République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
École Nationale Supérieure Vétérinaire

ENSV
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE
ALGER

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Etude des effets cicatrisants d'une plante de la famille des Lamiacées le « *Marrubium vulgare* »

Présenté par : LAZAZI-ATTIG Mohamed Amine

Soutenu le: 20/06/2016

Devant le jury composé de:

Président : **Pr BENMAHDI.MH**	**Professeur**	**ENSV / EPSNV**
Promoteur : **Dr YAHIAOUI.F**	**Maitre-assistant A**	**ENSV**
Examinateur 1: **Dr MOHAMMEDI. D**	**Maître de conférences A**	**ENSV**
Examinateur 2: **Dr MOHAMMEDI. S**	**Maître-assistant B**	**EPSNV**

Année universitaire : 2015/2016

Remerciements

Tout d'abord je remercie Dieu (***ALLAH AZA WAJAL***) de m'avoir donné la force, la santé, la patience et la volonté de mener à bien mon travail et de le présenter

Je remercie infiniment ma chère promotrice le ***Dr YAHIAOUI.F*** d'avoir accepté de me prendre sous son aile.
Elle a su de la plus belle des manières m'encadrer, me diriger, me soutenir et me pousser au travail quand il le fallait. Son extrême gentillesse et ses capacités de travail exceptionnel ont su être le moteur qui a fait avancer ce projet, merci infiniment.

Je remercie également chaleureusement le ***Pr BENMAHDI.MH*** Directrice de laboratoire SPA d'avoir accepté de présider notre Jury,
Elle était littéralement le pilote de tout travail au niveau du laboratoire de recherche SPA, son intelligence, sa volonté et ses connaissances infaillibles ont été une grande source d'inspiration pour nous tous, merci infiniment, vous resterez toujours un exemple.

Je remercie Chaleureusement ***Dr MOHAMMEDI D*** et ***Dr MOHAMMEDI S*** d'avoir accepté de faire partie de mon jury en examinant ce travail.

Je remercie le reste de l'équipe du laboratoire et particulièrement ***Zoheir*** et ***Amel***

Enfin je tiens à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à ce projet et plus particulièrement Randa Bouheniche, Yasmine Mahhidine et Ladjal Hamza sans vous rien n'aurait été possible.

Dédicaces

Je dédie ce projet

A ***mes chers parents***, que Dieu les garde, ils m'ont supporté et soutenu tout le long de mon parcours de la meilleurs des façons je n'ai jamais manqué de rien grâce à vous merci infiniment

A ma ***chère sœur Amel*** qui a toujours été la quand il le fallait, pour moi tes conseils et tes remarques sont toujours en moi merci

Ainsi qu'à toute ma famille qui a toujours une petite pensée pour moi

A ma chérie ***Randa*** que Dieu te garde près de moi les mots me manque pour exprimer tout ce que tu représentes pour moi, personne ne m'a autant soutenu et supporté cette année que toi, tu as fait ce qu'il fallait et quand il le fallait pour nous garder forts A notre avenir prometteur.

A mon ami ***Hichem*** qui a toujours su me redonner le sourire

A mon ami ***Reda*** que Dieu te guide

A mes amis et collègues de ma promotion 2016 et plus particulièrement ***Koceila, Sarah, Mahdia, Sabrina, Hanna, Amina, Dihya, Racha, Karima, Sonia, Fatma***

A mon groupe de clinique et particulièrement ***Abdou, Bilal, Hichem, Hiba, Asma, Lyna, Sarah, Tassaidite***

A mes autres collègues des autres promotions ***Feriel, Nada, Yasmine, Faiza, Chaima, Ziad***, ***Yousra.***

Au ***défunt JUJU*** j'aurai aimé que tu connaisses ce bonheur, tu nous as quittés bien trop tôt

A tous mes autres proches que j'ai omis de mentionner

Sommaire

Introduction …….. 01

Partie bibliographique

Chapitre I: Phytothérapie & substances actives

I. Introduction à la phytothérapie …… ……..…….. 03

I. Principales substances actives présentes dans les plantes médicinales 03

- Glucosides (ou hétérosides)…….…….……. 03
- Saponines……..... 03
- Flavonoïdes……...…… 04
- Anthocyanosides…….…..... 04
- Mucilages…….…..... 05
- Tanins …….. 05
- Alcaloïdes……...…… 05
- Terpènes & huiles essentielles…… 06
- Composées phénoliques (phénols et acides phénols)……..... 06
- Substances amères……. 07
- Coumarines…… 07
- Caroténoïdes…..…….. 07
- Minéraux…….…..... 07
- Vitamines…… 07

II. Les formes de préparations médicinales…… 08

a. Les remèdes internes …….. 08

- Tisane, mélanges pour infusion……..... 08
- Décoction…… 08
- Macération…… 08
- Infusion …… 08

b. Les remèdes externes ……. 08

- Compresse…….
- Cataplasme....……. 08
- Bain…… 09

- Inhalation…… 09

09

Chapitre II : *Marrubium vulgare* : Taxonomie & propriétés médicinales

I. Caractéristiques du Marrube blanc…… 10

1. Introduction…….. 10
2. Etude botanique…… 10
   a. Description de la plante…….. 10
   b. Taxonomie …… 12
   c. Répartition géographique…… 12

II. Phytochimie du genre Marrube……..……..... 13

III. Principaux effets du marrube……...…….. 13

Contre-indications…… 14

Chapitre III : physiologie de la cicatrisation

I. Rappels physiologiques de la peau…… 15

II. Rappels histologiques…… 16

II.1. Epiderme…… 16

a. Les Kératinocytes …… 17
b. Les Mélanocytes..……...…….. 17
c. Les cellules de Langerhans…….. 17
d. Les cellules de Merkel……. 18

II.2. Derme……. 18

a. La couche sous épithéliale (superficielle, papillaire)……...….. 18
b. La couche réticulaire (profonde)……..……. 18

II.3. Hypoderme……. 19

II.4. Les annexes cutanées

a. Poils……. 19
b. Glandes sébacées……. 19
c. Glandes sudoripares…… 19

III. Cicatrisation 20

III.1. Physiologie de la cicatrisation cutanée…… 20

III.1.1. Phase vasculaire et inflammatoire (détersion)…….. 20
a. Formation du clou plaquettaire…… 21
b. Déclenchement de l'inflammation…….. 21
c. Inflammation……. 21
III.1.2. Phase proliférative (granulation)…… 22
a. Fibroplasie…… 22
b. Néo-angiogenèse……. 22

III.1.3. Epithélialisation……. 23
III.2. Acteurs de la cicatrisation…….. 24
III.2.1. Cellulaires…….. 24
- Plaquettes ……..……..... 24
- Neutrophiles……..……. 25
- Macrophages…….. 25
- Lymphocytes……..…… 25
- Mastocytes……..…….. 26
- Fibroblastes et Myofibroblastes……..... 26
- Kératinocytes et cellules souches épidermiques…… 27

III.2.2. Facteurs solubles…….. 28
III.3. Classification des plaies…… 31
III.4. Type de cicatrisation……. 32
III.4.1. Cicatrisation par première intention (primaire)…… 32
III.4.2.Cicatrisation par seconde intention…… 32
III.5. facteur favorisant la cicatrisation……... 33
III.6. Les cicatrisations pathologiques…… 33
- Les rétractions excessives …… 33
- Les cicatrices chéloïdiennes…….. 33

III.7. Retards de cicatrisation et facteurs favorisant ces retards…… 34
- Stress……..…… 34
- Présence de bactéries…… 34
- Traitements thérapeutiques…… 34
- Hypoxie et défaut de perfusion……..…… 34
- Malnutrition…… 35

- Support pathologique…… 35

Partie expérimentale

I. Objectifs 37

II. Matériels & Méthodes…….. 37

II.1. Préparation de l'extrait acétonique de *Marrubium vulgare*….. 37

II.1.1. Matériel végétal…… 37

II.1.1.1. Récolte et identification……..… 37

II.1.1.2. Autres Matériels…….…… 38

II.1.1.3. Méthode d'extraction…….…. 38

II.2. Essai de cicatrisation sur rats…… 41

a. Les animaux…… 42

b. Préparation des pommades……. 42

c. Essai de cicatrisation……. 42

d. Etude histologique……. 43

III. Résultats et discussion…….. 45

III.1. Extraction & rendements……. 45

III.2. Evaluation de l'activité cicatrisante…….. 46

III.3. Résultats histhopathologiques…….. 49

Conclusion……52

Index des tableaux

Tableau 01 Taxonomie du Marrubium vulgare 12

Tableau 02 Phytochimie du Marrubium vulgare 13

Tableau 03 Récapitulatif des principaux effets des facteurs solubles 29

Tableau 04 Caractéristiques des FGF 30

Tableau 05 Récapitulatif des différents types de plaies 31

Tableau 06 Récapitulatif des facteurs favorisants la cicatrisation 33

Tableau 07 Matériels de préparation de la matière végétale 38

Tableau 08 Matériel de préparation des rats 41

Tableau 09 Rendements de Marrubium vulgare pour plusieurs etudes 45

Tableau 10 Surfaces moyennes des plaies et taux moyens de rétraction 46

Tableau 11 lectures des lames histologique 49

Index des figures

Figure 01 Aspect du *Marrubium vulgare* **11**

Figure 02 Schéma des couches de la peau **16**

Figure 03 Schéma récapitulatif de la cicatrisation **24**

Figure 04 Recrutement cellulaire et dynamique temporelle après blessure cutanée **27**

Figure 05 interactions kératinocyte/fibroblaste **28**

Figure 06 Marrube blanc à l'état frais avant récolte **37**

Figure 07 Matière végétale sous forme séchée **39**

Figure 08 Préparations de la matière végétale **39**

Figure 09 Agitation des tubes **40**

Figure 10 Filtration du surnageant **40**

Figure 11 Préparation des rats **43**

Figure 12 Tonte des rats **44**

Figure 13 Incision cutanée pratiquée sur les rats **44**

Figure14 L'évolution des surfaces moyennes des plaies **47**

Figure15 Histogramme représentant l'évolution du taux de rétraction **48**

Figure 16 Evolution de l'aspect des plaies durant l'étude **49**

Liste des abréviations

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

mm : millimètre

cm : centimètre

cm^2 : centimètre carré

H : heure

J : jour

Tr : tours

°C : degrés Celsius

g : gramme

mg : milligramme

kg : kilogramm**e**

% : pourcentage

vWF : vonWillebrand

ADP : adénosine diphosphate

ATP : adénosine triphosphate

TGF : *transforming growth factor*

PDGF : *platelet derived growth factor*

bFGF : *basic fibroblast growth factor*

TNF : *tumor necrosis factor*

IGF : *insulin growth factor*

KGF : *keratinocyte growth factor*

ELAM : *endothelial-leukocyte adhesion molecule*

ICAM : *InterCellular Adhesion Molecule*

IL : interleukine

EGF : *epidermal growth factor*

MEC : matrice extracellulaire

GM-CSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

MMP : métalloprotéase matricielle

AVP : accident de la voie publique

HE : hématoxyline éosine

E. coli : *Escherichia coli*

Introduction

Les plantes médicinales, depuis la nuit des temps, ont toujours étaient utilisées par un bon nombre de guérisseurs et médecins pour leurs effets thérapeutiques exceptionnels sur des maladies parfois mortelles, sans pour autant connaitre leurs principes actifs, encore moins leurs mécanismes d'action.

De ce fait il incombe aux scientifiques de nos jours de mener des recherches méticuleuses pour essayer de comprendre les raisons de l'efficacité de la matière à disposition et ceci après avoir sélectionné des plantes et leurs effets présumés par des études ethnobotaniques.

Cette approche permet de sélectionner des plantes potentiellement actives, ceci a permis d'augmenter significativement le nombre de découvertes de nouveaux principes actifs (**Pelt, 2001)**. Jusqu'à présent, sur les 300000 espèces végétales recensées, on estime que seules 15% d'entre elles ont été étudiées sur le plan phytochimique, dont 6% pour leurs activités biologiques **(Verpoorte, 2002).**

L'Algérie quant à elle dispose d'une flore extrêmement riche et variée, de par sa position géographique, jouit de plusieurs facteurs de pédogénèse et de grandes variations climatiques, autant de facteurs favorisant le développement et la culture des plantes médicinales **(Bruneton, 2009).**

On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémique, et appartiennent à plusieurs familles botaniques **(Gaussen, 1982).**

Le Marrube blanc ou *Marrubium vulgare* représente une source très riche en tanins et flavonoïdes que l'on trouve en l'occurrence dans les feuilles. Elle est largement utilisée dans le bassin méditerranéen pour ses nombreuses vertus thérapeutiques.

L'objectif de notre étude était d'étudier les effets vulnéraires de cette plante sur un modèle animal.

Ce mémoire s'articule sur deux parties essentielles, la première bibliographique, composé de trois chapitres, qui reprennent en revue respectivement la phytothérapie, le genre *Marrubium* et la physiologie de la cicatrisation.

La deuxième, expérimentale, dans laquelle nous décrivons les matériels et méthodes utilisés pour l'étude de l'activité cicatrisante du marrube blanc par la méthode excisionnelle sur modèle murin, nous rapportons ainsi les résultats obtenus ainsi que leur discussion.

Chapitre I : Phytothérapie & substances actives

I. Introduction à la phytothérapie

Le mot phytothérapie se compose de deux sous unité qui par ordre sont « phyto » qui signifie plante, et thérapie qui signifie « traiter ».

Il s'agit donc d'une technique thérapeutique faisant appel aux drogues d'origine végétale dans le but de prévenir ou guérir un certain nombre de pathologies en stimulant certains organes et en détoxifiant un organisme.

C'est un savoir ancestral qu'on ne peut dater mais les premières traces de cet art semble provenir de la basse Mésopotamie à quelque 3000 ans avant notre ère sous forme de gravures en sumérien mais des écrits plus concrets proviennent d'Egypte antique regroupant des illustrations, descriptions et effets de plusieurs plantes locales comme le ricin, l'anis ou encore le lotus. Il faisait appel à pas moins de 400 drogues dont la majorité était d'origine végétale.

Cependant l'ouvrage le plus complet en ces temps reste les œuvres d'Hippocrate qui en s'inspirant du premier traité grec de botanique, a rassemblé les drogues de l'occident et celles héritées des perses (après la conquête d'Alexandre) qui a dominé toute l'antiquité gréco-latine **(Marc Lachèvre, 2010).**

II. Principales substances actives présentes dans les plantes médicinales

- *Les glucosides (ou hétérosides)*

Ce sont des sucres comportant soit une fonction phénol soit un dérivé nitré ou sulfuré, présentant d'importants effets thérapeutiques. On cite dans cette classe les glucosides cardiotoniques qui jouent un rôle fondamental dans le renforcement de l'activité cardiaque.

