

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER

*Mémoire en vue de l'obtention du
Diplôme de Magistère en Sciences Vétérinaires
Option : Gestion des Maladies Infectieuses Animales
Ecole doctorale : Productions, Hygiène et Santé Animale*

Thème

**Etude des activités anti-inflammatoire et cicatrisante
de trois plantes d'Algérie :
Solenostemma argel, Calycotome spinosa, Phlomis bovei De Noé**

Présenté par : M^{elle} BENMAAROUF Daouia Keltoum

Devant le jury composé de :

Pr. HAMDI. TM	Professeur, ENSV Alger	Président
Pr. BEN-MAHDI. M.H.	Professeur, ENSV Alger	Promotrice
Pr. BOUMEDINE. S	Professeur, Faculté de Médecine, Université Alger 1	Examineur
Mme DJELLOUT. B	Maître Assistante classe A, ENSV Alger	Examinatrice
Dr. MOHAMMEDI. D	Maître Assistant classe A, ENSV Alger	Examineur

Année universitaire : 2013-2014

« Il n'est point de mal qui n'ait point de remède »

Le Prophète

Remerciements

Mes vifs remerciements et ma reconnaissance sont adressés à madame *BENMEHDI Meriem Hind*, Professeur à l'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, pour la confiance qu'elle m'a accordé en acceptant d'encadrer ce travail et pour ses conseils avisés et sa disponibilité tout au long de ce parcours.

A Monsieur le *Pr HAMDI. TM* de l'école Nationale Supérieure Vétérinaire pour avoir bien voulu accepter la Présidence du jury.

A Monsieur le *Pr BOUMEDINE. S* pour avoir bien voulu accepter d'être membre examinateur du jury.

A Monsieur le *Dr MOHAMMEDI. D* pour avoir bien voulu accepter d'être membre examinateur du jury.

A Madame le *Dr DJELLOUT. B* pour avoir bien voulu accepter d'être membre examinateur du jury.

Mes remerciements les plus chaleureux vont aussi à Madame *BENDISSARI BOUZID Kheira*, Professeur Chef de service d'anatomie pathologique du CHU *Beni-Messous*, pour ses grandes qualités humaines, qui a bien voulu m'accepter dans son service et de m'avoir consacré beaucoup de son temps pour me conseiller et m'aider à réaliser la partie anatomopathologique de mon travail.

Mes sincères remerciements vont à Madame *ZENIA Safia*, pour l'aide et le temps qu'elle m'a consacré pour la réalisation de l'étude statistique de mon travail.

Mes vifs remerciements vont également à Monsieur *BESSEKHOUD Yacine* pour son aide et ses conseils précieux en chimie.

Je remercie également tout le staff du *CRD-SAIDAL* et en particulier les Départements « *Pharmaco-toxicologie* » et « *Analytique* », pour m'avoir accueilli au sein de leurs équipes et pour m'avoir transmis les connaissances et le savoir faire requis.

Je remercie également tout le personnel du *Laboratoire d'analyse Médicale du Centre Médico-Social du Groupe SNTR* pour leur accueil chaleureux et leur aide ainsi que pour m'avoir fourni les réactifs nécessaires à la réalisation de mes dosages.

Mes remerciements s'adressent aussi à tout le personnel du *Service d'Anatomopathologie du CHU de Beni-Messous* pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont toujours réservé et pour leur aide.

Mes remerciements s'adressent également à *Monsieur DAHEL Directeur du Parc National de Chrea* ainsi qu'à *Monsieur AOUALI Directeur de l'Office National du Parc Culturel de l'AHAGGAR* pour m'avoir facilité l'obtention des plantes étudiées.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes chers parents,

Votre soutien sans réserve et vos encouragements m'ont permis d'affronter beaucoup d'épreuves. Ce travail est le votre. A vous toute ma reconnaissance. L'amour et le respect que j'ai pour vous sont incommensurables. Que Dieu vous protège et vous garde.

A toi papa, tu m'as toujours soutenu, encouragé et rassuré dans les moments difficiles. Tu as toujours été mon modèle de volonté, de courage et de réussite. Aucun mot ne saurait t'exprimer ma vive gratitude et ma reconnaissance infinie.

A toi maman, tu m'as tellement donné aussi que je n'ai pas assez de mots pour t'exprimer, tout d'abord ma reconnaissance et ma plus profonde tendresse.

A mon défunt oncle Ghannou,

Tu nous a quitté trop tôt mais ton souvenir est et restera toujours gravé dans nos esprits car le temps peut diminuer la douleur mais n'amène jamais l'oubli. Ce travail t'est dédié.

A Fouad,

Cher « frangin »

A Oussama,

Ton aide et ton soutien ont été précieux, merci

A Amina Laib,

Ton dévouement est digne de celui d'une véritable amie, merci

A Tarek Moudoub,

Ton aide et ta disponibilité ont été des éléments clés de la réalisation de ce travail, merci

LISTE DES ABREVIATIONS

(1/1) :	Volume par Volume
% :	Pour Cent
°C :	Degré Celsius
ADP :	Adénosine Diphosphate
ALT :	Alanine-AminoTransférase
AST :	ASpartate-AminoTransferase
ANOVA :	ANalysis Of Variance
APG :	Angiosperm Phylogeny Group
AST :	ASpartate-AminoTransférase
bFGF :	basic Fibroblast Growth Factor
CCMH :	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
cm :	Centimètre
CRD :	Centre de Recherche et de Développement
DL₅₀ :	Dose Létale de 50% de la population
DMSO :	DiMéthylSulfOxyde
EGF :	Epidermal Growth Factor
EWMA :	European Wound Management Association
FeCl₃ :	Perchlorure Ferrique
FGF :	Fibroblast Growth Factor
g :	Gramme
g/kg :	Gramme par kilogramme
h :	Heure
H₂SO₄ :	Acide Sulfurique
HCl :	Acide Chlorhydrique
IGF-1 :	Insulin Growth Factor-1
IL-6 :	Interleukine 6
IP :	Indice d'irritation Primaire
KGF :	Keratinocyte Growth Factor
Km :	Kilomètre
KOH :	Hydroxyde de Potassium
m :	Mètre

MCP-1 :	Monocyte Chemotactic Protein-1
mg/kg :	Milligramme par Kilogramme
mg/ml :	Milligramme par Millilitre
Min :	Minute
MIP-1 :	Macrophage Inflammatory Protein-1
ml :	Millilitre
mm :	Millimètre
mm/j :	Millimètre par jour
mm² :	Millimètre carré
N :	Normalité
NF-κB :	Nuclear Factor-kappa B
ONAB :	Office National des Aliments du Bétail
p38 MAPK :	Mitogen-Activated Protein Kinase
PAL :	Phosphatase Alcaline
PDGF :	Platelet Derived Growth Factor
PESI :	Pan-European Species directories Infrastructure
pH :	Potentiel Hydrogène
PI3kinase :	Phosphoinositide 3-kinase
PKC :	Protein kinase C
SAIDAL :	Groupe industriel de production et de commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain
SGH :	Système de classification Globalement Harmonisé
SNTR :	Société Nationale de Transport Routier de marchandises
TCMH :	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TGFα, β :	Transforming Growth Factor α et β
TIMP :	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TNFα :	Tumor Necrosis Factor α
VGM :	Volume Globulaire Moyen
µg/cm² :	Microgramme par Centimètre carré
µm :	Micromètre

TABLE DES ILLUSTRATIONS (1)

LISTE DES FIGURES

Partie Bibliographique

Figure 1 :	Structure de la peau.....	3
Figure 2 :	Récepteurs de la peau et leurs fonctions.....	7
Figure 3 :	Phase inflammatoire 3 jours après la blessure.....	12
Figure 4 :	Phase proliférative 5 jours après la blessure : réépithélialisation et néovascularisation.....	14
Figure 5 :	Chronologie de la cicatrisation.....	17
Figure 6 :	Classification de la famille des <i>Asclepiadaceae</i>	27
Figure 7 :	Distribution géographique de <i>Solenostemma argel</i>	30
Figure 8 :	Lignée taxonomique de <i>Solenostemma argel</i>	31
Figure 9 :	Arbrisseau et fleur de <i>Solenostemma argel</i> , photos prises à Oued Taghat Tamanrasset (Photos personnelles).....	32
Figure 10 :	Fruit de <i>Solenostemma argel</i> , Photos prises à Oued Taghat Tamanrasset (Photos personnelles).....	33
Figure 11 :	Classification de la famille des <i>Fabaceae</i>	37
Figure 12 :	Distribution géographique de <i>Calycotome spinosa Link.</i>	39
Figure 13 :	Lignée taxonomique de <i>Calycotome spinosa Link.</i>	40
Figure 14 :	Caractéristiques morphologiques de <i>Calycotome spinosa Link.</i>	41
Figure 15 :	<i>Calycotome spinosa Link.</i> , Parc National de Cheréa, Blida (Photos personnelles).....	42
Figure 16 :	Structure chimique des flavonoïdes isolés à partir de <i>Calycotome spinosa Link.</i>	43
Figure 17 :	Caractéristiques morphologiques de la famille des <i>Lamiaceae</i>	46
Figure 18 :	Classification APG III de la famille des <i>Lamiaceae</i>	47

Figure 19 :	Distribution géographique de <i>Phlomis bovei</i> De Noé subsp <i>bovei</i>	49
Figure 20 :	Classification de <i>Phlomis bovei</i> De Noé subsp <i>bovei</i>	50
Figure 21 :	Photos de <i>Phlomis bovei</i> De Noé subsp <i>bovei</i> (Photos personnelles).....	51
Figure 22 :	Structure chimique des composés isolés de l'extrait méthanolique de <i>Phlomis bovei</i> De Noé subsp <i>bovei</i>	54

Partie Expérimentale

Figure 1:	Gavage des souris.....	63
Figure 2:	Prélèvement sanguin au niveau du sinus rétro-orbitaire.....	67
Figure 3:	Autopsie des rats.....	68
Figure 4:	Injection de la solution de Carragénine sous l'aponévrose plantaire.....	73
Figure 5:	Coupe de la patte postérieure à hauteur de l'articulation.....	74
Figure 6:	Résultats de la mise en évidence des anthocyanes dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	77
Figure 7:	Résultats de la mise en évidence des Leucoanthocyanes dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	78
Figure 8:	Résultats de la mise en évidence des tanins dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	79
Figure 9:	Résultats de la mise en évidence des tanins catéchétiques dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	79
Figure 10:	Résultats de la mise en évidence des Flavonoïdes dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	80
Figure 11:	Hauteurs de mousse obtenues pour les dilutions du décocté de <i>Solenostemma argel</i>	81
Figure 12:	Résultats de la mise en évidence des saponosides dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa</i> Link et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	82

Figure 13:	Résultats de la mise en évidence des alcaloïdes dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	82
Figure 14:	Résultats de la mise en évidence des glucosides dans <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	83
Figure 15:	Evolution pondérale moyenne journalière des rats traités quotidiennement par le décocté de <i>Solenostemma argel</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	92
Figure 16:	Evolution pondérale moyenne journalière des rats traités quotidiennement par le décocté de <i>Calycotome spinosa Link</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	97
Figure 17:	Evolution pondérale moyenne journalière des rats traités quotidiennement par le décocté de <i>Phlomis bovei</i> De Noé à la concentration de 100 mg/ml.....	102
Figure 18:	Evolution pondérale moyenne des rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 %.....	106
Figure 19:	Photomicrographies des foies des rats témoins et ceux traités par <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé colorées par l'hématoxyline/éosine.....	112
Figure 20:	Photomicrographies des reins des rats témoins et ceux traités par <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé colorées par l'hématoxyline/éosine.....	113
Figure 21:	Photomicrographies des rates des rats témoins et ceux traités par <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé colorées par l'hématoxyline/éosine.....	114
Figure 22:	Pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Solenostemma argel</i>	119
Figure 23:	Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Solenostemma argel</i>	120
Figure 24:	Pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Calycotome spinosa Link</i>	122
Figure 25:	Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Calycotome spinosa Link</i>	123

Figure 26:	Pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	124
Figure 27:	Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	125
Figure 28:	Photomicrographies des pattes des souris colorées par l'hématoxyline/éosine, grossissement x10.....	126
Figure 29:	Evolution des surfaces moyennes des plaies essai <i>Solenostemma argel</i> , essai Madecassol [®] et leurs témoins respectifs en fonction du temps.....	128
Figure 30:	Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'activité cicatrisante de <i>Solenostemma argel</i>	130
Figure 31:	Evolution des surfaces moyennes des plaies essai <i>Calycotome spinosa</i> Link, essai Madecassol [®] et leurs témoins respectifs en fonction du temps.....	132
Figure 32:	Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'activité cicatrisante de <i>Calycotome spinosa</i> Link.....	133
Figure 33:	Evolution des surfaces moyennes des plaies essai <i>Phlomis bovei</i> De Noé, essai Madecassol [®] et leurs témoins respectifs en fonction du temps.....	135
Figure 34:	Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'activité cicatrisante de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	136
Figure 35:	Microphotographie de la peau, coupes histologiques colorées par l'hématoxyline/éosine (Témoin).....	137
Figure 36:	Microphotographie de la peau, coupes histologiques colorées par l'hématoxyline/éosine.....	138

TABLE DES ILLUSTRATIONS (2)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:	Composition en classe de substance de l'huile essentielle de <i>Phlomis bovei</i> De Noé subsp <i>bovei</i>	53
Tableau 2:	Doses testées pour chacun des extraits des 3 plantes <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	63
Tableau 3:	Répartition des lots et produits testés lors du test de toxicité subaiguë des 3 plantes <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	66
Tableau 4:	Evaluation de l'apparition d'œdème et d'érythème selon une échelle numérique.....	71
Tableau 5:	Tableau récapitulatif des suspensions administrées aux différents lots de souris.....	73
Tableau 6:	Hauteurs de mousse (cm) obtenues pour les dilutions des décoctés de <i>Solenostemma argel</i> , <i>Calycotome spinosa Link</i> et <i>Phlomis bovei</i> De Noé...	81
Tableau 7:	Effets d'une dose unique de l'extrait acétonique de <i>Solenostemma argel</i>	84
Tableau 8:	Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de <i>Solenostemma argel</i>	85
Tableau 9:	Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de <i>Solenostemma argel</i>	86
Tableau 10:	Effets d'une dose unique de l'extrait acétonique de <i>Calycotome spinosa Link</i>	86
Tableau 11:	Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de <i>Calycotome spinosa Link</i>	87
Tableau 12:	Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de <i>Calycotome spinosa Link</i>	88
Tableau 13:	Effets d'une dose unique de l'extrait hexanique de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	89
Tableau 14:	Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	89

Tableau 15:	Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aiguë de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	90
Tableau 16:	Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Solenostemma argel</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	93
Tableau 17:	Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Solenostemma argel</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	95
Tableau 18:	Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Calycotome spinosa Link</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	98
Tableau 19:	Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Calycotome spinosa Link</i> à la concentration de 100 mg/ml.....	100
Tableau 20:	Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Phlomis bovei</i> De Noé à la concentration de 100 mg/ml.....	103
Tableau 21:	Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de <i>Phlomis bovei</i> De Noé à la concentration de 100 mg/ml.....	105
Tableau 22:	Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 chez les rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 %.....	107
Tableau 23:	Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 chez les rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 %.....	109
Tableau 24:	Tableau de détermination de l'indice d'irritation primaire cutanée (IP).....	115
Tableau 25:	Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait acétonique de <i>Solenostemma argel</i> aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.....	116
Tableau 26:	Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait acétonique de <i>Calycotome spinosa Link</i> aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.....	117
Tableau 27:	Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait hexanique de <i>Phlomis bovei</i> De Noé aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.....	118

Tableau 28:	Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de <i>Solenostemma argel</i>	119
Tableau 29:	Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de <i>Calycotome spinosa Link</i>	121
Tableau 30:	Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	123
Tableau 31:	Evolution des moyennes des surfaces des plaies essai et témoin en fonction du temps lors du test de l'activité cicatrisante de <i>Solenostemma argel</i>	127
Tableau 32:	Evolution des moyennes des surfaces des plaies essai et témoin en fonction du temps lors du test de l'activité cicatrisante de <i>Calycotome spinosa Link</i>	131
Tableau 33:	Evolution des moyennes des surfaces des plaies essai et témoin en fonction du temps lors du test de l'activité cicatrisante de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	134

SOMMAIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION	1
Chapitre I : Cicatrisation	
I. Rappels anatomo-physiologiques de la peau.....	3
I.1. Structure de la peau.....	3
I.1.1. Composition de la peau.....	3
a. Epiderme.....	4
b. Derme.....	4
c. Hypoderme.....	5
I.1.2. Vascularisation de la peau.....	6
I.1.3. Innervation de la peau.....	6
I.2. Fonctions de la peau.....	7
II. Physiologie de la cicatrisation cutanée.....	8
II.1. Phase initiale vasculaire et inflammatoire.....	8
II.1.1. Phase vasculaire.....	8
II.1.2. Phase inflammatoire.....	10
II.2. Phase de prolifération.....	13
II.3. Phase de maturation.....	16
III. Chronologie de la cicatrisation.....	17
IV. Facteurs influençant la cicatrisation.....	18
IV.1. Facteurs intrinsèques.....	18
IV.1.1. Caractéristiques et localisation du traumatisme.....	18

IV.1.2. Environnement de la plaie.....	18
IV.1.3. Degré de contamination de la plaie.....	19
IV.1.4. Déficit en oxygène et défaut de perfusion.....	20
IV.1.5. Hydratation de la plaie.....	20
IV.2. Facteurs extrinsèques.....	21
IV.2.1. Déficits nutritionnels.....	21
IV.2.2. Âge.....	22
IV.2.3. Pathologies associées.....	22
IV.2.4. Traitements.....	24
IV.2.5. Stress.....	26

Chapitre II : *Solenostemma argel*

I. Présentation de la famille des <i>Asclepiadaceae</i>	27
I.1. Généralité.....	27
I.2. Classification de la famille des <i>Asclepiadaceae</i>	27
I.3. Description botanique.....	28
II. Présentation du genre <i>Cynanchum</i> ou <i>Solenostemma</i>	29
III. Présentation de l'espèce <i>Solenostemma argel</i> (Del.) Hayne.....	29
III.1. Nomenclature.....	29
III.2. Distribution géographique.....	30
III.3. Classification.....	30
III.4. Description botanique.....	31
III.5. Utilisations ethnobotaniques.....	33
III.6. Métabolites secondaires.....	34
III.7. Propriétés pharmacologiques.....	35

Chapitre III : *Calycotome spinosa* Link

I.	Présentation de la famille des <i>Fabaceae</i>	36
I.1.	Généralité.....	36
I.2.	Classification.....	37
II.	Présentation de la sous-famille des <i>Papilionoïdeae</i>	37
III.	Présentation du genre <i>Calycotome</i>	38
IV.	Présentation de l'espèce <i>Calycotome spinosa (L.) Link</i>	38
IV.1.	Nomenclature.....	38
IV.2.	Distribution géographique.....	39
IV.3.	Classification.....	40
IV.4.	Description botanique.....	40
IV.5.	Utilisations ethnobotaniques.....	42
IV.6.	Métabolites secondaires.....	43
IV.7.	Propriétés pharmacologiques.....	44

Chapitre IV : *Phlomis bovei* De Noé

I.	Présentation de la famille des <i>Lamiaceae</i>	45
I.1.	Généralité.....	45
I.2.	Description botanique.....	45
I.3.	Classification de la famille des <i>Lamiaceae</i>	46
II.	Présentation du genre <i>Phlomis</i>	47
II.1.	Généralité.....	47
II.2.	Description botanique du genre <i>Phlomis</i>	48
III.	Présentation de l'espèce <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	48
III.1.	Nomenclature.....	48
III.2.	Distribution géographique.....	49

III.3. Classification.....	49
III.4. Description botanique.....	50
III.5. Utilisations ethnobotaniques.....	51
III.6. Métabolites secondaires.....	52
III.7. Propriétés pharmacologiques.....	55

ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectif.....	56
II. Matériels et Méthodes.....	56
II.1. Etude phytochimique.....	56
II.1.1. Matériel végétal.....	56
a. <i>Solenostemma argel</i>	56
b. <i>Calycotome spinosa Link</i>	56
c. <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	56
II.1.2. Extraction et préparation des extraits.....	57
II.1.2.1. Protocole d'extraction de <i>Solenostemma argel</i> et <i>Calycotome spinosa Link</i>	57
II.1.2.2. Protocole d'extraction de <i>Phlomis bovei</i> De Noé.....	57
II.1.2.3. Préparation des infusés.....	57
II.1.2.4. Préparation des décoctés.....	58
II.1.3. Screening phytochimique.....	58
II.1.3.1. Identification des anthocyanes.....	58
II.1.3.2. Identification des leucoanthocyanes.....	58
II.1.3.3. Identification des tanins.....	58
a. Méthode générale de détection des tanins.....	58
b. Mise en évidence des tanins catéchétiques.....	59

c. Mise en évidence des tanins galliques.....	59
II.1.3.4. Identification des quinones libres.....	59
II.1.3.5. Identification des flavonoïdes.....	59
II.1.3.6. Identification des saponosides.....	60
a. Méthode 1 : « Indice de mousse ».....	60
b. Méthode 2.....	60
II.1.3.7. Identification des alcaloïdes.....	60
II.1.3.8. Identification des coumarines.....	60
II.1.3.9. Identification des sénosides.....	61
II.1.3.10. Identification des glucosides.....	61
II.2. Etude toxicologique.....	61
II.2.1. Etude de la toxicité aigue.....	61
II.2.1.1. Principe.....	61
II.2.1.2. Matériels et méthodes.....	62
II.2.1.2.1. Animaux.....	62
II.2.1.2.2. Matériels.....	62
II.2.1.2.3. Protocole expérimental.....	62
a. Conditions de l'essai.....	62
b. Mode opératoire.....	63
c. Présentation des résultats.....	64
II.2.1.2.4. Détermination de la DL ₅₀	64
II.2.2. Etude de la toxicité subaiguë.....	64
II.2.2.1. Principe.....	65
II.2.2.2. Matériels et méthodes.....	65
II.2.2.2.1. Animaux.....	65
II.2.2.2.2. Matériels.....	65

II.2.2.2.3. Protocole expérimental.....	65
II.2.2.2.3.1. Conditions de l'essai.....	65
II.2.2.2.3.2. Période d'observation.....	66
III.2.2.2.3.3. Mode opératoire.....	66
II.2.2.2.3.4. Dosage des paramètres hématologiques et biochimiques.....	68
a. Paramètres hématologiques.....	68
b. Paramètres biochimiques.....	68
II.2.2.2.3.5. Etude anatomopathologique.....	69
II.2.2.2.4. Analyse statistique.....	69
II.2.3. Test d'évaluation de la tolérance cutanée in vivo.....	69
II.2.3.1. Principe.....	69
II.2.3.2. Matériels et méthodes.....	70
II.2.3.2.1. Animaux.....	70
II.2.3.2.2. Matériels.....	70
II.2.3.2.3. Méthode.....	70
II.2.3.2.4. Lecture et interprétation des résultats.....	70
II.3. Etude pharmacologique.....	71
II.3.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire (Test de LEVY).....	71
II.3.1.1. Principe.....	71
II.3.1.2. Matériels et méthodes.....	72
II.3.1.2.1. Animaux.....	72
II.3.1.2.2. Matériels.....	72
II.3.1.2.3. Méthode.....	72
II.3.1.2.4. Expression des résultats.....	74

II.3.1.3. Analyse statistique.....	75
II.3.2. Etude de l'activité cicatrisante.....	75
II.3.2.1. Principe.....	75
II.3.2.2. Matériels et méthodes.....	75
II.3.2.2.1. Animaux.....	75
II.3.2.2.2. Matériels.....	76
II.2.2.3. Préparation des crèmes à tester.....	76
II.2.2.2.4. Protocole expérimental.....	76
a. Préparation des lots.....	76
b. Préparation des animaux.....	76
c. Mode opératoire.....	77
II.2.2.2.5. Lecture des résultats.....	77
III. Résultats.....	77
III.1. Résultats de l'étude phytochimique.....	77
III.1.1. Identification des anthocyanes.....	77
III.1.2. Identification des leucoanthocyanes.....	78
III.1.3. Identification des tanins.....	78
III.1.3.1. Méthode générale de détection des tanins.....	78
III.1.3.2. Mise en évidence des tanins catéchétiques.....	79
III.1.3.3. Mise en évidence des tanins galliques.....	79
III.1.4. Identification des quinones libres.....	80
III.1.5. Identification des flavonoïdes.....	80
III.1.6. Identification des saponosides.....	80
III.1.7. Identification des alcaloïdes.....	82
III.1.8. Identification des coumarines.....	82
III.1.9. Identification des sénosides.....	83

III.1.10. Identification des glucosides.....	83
III.2. Résultats de l'étude toxicologique.....	83
III.2.1. Résultats de l'étude de la toxicité aiguë.....	83
III.2.1.1. Solenostemma argel.....	84
III.2.1.2. Calycotome spinosa Link.....	86
III.2.1.3. Phlomis bovei De Noé.....	88
III.2.2. Résultats de l'étude de la toxicité subaiguë.....	90
III.2.2.1. Solenostemma argel.....	91
III.2.2.2. Calycotome spinosa Link.....	96
III.2.2.3. Phlomis bovei De Noé.....	101
III.2.2.4. Témoin.....	106
III.2.2.4. Résultats de l'étude anatomopathologique.....	110
III.2.3. Résultats du test de tolérance cutanée.....	115
III.2.3.1. Solenostemma argel.....	115
III.2.3.2. Calycotome spinosa Link.....	116
III.2.3.3. Phlomis bovei De Noé.....	117
III.3. Résultats de l'étude pharmacologique.....	118
III.3.1. Résultats de l'activité anti-inflammatoire.....	118
III.3.1.1. Solenostemma argel.....	119
III.3.1.2. Calycotome spinosa Link.....	121
III.3.1.3. Phlomis bovei De Noé.....	123
III.3.1.4. Résultats de l'étude anatomopathologique.....	125
III.3.2. Résultats de l'activité cicatrisante.....	127
III.3.2.1. Solenostemma argel.....	127
III.3.2.2. Calycotome spinosa Link.....	130

III.3.2.3. Phlomis bovei De Noé.....	133
III.3.2.4. Résultats de l'étude anatomopathologique.....	137
Discussion	140
Conclusions et perspectives	152
Références bibliographiques	
Annexes	

Partie Bibliographique

Introduction

L'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques est une pratique séculaire. En effet, très tôt au cours de l'évolution, les hommes utilisèrent les ressources présentes dans leur environnement naturel pour se soigner et soigner leurs animaux (*Gbenou & al, 2011*).

L'histoire des plantes médicinales est associée à l'évolution des civilisations. L'utilisation des plantes comme remède et surtout leur choix ne trouvent pas leur origine dans une recherche systématique, mais bien dans des découvertes fortuites et dans la transmission de l'information de génération en génération (*Boukhatem & al, 2011*).

Le hasard et l'observation attentive ont permis peu à peu d'apprendre et de découvrir les vertus adoucissantes, antiseptiques, dépuratives, cardiotoniques... des plantes. Traitées souvent d'une façon sommaire c'est-à-dire mélangées à l'eau par infusion, décoction, macération, ou percolation afin de faire passer les produits actifs des plantes dans un liquide, elles étaient absorbées par voie orale sous forme de tisane, de potion, ou appliquées sur les blessures sous forme d'emplâtre (*Kassel, 2003*).

On estime qu'environ 50 % des agents thérapeutiques utilisés actuellement proviennent de sources naturelles, alors que moins de 10 % des espèces végétales existantes ont été étudiées pour leurs activités biologiques. Ces chiffres indiquent qu'il subsiste encore une grande marge de progression et que l'étude approfondie de la biomasse ou des espèces végétales pourrait mener à la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques (*Anton & Lobstein, 2005*).

L'Algérie, de par sa position géographique, jouit de plusieurs facteurs de pédogenèse et de grandes variations climatiques à laquelle s'ajoutent les ressources hydriques, tous favorables au développement de cultures adaptées aux plantes médicinales (*Belouad, 2011*). De nos jours, ces plantes occupent une place prépondérante dans la découverte de nouvelles substances thérapeutiques.

C'est dans le cadre d'une modeste contribution à la valorisation de notre patrimoine naturel et notamment la mise en évidence des propriétés thérapeutiques de trois plantes d'Algérie que s'inscrit la présente étude. Elle a eu pour principaux objectifs l'étude des toxicités aigüe et subaiguë ainsi que l'évaluation des activités cicatrisantes et anti-inflammatoires des extraits de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

Solenostemma argel est une espèce saharienne rencontrée dans les zones désertiques d'Algérie, de Libye et d'Égypte, utilisée traditionnellement comme fébrifuge, antalgique, cicatrisant, antidiabétique, anti-infectieux, antitussif, antirhumatismal et comme insecticide.

La seconde espèce étudiée est *Calycotome spinosa Link*, une fabacée poussant en Algérie, au Maroc, en Italie, en France méridionale et en Péninsule Ibérique, employée en médecine traditionnelle comme antirhumatismal, immunostimulant, cicatrisant et diurétique. La troisième plante est *Phlomis bovei De Noé*, une espèce rare et endémique d'Algérie connue traditionnellement pour ses propriétés cicatrisante, antiulcéreuse et anti-infectieuse.

Pour ce faire, ce travail a été scindé en deux parties :

- Une première partie bibliographique organisée en quatre chapitres, le premier décrivant l'approche théorique du processus de cicatrisation, le second, le troisième et le quatrième chapitre ont été consacrés à une synthèse bibliographique dédiée à chacune des trois plantes étudiées (origine, classification, utilisations ethnobotaniques, propriétés pharmacologiques, répartition géographique...).
- La seconde partie est consacrée à l'étude expérimentale, qui a porté essentiellement sur l'exploration des effets toxiques éventuels et l'évaluation des propriétés cicatrisante et anti-inflammatoire des trois plantes étudiées.
Les matériels utilisés et les méthodes adoptées lors de cette étude expérimentale y seront détaillés et les résultats obtenus présentés et discutés.

Chapitre I

Cicatrisation

I. Rappels anatomo-physiologiques de la peau

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de l'organisme, c'est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités (*Dréno, 2009*) :

- assurer la communication entre l'organisme de l'individu et le milieu environnant ;
- protéger l'organisme des agressions extérieures.

I.1. Structure de la peau

I.1.1. Composition de la peau

Sur le plan anatomique, la peau se compose de trois couches principales qui sont de l'extérieur vers l'intérieur (*Figure 1*) :

- L'épiderme ;
- Le derme ;
- L'hypoderme.

