettoyage autour du cinquième jour (Coulomb et al, 2002).

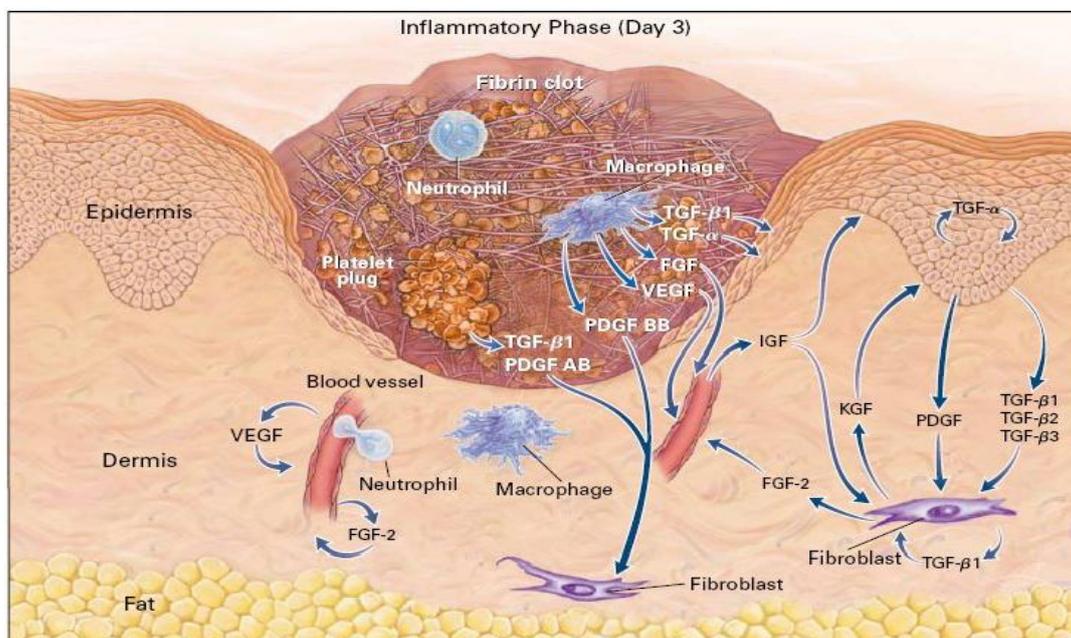


Figure 08 : Illustration de la phase d'inflammation et formation de caillot (Singer, 1993)

II.4.2.2. Deuxième phase : Phase Proliférative, épidermique et de maturation

La phase proliférative ou phase collagénique ou phase de comblement ou encore phase de bourgeonnement, est une phase dont la finalité est la formation d'un tissu rouge vif, constitué d'une multitude de petites granulations formant " le tissu de granulation ".

Les macrophages, cellules nettoyantes, ne jouent pas uniquement un rôle important au cours de la phase inflammatoire ; ils sont également essentiels et indispensables pour la sécrétion d'une pléthore de facteurs de croissance (PDGF, EGF, IL-6 ...) qui assureront deux étapes très importantes pour cette phase :

L'angiogenèse : processus de développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, principalement les veinules. Le but est de rétablir la circulation sanguine afin d'assurer un apport en oxygène et en nutriments pour la reconstitution du tissu lésé (*Larcier et al, 1998*).

Le recrutement de fibroblastes : d'origine mésenchymateuse, ces cellules vont coloniser la matrice provisoire pour synthétiser la MEC et former le tissu de granulation qui va remplacer progressivement la MEC provisoire. Elle est essentiellement constituée de collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique (*Dubertret, 2002*).

Le collagène se dispose parallèlement aux abords de la plaie et perpendiculairement aux néo-capillaires. Un grand nombre de fibroblastes vont acquérir la morphologie et les caractéristiques biochimiques de cellules musculaires lisses et évolue vers le phénotype myofibroblastique qui augmentera la densité cellulaire dans le tissu de granulation et assurera la rétraction de la plaie par la suite.

La vitamine C, le fer et l'oxygène sont indispensables pour la mise en place de cette matrice extracellulaire.

Parallèlement à cette reconstitution tissulaire, les cellules de la membrane basale de l'épithélium cutané commencent à se multiplier et migrent de façon centripète pour recouvrir le tissu de granulation dont elles stoppent la prolifération.

Les follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares (si elles sont toujours présentes dans la plaie) sont également délimités par des cellules épithéliales ; cela provoque la formation d'îlots

d'épithélium qui se développent en se rapprochant. Lorsqu'ils entrent en contact avec un autre tissu épithélial, la prolifération des cellules s'arrête (*Coulomb et al*, 2002 ; *Febiger*, 1987).

II.4.2.3. Troisième phase

Ou Phase de Remodelage, débute une fois que l'épidémisation est achevée, on constate une régression du réseau capillaire, de nombreuses cellules inflammatoires et des fibroblastes.

Les myofibroblastes participent activement à cette phase en contractant leurs microfilaments, créant ainsi des contractions matricielles locales, des raccourcissements et des amas dans le réseau de collagène adjacent. De nouveaux composants sont alors sécrétés pour stabiliser le réseau et augmenter la densité et l'organisation de la MEC. Ces étapes sont répétées plusieurs fois jusqu'à ce que la cicatrice soit formée et stabilisée (*Dubertret*, 2002).

C'est l'orientation et le ré-enchevêtrement des fibres de collagène qui confèrent, par la suite une augmentation de la solidité de la plaie, cette solidification se poursuit pendant deux années pour atteindre la valeur d'une peau saine. La maturation exige une certaine souplesse et une mobilité de la peau par rapport aux plans sous jacents, sinon peuvent apparaître des phénomènes de striction ou de réduction de mobilité d'une articulation par exemple.

II.4.3. La Cinétique d'infiltration des cellules inflammatoires

Comme décrit ci-dessus, dès lors où la première phase de cicatrisation d'une plaie débute, une multitude de cellules viennent participer à ce processus, Une certaine chronologie d'apparition et de disparition de cellule est importante à considérer lors de lecture de lame histologique, afin d'apprécier la qualité de la cicatrisation.

Nous reconnaitrons à ce titre les cellules suivantes :

a) Les Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires sont attirés dans le foyer de blessure de la sixième heure au deuxième jour, que la plaie soit septique ou aseptique. Ils servent à la phagocytose et à l'élimination des débris cellulaires et tissulaires. Ils sécrètent aussi diverses cytokines, qui contribuent à créer un état inflammatoire localisé. La phase d'infiltration par les polynucléaires neutrophiles dure de 0 à 48h puis ils commencent à disparaître laissant place à d'autres cellules.

b) Les macrophages :

Les macrophages suivent immédiatement l'invasion tissulaire par les polynucléaires. Leur activité principale est la phagocytose des débris cellulaires et tissulaires ainsi que des éventuels micro-organismes étrangers infectant la plaie.. Ils sont non seulement attirés vers la plaie à

partir des tissus voisins et du sang (en ce qui concerne les monocytes, devenant des macrophages dans le tissu abîmé), mais encore capables de se multiplier fortement. Ce pic d'infiltration par les macrophages dure de la 48^{ème} à la 96^{ème} heure. L'introduction de sérum antimacrophages dans une plaie expérimentale interrompt la cicatrisation.

c) Les lymphocytes :

Des lymphocytes T apparaissent plus tardivement dans la plaie, atteignant un maximum vers le sixième jour. Eux aussi produisent de très nombreuses cytokines capables de moduler l'activité cellulaire.

d) Les fibroblastes :

Vers le quatrième jour, des fibroblastes apparaissent dans la plaie. Paradoxalement, ces fibroblastes ont un double rôle contradictoire. Ils commencent par participer aux réactions de dégradation et de nettoyage en sécrétant des enzymes lytiques, notamment les MMP (métalloprotéinases matricielles) comme MMP1 (collagénase de type I) et MMP2 (collagénase de type IV ou gélatinase). Ultérieurement leur métabolisme s'inverse complètement. Ils se mettent à sécréter divers types de collagènes, I, III, XII, qui s'associent pour former les grosses fibres de collagène cicatriciel, cerclées et rendues solidaires par le protéoglycane. Le nombre et la taille des fibres de collagène conditionnent la solidité de la réparation.

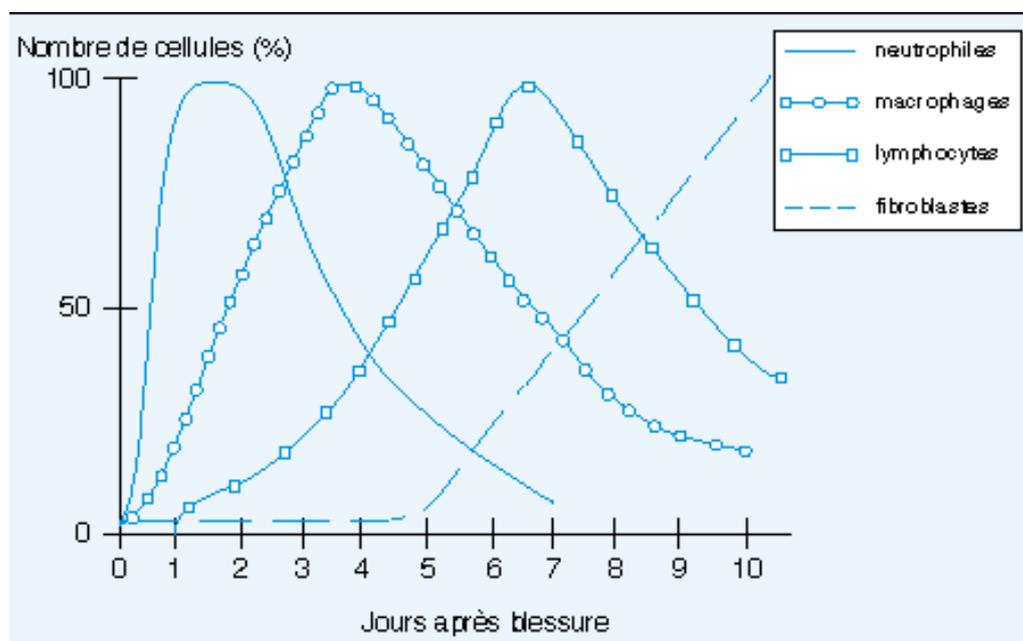


Figure 09 : Chronologie de l'infiltration de la plaie par les cellules *inflammatoire* (Gillery et Al, 2010).

II.5. Les différents modes de cicatrisation

II.5.1. La cicatrisation par première intention

Concerne les plaies chirurgicales où la stérilité est de rigueur, ce qui minimise la perte de substance. Elle nécessite la réunion de plusieurs conditions pour exister, à savoir :

- ✓ Dimension minimale de la plaie pour un minimum de tissu cicatriciel.
- ✓ Absence d'agent retardant la cicatrisation (absence de germe, de corps étranger).