- *Saponines*

Ce sont des hétérosides complexes appartenant aux terpènes cycliques. De leur nom latin *sapon* qui signifie savon, les saponines sont solubles dans l'eau tout en ayant des propriétés moussantes et détergentes en plus de leurs propriétés tensioactives, ils sont utilisés dans la fabrication d'émulsions.

D’un point de vu pharmacologique ces substances possèdent des effets antitussifs et anti-inflammatoires. Parmi les plantes à saponines on cite : la réglisse, le marronnier d’Inde, le petit houx, la ficaire, la primevère, le souci.

Ces plantes à Saponines facilitent la pénétration des substances au niveau de la peau, l’intestin mais aussi au niveau de toutes les muqueuses, elles rendent la muqueuse des bronches peu moussante et facilitent l’expectoration, or elles peuvent avoir un effet irritant pour les muqueuses à cause de leurs propriétés à dissolver les graisses. **(Guignard et al., 1995 ; Harbone, 1998 et Bruneton, 1999**).

- *Flavonoïdes*

Ce sont des pigments qui rentrent dans la coloration des fleurs et dans certains cas des feuilles très répandus chez les plantes supérieures, ils sont principalement de couleur jaune ou orange (le calendula) mais peuvent varier du rouge au bleu ou violet **(Paris et Hurabielle., 1980 ; Rice-Evans et Al , 1996).**

Les flavonoïdes sont de véritables protecteurs des vaisseaux, ils sont connus par leurs effets veinotoniques, anti-inflammatoires, antioxydants, et même anti-tumoraux, diverses plantes médicinales comprennent ces molécules : le ginkgo, la coriandre, le café, le thé vert, la tomate, la fraise et le cacao, ces plantes présentent de grands effets antispasmodiques.

- *Anthocyanosides*

Dérivés de l’acide cyanhydrique, les anthocyanes sont des pigments naturels présents dans les pétales, les feuilles ou même les fruits donnant une coloration qui peut varier du bleu jusqu’au rouge, ces substances sont principalement utilisées en cas de troubles circulatoires ou d’insuffisance veineuse, elles jouent un rôle dans le renforcement des petits vaisseaux sanguins et l’amélioration de l’élasticité et la densité de la peau. De faibles doses d’anthocyanes procurent aux plantes des vertus antiseptiques, parmi ces plantes : la myrtille, le cassis, le bleuet, le sureau noir ***(*Azevedo et al, 2010 ; Muselík et al, 2007 ; Jourdes, 2003 ; Castaneda, 2009).**

- *Mucilages*

Ce sont des hétérosides qui en contact avec l'eau deviennent visqueux. Ces molécules sont très utilisées dans les systèmes respiratoires et digestifs lors d'une irritation en étant d'efficaces calmants et adoucissants de l'inflammation, elles sont également considérées comme des protecteurs par leur propriété de se fixer spontanément sur les tissus. Les mucilages peuvent être utilisés en usage externe sur la peau ou interne sur les muqueuses ce sont de véritables freinateurs de l'absorption des produits. Plusieurs plantes contiennent des mucilages on cite parmi elles la guimauve, la mauve, la coriandre. **(Ucciani, 2003).**

- *Tanins*

Du nom tanner, préparer le cuir, le tanin est un phénol associé à un sucre (appartenant à la famille des flavonoïdes **(Paris et Moyse, 1976)**. Il existe principalement dans le cortex, les racines, les fruits ou les feuilles, présent en grandes quantités dans de nombreuses plantes médicinales telles que l'aubépine, la vigne, le cyprès, l'Hamamélis, l'alchémille, le vulgaire, l'aigremoine, le fraisier, la Tormentille, l'herbe à Robert, le thé vert etc… leur conférant un goût amer. Le tanin avec ses propriétés astringentes est très utile dans le cas de grandes sécrétions telles que la diarrhée, la gastro-entérite, les bronchites, les leucorrhées ou même les plaies saigneuses en étant un grand antihémorragique et antiseptique et les plaies ouvertes leur permettant de se refermer, il peut tout de même être utilisé de façon modérée lors d'un empoisonnement par des alcaloïdes (les rendre inoffensifs) car son excès provoque une inflammation en libérant à nouveau la substance toxique **(Paris et Moyse, 1976).**

- *Les alcaloïdes*

Ce sont des substances organiques basiques, d'origine végétale comportant des composés azotés, ils agissent directement sur le système nerveux (central et périphérique) en ayant une action sur la conscience et la motricité, ainsi que des effets antispasmodiques, mydriatique, anesthésique local ou analgésique et narcotique.

Les alcaloïdes présentent d'importantes propriétés anticancéreuses et antiparasitaires mais peuvent devenir toxiques et très dangereuses pour l'organisme à fortes doses ce qui exige une consommation a faibles doses sous strict contrôle médical. Parmi les plantes médicinales contenant des alcaloïdes : belladone, jusquiame noir, petite pervenche, pavot, colchique d'automne. (**Brossi, Arnold, 1989)**.

- *Terpènes & huiles essentielles*

Les terpènes forment une grande classe de composés organiques d'origines naturelles classées en : monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, triterpènes, tétraterpènes ect…. Leur structure dépend du nombre d'unités d'isoprènes (C_5H_8) mises en jeu, dont deux unités d'isoprènes représentent une unité de terpène.

Très abondants dans le règne végétal, les terpènes sont dotés d'importants effets thérapeutiques (antibactériens et antiparasitaires) mais également connus comme principe odorant des végétaux et cela grâce à leur pouvoir de volatilité, outre cette propriété odorante ces molécules sont particulièrement répandues dans les huiles essentielles.

Une Huile Essentielle est une substance odorante et volatile, extraite d'un végétal sous forme liquide. Elle provient d'une sécrétion naturelle de produits volatils élaborée par certains végétaux et contenue dans les cellules de la plante.

Très volatiles, les Huiles Essentielles ne rancissent pas, sont solubles dans l'huile et dans l'alcool, mais pas dans l'eau, caractérisées par leur couleur, leur odeur, leur densité et leur chémotype : familles biochimiques. Chaque Huile Essentielle possède donc ses caractéristiques, son parfum, et ses propriétés. **(Bjelakovic et al, 2007 ; Gallicchio et al, 2008).**

- *Composées phénoliques (phénols et acides phénoliques)*

Ce sont des composés aromatiques spécifiques du règne végétal comportant au moins une fonction hydroxyle, ils forment une immense famille de plus de 8000 composés **(Bhorun, 1997)** dont les flavonoïdes représentent la plus grande famille.

Dans cette large famille on rencontre le fameux acide acétylsalicylique connu sous le nom d'Aspirine qui est un dérivé de la saliciline, de l'acide salicylique et de l'aldéhyde salicylique ainsi que les lignanes et la silybine qui possède des propriétés protectrices du foie. Ces substances sont dotées d'un pouvoir antiseptique (action sur le système urinaire par exemple), antibactérien **(Chung et al, 1998)**, et anti-inflammatoire, présentes dans de nombreuses plantes notamment : l'artichaut, le romarin, le reine-des-prés, le verge d'or, le saule blanc, le chardon-Marie.

- *Substances amères*

Comme leur nom l'indique ce sont des substances à goût amer, elles fournissent à l'organisme de nombreux effets thérapeutiques, et entrent dans la purification et la désintoxication de l'organisme tout en éliminant les parasites et les bactéries, elles diminuent les problèmes de la peau et possèdent des propriétés digestives en stimulant le suc gastrique.

Plusieurs plantes médicinales comportent des substances amères comme l'absinthe, la gentiane jaune, la chicorée sauvage, les écorces des agrumes, en cas d'inflammation aiguë de l'estomac il est recommandé d'éviter ces plantes.

- *Coumarines*

L'une des grandes classes des composés d'origines naturelles, elles représentent la structure de base de plusieurs molécules pharmacologiques ayant une odeur de foin coupé. Les coumarines ont une activité veinotonique et vasoconstrictrice et agissent contre les troubles digestifs. Elles sont présentes dans de nombreuses plantes médicinales telles que le mélilot, l'angélique, la coriandre, le marronnier d'inde, la lavande.

- *Caroténoïdes*

Ce sont des pigments de couleur jaune ou orange appartenant a la famille des terpénoïdes, elles représentent une forte propriété anti-oxydante et un pouvoir de stimuler la synthèse des anticorps, ces molécules sont présentes dans la carotte, la tomate, la courgette, les épinards, les oranges et pleins d'autres espèces végétales etc… **(Bjelakovic et al, 2007).**

- *Minéraux*

Ce sont des matériaux solides cristallisés, ils jouent un rôle primordial dans les réactions métaboliques de l'organisme ainsi que leur rôle de messager entre les tissus, contenus dans certaines plantes médicinales comme la maca et l'ortie.

- *Vitamines*

Ce sont des substances organiques indispensables au fonctionnement de l'organisme et à ses réactions biochimiques, en cas d'excès ou de carence en vitamines des complications peuvent survenir au sein de l'organisme induisant de graves maladies pouvant être réversibles ou parfois irréversibles. Les vitamines sont présentes en grandes quantités dans divers plantes médicinales : les oranges, l'acerola, le poireau, le persil etc… (**Bruneton, 2009).**

III. Les formes de préparations médicinales

La phytothérapie est la toute première médecine au monde qui met en jeu des plantes médicinales avec des vertus thérapeutiques non négligeables, afin de remédier aux divers maux de l'homme de façon naturelle. Le mode d'utilisation de ces plantes est d'une variété remarquable mais peut être classé selon l'usage en usage interne et externe.

a. Les remèdes internes

Ce sont ceux qui sont destinés à être pris par voie buccale

- *Tisane, mélanges pour infusion*

Boisson aqueuse à base de matière végétale, obtenue par macération, infusion ou décoction de plantes médicinales dotées de nombreuses vertus. Ces méthodes de préparations ont toutes pour but d'extraire les principes actif des végétaux.

- *Décoction*

Cette méthode d'extraction de principes actifs consiste à fractionner les parties de la plante, généralement les plus dures (racines, graines, écorces), puis les mettre dans une eau froide et porter l'ensemble à ébullition quelques minutes.

- *Macération*

C'est un procédé qui consiste à laisser séjourner les parties de la plante dans un liquide à froid pendant plusieurs heures à fin d'obtenir les principes actifs solubles dans l'eau. La macération peut se faire dans de l'eau, de l'alcool ou des huiles.

- *Infusion*

Une opération qui consiste à verser une eau préalablement chauffée sur la plante en la laissant infuser quelques minutes libérant ainsi leurs substances. Aujourd'hui l'infusion gagne en intérêt grâce à la phytothérapie, l'aromathérapie et la gemmothérapie.

b. Les remèdes externes

Ils sont destinés à être appliqué sur l'épiderme (solutions, crèmes, pâtes, poudres compresses…) ou à être introduit dans les orifices naturels (nez, oreilles…) ou à être respiré (inhalation).

- *Compresse*

Application durable d'une gaze ou d'un linge sur la partie du corps à soigner. La gaze est préalablement imbibée de la préparation qu'on veut employer.

- *Cataplasme*

C’est une préparation à base de plantes broyée, hachée ou mélangée à de la farine de lin afin d’obtenir une pate plus au moins épaisse qui s’applique directement sur la peau en cas de brûlures, de rhumatisme ou de troubles articulaires.

- *Bain*

C’est un processus qui consiste à l’immersion du sujet traité dans un volume d’eau chaude ou non contenant ou ayant contenu une certaine quantité de matière végétale et qui recouvrera la quasi-totalité de son corps.

- *Inhalation*

C’est une méthode thérapeutique qui consiste à l’absorption d’une substance à base de plantes par voie nasale après fumigation de matières végétales ou d’huiles essentielles par une source de chaleur maitrisée et fixe ou combustion direct de la matière ou inhalation de poudre. **(Volak et al, 1983)**

Chapitre II : *Marrubium vulgare* Taxonomie & propriétés médicinales

I. Caractéristiques du Marrube blanc

1. Introduction

La diversité chimique et les propriétés biologiques des produits naturels, ont joué un rôle important dans la découverte et le développement des nouveaux composés.

L'histoire des produits naturels utilisés par nos ancêtres pour le soulagement et la guérison des maladies à contribuer à la recherche scientifique sur les nouvelles entités actives ou les produits thérapeutiques **(Harvey, 2008)** L'une des plantes qui ont attirées le plus grand intérêt des scientifique en raison de ses propriétés chimiques et biologiques est le marrube.

Le genre *Marrubium* appartient à la famille des lamiacées, et est constitué d'environ 30 espèces réparties dans un grand nombre de pays **(Bonnier, 1909).**

En Algérie il existe 6 espèces de *Marrubium* : *Marrubium vulgare, Marrubium supinum, Marrubium peregrinum, Marrubium alysson, Marrubium alyssoide, Pomel* et *Marrubium* deserti de Noé **(Quezel et Santa, 1963).**

2. Etude botanique

a. description de la plante

C'est une plante vivace à odeur pénétrante de thym, d'une couleur grisâtre Haute de 30–60 cm elle possède une tige simple, peu rameuse. La tige et les feuilles sont tomenteuses-blanchâtres. Les feuilles sont largement ovales, ridées et irrégulièrement crénelées, à pétiole long de 2–4 cm.

La Fleur est à pédicelle court en pseudoverticilles multiflores et axillaires espacés.

La Corolle est blanche, longue de 6–7 mm sous forme d'un tube étroit. La Lèvre supérieure a 2 lobes redressés, quant à la lèvre inférieure elle possède 3 lobes, sachant que le médian est le plus grand.

La Calice comprend 10 dents spinuleuses, recourbées à l'extérieur et les Akènes longs d'environ 2 mm.

Figure 01 : Aspect du *Marrubium vulgare* (Köhler, 1887)[1]

b. Taxonomie

Tableau 01 : Taxonomie du *Marrubium vulgare*

Rang	**Nom scientifique**	**Nom commun**
Règne	Plantae	Plante
Sous-règne	Tracheobionta	Plante vasculaire
Super-divisons	Spermatophyta	Plante a graine
Division	Magnoliophyta	Plante a fleur
Classe	Magnoliopsida	Dicotylédon
Sous-classe	Asteridae	
Ordre	Lamiales	
Famille	Lamiaceae	Famille de la menthe
Genre	Marrubium L.	Marrube
I. Espèce	*Marrubium vulgare L.*	Marrube blanc

c. Répartition géographique

Le genre *Marrubium* est originaire d'Afrique du nord (méditerranée) d'Europe et d'Asie mais il a également été introduit en Amérique, il est retrouvé un peu partout aux bords des chemins dans des prés secs ainsi que dans des terrains vagues entre Mai et Septembre.