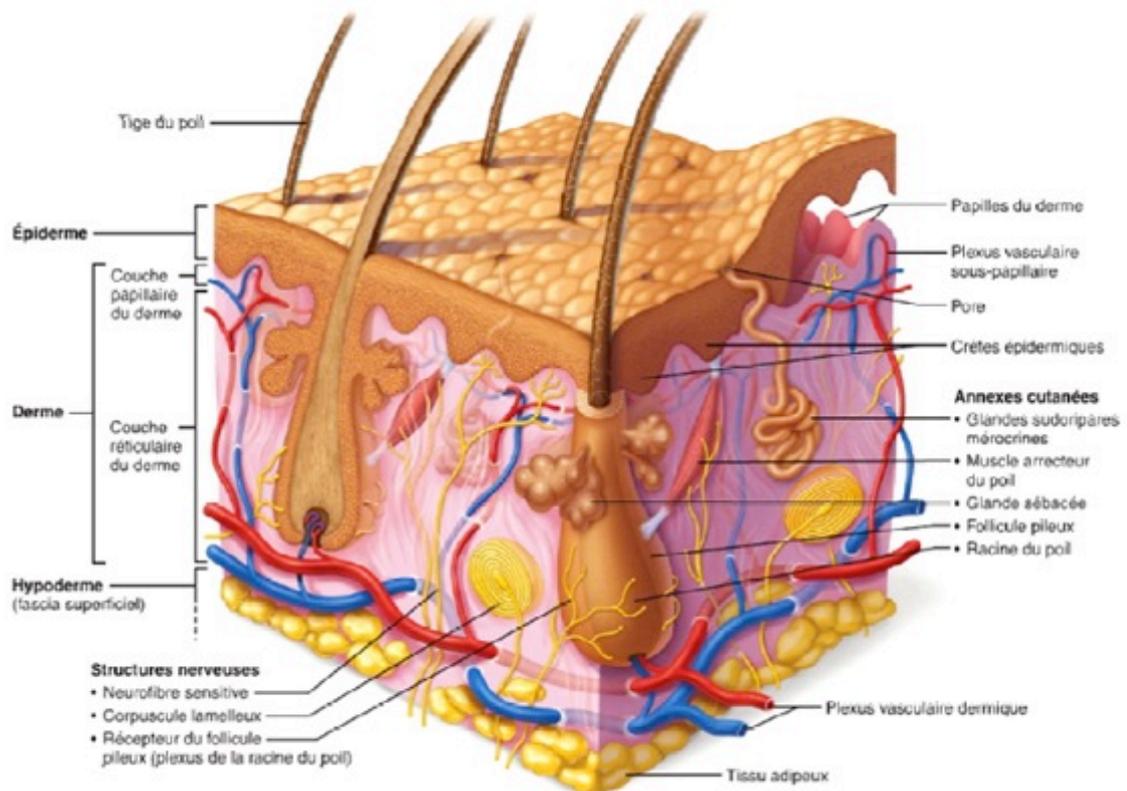


Figure 1: Structure de la peau (Marieb, 2010).

a. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé et pigmenté en perpétuel renouvellement (*Chaput et al, 2012 ; Sassolas, 2010*). Son épaisseur varie entre 0,1 et 0,2 mm en moyenne, sachant qu'il existe des variations importantes selon l'espèce et la localisation anatomique (*Chaput et al, 2012 ; Gerbault, 1999*).

L'épiderme est composé de cinq couches superposées avec de l'intérieur vers l'extérieur :

- **La couche basale (*stratum basal*)** : cette couche, aussi appelée « stratum germinativum », est le lieu de la division mitotique asymétrique. En effet, une cellule souche donne naissance à une cellule fille qui migre et permet de régénérer les cellules des autres couches en 21 à 28 jours. Le stratum basal repose sur la jonction dermo-épidermique qui est une barrière physico-chimique entre l'épiderme et le derme.
- **La couche des cellules à épines (*stratum spinosum*)** : les cellules de la couche basale se transforment en kératinocytes polyédriques qui sécrètent des filaments intermédiaires de cytokératine.
- **La couche granuleuse (*stratum granulosum*)** : les kératinocytes s'aplatissent progressivement, perdent leurs noyaux et meurent. Les trois couches superficielles ne sont composées que de cellules mortes.
- **La couche claire (*stratum lucidum*)** : les cellules sont claires et leur noyau a été remplacé par une vacuole.
- **La couche cornée (*stratum cornéum*)** : les cellules sont ici nommées les cornéocytes et finissent par desquamer. Cette couche assure la fonction primordiale de barrière cutanée.

La fonction barrière de la couche cornée est toutefois renforcée à sa surface par l'existence du film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau, mais laisse passer des petites molécules permettant ainsi l'application de certains médicaments (*Dréno, 2009*).

D'autres cellules telle que les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel sont également présentes au sein de l'épiderme.

b. Derme

Le derme est une véritable charpente de la peau. C'est un agent nourricier constitué d'un enchevêtrement de fibres de collagène et de fibres élastiques au sein d'une substance

fondamentale contenant quelques fibroblastes qui fabriquent la matrice extracellulaire (*Chaput et al, 2012*).

Il se compose de deux couches très différentes :

- Le stratum papillare ou derme papillaire
 - Le stratum reticulare ou derme réticulaire
- ❖ *Le derme papillaire* est solidement rattaché à la couche basale de l'épiderme par les papilles conjonctives au sein desquelles se retrouvent les vaisseaux capillaires et lymphatiques, les terminaisons nerveuses libres ainsi que les thermorécepteurs et les mécanorécepteurs (*Gerbault, 1999*).
- ❖ *Le derme réticulaire*, quant à lui, est moins cellulaire et composé d'un très dense réseau de fibres de collagène et d'élastine intimement enchevêtrées qui constituent la résistance aux forces mécaniques de la peau (*Chaput et al, 2012*). Ces fibres sont orientées parallèlement aux lignes de moindre tension cutanée de Langer aussi appelées lignes de moindre extensibilité de la peau. Toute incision perpendiculaire à ces lignes entraîne une suture sous tension qui risque d'altérer le résultat cicatriciel (*Borges, 1984*).

Au sein du réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques se retrouvent les différentes cellules constitutives du derme, à savoir, les fibroblastes, les mastocytes, les lymphocytes, les macrophages, les monocytes et les polynucléaires éosinophiles (*Heath et al, 2006*).

La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides et parmi eux l'acide hyaluronique (*Dréno, 2009*).

Le derme contient également les annexes cutanées : les glandes sébacées et sudoripares ainsi que les follicules pileux (*Sassolas, 2010*).

c. Hypoderme

L'hypoderme ou tissu sous-cutané est constitué de tissu adipeux compartimenté par des septa fibreux qui fixent le derme réticulaire aux fascias profonds (*Chaput et al, 2012*).

La graisse sous cutanée est, selon la topographie et la profondeur, soit une graisse de structure, non mobilisable et qui a un double rôle de protection à la fois mécanique et thermique, soit une graisse de dépôt, qui est mobilisable et qui a un rôle de réserve énergétique (*Gerbault, 1999*).

I.1.2. Vascularisation de la peau

Les connaissances actuelles en matière de vascularisation cutanée proviennent avant tout des travaux de Salmon et de Manchot. Les artères à destinée cutanée proviennent des gros troncs artériels, perforent une aponévrose et pénètrent dans le tissu sous-cutané. Salmon distingue les artères cutanées directes et indirectes (*Salmon, 1936*):

- ❖ *Artères cutanées directes* : elles irriguent la peau sans relais sous-aponévrotique. Ces artères cheminent les structures profondes jusqu'à l'aponévrose qu'elles traversent pour avoir alors un long trajet parallèle à la surface de la peau dans le tissu sous-cutané en se superficialisant progressivement jusqu'au derme.
- ❖ *Artères cutanées indirectes* : elles traversent un ou plusieurs muscles qu'elles vascularisent avant de perforer l'aponévrose sus-jacente et de parvenir à la peau.

L'architecture des veines cutanées est semblable à celle des artères cutanées.

I.1.3. Innervation de la peau

La peau est un organe richement innervé par différents nerfs sensitifs. Comme pour la vascularisation, cette innervation varie selon la zone anatomique considérée.

Le réseau dermique sensitif est formé d'un plexus profond et d'un plexus superficiel superposables à la topographie artériolaire. A partir de ces plexus, des fibres individuelles s'échappent pour gagner un territoire cutané. Ces fibres aboutissent à des récepteurs dont il existe deux catégories : les terminaisons nerveuses libres et les terminaisons encapsulées (corpuscules) (*Salmon, 1936*).

A côté de ces récepteurs corpusculaires, existent de très nombreuses terminaisons nerveuses libres, situées dans le derme et l'épiderme, qui participent au tact nociceptif. Elles sont universellement distribuées dans l'organisme (*Gerbault, 1999*).

Par ailleurs, il existe de nombreuses terminaisons nerveuses sympathiques destinées aux vaisseaux sanguins, aux glandes sudoripares et aux muscles érecteurs des poils (*Honrado et al, 2005*).

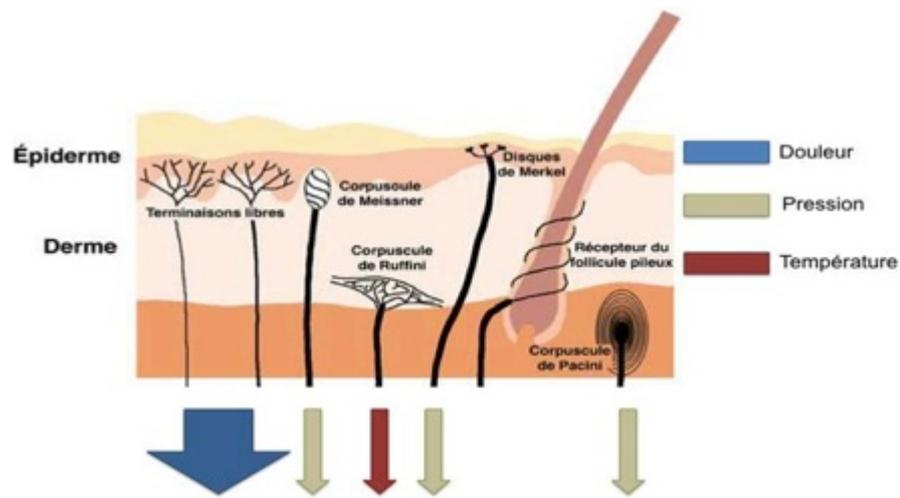


Figure 2: Récepteurs de la peau et leurs fonctions. <http://www.projet-innovant.fr>

I.2. Fonctions de la peau

La peau est un véritable organe qui assure de multiples fonctions actives et passives :

- Protection contre les traumatismes mécaniques, thermiques et chimiques ;
- Barrière contre les pertes hydriques, caloriques et protéiques ;
- Barrière contre l'invasion bactérienne ;
- Régulation thermique (vasomotricité, graisse sous-cutanée) ;
- Absorption (passage transcutané de différentes molécules) ;
- Sensibilité (tactile, nociceptive, thermique...) ;
- Organe immunitaire ;
- Organe de synthèse de substances essentielles à l'organisme (vitamine D) ;
- Organe modulant « LA THYMIQUE » (*Dréno, 2009 ; Gerbault, 1999*) :

Ainsi, tout traumatisme cutané va plus ou moins perturber ces différentes fonctions. Le retour à un fonctionnement normal ne peut intervenir qu'après cicatrisation de la plaie, qui fait intervenir de nombreux mécanismes de réparation et de nombreuses cellules dans les différentes couches de la peau.

II. Physiologie de la cicatrisation cutanée

La cicatrisation cutanée est le comblement d'une perte de substance cutanée par un tissu conjonctif et épithélial cicatriciel (*Gerbault, 1999*). C'est une réponse naturelle de l'organisme face à une blessure et elle se déroule en trois phases qui se succèdent tout en se chevauchant pour certaines (*Honrado et al, 2005*):

- La phase vasculaire et inflammatoire
- La phase de prolifération
- La phase de maturation

II.1. Phase initiale vasculaire et inflammatoire

II.1.1. Phase vasculaire

Le traumatisme vulnérant induit une nécrose cellulaire et une effraction vasculaire (*Gerbault, 1999*). Le premier stade de la phase vasculaire et inflammatoire de la cicatrisation des plaies est donc l'hémostase, cette dernière comprend deux grands processus (*Kirsner et al, 1993*) :

- La formation du clou plaquettaire
- La coagulation

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire :

La première étape est caractérisée par une vasoconstriction locale au niveau des berges de la plaie (*White et al, 1976*), réduisant ainsi le calibre vasculaire, ce qui ralentit le débit sanguin, diminue les pertes sanguines et favorise les interactions entre plaquettes et endothélium (*Dubœuf et al, 2010*). De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, tel que la sérotonine, l'endothéline ou le thromboxane A₂,

entretiennent ou accroissent cette vasoconstriction (*Revel et al, 2004*). La seconde étape de la formation du clou plaquettaire est *l'adhésion plaquettaire*, qui est un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale (*Boneu et al, 1997*). Cette adhésion se fait essentiellement par l'intermédiaire du facteur Willebrand qui établit un pont entre la glycoprotéine Ib plaquettaire et le sous-endothélium (*Pittilo et al, 1987*). L'adhésion plaquettaire a pour effet d'activer les plaquettes (*Schved, 1997*).

La troisième étape permettant la constitution du clou plaquettaire est *l'activation plaquettaire*, qui est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique (*Revel et al, 2004*). Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques et forment des pseudopodes, les granules plaquettaires se regroupent et fusionnent, puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin (*Dubœuf et al, 2010*). Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, facteur de Willebrand, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, thromboxane A2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique (*Revel et al, 2004*).

La quatrième et dernière étape de la formation du clou plaquettaire est *l'agrégation plaquettaire*, qui est fonction de la concentration en ADP du milieu. En effet, l'ADP induit l'expression des récepteurs du fibrinogène à la surface des plaquettes (*Eledjam et al, 1985*). L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la glycoprotéine IIb/IIIa. Ce phénomène est vite irréversible, aboutissant à la constitution d'un agrégat perméable, le thrombus blanc ou « clou hémostatique de Hayem » (*Chivot, 1982 ; Vermynen et al, 1981*).

Le deuxième volet de l'hémostase est *la coagulation plasmatique*, qui est un processus réglé par voie enzymatique faisant intervenir de nombreux facteurs (*Boneu et al, 1982*). Ce processus, engagé par voie endogène et exogène, aboutit à la transformation du fibrinogène en fibrine, nécessaire à la consolidation du clou hémostatique (*Eledjam et al, 1985*).

La coagulation se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire (*Revel et al, 2004*) :

La première étape est **la thromboplastino-formation** qui emprunte deux voies, endogène et exogène, voies aboutissant à la formation de prothrombinase.

La seconde étape de la coagulation est **la thrombino-formation**, durant laquelle, le complexe prothrombinase assure la protéolyse de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), protéine clé de la coagulation responsable de la génération du caillot de fibrine (*Sampol et al, 1995*).

La troisième et dernière étape de la coagulation est **la fibrino-formation**, durant laquelle, la thrombine provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène, avec formation de monomères de fibrine et de fibrino-peptides A et B (*Eledjam et al, 1985*). Par la suite, sous l'effet du facteur XIII activé préalablement par la thrombine (facteur stabilisant la fibrine), le polymère soluble de fibrine devient polymère insoluble ou thrombus (*Revel & al, 2004 ; Schved, 1997*). Le réseau de fibrine ainsi formé, emprisonne des globules rouges d'où l'aspect de thrombus rouge qui finalise la coagulation (*Schved, 1997*).

En plus de l'hémostase qu'il assure, le caillot de fibrine sert de matrice provisoire permettant la migration des cellules pro-inflammatoires dermiques et épidermiques sur le site de la plaie. D'autre part, le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie (*Grinnell et al, 1981 ; Senet et al, 2000*). Parmi ces cytokines : le *platelet derived growth factor* (PDGF), le *basic fibroblast growth factor* (bFGF) et le *transforming growth factor α et β* (TGF α , β) sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (*Clark, 1993 ; Jie Li et al, 2007*). Ce sont ces cellules qui vont lutter contre l'infection, déterger la plaie et jouer un rôle nutritionnel local (*Clark, 1993*).

II.1.2. Phase inflammatoire

A une phase de vasoconstriction rapide, indispensable à l'hémostase immédiate, succède une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie. Cette vasodilatation est médiée par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines (*Lawrence, 1998*).

Les fragments cellulaires résultant de la destruction tissulaire, ainsi que les facteurs plaquettaires libérés, sont à l'origine de la réaction inflammatoire, qui se traduit par les symptômes cardinaux classiques (*Gerbault, 1999*) :

- La rougeur et la chaleur, consécutives à la vasodilatation ;
- La tumescence liée à l'œdème secondaire à la vaso-perméabilité augmentée ;
- La douleur résultant de la pression tissulaire accrue à cause de l'œdème et qui irrite les terminaisons nerveuses.

La réponse cellulaire de la phase inflammatoire est caractérisée par l'afflux de leucocytes sur le site de la plaie. Dans l'état inflammatoire précoce, les neutrophiles et les monocytes sont les cellules prédominantes (*Jie Li et al, 2007*). Les neutrophiles et les monocytes sont attirés dans la plaie, non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine (*Martin, 1997 ; Ortonne et al, 1994*).

Les neutrophiles sont les premières cellules à apparaître sur le site de la plaie après les cinq premières heures suivant le traumatisme (*Honrado et al, 2005*). Une fois sur le site de la plaie, l'expression des $\beta 2$ intégrines par les neutrophiles permet par la suite un renforcement de leurs interactions avec les cellules endothéliales et leur diapédèse dans la plaie (*Freemont, 1998 ; Simpson et al, 1972*).

Les neutrophiles sécrètent des enzymes protéolytiques tel que l'élastase, la collagénase et les protéases favorisant ainsi la pénétration des cellules dans la plaie (*Gerbault, 1999 ; Waldorf et al, 1995*). Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale, avant d'être phagocytés par les macrophages présents dans la plaie (*Honrado et al, 2005 ; Jie Li et al, 2007 ; Senet et al, 2000*). Les neutrophiles produisent également des cytokines pro-inflammatoires participant au recrutement et à la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes (*Hubner et al, 1996*). L'infiltration des neutrophiles atteint un niveau maximum entre le 1^{er} et 2^{ème} jour puis diminue à partir du 3^{ème} jour (*Kanzler et al, 1986*). Toutefois, une infection persistante prolonge la présence des neutrophiles sur le site de la plaie et peut retarder ainsi la guérison (*Jie Li et al, 2007*).

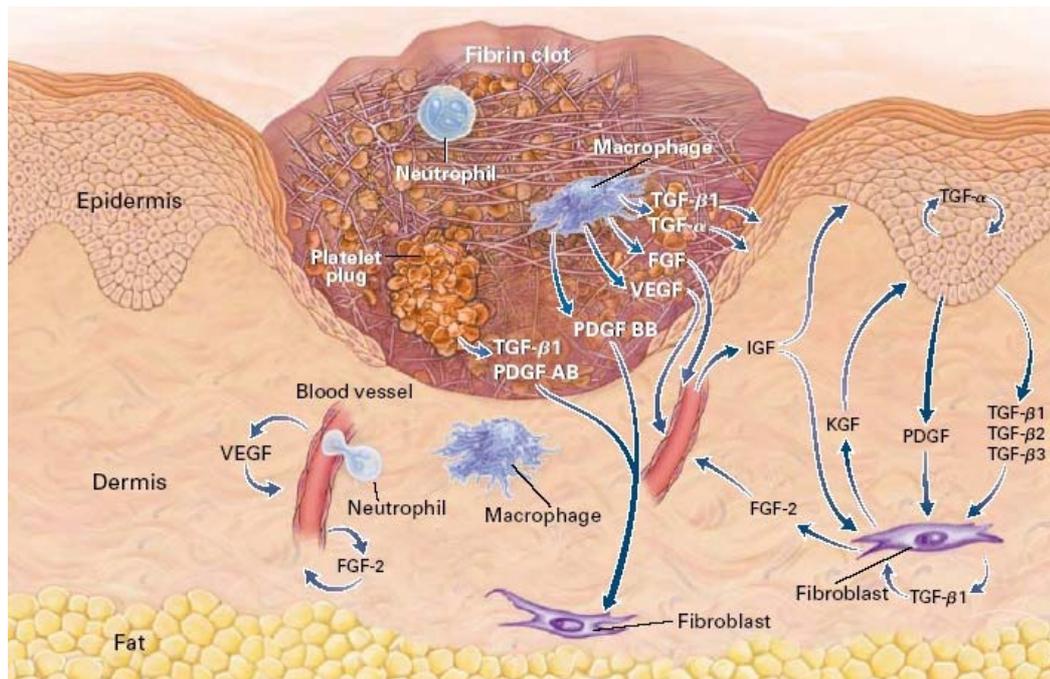


Figure 3 : Phase inflammatoire 3 jours après la blessure (*Singer et al, 1999*).

Les monocytes, quant à eux, se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des neutrophiles (*Honrado et al, 2005 ; Senet et al, 2000*). Leur recrutement se poursuit grâce à des signaux émis par des facteurs chimiotactiques spécifiques des monocytes tel que le *Macrophage Inflammatory Protein-1* (MIP-1) (*Sherry et al, 1988*) et le *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1) (*Kunkel et al, 1991*). Une fois dans le milieu tissulaire, les monocytes se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire, par l'intermédiaires des intégrines (*Jie Li & all, 2007 ; Senet et al, 2000*). Grâce à leur capacité de phagocytose, les macrophages jouent un rôle anti-infectieux (*Hanna et al, 1997 ; Honrado et al, 2005 ; Lewis et al, 1999 ; Senet et al, 2000*) et participent par leur intense activité enzymatique (protéase, élastase, collagénase) à la détersion cicatricielle (*Gerbault, 1999*). Les macrophages prédominent entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour et prennent rapidement le relais des plaquettes pour libérer une seconde vague de facteurs de croissance dont l'*Insulin Growth Factor-1* (IGF-1), le TGFβ, le *Tumor Necrosis Factor α* (TNFα) et le PDGF (*Gerbault, 1999 ; Senet et al, 2000 ; Singer et al, 1999*). Ces cytokines amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et d'une manière générale la formation du tissu de granulation (*Senet et al, 2000 ; Singer et al, 1999*).

Les lymphocytes, qui prédominent entre le 6^{ème} et 7^{ème} jour, ont également un rôle indirect sur la cicatrisation en favorisant la prolifération cellulaire (fibroblastes, cellules épithéliales) par l'intermédiaire des lymphokines (*Gerbault, 1999*). Vers le 5^{ème} – 7^{ème} jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant (*Lawrence, 1998*).

A la fin de la phase inflammatoire, tous les débris cellulaires et les corps étrangers sont détruits, laissant une plaie propre pour permettre une néoformation tissulaire aboutissant à la cicatrice (*Gerbault, 1999*).

II.2. Phase de prolifération

La phase de prolifération débute vers la fin de la phase inflammatoire et dure environ 3 semaines (approximativement 3 à 21 jours post-blessure) (*Cooper, 1990 ; La Van et al, 1990*). La formation d'un nouveau tissu permettant de combler et couvrir la perte de substance occupée par le caillot dépend essentiellement des médiateurs appelés facteurs de croissance (EGF (*Epidermal Growth Factor*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*), TGF, PDGF, TNF α), libérés durant les phases précédentes par les différentes cellules présentes au niveau de la plaie (*Gerbault, 1999*).

Ainsi, cette phase de réparation tissulaire fait intervenir différents processus qui sont :

D'abord, *la néovascularisation*, durant laquelle la migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches, sous la dépendance du FGF synthétisé par les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales, du TGF β et de composants de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et les protéoglycanes (*Senet et al, 2000*), ainsi que du EGF, l'angiogénine et l'angiotropine (*Singer et al, 1999*). Elle est également stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie (*Honrado et al, 2005*) et facilitée par les protéases dégradant la matrice extracellulaire (*Waldorf et al, 1995*). L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu), visible *in vivo* vers le 5^e jour (*Clark, 1993 ; Ortonne et al, 1994*). Une bonne néo-vascularisation est essentielle pour que le bourgeon de granulation puisse être de bonne qualité (*Gerbault, 1999*).

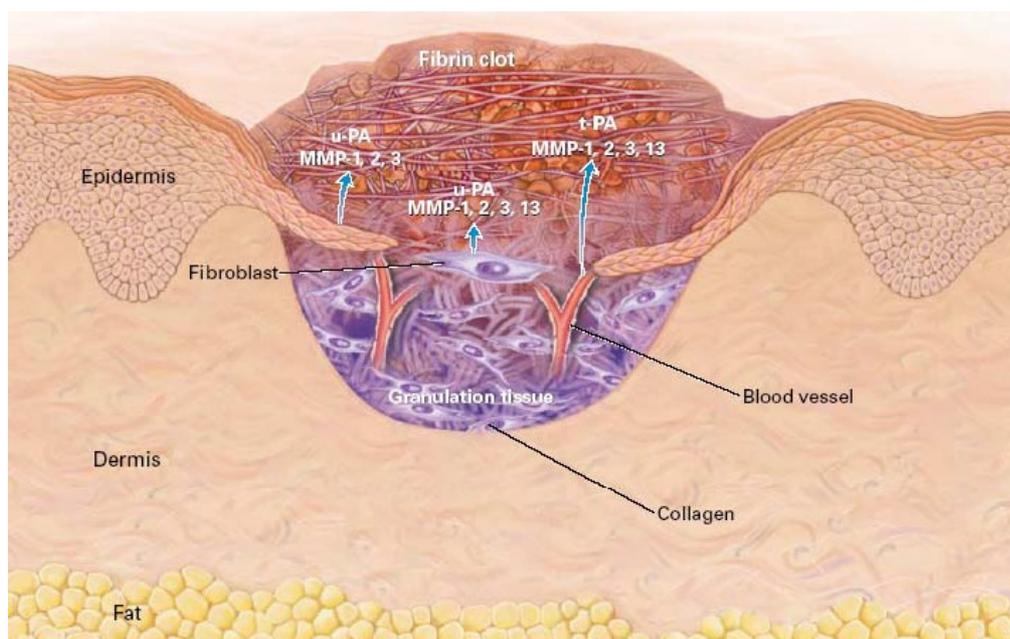


Figure 4: Phase de prolifération 5 jours après la blessure : Réépithélialisation et Néovascularisation (*Singer et al, 1999*).

Parallèlement à la néo-vascularisation, un autre processus se met en place, il s'agit de **la néoformation du tissu conjonctif**, durant lequel des fibroblastes provenant des berges de la plaie migrent sur la trame de fibrine présente dans le caillot, se divisent rapidement et synthétisent le tissu conjonctif du bourgeon de granulation. Il s'agit essentiellement de collagène et de protéoglycanes (*Gerbault, 1999*). La migration et la prolifération des fibroblastes sont sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment l'IGF-1, l'EGF, le TNF α , le TGF β et le PDGF mais également par les fibroblastes eux-mêmes (stimulation autocrine) (*Senet et al, 2000*). Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée initialement en majorité de collagène type III immature de consistance gélatineuse fluide qui est progressivement remplacé par du collagène de type I mature, de la fibronectine et de protéoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate) (*Chaput et al, 2012 ; Honrado et al, 2005 ; Gerbault, 1999 ; Senet et al, 2000*). Ainsi, le collagène est la structure protéique prédominante au sein d'une cicatrice et c'est de sa quantité ainsi que de sa qualité que dépendent les propriétés mécaniques de la cicatrice (*Servant et al, 1989*).

La néo-vascularisation et la néoformation de tissu conjonctif conduisent à la formation du tissu de granulation (*Hanna et al, 1997*). On constate alors l'apparition de nodules rouges, arrondis, luisants et friables sur la plaie (*Chaput et al, 2012*). Un bon tissu de granulation est la condition essentielle non seulement pour que l'épithélialisation s'effectue correctement, mais aussi pour que la cicatrice soit de bonne qualité (*Gerbault, 1999*).

Par ailleurs, un processus de fibrinolyse entraîne la destruction de la trame provisoire fibrino-plaquettaire (*Boneu et al, 1982*).

Un autre processus caractérisant la phase de prolifération est *la contraction de la plaie*, qui contribue à rapprocher les berges réduisant ainsi la taille de la plaie et est étroitement lié à la formation du tissu de granulation (*Hanna et al, 1997 ; Senet et al, 2000*). En effet, au fur et à mesure que la quantité de collagène augmente dans le bourgeon, la division et la synthèse de fibroblastes diminuent et ceux-ci se transforment soit en fibrocytes, soit en myofibroblastes (*Gerbault, 1999*). Les myofibroblastes sont des cellules contractiles qui unissent et rapprochent les fibres de collagène, en les alignant progressivement plus ou moins selon l'axe des lignes de plus forte tension cutanée (*Clark, 1993 ; Gerbault, 1999 ; Senet et al, 2000*). Cela permet de réduire la perte de substance de 0,6 mm/j en moyenne indépendamment de la taille lésionnelle (*Chaput et al, 2012 ; Gerbault, 1999*).

Le dernier processus de la phase de prolifération est *l'épithélialisation*, qui se déroule en trois phases, à savoir, la migration des cellules épithéliales à partir des berges ou des annexes (entre la 12^e et 24^e heure), leur prolifération maximale (entre la 48^e et 72^e heure) suivies de la différenciation de l'épiderme ainsi formé (*Gerbault, 1999 ; Senet et al, 2000*). En effet, les cellules basales épidermiques se divisent intensément au niveau des berges de la plaie. Celles-ci deviennent des kératinocytes qui ne peuvent migrer que sur un substrat bien hydraté et bien vascularisé (*Gerbault, 1999*). En migrant, les kératinocytes s'orientent eux-mêmes sur les fibres de collagène selon un phénomène appelé *contact guidance* (*Lawrence, 1998 ; Martin, 1997*). Lorsque la plaie est fermée par une monocouche de kératinocytes, ceux-ci arrêtent leur migration, se multiplient et se différencient (*Martin, 1997*). Ils acquièrent alors leur phénotype de différenciation habituelle, synthétisent les kératines, la fillagrine, l'involucrine, etc. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF, le *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) et les TGF α et β sont les principaux stimuli de la phase d'épithélialisation (*Senet et al, 2000*).

La réépidermisation s'effectue de façon centripète à partir des berges de la plaie dans les plaies profondes, alors qu'elle se fait de façon centrifuge à partir d'îlots épidermiques au sein du bourgeon de granulation dans les plaies superficielles (*Chaput et al, 2012 ; Gerbault, 1999*). Ce n'est qu'à la fin du processus d'épithélialisation que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes (*Senet et al, 2000*).

II.3. Phase de maturation

La phase finale de la cicatrisation est la phase de maturation ou de remodelage tissulaire, qui débute approximativement 21 jours post-traumatisme et peut persister jusqu'à 1 à 2 ans (*Albritton, 1991 ; Canter, 1991 ; Cooper, 1990*). La réparation conjonctivo-épithéliale aboutit à une cicatrice rouge, un peu surélevée, qui pâlit progressivement et s'aplanit à mesure que son caractère inflammatoire disparaît. La cicatrice ne contient ni mélanocytes (d'où la dyschromie finale), ni poils, ni glandes sudoripares ou sébacées (*Gerbault, 1999*).

Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en fibroblastes par des phénomènes d'apoptose, une structure collagénique plus dense apparaît tandis que le réseau vasculaire s'organise (*Senet et al, 2000*). Durant de nombreux mois et années, la cicatrice évolue essentiellement par restructuration de son collagène, avec une balance permanente entre la synthèse de collagène et l'activité collagénolytique (*Honrado et al, 2005 ; Gerbault, 1999*). Cette restructuration est principalement régie par les collagénases (métallo-protéinases) et leurs inhibiteurs (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases* ou TIMP) ainsi que par les protéases synthétisées par les fibroblastes, les polynucléaires et les macrophages (*Hanna et al, 1997 ; Senet et al, 2000*).