Les différentes phases qui conditionnent la cicatrisation apparaissent précocement dans la cicatrisation par première intention (*Coulomb et al, 2002*).

II.5.2. La cicatrisation par seconde intention

Se produit avec perte de substance importante avec une asepsie imparfaite, rendant son évolution lente dans le temps.

II.5.3. La cicatrisation par troisième intention

Correspond à une reprise chirurgicale lors d'une cicatrisation par seconde intention trop longue, on aboutit à une cicatrisation par première intention différée.

II.5.4. La cicatrisation par régénération

Il s'agit d'un processus mis en œuvre sur des plaies ou des blessures superficielles n'affectant que les couches supérieures du derme, donc sans perturbation de la vascularisation locale. La régénération est précoce, totale et sans contraction (*Hagen, 1987*).

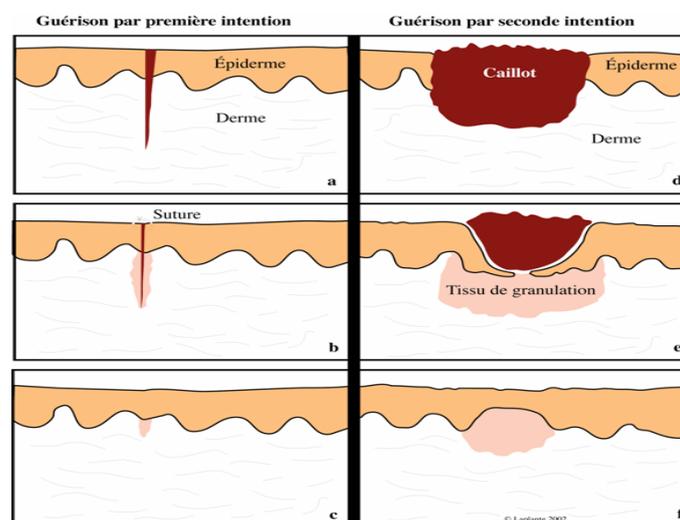


Figure 10 : Guérison d'une plaie par première et seconde intention

II.6. Les facteurs influençant la cicatrisation

L'étude et la compréhension des retards de cicatrisation, constitue le but principal de la recherche dans le domaine des plaies, le tableau suivant résume les différents facteurs de retard de cicatrisation.

Tableau 03 : Facteurs influençant la cicatrisation cutanée (*Meaume et al, 2005*).

Facteurs	Inducteurs	Conséquence
Immunosuppression	Par injection des glucocorticoïdes	Réduction de la capacité des monocytes à infiltrer la plaie et à se différencier.
Diabète	Par injection de streptozotocine	Déficit de synthèse de certains facteurs de croissance
Age	Animal âgé versus animal jeune	Modification des différentes phases de la cicatrisation
Malnutrition	Carence en vitamine A, C et zinc	Perturbation de la phase inflammatoire.
Infection	Contamination de la plaie avec deux germes : - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>	Retard de cicatrisation
Chimiothérapie	Irradiation total de l'animal ou administration de cytotoxique	Diminution de la phase inflammatoire et de la capacité de prolifération des cellules cutanées.
Animaux Knock out et transgéniques	Délectation ou inactivation de certains gènes impliqués dans la cicatrisation	Abolition du rôle de certains facteurs de croissance
Ischémie	Ligature vasculaire sur une des oreilles.	Vascularisation de la plaie et absence de la cicatrisation.

II.7. Quelques anomalies de la cicatrisation et cicatrisation pathologique

II.7.1. En phase de détersion

II.7.1.1. Plaie atone

Il s'agit d'une plaie qui n'évoluera pas, l'afflux leucocytaire étant insuffisant, elle est souvent due aux léchages intempestifs de la plaie par les animaux, ou encore à une corticothérapie locale, son traitement consiste donc à relancer l'inflammation par administration de substance phlogogène ou de raviver la plaie chirurgicalement par scarification au bistouri (*Slemp et Al, 2006*).

II.7.2. En phase de granulation

II.7.2.1. Les Chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

Les cicatrices chéloïdes et hypertrophiques sont deux types de cicatrisation excessive dont on peut penser qu'elles sont dues à la persistance de signaux de cicatrisation ou à un défaut de signaux d'arrêt de celle-ci durant la phase collagénique. Elles diffèrent essentiellement par leur évolution : temporaire avec possibilité de régulation pour les cicatrices hypertrophiques, durable sans tendance à la régression pour les cicatrices chéloïdes.

Les cicatrices hypertrophiques sont limitées à la zone de la plaie, rouge et prurigineuse tandis que les chéloïdes débordent des limites initiales de la plaie et sont douloureuses, récidivantes même après chirurgie (*Shenefelt, 1999*).

II.7.3 En phase d'épidémisation

II.7.3.1. Retard d'épidermisation

Ceci est observé lorsque le pansement est arraché de façon brutale, ce qui conduit à l'arrachement du liseré d'épidermisation ou lorsqu'un pansement non adéquat est utilisé pour la phase d'épidermisation.

L'utilisation d'un pansement non adhérent non gras permet de réduire ce retard ainsi que l'utilisation de vitamine A et du zinc.

II.7.3.2. Entropion de la plaie

Correspond à un trop grand décollement des lèvres de la plaie occasionnant une invagination des lignées épithéliales en direction de la profondeur. Le plus fréquent est l'entropion de la paupière chez le berger allemand.

Le traitement consistera en une réparation chirurgicale, en favorisant la cicatrisation par troisième intention et ce en libérant les lèvres par une incision des berges de la plaie en les plaquant à la peau.

CHAPITRE III : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE ET ANTIMYCOSIQUE

III.1. Évaluation de l'activité antimicrobienne

III.1.1. Introduction

Depuis leur découverte au XX^e siècle, les antibiotiques ont permis de grandes avancées en thérapeutique et ont contribué à l'essor de la médecine moderne, faisant naître l'espoir de l'éradication possible de l'ensemble des maladies infectieuses, malheureusement les bactéries ont développé des résistances vis-à-vis de l'ensemble des antibiotiques suite à leur utilisation anarchique, inadéquate et souvent abusive en médecine humaine et vétérinaire.

La prolifération de bactéries multi-résistantes est devenue une préoccupation majeure dans le domaine de la santé. En devenant insensibles à tout traitement, ces bactéries limitent la gamme d'antibiotique disponible. Afin de contourner les mécanismes de résistance bactériens, les antibiotiques de demain devront viser de nouvelles " cibles " chez les bactéries et la recherche actuelle est en quête de nouvelles molécules efficaces et dénuées d'effets indésirables.

Le développement de solutions thérapeutiques d'origine naturelle apparaît comme des plus prometteuses car les espèces végétales notamment, représentent de par leur biodiversité, la plus grande réserve de substances actives.

De part sa situation géographique et la diversité de ses conditions pédologique et climatique, l'Algérie dispose d'un potentiel végétal riche et diversifié (*Walter et al, 2004*).

III.1.2. Aperçu sur le mode d'action des extraits de plantes

Le spectre d'action des extraits d'origine végétale est très étendu, y compris à celui de bactéries antibiorésistantes. Cette activité est par ailleurs variable d'un extrait de plante à un autre et d'une souche bactérienne à l'autre (*Kalemba et Kunicka, 2003*).

Ces substances agissent aussi bien sur les bactéries Gram positives que sur les Gram négatives. Toutefois, ces dernières paraissent moins sensibles à leur action et ceci est directement lié à la structure de leur paroi cellulaire (*Burt, 2004*). Il existe cependant quelques exceptions telles que l'*Aeromonas hydrophila* (*Wan et al., 1998*) et *Campylobacter jejuni* (*Wannissorn et al., 2005*), qui

ont été décrites comme particulièrement sensibles à l'action des huiles essentielles. La bactérie reconnue comme la moins sensible est *Pseudomonas aeruginosa* (Dorman et Deans, 2000).

Les extraits végétaux agiraient au travers des effets de différents composés chimiques :

- Les phénols, dont le thymol et l'eugénol, sont responsables de l'activité bactéricide en altérant la membrane (Burt et Reinders, 2003).
- Les alcools sont généralement plus connus pour leur activité autant létale que bactériostatique sur les cellules par dénaturation des protéines (Dorman et Deans, 2000).
- Les aldéhydes, fortement électronégatifs à double liaison, deviennent de puissants agents antimicrobiens en réagissant avec les composés nitrés vitaux (protéines et acides nucléiques) des bactérie (Desjobert et al., 2005).
- Il a été rapporté que les extraits de plantes et des préparations riches en flavonoïdes posséderaient également une activité antimicrobienne (Tim et al., 2005).

III.1.3. Détermination de l'activité antimicrobienne

III.1.3.1. Grandeur de mesures

La détermination de la CMI et de la CMB est indispensable pour la précision de l'étude de l'activité antibactérienne.

III.1.3.1.1. La concentration minimale d'inhibition (CMI) :

Correspondant à la plus faible concentration d'antimicrobien capable d'inhiber toute croissance visible après un temps d'incubation de 18 à 48h (Hilan et al., 2009).

III.1.3.1.2. La concentration minimale bactéricide (CMB) :

Déterminée par l'évaluation des colonies survivantes après élimination du composé inhibiteur (Perry et al., 2004).

III.1.3.2. Les techniques de détermination de l'activité antimicrobienne

Les principales techniques utilisées sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 04 : Les principales techniques de déterminisme de l'activité antibactérienne

Technique	Principe
Aromatogramme	Consiste à imprégner un disque de cellulose par l'extrait de la plante puis à le déposer sur la gélose qui été ensemencée par les germes à tester. La lecture des résultats se fait après une incubation de 24 heures généralement, par mesure des zones d'inhibition autour du disque (<i>Fauchère et Avril, 2002</i>).
Diffusion en puits	Un puits d'environ 6 mm est creusé au centre de la gélose dans lequel sera déposée une quantité d'extrait de plante. Après incubation des zones d'inhibitions de croissance bactérienne sont obtenues et mesurées (<i>Perry et al, 2004</i>).
Micro-atmosphère	Consiste à déposer un disque de papier filtre imprégné d'huile essentielle au centre du couvercle d'une boîte de petri. La boîte est hermétiquement fermée et incubée retournée. L'évaporation des substances volatiles dans l'enceinte de la boîte inhibera les inoculums sensibles. Cette Technique est limitée aux constituants ayant cette propriété de volatilité (<i>Benjilali et al, 1986</i>).
Dilution en milieu liquide	Repose sur la dispersion de l'extrait de plante dans un milieu légèrement visqueux ou colloïdal à base d'une solution d'agar-agar, qui sera additionné à un bouillon de culture ensemencé avec des micro-organismes (<i>Sacchetti et al, 2005</i>).