II. Phytochimie du genre *Marrubium*

Les études phytochimiques du genre *Marrubium* ont révélées la présence d'un certain nombre de métabolites secondaires qui sont variés, riches et présents en grande quantité, et sont présentés dans le tableau ci-dessous **(Ashkenazy et al, 1983) :**

Tableau 02 : Phytochimie du *Marrubium vulgare*

Métabolites	Propriétés
Flavonoïdes	Veinotoniques, anti-oxydantes, anti-inflammatoire, anti-tumorales **(Zaidi et al., 1998)**
Sesquiterpènes	Antibactériennes, antiparasitaires **(Nicholas, 1964)**
Diterpènes	Anti-inflammatoire, fournisseurs de la vitamine A
Triterpènes	Soutien du système endocrinien, soutien du système immunitaire, maitrise de la pression artérielle
Lactone ditérpènique (marrubine)	Actif dans la sphère pulmonaire, antagoniste de la sérotonine, analgésique, provoque une relaxation artérielle
Composés phénoliques	Antibactériennes, antiseptiques, protectrices du foie
Alcaloïdes	Anticancéreuse, antiparasitaires **(Pandler et wagner, 1963)**
Tanins	Astringentes, antihémorragiques, antiseptiques

III. Principaux effets du marrube

Cette plante notamment le *marrube* blanc possède des propriétés vasorelaxantes, hypoglycémiques, anti-hypertensives **(El-Berdai et al., 2004)**, analgésiques, anti-inflammatoires, antinociceptives, antispasmodiques, hypotenseurs, insecticides et antioxydantes **(Zeel et al., 1999)** mais également connue pour son effet carminatif et antiseptique.

Elle est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement d'une variété de maladies, dont les catarrhes des voies respiratoires supérieures, sinusite, asthme, la bronchite, la tuberculose.

Egalement utilisée pour traiter les troubles digestifs (choléra, intoxications alimentaires) mais aussi contre les troubles de la vésicule biliaire **(Shirazi et al.,2004 ; Mata et al., 2004)** et antimicrobien **(Erhan et al., 2012).**

Extérieurement, elle est employée pour traiter les plaies douloureuses ou infectées.

Contre-indications et effets indésirables

Selon la Commission Européenne le marrube ne présente aucun effet secondaire mais il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter son utilisation car il stimule l'utérus ce qui pourrait entrainer l'avortement.

Chapitre III : physiologie de la cicatrisation

I. Rappels physiologiques de la peau

La peau et ses annexes (téguments) est un tissu complexe recouvrant la surface de la plupart des mammifères, il est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps, chez l'Homme, il représente 16% du poids vif soit environs 5kg (**Keith et Arthur, 2001**) .

Son rôle principal est d'instaurer une barrière entre le milieu externe et interne du corps offrant ainsi une protection contre différentes agressions du milieu extérieur qui peuvent être mécaniques, chimiques, physiques ou encore biologiques, tout en assurant la thermorégulation de l'organisme. On lui connait aussi un rôle métabolique, consistant en la synthèse de vitamine D, sans oublier qu'elle participe à la perception du monde extérieur par le sens du toucher **(Kierszenbaum, 2006**).

Le pH de la surface cutanée est acide, il se situe généralement entre 4 et 7. Cette acidité limite la multiplication des germes pathogènes tout en préservant le développement de la flore résidente, cependant il peut être modifié par la sueur contenant certains composés acide comme l'acide lactique, l'acide undécylénique et l'acide urocanique.

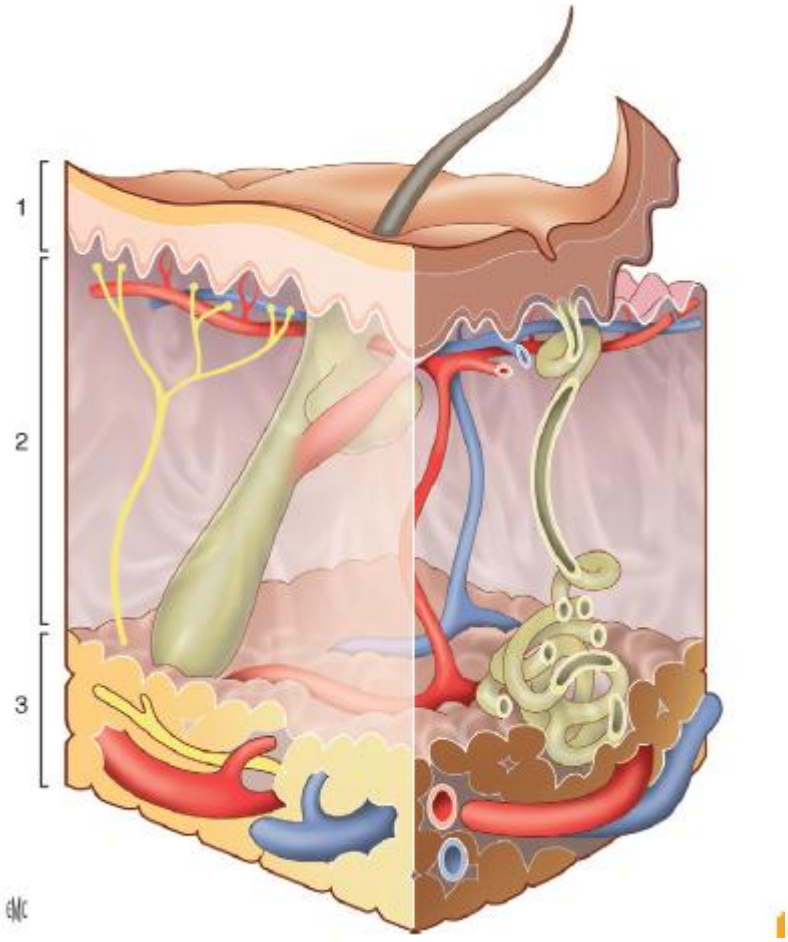
La surface cutanée est colonisée en permanence par des microorganismes qui forment la flore résidante, composée de levures, de staphylocoques, de *Corynebacterium* et de *Propionibacterium*. On l'oppose à la flore transitoire qui est pathogène et va se développer lors d'un déséquilibre de la flore résidente. Les principaux agents qui la composent sont des staphylocoques dorés, des streptocoques et des levures.

Le film hydrolipidique se situe à la surface de la peau. C'est une émulsion hydro-lipophile. L'eau provient de l'excrétion sudorale et les lipides émanent de la sécrétion des glandes sébacées et de lipides issus des corps d'Oddland qui participent à la cohésion des cornéocytes.

Ce film joue principalement un rôle dans le maintien du pH cutané. Il participe minimalement à la fonction barrière de l'épiderme. Il permet, aussi, de maintenir la souplesse de la peau. **(Poirier, 1995).**

II. Rappels histologiques

La peau est composée principalement de 3 couches : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme.



1- Epiderme 2- Derme 3- Hypoderme

Figure 02 : Schéma des couches de la peau

II.1.Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, qu'il recouvre intégralement. C'est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux, orthokératosique, non vascularisé (Les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme.) .

Il est séparé du derme sous-jacent par une membrane basale. On considère actuellement l'épiderme comme un plateau cellulaire déprimé à sa face profonde par les digitations du derme superficiel, ce qui permet d'opposer l'épiderme supra papillaire (mince) à l'épiderme inter papillaire (d'une épaisseur moyenne de 100 mm) **(Prost-Squarcioni et al, 2005).**

La face superficielle de l'épiderme est plane, criblée d'une multitude d'orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux. Par ailleurs, la surface épidermique est parcourue dans les régions palmo-plantaires de sillons et de crêtes correspondant aux dermatoglyphes.

L'épiderme est constitué de quatre types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules de Merkel. (**Prost-Squarcioni et al., 2006).**

a. Les keratinocytes

Ils représentent 80 % des cellules de l'épiderme, Les Keratinocytes assurent 3 grandes rôles en fonction de leur stade de différenciation qui sont facilement reconnaissables par une modification de leurs morphologies et ce sont :

- La cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques à l'aide de leurs cytosquelettes et leurs puissantes jonctions.
- Ils sont une barrière entre le milieu intérieur et extérieur et ceci après leur différenciation final en corneocyte.
- La protection contre les radiations lumineuses, grâce aux mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocyté. **(Ishida-Yamamoto et al, 2002).**

b. Les mélanocytes

Deuxièmes cellules les plus nombreuses de l'épiderme, elles proviennent des crêtes neurales et ont pour fonction la synthèse des mélanines, eumélanines et phéomélanines qui donnent à la peau sa couleur et offre également une protection contre le soleil **(Prost-Squarcioni al, 2001**) on les retrouve au niveau de la couche basale.

c. Les cellules de Langerhans

Elles dérivent de la moelle osseuse et représente 3 à 8% de la population cellulaire et sont localisées dans la couche spineuse

D'aspect dendritique le corps cellulaire est peu coloré avec des prolongements cytoplasmiques irréguliers qui s'insinuent entre les kératinocytes. Le cytoplasme est riche en lysosomes mais néanmoins on note l'absence de tonofilaments, il est également noté la présence d'inclusions caractéristiques qui sont **les corps de Birbeck (**bourgeonnement de l'appareil de Golgi) qui ont un aspect en raquette avec extrémité large et une partie étroite trilamellaire présentant une striation périodique.

Leurs principal fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) **(Valladeau, 2003).**

d. Cellules de Merkel

Ce sont les cellules les moins nombreuses de l'épiderme elles sont relativement abondantes aux sites où la peau est la plus épaisse (lèvres, paumes de pied, dos).elles sont présentes au niveau de la couche basale et ressemblent à ces cellules a deux différences près :

- Elles possèdent des granules neuro-endocrines arrondis entourés par une membrane et des terminaisons nerveuses amyéliniques intra épithéliales qui viennent au contact de ces cellules
- Leurs principale fonction est d'être des mécanorécepteurs et participent à la réception sensitive, elles ont aussi des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées **(Tachibana, 1995).**

II.2.DERME

D'origine mésoblastique, il est constitué par un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation ; il atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

La surface du derme est très irrégulière ; elle présente de nombreuses projections (les papilles dermiques) qui s'imbriquent avec des projections épidermiques (les crêtes épidermiques). Ces papilles sont plus nombreuses dans la peau aux endroits souvent soumis à des pressions ; elles augmentent et renforcent la jonction dermo-épidermique.

Il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux et les corpuscules tactiles. Il contient aussi des cellules dendritiques d'origine médullaire et est composé de 2 couches :

a. La couche sous épithéliale (superficielle, papillaire)

Est richement vascularisée et à ce niveau les fibres de collagène forment un réseau lâche tandis que les fibres élastiques très fines sont perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique (fibres d'oxytalane) des formations en doigt de gant alternent avec des crêtes (prolongement inter-papillaires)

b. Une couche réticulaire (profonde)

Les fibres de collagènes très denses s'organisent en gros trousseaux horizontaux pénétrant dans le tissu graisseux de l'hypoderme quant aux fibres élastiques elles sont enchevêtrées en plexus (fibres d'élaunine) (**Fenner et Richard, 2016**).

II.3.Hypoderme

Situé en dessous du derme c'est un tissu graisseux qui est cloisonné par des travées conjonctivo-élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses dont le nombre dépend de l'individu et de sa race

Il contient les corpuscules tactiles de Vater Pacini et les glandes sudoripares ainsi que les racines des follicules pileux il est aussi parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme, localisés dans les cloisons ou septa. (**Fenner et Richard, 2016)**

II.4.Les annexes cutanées

Les annexes cutanées sont représentées par l'appareil pilo-sébacé, constitué par les poils et les glandes annexes.

II.4.1. Appareil pilo-sébacé

a. Poils

Il s'agit de structures kératinisées dérivés d'une invagination de l'épiderme.

b. Glandes sébacées

Sont annexées aux follicules pileux sauf au niveau de la peau de la paume des mains et de la plante des pieds

Elles dérivent d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe et Sécrètent le sébum.

c. Glandes sudoripares

Existence de 2 types de glandes : eccrines indépendantes des poils et glandes apocrines annexées au follicule pileux (**Fenner et Richard, 2016).**

III. cicatrisation

III.1 Physiologie de la cicatrisation cutanée

Phénomène biologique naturel consistant à réparer des lésions localisées des tissus humains et animaux grâce à des processus de réparation et de régénération.

En effet, lors d'une effraction cutanée, dans le cas d'une brèche (plaie aiguë) ou d'une altération (plaie chronique) une cascade de réactions biologiques est mise en jeu, faisant intervenir de nombreux acteurs : cellules circulantes, composants matriciels ou du tissu lésé et des facteurs solubles **(Witte et Barbul, 1997), (Broughton et al, 2006)** selon une dynamique spatiotemporelle interactive encore mal élucidée.

Le déroulement naturel de la cicatrisation se décompose classiquement en 3 grandes phases ; la première phase, qui débute immédiatement après une blessure est l'hémostase, caractérisée par la formation du caillot de fibrine qui permet la fermeture de la plaie et sert de matrice provisoire, mais également par l'afflux de cellules inflammatoires. Cette première phase est suivie par la phase proliférative, caractérisée par la formation du tissu de granulation et de la réépithélialisation. Ces deux premières phases se déroulent durant les 2 à 3 premières semaines de cicatrisation.

Enfin la dernière phase est la phase de remodelage de la matrice extracellulaire et la maturation de la cicatrice, tardive et prolongée, elle peut durer plusieurs années.

III.1.1. Phase vasculaire et inflammatoire (détersion)

Cette phase dure approximativement 48h. Après la formation d'une brèche vasculaire l'organisme va rapidement tenter de minimiser la perte sanguine et l'entrée de pathogènes en procédant à une vasoconstriction locale et la formation d'un thrombus puis suivra une phase inflammatoire qui aura pour but d'éliminer les dangers ainsi que les cellules lésées et se fait comme suit :

a. Formation du clou plaquettaire

La formation d'un thrombus commence par une vasoconstriction locale puis l'adhésion des plaquettes au collagène mis à nu lors qu'une lésion vasculaire ; cette liaison est possible grâce au contact entre le facteur vonWillebrand (vWF) et à la glycoprotéine Ib (située à la surface des plaquettes). Ce phénomène, associé à l'entrée en jeu de la thrombine, provoque l'activation des plaquettes libérant ainisi le contenu de leurs granules afin d'activer les

plaquettes voisines (par le biais de l'ADP, du facteur anti-héparinique ou facteur plaquettaire 4 et du thromboxane A2).

Le changement de forme des plaquettes, engendré par leur activation, va permettre à celles-ci d'exposer à leur surface une glycoprotéine (IIb-IIIa) qui se fixe au fibrinogène, en présence de calcium, permettant ainsi de relier les plaquettes entre elles.