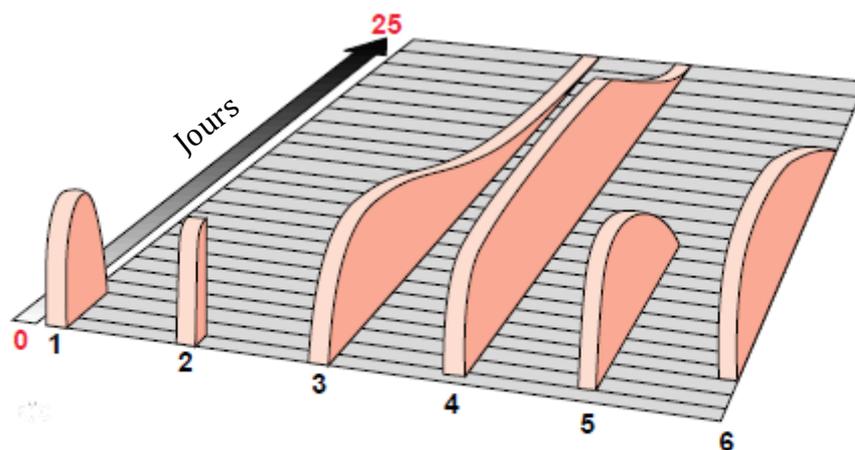
La résistance élastique de la cicatrice augmente progressivement, du fait des modifications de structure du collagène (*Honrado et al, 2005 ; Gerbault, 1999*) :

- Remplacement du collagène type III par du collagène type I, qui est plus stable et plus solide ;
- Cross-linking, c'est-à-dire création de liaisons covalentes entre les fibres de collagène, permettant une réticulation de celui-ci.

Le remodelage matriciel va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, cependant même dans le meilleur des cas la résistance ne revient jamais à la normale, avec une force de rupture à 80% de sa valeur initiale à 1 an (*Gerbault, 1999 ; Hanna et al, 1997 ; La Van et al, 1990 ; Senet et al, 2000*).

III. Chronologie de la cicatrisation

Les différentes phases vues précédemment ne se succèdent pas, mais se chevauchent plus ou moins (*Figure 5*).



6 Chronologie de la cicatrisation.
1. Réponse vasculaire ; 2. hémostase ; 3. inflammation ; 4. prolifération tissulaire ; 5. épidermisation ; 6. contraction.

Figure 5: Chronologie de la cicatrisation (Gerbault, 1999)

La phase vasculaire débute immédiatement après le traumatisme et persiste pendant environ une semaine, en diminuant progressivement d'intensité. La coagulation débute également immédiatement et le réseau de fibrine est totalement formé à 24 heures. L'inflammation, quant à elle, débute après quelques minutes pour atteindre son maximum entre 3 et 5 jours après le traumatisme. Elle diminue rapidement jusqu'au 15^{ème} jour où elle atteint un plateau, pour diminuer beaucoup plus lentement ensuite.

La prolifération tissulaire commence après quelques heures et atteint son niveau maximal 6 à 16 jours après le traumatisme. Elle diminue alors progressivement en gardant une valeur de base qui peut persister plusieurs mois ou années, ce qui correspond au remodelage tissulaire.

L'épithélialisation débute dans les 24 premières heures et elle est généralement entièrement terminée après 2 semaines, notamment dans les plaies superficielles. Dans les plaies profondes, sa durée dépend de la qualité du bourgeon de granulation (*Gerbault, 1999*).

IV. Facteurs influençant la cicatrisation

Une cicatrisation peut être ralentie pour diverses raisons. En effet, l'évolution de la cicatrisation dépend du type de traumatisme et des caractéristiques intrinsèques de la plaie, mais également de l'état général du patient (*Lawrence, 1992 ; Senet et al, 2000*).

Ainsi, on distingue des facteurs locaux ou intrinsèques et des facteurs généraux ou extrinsèques qui peuvent entraver le déroulement normal des différentes phases de la cicatrisation (*Berbis, 1994 ; Waldorf et al, 1995*).

IV.1. Facteurs intrinsèques

IV.1.1. Caractéristiques et localisation du traumatisme

Le type de traumatisme, ainsi que son étendue et sa profondeur, influent sur la cicatrisation. Par ailleurs, les plaies en zone bien vascularisée cicatrisent mieux et plus rapidement (*Gerbault, 1999*). En effet, dans certaines régions anatomiques la cicatrisation peut être plus rapide comme au niveau de la face où la bonne vascularisation du derme semble accélérer la cicatrisation (*Chaput et al, 2012*). Les plaies de tissus mal vascularisés (tendons, fascias...) cicatrisent plus lentement que celles qui concernent des tissus bien vascularisés (muscles...) (*Hanna et al, 1997 ; Gerbault, 1999*).

IV.1.2. Environnement de la plaie

Des tissus contus ou nécrotiques en périphérie de la plaie retardent et altèrent le processus cicatriciel (*Gerbault, 1999*). Les nécroses tissulaires vont exacerber la réaction inflammatoire, prolonger la phase de détersion et favoriser la multiplication des bactéries (*Deodhar et al, 1997*). Un parage approprié est donc impératif devant toute plaie (*Gerbault, 1999*). Un œdème important peut également altérer les conditions de la prolifération tissulaire en gênant le travail des acteurs de la cicatrisation (*Chaput et al, 2012*).

La présence d'une croûte en cas de plaie profonde peut gêner l'épithélialisation, de même qu'elle empêche l'élimination des sécrétions de la plaie et du pus dans les plaies infectées. (*Lawrence, 1992*).

Enfin, en cas de corps étranger présent dans la plaie, un taux beaucoup plus élevé de germes par gramme de tissu peut aboutir à une infection (*Hanna et al, 1997*). Cela est majoré en cas d'épanchement liquidien à proximité du corps étranger (*Gerbault, 1999*).

IV.1.3. Degré de contamination de la plaie

L'infection est généralement le facteur déterminant dans la non-cicatrisation ou le retard de cicatrisation de plaies, de façon directe ou indirecte. En effet, toute contamination bactérienne d'une plaie majore l'inflammation. Cela peut être bénéfique en cas de contamination modérée (inévitables en cas de plaie ouverte) (*Gerbault, 1999*). Cependant, une prolifération bactérienne excessive absorbe de l'oxygène, abaisse le pH de la plaie, entraîne la production de toxines et consomme du complément (*Laato et al, 1985*). Tous ces facteurs peuvent amener une lyse cellulaire, dégrader la matrice extracellulaire, favoriser les micro-thromboses et ainsi retarder ou compromettre la cicatrisation (*Senet et al, 2000*).

Il est essentiel de bien distinguer la colonisation d'une plaie par des microorganismes, de son infection (*Senet et al, 2000*). Les facteurs déterminant l'évolution d'une contamination vers une infection sont les suivants :

- ❖ **Nombre, type et virulence des germes invasifs** : la peau abrite une flore commensale évaluée à 10 à 1000 bactéries par gramme de tissu (*Gerbault, 1999*). La colonisation de la plaie existe dès qu'il y a effraction épidermique. Au taux inférieur à 10^5 germes par gramme de tissu, il est exceptionnel que cette flore de surface entraîne des dégâts infectieux au niveau de la plaie (*Rudensky et al, 1992*). Une exception doit être faite pour le streptocoque β -hémolytique où le taux requis pour poser le diagnostic d'infection est moindre (*Robson et al, 1990*).
- ❖ **Caractéristiques de la plaie** : un certain nombre de facteurs contribuent à favoriser la prolifération bactérienne dans une plaie, tel que, contusion étendue, nécroses, décollements importants, épanchements sanguins ou lymphatiques, corps étranger favorisant tous l'infection, les germes pathogènes agissant selon deux modalités : ils peuvent être invasifs et détruire les cellules hôtes ou sécréter des toxines qui

peuvent agir localement ou à distance (*Desmoulière et al, 1996 ; Gerbault, 1999 ; Senet et al, 2000*).

❖ **Statut immunitaire du patient** : détermine la gravité de l'infection.

IV.1.4. Déficit en oxygène et défaut de perfusion

Le déficit en oxygénation ou en perfusion des tissus est un des principaux facteurs responsables d'un retard de cicatrisation (*Senet et al, 2000*). En effet, l'hypoxie tissulaire est un facteur déterminant dans la non-cicatrisation. Une bonne vascularisation est essentielle pour une bonne cicatrisation. Elle permet l'apport d'oxygène, qui intervient dans les processus métaboliques et de défense (dégradation oxydative des germes), et de nutriments nécessaires aux synthèses de tissus (*Gerbault, 1999*).

L'oxygène est effectivement nécessaire à la synthèse d'un collagène stable et de bonne qualité. Dans un environnement hypoxique, le dépôt de collagène au niveau de la matrice est d'abord ralenti puis arrêté si l'hypoxie se poursuit. En revanche, la destruction du collagène se poursuit malgré l'hypoxie et la plaie peut ainsi s'agrandir ou se rouvrir (*Stotts et al, 1997*). L'hypoxie inhibe également la phagocytose et le nombre de germes dans la plaie augmente. D'un autre côté, l'hypoxie stimule la prolifération fibroblastique, les sécrétions macrophagiques de substances angiogéniques ainsi que la libération de TGF- β , l'endothéline-1 et de facteurs de croissance endothéliaux (*Falanga et al, 1995 ; Lavan et al, 1990*).

IV.1.5. Hydratation de la plaie

Une plaie ouverte se déshydrate en quelques heures. La peau devient nécrotique jusqu'à environ 0,3 mm de profondeur et l'épithélialisation est retardée car elle ne peut se faire que sous l'obstacle que représente la croûte (*Gerbault, 1999*). Il a été montré depuis plus de 20 ans que l'inflammation, la prolifération tissulaire et l'épithélialisation sont favorisées par un environnement humide (*Chaput et al, 2012*).

IV.2. Les facteurs extrinsèques

Plusieurs facteurs extrinsèques influent sur le bon déroulement de la cicatrisation, parmi lesquels :

IV.2.1. Déficits nutritionnels

Le simple déficit en un élément participant au métabolisme peut avoir des effets délétères sur la cicatrisation (*Chaput et al, 2012 ; Gerbault, 1999*).

Les carences protéino-caloriques (protéines, acides aminés et glucides) sont celles qui auraient le plus de conséquences sur la cicatrisation (*Senet et al, 2000*). Elles altèrent toutes les phases de la cicatrisation, notamment, la prolifération des fibroblastes, la synthèse de protéoglycanes et de collagène, l'angiogénèse, le remodelage du collagène (*Albina, 1994 ; Teifer et al, 1993*), ainsi que la synthèse d'enzymes et d'anticorps (*Gerbault, 1999*). La malnutrition protéino-énergétique altère également la phagocytose, augmentant ainsi le risque d'infection (*Pollack, 1979*).

Les lipides sont une réserve d'énergie, mais sont également avec les phospholipides le constituant le plus important des membranes cellulaires (*Gerbault, 1999*). Néanmoins, pour qu'une carence lipidique ait un effet, il faut qu'elle soit telle qu'elle entraîne une carence en vitamines liposolubles ou en acides gras essentiels (*Stotts et al, 1997*).

Les vitamines jouent un rôle très important dans la cicatrisation en tant que cofacteurs enzymatiques (*Gerbault, 1999*). La vitamine A participe à la synthèse et à la maturation du collagène ainsi qu'à l'épithélialisation. Un déficit en vitamine A peut avoir pour conséquence une réponse inflammatoire inadaptée, d'autre part, l'excès de vitamine A peut entraîner une réponse inflammatoire excessive et dans les deux cas retarder la cicatrisation (*Senet et al, 2000*). La carence en vitamine A est également responsable d'un retard d'épithélialisation, d'un retard à la fermeture des plaies, elle diminue la synthèse de collagène et la maturation de celui-ci (*Stotts et al, 1997*). La vitamine C, quant à elle, participe aux synthèses de collagène, des facteurs du complément, des gammaglobulines et de la membrane basale (*Gerbault, 1999*). Le déficit en vitamine C a pour conséquence une diminution de la production de collagène par les fibroblastes, une augmentation de la fragilité capillaire et une augmentation du risque infectieux (*Pollack, 1984*). Chez l'animal, de fortes doses de vitamine C ont un

impact positif sur la cicatrisation (*Vaxman et al, 1995*). La vitamine K est nécessaire pour la synthèse de certains facteurs de la coagulation (*Gerbault, 1999*). Sa carence entraîne des saignements et des hématomes chez l'animal au niveau des plaies (*Senet et al, 2000*). La vitamine E est nécessaire pour certaines enzymes impliquées dans la protection cellulaire (*Gerbault, 1999*). Toutefois, l'effet de la vitamine E sur la cicatrisation est controversé (*Teifer et al, 1993*). La vitamine B, quant à elle, participe aux synthèses de collagène et d'anticorps (*Gerbault, 1999*).

Les minéraux et oligoéléments sont également indispensables pour une cicatrisation normale. En effet, certains oligoéléments comme le zinc, le cuivre, le fer et le manganèse sont des cofacteurs nécessaires en petite quantité pour la synthèse et la maturation du collagène (*Senet et al, 2000*). Ils sont également impliqués dans les synthèses des acides nucléiques (*Gerbault, 1999*).

IV.2.2. Age

L'âge est un élément essentiel à prendre en compte, les animaux âgés étant plus sujets à des retards de cicatrisation (*Chaput et al, 2012*). D'une façon générale, les différents processus de réparation diminuent d'efficacité avec l'âge. L'activité des différentes cellules est réduite, avec des synthèses diminuées. Toutes les étapes de la cicatrisation sont ralenties. Il en est de même pour la réponse immunitaire (*Gerbault, 1999*).

IV.2.3. Pathologies associées

❖ *Pathologies vasculaires*

Les maladies affectant les vaisseaux diminuent les aptitudes à la cicatrisation (*Senet et al, 2000*). Ainsi, dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, c'est l'hypoxie due à l'artériosclérose qui est responsable de ce retard de cicatrisation (*Falanga, 1993*).

Les mécanismes sont plus complexes dans l'insuffisance veineuse, où l'incompétence valvulaire occasionne une majoration de la pression veineuse au niveau du membre inférieur. Il s'en suit un œdème qui altère la cicatrisation et une ischémie tissulaire (*Gerbault, 1999*).

❖ *Diabète*

Le diabète comme d'autres maladies induisant une hypoxie tissulaire, altère la cicatrisation. Cette influence négative est multifactorielle : artériopathie, neuropathie, moindre résistance à l'infection, défaut de transport de la vitamine C altérant la synthèse de collagène (**Gerbault, 1999**). De ce fait, le contrôle de glycémie semble essentiel pour une cicatrisation normale (**Senet et al, 2000**). En effet, l'hyperglycémie altère les fonctions leucocytaires, diminue la phagocytose et le chimiotactisme, et accroît le risque infectieux (**Silhi, 1998**).

L'altération des fibres du système neurovégétatif chez le diabétique entraîne des shunts artériolo-veinulaires responsables d'une hypoxie cutanée par exclusion des capillaires cutanés (**Cameron et al, 1994**). Les lésions du système sympathique provoquent aussi des altérations trophiques des parois vasculaires (**Pecoraro et al, 1990**). L'atteinte sensitive modifie les zones d'appui et entraîne la survenue de traumatismes (**Pecoraro et al, 1990 ; Senet et al, 2000**). Tous ces éléments entraînent un retard de cicatrisation.

❖ *Déficits immunitaires*

Les pathologies qui affectent directement le système immunitaire ont un impact important sur la cicatrisation des plaies et ils augmentent souvent la complexité de la plaie (**EWMA, 2008**). Les états d'immunodéficience, l'utilisation d'immunosuppresseurs entraînent presque toujours des défauts de cicatrisation (**EWMA, 2008 ; Senet et al, 2000**). Chez les sujets immunodéprimés ou suivant un traitement immunosuppresseurs, on note une altération de la qualité de la phase inflammatoire, ainsi que des anomalies des possibilités de détersion des débris nécrotiques et/ou de la résistance aux infections (**Stotts et al, 1997**).

❖ *Insuffisance rénale chronique*

L'urémie a été, depuis toujours, considérée comme un cofacteur pouvant entraîner un retard de cicatrisation, dont le mécanisme exact n'est pas connu (**Senet et al, 2000**). Néanmoins, certains travaux ont mis en évidence une altération du collagène et une diminution du tissu de granulation chez les insuffisants rénaux (**Stotts et al, 1997**).

❖ *Anomalies génétiques*

Certaines maladies congénitales sont caractérisées par des anomalies du tissu conjonctif (syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan...). Les défauts de synthèse du collagène ou de l'élastine entraînent des défauts ou des retards de cicatrisation (*Chaput et al, 2012 ; Gerbault, 1999*).

❖ *Troubles de la coagulation et pathologies hématologiques*

Les déficits en facteurs de la coagulation et les thrombopénies compromettent la formation du caillot initial et de la matrice provisoire de fibrine. Les états d'hypercoagulabilité et d'hyperviscosité qui existent dans les syndromes myéloprolifératifs entraînent également des retards à la cicatrisation (*Hanna et al, 1997 ; Senet et al, 2000*).

IV.2.4. Traitements

Certains traitements ont un impact négatif sur le processus de cicatrisation, parmi lesquels :

❖ *Corticoïdes*

Les corticostéroïdes administrés par voie systémique et à forte dose retardent la cicatrisation (*Howes et al, 1950*). Cet effet est essentiellement lié à leur action anti-inflammatoire qui entraîne une diminution de la migration leucocytaire, une inhibition lymphocytaire, une diminution de la phagocytose macrophagique, une diminution de la production d'anticorps et des phénomènes de présentation de l'antigène (*Stotts et al, 1997*). Les corticoïdes altèrent également la prolifération cellulaire (fibroblastes, kératinocytes), la synthèse de collagène, la formation et la contraction du tissu de granulation et l'épithélialisation (*Gerbault, 1999*).

Les corticoïdes locaux inhibent la phase de bourgeonnement des plaies (*Senet et al, 2000*).

❖ *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens altèrent le processus inflammatoire en inhibant les synthèses de prostaglandines (*Gerbault, 1999*). Ils entraînent, de ce fait, une vasoconstriction et une suppression de la réponse inflammatoire (*Senet et al, 2000*). Ils diminuent la synthèse de collagène et la contraction des plaies, interfèrent avec la migration leucocytaire et augmentent le risque infectieux (*Mastboom et al, 1991*).

❖ *Irradiation*

Les effets des radiations sur les tissus dépendent des doses administrées et du type de radiation (*Senet et al, 2000*). Après la réponse inflammatoire initiale, des altérations chroniques des tissus irradiés apparaissent. En plus des modifications épidermiques (amaigrissement, pigmentation, télangiectasies, disparition des annexes...), il existe une diminution de la vascularisation cutanée secondaire à une prolifération sous-endothéliale réactionnelle qui obstrue progressivement les petits vaisseaux (*Gerbault, 1999*).

Le tissu irradié est hypoperfusé, l'atrophie de la peau et la fibrose s'accroissent. Plus tardivement, les tissus continuent de se détériorer, de plus en plus en profondeur (*Mustoe et al, 1993*).

❖ *Chimiothérapies anticancéreuses*

Il est généralement admis que les chimiothérapies retardent la cicatrisation, surtout si elles sont administrées au moment de la phase inflammatoire (*Teifer et al, 1993*). Les cytostatiques utilisés dans le cadre de chimiothérapies inhibent les proliférations cellulaires dans les tissus à renouvellement rapides, et donc dans les plaies en cours de cicatrisation. Par ailleurs, ils sont à l'origine de cytopénies sanguines qui diminuent la quantité de facteurs de croissance sécrétés, la résistance à l'infection et l'oxygénation tissulaire (*Gerbault, 1999*).

❖ *Anticoagulants*

Les anticoagulants anti-vitamine K altèrent la synthèse de la prothrombine, la proconvertine, le facteur de Stuart, le facteur antihémophilique B et l'héparine en se liant à l'antithrombine III, accélère l'inactivation de la thrombine et empêche la transformation du fibrinogène en fibrine (*Gerbault, 1999 ; Hanna & all, 1997*).

❖ *Anesthésiques locaux*

Les anesthésiques locaux ont été rendus responsables d'effets délétères dans la cicatrisation de certaines plaies (*Senet et al, 2000*). Ils sont accusés de freiner l'activité leucocytaire en diminuant l'opsonisation (*Eriksson et al, 1992*), d'inhiber les défenses anti-infectieuses et de favoriser la prolifération bactérienne (*Powell et al, 1991*).

❖ *Immunosuppresseurs*

Les immunosuppresseurs altèrent également la cicatrisation en favorisant les infections et en inhibant les proliférations et différenciations cellulaires (*EWMA, 2008 ; Gerbault, 1999*).

❖ *Antiseptiques*

Tous les antiseptiques altèrent la cicatrisation, notamment par leur toxicité cellulaire qui empêche ou retarde la régénération tissulaire. L'utilisation d'antiseptiques doit être proscrite sur des plaies propres, et ceux-ci doivent être utilisés dilués sur des plaies infectées (*Gerbault, 1999*).

IV.2.5. Stress

Le stress a été identifié comme un cofacteur potentiel susceptible d'entraver la cicatrisation. Le mécanisme d'action proposé est celui d'une stimulation sympathique avec libération de substances vaso-constrictives et de glucocorticoïdes (*Senet & all, 2000*).

Chapitre II

Solenostemma argel

I. Présentation de la famille des *Asclepiadaceae*

I.1. Généralités

La famille des Asclépiadacées renferme environ 2000 espèces réparties en 300 genres (*Ping-tao et al, 1995*) et divisées en six tribus : les Asclépiadées, les Marsdéniiées, les Stapéliées, les Gonolobées, les Sécamonées et les Périplocées (*Ricardou, 1893*).

L'habitat des *Asclepiadaceae* est très étendu, il s'étend sur les régions tropicale et subtropicale et particulièrement en Afrique et au sud de l'Amérique latine, avec une représentation modérée dans le nord et le sud de l'Asie (*Ping-tao et al, 1995*).

I.2. Classification de la famille des *Asclepiadaceae*

La classification actuelle des angiospermes (APG) place les *Asclepiadaceae* dans la classe des Eudicotylédones, la sous-classe des Asteridae et l'ordre des Gentianales (*Figure 6*) (*APG III, 2009*).

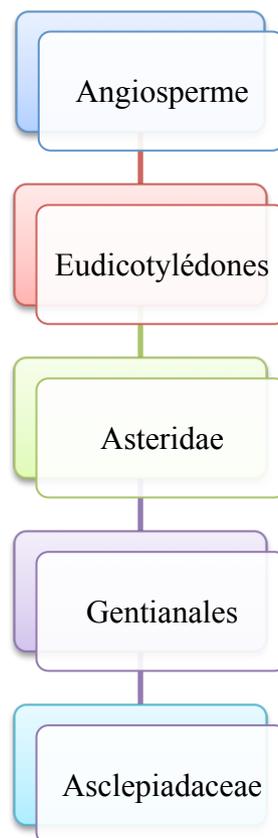


Figure 6: Classification de la famille des *Asclepiadaceae* (*APG III, 2009*).

I.3. Description botanique

Les plantes dont se compose la famille des Asclépiadacées présentent les aspects les plus divers. Quelques fois, ce sont des arbres ; d'autres fois, ce sont des arbustes dressés, des herbes vivaces (*Ricardou, 1893*), souvent grimpantes et alors volubiles, rhizomateuses, tubéreuses ou radicales, parfois charnues et cactiformes (*Eglesfeld, 1847*), souvent à latex blanc, parfois incolore (*Ping-tao et al, 1995*).

Les feuilles de ces plantes présentent des formes assez diverses. Elles sont simples, presque toujours opposées, parfois verticillées ou isolées. Les inflorescences sont aussi variées, elles peuvent être latérales, axillaires ou terminales, le plus souvent en cymes mais parfois ombelliformes, spiciformes ou même paniculées (*Eglesfeld, 1847*).

Les fleurs sont régulières, hermaphrodites, rarement fonctionnellement unisexuées (*Ping-tao et al, 1995*). Le calice est ordinairement composé de cinq sépales libres ou concrescents à leur base. Ces sépales sont généralement constitués par des feuilles vertes terminées en pointe effilée (*Carson, 1847*). La corolle est le plus souvent gamopétale, à tube long ou court, à 5 lobes imbriqués, tordus ou valvaires dans le bouton (*Eglesfeld, 1847*).

Les étamines sont alternées avec les pétales. Le gynécée est généralement formé de deux carpelles. Ces derniers sont fermés et libres mais leurs styles se soudent dans la région stigmatifère et se renflent en un corps pentagonal (*Carson, 1947*). Chaque loge d'ovaire renferme un grand nombre d'ovules répartis sur plusieurs rangs (*Ping-tao et al, 1995*).

Le fruit est composé de deux follicules distincts ; à la maturité il se rompt suivant une ligne longitudinale correspondant aux bords de la feuille carpellaire et se déroule laissant à découvert son placenta chargé de graines. Ces dernières ont presque toujours, autour du hile, à leur sommet, une aigrette formée d'un grand nombre de poils soyeux (*Eglesfeld, 1847 ; Ricardou, 1893*).

II. Présentation du genre *Cynanchum* ou *Solenostemma*

Le genre *Solenostemma* ou *Cynanchum* comprend 200 espèces réparties en Afrique, en Amérique du Nord et du Sud, en Asie et en Europe (*Ping-tao et al, 1995*).

Les espèces de ce genre sont des herbes vivaces ou des sous-arbrisseaux volubiles ou érigés (*Ricardou, 1893*), à racines fibreuses, ligneuses ou charnues, à feuilles opposées, cordées, à fleurs régulières. L'inflorescence est extra-axillaire ou occasionnellement terminale (*Ping-tao et al, 1995*). Les sépales possèdent chacun à leur base une ou plusieurs glandes. La corolle est rotacée, profondément lobée ; la couronne staminale est formée de 10 lanières soudées et opposées sur un double rang, les intérieures ligulées et enroulées au sommet, les extérieures formant des languettes qui dépassent la gorge de la couronne (*Eglesfeld, 1847*).

Les anthères sont terminées par une membrane et contiennent dans chacune de leurs deux loges une seule pollinie arrondie liée à une seconde par des caudicules et soudées aux angles du disque stigmatifère. Les fruits sont des follicules lisses et contiennent un assez grand nombre de graines aigrettées (*Ping-tao et al, 1995 ; Ricardou, 1893*).

III. Présentation de l'espèce *Solenostemma argel* (Del.) Hayne

III.1. Nomenclature

L'espèce *Solenostemma argel* Hayne est connue sous plusieurs dénominations scientifiques à savoir *Cynanchum argel* Delile, *Cynanchum oleaefolium* (*Carson, 1847 ; Lindley, 1838*) et *Solenostemma oleaefolium* (*Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*).

La plante *Solenostemma argel* possède plusieurs noms vernaculaires issus de diverses origines. Elle porte le nom de « Arghel » ou « El Hargal » en Arabe (*El Hadidi et Fayed, 1995 ; EL Tahir et al, 2005 ; Innocenti et al, 2005*), de « Aghallachem » en Tamâhaq (*Benhouhou, 2005 ; Sahki, 2004*) et « Arghel » en anglais (*Benhouhou, 2005*).

III.2. Distribution géographique

Solenostemma argel est une plante tropicale qui se propage à travers le Sahara central, dans le Sinaï et le désert du sud-est (**Benhouhou, 2005**). C'est une espèce saharienne qui se rencontre dans les zones désertiques de l'Algérie, de la Libye et de l'Égypte (**Benhouhou, 2005 ; Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013**).

En Algérie, l'espèce est très répandue dans le Sahara central, le Tassili n'Ajjer et les montagnes du Hoggar (**Benhouhou, 2005**). Elle prospère principalement dans les zones rocailleuses et sablonneuses ainsi que dans les oueds graveleux, entre 500 et 1600 mètres (**Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013 ; Sahki, 2004**).

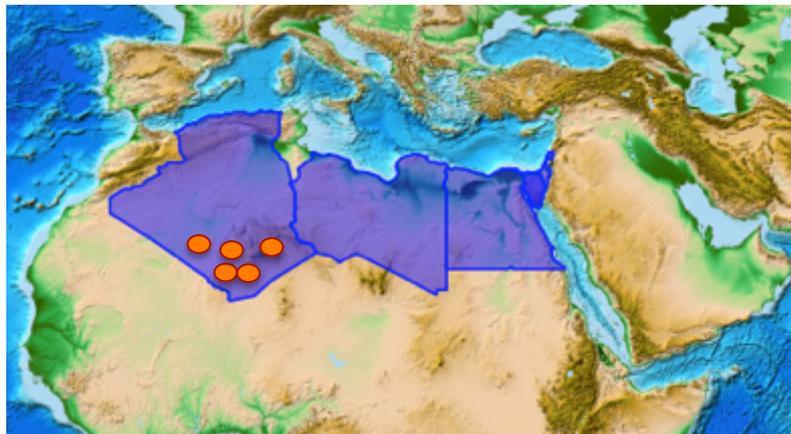


Figure 7: Distribution géographique de *Solenostemma argel* (**PESI, 2010**).

III.3. Classification

L'espèce *Solenostemma argel* appartient au sous-embranchement des angiospermes, la classe des eudicotylédones, la sous-classe des *Asteridae*, l'ordre des Gentianales, la famille des *Asclepiadaceae* et le genre *Solenostemma* (**Figure 8**).

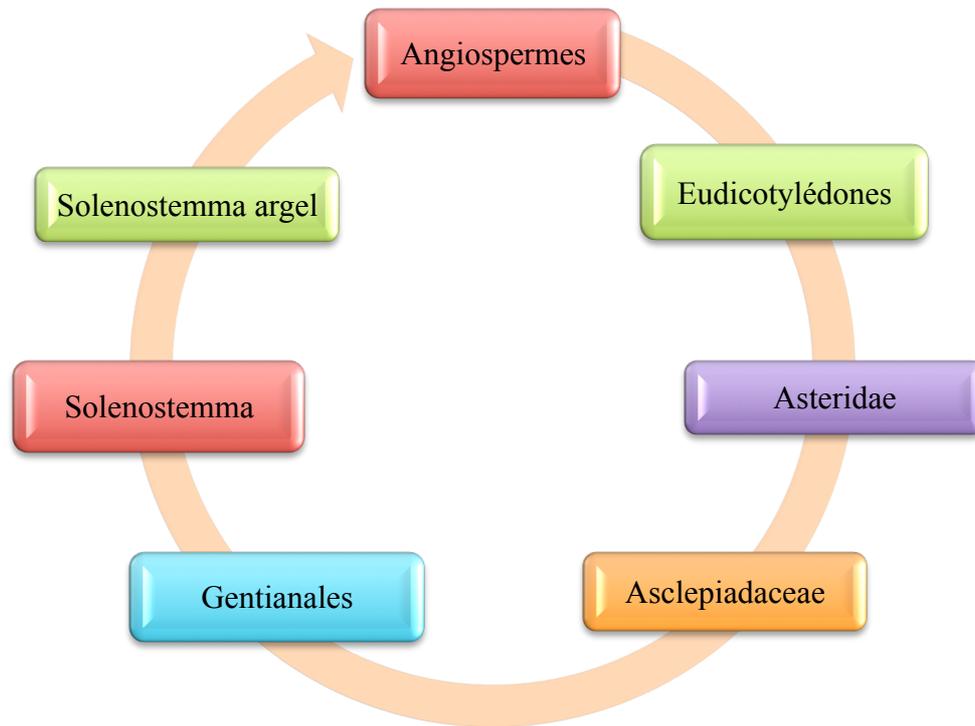


Figure 8: Lignée taxonomique de *Solenostemma argel* (APG III, 2009).

III.4. Description botanique

Solenostemma argel est un arbrisseau buissonnant, vivace, fortement ramifié, charnu, courtement poilu atteignant 60 cm de haut (Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013). Les feuilles sont opposées, presque sessiles, ovales lancéolées, d'un vert pâle. Leur nervure médiane est bien prononcée et leur longueur varie de 2 à 4 cm (Benchelah et al, 2004 ; Carson, 1847).