A- Partie

Expérimentale

I. OBJECTIF

Le présent travail expérimental avait pour objectif, l'étude des activités biologiques d'un extrait acétonique d'*Inula viscosa* et en particulier de ses activités potentiellement cicatrisante, antibactérienne, et antifongique.

Cette étude a été réalisée sur des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* et a été exécutée au sein de l'Equipe de Recherche « Evaluation de l'efficacité des molécules pharmacologiques & développement de stratégies thérapeutiques alternatives », au sein du Laboratoire de Recherche « Santé & Productions Animales », à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger.

II. MATERIEL & METHODES

II.1. Préparation de l'extrait

II.1.1. Matériel végétal

Toutes les parties d'*Inula viscosa* ont été récoltées en septembre 2014 à Bejaia. La matière végétale récoltée fut séchée à température ambiante, dans un endroit sec, sombre. L'identification a été réalisée par le département de botanique de l'École Nationale Supérieure d'Agronomie d'El-Harrach.

II.1.2. Matériels utilisés :

Tableau 01 : Matériels et réactifs utilisés pour la production d'extrait de plante.

Matériel	Réactifs
Robot broyeur	Acétone
Passoire	
Balance	
Tube à essai	
Pipette graduée	
Pipette pasteur	
Agitateur	
Centrifugeuse	
Bécher	
Papier filtre	
Étuve	
Hotte chimique	

II.1.3. Protocole d'extraction

L'huile essentielle extraite d'*Inula viscosa* est particulièrement visqueuse ne permettant pas son extraction par hydrodistillation. La méthode d'extraction par solvant, en l'occurrence l'acétone, a été adoptée comme alternative.

Toutes les parties aériennes ont été broyées et tamisée afin d'obtenir une poudre fine (1.5g) qui a été mélangée à de 15 ml d'acétone et centrifugée pendant 5 minutes à 3000 tours/minutes.



A : Broyage de la Matière sèche



B : Pesée de la Matière sèche

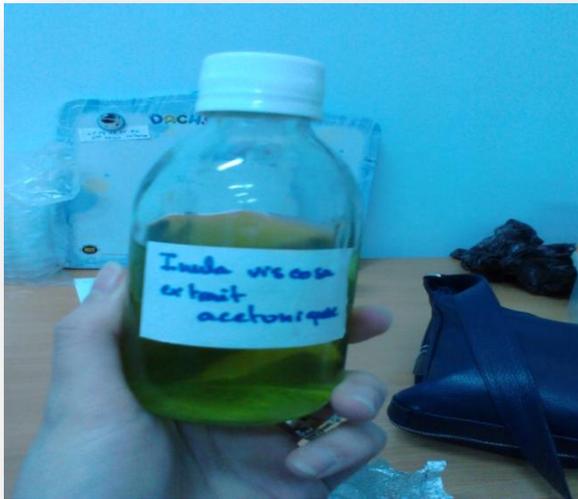


C : Adjonction d'acétone à la matière sèche

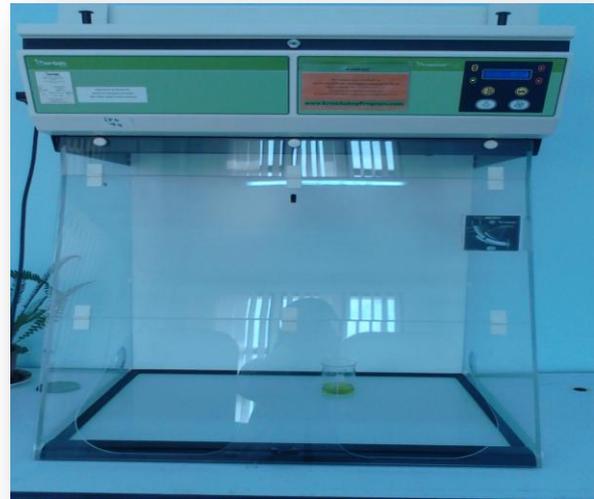


F : Filtrer le contenu des tubes

Le surnageant est recueilli et filtré. Enfin, l'extrait est évaporé dans une étuve et l'extrait brute d'*Inula viscosa* ainsi obtenu est entreposé à +4°C



F : Extrait acétonique



G : Évaporation de l'extrait

Figure 01 : Les différentes étapes de préparation de l'extrait acétonique d'*Inula viscosa*.

II.2. Évaluation de l'activité cicatrisante

L'évaluation de l'efficacité cicatrisante à base de crème préparé à partir d'extrait d'*Inula viscosa* a été réalisée sur des plaies expérimentales provoquées aseptiquement chez des rats.

L'application de cette crème a été quotidienne jusqu'à l'épithélialisation complète de la plaie.

II.2.1. Matériels et méthodes

II.2.1.1. Animaux

L'étude a porté sur 24 rats albinos de souche WISTAR de sexe mâle d'un poids moyen de 160 g, obtenus de l'Institut Pasteur d'Algerie et acclimatés au niveau du laboratoire de recherche « Santé et Productions Animales » ; dans des cages en propylène recouvertes d'une grille en acier. Les rats ont reçu une alimentation à base de granulés (mélange de concentré) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Ils ont été hébergés dans des conditions de température de 20° à 24°C, et un taux d'humidité de 50%.

Ils ont ensuite été répartis en trois lots de 8 sujets chacun : un lot témoin négatif, un second témoin positif et enfin le lot *Inula viscosa*.

II.2.1.2. Matériels

Tableau 02 : Matériels et réactifs utilisés lors du test de l'activité cicatrisante.

Matériel	Réactifs
Balance analytique	Eau physiologique à 0,9%
Balance pour animaux	Alcool chirurgicale
Bistouris	Zooletil N.D
Ciseaux	
Cloche à éther	
Compresse	
Pince à dissection	
Seringues à insuline	
Transparents	
Tondeuse	

II.2.1.3. Préparation des crèmes à tester

Trois crèmes ont été préparées correspondant pour :

- Lot témoin positif, au MADECASSOL®
- Le lot témoin négatif, à la Vaseline.
- Le lot *Inula viscosa*, à une crème à base de paraffine, vaseline et glycérine additionnée d'extrait brut- d'*inula viscosa*.



Figure 02 : Crème à base d'*inula viscosa*

II.2.1.4. Protocole expérimental

a. Préparation des animaux

La veille de l'expérimentation, les rats de chaque lot ont été marqués au niveau de la queue et mis à jeun. Le lendemain, les rats ont été tranquilisés à l'éther et dûment anesthésiés. Une fois les rats anesthésiés, la région inter-scapulaire a été tondue.



Figure 03 : L'induction



Figure 04 : Zooletil (A. Gle)



Figure 05 : Tonte

b. Mode opératoire

Après asepsie alcoolique, une zone d'un rayon de 1 cm est délimitée à l'aide d'un emporte-pièce marqué, au niveau de la région inter-scapulaire.

La partie de la peau ainsi délimitée est reséquée tout en respectant les principes de chirurgie cutanée à savoir les conditions d'asepsie et d'hémostase continue.

Par la suite, les empreintes de surfaces obtenues ont été prélevées sur du papier transparent à l'aide d'un feutre indélébile, cette phase correspond au jour J_0 .

Les rats sont ensuite logés en cage individuelle.



Figure 06 : Réséquer la peau délimités



Figure 07 : Résultat final

Les crèmes sont appliquées délicatement sur les plaies de chacun des rats composant correspondant. L'application du produit à tester, du véhicule et du produit de référence a été faite quotidiennement pendant 15 jours. Les empreintes ont été prélevées selon le planning suivant J0 , J3 , J7 , J11 et J15.

Au terme de la période d'expérimentation qui est de l'ordre de 15 jours, les rats ont été sacrifiés et des biopsies de la région cicatricielle ont été prélevés. Ces échantillons de peau provenant de chaque groupe ont été recueillis à la fin de l'expérience. Les échantillons ont été fixés dans du formol tamponné à 10%, traités et bloqués avec de la paraffine, et colorés à l'hématoxyline et l'éosine (HE) et Van Gieson (VG) taches. Les tissus ont été examinés par microscope optique.

II.2.2. Lecture des résultats

La lecture des résultats a été faite par mesure des surfaces des plaies à l'aide du logiciel AutoCAD sur la base des calques réalisés.

II.3. Évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de l'extrait de plante étudiée a été réalisée selon deux protocoles au niveau du laboratoire de recherche SPA. Trois souches bactériennes référencés on été utilisé dans ce travail : *Escherichia coli* , *Pseudomonas aéroginosa* , *Staphylococcus aureus*. Ces bactéries sont conservées et maintenues en vie par des repiquages continus, sur divers milieux de cultures.

II.3.1. Matériels et méthodes

II.3.1.1. Souches bactériennes utilisés

Le tableau ci-dessous récapitule l'essentiel des souches utilisées dans l'étude antimicrobienne :

Tableau 03 : Les souches bactériennes utilisées dans l'activité antimicrobienne

	La souche	Famille	ATCC	Milieu de culture
Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcaceae</i>	25923	Muller Hinton
Gram -	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	25922	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>enterobacteriaceae</i>	27853	

II.3.1.2. Matériel

Tableau 04 : Matériel et réactifs utilisés lors du test de l'activité antimicrobienne.

Matériels	Réactifs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boîtes de pétries. ▪ Tubes à essai. ▪ Anse de platine. ▪ Disques d'antibiotique vierge et d'autres imprégner d'antibiotique. ▪ Bec bensen. ▪ Étuve. ▪ Pipette pasteur. ▪ Vortex. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gélose nutritive. ▪ Gélose Muller Hinton. ▪ Standard de Mcfarland. ▪ Antibiotique (Cephotaxamine) ▪ Acétone. ▪ Sérum physiologique isotonique 0,9%. ▪ Extrait de plante <i>inula viscosa</i>

II.3.2. Évaluation de l'activité antibactérienne sur milieu liquide

Protocole expérimentale

À partir d'une culture pure de 18 à 24 h, quelques (3-5) colonies bien isolées et parfaitement identiques sont prélevées à l'aide d'une anse de platine quelques déchargées dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%, la suspension ainsi obtenue est d'une densité équivalente à 0,5 MF (10^8 UFC/ml).

Trois séries de tubes sont préparées selon le schéma résumé dans le tableau ci-dessous

Tableau 05 : Composition des tubes à témoins (+) , (-) et à base d'extrait d'*inula*

Lot des Témoins (+)	Lot des Témoins (-)	Lot des Échantillon à <i>inula</i>
9.95ml de bouillon Muller Hinton	9.95ml de bouillon Muller Hinton	9.95ml de bouillon Muller Hinton
100 µl d'ATB (Cephotaxamine)	100 µl d'acétone	100 µl d'extrait dilué d' <i>inula viscosa</i>
50 µl de suspension bactérienne	50 µl de suspension bactérienne	50 µl de suspension bactérienne

Les trois souches bactériennes sont ensemencées et mises à incuber à l'étuve pendant 18-24 h à 37°C. La lecture du résultat se fera par appréciation du degré de turbidité du milieu.