Une fois formé, le clou plaquettaire comble la brèche vasculaire à l'origine de sa formation, stoppant ainsi la perte de substance. **(Levy-Toledano, Dupuy, 1995 ; GuilinMC et Bezeaud, 1995 ; Alessi et al ,1995 ; George, 1995).**

b. Déclenchement de l'inflammation

Les facteurs de croissance et les cytokines libérés par les plaquettes activées ainsi que des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine sont responsables du recrutement et de l'activation de cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires, à savoir : des polynucléaires neutrophiles et des macrophages **(Lawrence WT,1990).**

Ces facteurs sont : *transforming growth factor* β-*1* (TGF- β1), *platelet derived growth factor* (PDGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF). **(Clark ,1993)**

c. L'inflammation

La vasodilatation secondaire à la libération d'histamines et de prostaglandines permet l'infiltration des cellules immunitaires sur le site de l'inflammation.

Les cellules endothéliales expriment à leurs surfaces des selectines P et E qui se lient aux intégrines exprimées à la surface des neutrophiles **(Freemont, 1998)**. Ces derniers peuvent alors se rendre sur le lieu de l'inflammation par diapédèse et y libérer des enzymes protéolytiques (collagénases et élastases) ***(*Volkert et al, 1992*)*** et des cytokines pro-inflammatoires (ayant un rôle dans le recrutement et la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes) ***(*Hubner et al,1996).**

Les monocytes arrivent juste après les neutrophiles et se différencient en macrophages lorsqu'ils se trouvent dans le milieu tissulaire et se lient ensuite aux protéines de la matrice extracellulaire. Les macrophages sont responsables du nettoyage de la plaie par leur action phagocytaire, de la prolifération des fibroblastes, de la formation du tissu de granulation et de

la production de collagène par la libération de cytokines : *tumor necrosis factor α* (TNF-α), TGF-β, *insulin growth factor 1* (IGF-1) et PDGF **(Lawrence, 1990)**.

III.1.2. Phase proliférative (granulation)

Toute cicatrisation doit passer par un processus de réorganisation tissulaire orchestré par trois phénomènes importants : la prolifération des fibroblastes, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et la réépithélialisation.

a. Fibroplasie

Les cytokines produites par les macrophages et les plaquettes activées attirent les fibroblastes vers le site de l'inflammation où leur prolifération pourra avoir lieu, toujours sous la dépendance de ces cytokines mais aussi des fibroblastes déjà présent sur les lieux.

Ces fibroblastes synthétisent les composants de la matrice extracellulaire (collagène I et III, protéoglycanes et fibronectine), participent au remodelage de la matrice grâce aux métalloprotéinases (collagénase, gélatinase et stromélysine) et favorisent la migration des cellules endothéliales.

La différenciation de certains fibroblastes en myofibroblastes sous la dépendance des cytokines, des facteurs de croissance et des molécules de la matrice néoformée, facilite le rapprochement des berges de la plaie grâce à leurs propriétés contractiles. **(Sappino et al, 1990).**

Cette fibroplasie aboutit à la formation d'un tissu de granulation.

b. Néo-angiogenèse

Ce processus est sous la dépendance du bFGF(synthétisé par les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales) , du TGF-β et de certains composants de la matrice extracellulaire mais aussi de l'hypoxie tissulaire. Le produit final de ce processus est un réseau vasculaire non différencié. **(Clark, 1995)**

III.1.3. Epithélialisation

Il est à rappeler que la peau est la première ligne de défense de l'organisme, d'où l'importance de la réépithélialisation. Durant ce processus, les kératinocytes se trouvant sur les berges de la plaie se multiplient puis migrent sur le tissu de granulation afin de le recouvrir. Ce phénomène de migration est possible grâce à l'action des récepteurs transmembranaires α- β hétérodimériques qui assurent la dissociation des hémidesmosomes. Des travaux ont aussi montré que les fibroblastes jouaient un rôle important dans la différentiation des kératinocytes : le *keratinocyte growth factor-1* (KGF-1) synthétisé par les fibroblastes, est un facteur activateur des kératinocytes. **(Coulomb et al, 1989 ; Le panse et al, 1996 ; Smola et al, 1993**)

Ces phénomènes de migration et de multiplication des kératinocytes sont possibles grâce à des substrats fournis par les métalloprotéases et certains composants de la matrice extracellulaire comme le fibrinogène, la fibrine ou le plasminogène **(Geer et Andreadis ,2003).**

La fonction de barrière se remet en place à la fin du processus de ré épithélialisation, c'est-à-dire durant la phase de remodelage, par le biais de la différenciation de l'épiderme et de l'apoptose des myofibroblastes et des endothéliocytes ***(*Desmoulière et al, 1995*)***. La proportion de fibroblastes présents dans le tissu de granulation diminue tandis qu'une structure collagénique prend progressivement le dessus **(Lawrence, 1998).**

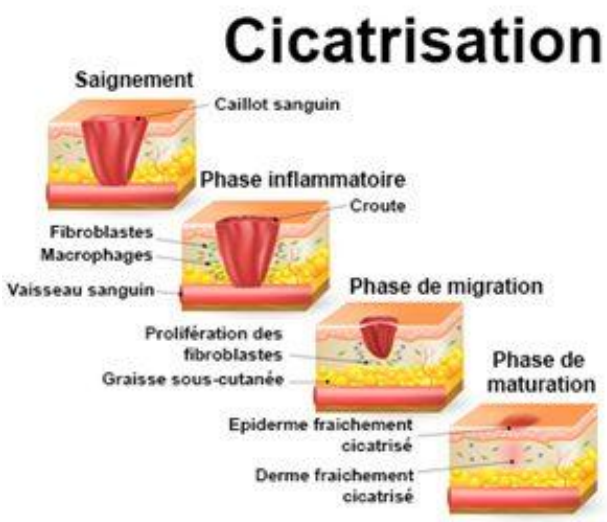


Figure 03 : schéma récapitulatif de la cicatrisation

III.2. Acteurs de la cicatrisation

III.2.1. Cellulaires

a. Plaquettes (thrombocytes)

Formées par fragmentation des mégacaryocytes ; grandes cellules contenues dans la moelle osseuse, leurs durée de vie n'excède pas 10jours. Ce sont des petits éléments dépourvus de noyau, participe grandement aux phénomènes de coagulation, en initiant le phénomène de l'hémostase primaire (formation du clou plaquettaire).

Leurs cytoplasmes est littéralement remplie de vésicules sécrétoires qui en se déversant dans le site de la lésion vont participer activement aux déroulements de plusieurs phénomènes que sont :

- Recrutement d'autre plaquettes et adhérence du collagène en libérant de l'ATP, ADP, Calcium et sérotonine.
- Provoque la coagulation et la formation du caillot en libérant des facteurs de coagulations (transforme le fibrinogène du plasma en fibrine).
- Participe aux phénomènes immunitaires et inflammatoires en libérant des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles, initiant la cascade du système du complément et stimule les cellules endothéliales à exprimer des molécules d'adhésions spécifiques intercellulaires (ELAM, ICAM)
- Attire les monocytes et les fibroblastes et stimule leurs prolifération et les produits qu'ils synthétisent en libérant des facteurs de croissance (PDGF, TGF « alpha et béta») (**Machlus et Italiano, 2013).**

b. Neutrophiles

Ce sont des leucocytes provenant de la moelle osseuse et possédant un noyau polylobé.

Sont responsables de la réaction immunitaire locale non spécifique et la lutte contre les corps étrangers ayant pénétré la plaie grâce à leurs propriétés de phagocytose (sont aussi appelées microphage) et la sécrétion de leurs enzymes lysosomiales et radicaux libres oxygénés.

Ils sont attirés au niveau de la plaie par chimiotactisme puis ralentissent au niveau des vaisseaux sanguins bordant la plaie grâce aux sélectines, les interleukines ainsi que les intégrines, puis traversent l'endothélium ainsi que les tissus avoisinants par diapédèse jusqu'à leur destination finale (la plaie) (**LePillouer-Prost et Coulomb, 2009).**

c. Macrophages

Sont la forme tissulaire des monocytes sanguins. Provenant de la lignée blanche, ce sont de grosses cellules arrondies avec un noyau excentré et des vacuoles dans leurs cytoplasmes.

Ils participent à l'immunité innée en s'attaquant de façon non spécifique aux antigènes par leur formidable pouvoir de phagocytose et leurs lysosomes riche en enzyme protéolytique mais en plus, ils jouent un rôle dans la réponse immunitaire spécifique en présentant les antigènes aux lymphocytes.

Ils participent aussi à la phase proliférative de la cicatrisation et cela en sécrétant de nombreux facteurs de croissance.

Ils sont attirés au niveau de la plaie (en tant que monocyte) par chimiotactisme (PDGF, GM-CSF, résidus de dégradation du collagène … etc.) **(LePillouer-Prost et Coulomb, 2009).**

- ### Lymphocytes

Cellules ovoïdes, nucléées, dont le noyau de grande taille occupe quasiment tout le corps cellulaire. On distingue deux lignées différentes T et B

De manière générale elles ont un rôle essentiel dans la réaction immunitaire spécifique (à médiation humorale et cellulaire).

Elles n'ont pas de rôle sécrétoire propre mais participent à l'activation d'autres cellules comme les macrophages par la production de cytokines.

Elles favorisent aussi les interactions entre les cellules en induisant l'expression de molécules d'adhésion à leurs surfaces. **(LePillouer-Prost et Coulomb, 2009).**

- **Mastocytes *(*Artuc et al, 2002*)***

Ce sont des cellules mononuclées, de formes variables (rondes, ovalaires, polygonales ou fusiformes), avec un noyau rond et central, et un cytoplasme basophile ou incolore rempli de très nombreuses granulations.

Elles participent à la formation du nouveau collagène, augmente la perméabilité vasculaire et participe a la néo angiogenèse et tout ceci à travers le contenu de leurs vésicules (héparine, histamine, TNF).

- **Fibroblastes et Myofibroblastes**

Ils ont un rôle fondamental en termes de réparation tissulaire et de remodelage dermique, ils sont attirés au deuxième jour après l'agression par les chémoattractants (IL4, IL10, élastine, PDGF, TGF-β) **(Yamamoto et Al, 2001)**

Une fois sur place ils vont se lier a la matrice grâce aux intégrines et vont progresser à son niveau à l'aide d'enzyme protéolytique qu'il sécrète.

Après quelques jours environ la moitié des fibroblastes vont acquérir des propriétés contractiles (filaments d'actine) et donc se différencier en myofibroblastes et cela sous la dépendance de signaux (TGF-β, force mécanique, concentration d'acide hyaluronique) **(Park et Tsuchiya ,2002 ; Kessler et al, 2001)** puis vont se multiplier sous cette forme **(Amadeu et al, 2003)** et sont en partie responsables de la contraction de la plaie.

Enfin un phénomène d'apoptose va toucher cette population cellulaire vers les dernières phases d'épidémisations de la plaie conduisant à leur disparition.

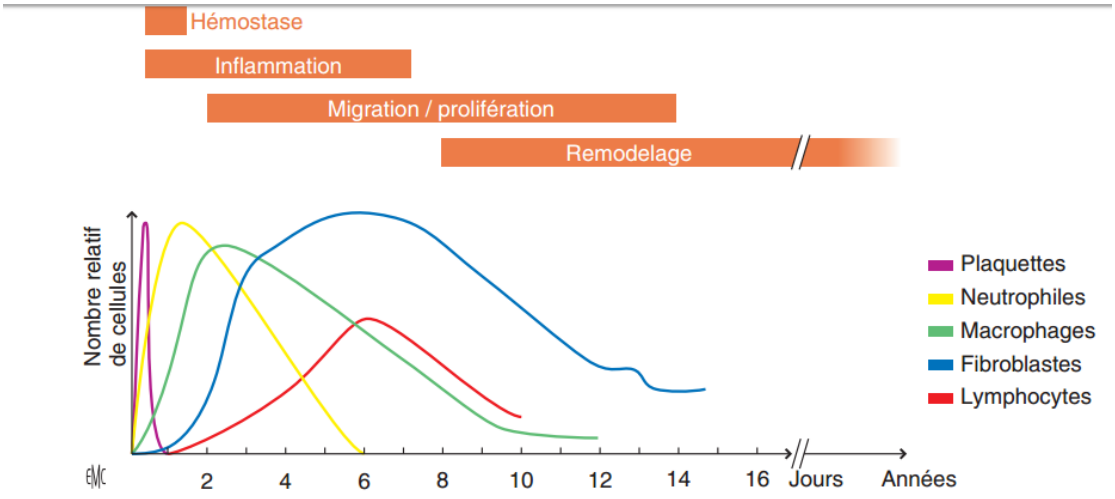


Figure04 : Recrutement cellulaire et dynamique temporelle après blessure cutanée (Witte et Barbul, 1997)

- **Kératinocytes et cellules souches épidermiques**

Assurent leurs fonctions d'épithélialisation à partir des berges ou des réservoirs de cellules souches épidermiques (bulbe des follicules pileux) et cela après avoir changé de formes suivant leurs activations **(Claudinot et al, 2005)(Roh et Lyle , 2006**)

Elles ne sont plus attachées entre elles, émettent des pseudopodes et perdent leurs fonctions de kératinisation, elles gagnent en revanche un pouvoir de phagocytose et une faculté de migration horizontale qui est d'ailleurs régulée par différents composants de la matrice extracellulaire (fibronectine : progression, Laminine : arrêt), facteurs de croissance (TGF-β, EGF) ***(*Berrandon et Green ,1987)**

Après réépithélialisation et fermeture de la plaie, les kératinocytes entrent dans leur dernière phase dite de « maturation » épidermique avec réapparition progressive des différents marqueurs de différenciation : kératinosomes, filaggrine et lectine.

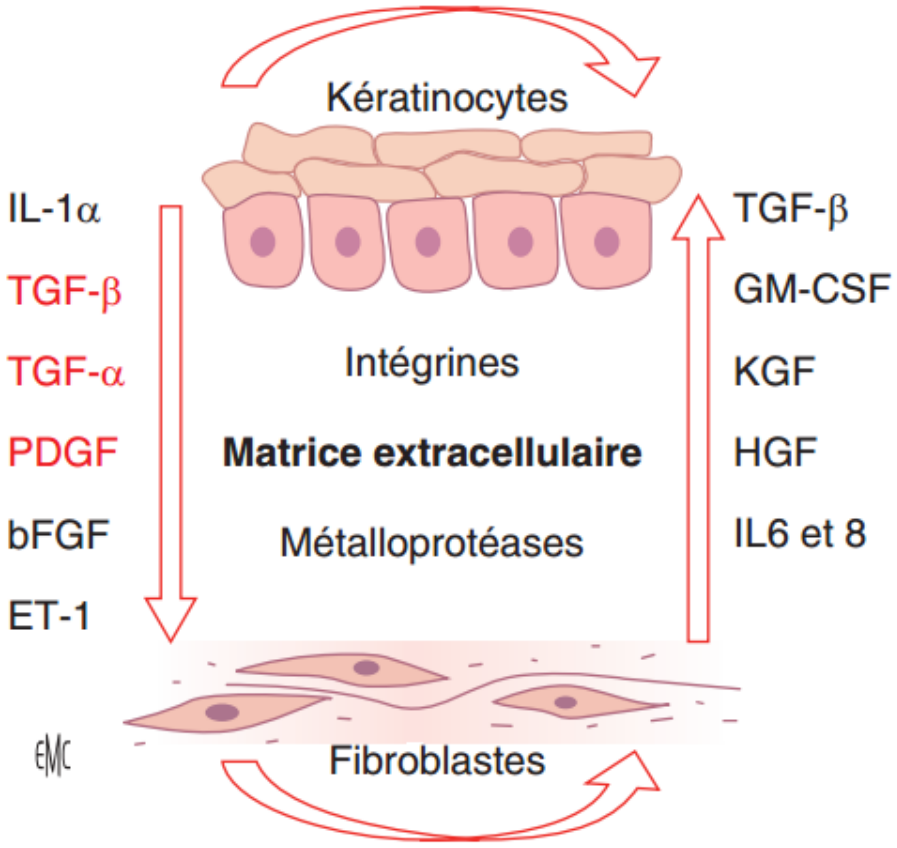


Figure05 : interactions kératinocyte/fibroblaste

III.2.2. Facteurs solubles

Les facteurs solubles sont innombrables, de natures et d'effets variés on ne peut citer que les plus importants.