Les fleurs sont blanches, très odorantes, nombreuses, disposées en grappes élargies, dichotomes, au sommet des rameaux, dans les aisselles des feuilles. Les pédicelles des fleurs sont rapprochés en paquets et les rameaux des grappes sont accompagnés de folioles linéaires (Benhouhou, 2005 ; Engler, 1917 ; Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013).



Figure 9: Arbrisseau et fleur de *Solenostemma argel*.

Photos prises à Oued Taghat, Tamanrasset (Photos personnelles).

Le calice est à cinq divisions linéaires, profondes et longues de 4 millimètres. La corolle est en roue, à cinq divisions linéaires alternes avec celles du calice. La couronne est à cinq plis et à cinq dents ; ses plis sont opposés aux divisions du calice, et ses dents aux divisions de la corolle (*Carson, 1847 ; Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*).

Les étamines sont réunies au nombre de cinq, dans le centre de la fleur, en un corps tronqué élevé sur un pédicelle qui est le filet commun des anthères. Ce corps tronqué est à cinq angles, sur chacun desquels se trouve une fissure qui laisse échapper deux masses de pollen oblongues (*Engler, 1917*).

Le tube court de la corolle cache deux ovaires glabres supères, rétrécis en deux styles capillaires qui passent au-dedans du filet commun des anthères, et qui aboutissent au stigmate terminal soudé avec les anthères (*Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*). La floraison a lieu durant les mois de Mars à Juin.

Le fruit est un follicule solitaire, piriforme, atteignant environ 5 cm de long et 1,5 à 2 cm de large, apex longuement acuminé, violet foncé, marbré ou strié de vert, contenant de nombreuses graines. Ces dernières sont étroitement ovoïdes, rainurées d'un côté, à verrues minuscules, brunes, avec une touffe de poils blanchâtres (*Benhouhou, 2005 ; Engler, 1917 ; Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013 ; Sahki, 2004*).



Figure 10: Fruit de *Solenostemma argel*.

Photos prises à Oued Taghat, Tamanrasset (Photos personnelles).

III.5. Utilisation ethnobotanique

Dans toute son aire de répartition géographique, la décoction des parties aériennes ou des feuilles de *Solenostemma argel* est très prisée comme fébrifuge et purgatif mais aussi pour traiter les coliques, les maux d'estomac, la constipation, la flatulence, les infections des voies urinaires, les douleurs rénales et la toux (*Hegazi & al, 1994 ; Hocking, 1955 ; Innocenti et al, 2005*).

L'infusion des parties aériennes traite le diabète et la jaunisse (*El-Kamali et Khalid, 1996*), et l'infusion des feuilles et des fleurs est indiquée pour purifier le sang et pour calmer les nerfs (*Gurib-Fakim & Schmelzer, 2013*). La sève amère de la tige est utilisée comme collyre au cours du rhume, une goutte de cette sève aiderait à dégager les sinus (*Benhouhou, 2005*).

En Libye et en Egypte, la décoction des feuilles se prend pour traiter la bronchite, la névralgie et la sciatique (*Jabeen et al, 1984*). Dans le Hoggar, les feuilles séchées réduites en poudre sont bouillies dans du lait, adouci avec des dattes ou du sucre, et la décoction se boit pour traiter les rhumatismes, la gonorrhée et l'hémoptysie. Au Liban, les feuilles séchées sont importées, et bouillies dans l'huile d'olive. Ce liquide est utilisé en friction contre les rhumatismes (*Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*).

La plante est brûlée et la fumée est inhalée pour traiter la rougeole (*Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*). Les feuilles fraîches broyées ou les feuilles séchées en poudre sont appliquées sur les plaies et les brûlures pour les désinfecter. La plante s'avère très efficace comme antisyphilitique lorsqu'elle est utilisée pendant une période prolongée allant de 40 à 80 jours (*Boulos, 1983 ; Hammiche et Maiza, 2006*). Par ailleurs, la plante est également abortive (*Sahki, 2004*).

Dans l'agriculture traditionnelle, de petites touffes de la plante sont introduites dans les canaux d'irrigation, les ruisseaux et les étangs comme insecticide. Les branches sont utilisées pour désinfecter l'eau. Les plantes pilées servent de savon pour le nettoyage du corps et des vêtements (*Benhouhou, 2005 ; Gurib-Fakim et Schmelzer, 2013*).

III.6. Métabolites secondaires

Les diverses études phytochimiques de *Solenostemma argel* (Hayne) réalisées jusqu'alors ont livré des résultats contradictoires. Mahran et al, dans leur étude sur les feuilles, les tiges, les fleurs et les fruits de *Solenostemma argel*, ont rapporté la présence de b-sitostérol, 7 méthoxy-3,22-dihydrostigmastène, acide éthoxy-vangurolique en plus d'un stéroïde inconnu (*Mahran et al, 1967*).

En revanche l'étude chromatographique de l'extrait alcoolique des feuilles *Solenostemma argel*, a signalé la présence de deux substances cristallines nommées argeline et argeloside sans analyse spectrale détaillée ni détermination de leur structure (*Mahran et al, 1969*).

Une étude hongroise a montré que les extraits étheré et chloroformique ne contiennent pas de stéroïdes ni d'alcaloïdes et de flavonoïdes, alors que l'extrait méthanolique était riche en flavonoïdes et en stéroïdes (*Khaled et al, 1974*). Le criblage chimique de feuilles de *Solenostemma argel*, a révélé l'existence de lipides, de flavones, d'antocyanosides, de tanins, d'acides aminés, de polyholosides, de polyphénols, de phytostérols et de caroténoïdes (*Younis, 1988*). L'étude de biosynthèse, sur le cal et les pousses de *Solenostemma argel*, a révélé la présence de rutoside, de b-carotène et b-sitostérol (*Amariei et al, 1991*).

Une série d'hétérosides de 14, 15-sécoprégnane, les argélosides, ont été isolés de différentes parties de la plante. A partir des fruits, ont été identifiés les argélosides A-B, à partir des graines les argélosides C-J et à partir des feuilles les argélosides K-O (**Plaza et al, 2003**). Des différentes parties de la plante, a également été isolée une série d'hétérosides de 15-Kéto prégnane : les stemmosides A-B de la tige feuillée, les stémmosides C-D du péricarpe et les stémmosides E-K des feuilles (**Hamed, 2001 ; Plaza et al, 2004 ; Plaza et al, 2005**).

A partir des feuilles, le Kaempférol-3-O-gluoside et le Kaempférol-3-O-rutinoside ont été isolés ainsi que plusieurs dérivés de prégnène, et la solénoside A, un hétéroside de type prégnène (**Innocenti et al, 2005**). Egalement trouvés dans les feuilles étaient le β -sitostérol et les triterpénoides pentacycliques α -amyrine et β -amyrine (**Hassan et al, 2001**). Par ailleurs, des parties aériennes ont été isolés un poly-hydroxy-prégnane appelé la stemmine C (**Hamed, 2001**), quatre hétérosides phénoliques acylés (les solargines I-IV) ainsi que d'autres hétérosides flavonoïdes (**Kamel, 2003**).

III.7. Propriétés pharmacologiques

Plusieurs activités biologiques des extraits de *Solenostemma argel* ont été étudiées.

L'activité anti-inflammatoire des extraits méthanolique, étheré, acétonique et chloroformique des feuilles de *Solenostemma argel* a été rapportée (**Innocenti et al, 2005**).

Une activité larvicide modérée des extraits aqueux bruts des parties séchées du péricarpe, des fleurs, des racines et de la tige de *Solenostemma argel* a été également constatée (**EL-Kamali, 2001**).

Plusieurs argélosides et stemmosides isolés à partir de *Solenostemma argel* ont montré une activité antiproliférative avec effet dose-dépendant dans différents modèles de tumeurs humains et murins (**Plaza et al, 2005**).

Solenostemma argel contient une gamme de composés bioactifs intéressants. Cependant, peu de recherches ont été effectuées pour évaluer les usages médicinaux traditionnels. Des recherches plus poussées sont nécessaires afin de confirmer son usage traditionnel sous ses différentes formes.

Chapitre III

Calycotome spinosa Link

I. Présentation de la Famille des *Fabaceae*

I.1. Généralité

La famille des Fabacées est la troisième plus grande famille de plantes à fleurs après les orchidées (*Orchidaceae*) et les asters (*Asteraceae*), comptant 745 genres et 20.000 espèces répartis dans le monde entier (*Doyle et Luckow 2003 ; Lewis et al, 2005*). La famille des *Fabaceae* est divisée en trois sous-familles : les *Papilionoideae*, les *Caesalpinioideae* et les *Mimosoideae* (*Bhatnagar et Hong, 2007*).

En général, les *Fabaceae* sont distribuées dans tous les biomes terrestres. Leur répartition est cependant variable selon la sous-famille. Les *Papilionoideae* sont cosmopolites et se retrouvent presque dans tous les milieux du globe terrestre. Les *Caesalpinioideae* occupent surtout les régions tropicales et subtropicales de l'Amérique, de l'Afrique et de l'Asie. Les *Mimosoideae* dominent les régions tropicales et subtropicales, elles colonisent aussi les zones arides et semi-arides de l'Afrique, de l'Amérique et de l'Australie (*Ndayishimiye, 2011*). Les formes biologiques dominantes au sein des *Fabaceae* sont composées principalement des herbes, des lianes, des arbustes ou des grands arbres (*Bhatnagar et Hong, 2007*).

Les *Fabaceae* sont une importante famille de plantes qui contribuent de façon significative à l'économie du monde. En effet, c'est la famille végétale qui fournit le plus grand nombre d'espèces utiles à l'homme et à l'animal, et ce sur le plan alimentaire, industriel ou médicinal (*Lim, 2012*).

I.2. Classification

La classification actuelle des angiospermes (APG) place les *Fabaceae* dans l'ordre des *Fabales* et reconnaît trois sous-familles : *Faboideae* (*Papilionoideae*), *Caesalpinioideae* et *Mimosoideae* (*Figure 11*) (*Lewis et al, 2005; APG III, 2009*).

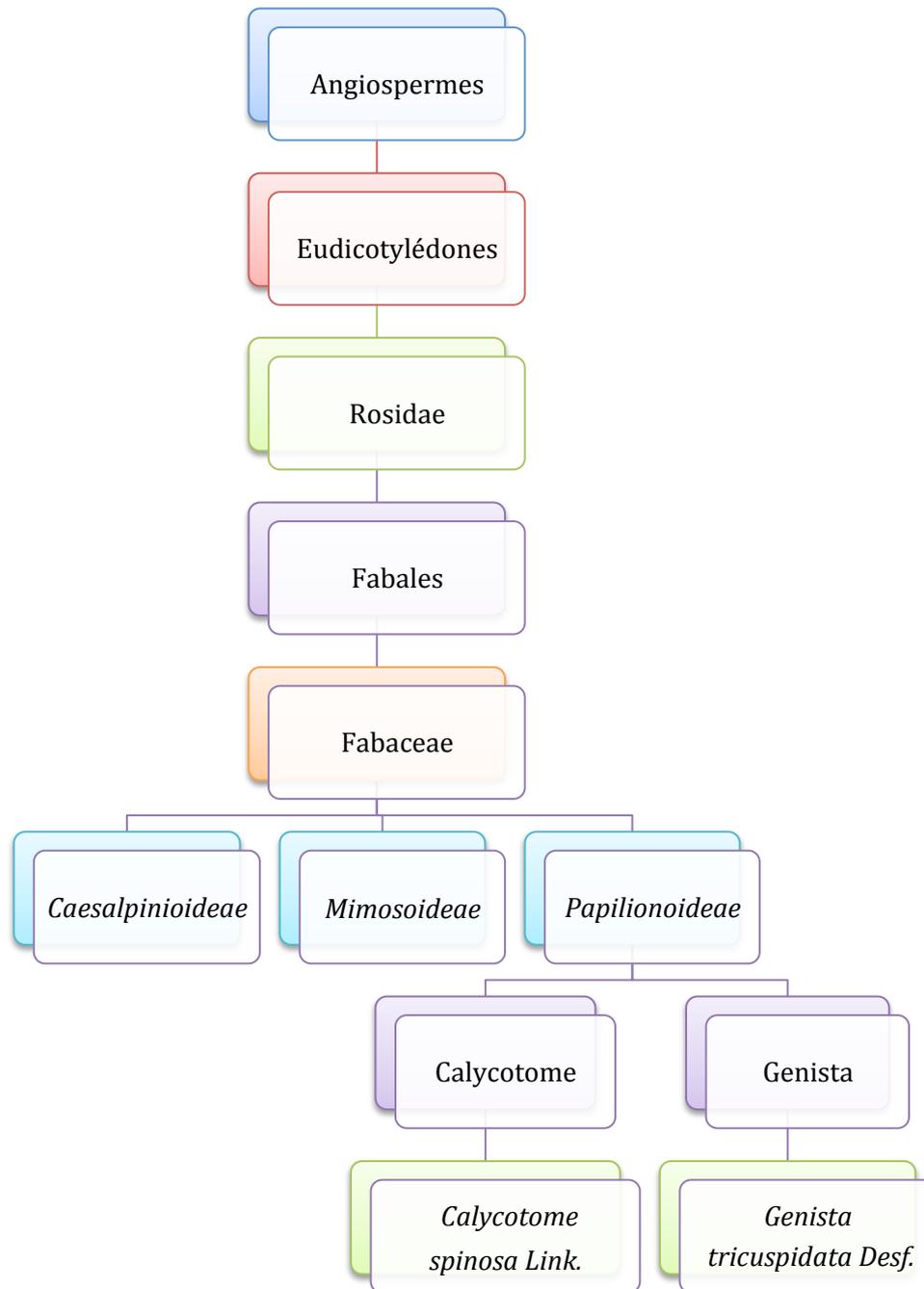


Figure 11: Classification de la famille des *Fabaceae* (APG III, 2009).

II. Présentation de la sous-famille des *Papilionoideae*

Les papilionoideae représentent la sous-famille la plus vaste avec 764 genres et 13800 espèces, réparties en 28 tribus (Lewis et al, 2005). C'est une sous-famille très reconnaissable à l'aspect de ses fleurs, à corolle dite en « papillon » d'où son nom « Papilionacées » (Bhatnagar et Hong, 2007).

Les papilionacées englobent plusieurs formes biologiques représentées par des herbes, des arbustes, des arbres et des lianes (*Lewis et al, 2005*). Leurs feuilles sont composées, rarement entières et stipulées. Les fleurs sont zygomorphes, groupées en grappes, en épis ou en panicules. Le calice est tubuleux, surmonté de cinq dents souvent inégales. La corolle est irrégulière formé d'un pétale supérieur (étendard) recouvrant les autres dans le bouton floral. Les étamines sont au nombre de dix généralement soudées par leurs filets, ou neuf étamines soudées par leurs filets et un libre. Le fruit est une gousse contenant des graines bisériées, anatropes ou amphitropes (*Battandier, 1888*).

III. Présentation du genre *Calycotome*

Le genre *Calycotome* appartient à la famille des *Fabaceae*, il comprend dix espèces dont 3 à 4 sont réparties dans la région méditerranéenne (*Aberkane et al, 2013 ; Iserin, 1997 ; Quezel et santa, 1963*).

Les Calycotomes sont des arbustes épineux à épines vulnérantes et très rameux, à feuilles trifoliolées, à folioles ovales ou oblongues dépourvues de stipules (*Constantin, 1895*). Les fleurs sont jaunes, solitaires ou en fascicules latéraux (*Lindley, 1846*).

Le calice est ovale à tubuleux, couronné par cinq petites dents, non enflé, velu, se rompant en travers par le milieu au moment de l'épanouissement des pétales (*Quezel et santa, 1963 ; Rouy et Foucaud, 1897*).

L'étendard est dressé, la carène courbée et le style arqué (*Battandier, 1888*). Les étamines sont monadelphes au nombre de dix (*Quezel et santa, 1963*). La gousse est déhiscence, comprimée, à suture supérieure élargie et étroitement ailée de chaque côté, contenant 3 à 6 graines non caronculées (*Baillon, 1870 ; Quezel et santa, 1963 ; Constantin, 1895*).

IV. Présentation de l'espèce *Calycotome spinosa* (L.) Link.

IV.1. Nomenclature

L'étymologie de la dénomination scientifique de *Calycotome spinosa* L. tient ses origines du grec « *calyx* » qui signifie calice et « *tomos* » qui signifie découpeure, faisant allusion à la rupture circulaire du calice au moment de l'épanouissement de la fleur (*Constantin, 1895 ; Guide illustré de la flore algérienne, 2012*). Le terme « *spinosa* », quant à lui, veut dire

épines et fait référence aux épines que porte la plante (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012*). Autrefois, *Calycotome spinosa* L. était connu sous l'appellation de *Spartium spinosum* (*Rouy et Foucaud, 1897*).

Calycotome spinosa L. possède plusieurs noms vernaculaires, issus de diverses origines. Il porte le nom de « Gendoul » en Arabe (*Quezel et santa, 1963 ; Bulletin de la société botanique de France, 1866*), « Azezzu » en langue Berbère (*Aït Youssef, 2006*), « Cytise épineux », « calycotome épineux » et « genêt épineux » en Français (*Tela Botanica, 2013 ; Guide illustré de la flore algérienne, 2012 ; Aït Youssef, 2006*), « Argieras » en Provençal (*Aït Youssef, 2006*), « Aliaga espinosa » en Espagnol, « Spiny Broom » en Anglais (*PESI, 2010*).

Dans certaines régions, la plante est également connue sous le nom de « tue-chèvre » car elle contient une substance toxique pour les ruminants (*Aït Youssef, 2006*).

IV.2. Distribution géographique

Calycotome spinosa L. est une espèce d'arbrisseau épineux poussant dans certains pays de l'ouest méditerranéen notamment la Péninsule Ibérique (Espagne et Portugal), la France méridionale (Provence et Corse), l'Italie (Sicile), le Maroc et l'Algérie (*Figure 12*) (*Barratte et Durand, 1910*).

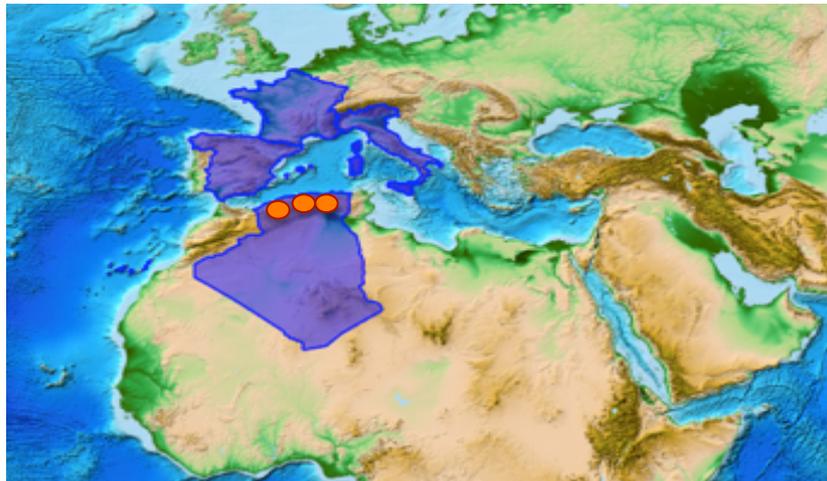


Figure 12: Distribution géographique de *Calycotome spinosa* Link (*PESI, 2010*)

En Algérie, l'espèce est très commune dans le Tell, jusque dans le Dahra et dans le massif des Aurès (*Aït Youssef, 2006*). Elle préfère les terrains siliceux, les maquis et pousse dans les forêts et les broussailles, où elle peuple de vastes surfaces, mélangée aux palmiers nains et aux lentisques (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012 ; Garcke, 1876*).

IV.3. Classification

L'espèce *Calycotome spinosa* L. appartient au sous-embranchement des angiospermes, la classe des eudicotylédones, le super-ordre des *Rosidae*, l'ordre des *Fabales*, la famille des *Fabaceae* et à la sous-famille des *Papilionoideae*, aussi connue sous le nom de légumineuse et au genre *Calycotome* (**Figure 13**).

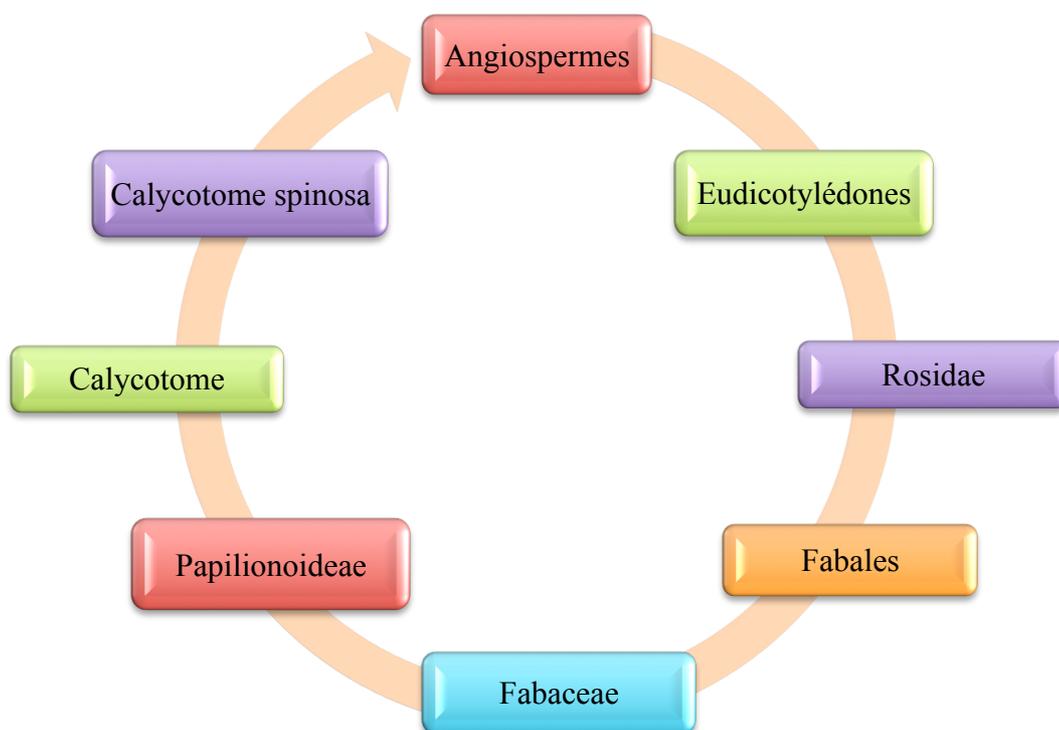


Figure 13: Lignée taxonomique de *Calycotome spinosa* Link (**APG III, 2009**)

IV.4. Description botanique

Calycotome spinosa Link est un arbrisseau ou arbuste broussailleux de 1 à 2 m de haut (**Lippert et Podlech, 2010**), très épineux, à épines vulnérantes, poussant en buissons denses, dits « impénétrables » (**Aït Youssef, 2006**). Les tiges sont dressées, tortueuses, très rameuses, couvertes d'une écorce gerçurée-membraneuse d'un brun rougeâtre, à rameaux et ramules glabres, striés, divariqués, transformés en épines très aigües et rigides (**Lindley, 1846 ; Foucaud et Rouy, 1897**).

Les feuilles pétiolées à trois folioles mesurant jusqu'à 15 mm de long, ovales, obtuses, glabres au dessus et soyeuses en dessous (**Lippert et Podlech, 2010**).

Les fleurs sont jaunes, solitaires ou fasciculées par 2 à 4, portées sur des pédicelles 2 à 3 fois plus longs que le calice, portant au sommet une bractée bi-trifide ordinairement plus longue que large (**Figures 14 et 15**) (*Foucaud et Rouy, 1897*).

Le calice est tubuleux avec 5 dents courtes subégales ou égales ; après l'anthèse, ces dents se coupent circulairement au milieu du calice qui se trouve ainsi rompu au moment de la floraison, ne laissant qu'un reste claviforme (*Aït Youssef, 2006 ; Lippert et Podlech, 2010*).

La corolle est jaune, glabre atteignant 2 cm de long et présente un étendard nettement redressé et de forme ovoïde (*Aït Youssef, 2006 ; Foucaud et Rouy, 1897 ; Lippert & Podlech, 2010*). Les étamines sont au nombre de 10 et sont monadelphes (*Aït Youssef, 2006*).

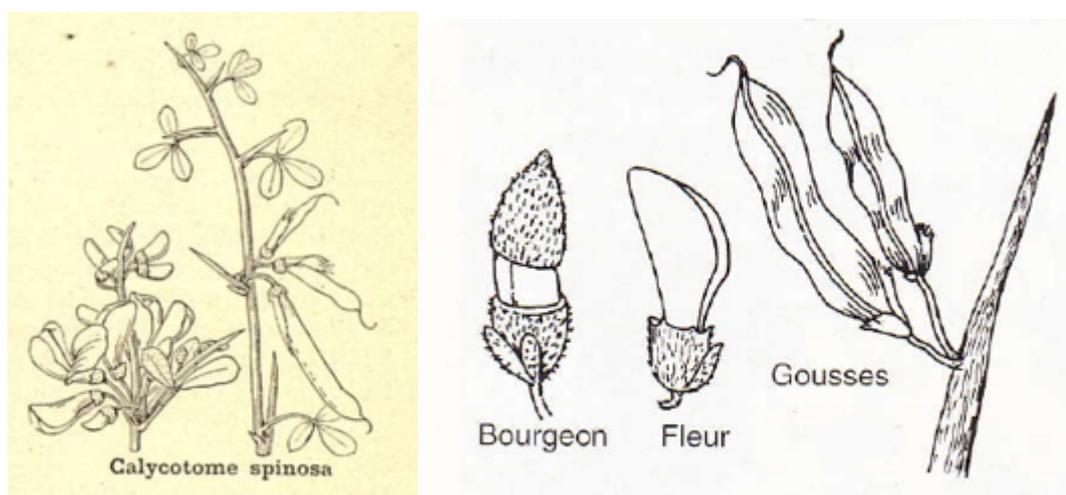


Figure 14: Caractéristiques morphologiques de *Calycotome spinosa* Link
(*Lippert et Podlech, 2010*)

Le fruit est une gousse déhiscente, glabre, luisante de 3 à 4 cm de long (*Battandier, 1888 ; Lippert et Podlech, 2010*). Elle est de forme oblongue-linéaire et comprimée, avec à sa surface une suture supérieure épaisse et étroitement ailée (**Figure 14**) (*Aït Youssef, 2006*). Cette gousse est initialement de couleur brunâtre, puis noircissante à maturité. Les graines sont vénéneuses au nombre de 4 à 8 (*Rouy et Foucaud, 1897*).

La floraison a lieu durant les mois de Mars à Juillet (*Battandier, 1888 ; Foucaud et Rouy, 1897 ; Lippert et Podlech, 2010*).



Figure 15: *Calycotome spinosa* Link., Parc National de Chr ea, Blida (Photos personnelles).

IV.5. Utilisations ethnobotaniques

En usage interne, les racines de *Calycotome spinosa* L. sont utilis es en décoction pour le traitement des maladies rhumatismales (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012*), les gousses, quant à elles, sont employ es sous forme de décocté pour renforcer les défenses immunitaires (*A t Youssef, 2006*).

En usage externe, les feuilles de *Calycotome spinosa* L. sont appliqu es au niveau des lésions, durant deux jours, après avoir été broy es, car elles favorisent la cicatrisation des plaies et des blessures (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012*). Les feuilles fraîches ou s ch es de *Calycotome spinosa* L. sont également appliqu es en cataplasme pour le traitement des

enflures, des œdèmes et surtout la rétention urinaire, car les substances actives de la plante seraient fortement diurétiques (*Djerroumi et al, 2004*).

IV.6. Métabolites secondaires de l'espèce *Calycotome spinosa L.*

La famille des *Fabaceae* est connue pour son extrême richesse en flavonoïdes. La sous-famille des Papilionacées est caractérisée par la présence d'isoflavones, de rétinolides, d'anthocyanines et de flavonol glycosylés (*Mokhtari, 2012*).

L'analyse phytochimique des extraits polaires et non polaires des parties aériennes de *Calycotome spinosa L.*, a permis l'isolement de quatre composés de type flavonoïdes. Les composants ayant été isolés sont : le 7-O-(β -D-glucopyranosyl) chrysin, le 7-O- β -D-[(6''-acetyl) glucopyranosyl] chrysin, le 7-O- β -D-[(6''-acetyl) glucopyranosyl] acacetin et 7-5'-dihydroxy-5,4'-diméthoxyflavanone (*Figure 16*) (*Aberkane et al, 2013*).

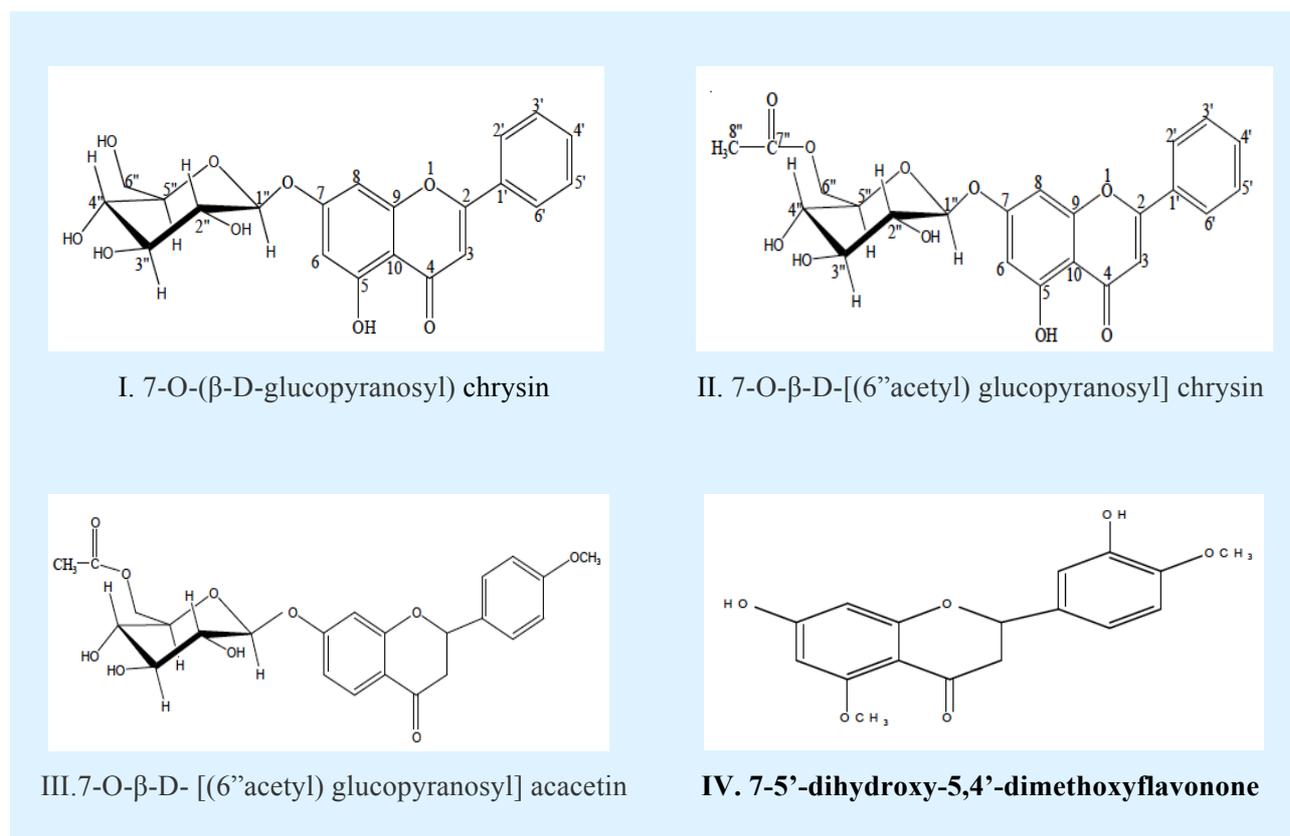


Figure 16: Structure chimique des flavonoïdes isolés à partir de *Calycotome spinosa Link.*
(*Aberkane et al, 2013*)

Le genre *Calycotome* renferme également des composés tels que le vomifoliol, le loliode et l'acide cinnamique (*Larit et al, 2012*).