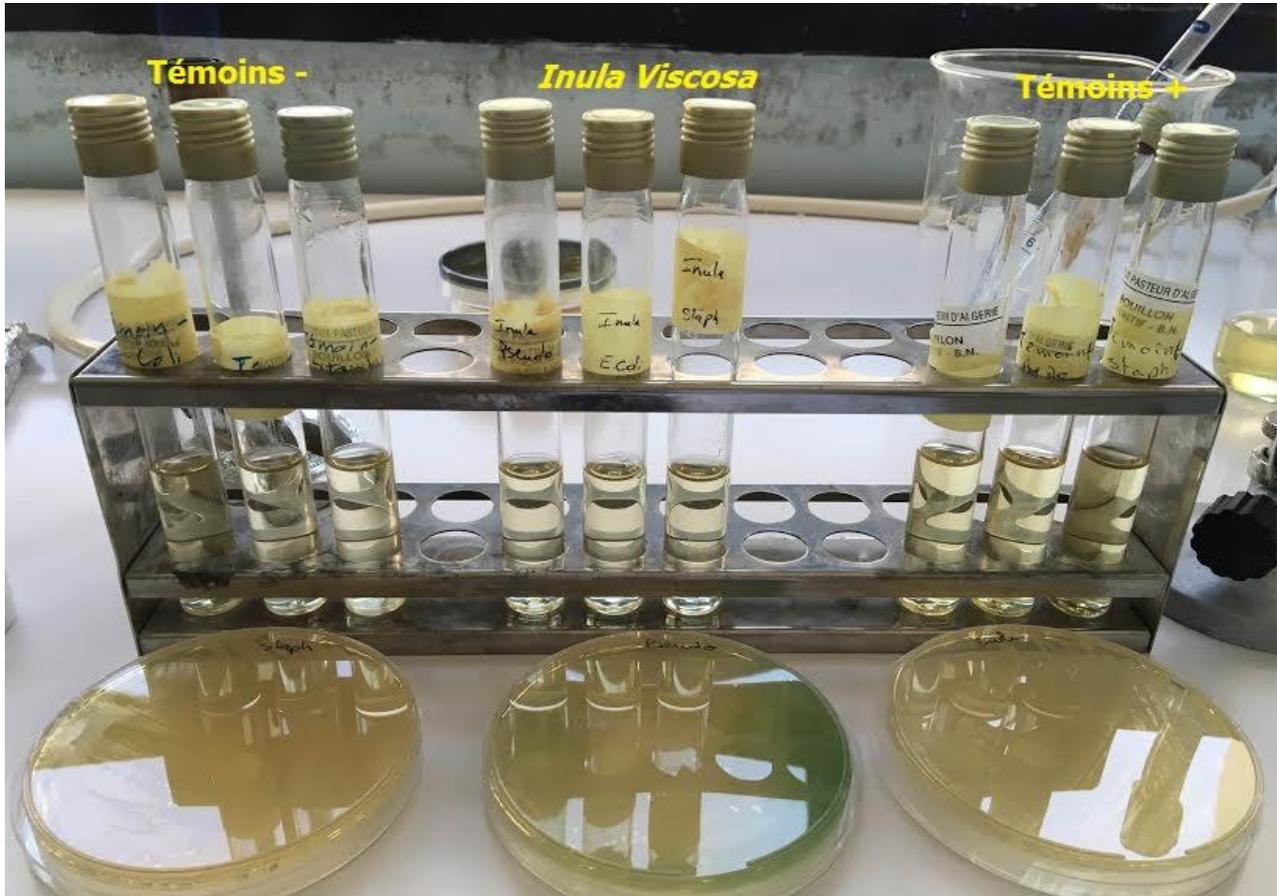


Figure 08 : Photo représentant les différents tubes ensemencés par les souches bactériennes

Dans une seconde étape, la nature de l'activité antibactérienne (bactériostatique /bactéricide) a été déterminée en ensemencant sur milieu gélosé solide un échantillon des tubes présentant une pousse bactérienne après incubation. Les résultats sont lus après incubation pendant 18-24 h à 37°C.

II.4. Évaluation qualitative de l'activité antifongique

L'effet antifongique d'*Inula viscosa* a été évalué par la technique " la culture sur milieu inhibiteur " (food poisoning technique). A cet effet, nous avons testé une souche de *Candida albicans* (isolat clinique).

La gélose Sabouraud a été liquéfiée et conservée à 65°, ensuite l'extrait d'inula viscosa (100 mg/ml) a été ajouté à la concentration de 2%. Le milieu ainsi conçu a été coulé sur des boîtes de Pétri puis conservé jusqu'à ensemencement.

II.4.1. Matériels et méthodes

II.4.1.1. Levure utilisée

La souche de champignon testée à savoir *Candida albicans* a été isolée chez un chien qui présentait une plaie en région abdominale au niveau de la clinique canine à l'ENSV.

II.4.1.2. Matériels

Tableau 06 : Matériel et réactifs utilisés lors du test de l'activité antifongique

Matériels	Réactifs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boîtes de pétries. ▪ Tubes à essai. ▪ Anse de platine. ▪ Bec bensen. ▪ Étuve. ▪ Pipette pasteur. ▪ Vortex. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gélose Sabouraud + Chloramphénicol ▪ Sérum physiologique isotonique 0,9%. ▪ Extrait de plante <i>Inula visquosa</i>

II.4.2. Protocole expérimentale

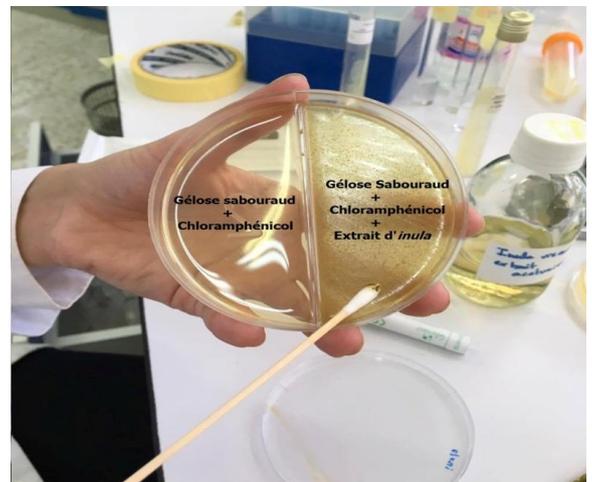
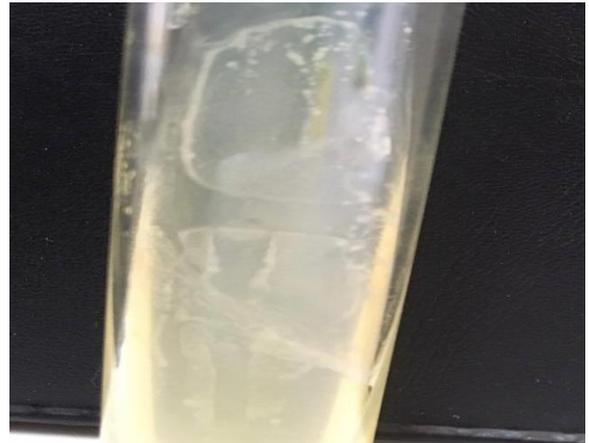
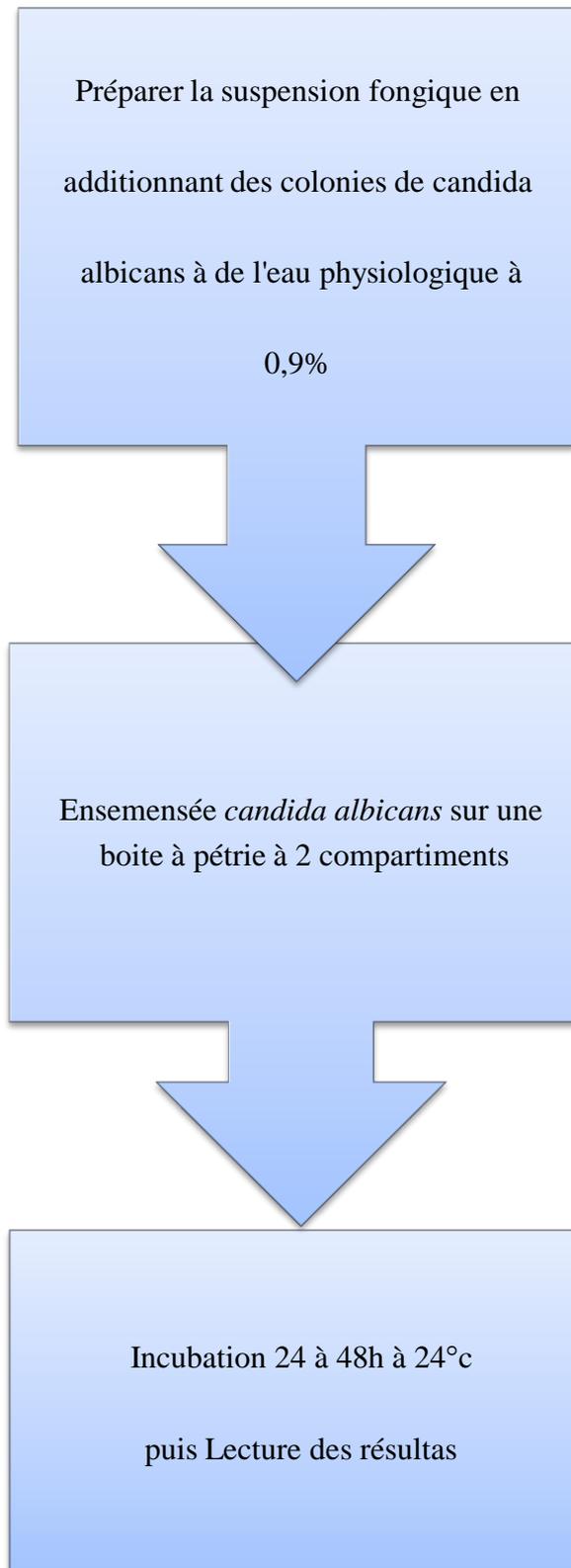


Figure 09 : Protocole expérimental de l'activité antifongique.

III. RESULTATS

III.1. Résultats de l'extraction

III.1.1. Le rendement

L'utilisation de 50 g de broyat des parties aériennes d'*Inula viscosa* a permis d'obtenir 3,346 g d'extrait par la technique d'extraction par solvant acétonique. Le rendement de cette extraction était par conséquent de 6,69%.