Les cytokines sont des micromolécules glycoprotéiques qui servent de messagers entre les différentes cellules inflammatoires.

Les facteurs de croissances quant à eux sont synthétisés par différentes cellules (neutrophile, macrophages etc…) et agissent en cascade au niveau du site de l'inflammation avec divers effets (chémoatraction, activation, prolifération, angiogenèse etc…).

Tableau03 : Récapitulatif des principaux effets des facteurs solubles

Facteur	Synthétisé par	Favorisée par	Ses actions
PDGF[12] **(Alvarez et al ,2006)** **(Rajkumar et al,2006)**	plaquettes, macrophages activés, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires fibroblastes.		-inflammation et réparation du derme -stimule la mitose de fibroblastes et les cellules musculaires lisses -chimiotactisme -libération de TGF-b -synthèse de fibronectine et d'acide hyaluronique -production de métalloprotéases
TGF-β [3 4] **(Bauer et al, 2002)** **(les frères Kim, 2005)**	-Plaquettes -macrophages activés, -lymphocytes, -fibroblastes -cellules endothéliales - kératinocytes .	-TGF -IL6 -corticoïdes rétinoïdes -analogues vitamine D -certains composants de la MEC	dépend la phase : -prolifération des fibroblastes et stimule leurs sécrétions -synthèse de toutes les molécules de matrice extracellulaire -migration des kératinocytes et inhibition de leur prolifération -inducteur d'apoptose -involution des néovaisseaux - également d'autres effets comme immunosuppresseur ou encore suppresseur de pro-tumeur
GM-CSF[5] **(Mann et al, 2006)**	presque toutes les cellules (lymphocytes, macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes et kératinocytes)	-IL1 -TNF-α	stimulation des neutrophiles et macrophages -prolifération et différenciation des kératinocytes -synthèse de collagène -stimulation de la néoangiogenèse - bactéricidie, -recrutement de cellules de Langerhans, -stimulation d'autres cytokines : TNF-a, IL1, -2 et -6, IFN, M-CSF.

- **FGF et leurs récepteurs** Sont au nombre de 9 plus leurs récepteurs et sont décrits dans le tableau qui suit :

Tableau 04 : Récapitulatif des principales caractéristiques des différents membres de la famille des FGF

FGF	Production	Fonction biologique
FGF-1	Cellules musculaires squelettiques, cellules endothéliales, neurones, fibroblastes, hépatocytes, macrophages, kératinocytes	Cicatrisation (fibroplasie et réépithélialisation)
FGF-2	Cellules rétiniennes, cellules T, plaquettes, kératinocyte, fibroblaste, cellu- les musculaires striées, macrophages, cellules endothéliales, neurones, astrocytes, mésoderme et ectoderme de l'embryon	Hématopoïèse Cellules des stromas Cicatrisation (fibroplasie et réépithélialisation) Angiogenèse tumorale
FGF-3	Tissu embryonnaire, cancer du sein	Embryogenèse
FGF-4	Tissu embryonnaire	Embryogenèse
FGF-5	Tissu embryonnaire, muscle adulte, cellules du sarcome de Kaposi	Ectoderme de l'embryon
FGF-6	Muscle squelettique	Développement des muscles squelettiques
FGF-7	Fibroblastes (sous-épidermiques), cellules musculaires squelettiques, cellules mésenchymateuses embryonnaires	Prolifération kératinocytes
FGF-8	Ectoderme de l'embryon (souris uniquement)	Interaction avec le FGF-2
FGF-9	Lignée cellulaire gliomateuse	Prolifération du mésenchyme

- **Matrice extracellulaire et enzymes de dégradation**

Milieu dans lequel baignent les cellules et où se fait la part la plus importante des échanges intercellulaires **(Coulomb et Dubertret, 2002 ; Amadeu et al, 2003)** elle est formée de macromolécules protéiques qui baigne dans un gel polysaccharidique.

Ces protéines sont formés de : collagène, la fibrilline, l'élastine et l'acide hyaluronique, protéoglycanes qui forme la charpente (protéine de structure).

La fibronectine ou la ténascine qui assure des fonctions tel que le chimiotactisme, l'opsonisation.

Son remodelage dépend des processus de synthèse et particulièrement ceux liés aux fibroblastes mais aussi des effets protéolytiques de certains enzymes et des inhibiteurs de celles-ci comme MMP-1, collagénase ; MMP-2, gélatinase ; MMP-3, stromélysine.

III.3. Classification des plaies

Les plaies sont surtout classées selon leurs origines étendues et leurs natures[6] **(Cockbill et Turner, 1995)**, cela permet de définir le type de plaie et la conduite à tenir en clinique On distinguera deux types de plaies fondamentales : les plaies chirurgicales (intervention, ponction, injection) et les plaies accidentelles (brûlure, morsure, coupure) qui sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau05 : Récapitulatif des différents types de plaies

Type de plaies	Etiologie	Caractéristiques	Autres facteurs de classification
Plaies chirurgicales	-acte chirurgical -ponction -injection -incision	-plaie non contaminée -le plus souvent plaie nette -cicatrisation le plus souvent en 1ére intention (suture)	-natures lésionnelles (piqure, coupure d'aspect franc, plaies contuse) -nature et etendue des tissus lésées (plaies simples, plaies complexes, plaies pénétrantes) -nature biologique (plaies contaminées, plaie ascétiques)
Plaies accidentelles	-traumatisme (par ex suite à un AVP, ou accident ménagé) -morsure -électrocution -brulure -coupure	-plaie le plus souvent contaminé -plaie complexe (contuse, pénétrante) - si grande perte de substance, forte contamination ou délais trop grand cicatrisation en seconde intention	

.

III.4. Type de cicatrisation

III.4.1. Cicatrisation en première intention (primaire)

Est seulement possible lors de pratique d'une suture convenable avec un affrontement parfait de berges , sans tension, ni contusions et se fait en 5 phases successives :

- Un saignement actif au début qui permet un apport au niveau local des cellules et composants essentiels a une bonne cicatrisation d'où la pratique commune du parage afin d'exciser les tissus devitalisés au niveau des bords
- Phase d'hémostase avec formation du clou plaquettaire, puis du caillot avec présence le plus souvent d'un œdème local.
- Phase inflammatoire avec libération de facteurs plaquettaires ainsi que d'histamine et de sérotonine par les mastocytes, une vasodilatation locale permet l'appel de cytokines pro-inflammatoire, fibroblaste, et cellules immunitaires pour nettoyer la plaie.
- Formation du tissu de granulation ; il y a alors prolifération des fibroblastes qui synthétisent du collagène et des protéoglycanes, on constate l'apparition de nodules rouges et friables, c'est le tissu de granulation, enfin il y aura réduction de la perte de substance par contraction de la plaie assuré par les myofibroblastes (différenciés).
- La réepithélialisation se fait généralement de façon centripète a partir des bords de la plaie mais peut avoir lieu de façon centrifuge dans les plaies superficielles à partir du système pilo-sebacé ou encore d'ilôt épidermique.

III.4.2. Cicatrisation par seconde intention

Résulte d'une plaie non suturée ou mal suturée ou suturée avec de mauvaises conditions locales, elle représente un choix logique pour les plaies contuses, contaminées ou les sutures désunies, elle se fait en 3 phases :

- Phase de détersion pendant laquelle les tissus dévitalisés sont protéolysés et phagocytés essentiellement par des macrophages ainsi que les enzymes bactériennes, il est à noter que cette phase peut être aidée par des pommades fibrinolytique ou encore des pansements occlusifs.
- Phase de bourgeonnement est caractérisée par la présence de l'inflammation qui conduit à la formation d'un tissu de granulation appelé bourgeons charnus, s'en suit une contraction des myofibroblastes qui réduit la perte de substance, cette

phase peut être particulièrement exsudative et on aura recours de préférence a un pansement absorbant.

- Phase d'epithélialisation se fait selon le même principe que la cicatrisation de première intention à la seule différence que la cicatrice obtenue n'aura quasiment jamais des caractéristiques plastiques optimales et a plus de chance de virer à une cicatrisation pathologique particulièrement pour les plaies étendues ou complexes **(Maitre.P, Carozzo.C, 2014).**

III.5. Facteur favorisant la cicatrisation

Tableau06 : Récapitulatif des facteurs favorisants la cicatrisation

type de facteurs	Facteurs	Favorise la cicatrisation
Physique	Thermique	Milieu chaud
	Pression partielle d'O2	Relativement pauvre
	Pression partielle de CO2	Relativement riche
	Hygrométrie	Milieu humide
	Pression totale	Dépression
chimique	pH	[5 ; 5,5]
biologique	Acides aminés	
	Oligoéléments	Zn, Fe …etc.
	Vitamines	A,C,E

III.6. Les cicatrisations pathologiques

- **Les rétractions excessives**

Les cicatrices résultantes de rétractions excessives sont en général observées lors de brûlures profondes. Ces cicatrices se forment lorsque la zone de cicatrisation est trop petite et qu'une traction a lieu sur les tissus voisins.

- **Les cicatrices chéloïdiennes**

La formation d'une chéloïde peut être observée après une opération chirurgicale, une brûlure ou une plaie traumatique. C'est une pseudotumeur située sur la peau, dure, fibreuse et présentant des extensions en « pattes de crabes ». Son évolution ne prend pas fin après cicatrisation de la plaie mais elle est rarement cancéreuse.

III.7. Retards de cicatrisation et facteurs favorisant ces retards

Les retards à la cicatrisation sont fréquents chez les sujets exposés à certains facteurs de risques.

- **Stress**

Certaines études montrent que les personnes ayant un taux de cortisol dans le sang élevé ainsi qu'une plaie en cours de cicatrisation, développent en général des escarres **(Braden, 1990)**. L'activation du système sympathique lors d'un stress et donc la stimulation des phénomènes de vasoconstriction retarderait fortement la cicatrisation.

- **Présence de bactéries**

Les surinfections ne sont pas rares quand il s'agit de plaies chroniques car la présence en grand nombre de germes potentiellement pathogènes ou directement pathogènes augmente les risques d'infection. Une prolifération bactérienne importante peut, sans engendrer d'infection, provoquer des retards de cicatrisation. **(Rudensky et al, 1992)**

- **Traitements thérapeutiques**

Certains traitement peuvent provoquer des retards de cicatrisations par leurs effets anti-mitotiques : chimiothérapies ; ou anti-inflammatoires : corticoïdes à forte dose par voie systémique [7]**(Howes et al, 1950)**, anti-inflammatoires non stéroïdiens à forte dose [8]**(Prosper et al, 1988)**. Les radiothérapies aussi causent des retards de cicatrisations par altération du tissu irradié (hypo perfusion, fibrose et atrophie de la peau)[9]**(Mustoe et Porras-Reyes, 1993)**.

- **Hypoxie et défaut de perfusion**

a. Hypoxie

L'oxygène étant nécessaire à la synthèse de collagène, son déficit entraîne donc une baisse du taux de collagène présent dans la plaie en cicatrisation sans freiner pour autant les phénomènes de destruction du collagène ; la plaie peut alors s'agrandir ou se rouvrir **(Stotts et Wipketevis , 1997)**. L'hypoxie entraîne également la prolifération des bactéries anaérobies.

b. Défaut de perfusion

Une perfusion trop importante peut aggraver les dégâts au niveau d'une plaie **(Heughan et al, 1972)**.

- **Malnutrition**

a. Carence en protéine

Une carence en protéine peut freiner toutes les phases de la cicatrisation (prolifération des fibroblastes et synthèse des composants de la matrice extracellulaire) **(Albina, 1994**).

b. Déficit en vitamines

Un déficit en vitamine A retarde le processus de ré épithélialisation, diminue la synthèse de collagène ainsi que sa maturation et freine la fermeture des plaies.

(Stotts et Wipketevis, 1997)

Un déficit en vitamine C augmente le risque d'infection et diminue le taux de collagène synthétisé. **(Pollack, 1984)**

- **Support pathologique**

Différentes pathologies peuvent engendrer des retards de cicatrisation ; le diabète en est l'exemple parfait puisque les diabétiques souffrent souvent de retards de cicatrisation à cause de la glycémie qui jouerait un rôle important dans les phénomènes de cicatrisation. **(Silhi ,1998)**

Les déficits immunitaires retardent la cicatrisation et favorisent les infections bactériennes. **(Stotts et Wipketevis , 1997)**

Une insuffisance rénale chronique peut aussi retarder la cicatrisation en altérant le collagène et en diminuant la formation du tissu de granulation **(Stotts et Wipketevis , 1997).**

I. Objectif de l'étude

L'objectif principal de ce travail a été de déterminer l'activité cicatrisante d'une plante locale de la famille des *Lamiacées* et du genre *Marrubium*, en l'occurrence le *Marrubium vulgare* retenu à la suite d'une recherche ethnobotanique.

L'étude expérimentale a été menée au niveau du laboratoire de recherche SPA « santé et production », à l'école nationale supérieure vétérinaire (ENSV) d'Alger du mois de juin 2014 à mai 2016.

II. Matériels & Méthodes

II.1.Préparation de l'extrait acétonique de *Marrubium vulgare*

II.1.1. Matériel végétal

II.1.1.1. Récolte et identification

Les parties aériennes du Marrube blanc, *Marrubium vulgare*, ont été récoltées dans la région de Bouira durant le mois d'avril 2015. La plante a été séchée à température ambiante à l'ombre durant 12 jours, et a été conservée à l'abri de l'humidité jusqu'à extraction.

L'identification de la plante a été faite par le département de botanique de l'école nationale supérieure d'Agronomie d'EL-Harrach (ENVA) et un spécimen a été déposé au niveau de l'herbier du laboratoire de recherche SPA.