VI.7. Propriétés pharmacologiques

A ce jour, aucune étude pharmacologique confirmant les utilisations traditionnelles de *Calycotome spinosa* Link n'est disponible.

Chapitre IV

Phlomis bovei De Noé

I. Présentation de la Famille des *Lamiaceae*

I.1. Généralités

Les lamiacées ou Labiées constituent une importante famille de plantes appartenant au sous-embouchement des angiospermes, classe des dicotylédones (*Heywood et al, 2007*).

La famille des *Lamiaceae* compte plus de 7200 espèces réparties dans 240 genres qui sont classés en sept sous-familles: *Ajugoideae*, *Lamioideae*, *Nepetoideae*, *Prostantheroideae*, *Scutellarioideae*, *Symphorematoideae* et *Viticoideae* (*Bräuchler et al, 2010*). Elle présente une distribution cosmopolite, toutefois, elle est plus répandue dans le bassin méditerranéen où se trouve le plus grand nombre d'espèces (*Hsi-Wen et al, 1994*). C'est une famille très importante en Algérie, représentée par 28 genres et 146 espèces (*Zaabat, 2012*).

Les *Lamiaceae* possèdent une grande importance socio-économique car elles renferment un large groupe de plantes aromatiques, médicinales, potagères et nectarifères (*Guignard et al, 2011*).

I.2. Description botanique

Les *Lamiaceae* sont des plantes vivaces ou pérennes, herbacées parfois arbustes ou sous arbrisseaux, généralement aromatiques (*Glimn-Lacy et al, 2006 ; Hsi-Wen et al, 1994*). Les tiges et les branches de cette famille ont une section quadrangulaire et ont la possibilité de se reproduire et de se propager rapidement par le biais de rejets aériens (stolons) ou souterrains (rhizomes) (*Takhtajan, 2009*).

Les Feuilles sont opposées, parfois verticillées mais rarement alternes, simples ou occasionnellement pennées, disséquées ou composées, sans stipules (*Hsi-Wen et al, 1994 ; Kadereit, 2004*).

Les fleurs sont groupées en inflorescence cymeuse ou, plus rarement, solitaires en position axillaire. Elles sont bisexuées, zygomorphiques, rarement sub-actinomorphiques, bractéolées ou non (*Hsi-Wen et al, 1994*). Le calice forme un tube qui peut être régulier, sub-régulier, ou bilabié. Il est persistant et formé de 5 sépales (*Takhtajan, 2009*).

La corolle est constituée de 5 pétales soudés qui divergent en deux lèvres (bilabée), d'où l'origine du nom de cette famille (du latin *labia* = lèvre) (Glimn-Lacy et al, 2006). La lèvre supérieure est formée de 2 lobes et prend la forme d'un capuchon tandis que la lèvre inférieure est formée de 3 lobes (Hsi-Wen et al, 1994 ; Takhtajan, 2009).

L'androcée est formé de quatre ou parfois de deux étamines épipétales, soit presque égales soit de longueur différente (androcée didyname) (Takhtajan, 2009), ainsi que d'une ou de deux anthères unicellulaires s'ouvrant, le plus souvent, longitudinalement (Hsi-Wen et al, 1994). Le gynécée est constitué de deux carpelles antéro-postérieurs biovulés, chacun se divisant en deux loges uniovulées. Le style passe entre ces loges, il est de type gynobasique (Glimn-Lacy et al, 2006).

Enfin, le fruit est un schizocarpe à 4 nucules renfermant une seule graine chacun. Les graines peuvent avoir beaucoup ou pas du tout d'albumen (Takhtajan, 2009).

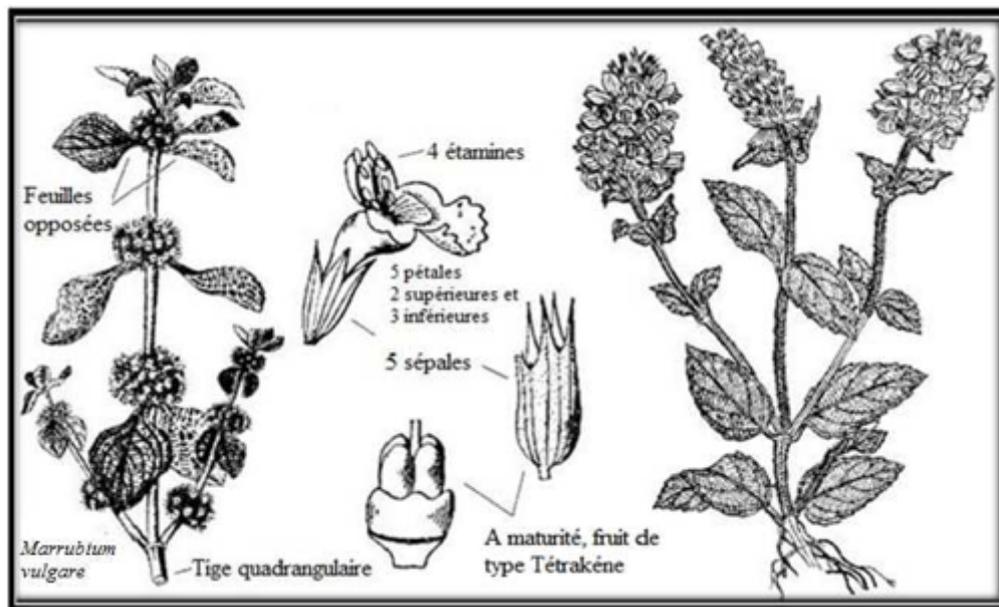


Figure 17: Caractéristiques morphologiques de la famille des *Lamiaceae* (Sfakia-Crete, 2010)

I.3. Classification de la famille des *Lamiaceae*

La classification actuelle des angiospermes (APG) place les *Lamiaceae* dans la classe des Eudicotylédones, la sous-classe des Asteridae et l'ordre des lamiales (Figure 18) (APG III, 2009).



Figure 18: Classification APG III de la famille des Lamiaceae (*APG III, 2009*).

II. Présentation du genre *Phlomis*

II.1. Généralités

Le genre *Phlomis* L. est un genre important de la famille des lamiacées, avec plus de 100 espèces réparties en Asie, en Europe et en Afrique du Nord (*Brickell, 2008 ; Mathiesen et al, 2011*). En Algérie, quatre espèces sont présentes : *Phlomis herba-venti*, *Phlomis bovei*, *Phlomis caballeroi* et *Phlomis crinita*. Les trois dernières sont endémiques (*Quezel et Santa, 1963*).

En 1794, Moench a reconnu des différences morphologiques dans le genre *Phlomis* L. qu'il croyait être assez caractéristiques pour diviser le taxon en deux sections distinctes : *Phlomis* et *Phlomoides* (*Ertuğrul Yüzbaşı oğ lu, 2009 ; Mathiesen et al, 2011 ; Moench, 1794*).

Deux centres de diversité peuvent être ainsi distingués : la plupart des espèces appartenant à la section *Phlomis* se trouvent au Sud et à l'Est de l'Anatolie, le Nord-Ouest de l'Iran et dans la région méditerranéenne, alors que la plupart des espèces de la section *Phlomoides* se situent dans des parties d'Asie centrale de l'ancienne URSS à l'Est de la Chine (*Azizian et Moore, 1982*).

II.2. Description botanique du genre *Phlomis*

Les espèces du genre *Phlomis* sont des plantes herbacées, des sous-arbrisseaux ou des arbustes, rustiques ou semi-rustiques poussant dans des emplacements rocailloux (*Brickell, 2008*). Les feuilles sont veinées, entières, opposées et rugueuses ou réticulées, vert clair à gris vert, souvent pourvues de poils étoilés (*Limem Ben-Amor et al, 2009 ; Brickell, 2008*).

Les bractées florales sont semblables ou différentes aux feuilles inférieures. Elles peuvent être ovales, lancéolées ou linéaires (*Limem Ben-Amor et al, 2009*).

Les fleurs sont disposées en verticilles autour des tiges qui sont habituellement de section carrée avec les coins arrondis, bien que l'indument sur les tiges leur donne un aspect plus circulaire. La couleur des fleurs varie du jaune au rose, pourpre ou blanc (*Pottier-Alapetite, 1981*). Le calice est tubulaire ou campanulé avec cinq ou dix veines visibles. Les cinq dents du calice sont de longueur égale, ou avec les deux dents externes plus longues que les autres. Les dents peuvent avoir diverses formes (*Hsi-Wen et al, 1994*). Il y a 4 étamines sortant sous la lèvre supérieure. L'anthère a une extrémité bifide, la fourchette supérieure étant plus courte que celle du dessous. Les fruits ont trois à quatre faces, parfois surmontés de petits poils, ou parfois glabres. Le système racinaire peut être très étendu, de temps en temps avec des tubercules (*Pottier-Alapetite, 1981*).

III. Présentation de l'espèce *Phlomis bovei* De Noé

III.1. Nomenclature

L'origine de la dénomination scientifique *Phlomis bovei* De Noé fait référence d'une part au nom *Phlomis* qui vient du grec « phlox » qui signifie flamme car les feuilles de ces plantes servaient de mèches de lampes (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012*) et d'autre part au

Vicomte De Noé, botaniste français, membre fondateur de la Société Botanique de France, qui a nommé le *Phlomis bovei* en l'honneur du botaniste français, Nicolas Bové, qui a exploré la flore algérienne de 1837 à 1841 (*Bulletin de la Société Botanique de France, 1855*).

Phlomis bovei De Noé est communément nommé *Kayatt el Adjarah* en dialecte algérien (*Quezel et Santa, 1963*). Il est également diversement connu sous les appellations de *Farseouan, Tarseouan, Iniji, R'ilef* et *Azaref* dans le Nord de l'Afrique (*Trabut, 1935*).

III.2. Distribution géographique

Phlomis bovei De Noé est une espèce rare et endémique d'Algérie. Elle est présente dans l'Atlas tellien de l'Algérois, en Grande Kabylie, en Petite Kabylie et en Numidie (*Figure 19*). Elle est surtout retrouvée dans les massifs forestiers montagneux (*Aït Youssef, 2006*). C'est l'une des neuf plantes endémiques recensées dans le Rapport National sur la Diversité Biologique en Algérie (*Quezel et Santa, 1963*).

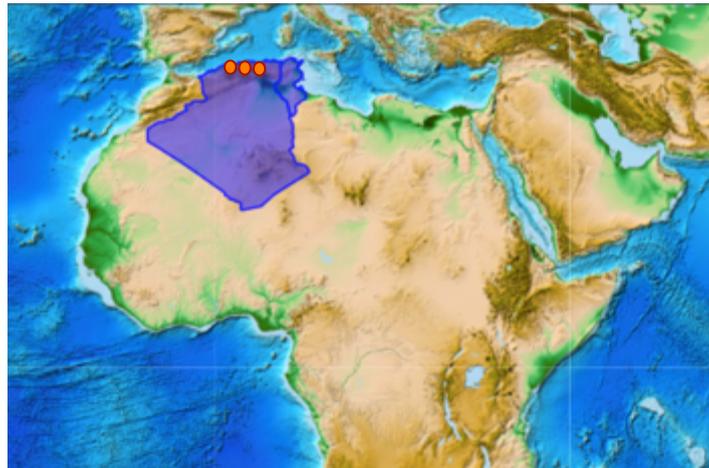


Figure 19: Distribution géographique de *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* (*PESI, 2010*).

III.3. Classification

Dans la nouvelle systématique de l'APG III, l'espèce *Phlomis bovei* de Noé appartient à la section *Phlomis* du genre *Phlomis* L. (*APG III, 2009*). A ce jour deux sous-espèces ont été rapportées : *Phlomis bovei* De Noé subsp *maroccana* Maire et *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* (*Liolios et al, 2007*). Notre étude portera cette dernière (*Figure 20*).

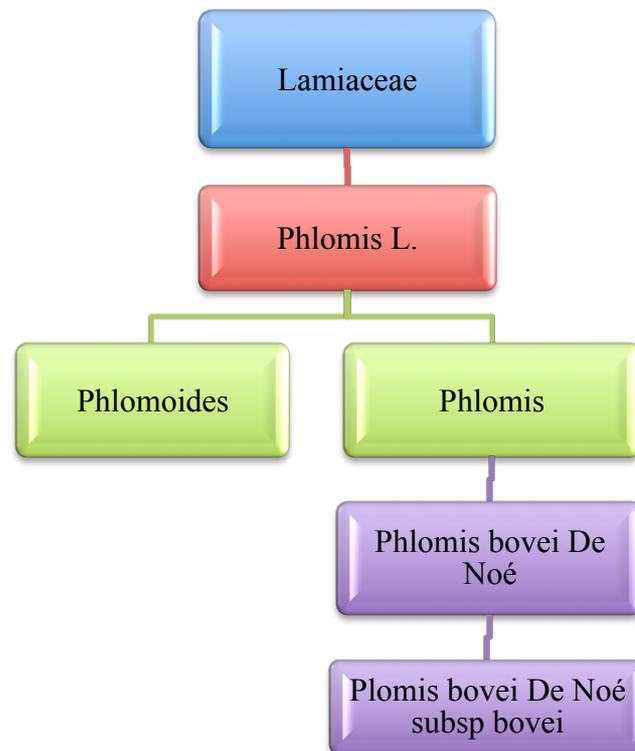


Figure 20: Classification de *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* (APG III, 2009).

III.4. Description botanique

Phlomis bovei De Noé est une plante herbacée vivace (Aït Youssef, 2006). Ses tiges sont puissantes, pubescentes, peu rameuses, à rameaux dressés (Battandier, 1888), et peuvent atteindre de 50 à 80 cm de hauteur (Aït Youssef ; 2006 ; Djerroumi et al, 2004 ; Quezel et Santa, 1963).

Les feuilles sont opposées, grandes, ovoïdes, gaufrées, crénelées, en forme de fer de lance, très tomenteuses hérissées de poils blancs sur le dessous et d'un vert sombre sur le dessus (Figure 21) (Aït Youssef, 2006 ; Battandier, 1888 ; Djerroumi et al, 2004 ; Guide illustré de la flore algérienne, 2012). Les feuilles florales sont pétiolées et de forme lancéolée (Aït Youssef, 2006).

La fleur a un calice brièvement velu, dont les dents dressées, de forme triangulaire, sont courtes (1/8^e de la longueur du tube) (Aït Youssef, 2006 ; Battandier, 1888 ; Quezel et Santa, 1963). La corolle est sous forme d'un gros casque fortement recourbé et couvert d'un tomentum rosâtre (Figure 21) (Battandier, 1888).

Les fleurs sont densément groupées en verticilles (*Guide illustré de la flore algérienne, 2012*). La floraison a lieu durant les mois de Juin à Juillet, la plante est disponible la majeure partie de l'année (*Battandier, 1888 ; Djerroumi et al, 2004*).



Figure 21: Photos de *Phlomis bovei* De Noé *subsp bovei* (Photos personnelles).

III.5. Utilisations ethnobotaniques

Phlomis bovei De Noé est surtout connue pour ses propriétés cicatrisantes remarquables mises à profit dans le traitement des plaies et des brûlures ainsi que des ulcères (*Aït Youssef, 2006 ; Djerroumi et al, 2004*).

C'est en effet, cette propriété cicatrisante qui lui a valu son nom vernaculaire « khayatt el adjarah », « Couseur de plaies », qui renseigne sur son utilisation (*Aït Youssef, 2006*).

En usage interne, *Phlomis bovei* De Noé est employée sous forme d'infusion de quelques feuilles dans un litre d'eau, à raison de deux tasses par jour pour le traitement des ulcères gastro-intestinaux (*Djerroumi et al, 2004*).

En usage externe, *Phlomis bovei* De Noé est utilisée soit directement en appliquant une feuille fraîche et propre, après l'avoir écrasé, sur la plaie (*Djerroumi et al, 2004*) ; soit indirectement sous forme de cataplasme après l'avoir transformé en pâte, en lui ajoutant de l'huile d'olive et du sel, pour le traitement des plaies, des brûlures, des infections et des allergies cutanées (*Limem-Ben Amor et al, 2009*).

III.6. Métabolites secondaires de *Phlomis bovei* De Noé

Les espèces du genre *Phlomis* possèdent pratiquement le même profil de diversité structurale des métabolites secondaires. En effet, les différentes études qui ont été réalisées sur les espèces du genre *Phlomis*, ont permis d'isoler les diterpènes, les flavonoïdes et les phénylpropanoïdes comme composants majoritaires (*Limem-Ben Amor et al, 2009*). Cependant, les flavonoïdes et les phénylpropanoïdes sont plus abondants que les diterpènes (*Zaabat, 2012*).

Les investigations phytochimiques réalisées sur la sous-espèce *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* n'ont fait l'objet à ce jour que deux études (*Liolios et al, 2007 ; Zaabat et al, 2010 ; 2012*).

La première étude réalisée sur la sous-espèce *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* a permis la détermination par chromatographie gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse de la composition chimique de l'huile essentielle, obtenue par hydro-distillation des parties aériennes séchées de la plante, L'analyse a permis l'identification de 75 constituants représentant 86,37% du poids total. Les composants majoritaires sont la germacrène D, la β -caryophyllène, la β -bournonène, le thymol et l'hexahydrofarnesyle acétone.

L'huile essentielle de *Phlomis bovei* De Noé présente de grandes quantités de sesquiterpènes, ces derniers étant la classe de substance majoritaire (*Liolios et al, 2007*).

Le **Tableau 1** reprend la composition par classe de substance de l'huile essentielle de *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei*.

Tableau 1: Composition en classe de substance de l'huile essentielle de *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei*.

Constituants	% dans l'huile essentielle
Monoterpènes	0,15
Sesquiterpènes	43,26
Hydrocarbures saturés	6,03
<i>Hydrocarbures totaux</i>	49,44
Alcools	18,38
Aldéhydes	3,27
Cétones, Ethers, Acides, Esters, Oxydes	12,28
<i>Total des composés oxygénés</i>	36,93
<i>Total des constituants</i>	86,37

Liolios et al, 2007

La seconde étude a porté sur l'analyse phytochimique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé, qui a conduit à l'isolement de huit (08) composants : 6 flavonoïdes, un acide chlorogénique et un 4-hydroxy-cinnamate de méthyle. Les 6 flavonoïdes identifiés sont le Chrysoeriol 7-O-(3''-(E et Z)-p-coumaryl)- β -glucopyranoside, la terniflorine, l'Apigénine-7-O-(6''-(5''' methoxy-coumaryl) glucoside, l'Apigénine-7-O-(3''-p-coumaryl) glucoside, Hispiduline-7-O-glucuronide (**Figure 22**) (*Zaabat et al, 2010 ; 2012*).

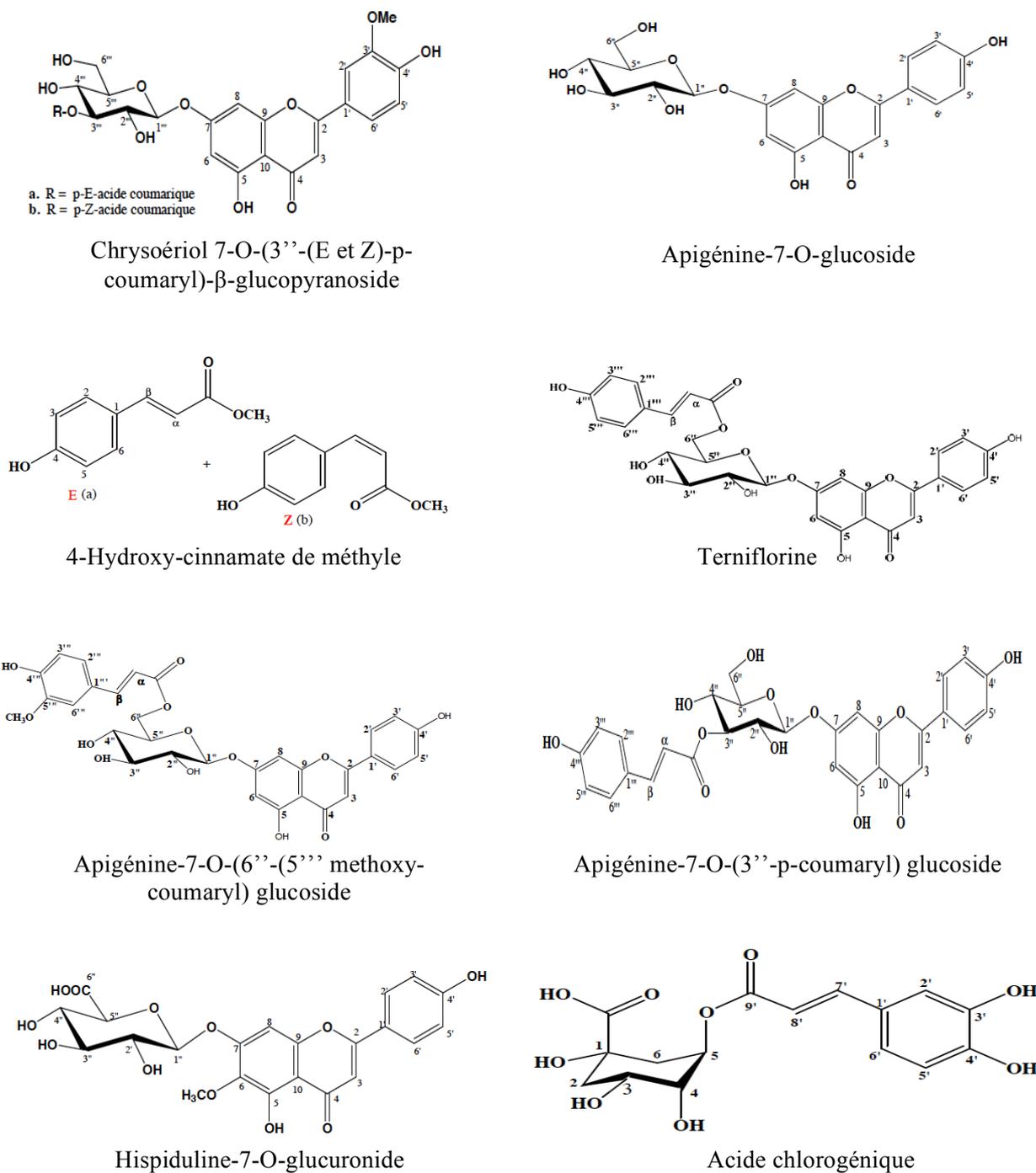


Figure 22: Structure chimique des composés isolés de l'extrait méthanolique de *Phlomis bovei* De Noé subsp *bovei* (Zaabat, 2012).

III.7. Propriétés pharmacologiques

L'investigation biologique de l'extrait hydroalcoolique et des constituants chimiques de la sous-espèce *Phlomis bovei* de Noé subsp *bovei* a montré qu'elle possédait des activités antioxydantes, anti-radicalaires et anti-génotoxiques significatives. Ces activités sont attribuées à la richesse en flavonoïdes de l'extrait hydro-alcoolique de *Phlomis bovei* De Noé (**Zaabat, 2012**).

Par ailleurs, l'huile essentielle de *Phlomis bovei* de Noé subsp *bovei* exerce une activité antibactérienne dirigée contre *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* et *Escherichia coli*, ainsi qu'une activité antifongique dirigée contre *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Candida glabrata* (**Liolios et al, 2007**).

Cependant, beaucoup de travaux restent à réaliser tant sur le plan chimique que sur le plan biologique afin de confirmer les utilisations traditionnelles de *Phlomis bovei* de Noé subsp *bovei*, notamment, en tant que produit cicatrisant et antiallergique.

Partie Expérimentale

I. Objectif

Le présent travail porte sur l'étude des propriétés cicatrisante et anti-inflammatoire des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei* De Noé, utilisées traditionnellement pour soigner les blessures et les brûlures chez l'homme et l'animal. Une étude toxicologique a été en outre menée afin de déterminer la toxicité aigue, la toxicité subaiguë et la tolérance cutanée de ces mêmes extraits.

II. Matériels et méthodes

II.1. Etude phytochimique

II.1.1. Matériel végétal

a. Solenostemma argel

Les parties aériennes de *Solenostemma argel* ont été récoltées à 1.300 m d'altitude entre les mois de Janvier et Mai 2014 au niveau d'Oued Taghat situé à 30 km de la commune d'Abalessa et à 120 km de la ville de Tamanrasset.

b. Calycotome spinosa Link

Les parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* ont été récoltées à 1.000 m d'altitude (pente à 15 %) entre les mois de Mars et de Mai 2014 dans le sentier botanique de « BENI-ALI » du Parc National de Chréa (wilaya de Blida).

c. Phlomis bovei de Noé subsp bovei

Les feuilles de *Phlomis bovei* De Noé *subsp bovei* ont été récoltées à 1.500 m d'altitude, durant les mois de Septembre 2013 à Juin 2014, en plein cœur du massif occidental de Haïzer (2.164 m) sur le versant nord du Parc National du Djurdjura.

Les spécimens récoltés des trois plantes étudiées ont été séchés à température ambiante, dans un endroit sec et aéré, à l'abri du soleil. Leur identification a été réalisée par le département de botanique de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie d'El-Harrach.

Les trois plantes étudiées ont été sélectionnées sur la base d'une combinaison d'approches. La première approche a consisté à sélectionner les plantes en vue d'enquêter sur des activités pharmacologiques spécifiques qui sont, dans le présent cas, les activités anti-inflammatoire et cicatrisante. La seconde approche étant leurs utilisations traditionnelles ethnomédicales spécifiques. Enfin, la troisième approche a été relative à l'origine géographique commune des trois plantes.

II.1.2. Extraction et préparation des extraits

II.1.2.1. Protocole d'extraction de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa* Link

Solenostemma argel et *Calycotome spinosa* ont fait l'objet d'une extraction par solvant. Les parties aériennes de la matière végétale ont été broyées en une poudre fine à l'aide d'un broyeur avant de subir trois extractions quantitatives successives à l'acétone.

Les trois extraits récupérés sont évaporés à température ambiante. Après détermination du poids de l'extrait, ce dernier est dissout dans un volume connu de DMSO et stocké à une température de 4 ° C dans l'obscurité.

II.1.2.2. Protocole d'extraction de *Phlomis bovei* de Noé

Les feuilles séchées de *Phlomis bovei* De Noé *subsp bovei* ont été cryobroyées dans de l'azote liquide à -196°C.

La poudre de *Phlomis bovei* De Noé obtenue par cryobroyage (50 g) a fait l'objet de trois extractions successives de 24 heures, à l'hexane. Après filtration, les extraits hexaniques ont été réunis et concentrés à sec sous pression réduite et à température modérée.

Après détermination du poids de l'extrait, ce dernier a été dissout dans un volume connu de DMSO, sa concentration calculée. Il a ensuite été stocké à une température de 4°C dans l'obscurité.

II.1.2.3. Préparation des infusés

Les infusés de chacune des 3 plantes ont été réalisés en procédant à l'infusion de 10 g de poudre dans 50 ml d'eau distillée bouillante pendant 30 min à température ambiante. Après filtration, la préparation est ajustée à 50 ml.

II.1.2.4. Préparation des décoctés

Les décoctés de chacune des 3 plantes ont été préparés en maintenant un mélange de 100 ml d'eau bouillante et 10 g de poudre grossière à ébullition pendant 30 min au bain-marie. Le décocté ainsi obtenu est filtré et ajusté à froid à 100 ml.

II.1.3. Screening phytochimique

Un screening phytochimique des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* et *Phlomis bovei* De Noé a été réalisé afin de déterminer leurs principaux constituants.

II.1.3.1. Identification des anthocyanes

La mise en évidence rapide des anthocyanes dans les infusés des parties aériennes de chacune des 3 plantes étudiées a été réalisée selon deux méthodes (*Pharmacopée européenne, 2012*) :

La première méthode consiste à rajouter quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 5 ml d'infusé. L'apparition d'une coloration rouge indique la présence d'anthocyanes.

La seconde méthode, quant à elle, repose sur l'ajout de quelques gouttes d'ammoniaque $\frac{1}{2}$ à 5 ml d'infusé. La réaction donne une coloration bleue en présence d'anthocyanes.

II.1.3.2. Identification des leucoanthocyanes

La mise en évidence des leucoanthocyanes repose sur l'addition de 2 g de poudre végétale à 20 ml d'un mélange de propanol / acide chlorhydrique (1/1). L'ensemble est porté au bain-marie pendant quelques minutes. La présence de leucoanthocyanes est révélée par le développement d'une coloration rouge (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.1.3.3. Identification des tanins

a. Méthode générale de détection des Tanins

La méthode générale de détection des tanins consiste en l'ajout de quelques gouttes de perchlorure ferrique (FeCl_3) à 5 ml d'infusé. L'apparition d'une coloration bleue-noire signe la présence de tanins (*Pharmacopée européenne, 2012*).

b. Mise en évidence des tanins catéchétiques

La réaction de mise en évidence des tanins catéchétiques repose sur l'addition de 7 ml de réactif de Stiasny à 15 ml d'infusé. La présence de tanins catéchétiques est révélée par l'apparition d'une coloration rouge (*Pharmacopée européenne, 2012*).

c. Mise en évidence des tanins galliques

La mise en évidence des tanins galliques consiste en l'ajout de 2 g d'acétate de sodium et quelques gouttes de perchlorure ferrique (FeCl_3) à 5 ml d'infusé. La réaction donne une coloration bleue foncée en présence de tanins galliques (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.1.3.4. Identification des quinones libres

Les quinones libres sont révélées en humectant 2 g de poudre végétale par 2 ml d'acide chlorhydrique N et sa mise en contact pendant 3 heures dans 20 ml de chloroforme puis filtration. Par la suite, le filtrat obtenu est agité en présence d'ammoniaque. La formation d'une coloration rouge signe la présence de quinones libres (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.1.3.5. Identification des flavonoïdes

La mise en évidence rapide de polyphénols de type flavonoïde repose sur l'addition de 5 ml d'acide chlorhydrique, d'un copeau de magnésium et d'1 ml d'alcool isoamylique à 5 ml d'infusé. La coloration qui se développe lentement, est caractéristique du flavonoïde majoritaire (*Pharmacopée européenne, 2012*).

La présence de flavonoïde est révélée par les colorations suivantes :

- Rouge cerise en présence de Flavonols ;
- Orange en présence de Flavones ;
- Rouge violacé en présence de Flavanones.