III.1.2. Propriétés physiques

Ces propriétés sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 07 : Propriétés physiques d'*Inula viscosa*

Plante / Propriétés	Aspect	Couleur	Odeur
<i>Inula viscosa</i>	Assez dense, et collant	Vert bouteille	Désagréable, attirante et persistante

III.2. Résultats de l'activité cicatrisante

III.2.1. Résultats obtenus par l'utilisation du logiciel AutoCAD

Les résultats enregistrés dans les tableaux ci-dessous représentent les moyennes des surfaces de plaies (en mm²) ainsi que la moyenne des diamètres de rétraction de ces dernières pour les 3 lots de rats (véhicule, rats traités avec Madécassol® et les rats traités avec l'extrait de plante (*Inula viscosa*) respectivement à J0, J3, J6, J9 et J13 :

Tableau 08 : Évolution des surfaces moyenne et du diamètre de rétraction des plaies (mm²) des trois lots étudiés

		J0	J3	J6	J9	J13
Lot Véhicule	Surface des moyennes	1,4506	1,2556	0,7779	0,3086	0,1791
	Diamètre de rétraction	/	0,1344	0,4637	0,7872	0,8765
Lot Madécassol	Surface des moyennes	1,2664	1,0361	0,72635	0,2532	0,0213
	Diamètre de rétraction	/	0,1818	0,4264	0,8	0,9831
Lot <i>Inula viscosa</i>	Surface des moyennes	1,3920	1,2192	0,6643	0,1175	0,0477
	Diamètre de rétraction	/	0,1241	0,5227	0,8701	0,9656

À J0 les surfaces des plaies des différents lots constitués étaient relativement hétérogènes néanmoins cette hétérogénéité était non significative (Tableau).

Tableau 09 : Surface moyenne des plaies et écart-type des surfaces des différents lots à J0

À J0	Moyenne	Ecart-type
Véhicule	1,2664	0,1295
Madécassol	1,4506	0,2111
<i>Inula viscosa</i>	1,3920	0,0818

À J3, la réduction de la surface des plaies traitées avec du Madécassol est nettement plus importante (Surface moyenne $\approx 1,03 \text{ cm}^2$) que celle des plaies traitées avec l'extrait d'*inula* et le véhicule qui dont les surfaces moyennes sont d'environ $1,3 \text{ cm}^2$ (Tableaux 08 + Figure 13).

À J6, la courbe de rétraction des plaies traitées avec l'extrait d'*Inula viscosa* régresse plus rapidement et de façon plus marquée que celles traitées au Madécassol et celles des véhicules (Voir Tableau 08 + Figure 13).

À J9, la rétraction des plaies du groupe traité à l'extrait d'*Inula viscosa* est toujours la plus importante, suivie de celle du groupe traité au Madécassol, et enfin du groupe véhicule (Figure 12).

Enfin, la veille du sacrifice des animaux (J13), la rétraction des plaies des deux groupes traités au Madécassol et à l'extrait d'*Inula viscosa* est quasi-totale avec une valeur de rétraction légèrement supérieure rapportée pour les plaies du groupe traité au Madécassol, suivie juste après par celles du groupe traité à l'extrait d'*Inula viscosa*. La rétraction du groupe véhicule demeure incomplète avec une valeur de diamètre moyen de l'ordre de 0,18 cm².

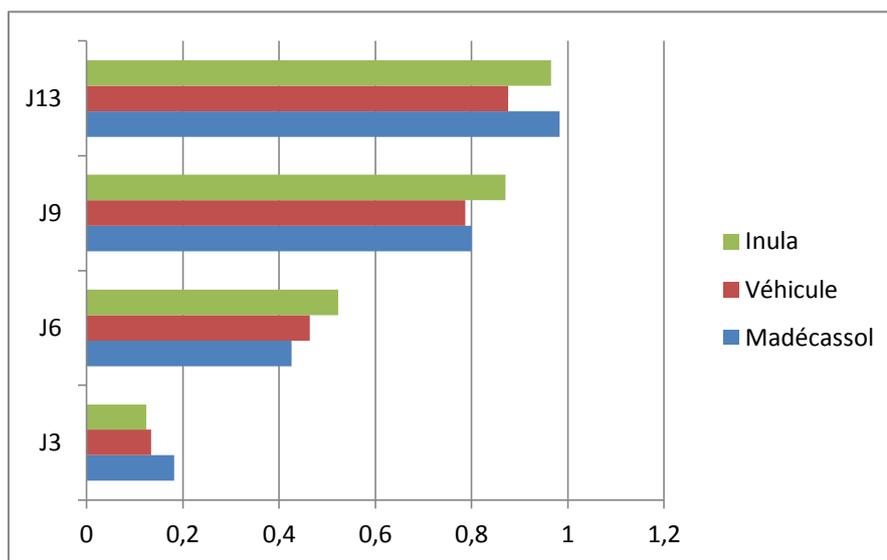


Figure 10 : Évolution des diamètres de rétraction moyens des trois lots (Madécassol, *Inula viscosa* et véhicule)

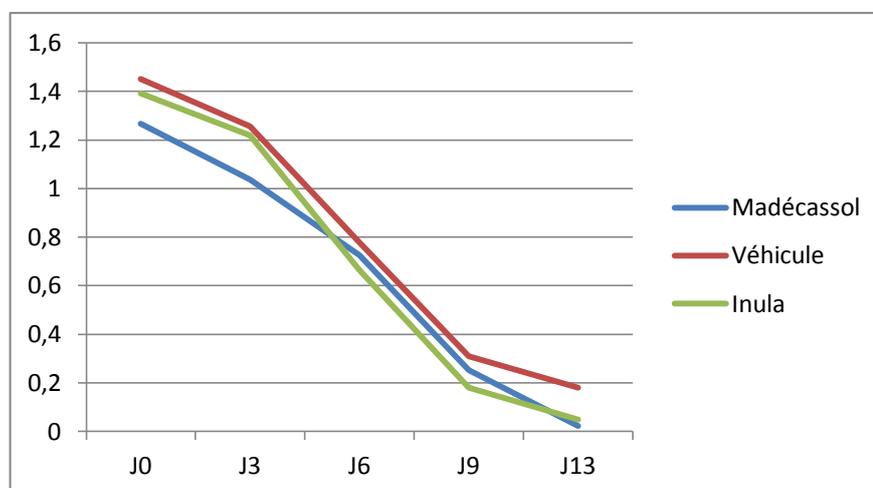


Figure 11 : Évolution des surfaces moyennes des plaies des trois lots (Madécassol, *Inula viscosa* et véhicule)

III.2.2. Résultats de l'étude anatomopathologique

III.2.2.1. Évolution macroscopique des plaies

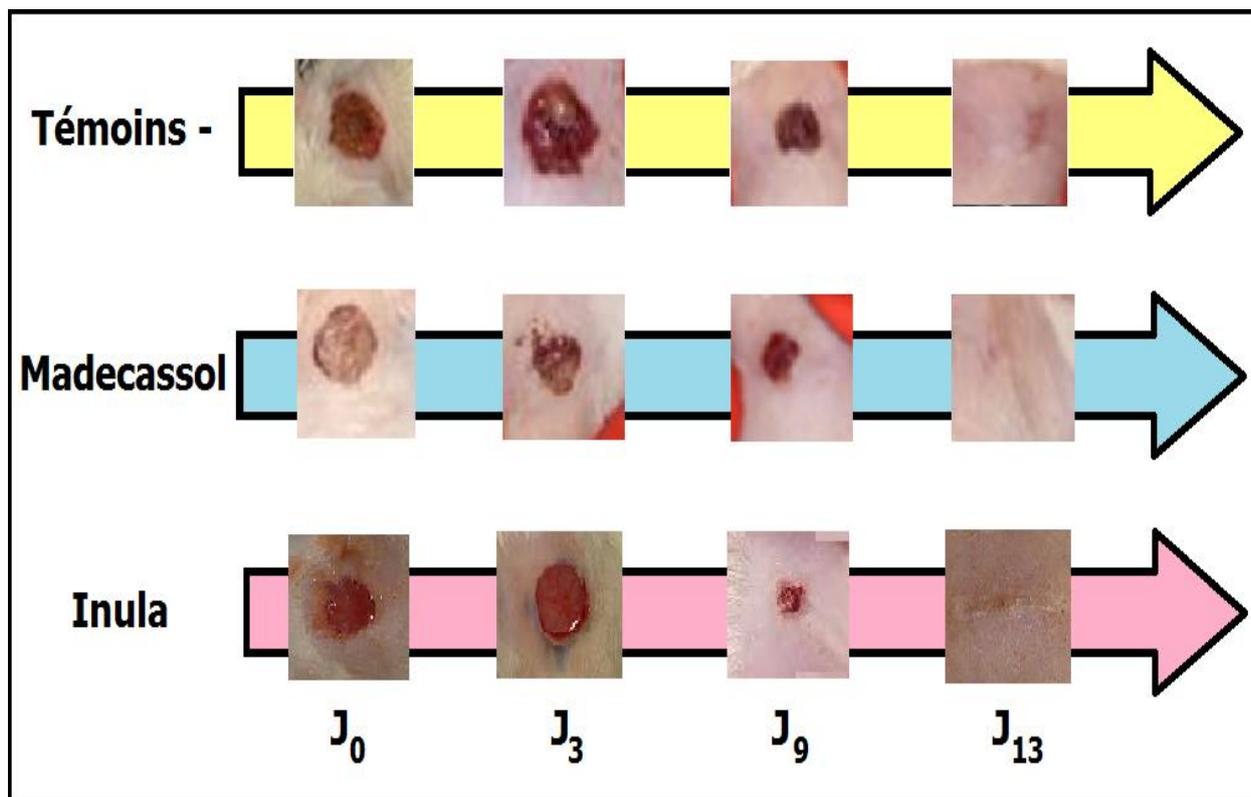


Figure 12 : Évolution macroscopique des diamètres des plaies

Macroscopiquement, une fermeture quasi complète des plaies est observée chez les trois lots de l'essai au bout du 13^e jour, néanmoins le tissu de granulation obtenu avec les groupes traités au Madécassol et à l'extrait d'*Inula viscosa* était de meilleure qualité entre J3 et J9.

L'observation quotidienne de l'évolution de la cicatrisation des plaies, n'a jamais révélé d'infection bactérienne, ou de processus de suppuration quelconque.

III.2.2.2. Résultats des coupes Histologiques

Après la préparation des lames, l'observation s'est effectuée sur microscope optique, et les résultats observés par le pathologiste ont concerné : la qualité de l'épithémisation, le degré de fibrose cicatricielle, la vascularisation, et éventuellement si la cicatrisation a été achevée jusqu'à sa dernière phase.