Figure 06 : Marrube blanc à l'état frais avant récolte

II.1.1.2. Autres Matériels

Tableau07 : Matériels de préparation de la matière végétale

Verrerie	Réactifs	**Autres matériels**
Béchers **Erlenmeyer** **Pipettes** **Eprouvette**	**Acétone**	**Micropipette** **Spatule** **Tubes Falcon 50ml** **Broyeur** **Etuve** **Gants** **Balance haute précision** **Centrifugeuse** **Agitateur** **Adhésif** **Papier Whatman** **Tamis** **Pot** **Sécateur**

II.1.1.3. Méthode d'extraction

L'extraction a été faite en utilisant pour solvant de l'acétone. Pour se faire, la matière sèche a été broyée et réduite en poudre puis mise en contact avec de l'acétone (1 :10 w/v) pendant 5 à 10 mn et enfin centrifugée pendant 5 mn à 3000 tr/min.

Le surnageant a été récupéré et filtré sur papier Wattman puis évaporé a l'étuve (40°C) jusqu'à totale dessiccation.

L'extrait ainsi obtenu a été pesé avec précision dans le but de calculer le rendement, et conservé à +4° C jusqu'à utilisation.

Figure 07 : Matière végétale sous forme séchée (photo personnelle)

Si

Figure 08 : Préparation de la matière végétale (A. Broyage de la matière végétale et B. Passage sur tamis) (photos personnelles)

Figure 09 : Agitation des tubes (photo personnelle)

Figure 10 : Filtration du surnageant (photo personnelle)

II.2. Essai de cicatrisation sur modèle murin

L'activité cicatrisante du marrube blanc a été évaluée sur un modèle murin par la méthode excisionnelle.

A la fin de l'expérimentation, des biopsies cutanées ont été réalisées dans le but d'une étude histologique.

Tableau08 : Matériel de préparation des rats

Animaux	Pommade	Autres
18 Rats de souche Wistar	**Paraffine solide** **Paraffine liquide** **Glycérine**	**Zoletil (Tiletamine, Zolazepam)** **Ether** **Cloche à Ether** **Tondeuse** **Balance haute précision** **Cage** **Gants** **Feutre indélébile** **Calque** **Trousse de dissection :** **-Porte lame** **-Lame de bistouri** **-Ciseau de mayo** **-Ciseau a dissection** **-Pince à dents** **-Pince mousse** **Asepsie :** **-Polyvidone iodé** **-Bétadine moussante** **Seringue** **Plateau**

a. Les animaux

L'étude a porté sur un effectif de 18 rats de laboratoire de la lignée Wistar (*Rattus norvegicus*) de sexe mâle d'environ 200g de poids vif.

Ils ont été obtenus de l'institut Pasteur d'Alger, et acclimatés aux conditions du laboratoire de recherche SPA, (Température 24°C, humidité 50%), pendant 7 jours.

Ils ont été hébergés dans des cages transparentes en propylène recouvertes d'une grille en acier, et soumis à un éclairage naturel (12h lumière/ 12h obscurité).

Les rats ont reçu une alimentation à base de granulés formulés spécialement pour les rongeurs, ainsi qu'un abreuvement *ad libitum*.

Les rats ont été répartis en 3 lots de 6 chacun.

b. Préparation des pommades

Une pommade à base de paraffine solide, paraffine liquide et glycérine a été préparée et fait office de véhicule. Les animaux du lot véhicule l'avaient reçu.

Elle a été additionnée de l'extrait acétonique préalablement obtenu à la concentration de 1%. Les animaux de lot expérimental l'y avaient reçu comme traitement.

Les animaux du lot témoins positifs ont reçu une pommade du commerce, le Madecassol® connue pour ses effets cicatrisants.

c. Essai de cicatrisation

L'essai de cicatrisation a été réalisé sur model murin selon la méthode excisionnelle, la contraction des plaies et leur fermeture ont ainsi été évaluées.

Chaque groupe d'animaux (six rats) a été tranquillisé à l'ether puis anesthésié au Zoletil ® 50mg (Tiletamine, Zolazepam) à la posologie de 20mg/kg.

La région dorsale a été tondue et rigoureusement désinfectée à l'alcool chirurgical.

Des plaies circulaires, d'un centimètre de diamètre, ont été générées à l'aide d'un emporte-pièce, sur la région interscapulaire de chaque animal.

La région à inciser a préalablement été désinfectée à l'alcool chirurgical,

Les plaies ont été laissées ouvertes et ont été traitées quotidiennement par le médicament de référence (Madecassol®, Bayer) et les onguents préalablement préparés, 0,5 gramme de chaque pommade a été appliqué par voie topique une fois par jour jusqu'à ce que la blessure soit complètement guérie (15jours).

Les changements progressifs des plaies ont été calqués sur papier transparent à différents moments (J0, J3, J6, J9, J13), Plus tard, la superficie de la plaie a été calculée en utilisant le programme AutoCAD©.

d. Etude histologique

Au terme de la période expérimentale qui a duré 15 jours, les rats ont été sacrifiés et des biopsies cutanées de la région cicatricielle ont été prélevées et fixées au formol à 10%.

Des lames histologiques ont été préparées et colorées à l'hémaoxyline éosine (HE).

Figure 11 : Préparation des rats (A. Anesthésie des rats B. mis en place des rats au niveau de la cloche à éther) (photos personnelles)

Figure 12 : Tonte des rats (photo personnelle)

Figure 13 : L'incision cutanée pratiquée sur les rats (photo personnelle)

III. Résultats et discussion

Notre étude a consisté en l'évaluation de l'activité cicatrisante de l'extrait végétal d'une plante médicinale en l'occurrence *Marrubium vulgare*, sur un modèle murin.

La plante a été récoltée en Avril 2015, dans la région nord de l'Algérie dans la wilaya de Bouira.

III.1. Extraction & rendements

L'extrait a été obtenu par une méthode d'extraction par solvant, en utilisant l'acétone.

Le choix de l'acétone comme solvant est justifié par le fait qu'il permette d'extraire entre autres, des substances antimicrobiennes indispensables à une bonne cicatrisation **(Eloff, 1997).**

L'utilisation de 48g de la poudre végétale obtenue à partir des parties aériennes du marrube blanc a permis d'obtenir 0,932 g d'extrait ce qui correspond à un taux de rendement équivalent à 1,94%.

Ce taux peut être considéré comme moyen, voire faible, si on devait le comparer avec les différents taux relevés sur les autres études et utilisant différents solvants et d'autres procédés d'extraction.

Le tableau ci-dessous, récapitule l'ensemble des rendements de *Marrubium vulgare* obtenus par différents moyens d'extraction dans différentes régions d'Algérie.

Tableau09 : Rendements de *Marrubium vulgare* obtenus par différents moyens d'extraction dans différentes régions d'Algérie

Méthode d'extraction	**Région de récolte**	**Quantité de la matière sèche extraite**	**Quantité d'extrait obtenu/ Rendement**	**Références**
Acétone (5min)	Bouira	48g	0,932g/ 1,94%	Notre échantillon
Acétone (24h)	Bejaia	42,67g	1,12g /2,62%	Nadia Amessis-Ouchemoukh et Al, 2014
Méthanol (24h)		14,98g	0,54g/3,60%	
Méthanol (99%) (une semaine)	Tizi Ouzzou	29,44g	2,03g/ 22,50 %	Nabyla Khaled-Khodja et Al,2014)
Ethanol (24h)	Annaba	50g	5,72g/11,44%	Djahra et Al(2013)

En comparant les différentes informations que fournit ce tableau, nous pouvons expliquer le faible rendement que nous avons obtenu par la réduction du temps de contact entre le solvant et la matière végétale (5min), l'autre extraction à l'acétone consistant en une macération, a duré au moins 24h.
Le méthanol et l'éthanol semblent engendrer de meilleurs rendements.

III.2. Evaluation de l'activité cicatrisante

Le processus cicatriciel est un phénomène biologique qui est automatiquement initié par l'organisme dès qu'il y a un dommage physique de quelque tissu que ce soit.

Dans les conditions naturelles, la contraction est la principale voie de cicatrisation. C'est un phénomène naturel qui facilite grandement le traitement des plaies cutanées étendues, elle se poursuit jusqu'à ne laisser qu'une cicatrice réduite. En effet, la contraction de la plaie est due aux myofibroblastes du tissu de granulation qui possèdent des caractères des muscles lisses. L'étude planimétrique autorise donc une évaluation quantitative directe par le calcul de la superficie de la plaie et de son évolution dans le temps et par déduction une appréciation de la qualité du tissu de granulation **(Benseguени, 2007).**

Les plaies ont été calquées sur des transparents et leurs superficies ont été calculées par le logiciel autocad ®

Les résultats pour chaque lot sont traduits dans le tableau ci-dessous.

Tableau10 : Surfaces moyennes des plaies en cm^2 et taux moyens de rétraction des plaies

		J0	J3	J6	J9	J13
véhicule	Surfaces moyennes des plaies	1,450	1,188	0,73	0,259	0,124
	Taux de rétraction		0,18037891	0,49677731	0,82093085	0,91
madecassol	Surfaces moyennes des plaies	1,267	1,036	0,626	0,183	0,021
	Taux de rétraction		0,18	0,50	0,85	0,98
marrube	Surfaces moyennes des plaies	1,450	1,073	0,623	0,145	0,01
	Taux de rétraction		0,26	0,57	0,9	0,99

Le tableau répertorie l'évolution des superficies des plaies ainsi que les taux de rétractions des plaies des 3 lots étudiés.

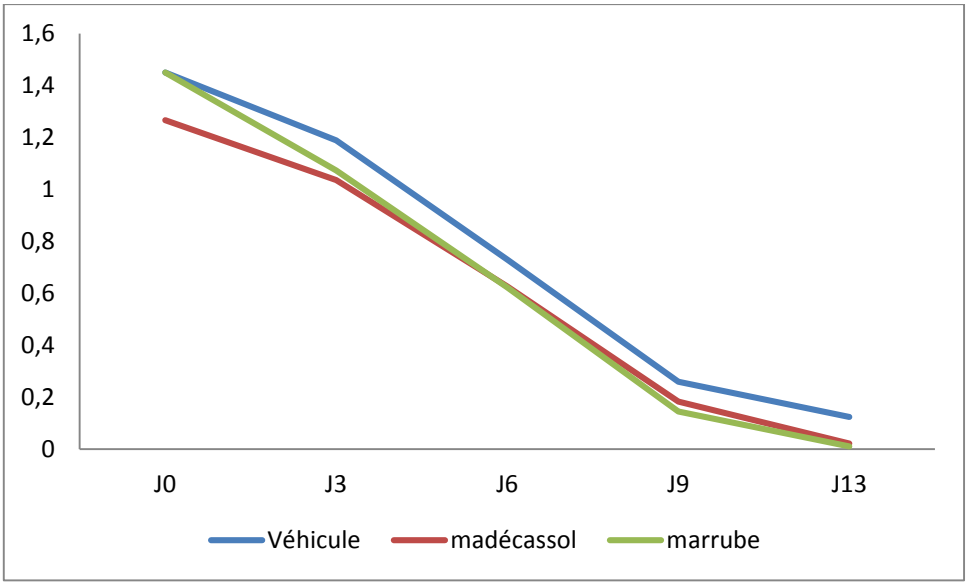


Figure14 : Graphique représentant l'évolution des surfaces moyennes des plaies en cm2 pour les 3 lots

A travers la figure, il apparait une réduction nette des superficies des 3 lots tout au long de l'expérimentation mais de façon inégale.

A Jo, les surfaces sont plus ou moins homogènes, celles du lot madécassol sont légèrement inférieures avec une différence de 0,18 cm.

Les courbes des lots marrube et Madécassol sont quasiment superposables notamment entre J3-J9, période correspondant à la phase de granulation, elle traduirait l'activité de l'extrait à ce stade de la cicatrisation ce qui laisse supposer qu'il y aurait une action favorable sur la néovascularisation et la migration fibroblastique ***(*Bensegnui, 2007),** à la différence du lot témoins négatif, dont la réduction est nette mais beaucoup moins importante.

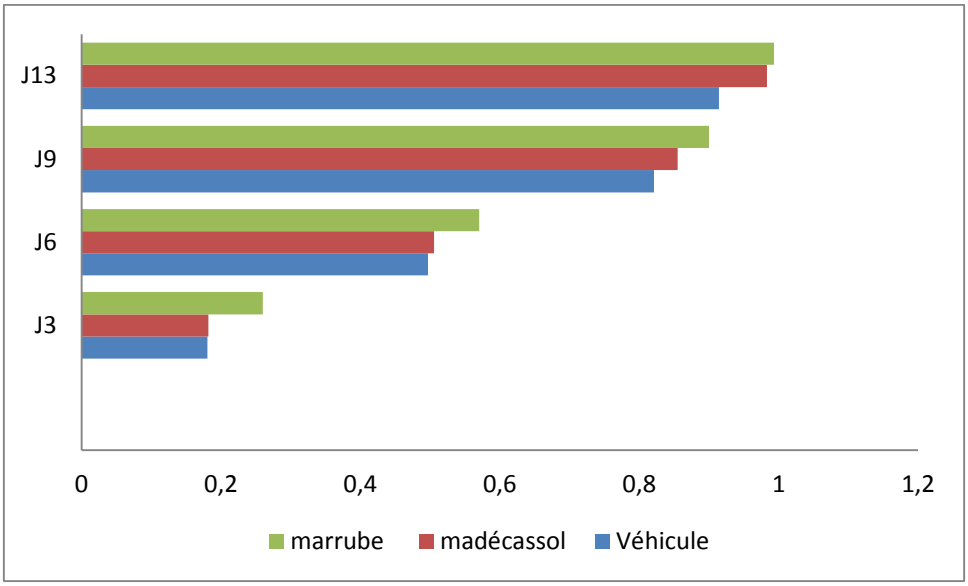


Figure15 : Histogramme représentant l'évolution du taux de rétraction pour les 3 lots expérimentés

La figure précédente reflète la contraction des plaies des 3 lots tout au long de l'expérimentation, on constate qu'à J 3 la contraction pour le lot marrube est nettement supérieure aux deux autres lots, cette phase correspond à la phase de détersion dans le processus de cicatrisation.

Plus tard, la contraction pour le lot marrube reste meilleure mais est rejoint par le lot madécassol® , surtout en la période entre J9 et J13 ce qui correspond à la phase d'épithélialisation.