II.1.3.6. Identification des saponosides

La mise en évidence des saponosides dans les extraits hydriques des parties aériennes de chacune des 3 plantes étudiées a été faite selon deux méthodes (*Pharmacopée européenne, 2012*) :

a. Méthode 1 : « Indice de mousse »

La teneur en saponosides est évaluée par la mesure de « l'indice de mousse » à partir d'un extrait. Cet indice de mousse est fourni par le degré de dilution d'un décocté aqueux de la drogue qui, dans des conditions déterminées, donne une mousse persistante.

b. Méthode 2

La seconde méthode de mise en évidence des saponosides consiste en l'ajout à 2 ml d'infusé de quelques gouttes d'une solution d'acétate de plomb.

La présence de saponosides est révélée par la formation d'un précipité blanc.

II.1.3.7. Identification des alcaloïdes

La méthode générale de mise en évidence des alcaloïdes repose sur leur précipitation par les réactifs généraux des alcaloïdes (*Pharmacopée européenne, 2012*).

L'identification rapide des alcaloïdes requiert la préparation d'un extrait en faisant macérer quelques grammes de poudre végétale humectés par de l'ammoniaque $\frac{1}{2}$, pendant 24 heures, dans un mélange éther / chloroforme (3/1). Une fois la macération terminée, le mélange est filtré et le filtrat ainsi obtenu est épuisé par de l'acide chlorhydrique 2 N. A la solution chlorhydrique, quelques gouttes du réactif de Dragendorff sont ajoutées.

En présence d'alcaloïdes, le réactif de Dragendorff donne un précipité rouge orangé.

II.1.3.8. Identification des coumarines

La méthode d'identification des coumarines nécessite la préparation d'un extrait alcoolique en faisant bouillir à reflux la poudre végétale dans de l'alcool éthylique pendant 15°minutes. L'alcoolat obtenu est filtré à chaud.

La mise en évidence des coumarines repose sur l'addition à 5 ml du filtrat de 10 gouttes de la solution alcoolique de KOH à 10 % et quelques gouttes d'HCl à 10 %.

La présence de coumarines est révélée par l'apparition d'un trouble (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.1.3.9. Identification des senosides

La mise en évidence des senosides consiste en l'ajout à 2,5 g de poudre végétale de 50 ml d'eau distillée et de 2 ml HCl concentré. Le mélange obtenu est chauffé dans un bain-marie pendant 15 min. Après refroidissement, 40 ml d'éther sont additionnés.

Par la suite, la couche étherée est séparée et séchée au sulfate de sodium anhydre puis évaporée à siccité. L'addition d'ammoniac au résidu refroidi, entraîne le développement d'une coloration jaune ou orangée. La présence de senosides est révélée par l'apparition d'une coloration violette rouge après chauffage de la solution obtenue au bain-marie pendant 2 min (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.1.3.10. Identification des glucosides

La méthode d'identification des glucosides repose sur l'ajout de quelques gouttes d'H₂SO₄ à 2 g de poudre végétale. La formation d'une coloration rouge brique ensuite violette indique la présence des glucosides (*Pharmacopée européenne, 2012*).

II.2. Etude toxicologique

II.2.1. Etude de la toxicité aiguë

L'étude de la toxicité aiguë de trois extraits obtenus de chacune des plantes étudiées : *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, a été réalisée afin de déterminer la dose létale médiane.

La dose létale médiane (DL₅₀) est la dose unique déduite statistiquement, censée provoquer la mort de 50% des animaux auxquels la substance a été administrée. La valeur de la DL₅₀ est exprimée en poids du produit étudié rapporté à l'unité de poids corporel des animaux soumis à l'expérimentation (mg/kg).

II.2.1.1. Principe

Il consiste en l'administration de doses croissantes du produit à analyser à plusieurs lots d'animaux répartis d'une manière homogène. Les animaux de chaque lot reçoivent la même dose du produit. Les effets toxiques du produit sur les animaux ainsi que la mortalité sont recensés quotidiennement pendant les 14 jours qui suivent l'administration.

Les animaux morts pendant l'essai, ainsi que les survivants à la fin de l'expérience ont fait l'objet d'une autopsie.

II.2.1.2. Matériels et méthode

II.2.1.2.1. Animaux

L'étude a porté sur des souris albinos de sexe mâle ou femelle élevées au sein de l'animalerie du Centre de Recherche et Développement (CRD) de SAIDAL, pesant entre 19 et 25 g. Dix souris par lot ont été utilisées pour chaque dose testée et pour le lot témoin. Les souris recevaient une alimentation à base de granulés (ONAB) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Elles étaient hébergées dans des conditions de température de 20 à 24°C, une humidité de 50% et une photopériode n'excédant pas les 10 h.

II.2.1.2.2. Matériels

Voir *Annexe I*

II.2.1.2.3. Protocole expérimental

a. Conditions de l'essai

Dix souris de poids et sexe identiques ont été utilisées pour chaque dose. Les femelles utilisées étaient multipares et non gravides.

Le tableau ci-dessous reprend les différentes doses testées pour les extraits respectifs de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* et *Phlomis bovei* De Noé.

Tableau 2: Doses testées pour chacun des extraits des 3 plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* et *Phlomis bovei* De Noé.

Produits testés	Extrait acétonique <i>Solenostemma argel</i>	Extrait acétonique <i>Calycotome spinosa</i>	Extrait hexanique <i>Phlomis bovei</i> De Noé
Doses	1 g/kg	500 mg/kg	500 mg/kg
	2 g/kg	1 g/kg	1 g/kg
	3 g/kg	2 g/kg	1,5 g/kg
	4 g/kg	3 g/kg	2 g/kg
	5 g/kg	4 g/kg	2,5 g/kg
	6 g/kg	5 g/kg	3 g/kg

b. Mode opératoire

Après une diète hydrique de 24h, une dose unique du produit à tester a été administrée par voie orale aux souris de chaque lot, le volume final à administrer était compris entre 0,5 ml et 1 ml selon la dose (**Figure 1**).



Figure 1: Gavage des souris.

Les animaux ont été systématiquement surveillés en établissant une fiche d'observation et en apportant une attention particulière aux signes de tremblements, convulsions, salivation, diarrhées, léthargie, sommeil et coma.

L'heure de la mort a été notée avec autant de précision que possible. Une autopsie a été effectuée sur les animaux morts pendant l'expérience ainsi que sur les survivants, tout en notant toutes les modifications pathologiques macroscopiques.

d. Présentation des résultats

Les taux de mortalité en fonction de la dose sont exprimés sous forme de tableau pour chacune des plantes.

II.2.1.2.4. Détermination de la DL₅₀

Afin d'estimer la DL₅₀ des extraits acétoniques de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link* et celle de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé, la transformation en probits des pourcentages des mortalités corrigées (*Bliss in Cavelier, 1976*), ainsi que celle des logarithmes décimaux des doses testées ont été réalisées (*Cavelier, 1976*).

Ces transformations ont permis d'établir des équations des droites de régressions « probit – logarithmes » de type :

$$Y = a x + b$$

Y = Probit des mortalités corrigées

x = Logarithmes des doses

a = Pente

A partir des équations, les DL₅₀ de chacun des trois extraits ont été calculées en remplaçant « y » par le probit 50 (5) (*Cavelier, 1976*).

II.2.2. Etude de la toxicité subaiguë

La toxicité par administration répétée de trois extraits hydriques obtenus respectivement à partir des plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei* De Noé, a été étudiée afin de déterminer leurs éventuels effets toxiques et vérifier leur innocuité.

II.2.2.1. Principe

Le test est réalisé pour chaque plante sur un lot de 10 rats de même sexe. La dose à tester est administrée par voie orale, de façon répétée pendant 21 jours. Le lot témoin a reçu une solution véhicule. Au cours de l'administration, les animaux sont observés de manière à déceler toutes manifestations éventuelles de toxicité pouvant survenir du fait de l'accumulation du produit dans l'organisme par :

- Observation du comportement
- Etude de l'évolution pondérale
- Examens hématologique et biochimique
- Autopsie

II.2.2.2. Matériels et méthode

II.2.2.2.1. Animaux

L'étude a porté sur 40 rats de souche WISTAR, de sexe mâle ou femelle, élevés au sein de l'animalerie du CRD-SAIDAL, pesant entre 200 et 250 g. Dix rats par lot ont été utilisés pour chacune des plantes. Les rats ont reçu une alimentation à base de granulés (ONAB) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Ils étaient hébergés dans des conditions de température de 20 à 24°C, un taux d'humidité de 50 % et une photopériode n'excédant pas les 10 h.

II.2.2.2.2. Matériels

Voir *Annexe II*

II.2.2.2.3. Protocole expérimental

II.2.2.2.3.1. Conditions d'essai

Pour l'étude de la toxicité subaiguë des 3 plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* et *Phlomis bovei* De Noé, 40 rats ont été utilisés et répartis en 4 lots de 10 sujets (de même poids et sexe) : 3 lots essais et un lot témoin. La concentration testée était de 100 mg/ml pour chaque extrait de plante.

Le tableau ci dessous résume la répartition en lots des rats utilisés, ainsi que les produits testés pour chacune des 3 plantes et le témoin.

Tableau 3: Répartition des lots et produits testés lors du test de toxicité subaiguë des 3 plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé.

	Nombre de rats / lot	Produit à tester
<i>Solenostemma argel</i>	10	Décocté des parties aériennes
<i>Calycotome spinosa</i>	10	Décocté des parties aériennes
<i>Phlomis bovei</i>	10	Décocté des feuilles
Témoin	10	Eau physiologique 0,9 %

II.2.2.2.3.2. Période d'observation

La période d'observation s'est étendue sur 21 jours. Durant cette période, Les animaux ont été surveillés de façon systématique, en établissant une fiche d'observation et en apportant une attention particulière aux changements de comportement.

II.2.2.2.3.3. Mode opératoire

Après une diète hydrique de 24 heures, un prélèvement sanguin a été effectué au niveau du sinus rétro-orbitaire à l'aide d'un tube capillaire hépariné, l'animal étant préalablement anesthésié à l'éther (**Figure 2**). Le sang a été collecté dans des tubes héparinés et citratés identifiés préalablement dans le but de réaliser le dosage des paramètres hématologiques et biochimiques.



Figure 2: Prélèvement sanguin au niveau du sinus rétro-orbitaire du rat.

Une fois le prélèvement terminé, une dose du produit à tester a été administrée par voie orale à la concentration de 100 mg/ml.

Durant la période d'expérimentation, les rats essais ont reçu quotidiennement pendant 21 jours, 2 ml des décoctés à tester alors que les rats témoins ont reçu 2 ml de la solution véhicule.

Le suivi de l'évolution pondérale a été effectué par pesée quotidienne des animaux. Au terme de la période d'essai, les rats ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin afin de contrôler des paramètres hématologiques et biochimiques. Une autopsie a été réalisée sur l'ensemble des sujets de l'expérience et les organes suivants : foie, reins, et rate ont été prélevés pour faire l'objet d'une étude anatomopathologique (**Figure 3**).



Figure 3: Autopsie des rats.

II.2.2.2.3.4. Dosage des paramètres hématologiques et biochimiques

Le dosage des paramètres hématologiques et biochimiques a été réalisé au sein du laboratoire d'analyse du Centre Médico-Social du groupe SNTR.

a. Paramètres hématologiques

Les prélèvements sanguins effectués sur tubes citratés à J0 et J21, ont été analysés par un automate de type Coulter (Sysmex KX-21N) après avoir ajusté la tension du courant au niveau de l'ouverture à 175 volts, cette dernière étant spécifique du rat.

Une numération formule sanguine complète a été réalisée pour chaque sujet de l'expérimentation.

b. Paramètres biochimiques

Le dosage des paramètres biochimiques à J0 et à J21 a été réalisé dans l'heure suivant le prélèvement sur tube hépariné. Les paramètres suivants ont été dosés : glycémie à jeun, urée, créatinine, cholestérol total, triglycérides, bilirubine totale, bilirubine directe, phosphatase alcaline, GOT, GPT et calcémie.

II.2.2.2.3.5. Etude anatomo-pathologique

Après 21 jours tous les rats ont été euthanasiés, examinés et le foie, les reins et la rate ont été prélevés. La réalisation des coupes histologiques a été effectuée au niveau du service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Universitaire Issad Hassani de Béni-Messous, Alger.

Après fixation des organes prélevés dans du formol (10%) pendant une semaine, la description macroscopique et la coupe en petits morceaux ont été réalisées.

Par la suite, les échantillons ainsi obtenus ont été déshydratés par passages successifs dans trois bains d'éthanol de 30 min chacun. Ensuite, ils ont été éclaircis dans deux bains de toluène pendant 20^ominutes et inclus dans la paraffine à raison de deux bains de 2 heures chacun. Toutes ces étapes sont automatisées à l'aide d'un automate (LAICA[®] TP1020).

L'inclusion définitive est ensuite réalisée dans des moules métalliques. Les blocs de paraffines obtenus sont ensuite coupés au microtome (REICHERT-JUNG[®] 2030). Les coupes de 3 µm d'épaisseur ont été étalées sur des lames et séchées pendant une heure à 37°C puis réhydratées. La coloration des lames s'est faite par la technique hématoxyline-éosine.

II.2.2.2.4. Analyse statistique

La significativité des différences de poids observées a été étudiée en utilisant le test de variance ANOVA. Celle des différences entre les valeurs des paramètres hématologiques et biochimiques obtenues à J0 et J21 a été analysée par le Wilcoxon rank test.

II.2.3. Test d'évaluation de la tolérance cutanée *in vivo*

L'étude a porté sur l'évaluation de la tolérance locale à différentes concentrations des extraits végétaux préparés respectivement à partir de trois plantes étudiées.

II.2.3.1. Principe

Le test de tolérance locale *in vivo* a pour but d'évaluer l'indice d'irritation primaire cutanée d'un produit destiné à l'application cutanée, en appréciant l'apparition d'érythème et/ou d'œdème selon une échelle numérique notée de 0 à 4.

II.2.3.2. Matériels et méthode

II.2.3.2.1. Animaux

Dix-huit lapins albinos de 2,5 kg chacun ont été répartis en 3 lots de 6 lapins (un par plante). Chacun lot a été subdivisé en deux sous-groupes de 3 lapins, devant servir à tester les extraits des 3 plantes à différentes concentrations.

Les lapins ont reçu une alimentation à base de granulés (ONAB) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Ils ont été hébergés dans des conditions de température de 20 à 24°C, un taux d'humidité de 50% et une photopériode n'excédant pas les 10 h.

II.2.3.2.2. Matériels

Voir *Annexe III*

II.2.3.2.3. Méthode

Les flancs de chaque lapin ont été soigneusement tondu la veille de l'application. Un flanc servant de côté témoin et l'autre flanc servant de côté test. Les flancs à scarifier ont été ensuite infiltrés par un anesthésique local à base de chlorhydrate de lidocaïne à 2 % puis scarifiés par 4 incisions de 3 cm de long espacées d'environ 0,5 cm, deux étant perpendiculaires aux deux autres.

Un volume de 0,5 ml de l'extrait a été étalé uniformément sur les surfaces de peau saines et préalablement scarifiées, en frictionnant ces dernières afin d'optimiser la pénétration du topique. L'évaporation de l'extrait a été limitée par l'application d'un pansement neutre.

II.2.3.2.4. Lecture et interprétation de l'essai

Deux lectures ont été effectuées à 24 h et 72 heures après l'application, portant sur les deux zones scarifiée et non scarifiée.

L'évaluation a porté sur la formation de l'érythème et de l'œdème qui ont été notés suivant l'échelle de notation reprise dans le tableau ci après (*Draize & al, 1944*).

Tableau 4: Evaluation de l'apparition d'œdème et d'érythème selon une échelle numérique

Erythème et formation d'escarres	Pas d'érythème	0
	Léger érythème (à peine visible)	1
	Erythème bien visible	2
	Erythème modéré à important	3
	Erythème grave (rouge pourpre) avec ou sans escarres (lésions profondes)	4
Evaluation de l'œdème	Pas de d'œdème	0
	Œdème très léger (à peine visible)	1
	Léger œdème (contours bien définis, gonflement apparent)	2
	Œdème moyen (épaisseur 1mm)	3
	Œdème grave (épaisseur supérieure à 1 mm)	4

II.3. Etude pharmacologique

II.3.1. Etude de l'activité anti-inflammatoire (Test de LEVY)

II.3.1.1. Principe

Le principe du test de LEVY consiste en l'injection sous l'aponévrose plantaire de la patte de la souris de *Carragénine* (mucopolysaccharide sulfaté extrait d'une algue marine), induisant une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un produit anti-inflammatoire.

L'étude a porté sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire à différentes doses de trois extraits préparés respectivement à partir de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link.*, *Phlomis bovei De Noé subsp bovei*.

II.3.1.2. Matériel et méthodes

II.3.1.2.1. Animaux

L'étude a porté sur 48 souris albinos de sexe mâle élevées au sein de l'animalerie du CRD-SAIDAL, pesant entre 19 et 21 g. Les souris recevaient une alimentation à base de granulés (ONAB) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Elles étaient hébergées dans des conditions de température de 20 à 24°C, un taux d'humidité de 50% et une photopériode n'excédant pas les 10 h.

II.3.1.2.2. Matériels

Voir *Annexe IV*

II.3.1.2.3. Méthode

Afin de réaliser notre expérimentation, nous avons constitué 8 lots de 6 souris chacun :

- Un lot témoin
- Un lot référence
- Un lot essai 1 *Solenostemma* (750 mg/kg)
- Un lot essai 2 *Solenostemma* (1 g/kg)
- Un lot essai 1 *Calycotome* (750 mg/kg)
- Un lot essai 2 *Calycotome* (1 g/kg)
- Un lot essai 1 *Phlomis* (750 mg/kg)
- Un lot essai 2 *Phlomis* (1 g/kg)

❖ Au temps T0 :

Les suspensions détaillées dans le tableau ci-dessous ont été administrées aux huit lots d'animaux.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des suspensions administrées aux différents lots de souris.

Lots	Posologie
Témoin	Chaque souris reçoit 0,5 ml d'eau physiologique ou de solvant
Diclofénac (75 mg)	Chaque souris reçoit 0,5 ml de diclofénac à la dose active
Essai 1 <i>Solenostemma</i>	Chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 750 mg/kg
Essai 2 <i>Solenostemma</i>	Chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 1 g/kg
Essai 1 <i>Calycotome</i>	chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 750 mg/kg
Essai 2 <i>Calycotome</i>	chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 1 g/kg
Essai 1 <i>Phlomis</i>	chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 750 mg/kg
Essai 2 <i>Phlomis</i>	chaque souris reçoit 0,5 ml du produit à tester à la dose de 1 g/kg

❖ *Au temps T0 + 30 mn :*

Un volume de 0,025 ml de la solution de carragénine à 1 % a été injecté sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière gauche, à tous les animaux inclus dans le protocole expérimental (*Figure 4*).



Figure 4: Injection de la solution de carragénine sous l'aponévrose plantaire.

❖ *Au temps T0 + 4 h :*

Après sacrifice des animaux par dislocation cervicale, les pattes postérieures ont été prélevées à hauteur de l'articulation, et pesées à l'aide d'une balance analytique (*Figure 5*).



Figure 5: Coupe de la patte postérieure à hauteur de l'articulation.

Les pattes droites et gauches des souris sacrifiées ont été conservées dans du formol à 10 % pour faire l'objet ultérieurement d'une étude anatomo-pathologique.

II.3.1.2.4. Expression des résultats

Le pourcentage d'augmentation des poids de la patte (% d'œdème) a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'œdème} = \frac{\text{Moyenne des poids de la patte gauche} - \text{moyenne des poids de la patte droite} \times 100}{\text{Moyenne des poids de la patte droite}}$$

La valeur du pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport aux témoins a été obtenue par la formule ci dessous :

$$\% \text{ de réduction de l'œdème/ témoin} = \frac{\% \text{ de l'œdème témoin} - \% \text{ de l'œdème essai} \times 100}{\% \text{ de l'œdème témoin}}$$

II.3.1.3. Analyse statistique

Les données collectées ont été saisies sur une base informatique Excel 2011. Une étude descriptive des résultats obtenus a été réalisée (moyenne, l'écart-type, pourcentage des taux d'œdème et de réduction de l'œdème).

La significativité des différences observées entre les pourcentages d'œdème et de réduction d'œdème des souris témoins et traitées a été vérifiée en utilisant une analyse de variance ANOVA pour les petits échantillons et le test de Tukey (comparaison multiple) non paramétrique pour déceler les regroupements possibles et l'étude des interactions.

II.3.2. Evaluation de l'activité cicatrisante

L'évaluation de l'efficacité cicatrisante de trois crèmes préparées respectivement à partir des extraits acétoniques de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link.*, ainsi que de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei De Noé* a été réalisée sur des plaies expérimentales provoquées chez le rat.

II.3.2.1. Principe

Le test d'évaluation de l'activité cicatrisante repose sur une étude planimétrique qui permet une évaluation quantitative directe par le calcul de la surface de la plaie et de son évolution dans le temps.

II.3.2.2. Matériels et méthodes

II.3.2.2.1. Animaux

L'étude a porté sur 12 rats albinos de souche WISTAR de sexe mâle élevés au sein de l'animalerie du CRD-SAIDAL, pesant entre 200 et 220 g. Les rats ont reçu une alimentation à base de granulés (ONAB) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Ils ont été hébergés dans des conditions de température de 20 à 24°C, taux d'humidité de 50% et une photopériode n'excédant pas les 10 h.

II.3.2.2.2. Matériels

Voir *Annexe V*

II.3.2.2.3. Préparation des crèmes à tester

Trois crèmes ont été préparées contenant respectivement les extraits acétoniques de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé.

Chacun de ces trois extraits a été concentré à 100 mg/ml et administré à la dose de 500 mg/kg/rat. La vaseline officinale a été utilisée comme véhicule neutre.

II.3.2.2.4. Protocole expérimental

a. Préparation des lots

L'étude de l'activité cicatrisante de chaque plante a été réalisée sur 12 rats répartis en 2 lots de 6 rats chacun. Un lot de référence traité par du MADECASSOL[®] et un lot expérimental recevant le produit à tester.

b. Préparation des animaux

La veille de l'expérimentation, les rats de chaque lot ont été marqués au niveau de leur queue, pesés et mis à jeun. Le lendemain, les rats ont été anesthésiés par une injection intra-péritonéale de chlorhydrate de kétamine. L'anesthésie a été complétée par une infiltration à la lidocaïne à 2 % du lieu de l'excision. Une fois les rats anesthésiés, la région dorsale a été tondu.

c. Mode opératoire

Deux zones de 10 mm de diamètre espacées de 2 cm l'une de l'autre à l'aide d'un tampon de forme circulaire imbibé d'encre, ont été délimitées dans la région dorsale. Les zones de peau ainsi délimitées ont été ensuite excisées. Par la suite, les empreintes des surfaces obtenues (essai et témoin) ont été prélevées sur du papier transparent à l'aide d'un feutre indélébile, cette phase correspond au jour J0.

Le produit à tester a été appliqué sur la zone essai de chacun des rats composant le lot expérimental. La zone témoin quant à elle n'a reçu aucun traitement. La même procédure a été suivie pour le lot de référence (MADECASSOL[®]). L'application du produit à tester et du produit de référence a été faite quotidiennement pendant 15 jours. Les empreintes ont été prélevées selon le planning suivant: J0, J3, J7, J9, J11 et J15.

Au terme de la période d'expérimentation (15^{ème} jour), des fragments de peau ont été prélevés et conservés dans du formol à 10 % pour faire l'objet d'une étude anatomo-pathologique.

II.3.2.2.5. Lecture des résultats

La lecture des résultats a été faite par mesure des surfaces des plaies à l'aide du logiciel d'architecture AutoCAD sur la base des empreintes prélevées.

III. Résultats

III.1. Résultats de l'étude phytochimique

III. 1.1. Identification des anthocyanes

❖ *Méthode 1*

Après avoir rajouté quelques gouttes d'acide chlorhydrique, les infusés des plantes *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei* De Noé ont pris une coloration rouge avec une moindre intensité pour la seconde. Par contre, aucune modification de couleur n'a été notée pour l'infusé de *Calycotome spinosa* Link.

Ces résultats indiquent la présence d'anthocyanes dans les infusés de *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei* De Noé et leur absence dans celui de *Calycotome spinosa* Link 5 (**Figure 6**).

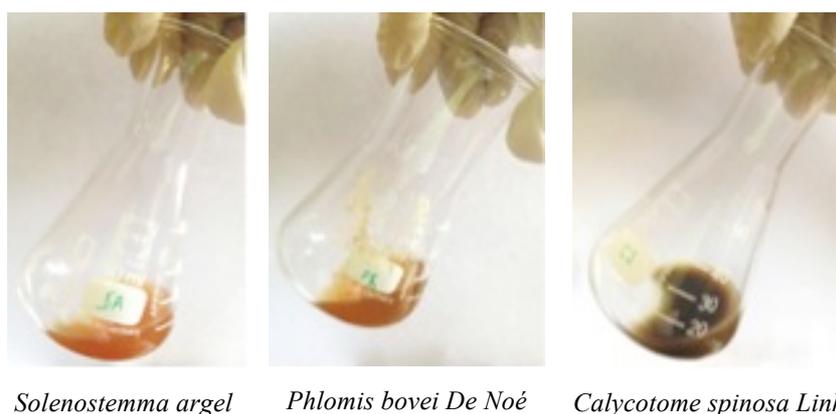


Figure 6: Résultats de la mise en évidence des anthocyanes dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé.

❖ *Méthode 2*

L'addition de quelques gouttes d'ammoniaque $\frac{1}{2}$ à 5 ml d'infusé de chacune des trois plantes a révélé une coloration bleue pour *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei* De Noé, cette coloration étant plus intense chez cette dernière. Aucune coloration n'est apparue pour la plante *Calycotome spinosa* Link. Ces résultats confirment ceux obtenus par la première méthode.

III.1.2. Identification des leucoanthocyanes

Le retrait du bain marie du mélange poudre végétale, propanol et acide chlorhydrique de chacune des trois plantes a révélé la formation d'une coloration rouge d'intensité variable pour les trois plantes. L'intensité la plus élevée a été observée pour *Calycotome spinosa Link* et la plus faible pour *Phlomis bovei De Noé*. Ces résultats signent la présence de leucoanthocyanes chez les trois plantes étudiées (**Figure 7**).

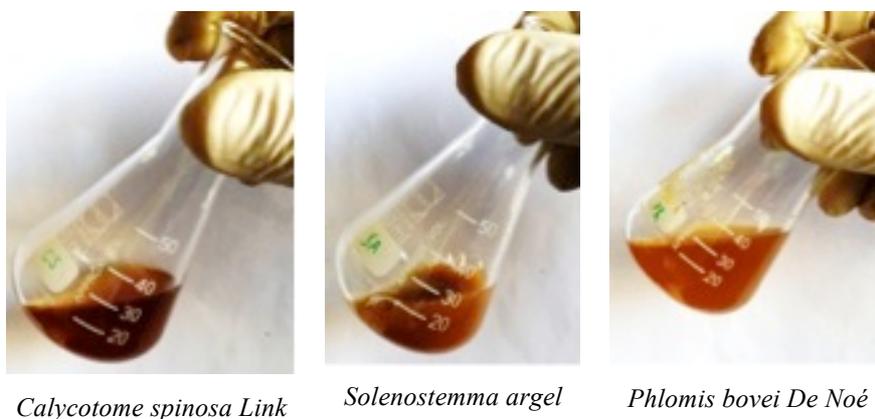


Figure 7: Résultats de la mise en évidence des leucoanthocyanes dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

III.1.3. Identification des Tanins

III.1.3.1. Méthode générale de détection des tanins

Après avoir ajouté quelques gouttes de perchlorure ferrique aux infusés de chacune des trois plantes, une coloration bleu-noire intense s'est développée pour *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* (**Figure 8**).

Cette coloration bleu-noire signe la présence de tanins.

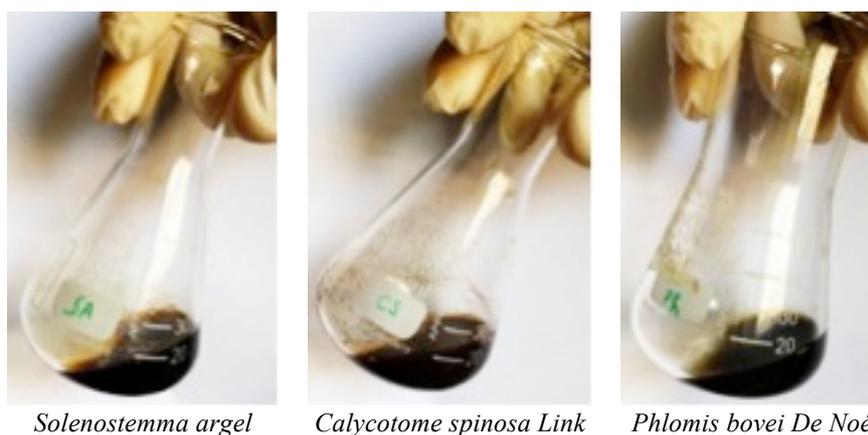


Figure 8: Résultats de la mise en évidence des tanins dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

III.1.3.2. Mise en évidence des tanins catéchétiques

L'addition du réactif de Stiasny aux infusés de chacune des trois plantes a entraîné l'apparition d'une coloration rouge pour *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, indiquant la présence de tanins catéchétiques (**Figure 9**).



Figure 9: Résultats de la mise en évidence des tanins catéchétiques dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

III.1.3.3. Mise en évidence des tanins galliques

L'ajout de quelques grammes d'acétate de sodium et de quelques gouttes de perchlorure ferrique (FeCl_3) aux infusés de chacune des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, a entraîné l'apparition d'une coloration bleue foncée indiquant la présence de tanins galliques.

III.1.4. Identification des quinones libres

La réaction de mise en évidence des quinones libres dans les poudres végétales des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, n'a pas produit de coloration rouge, signant l'absence de quinones libres.

III.1.5. Identification des flavonoïdes

La réaction de mise en évidence rapide de polyphénols de type flavonoïde présents dans les infusés des trois plantes étudiées, a produit une coloration orange caractéristique des Flavones pour *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei De Noé*, tandis qu'une coloration rouge violacée a été obtenue avec *Calycotome spinosa Link*, cette dernière étant caractéristique des Flavanones (**Figure 10**).

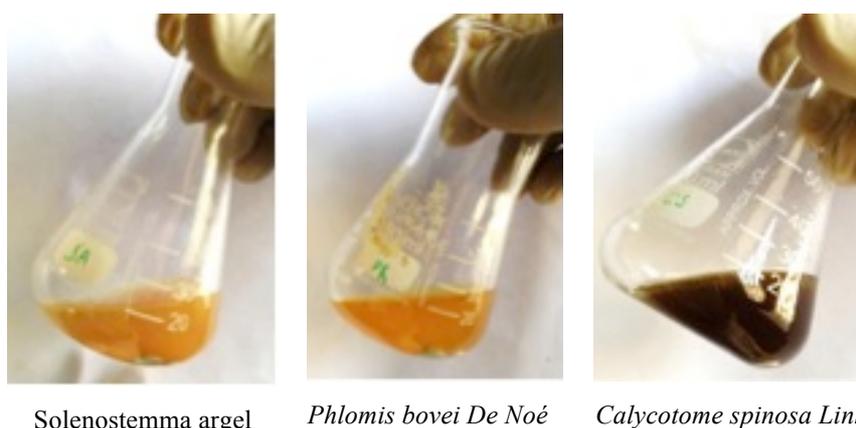


Figure 10: Résultats de la mise en évidence des flavonoïdes dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

III.1.6. Identification des saponosides

❖ Méthode 1

Le **Tableau 6** présente les hauteurs de mousse (cm) obtenues pour les différentes dilutions réalisées sur les décoctés de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

Tableau 6: Hauteurs de mousse (cm) obtenues pour les dilutions des décoctés de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé.