Ces résultats sont récapitulés dans le tableau ci-joint

Tableau 10 : Résultats des observation histologiques

	Lot Véhicule	Lot Madecassol	Lot <i>Innula viscosa</i>
Épiderme	± reconstitué	Régulier	Régulier
Fibrose	Riche en cellules et en éléments inflammatoires polymorphes	Modéré , peu cellulaire, avec un discret infiltrat inflammatoire.	Peu cellulaire, avec un discret infiltrat inflammatoire polymorphe.
Vascularisation	Vaisseaux sanguins de type capillaires.	Peu de vaisseaux sanguins congestifs de type capillaires.	Vaisseaux sanguins congestifs modéré.
Évolution de la cicatrisation	Cicatrisation non achevée ; Phase inflammatoire / Phase proliférative	Bonne cicatrisation ; Phase de remodelage	Phase proliférative / Phase de remodelage

III.3. Résultats de l'étude de l'activité antimicrobienne

Les résultats obtenus lors de l'évaluation qualitative de l'activité antibactérienne sur milieu liquide révèlent que :

- Les tubes des témoins négatifs présentent un milieu assez trouble et turbide, traduisant la croissance des trois germes mis en culture à savoir *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa*.
- Les tubes contenant l'extrait d'*Inula viscosa*, arborent un milieu légèrement trouble pour les deux espèces *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, et avec un degré de turbidité supplémentaire pour l'espèce *Pseudomonas aeruginosa*. Néanmoins, cet aspect ne saurait être interprété comme un signe définitif de croissance bactérienne éventuelle, dans la mesure où l'extrait acétonique avait déjà modifié la transparence du milieu de culture au moment de son addition.
- Les tubes des témoins positifs présentent un milieu qui est resté transparent et claire pour les trois espèces bactériennes.



Figure 13 : Résultats de l'étude de l'activité antimicrobienne sur milieu liquide

Les résultats obtenus après ensemencement sur milieu solide, du contenu des tubes contenant *Inula viscosa* après incubation sont illustrés par la figure ci-dessous :



Figure 14 : Résultats obtenus après ensemencement sur milieu solide, du contenu des tubes contenant *Inula viscosa*

Aucune poussée bactérienne n'a été observée pour les espèces *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, permettant de conclure à un effet bactéricide d'*Inula viscosa*, vis-à-vis de ces deux espèces bactériennes. En revanche, la formation de quelques colonies de *Pseudomonas aeruginosa* après 24-72 heures d'incubation 24-72h, est en faveur d'un effet plutôt bactériostatique.

III.4. Résultats de l'activité antifongique

L'analyse des résultats après incubation a permis d'observer une diminution de la croissance de *Candida albicans* dans les boîtes pétri contenant l'extrait d'*Inula viscosa* traduisant un effet levuricide potentiel de cette plante et ce contrairement aux témoins négatifs où la croissance fongique était présente et intense dans toutes les boîtes.

IV. DISCUSSION

Notre étude a porté sur l'évaluation de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique d'*Inula viscosa*.

L'extrait a été obtenu par une méthode la technique d'extraction par solvant (acétonique). La plante fut récoltée au mois de septembre 2014 à Bejaïa. La détermination de son pouvoir cicatrisant a été évaluée *in vivo* sur des souris de laboratoires, quant à son activité antibactérienne et antimycosique, elles ont été mises en évidences *in vitro* sur des souches bactériennes de références d'origine animales et sur un isolat clinique.

IV.1. Rendement obtenu

Le rendement d'extrait obtenu à partir de l'échantillon de l'inule visqueuse récoltée était de 6,69 %. Ce rendement est considéré comme moyen par rapport à d'autres échantillons de la même espèce mais provenant d'autres régions, récoltés dans d'autres périodes et obtenus par d'autres procédés d'extraction comme le montre le Tableau ci dessous :

Tableau 11 : Ensembles de rendements d'*Inula viscosa* obtenus par différents moyens d'extractions, dans des régions et des périodes différentes

Technique	Poids et rendement obtenus		Rendement obtenu pour 50g de MS	Région	Période	Référence
Extraction par solvant (Acétone)	50g	6,69%	6,69%	Bejaia	Septembre 2014	Notre échantillon
Extraction par macération	80g	25%	15,62%	Constantine	Mars 2014	(Zaiter R. et al, 2014)
Décoction	100g	10%	5,00%	Skikda	Mars 2008	(Djedioui A, 2010)
Hydro-distillation	30g	0,32%	0,53%	Oran	Janvier à Avril 2010	(Boumaza D, 2011)

NB : Les rendements ont tous été convertis pour 50g de MS utilisé

Le rendement obtenu lors d'extraction par macération le plus élevé, ceci est du à l'accélération du processus d'extraction et la réduction du temps de contact de l'eau avec la substance végétale tout en préservant la bioactivité de ses constituants (Lee et al, 2003).

Par hydrodistillation, le rendement en huile essentielle de l'inule visqueuse, de nature très huileuse est très faible (Boumaza, 2011).

Les différences de rendements rapportés peuvent également être imputées à l'âge de la plante, la période et le lieu de récolte qui sont autant d'éléments qu'il faut prendre en considération, comme le décrit (Verhaeghe D, 2012) le moment de la cueillette est important car les proportions des principes actifs varient au cours des saisons voire de la journée et cette variation dépend d'une plante à l'autre. En tout cas, elle doit être récoltée par temps sec, à l'aube (mais après évaporation de la rosée) ou avant que le soleil n'altère la qualité de la plante.

La récolte de la plante doit se faire au moment où les principes actifs les plus intéressants produits par la plante sont à leur concentration maximale (Jouault, 2013).

IV.2. Discussion des résultats de l'activité cicatrisante

Au cours du processus de cicatrisation, les phases de réparation tissulaire à savoir la déterision, la formation de tissu de granulation, la régénération de l'épithélium et la contraction de la plaie sont nettes et facilement observables (Aiken et Baller, 1989 ; Fayolle, 1992).

La contraction constitue un critère d'appréciation macroscopique de l'évolution de la plaie et est la conséquence des phénomènes microscopiques qui la sous-tendent. Elle est due aux myofibroblastes du tissu de granulation qui possèdent des caractères de muscles lisses (Bensegueni et al, 2007).

L'étude planimétrique réalisée dans la présente étude, a permis une évaluation quantitative directe par le calcul de la surface de la plaie et de son évolution dans le temps et par déduction une appréciation de la qualité du tissu de granulation. Les résultats obtenus à l'issue de l'étude de l'activité cicatrisante. Il a été observé une vitesse importante de réduction des surfaces de plaies traitées par la crème préparée à base de l'extrait acétonique de *inula viscosa* à partir de J3, avec un diamètre de rétraction toujours aussi important comparé aux résultats obtenus chez les souris non traitées dites témoins négatif.

En effet ces résultats macroscopiques concordent avec l'étude histologique des biopsies cutanées du groupe traité avec *Inula viscosa*, qui a permis de mettre en évidence une belle ré-épithélialisation en surface, dans laquelle l'épiderme était mince, régulier et bien organisé, comparable à la peau normale adjacente qui n'était pas impliquée dans la génération de la plaie et le processus de guérison. La couche granuleuse a bien été formée avec une seule assise cellulaire. La couche kératineuse était

aussi mince. Le derme sous-jacent a été occupé par les fibres de collagène orientées correctement et horizontalement, avec un discret infiltrat inflammatoire et une vascularisation modérée, contrairement au lot véhicule où la fibrose cicatricielle était intense, un épiderme plus ou moins reconstitué avec une vascularisation importante et une cicatrisation bloquée en phase inflammatoire à proliférative.

Par contre en comparant le " lot inula " avec le " lot Madécassol " le résultat macroscopique était le même avec une fermeture à 100% des diamètres de la plaie à J13, la seule différence réside dans la rapidité d'action. Effectivement le lot Madécassol agit très rapidement les premiers jours (de J0 à J6) contrairement au lot Inula où l'action au départ était ± lente et qui devenait rapide à partir de J6.

Ces résultats macroscopiques sont encore une fois confirmés par l'étude histologique, où on observe que 100% des souris traitées au Madécassol parachevaient leur cicatrisation jusqu'en phase de remodelage, tandis que le lot traité avec inula une faible proportion restait bloquée en phase proliférative.

Le screening phytochimique des parties aériennes d'*Inula viscosa* a permis de répertorier la présence de flavonoïdes, de terpenoïde et de coumarine dans sa composition, et qui interviendraient dans le processus cicatriciel observé (Khalil et al, 2007).

En effet, Les flavonoïdes et leurs dérivés sont connus pour réduire la peroxydation lipidique par amélioration de la vascularisation et dans la prévention ou le ralentissement de la progression de la nécrose cellulaire. Ils sont également réputés améliorer le processus de cicatrisation principalement en raison de leurs propriétés antimicrobienne et astringente, ce qui semble être responsable de la contraction de la plaie et l'accroissement de l'épithélialisation (Tsuchiya et al, 1996).

Les flavonoïdes augmentent la synthèse de collagène, améliorent la réticulation du collagène, diminuent la dégradation du collagène soluble, accélèrent la conversion du collagène soluble en collagène insoluble, et inhibent le catabolisme du collagène soluble (Santram et Singhai, 2011).

IV.3. Discussion des résultats de l'activité antimicrobienne

Les flavonoïdes de *Inula viscosa* ont montré leur efficacité comme substances antibactériennes. Cette propriété serait due à une inhibition des enzymes bactériennes, du fait de la réaction d'addition avec le groupement thiol ou amine (Paris –Moyse 1965).

Les flavonoïdes qui ont été isolé à partir des feuilles de l'inule visqueuse sont : La Sakuranentin , la 7-O-Methylaromadendrin , la 3-Acetyl-7-O-methykaromadendrin, la Nepetin (= 6-methoxyluteolin) et la 3,3'-d-O-Methylquercetin. (Zhnag et al, 2010 ; Talib et al, 2012).

Les sesquiterpènes de *Inula viscosa* ont une remarquable action antibacterienne contre certains Gram+, Gram- et mycobactéries. (Stocher et Khasmany, 1970).

Selon Mann et al, (2000) La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux extraits naturels étudiées n'est pas surprenante. En effet il a été prouvé que cette bactérie possède une résistance intrinsèque aux agents biocides qui en relation avec la nature de sa paroi qui est doté comme toute bactérie gram+, d'une couche de peptidoglycane coincée entre la membrane plasmique et une assise externe constitué de lipopolysacharides et de protéines.

IV.4. Discussion des résultats de l'activité antifongique

La présence de sesquiterpènes dans la composition d'*Inula viscosa*, permet d'expliquer l'effet fongicide constaté (Stocher et Khasmany, 1970). Une étude menée par Hamdi Pacha (1997) sur cinq souches de dermatophytes et sur *Candida albicans* a rapporté des résultats similaires. Plus récemment, Maoz et al (2000) ont comparé l'effet antimycosique de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles d'*Inula viscosa* sur la croissance des dermatophytes et *Candida albicans* à l'action du nitrate de miconazole, un antimycosique connu et ont montré une action équivalente des extraits d'*Inula viscosa*.