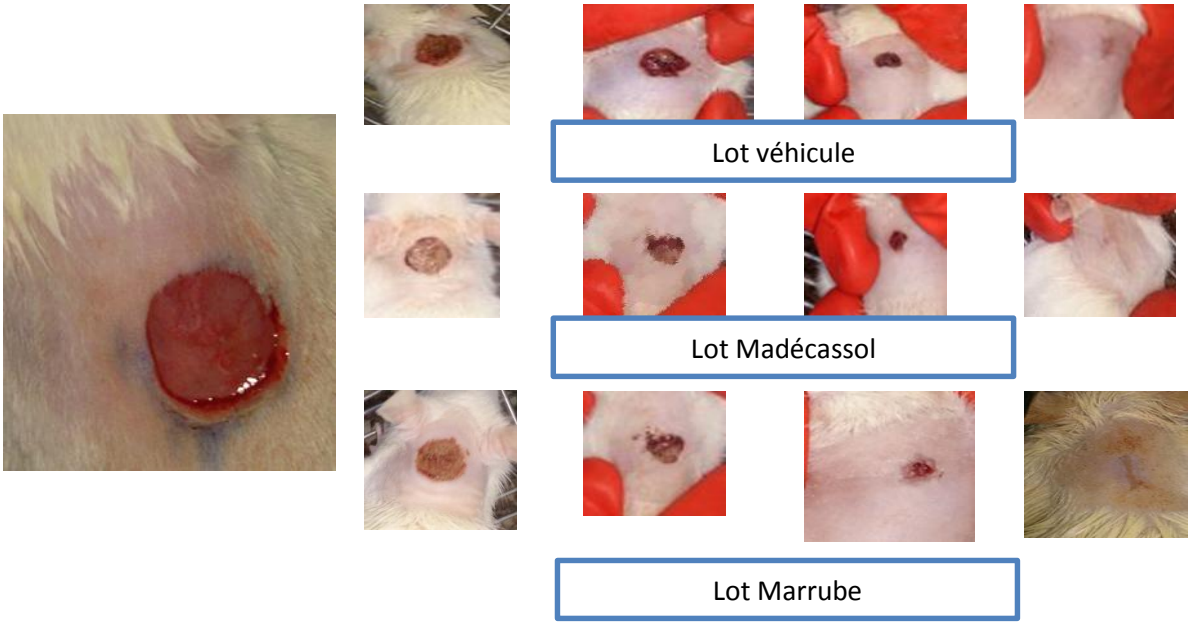


Figure 16 : Evolution de l'aspect des plaies durant l'étude

III.3. Résultats histhopathologiques

L'étude histopathologique avait pour but l'appréciation de la cicatrisation épithéliale et conjonctivale, la vascularisation ainsi que l'évolution de la cicatrisation.

Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus :

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des résultats des lectures des lames histologique

	Lot madecassol	**Lot véhicule**	**Lot Marrube**
Epiderme	Régulier	+/- reconstitué	Régulier
Tissu conjonctif	Fibrose modérée paucicellulaire Discret infiltrat inflammatoire +	Fibrose cellulaire riche en éléments inflammatoires polymorphe ++	Fibrose cellulaire avec discret infiltrat inflammatoire
Vascularisation	Vaisseaux sanguins de type capillaire +	Vaisseaux sanguins de type capillaire +++	Vaisseaux congestifs de type capillaire +
Evolution de la cicatrisation	Bonne cicatrisation Phase de remodelage	Cicatrisation non achevée Phase inflammtoire/ proiferative	Cicatrisation ad intégrale

Le résultat obtenu semble éloquent et hétérogène traduisant une différence nette entre les témoins et le lot traité.

Au niveau de l'épiderme le lot témoin ainsi que celui du Marrube montre une reconstitution quasi-totale de l'épithélium avec des bords présentant une bonne régularité.

Quant au lot véhicule la cicatrisation de l'épiderme apparait assez irrégulière ce qui est la preuve que l'épithélium n'a pas eu assez de temps pour se reconstituer entièrement.

Enfin en ce qui concerne la vascularisation nous remarquerons que pour le lot témoin positif ainsi que celui traité la présence de néo vaisseaux de type capillaire était très faible en comparaison du lot véhicule preuve que la cicatrisation était bel bien en phase finale pour celle-ci.

Plusieurs études traitant des effets vulnéraires des Lamiacées ont été conduites et ont montré l'efficacité des plantes de cette famille sur la cicatrisation, ceci est dû entre autre au potentiel antibactérien et antioxydant de ces plantes en faveur d'une bonne régénération tissulaire **(Naguibi & al, 2005).**

Les résultats obtenus pour le marrube blanc restent tout de même extrêmement satisfaisants au vu d'autres études de même type par exemple des tests cicatrisant à l'aide d'extrait de sève de palmier a datte (*Phoenix dactylifera L)* pratiqués en Tunisie montre une rétraction des plaies moins importante ainsi que des cicatrice de moins bonne qualité **(Abdennabi et al,2016).**

Des effets similaires ont aussi été constatés par plusieurs études faites à partir de miel, le miel agirait en réduisant l'œdème, l'inflammation et la douleur au niveau de la plaie et stimulerait également la synthèse de collagène ainsi que la néoangiogenèse et la production de fibroblastes et les cellules épithéliales et en favorisant la formation de tissu de granulation, et la prévention de la formation de chéloïdes. **(Molan et al, 2001 ; Al-Waili et al, 2011 ; Malan et al, 2002 ; Al-mamarya, 2002).**

Des effets similaires ont été notés pour l'huile d'olive vierge en Italie. **(Manca et al, 2014),** ainsi que les extraits méthanoliques de plusieurs plantes médicinales au Brésil (*Achyrocline satureioides, Bidens pilosa L., Chaptalia nutans (L.) Polak, Malva parviflora L., Matricaria recutita L., Melia azedarach L., Mirabilis jalapa L., Piper regnelli DC, Plantago australis Lam., Pluchea sagittalis (Lam.) Cabrera, Sambucus australis., Sedum dendroideu, Symphytum officinale L. and Tanacetum vulgare L)* **(Gabriela et Al, 2015).**

De nombreuses études sur le sujet ont démontré que le marrube blanc avait de nombreux effets thérapeutiques quel que soit sa préparation.

Des études concluantes faites avec des extraits au solvant ou des huiles essentielles sur plusieurs souches bactériennes in vitro ont démontré des effets antibactériens intéressants. L'huile essentielle du Marrube serait particulièrement efficace contre les bactéries Gram + en l'occurrence *staphylococcus aureus* (**Zarai & al, 2011**), les Gram – sont moins sensibles. Cependant une étude menée à Tizi Ouzou a démontré une bonne activité de l'extrait méthanolique sur les *E. coli (***Khaled-Khodjaa, 2014).**

L'extrait méthanolique aurait des effets antifongiques et larvicides notables, notamment sur les larves de moustique culex (*Culex pipiens*) **(Aouatia et Berchi ,2015).**

Par ailleurs, il a été démontré que les extraits de *Marrubium vulgare* avaient un fort pouvoir antioxydant ***(*Rimantas et al, 2010 ; Zaabat et al, 2011 ; Boulilaa et al, 2015).**

Et de ce fait nous ne pouvions que suspecter des effets cicatrisants puissants que nous avons prouvés durant cette étude.

Conclusion

Le rendement de l'extraction au solvant de la poudre végétale de *Marribum vulgare* obtenue après séchage et broyage est de 1,94%.

Les résultats des essais de cicatrisation par la méthode excisionnelle sur modèle animal, utilisant comme topique expérimental une préparation dermique à 1% faite à partir de l'extrait acétonique du *Marribium vulgare* étaient très satisfaisants, et sont très comparables à ceux obtenus avec le Madécassol ®, médicament connu pour ses effets sur la cicatrisation.

Aux fins de cette expérimentation, il en ressort que l'extrait acétonique du marrube blanc a un bon potentiel cicatrisant, et agirait même à plusieurs étapes du processus cicatriciel, Cela s'expliquerai par l'extrême richesse du *Marribium vulgare* en substance actives, notamment la Marrubine substance ditérpénique qui est spécifique au marrube.

References bibliographiques

Albina JE, 1994. Nutrition and wound healing. JPEN J Parenter Enteral Nutr;18:367-376. Stotts NA, Wipketevis D. Co-factors in impaired wound healing. In : Krasner D, Kane D eds.

Al-Mamarya M, Al-Meerib A, Al-Haborib M, 2002. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. Nutr Res;22(9):1041e7

Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE, 2006. Biology of PDGF and its involvement in disease.

Mayo Clin Proc;81:1241-57..

Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi AA, 2011. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. ScientificWorldJournal;11:766e87.

Amadeu TP, Coulomb B, Desmouliere A, Costa AM, 2003. Cutaneous wound healing: myofibroblastic differentiation and in vitro models. Int J Low Extrem Wounds;2:60-8.

AOUATI Amela and BERCHI Séli, 2015, Larvicidal effect ofMarrubium vulgare on Culexpipiens in eastern Algeria mab

Araceli Castaneda-Ovando, Ma. de Lourdes Pacheco-Hernandez, Ma. Elena Paez-Hernandez, Jose A. Rodriguez, Carlos Andres Galan-Vidal, 2009 « Chemical studies of anthocyanins: A review », Food Chemistry, vol. 113, , p. 859-871

Artuc M, Steckelings UM, Henz BM, 2002. Mast-cell-fibroblast interactions: human mast cells as source and inducers of fibroblast and epithelial growth factors. J Invest Dermatol;118:391-5.

Ashkenazy D., Friedman J., Kashman Y., **1983**. The furocoumarin composition of Pituranthos triradiatus. Journal of Medicinal Plant Research, 47 : 218-220

Bahorun, T, 1997. Substances Naturelles actives: La flore mauricienne une source d'approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research Council, Réduit, Mauritius, 83-94.

Barrandon Y, Green H, 1987. Cell migration is essential for sustained growth of keratinocyte colonies: the roles of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor. Cell;50:1131-7.

Bauer BS, Tredget EE, Marcoux Y, Scott PG, Ghahary A, 2002. Latent and active TGF beta 1 released from genetically modified keratinocytes modulates extracellular matrix expression by dermal fibroblasts in a coculture system. J Invest Dermatol;119:456-63.

Bensegueni A. Belkhiri N. Boulebda G. Keck, 2007: Evaluation De L'activite Cicatrisante D'un Onguent Traditionnel De La Region De Constantine Sur Les Plaies D'excision Chez Le Rat. Sciences & Technologie C – N°26, Décembre, Pp.83-87.

Boulilaa Abdennacer,zAdnen Sanaa b, Issam Ben Salemc, Nesrine Rokbeni a, Yassine M'rabet a, Karim Hosni a, Xavier Fernandez d , 2011,Antioxidant properties and phenolic variation in wild populations of Marrubium vulgare L. (Lamiaceae)

Bonnier G., 1909, la végétation de la France, flore complète. Tome 09. Ed : suisse et Belgique. Paris. Pp. 25-26

Boutière B, **1995** editors. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier;. p. 37–56.

Alessi MC, Ailaud MF, Juhan-Vague I. Physiologie de la fibrinolyse. In: Sampol J, Arnoux

Boutière B, 1995, editors. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier;. p. 57–74.

George F, Boutière B, Sampol J. Endothélium et hémostase. In: Sampol J, Arnoux D,

Boutière B, editors. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier; 1995. p.75

Braden BJ, 1990. The relationship between emotional stress and pressure sore formation among elderly recently relocated to a nursing home. In : Funk SG, Tournquist EM, Champagne MT eds. Key aspects of recovery: improving nutrition, rest and mobility. New York: Springer-Verlag,:188-196.

Broughton 2nd G, Janis JE, **2006**, Attinger CE. Wound healing an overview. Plast Reconstr Surg;117(suppl7):1S-32S.

Brossi Arnold, 1989. The Alkaloïds, Chemistry and Pharmacology, Academic Press,.

Bruneton, J., 2009, Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, **Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L.L. et al. (2007).** Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention : systematic review and meta-analysis

Chronic wound care, 1997. New York: Health Management Publications,; 64-72.

Chung, K.T., Wong, T.Y., Huang, Y.W., Lin, Y., **1998**. Tannins and human health : a review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 38, 421-464

Claudinot S. Claudinot S, Nicolas M, Oshima H, Rochat A, Barrandon Y, 2005. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. Proc Natl Acad Sci USA;102:14677-82.

Clark RA, 1993. Biology of dermal wound repair. Dermatol Clin ; 11 : 647-666. 7

Coulomb B, Dubertret L, 2002. Skin cell culture and wound healing. Wound Repair Regen;10:109-12.

Coulomb B, Lebreton C, Dubertret L, 1989. Influence of human dermal fibroblasts of epidermalization. J Invest Dermatol;92:122-5.

Cockbill SM, Turner TD. Management of veterinary wounds. Vet Rec 1995;136:362–5.

Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G, 1995. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between Granulation Tissue and scar. Am J Pathol;146:56-66.

Eloff JN. 1997: Which extractant shoul be used fr the screening and isolation of antimicrobial components from plants? Journal of ethnopharmacology 60 (1998) 1-8.

Erhan, M.K., lukba I, B.O.S., Urus an, C.H., **2012**. Biological activities of pennyroyal (Mentha pulegium L.) in broilers. Livest. Sci. 146, 189-192

Fenner Justine, Richard A.F, 2016. Clark,Anatomy, Physiology, Histology, and Immunohistochemistry of Human Skin

Freemont AJ. Demystified : adhesion molecules. Mol Pathol 1998 ; 51: 175-184

Franz Eugen Köhler, **1887** Köhler's Medizinal-Pflanzen

El-Bardai, S., Lyoussi, B., Wibo, M., Morel, N., **2004**. Comparative study of the anti-hypertensive activity of Marrubium vulgare and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipinie in spontaneously hypertensive rat. Clin. Exp. Hyprtens. 26, 65-74

Gabriela C. Alerico a , Aline Beckenkamp b , Márcia Vignoli-Silva c , Andréia Buffon b

Gaussen H., et Leroy H. F. 1982. Précis de botanique, végétaux supérieurs, 2éme Ed Masson. Paris. 426 p.

Gallicchio, L., Boyd, K., Matanoski, G. et al. (2008) , Carotenoids and the risk of developing lung cancer : a systematic review

Gilsane L. von Poser,2015 a Proliferative effect of plants used for wound healing in Rio Grande do Sul state, Brazil

Guignard J.L.;Cosson L.et Henry H., 1995 : Abrégé de phytochimie ;Hasson. 224p

Geer DJ, Andreadis ST. A novel role of fibrin in epidermal healing: plasminogen-mediated migration and selective detachment of differiencated keratinocytes. J Invest Dermatol 2003;121:1210-6.

Guilin MC,2008, Bezeaud A. Physiologie de la coagulation plasmatique. In: Sampol J, Arnoux D,

-92.

HarboneJ.B., 1998 : Phytochimical Methods : A guide to moderne techniques of plant analysis 3e ed. :chapman and hill.1998. 303p.

Harvey Al, 2008.natural products in drug develompment. Drug Discov Today ;13 (19/20) : 894-516

Heughan C, Ninikoski J, Hunt TK, 1972. Effect of excessive infusion of saline solution on tissue oxygen transport. Surg Gynecol Obstet;135:257-260

Howes EL, Plotz CM, Blunt JW et al, 1950. Retardation of wound healing by cortisone. Surgery;28:177-181.