Tubes N°	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11
Décocté dilué (ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0
Eau (ml)	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	10
Niveau de mousse <i>Solenostemma argel</i>	0,9	1	1,1	1,5	1,8	2	2,7	3	3,3	3,6	0
Niveau de mousse <i>Calycotome spinosa</i>	0	0	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0
Niveau de mousse <i>Phlomis bovei</i>	0	0,2	0,2	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	0

Aucune hauteur de mousse de l'ordre de 1 cm n'a été observée pour les dilutions des décoctés de *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé, d'où l'impossibilité de calculer l'indice de mousse de ces deux plantes. Contrairement à la dilution du décocté de *Solenostemma argel* où une hauteur de mousse de 1 cm a été observée au niveau du deuxième tube, l'indice de mousse était donc égal à 500.



Figure 11: Hauteurs de mousse obtenues pour les dilutions de *Solenostemma argel*.

❖ *Méthode 2*

La seconde méthode de mise en évidence des saponosides par l'ajout de quelques gouttes d'une solution d'acétate de plomb aux infusés de chacune des trois plantes a entraîné la formation d'un précipité blanc d'une intensité élevée pour *Solenostemma argel* et de moindre intensité pour *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé (**Figure 12**).

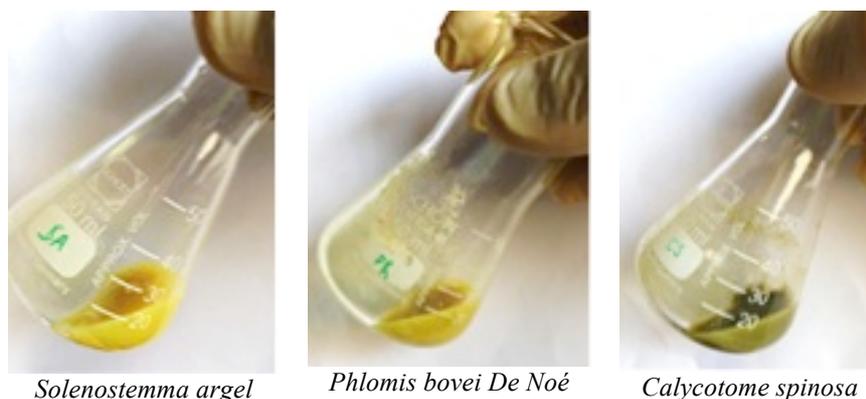


Figure 12: Résultats de la mise en évidence des saponosides dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé.

III.1.7. Identification des alcaloïdes

L'ajout de quelques gouttes du réactif de Dragendorff aux solutions chlorhydriques de chacune des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé a entraîné la formation d'un précipité rouge orangé indiquant la présence d'alcaloïdes (**Figure 13**).



Figure 13: Résultats de la mise en évidence des alcaloïdes dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé.

III.1.8. Identification des coumarines

L'ajout de quelques gouttes de la solution alcoolique de KOH et de quelques gouttes d'HCl aux filtrats alcooliques des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* a entraîné l'apparition d'un trouble indiquant la présence de coumarines.

III.1.9. Identification des sénosides

La réaction de mise en évidence des sénosides a révélé, après chauffage des solutions obtenues au bain marie, l'absence de coloration rouge violette pour les trois plantes étudiées.

III.1.10. Identification des glucosides

L'ajout de quelques gouttes d'acide sulfurique aux poudres végétales de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, a entraîné l'apparition d'une coloration rouge brique signant la présence de glucosides (**Figure 14**).

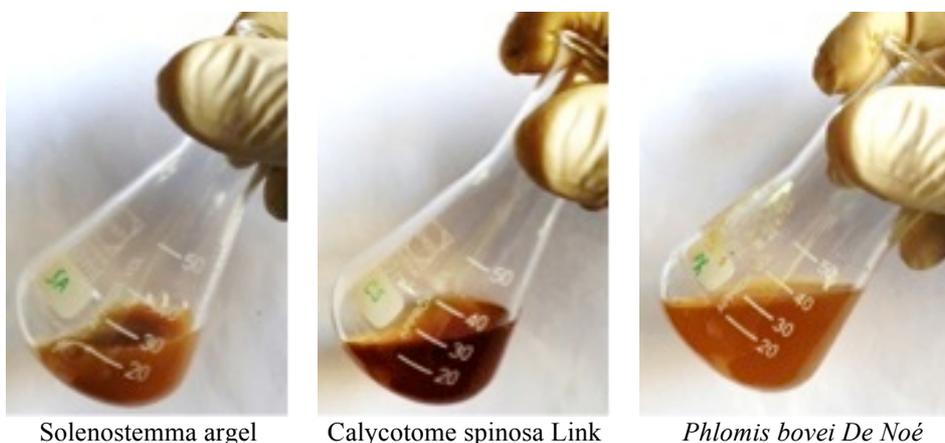


Figure 14: Résultats de la mise en évidence des glucosides dans *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

III.2. Résultats de l'étude toxicologique

III.2.1. Résultats de l'étude de la toxicité aiguë

Les résultats de l'étude toxicité aiguë des extraits acétoniques de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link* ainsi que de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé sont présentés ci-après.

III.2.1.1. *Solenostemma argel*

Après l'administration de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* par voie orale aux souris, une augmentation régulière des signes d'intoxication et de mortalité en fonction de la dose administrée a été constatée. Les symptômes observés sont résumés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7: Effets d'une dose unique de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*

Doses (mg/kg)	Mortalité	Symptômes de toxicité
1000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
2000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
3000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
4000	4/10	Redressement des poils, somnolence, perte d'appétit.
5000	4/10	Redressement des poils, somnolence, perte d'appétit.
6000	10/10	Redressement des poils, somnolence, léthargie, perte d'appétit, faiblesse, respiration laborieuse, accélération du rythme cardiaque, tremblement du corps, perte d'équilibre, convulsion, coma, mort dans l'heure suivant l'administration.

❖ *Impact pondéral*

Le **Tableau 8** présente les moyennes \pm les écart-types des poids des souris enregistrés quotidiennement pour les différentes doses testées durant une période de 15 jours lors du test de toxicité aigüe de *Solenostemma argel*.

Tableau 8: Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigüe de *Solenostemma argel*.

Doses	Nombre d'échantillons	Moyennes \pm Ecart type
1000 mg	15	27,867 \pm 2,153
2000 mg	15	27,229 \pm 2,471
3000 mg	15	25,998 \pm 2,482
4000 mg	15	17,999 \pm 3,548
5000 mg	15	20,831 \pm 2,656
6000 mg	1	28,710 \pm 0,000
Témoin	15	25,234 \pm 2,135

Durant le test de toxicité aigüe de *Solenostemma argel*, le poids moyen varie de 17,999 \pm 3,548 à 28,710 \pm 00, enregistré chez les souris traitées respectivement par les doses de 4 et 6 g/kg (**Tableau 8**).

L'analyse de variance à un seul facteur (dose) a permis de mettre en évidence une différence très significative ($p < 0,01$) quant à la variation des poids moyens des souris témoin et celles traitées par l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* à différentes doses.

❖ *DL50*

Afin de déterminer la DL50 de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*, les logarithmes décimaux des différentes doses testées ont été calculés et les taux de mortalité enregistrés ont été convertis en probit en utilisant la table de Finney (**Annexe I**).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9: Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de *Solenostemma argel*.

Dose testées	Nombre d'animaux par lot	Mortalité (nombre)	Mortalité (%)	Log décimal de la dose	Probits
1000 mg/kg	10	0	0	3,000	0
2000 mg/ kg	10	0	0	3,301	0
3000 mg/ kg	10	0	0	3,477	0
4000 mg/ kg	10	4	40	3,602	4,75
5000 mg/ kg	10	4	40	3,699	4,75
6000 mg/ kg	10	10	100	3,778	8,09

A partir de l'équation présentée dans le chapitre matériels et méthodes, la dose létale 50 (DL₅₀) a été déterminée pour l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* à 4,8 g/kg.

III.2.1.2. *Calycotome spinosa* Link

Après l'administration de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa* Link par voie orale aux souris, une augmentation régulière des symptômes de toxicité et de mortalité en fonction des doses administrées a été constatée. Les symptômes observés sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 10: Effets d'une dose unique de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa* Link

Doses (mg/kg)	Mortalité	Symptômes de toxicité
500	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et comportemental.
1000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et comportemental.
2000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et comportemental.
3000	1/10	Somnolence.
4000	5/10	Redressement des poils, somnolence.
5000	8/10	Redressement des poils, somnolence, léthargie, perte d'appétit, faiblesse, respiration laborieuse, accélération du rythme cardiaque, tremblement du corps, convulsion, coma et mort.

❖ *Impact pondéral*

Le **Tableau 11** présente les moyennes \pm les écart-types des poids des souris, enregistrés quotidiennement pour les différentes doses testées durant une période de 15 jours lors du test de toxicité aiguë de *Calycotome spinosa* Link.

Tableau 11: Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aiguë de *Calycotome spinosa* Link.

Doses	Nombre d'échantillons	Moyennes \pm Ecart-types
500 mg	15	33,013 \pm 3,108
1000 mg	15	27,458 \pm 2,809
2000 mg	15	31,632 \pm 2,476
3000 mg	15	27,237 \pm 0,709
4000 mg	15	30,548 \pm 1,161
5000 mg	2	22,428 \pm 3,324
Témoin	15	25,234 \pm 2,135

Durant le test de toxicité aigüe de *Calycotome spinosa Link*, le plus faible poids moyen enregistré a été de $22,428 \pm 3,324$ g chez les souris traitées à la dose de 5 g/kg, tandis que le plus élevé enregistré a été de $33,013 \pm 3,108$ g chez les souris ayant reçu la dose de 500 mg/kg (**Tableau 11**).

L'analyse de variance à un seul facteur a permis de déceler une différence très significative ($p < 0,01$) quant à la variation des poids moyens des souris témoin et celles traitées par l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa link* à différentes doses.

❖ DL50

Les résultats obtenus présentés dans le tableau ci-dessous ont permis d'arrêter la DL50 à 3,9 g/kg pour l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link*.

Tableau 12: Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de *Calycotome spinosa Link*.

Dose testées	Nombre d'animaux par lot	Mortalité (nombre)	Mortalité (%)	Log décimal de la dose	Probits
500 mg/kg	10	0	0	2,699	0
1000 mg/kg	10	0	0	3,000	0
2000 mg/kg	10	0	0	3,301	0
3000 mg/kg	10	1	10	3,447	3,72
4000 mg/kg	10	5	50	3,602	5
5000 mg/kg	10	8	80	3,699	8,09

III.2.1.3. *Phlomis bovei De Noé*

Après l'administration de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei De Noé* par voie orale aux souris mises à l'essai, une augmentation régulière des signes d'intoxications et de mortalité en liaison avec les doses administrées a été constatée. Les symptômes observés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13: Effets d'une dose unique de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* de Noé

Doses (mg/kg)	Mortalité	Symptômes de toxicité
500	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
1000	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
1500	0/10	Absence de modifications relatives à l'aspect général et de comportement.
2000	7/10	Redressement des poils, somnolence, perte d'appétit, paralysie du train postérieur, faiblesse, léthargie, dyspnée, convulsion, coma et mort.
2500	7/10	Redressement des poils, somnolence, perte d'appétit, paralysie du train postérieur, faiblesse, léthargie, dyspnée, convulsion, coma et mort.
3000	8/10	Redressement des poils, somnolence, léthargie, perte d'appétit, faiblesse, respiration laborieuse, accélération du rythme cardiaque, tremblement du corps, perte d'équilibre, convulsion, coma, mort.

❖ Impact pondéral

Le **Tableau 14** présente les moyennes \pm les écart-types des poids des souris enregistrés quotidiennement pour les différentes doses testées durant une période de 15 jours lors du test de toxicité aiguë de *Phlomis bovei* De Noé.

Tableau 14: Poids moyens des souris en fonction des doses testées lors du test de toxicité aiguë de *Phlomis bovei* De Noé.

Doses	Nombre d'échantillons	Moyenne \pm Ecart-type
500 mg	15	25,584 \pm 3,639
1000 mg	15	27,806 \pm 2,627
1500 mg	15	26,695 \pm 1,636
2000 mg	15	30,400 \pm 1,208
2500 mg	15	26,960 \pm 2,188
3000 mg	15	25,209 \pm 4,854
Témoin	15	25,234 \pm 2,135

Au cours du test de toxicité aigue de *Phlomis bovei* De Noé, le poids moyen minimal enregistré a été de $25,209 \pm 4,854$ g, observé chez les souris traitées à la dose de 3 g/kg, alors que le poids maximal enregistré est de $30,400 \pm 1,208$ g, constaté chez les souris traitées à la dose de 2 g/kg (**Tableau 14**).

L'analyse de variance à un seul facteur a mis en évidence une différence très significative ($p < 0,01$) quant à la variation des poids moyens des souris témoin et celles traitées par l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé à différentes doses.

❖ DL50

Les résultats obtenus présentés dans le tableau ci-dessous ont permis d'arrêter la DL50 à 2,6 g/kg pour l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé.

Tableau 15: Récapitulatif des taux de mortalité en fonction des doses testées lors du test de toxicité aigue de *Phlomis bovei* De Noé.

Doses	Nombre d'animaux par lot	Mortalité (nombre)	Mortalité (%)	Log décimal de la dose	Probits
500 mg/kg	10	0	0	2,69	0
1000 mg/kg	10	0	0	3,00	0
1500 mg/kg	10	0	0	3,17	0
2000 mg/kg	10	7	70	3,3	5,52
2500 mg/kg	10	7	70	3,39	5,52
3000 mg/kg	10	8	80	3,47	5,84

III.2.2. Résultats de l'étude de toxicité subaiguë

L'appréciation de la toxicité subaiguë des décoctés de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé, après administration réitérée pendant une période de 21 jours à la concentration de 100 mg/ml, s'est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, des paramètres hématologiques et biochimiques ainsi que sur

la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques correspondant. Les résultats obtenus pour chacune des trois plantes ainsi que pour le témoin sont présentés ci-après.

III.2.2.1. Solenostemma argel

Lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de *Solenostemma argel*, aucune mort n'a été signalée pendant l'expérience. Néanmoins sur le plan comportemental, les rats sont restés calmes, avec une augmentation du temps de sommeil et une diminution de la vivacité comparés aux rats témoins.

Par ailleurs, aucune modification de la nature des selles, des urines, ni de changements de l'aspect général des rats (pilosité, peau, état des yeux, des oreilles et de la bouche) n'ont été enregistrés. Les animaux n'ont pas fait d'hématurie, de diarrhée, de mouvements non coordonnés, ou de dyspnée durant la période d'étude.

Les moyennes arithmétiques \pm les écart-types des poids des rats enregistrées quotidiennement pendant 21 jours pour le lot traité par le décocté des parties aériennes de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml sont représentées dans (*Annexe II*).

Les poids moyens des rats recevant le décocté de *Solenostemma argel* varient d'un minimum de $193,40 \pm 4,25$ g à J1, à un maximum de $227,1 \pm 23,28$ à J19 (*Annexe, Figure 15*).

La *Figure 15* représentant les poids moyens enregistrés quotidiennement chez les rats traités par le décocté de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml, durant une période de 21 jours, montre un gain en poids progressif des rats mis à l'essai pendant toute la durée de l'expérience.

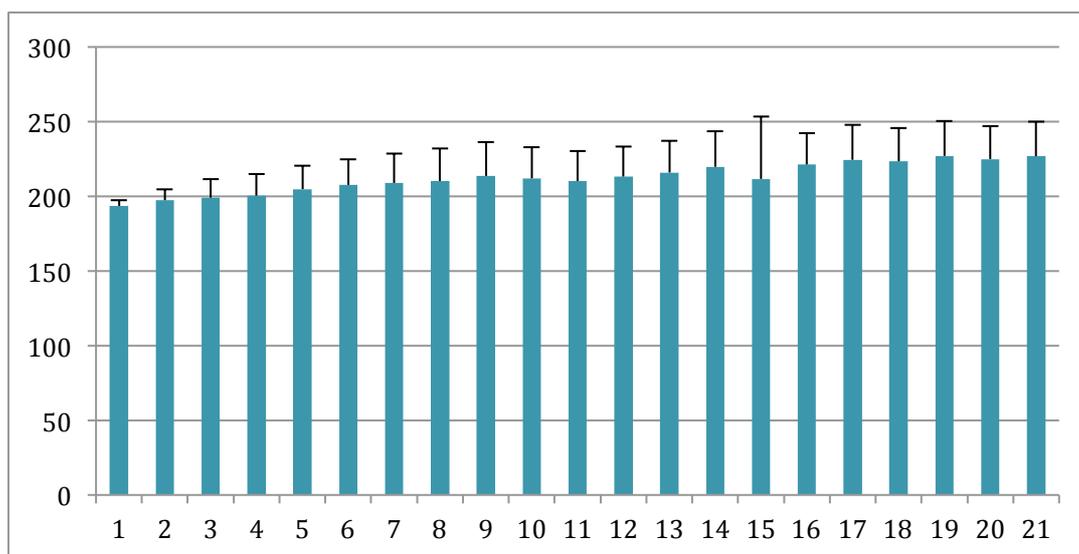


Figure 15: Evolution pondérale moyenne journalière des rats traités quotidiennement par le décocté de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml.

L'analyse de variance à un seul facteur pour la variable poids des rats traités quotidiennement par le décocté des parties aériennes de *Solenostemma argel*, a décelé une différence significative entre les poids en fonction des jours.

Le **Tableau 16** présente les moyennes \pm les écart-types des paramètres hématologiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats traités par le décocté des parties aériennes de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml, ainsi que les résultats de leur comparaison deux à deux par le Wilcoxon rank test. La différence a été considérée statistiquement significative pour un niveau de probabilité p inférieur à 0,05.

Le **Tableau 16** donne également, les normes hématologiques des rats femelles de souche WISTAR âgés entre 19 – 21 semaines (**CRL, 1982**).

Tableau 16: Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Hématologiques	<i>Solenostemma argel</i>			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes D'après CRL, 1982
Globules blancs (10 ³ /µl)	J0	6,33 ± 1,26	NS	4,77 - 12,08
	J21	5,20 ± 2,20		
Erythrocytes (10 ⁶ /µl)	J0	6,64 ± 0,60	NS	6,86 – 8,75
	J21	6,38 ± 0,64		
Hémoglobines (g/dl)	J0	11,80 ± 0,98	NS	14,1 – 17,1
	J21	11,94 ± 0,97		
Hématocrite (%)	J0	38,19 ± 2,76	NS	35 -44
	J21	37,36 ± 3,06		
VGM (fl)	J0	57,57 ± 1,97	NS	49 – 56
	J21	58,71 ± 2,04		
TCMH (pg)	J0	17,75 ± 0,43	S	18 -22
	J21	18,77 ± 0,66		
CCMH (g/dl)	J0	30,85 ± 1,30	S	34 – 42
	J21	31,97 ± 0,53		
Thrombocytes (10 ³ /µl)	J0	744,80 ± 224,32	NS	700 (estimé)
	J21	810,90 ± 204,81		
Lymphocytes (%)	J0	74,78 ± 10,12	NS	67 – 98
	J21	73,5 ± 6,48		

S : Significant *NS* : Non Significant

La comparaison entre les résultats obtenus par le Wilcoxon rank test à J0 et à J21 a montré une différence non significative ($p > 0,05$) pour les paramètres globules blancs, érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, VGM, thrombocytes et lymphocytes. Cet écart est cependant significatif ($p < 0,05$) pour les deux autres paramètres à savoir le TCMH et le CCMH (Tableau 16).

Par ailleurs, les résultats enregistrés ont montré que les paramètres entre J0 et J21 relatifs au VGM et aux thrombocytes sont supérieurs à la normes, ceux relatifs aux érythrocytes, à l'hémoglobine et au CCMH sont inférieurs à la norme alors que ceux des globules blancs, hématocrite, TCMH et lymphocytes restent dans l'intervalle normatif (**Tableau 16**).

Les résultats relatifs aux paramètres biochimiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats traités oralement par l'extrait aqueux des parties aériennes de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml sont représentés dans le **Tableau 17** sous forme de moyennes arithmétiques \pm les écart-types.

Les résultats de la comparaison par le Wilcoxon rank test des paramètres biochimiques obtenus à J0 et à J21 ont montré que l'extrait aqueux des parties aériennes de *Solenostemma argel* n'avait pas d'effet significatif ($p > 0,05$) sur les taux d'urée, de créatinine, de cholestérol, de bilirubine directe, de phosphatase alcaline, de AST, de ALT et de la calcémie. Cet effet a été cependant significatif ($p < 0,05$) sur les variations des taux de glycémie, de triglycérides et de bilirubine totale (**Tableau 17**).

Par ailleurs, les résultats biochimiques enregistrés entre J0 et J21 chez les rats traités par le décocté de *Solenostemma argel* ont révélé une diminution des taux de glycémie, de créatinine, de triglycéride et de phosphatase alcaline néanmoins ces valeurs restent dans l'intervalle normatif. Par contre, une valeur supérieure à la norme a été constatée pour les paramètres relatifs à l'urée, au cholestérol total, à la bilirubine totale ainsi que pour le AST. Les paramètres se rapportant à la calcémie et au ALT, ont conservé quant à eux des valeurs normales (**Tableau 17**).

Tableau 17: Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Biochimiques	<i>Solenostemma argel</i>			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes
Glycémie à jeun (g/l)	J0	1,25 ± 0,38	S	0,85 – 1,32 *
	J21	0,90 ± 0,27		
Urée (g/l)	J0	0,44 ± 0,07	NS	0,17 – 0,26 *
	J21	0,48 ± 0,06		
Créatinine (mg/l)	J0	6,9 ± 1,10	NS	6 – 13 **
	J21	6,6 ± 0,70		
Cholestérol total (g/l)	J0	0,67 ± 0,21	NS	0,23 – 0,42 **
	J21	0,64 ± 0,47		
Triglycéride (g/l)	J0	0,59 ± 0,20	S	0,3 – 0,71 **
	J21	0,30 ± 0,08		
Bilirubine totale (mg/l)	J0	3,40 ± 2,43	S	3,8 – 5,7 **
	J21	7,37 ± 1,62		
Bilirubine directe (mg/l)	J0	0,82 ± 0,26	NS	1 – 2,7 **
	J21	0,73 ± 0,42		
Phosphatase Alcaline (U/l)	J0	218 ± 69,76	NS	39 – 177 *
	J21	173,7 ± 41,93		
AST (U/l)	J0	76,2 ± 15,75	NS	40 – 92 *
	J21	109,7 ± 77,63		
ALT (U/l)	J0	41,7 ± 15,48	NS	17 – 50 *
	J21	44,7 ± 15,24		
Calcémie (g/l)	J0	104 ± 14,84	NS	76 – 126 **
	J21	104 ± 5,50		

* : Normes CRL, 1982

** : Normes CRD Saidal

S : Significantive

NS : Non Significantive

III.2.2.2. *Calycotome spinosa Link*

Au terme de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link*, aucune mort n'a été signalée. Les rats sont restés calmes, avec une augmentation du temps de sommeil et une diminution de la vivacité et de l'appétit comparativement aux témoins.

Par ailleurs, aucune modification de la nature des selles, des urines, ni de changements de l'aspect général des rats (pilosité, peau, état des yeux, des oreilles et de la bouche) n'ont été enregistrés. Les animaux n'ont pas fait d'hématurie, de diarrhée, de mouvements non coordonnés, ou de dyspnée durant la période d'étude.

Les moyennes arithmétiques \pm les écart-types des poids des rats enregistrées quotidiennement pendant 21 jours pour le lot traité par le décocté de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml sont représentés dans (*Annexe II*).

Les poids moyens des rats recevant le décocté de *Calycotome spinosa Link* varient d'un minimum de $225,20 \pm 15,70$ g observé le huitième jour à un maximum de $243,9 \pm 8,37$ g observé le vingt-et-unième jour (*Annexe II, Figure 16*).

Les poids moyens enregistrés quotidiennement chez les rats traités par le décocté de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml, durant une période de 21 jours, ont été représentés dans la *Figure 16*. Cette dernière montre une variation du poids moyen pendant toute la période d'expérimentation (*Figure 16*).

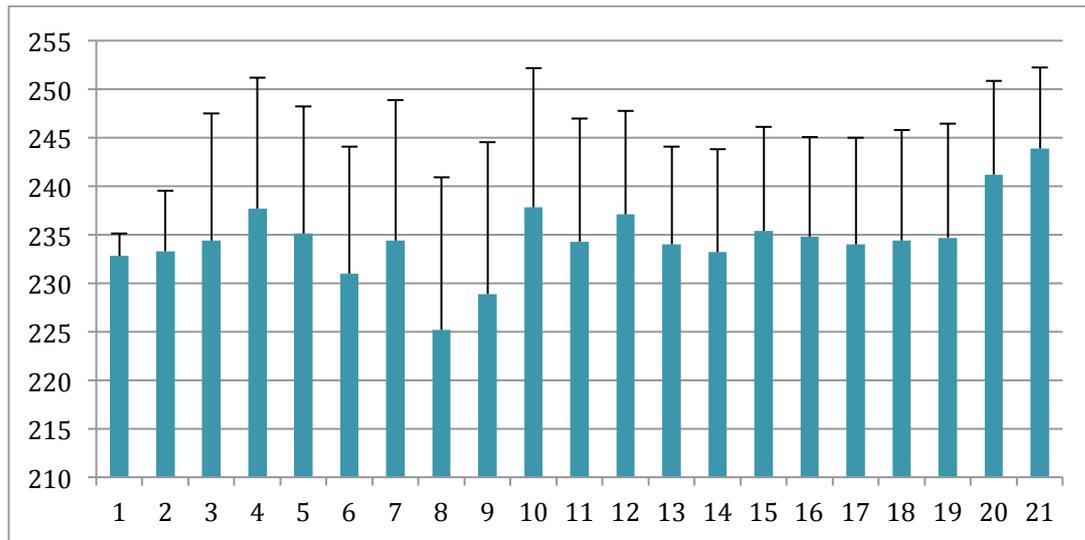


Figure 16: Evolution pondérale moyenne des rats traités quotidiennement par le décocté de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml.

L'analyse de variance à un seul facteur pour la variable poids des rats traités quotidiennement par le décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link*, a révélé l'absence de différence significative ($p > 0,05$) entre les poids en fonction des jours.

Le **Tableau 18** présente les moyennes \pm les écart-types des paramètres hématologiques enregistrés à J0 et à J21, chez les rats traités par le décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml, ainsi que les résultats de leur comparaison deux à deux par le Wilcoxon rank test. La différence a été considérée statistiquement significative pour un niveau de probabilité p inférieur à 0,05.

Tableau 18: Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21, lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Hématologiques	<i>Calycotome spinosa Link</i>			Normes D'après CRL, 1982
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Comparaison	
Globules blancs (10 ³ /μl)	J0	5,34 ± 1,54	NS	4,77 - 12,08
	J21	6,57 ± 1,74		
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	J0	6,90 ± 0,50	S	6,86 – 8,75
	J21	6,29 ± 0,23		
Hémoglobines (g/dl)	J0	11,76 ± 0,99	NS	14,1 – 17,1
	J21	11,79 ± 0,53		
Hématocrite (%)	J0	39,24 ± 3,22	NS	35 -44
	J21	38,88 ± 1,96		
VGM (fl)	J0	56,80 ± 0,85	S	49 – 56
	J21	61,81 ± 1,45		
TCMH (pg)	J0	17,01 ± 0,37	S	18 -22
	J21	18,76 ± 0,50		
CCMH (g/dL)	J0	29,96 ± 0,39	S	34 – 42
	J21	30,36 ± 0,53		
Thrombocytes (10 ³ /μl)	J0	918,6 ± 127,76	NS	700 (estimé)
	J21	903,3 ± 101,50		
Lymphocytes (%)	J0	66,73 ± 7,36	NS	67 – 98
	J21	73,94 ± 8,85		

S : Significant *NS* : Non Significant

La comparaison entre les résultats obtenus pour chacun des rats ayant reçu le décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* par le Wilcoxon rank test à J0 et à J21 a montré un écart non significatif ($p > 0,05$) pour les paramètres globules blancs, hémoglobine, hématocrite, thrombocytes et lymphocytes. Cette différence est cependant significative ($p < 0,05$) pour ce qui est des taux d'érythrocytes, de VGM, de TCMH et du CCMH (Tableau 18).

D'autre part, les moyennes enregistrées chez les rats traités oralement par l'extrait aqueux de *Calycotome spinosa Link* ont montré que les paramètres entre J0 et J21 relatifs au VGM et aux thrombocytes sont supérieurs à la norme, ceux relatifs aux érythrocytes, à l'hémoglobine et au CCMH sont inférieurs à la norme alors que ceux des globules blancs, hématocrite, TCMH et lymphocytes restent dans l'intervalle normatif (**Tableau 18**).

Les valeurs relatives aux paramètres biochimiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats traités oralement par l'extrait aqueux des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml sont représentées dans le **Tableau 19** sous forme de moyennes arithmétiques \pm les écart-types.

La comparaison par le Wilcoxon rank test entre les valeurs des paramètres biochimiques obtenus à J0 et J21 est également présentée dans le **Tableau 19**. Les normes biochimiques utilisées sont celles des rats femelles de souche WISTAR âgés entre 19 – 21 semaines (**CRL, 1982 ; Normes CRD SAIDAL, 2004**).

Les résultats de la comparaison par le Wilcoxon rank test des paramètres biochimiques obtenus à J0 et à J21 ont montré que l'extrait aqueux des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* a été sans effet significatif ($p > 0,05$) sur les taux d'urée, de créatinine, de bilirubine totale, de bilirubine directe, de phosphatase alcaline, de AST, de ALT et de la calcémie. Cet effet a été cependant significatif ($p < 0,05$) pour ce qui est des taux de glycémie, de triglycérides et de cholestérol total (**Tableau 19**).

Par ailleurs, les valeurs des paramètres biochimiques enregistrés entre J0 et J21 chez les rats traités par le décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link* ont révélé une diminution des taux de glycémie et de triglycéride néanmoins ces valeurs restent à la limite de l'intervalle normatif. Par contre, une valeur supérieure à la norme a été constatée pour les paramètres relatifs à l'urée, au cholestérol total et à la bilirubine directe. Les paramètres se rapportant à la calcémie, au ALT, au AST, à la phosphatase alcaline, à la créatinine et à la bilirubine totale ont, quant à eux, conservé des valeurs normales (**Tableau 19**).