Cet effet serait dû en partie à la capacité d'*Inula viscosa* de réduire la teneur en chitine des parois de *Candida albicans* (Lehmann P. et al, 1999).

Mais il semblerait que les parties souterraines de la plante pourraient aussi avoir des vertus semblables comme il est rapporté par les travaux de Bruneton en 1993, qui a relevé des propriétés antifongiques sur la croissance de *Trychophyton mentagrophytes* et d'autres champignons pathogènes chez l'homme et l'animal.

Cette action antifongique a été imputée à une molécule bien précise : l'Alantolactone qui est un sesquiterpène essentiel isolé des parties souterraines de *Inula viscosa*.

Dans ce cas, il serait judicieux, d'exploiter la plante dans sa totalité (parties aériennes et parties souterraines).

Conclusion

La préparation des extraits à partir des parties aérienne d'*Inula viscosa* a été réalisée suivant une extraction par solvant acétonique qui a permis d'obtenir un rendement de l'ordre de 6,69%. L'utilisation de crème préparée à base d'*Inula* a permis de mettre en évidence une intéressante activité cicatrisante avec une régénération épithéliale régulière, rapide et de bonne qualité, sans apparition de fibrose cicatricielle.

Il en est de même pour l'activité antibactérienne, il a été démontré un fort pouvoir bactéricide de l'extrait acétonique contre des espèces de catégorie Gram positive et Gram négative : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*.

Enfin, une action antifongique vis-à-vis de *Candida albicans* a été également rapportée pour l'extrait acétonique d'*Inula viscosa*.

Nous rappelons que dans notre travail ainsi que dans les recherches de la plupart des auteurs qui se sont intéressés à cette plante, il n'a été question que des parties aériennes de *Inula viscosa*. Or il serait intéressant d'approfondir les investigations photochimiques et biologiques en faisant des études complémentaires sur les parties souterraines de la plante afin d'isoler d'autres molécules responsables d'activités biologiques, ce qui permettrait d'élargir l'arsenal thérapeutique des médicaments à base de cette plante

Références
Bibliographique

Références bibliographiques

A

ABU ZARGA, M.H ; SABRI S,S, HAMED E.M ; KHANFAR, M.A, ZELLER, K.P ; ATTA-UR-RAHMAN A. new eudesmane type sesquiterpene from *Inula viscosa*. Natural Product Research, Vol.17, No.2, pp.99-102, 2002.

ANNICOTTES, J.S, LANKOVA, I, MIRAD S, FRITZ, V., SARRUF, ABELLA, A, BERTHE., , S. and Fajas, L., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates E-cadherin expression and inhibits growth and invasion of prostate cancer. Mol Cell Biol 2006

ANOFEL association française des enseignants de parasitologie et de mycologie, 2014

B

BARELLE C., RICHARD M, GUILLARDIN C, GOW, NA. And BROWN A. J, *Candida albicans* VAC8 is required for vacuolar inheritance and normal hyphal branching. Eukaryot Cell 2006. 5: 359-367.

BELAICH P. 1979 – Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. Tome 1 : L'aromogramme éd. Maloine. Paris.

BELAICHE P. (1979) – Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. TOM 1 : L'aromatogramme. Éd. Maloine. Paris.

BENJILALI B. , TANTAOUI-ELARAKI A. , ISMAILI-ALAOUI M. et AYADI A. (1986) – Méthode d'étude des propriétés antiseptiques des huiles essentielles par contact direct en milieu gélosé. Plantes médicinales et phytothérapie, 20 (2) : 155-157.

BICHA .S, 2003, Thèse de magister, Université de Constantine, étude de l'effet de la pollution du sol par les métaux lourds sur l'accumulation des métabolites secondaires de l'exsudat chloroforme de *Inula viscosa* (compositae).

BOUCHIKHI S. , IDAMOAR M. , ZHIRI A. , BAUDOUX D. , SENHAJISKLI N. et ABRINI J. (2005) – L'effet antibactérien in vitro de l'huile essentielle d'*Origanum compactum* vis-à-vis de souches d'origines cliniques. Nouvelles tendances dans l'ingénierie biomédicale. 11 : 142-149.

BOUMAZA DJAMILA, Séparation et caractérisation chimique de quelques biomolécules actives de deux plantes médicinales : *Inula viscosa*, *Romarinus officinalis* de la région d'Oran, Magister en chimie spécialité chimie organique, 2011.

BRUNETON. 2009. Pharmacognosie, phytothérapie, plantes médicinales. Ed : Tec et Doc. p151.

BSSAIBIS F, N, GMIRA, M. MEZIANE, , Rev. Microbiol. Ind San et Environn. Vol 3, N°1. 44-55,2009

BURT S (2004) Essential oils : their antibacterial properties and potential applications in foods – a review . Int. J. Food microbiol. 94 : 223 – 253 .

BURT S. , REINDERS R. , Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. Lett Appl Microbiol. 2003; 36(3) : 162-7

C

CARTIER O, ROUX D. 2007. Botanique, Pharmacognosie, Phytothérapie, 3eme edition, Ed: Wolters Kluwer, p. 97

CATHERINE REEB, (octobre2010), Plantes mellifères : L'Inule visqueuse, Abeilles & Fleurs, n° 720 - p. 19–20

CHANG, S.T, WANG, S.Y, WU, C.I. , CHEN P.F, KUI. Y.H, Comparison of the antifungal activity of cadinane skeletal sesquiterpenoids from *Taiwania* (*Taiwania cryptomerioides* Hayata) heartwood. Holzforschung 54, 241-245. 2000.

CHAO al, 2000. Screening for inhibitory activity of essential oils on selected bacteria fungi and viruses j.+ essents. Oil. Res. N,12, P.p 623-649.

CHARL.Z. (1999) Effets cicatrisants d'*Inula viscosa* sur les brûlures expérimentales chez le lapin.

CHERMETTRE R, BUSSIERAS J. Abrégé de parasitologie vétérinaire Vol V : Mycologie. Unité Pédagogique de parasitologie-Mycologie, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1993, 179P

D

DE FEO V. et al 2003. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *thymus spinulosus* ten. (lamiaceae). J. agric. Food chem., n. 51, P.P. 3849-3853.

DENDOUGUI H. 1989, Thèse de magister, Université de Constantine, plant.Med.phytother ,1991.25 (4) ,170-176

DESJOBERT J., BIANCHINI A. , COSTA J. , BERNARDINI A. , Etude d'huiles essentielles par couplage chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse. Application à la valorisation des plante de la flore corse. Analysis 1997 ; 25(6) : 13-16.

DI PASKA al, 2005; antimicrobial agent from plants : antibacterial activity of plants volatils-oils journal of Applied microbiology, vol 8 N°2 p.p. 308-316.

DJOUDI, ABDELLAH, Évaluation de l'activité hypoglycémiante et anti-hyperglycémiante de l'extrait aqueux d'inula viscosa ; une plante de l'Est algérien chez le rat avec un diabète induit, 2010.

DORMAN H. , DEANS S. , Antimicrobial agents from plants : antibacterial activity of plant volatile oils. J Appl Microbiol 2000; 88(2) : 308-16.

E

ENRIGHT MC, ROBINSON DA, RANDLE G, FEIL EJ, GRANDMAN H, SPATT BG (2002) The evolutionary history of methicillin-restistan Staphylococcus aureus (MRSA) Proc. Natl. Acas. Scie. USA 99 : 7387 – 7692.

F

FATMA U, AFIFIA, MAYSA AL_HUSSINI Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (Mus musculus) 14 July 2006.

FAUCHER K. , AVRIL MA. , 2002. Matière médicale aromatique foncamentale. L'aromathérapie exactement, n. 4. 317-446.

FORTIN V. (2005) Etude de régénération de la membrane basilaire au cours de la guérison de plaies cutanées humaines. Université Laval.

FOURNIER L. BARRA E, CERTEIL E, BARLIE J, COISSON D. Food chem. Vol, 52 3530-3535, 2004.

FRIDMAN V, FERRANDANDOR R, 2003 contribution à l'étude de l'armoise blanche. Ed: Rev, Lev, Med, Vet, pp. 203-206.

G

GARNIER, M., DELAMARE, V., DELAMARE J, et DELAMARE T. (2009). Dictionnaire illustré des termes de Médecine 30 ème édition. Paris: Maloine.

GILLEREY P, FERTIN C, NICOLAS JF, et al. Interleukin 4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. FEBS Lett 2010 ; 302 : 231-4.

GOW, N. A., *Candida albicans* switches mates. Mol Cell 2002. 10: 217-218.

GRASSER, Y., VOLOSVEK, M., ARRINGTON, J., SHONIAN, G., PRESBER, W., MITCHELL, T. G and VILGALYS, R., Molecular markers reveal that population structure of the human pathogen *Candida albicans* exhibits both clonality and recombination. Proc Natl Acad Sci U S A 2013. 93: 12473-12477

H

HAFFAR A, CHREMETTER R. les affections du pelage et de la peau chez le lapin domestique. In : BRUGERE – PICOUX J. 1995 Pathologie du lapin et des rongeurs domestiques. 2ème édition Maisons Alfort. 265p.

HAGEN K.W, 1969. Ringworm in domestic rabbits : oral treatment with griseofulvin. Laboratory animal. 19, 635-638.

HAMDI PACHA. Y – BENTGHOUALA.C – MOULAHOU T. 1997, Essais d'activité antifongique et antibactérienne de *Inula viscosa* L.

HARKNESS J.E, WARGNER J.E, The biology and Medecine of rabbits and roddents 4ed, Williams and Wilkins, Media, (1995), 351p.

HERNANDEZ,V.,RECIO,M.C.,MANEZ,S.,GINER,R.M.,RIOS,J.-L.,2007.Effectsofnaturally occurring dihydroflavonols from *Inulaviscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acidmet abolism.LifeSciences81,480–488.

HILAN C. , BOUAOUN D. et al, 2009. Propriétés antimicrobiennes et toxicité par détermination de la DL50 de l'huile essentielle de Prangos asperula boissier in Springer Phytothérapie, n.7 , p.p. 8-14.

HULIN V. , MATHO T AG. , MAFART P. DUFOSSE L. 1998 – Les propriétés antimicrobienne des huiles essentielles et composés d'aromes. Science des aliments, 18 : 563 – 582

K

K.D AMINOTI, H.D.MAMADOU S. ACQUES, Y.SAYDOM, S. SOULEYMANE, S.T.ALFRED, Activités antioxydantes et antibacteriennes des polyphénols extraits de plantes médicinales de la pharmacopnée traditionnelle du Burkina Faso. Mémoire de l'université de Burkina Faso, (2005)

KALEMBA D, JUNICKA A. (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Cur. Med. Chem.* 10 : 813 – 829.