Hubner G, Brauchie M, Smola H Madlener M, Fassler R, Werner S, 1996. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. Cytokine; 8 : 548-556.

Jan Muselík, María García-Alonso, María P. Martín-López, Milan Žemlička et Julián C. Rivas-Gonzalo, 2007,« Measurement of Antioxidant Activity of Wine Catechins, Procyanidins, Anthocyanins and Pyranoanthocyanins », Int. J. Mol. Sci, vol. 8,809-p. 797 ,

Joana Azevedo, Iva Fernandes, Ana Faria, Joana Oliveira, Ana Fernandes, Victor de Freitas et Nuno Mateus, 2010,« Antioxidant properties of anthocyanidins, anthocyanidin-3-glucosides and respective portisins », Food Chemistry,vol. 119,.p , 518-523

J. Poirier, 1995, Histologie humaine, fascicule 7, édition Maloine

Kim IY, Kim MM, Kim SJ. Transforming growth factor beta: biology and clinical relevance. J Biochem Mol Biol 2005;38:1-8.

Keith Lean Moore, Arthur F. Dalley, 2001, *Anatomie médicale*, De Boeck Supérieur, , p. 12

Kellie R. Machlus et Joseph E. Italiano, 2013, « The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation », The Journal of Cell Biology,

Kessler D, Dethlefsen S, Haase I, Plomann M, Hirche F, Krieg T, et al, 2001. Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a “synthetic” phenotype. J Biol Chem;276:36575-85.

Lawrence WT, 1990. Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg; 25: 321-340.

Lawrence WT, 1998. Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg;25:321-340.

Le panse R, Bouchard B, Lebreton C, Coulomb B, 1996. Modulation of keratinocyte growth factor (KGF) mRNA expression in human dermal fibroblasts grown in monolayer or within collagen matrix. Exp Dermatol;5:108-14.

Le Pillouer-Prost.A, B. Coulomb, 2009 Physiologie de la cicatrisation cutanée

Levy-Toledano S, Dupuy E, 1995. Physiologie de l’hémostase primaire. In: Sampol J, Arnoux D, Boutière B, editors. Manuel d’hémostase. Paris: Elsevier;. p. 19–36

Mann A, Niekisch K, Schirmacher P, Blessing M, 2006. Granulocyte- macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing. J Invest Dermatol;126(suppl):87-92.

Maria Letizia Mancaa, Marco Zarub, Gianluigi Bacchettac, Teobaldo Biggio , Nadia Cappai , Alba Cabras , Angela Maria Falchi , Maria Manconi ,∗, Anna Maria Fadda,2014 A new technological approach to improve the efficacy of a traditional herbal medicinal product in wound healing

Machlus Kellie R. et Joseph E. Italiano, 2013, « The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation », The Journal of Cell Biology,

Marc Lachèvre, **2010**, « La théorie des signatures », Biocontact, no 198,66-janvier, p. 62

Mata , A.T., Proenc. C., Ferreira, A.R., Serralheiro, M.L.M., Nogueira, J.M.F., Araujo, M.E.M., **2007**. Antooxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. Food Chem. 103, 778-786

Maitre.P, Carozzo.C, 2014 , classification et traitement des plaies

Meyre-Silva a , R.A. Yunes b , V. Schlemper a , F. Campos-Buzzi a , V. Cechinel-Filho a, 2005 Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in Marrubium vulgare (Lamiaceae) C

Michaël Jourdes, **2007** Réactivité, synthèse, couleur et activité biologique d'ellagitannins c-glycosidiques et flavano-ellagitannins, thèse de chimie organique, Université de Bordeaux I, .Pyranoanthocyanins », Int. J. Mol 2003 Sci, vol. 8,809-p. 797 ,

Molan PC, 2001. Potential of honey in the treatment of wounds and burns. Am J Clin Dermatol;2(1):13e9.

Molan PC, 2002. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers e theory and practice. Ostomy Wound Manage;48(11):28e40.

Mustoe TA, Porras-Reyes BH, 1993. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. Clin Plast Surg;20:465-472.

Naghibi.F, Mahmoud Mosaddegh, Saeed Mohammadi Motamed and Abdolbaset Ghorbani, 2005 , Labiatae Family in folk Medicine in Iran: from Ethnobotany to Pharmacology Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2: 63-79

Nabyla Khaled-Khodjaa, Lila Boulekbache-Makhlouf b,∗, Khodir Madani b 2014 Phytochemical screening of antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of some Lamiaceae

Nicholas, H.J., **1964**. Isolation of marrubiin, a sterol, and sesquiterpène from marrubium vulgare. J. Pharm. Sci. 53, 5-9

Noé Nabila Zaabat a,b , Anne-Emmanuelle Hay a , Serge Michalet a , Nicole Darbour a , Christine Bayet a , Inès Skandrani c , Leila Chekir-Ghedira c , Salah Akkal b , Marie-

Geneviève Dijoux-Franca ,**2011**Antioxidant and antigenotoxic properties of compounds isolated from Marrubium deserti

Pandler,W.W., Wagner, S., **1963**. Major alkaloid of marrubium vulgare. Chem. Ind. (Lond.) 42, 3-4

Paris R.R., Moyse H., **1976**. Matière Médicale. Tome 1. 2 eme Ed : Masson, Paris.406 p.

Paris M., Hurabielle M., **1980**. Abrégé de matière médicale pharmacognosie. Tome 1ere Ed : Masson. Paris. Pp. 82-89

Park JU, Tsuchiya T, 2002. Increase in gap junctional intercellular commu- nication by high molecular weight hyaluronic acid associated with fibroblast growth factor production normal human dermal fibroblasts. Tissue Eng;8:419-27

Pelt J.M., 2001. Les nouveaux actifs naturels. Marabout. Paris. 219-124.

Petras Rimantas Venskutonis a , Sofia Salido b , Pieter de Waard c , Teris A. van Beek d,⇑ **2010** Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (Marrubium vulgare L.) cultivated in Lithuania Audrius Pukalskas a

Pollack SV, 1984. Systemic drug and nutritional aspects on wound healing. Clin Dermatol;2:68-80.

Prosper SA, Frenske NA, Burnett SM, 1988. Compromised wound repair caused by perioperative use of ibuprofen. J Am Acad Dermatol;18:1173.

Prost-Squarcioni Catherine, **2006** « Histologie de la peau et des follicules pileux » M/S : médecine sciences, vol. 22, n° 2, , p. 131-137.

Prost-Squarcioni C, Heller M, Fraitag S, 2005. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol; 132 : 8S5-48

. **Prost-Squarcioni C, 2001**. Actualités sur les mélanocytes de la peau et la mélanogenèse chez l'homme. Morphologie ; 85 : 5-9.

Quezel P., santa , S., **1963**. La nouvelle dlore de l'Algérie et des régions désertique uérionales. Tome 2, Ed : CNRS. Paris. 360-361 p

Raed Abdennabi a, Sana Bardaa b,1, Meriem Mehdi c,1, Mostafa E. Rateb d, Andrea Raabe, Faizah N. Alenezif , Zouheir Sahnounb, Neji Gharsallaha, Lassaad Belbahri , 2016 Phoenix dactylifera L. sap enhances wound healing in Wistar rats: Phytochemical and histological assessment

Rajkumar VS, Shiwen X, Bostrom M, Leoni P, Muddle J, Ivarsson M, et al, 2006. PDGF-beta receptor activation is essential for fibroblast and pericyte recruitment during cutaneous wound healing. Am J Pathol;169:2254-65.

Rice-Evans, 1996 C.A., Miller N.J., Paganga G.,. Structure-antioxydant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radical Biology and Medicine. 20 (7) : 933-956

Rudensky B, Lipshits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M, 1992. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. South Med J;85:901-903

Roh C, Lyle S, 2006. Cutaneous stem cells and wound healing. Pediatr Res ;59(4Pt2):100R-103R.

Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G, 1990. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. Lab Invest;95:700-4

Shirazi, F., Dehghn-Nudeh, G., Mirtajaldini, M., 2004. Evaluation of Northern Iran Mentha pulegium cytotoxicity. DARU 12, 106-110

Silhi N, 1998. Diabetes and wound healing. J Wound Care;7:47-51.

Smola H, Thiekotter G, Fusenig NE, 1993. Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell reaction. J Cell Bio;122:417-29.

Stotts NA, Wipketevis D, 1997. Co-factors in impaired wound healing. In : Krasner D, Kane D eds. Chronic wound care. New York: Health Management Publications,;64-72.

Tachibana T, 1995. The Merkel cell : recent findings and unresolved problems. Arch Histol Cytol ; 58 : 379-96

Ucciani Eugène, 2013, « Corps gras », Encyclopædia Universalis

Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S.Langerin, 2003/CD207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. Immunol Res ; 28 : 93-107.

Verpoorte R., 2002. La pharmacognosie du nouveau millénaire: pistes et biotechnologies. Des sources du savoir aux médicaments du futur, 4° congrès européen d'ethnopharmacologie. IRD Ed: Paris, 274 p.

Volak.J, Jiri Stodala, frantisek severa 1983 by Grund, Paris. IBSN 2-7000-1515-0

Volkert D, Krusc W, Oster P, Schlierf G, 1992. Malnutrition in geriatric patient: diagnostic and prognostic significance of nutritional parameters. Ann Nutr Metabol; 36: 97-112.

Witte MB, Barbul A, 1997. General principles of wound healing. Surg Clin North Am;77:509-28.

Yamamoto T, Eckes B, Krieg T, 2001. Effect of IL-10 on the gene expression of type I collagen, fibronectin, and decorin in human skin fibroblasts: differential regulation by TGF-beta and monocyte chemoattractant protein-1. *Biochem Biophys Res Commun*;**281**:200-5

Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H, 2002 . Lessons from disorders of epidermal differentiation - associated keratins. Histol Histopathol; 17 : 331-8.

Zaidi, F., Voirin, B., Jay, M., Virciel, M.R., **1998**. Free flavoinoid aglycones from leaves of Mentha pulegium and Mentha suaveolens 'Labiatae'. Phytochemistry 48, 991-994

Zeel, K.C.G., Venskutonis, P.R., Pukalskas, A., Gruzdiene, D., Linseen, J.P.H., **1999**. Antioxidant activity of horehound (marrubium vulgare) grown in Lithuania. Fett/Lipid 101, 95-100

Résumé

Les parties aériennes du marrube blanc *(Marrubium vulgare)* sont traditionnellement utilisées dans le traitement des plaies en Algérie. Leur riche teneur en polyphénols et flavonoïdes leur confèrent des effets antioxydants et antimicrobiens notables.

La présente étude a eu pour objectif l'évaluation *in vivo* des propriétés vulnéraires de l'extrait acétonique des parties aériennes du marrube blanc sur un modèle expérimental murin de cicatrisation. Des excisions circulaires ont ainsi été réalisées sur 3 lots comprenant 6 rats de race wistar chacun. La qualité et la vitesse de cicatrisation du lot traité par un onguent contenant 1% d'extrait du marrube blanc, ont été évalués par rapport à un lot témoin traité par un onguent de référence qui contient 1% d'extrait de *Centella asiatica* (le Madécassol®) et un deuxième traité par un onguent ne contenant que l'excipient. Le taux de contraction des plaies a été contrôlé par mesure planimétrique de la surface de la plaie tous les trois jours pendant 15 jours. A l'issue de la période expérimentale, des biopsies cutanées ont été réalisées en vue de leur analyse histopathologique. Une diminution nette de la surface des plaies du lot expérimental par rapport à celle des témoins a été constatée ainsi qu'une amélioration de la qualité du tissu cicatriciel.

Les résultats obtenus permettent de conclure à l'effet vulnéraire remarquable des extraits acétoniques des parties aériennes du marrube blanc à la concentration étudiée.

Absract

The aerial parts of white horehound (*Marrubium vulgare*) are used in Algeria as a traditional treatment for wounds. Their rich content of polyphenols and flavonoids confer significant antimicrobial and antioxidant effects.

This study was aimed to make an in-vivo assessment of the vulnerary properties of acetone extract of *Marrubium vulgare*'s aerial parts in a mouse experimental model about wound healing. Circular excisions have been performed on 3 batches, each one containing 6 Wistar rats. The former batches were evaluated according to the wound healing quality and speed: One was treated with an ointment containing 1% extract of white horehound, another was treated with a reference ointment containing 1% of Centella asiatica extract (Madécassol®), and the last one with an ointment containing only the excipient for 15 days, The rate of wound contraction was being controlled by making a planimetric measurement of the wound surface every 3days.

At the end of the experimental period, skin biopsies were taken for their histopathological analysis. A clear decrease of wound surfaces as well as an improvement in the quality of scar tissue were distinguished in the experimental batch, rather than the two other control batches. The achieved results support the conclusion that the vulnerary effect of acetone extracts of white horehound's aerial parts is outstanding to the studied concentrations.

ملخص

تم استعمال أجزاء المجموع الخضري لنبات المريواة في الجزائر للمعالجة التقليدية للجروح .حيث أن غناها بالبوليفينول و الفلاڤونويد يجعل منها مضادات قوية للاكسدة و الجراثيم. فقد تمّت هذه الدراسة على فئران تجارب بهدف تقييم قدرة المستخلص النّباتي لأجزاء المجموع الخضري المريواة الذي تمّ استخلاصه بواسطة الآسيتون على معالجة الجروح. بحيث تم أخذ عيّنات دائرية من جلد ٣ مجموعات من فئران" ويستار" كل مجموعة تحتوي على ٦ فئران. ثُمّ تمَّ مقارنة و تقييم نوعية و سرعة شفاء جرح المجموعة المعالجة بالمستحضر الذي يحتوي على ١٪ من مستخلص المريواة بالمجموعة الأولى الشاهِدة المعالَجَة بواسطة مستحضر صيدلاني مرجِعي يحتوي على ١٪ من مستخلص "سَنتِّلاّ ازياتيكا"(ماديكاسول®) و بالمجموعة الثّانية الشاهدة المعالجَة بمستحضر آخر يحتوي الاّ على السّوّاغ . تمّ مراقبة مدى انغلاق الجرح المُجرى بقياس مساحته كل الثلاث أيّام لمدّة ١٥ يوم و بعد انتهاء مدّة التجربة تمّ استئصال النّسيج الجلدي و ذلك لإجراء تحليل نسيجي ، فتمّ تسجيل نقلّص ملحوظ في مساحة جرح المجموعة التّي تمّ القيام عليهابالتّجربة مقارنةً بالمجموعة الشّاهدة ، بالاضافة الى تحسّن طبيعة الجرح المجرى . فإذن استنادًا على النتائج المحصّل عليها نستطيع القول أنّ المستخلص النّباتي لأجزاء المجموع الخضري المريواة المستخلص بواسطة الآسيتون بتركيز ١٪ يتمتّع بقدرة ملحوظة على شفاء الجروح.