KATUMI Y, Onyeyli P.A et OGUGHRAJA V.O (2004) Identification of active principles of *M. balsamina* (Baslan Apple) Leaf extract *J. Med Scri* 4(3) PP. 179-182.

KHALIL E.A. et al. / *Journal of Ethnopharmacology* 109 (2007) 104–112

KINVAK M. et al, 1986. Antimicrobial activities of essential oils from Turkish spices and citrus. *Flav. And fragr.j.*, n.l.p.p. 175-197.

L

LEE et al, 2003. Cacao has more phenolic phytochemical and higher antioxidant capacity than tea and red wine. *J. Agric Food chems*, 51: 7292-7295.

LEHMANN, P.F., WHITE L.O., 1999. Chitin assay used to demonstrate renal localization and cortison-enhanced growth of *Aspergillus fumigatus* mycelium in mice. *Infect. Immun.* 12.

LINDSAY, D. T. (1996) The integument. In *Functional human anatomy* (Smith, J. M., Ed) pp. 345-375, Mosby-Year Book, St-Louis.

LUCHEI M. E. (2005), Extraction sans solvant assistée par micro-ondes conception et application à l'extraction des huiles essentielles. Thèse de doctorat. Université de La Réunion, 72p

M

MANN a, DJENEAAN M, BERNAD A, 2000. *Cour de microbiologie générale.*

MAOZ.M. – MEEMAN.I. 2000 Effet of inula viscosa extract of chitin synthetisis in dermatophytes and *candida albicans*.

MAURICE N., 1997, De l'herboristerie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXI^e siècle, Ed : Lavoisier, Paris,p. 12- 14.

MEER N. J. Medicinal Extracts. Plants Res. 3(7), p. 511-518

MONTESSORI V. , PHILLIPS P. , MONTANER J. , HALEY L. , CRAIB K. , BESSUILLE E. & NABLI M. , 2006 . Essaie de synthèse sur la végétation et la phytoécologie tunisienne, tomel, MAB ed, TUnis, Tunisie, 186P

MOREL JEAN-MICHEL: Traité pratique de Phytothérapie. 618 pages. Préface de Jean-Marie Pelt. Ed. Grancher, 2008

N

NORMAK HB, NORMAK S (2002) Évolution and spread of antibiotic resistance. J Intern. Med. 252 : 91-106.

O

ODDS, J. C., Candida and candidosis: 1988

P

PALTEZ, J. L., & MORRIS S. F. (1996) Burn care: outpatient management. Can. J. Diag.13, 64-75. 73. Paris, M., Hurabielle, M. (1986). Matière médicale. Tome 2. Edition Masson. Pp 70.

PERRY J. , STALEY J. , LORY S. , 2004. Microbiologie Ed. Dound, Paris. 891p.

PIERANGLI G. Vital G. and WINDELL R., 2009, Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Chromolaena odorata* (L. f). King and Robinson and *Uncaria perrottetii* (A. Rich)

PRESCOTT LM, HARLEY JP, KLEIN DA (1995) Microbiologie. De Boeck ed. p1014

Q

QUEZEL P- SANTAS S. (1963), Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales. Centre national de la recherche scientifique. Tome 2 pp 218-940

S

SARTORATTO .A, MACHADO , A.L.M, DELAMIALA a.C, FIGURIA .G.M et REHDER.VX.G, 2004 " Composition and antimicrobial activity of essential oil from aromatic plants used in BRAZIL-Brazilian Journal of Microbiology " Vol 35, PP 275-280

SHATCHER.G. – KASHMAY Y. 1970. A Novel sesquiterpenic Acid with a Narrow antifungal spectrum. *Jou. Of medicinal chemistry* Vol. 13 n°6 pp. 1221-1224.

SHENEFELT PD English RS,. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol surg* 1999;25:631-8.

SHOJIMA N., SADOKA, H., ORHIRHA T., FUJISHORT, M., KATAJIRI, H., ANASI, M., ONISHI, Y., ONO, H., INUKAI K., ABE, M., FUKUSHIMA, Y., KIKUNSHI, M., OKA, Y. and ASANO, T., Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002. 51: 1737- 1744

SINGH SB, BARRETT JF (2006) Empirical antibacterial drug discovery – foundation in natural products. *Biochem. Pharmacol.* 71 : 1006 – 1015.

SLEMP AE, KIRSHKERD RE, KELOIDS and SCARS : a review of keloids and scars their pathogenesis, risk factors and management. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:396-402

SOL FRANCO-MICAN et al. (trad. Raymond Gimilio, illustré par François Warlop (GRAB)), « Observation du complexe parasitaire de l'Inule visqueuse en Espagne et ses méthodes de propagation », *Le Nouvel Olivier*, vol. 66, 2008, p. 4-7

SSIPLIGNAT S, BENAYCH F, DENDOGIO H et Jay M. (2009) Les flavonoïdes d'*Inula viscosa*L. *Plante médicinales et phytothérapie* Tome xxv, n°4 PP:170-176.

T

TALIB ,W.H.,ZARGUA ,M.H.A.,MAHANESH A.M .,2012. Antiproliferative, antimicrobial and apoptosis inducing effect of compounds isolated from *Inula viscosa*. *Molecules* 17,3291–3303.7

TIM C.T.P, and ANDREW J. L. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids.*Int. J.Antimicrob. Ag.* 26:343–356.

U

ULUBELEN. A. – GOUN.S (1986) Sesquiterpene acids from *Inula viscosa*. *Phytochemistry*.vol 26 n° 4 pp 1223-1224. Bnyache. S. –Dendoughi.H. - Jay.M. (1991) Les Flavonoïdes de *Inula viscosa* L. *Plantes médicinales et phytothérapie*. Tome 25, n° 4 .p 170-176

V

VALNET J. (1983). *L'aromathérapie*. Paris : Maloine.

VAN CUTSEM J, ROCHETTE F. *Mycose des animaux domestiques*. Ed Janssen Research Foundation, 1992, 226p.

VIGAN MARTINE. *Progrès en dermato-allergologie, Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie. Cours d'actualisation, Besançon 2011.*

W

WALTER L. H, VAISBERG A. , LAMAS G. , SARASARA C. , and Memory E.L. (2004) Advantage of Ethnobotanically-bases Reserach for searching New Pharmaceuticals. *Ethnobotany*, 16, 10-15.

WAN J. , WILCOCK A. , COVENTRY MJ (1998 The effect of essential Oils of brasil on the grouwth of *Aeromonas hydrophila* and *pseudomonas fluorescens*. *J Appl. Microbiol.* 84 : 152 – 158.

WANNISSON B. , JARIKSEM S. , SIRIWANGCHAI T. , THUBTHIMTHED S. (2005) Antibacterial Propreties of essential oils from Thai medicinal plants. *Fitoterapia* 76 : 233 – 236.

WARLOP. F. (2006), Limitation des ravageurs de l'olivier par le recours à la lutte biologique par conservation. *Cahiers Agriculture*, vol. 15(5), pp. 449-455.

WEIDBROTH S.H , FLATT R.E. KRAUS H.L, *métabolic, traumatic, mycoric, miscellaneous diseas in : the biology of the laboratory rabbit*. Academie Press New York, 1974, 496p

WINTER, G. D. (1972) Epidermal regeneration studied in domestic pig. In *Epidermal Wound Healing*(Maibach, H. I., and Rovee, D. T., Eds) pp. 71-113, Year Book Medical Publishing, Chicago.

WRIGHT GD (2005) Bacterial resistance to antibiotic : enzymatic degradation and modification
Adv. Drug Deliv. Rev 57 : 1451-1470.

Z

ZAITER RAHMA et DEGHDAK HALA, Évaluation de l'activité antioxydante et anti inflammatoire de la plante médicinale algérienne inula viscosa, 201

ZEGGWAGH, M-L OUAHIDI A. LEMHADRI et MEEDDOUKS J. Ethno, Vol 108. 223-227, 2006

ZHANG,W.Y.,LEE,J.-J.,KIM,I.S.,KIM,Y.,PARKJ.S.,MYUNG,C.-S.,2010b.7-O-Methylaromadendrin stimulates glucose up take and improves insulinresistance in vitro. Biological&PharmaceuticalBulletin33,1494–1499.

RESUMÉ

La présente étude avait pour objectif l'étude de certaines propriétés biologiques d'*Inula viscosa* comme ses activités cicatrisante, antimicrobienne et antifongique. L'extraction par solvant des parties aériennes de la plante a permis l'obtention d'un rendement de l'ordre de 6,69%.

Les résultats obtenus lors d'un essai *in vivo* de l'étude l'activité cicatrisante sur des rats wistar, ont montré que la crème préparé à base d'extrait pure d'*inula*, permettait d'obtenir une cicatrisation relativement rapide et de bonne qualité. L'étude de l'activité antimicrobienne déterminée sur milieu liquide, a permis de mettre en évidence une très forte activité sur les souches de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Enfin, une action antifongique vis-à-vis de *Candida albicans* a été également rapportée pour l'extrait acétonique d'*Inula viscosa*.

Mots clés : *Inula viscosa* , activité cicatrisante, activité antimicrobienne , activité antifongique.

ABSTRACT :

This study aimed to evaluated some biological properties of *Inula viscosa* as it healing activities, antimicrobial and antifungal. Solvent extraction from the aerial parts of the plant has resulted in a relatively attractive yield of around 6,69%.

The results obtained *in vivo* wound healing activity in rats Wistar, showed that the cream prepared with pure extract of inula base testified healing power quick and with a good quality. The study of antimicrobial activity determined on liquid medium allowed to highlight a very strong activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Finally, antifungal activity against *Candida albicans* was also reported for the acetone extract *Inula viscosa*.

Keywords : *inula viscosa*, healing activity, antimicrobial activity, antifungal activity.

ملخص

الهدف من هذا التقييم ، دراسة بعض الخصائص البيولوجية لنبته إنولا فيسكوزا : نشاط الإلتام ، المضادة للجراثيم ومضاد للفطريات. وقد أدت الاستخلاص بالمذيبات للأجزاء الهوائية للنبات الحصول على مردود يقدر نسبيا بحوالي 6.69 %.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في الجسم الحي لنشاط الإلتام على جردان ويستار ان المرهم الذي أعد من مستخلص نقي من مقتطف إنولا فيسكوزا اذ إلى الحصول على الشفاء السريع نسبيا وحسن الجودة

تقرر في المختبر نشاط مضادات الميكروبات في وسط سائل، وتشير النتائج إلى أن مستخرج من النبات له نشاط قوي جدا ضد سلالات المكورات العنقودية الذهبية والإشريكية القولونية. و أخيرا في المختبر تم إثبات أن مقتطف إنولا فيسكوزا له عمل مضاد ضد الفطريات من النوع قنديدة ألبيكانس

كلمات البحث: إنولا فيسكوزا ، النشاط الشفاء،نشاط المضادة للميكروبات، لنشاط المضادة للفطريات