Tableau 19: Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté de *Calycotome spinosa Link* à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Biochimiques	<i>Calycotome spinosa Link</i>			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes
<i>Glycémie à jeun (g/l)</i>	J0	1,31 ± 0,14	S	0,85 – 1,32 *
	J21	0,82 ± 0,18		
<i>Urée (g/l)</i>	J0	0,51 ± 0,1	NS	0,17 – 0,26 *
	J21	0,45 ± 0,05		
<i>Créatinine (mg/l)</i>	J0	6,4 ± 0,52	NS	6 – 13 **
	J21	6,9 ± 0,57		
<i>Cholestérol total (g/l)</i>	J0	0,47 ± 0,07	S	0,23 – 0,42 **
	J21	0,68 ± 0,10		
<i>Triglycéride (g/l)</i>	J0	0,78 ± 0,22	S	0,3 – 0,71 **
	J21	0,34 ± 0,06		
<i>Bilirubine totale (mg/l)</i>	J0	3,9 ± 1,10	NS	3,8 – 5,7 **
	J21	4,21 ± 1,26		
<i>Bilirubine directe (mg/l)</i>	J0	0,71 ± 0,31	NS	1 – 2,7 **
	J21	0,70 ± 0,25		
<i>Phosphatase Alcaline (U/l)</i>	J0	137,4 ± 46,29	NS	39 – 177 *
	J21	156,6 ± 40,40		
<i>AST (U/l)</i>	J0	79,2 ± 10,40	NS	40 – 92 *
	J21	77,2 ± 19,92		
<i>ALT (U/l)</i>	J0	43,9 ± 7,23	NS	17 – 50 *
	J21	41,9 ± 7,49		
<i>Calcémie (g/l)</i>	J0	88,5 ± 3,68	NS	76 – 126 **
	J21	84,1 ± 5,54		

* : Normes CRL, 1982

** : Normes CRD Saidal

S : Significative

NS : Non Significative

III.2.2.3. *Phlomis bovei* De Noé

A l'issue de l'étude de la toxicité subaiguë du décocté des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé, aucune mort n'a été signalée pendant l'expérience, mais au niveau du comportement général, les rats sont restés calmes, avec une augmentation du temps de sommeil et une diminution de la vivacité et de l'appétit comparativement aux témoins.

Par ailleurs, aucune modification de la nature des selles, des urines, ni de changements de l'aspect général des rats (pilosité, peau, état des yeux, des oreilles et de la bouche) n'ont été enregistrés. Les animaux n'ont pas fait d'hématurie, de diarrhée, de mouvements non coordonnés, ou de dyspnée durant la période d'étude.

Les moyennes arithmétiques \pm les écart-types des poids des rats, enregistrées quotidiennement pendant 21 jours, pour le lot traité par le décocté de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml sont représentées dans (*Annexe II*).

Les poids moyens des rats recevant le décocté de *Phlomis bovei* De Noé varient d'un minimum de $232,20 \pm 46,45$ g observé le cinquième jour à un maximum de $264,8 \pm 38,44$ g observé le dix-huitième jour (*Annexe II, Figure 17*).

Les poids moyens enregistrés quotidiennement chez les rats traités par le décocté de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml durant une période de 21 jours, ont été représentés dans la *Figure 17*.

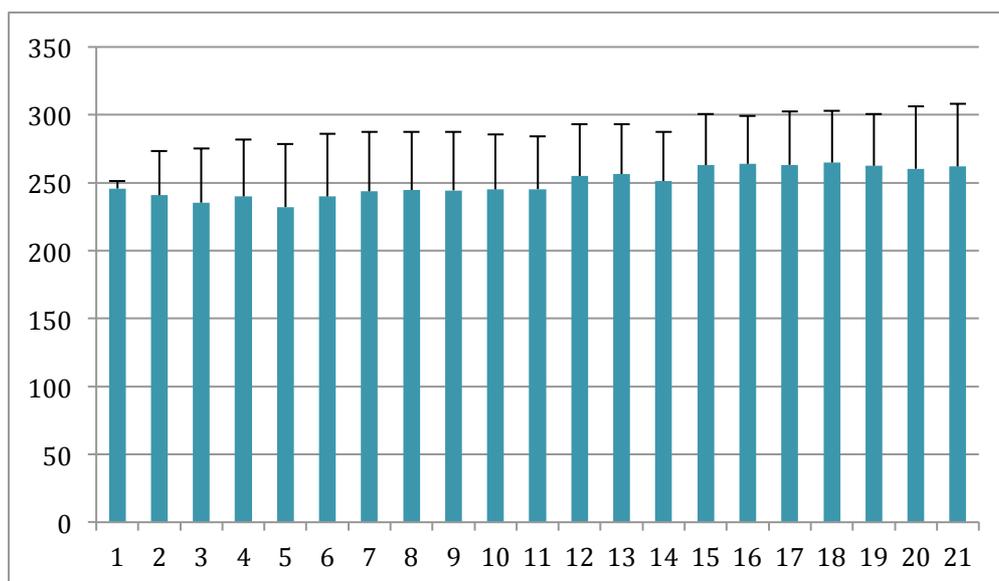


Figure 17: Evolution pondérale moyenne des rats traités par le décocté de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml.

L'analyse de variance à un seul facteur a révélé l'absence de différence significative ($p > 0,05$) quant à la variation des poids moyens des rats traités par le décocté des feuilles de *Phlomis boveis* De Noé.

Le **Tableau 20** présente les moyennes \pm les écart-types des paramètres hématologiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats traités par le décocté des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml, ainsi que les résultats de leur comparaison deux à deux par le Wilcoxon rank test. La différence a été considérée statistiquement significative ($p < 0,05$).

La comparaison entre les résultats de l'hémogramme obtenus pour chacun des rats ayant reçu le décocté des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé par le Wilcoxon rank test à J0 et à J21 a montré un écart non significatif ($p > 0,05$) pour les paramètres globules blancs, hémoglobine, VGM, thrombocytes et lymphocytes. Cette différence est cependant significative ($p < 0,05$) pour ce qui est des taux d'érythrocytes, de hématokrite, de TCMH et de CCMH (**Tableau 20**).

Tableau 20: Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaigüe du décocté de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Hématologiques	<i>Phlomis bovei</i> De Noé			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes D'après CRL, 1982
Globules blancs (10 ³ /μl)	J0	6,46 ± 2,33	NS	4,77 - 12,08
	J21	7,68 ± 3,81		
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	J0	7,15 ± 0,92	S	6,86 – 8,75
	J21	8,08 ± 0,60		
Hémoglobines (g/dl)	J0	11,76 ± 1,56	NS	14,1 – 17,1
	J21	11,94 ± 1,47		
Hématocrite (%)	J0	40,62 ± 4,60	S	35 -44
	J21	44,49 ± 2,50		
VGM (fl)	J0	56,96 ± 2,32	NS	49 – 56
	J21	55,13 ± 2,23		
TCMH (pg)	J0	16,45 ± 0,98	S	18 -22
	J21	14,77 ± 1,47		
CCMH (g/dl)	J0	28,91 ± 1,49	S	34 – 42
	J21	26,76 ± 2,21		
Thrombocytes (10 ³ /μl)	J0	722,50 ± 123,09	NS	700 (estimé)
	J21	882,10 ± 199,12		
Lymphocytes (%)	J0	75,74 ± 13,11	NS	67 – 98
	J21	71,12 ± 11,30		

S : Significant *NS* : Non Significant

D'autre part, les moyennes enregistrées chez les rats traités oralement par l'extrait aqueux de *Phlomis bovei* De Noé ont montré que les paramètres entre J0 et J21 relatifs aux thrombocytes sont supérieurs à la norme, ceux relatifs au TCMH, à l'hémoglobine et au CCMH sont inférieurs à la norme alors que ceux des globules blancs, érythrocytes, hématocrite, VGM et lymphocytes restent dans l'intervalle normatif (**Tableau 20**).

Les valeurs relatives aux paramètres biochimiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats traités oralement par l'extrait aqueux des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml, sont représentées dans le **Tableau 21** sous forme de moyennes arithmétiques \pm les écart-types.

Les résultats de la comparaison par le Wilcoxon rank test des paramètres biochimiques obtenus à J0 et à J21 ont montré que l'extrait aqueux des feuilles de *Phlomis bovi* De Noé a été sans effet significatif ($p > 0,05$) sur les taux d'urée, de créatinine, du cholestérol total, de triglycérides, de bilirubine directe, de phosphatase alcaline et du ALT. Cet effet a été cependant significatif ($p < 0,05$) pour ce qui est des taux de glycémie, de bilirubine totale, du AST et de la calcémie (**Tableau 21**).

Par ailleurs, les valeurs des paramètres biochimiques enregistrés entre J0 et J21 chez les rats traités par le décocté des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé ont révélé une diminution des taux de glycémie, de bilirubine directe et de créatinine en dessous de l'intervalle normatif. Par contre, une valeur supérieure à la norme a été constatée pour les paramètres relatifs à l'urée, au cholestérol total, à la bilirubine totale, à la phosphatase alcaline et au AST. Les paramètres se rapportant à la calcémie, au ALT et aux triglycérides ont, quant à eux, conservé des valeurs normales (**Tableau 21**).

Tableau 21: Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 lors de l'étude de la toxicité subaigüe du décocté de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml.

Paramètres Biochimiques	<i>Phlomis bovei</i> De Noé			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes
Glycémie à jeun (g/l)	J0	1,03 ± 0,35	S	0,85 – 1,32 *
	J21	0,66 ± 0,14		
Urée (g/l)	J0	0,52 ± 0,05	NS	0,17 – 0,26 *
	J21	0,46 ± 0,07		
Créatinine (mg/l)	J0	7,2 ± 1,75	NS	6 – 13 **
	J21	5,7 ± 0,82		
Cholestérol total (g/l)	J0	0,73 ± 0,18	NS	0,23 – 0,42 **
	J21	0,62 ± 0,30		
Triglycéride (g/l)	J0	0,43 ± 0,24	NS	0,3 – 0,71 **
	J21	0,39 ± 0,15		
Bilirubine totale (mg/l)	J0	1,97 ± 1,61	S	3,8 – 5,7 **
	J21	10,57 ± 2,75		
Bilirubine directe (mg/l)	J0	0,72 ± 0,16	NS	1 – 2,7 **
	J21	0,63 ± 0,43		
Phosphatase Alcaline (U/l)	J0	364 ± 144,51	NS	39 – 177 *
	J21	337,1 ± 198,64		
AST (U/l)	J0	84 ± 16,19	S	40 – 92 *
	J21	183,2 ± 139,76		
ALT (U/l)	J0	47 ± 4,66	NS	17 – 50 *
	J21	44,9 ± 14,40		
Calcémie (g/l)	J0	91,7 ± 12,20	S	76 – 126 **
	J21	115,7 ± 8,45		

* : Normes CRL, 1982

** : Normes CRD Saidal

S : Significantive

NS : Non Significantive

III.2.4. Témoin

Au terme de la période d'expérimentation, aucune mort n'a été signalée au sein du lot témoin, de même qu'aucun comportement anormal n'a été noté.

Les moyennes arithmétiques \pm les écart-types des poids des rats enregistrées quotidiennement pendant 21 jours pour le lot témoin recevant de l'eau physiologique à 0,9 % sont représentés dans le (*Annexe II*).

Les poids moyens des rats témoins varient d'un minimum de $247,10 \pm 2,60$ g, observé le premier jour à un maximum de $294,5 \pm 34,10$ g, observé le vingt-et-unième jour (*Annexe II*, *Figure 18*).

Les poids moyens enregistrés quotidiennement chez les rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 % durant une période de 21 jours, ont été représentés dans la *Figure 18*. Cette dernière met en évidence une stabilité pondérale moyenne durant toute la période expérimentale.

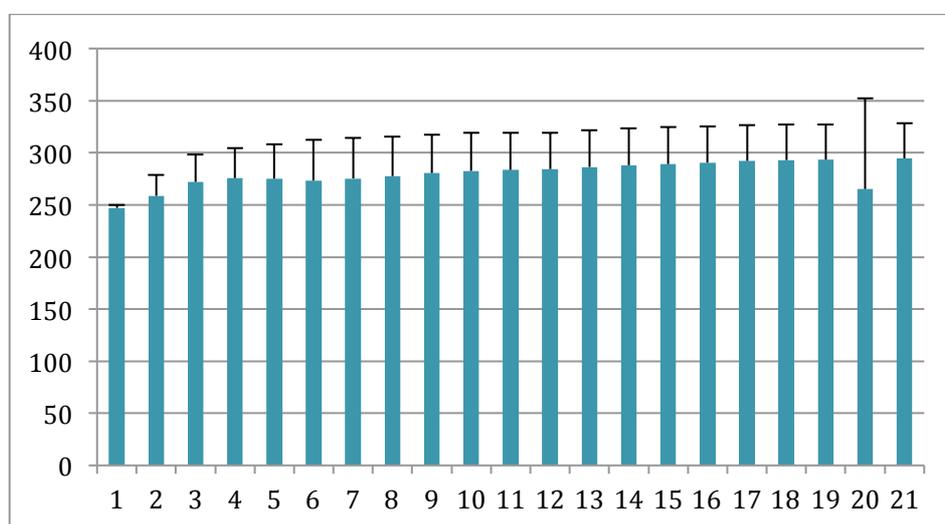


Figure 18: Evolution pondérale moyenne des rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9%.

L'analyse de variance à un seul facteur a révélé l'absence de différence significative ($p > 0,05$) quant à la variation des poids moyens des rats témoins au cours de la période expérimentale.

Le *Tableau 22* présente les moyennes \pm les écart-types des paramètres hématologiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats ayant reçu de l'eau physiologique, ainsi que les résultats de leur comparaison deux à deux par le Wilcoxon rank test. La différence a été considérée statistiquement significative pour un niveau de probabilité p inférieur à 0,05.

Tableau 22: Paramètres hématologiques moyens enregistrés à J0 et à J21 chez les rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 %.

Paramètres Hématologiques	Témoin			
	Jours	Moyenne \pm Ecart type	Différence	Normes D'après CRL, 1982
Globules blancs ($10^3/\mu\text{l}$)	J0	6,89 \pm 1,74	NS	4,77 - 12,08
	J21	7,97 \pm 2,47		
Erythrocytes ($10^6/\mu\text{l}$)	J0	7,04 \pm 1,23	NS	6,86 - 8,75
	J21	6,59 \pm 1,26		
Hémoglobines (g/dl)	J0	11,88 \pm 1,84	S	14,1 - 17,1
	J21	9,99 \pm 2,42		
Hématocrite (%)	J0	40,5 \pm 6,20	S	35 - 44
	J21	37,02 \pm 6,80		
VGM (fl)	J0	57,86 \pm 2,87	S	49 - 56
	J21	56,47 \pm 3,40		
TCMH (pg)	J0	16,97 \pm 0,94	S	18 - 22
	J21	15,21 \pm 2,35		
CCMH (g/dl)	J0	29,32 \pm 0,48	S	34 - 42
	J21	26,85 \pm 3,20		
Thrombocytes ($10^3/\mu\text{l}$)	J0	852,90 \pm 143,82	S	700 (estimé)
	J21	1027,70 \pm 205,98		
Lymphocytes (%)	J0	82,84 \pm 6,44	NS	67 - 98
	J21	82,99 \pm 8,63		

S : Significant NS : Non Significant

La comparaison entre les résultats obtenus par le Wilcoxon rank test à J0 et à J21 a montré une différence non significative ($p > 0,05$) pour les paramètres globules blancs, érythrocytes et lymphocytes. Cet écart est cependant significatif ($p < 0,05$) pour le reste des paramètres (**Tableau 22**).

Par ailleurs, les résultats enregistrés ont montré que les paramètres entre J0 et J21 relatifs aux thrombocytes sont supérieurs à la norme, ceux relatifs aux érythrocytes, à l'hémoglobine, au TCMH et au CCMH sont inférieurs à la norme alors que ceux des globules blancs, hématocrite, VGM et lymphocytes restent dans l'intervalle normatif (**Tableau 22**).

Les résultats relatifs aux paramètres biochimiques enregistrés à J0 et à J21 chez les rats témoins sont représentés dans le **Tableau 23** sous forme de moyennes arithmétiques \pm les écart-types.

Les résultats de la comparaison par le Wilcoxon rank test des paramètres biochimiques obtenus à J0 et à J21 ont révélé l'absence de différence significative ($p > 0,05$) pour les taux de glycémie, de cholestérol, de triglycérides, de bilirubine directe et de phosphatase alcaline. Cette différence a été cependant significative ($p < 0,05$) pour ce qui est des taux d'urée, de créatinine, de bilirubine totale, de AST, de ALT et de calcémie (**Tableau 23**).

Par ailleurs, les résultats biochimiques enregistrés entre J0 et J21 chez les rats témoins ont révélé des taux de glycémie inférieurs à la valeur normale. Par contre, une valeur supérieure à la norme a été constatée pour les paramètres relatifs à l'urée, au cholestérol total, à la phosphatase alcaline, au ALT ainsi que pour le AST. Les paramètres se rapportant à la calcémie, à la créatinine, à la bilirubine directe et aux triglycérides ont, quant à eux, conservé des valeurs normatives. Enfin, une diminution du taux de bilirubine totale a été observée, néanmoins ce taux reste dans l'intervalle normatif (**Tableau 23**).

Tableau 23: Paramètres biochimiques moyens enregistrés à J0 et à J21 chez les rats témoins recevant de l'eau physiologique à 0,9 %.

Paramètres Biochimiques	Témoin			
	Jours	Moyenne ± Ecart type	Différence	Normes
<i>Glycémie à jeun (g/l)</i>	J0	0,74 ± 0,13	NS	0,85 – 1,32 *
	J21	0,81 ± 0,14		
<i>Urée (g/l)</i>	J0	0,51 ± 0,05	S	0,17 – 0,26 *
	J21	0,57 ± 0,05		
<i>Créatinine (mg/l)</i>	J0	6 ± 0,67	S	6 – 13 **
	J21	7,3 ± 0,67		
<i>Cholestérol total (g/l)</i>	J0	0,61 ± 0,06	NS	0,23 – 0,42 **
	J21	0,57 ± 0,06		
<i>Triglycéride (g/l)</i>	J0	0,46 ± 0,17	NS	0,3 – 0,71 **
	J21	0,56 ± 0,18		
<i>Bilirubine totale (mg/l)</i>	J0	7,75 ± 1,6	S	3,8 – 5,7 **
	J21	4,03 ± 1,46		
<i>Bilirubine directe (mg/l)</i>	J0	0,67 ± 0,45	NS	1 – 2,7 **
	J21	1,51 ± 1,15		
<i>Phosphatase Alcaline (U/l)</i>	J0	237 ± 55,4	NS	39 – 177 *
	J21	239 ± 52,5		
<i>AST (U/l)</i>	J0	96,1 ± 12,90	S	40 – 92 *
	J21	155 ± 67,5		
<i>ALT (U/l)</i>	J0	37,6 ± 14,8	S	17 – 50 *
	J21	51,9 ± 12		
<i>Calcémie (g/l)</i>	J0	82,9 ± 8,62	S	76 – 126 **
	J21	116 ± 5,03		

* : Normes CRL, 1982

** : Normes CRD Soidal

S : Significative

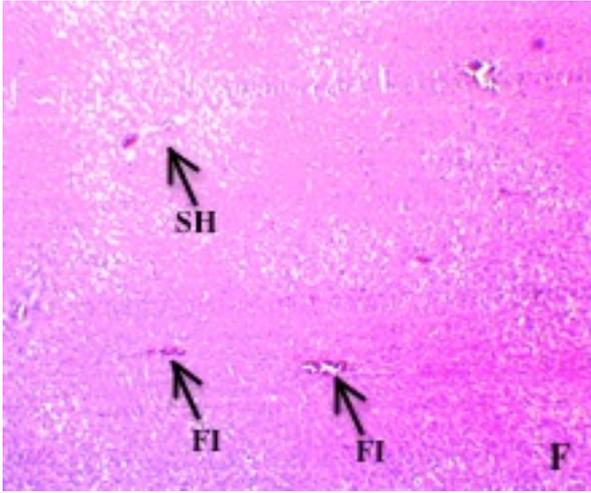
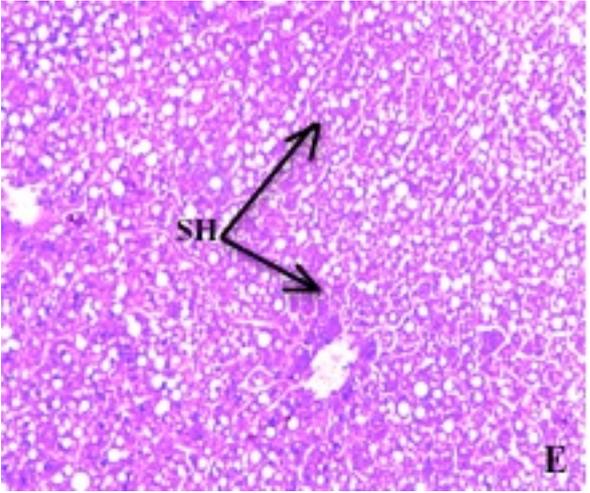
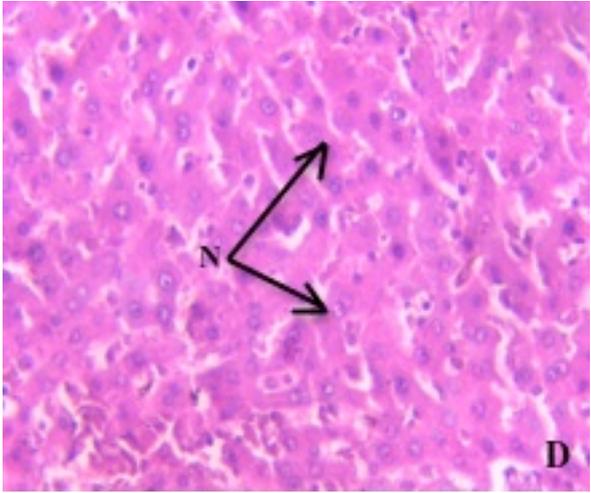
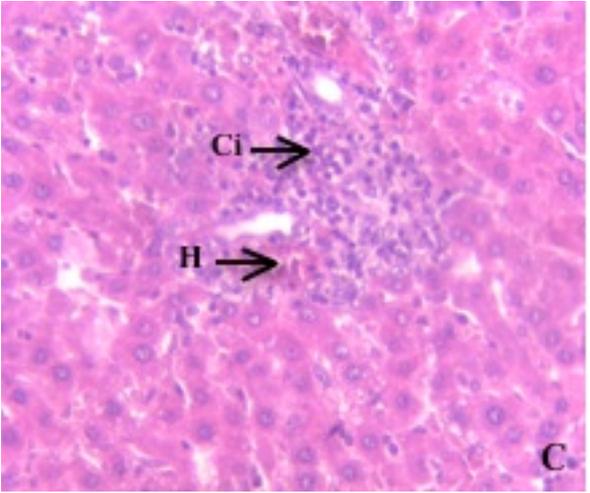
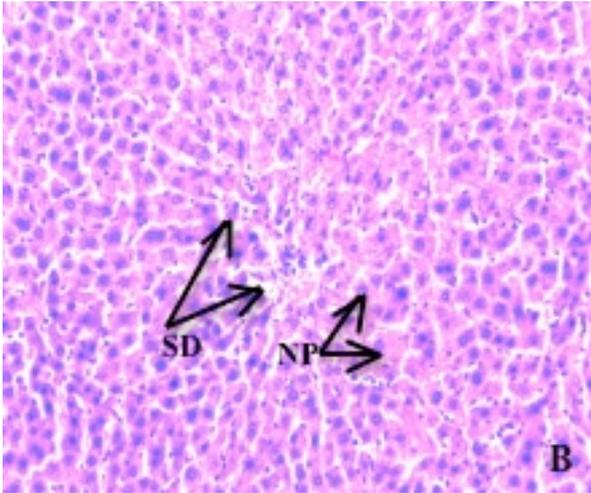
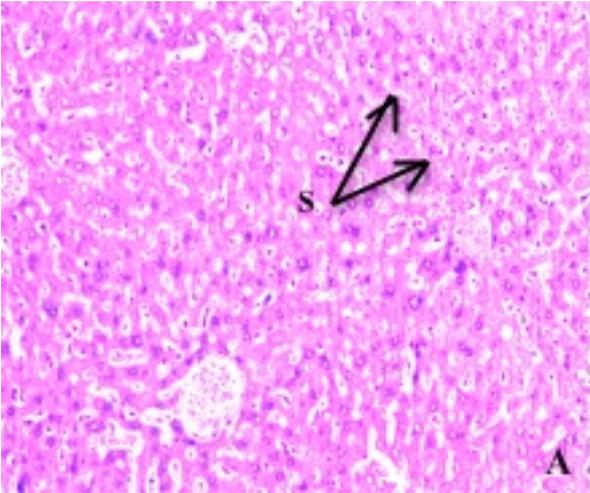
NS : Non Significative

III.2.2.4. Résultats de l'étude anatomopathologique

À la fin des 21 jours d'expérimentation, les rats témoins et ceux traités par les extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé ont été euthanasiés, autopsiés puis examinés et leurs foie, reins et rate ont été prélevés. L'examen nécropsique, a révélé que la couleur, la taille et la forme des différents organes prélevés *in situ* étaient normales.

L'examen histopathologique du foie des rats traités par l'extrait aqueux de *Solenostemma argel* à la concentration de 100 mg/ml pendant 21 jours a décelé des modifications dégénératives; l'architecture du tissu hépatique est partiellement effacée, avec une congestion centro-lobulaire marquée et une nécrose acidophile paucicellulaire dans la majorité des cas. D'autre part la présence de cellules inflammatoires, d'œdème, d'hémorragie et de fibrose a été signalée dans quelques cas (**Figure 19 (B), (C), (D)**).

Les foies des rats traités par l'extrait aqueux de *Calycotome spinosa* Link à la concentration de 100 mg/ml ont présenté une congestion centro-lobulaire marquée, une nécrose acidophile paucicellulaire et un foie interverti dans la majorité des cas. D'autre part la présence de stéatose micro-vacuolaire, des cellules inflammatoires et de fibrose a été signalée dans quelques cas (**Figure 19 (E), (F), (G), (H)**). Enfin, l'examen du foie des rats traités par l'extrait aqueux de *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 a démontré la présence de cellules inflammatoires, une congestion centro-lobulaire et une fibrose marquée avec une nécrose acidophile paucicellulaire dans la majorité des cas. Par ailleurs, la présence de modifications dégénératives et d'une stéatose ainsi que d'un foie interverti est à signaler dans quelques cas (**Figure 19 (I), (J), (K), (L)**).



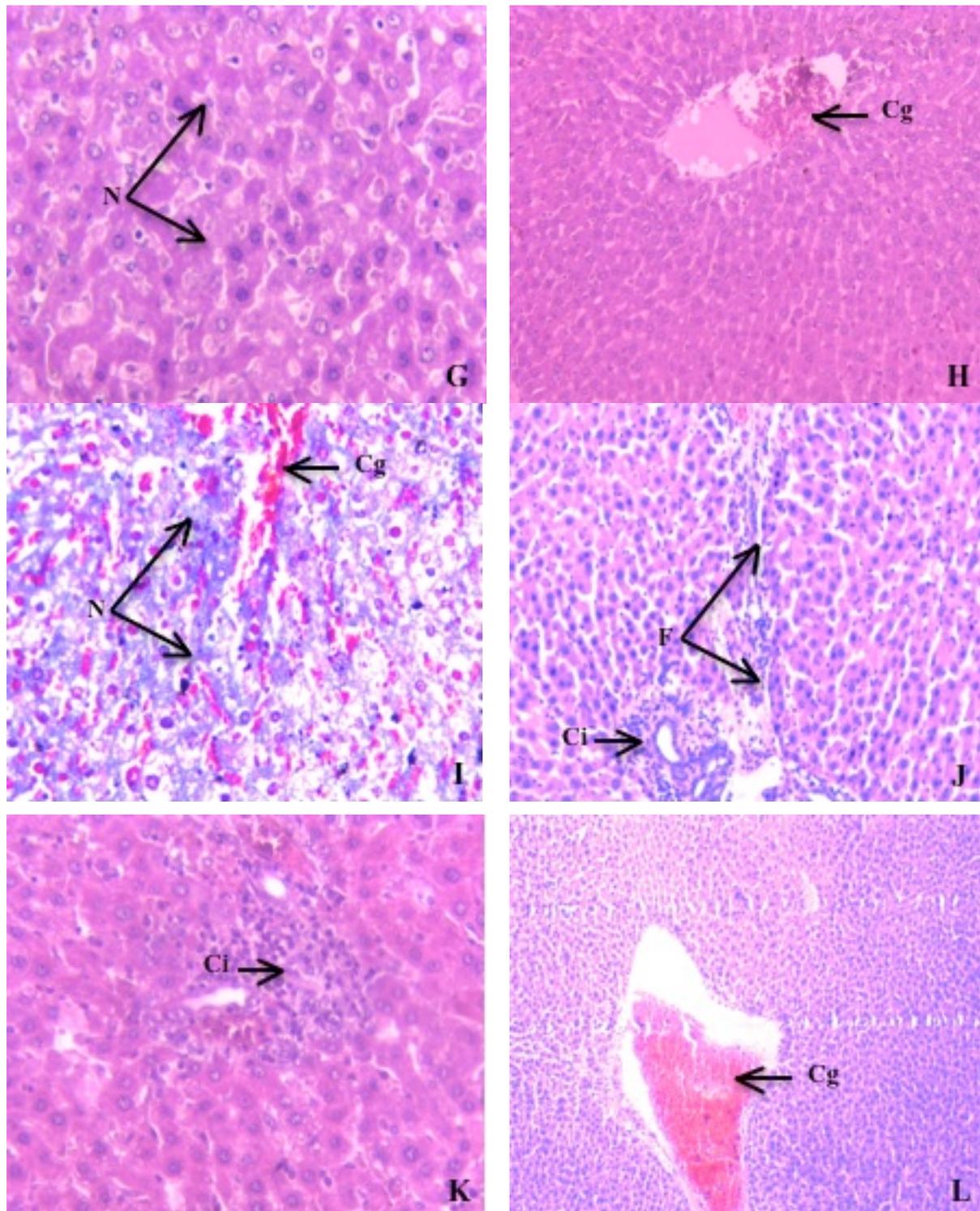


Figure 19: Photomicrographies du foie coloré par l'Hématoxyline/Eosine.

Témoin : (A) Parenchyme hépatique normal x20 ; **Solenostemma argel :** (B) Dégénérescence acidophile du foie x20, (C) Foyer inflammatoire x20, (D) Nécrose acidophile x20 ; **Calycotome spinosa Link :** (E) Stéatose hépatique x10, (F) Foie interverti et dégénérescence adipeuse peri-centrolobulaire x10, (G) Nécrose acidophile x20, (H) Congestion Centrolobulaire x20 ; **Phlomis bovei De Noé :** (I) Nécrose du foie x20, (J) Fibrose du foie x20, (K) Foyer inflammatoire x20, (L) Congestion Centro-lobulaire x10.

Flèches : **(S)** Sinusoïdes **(SD)** Sinusoïdes dilatés, **(NP)** Noyaux pycnotiques, **(F)** Fibrose, **(Ci)** Cellules inflammatoires, **(Cg)** Congestion, **(N)** Nécrose, **(SH)** Stéatose hépatique, **(FI)** Foie interverti, **(H)** Hémorragie.

Les reins des rats traités par l'extrait aqueux de *Solenostemma argel* présentent dans peu de cas une hypercellularité mésangiale, mais dans la plupart des cas les reins ne montrent aucune lésion (**Figure 20 (B)**). Ceux des rats traités par l'extrait aqueux de *Calycotome spinosa* Link démontrent des modifications histopathologiques caractérisées par des nécroses tubulaires et une néphrite interstitielle avec la présence de cellules inflammatoires (**Figure 20 (C)**).

Les modifications histopathologiques observées sur les reins des rats traités par l'extrait aqueux de *Phlomis bovei* De Noé sont caractérisées par une hyperplasie mésangiale dominante, une stase vasculaire en plus d'une fibrose glomérulaire et interstitielle (**Figure 20 (D)**).

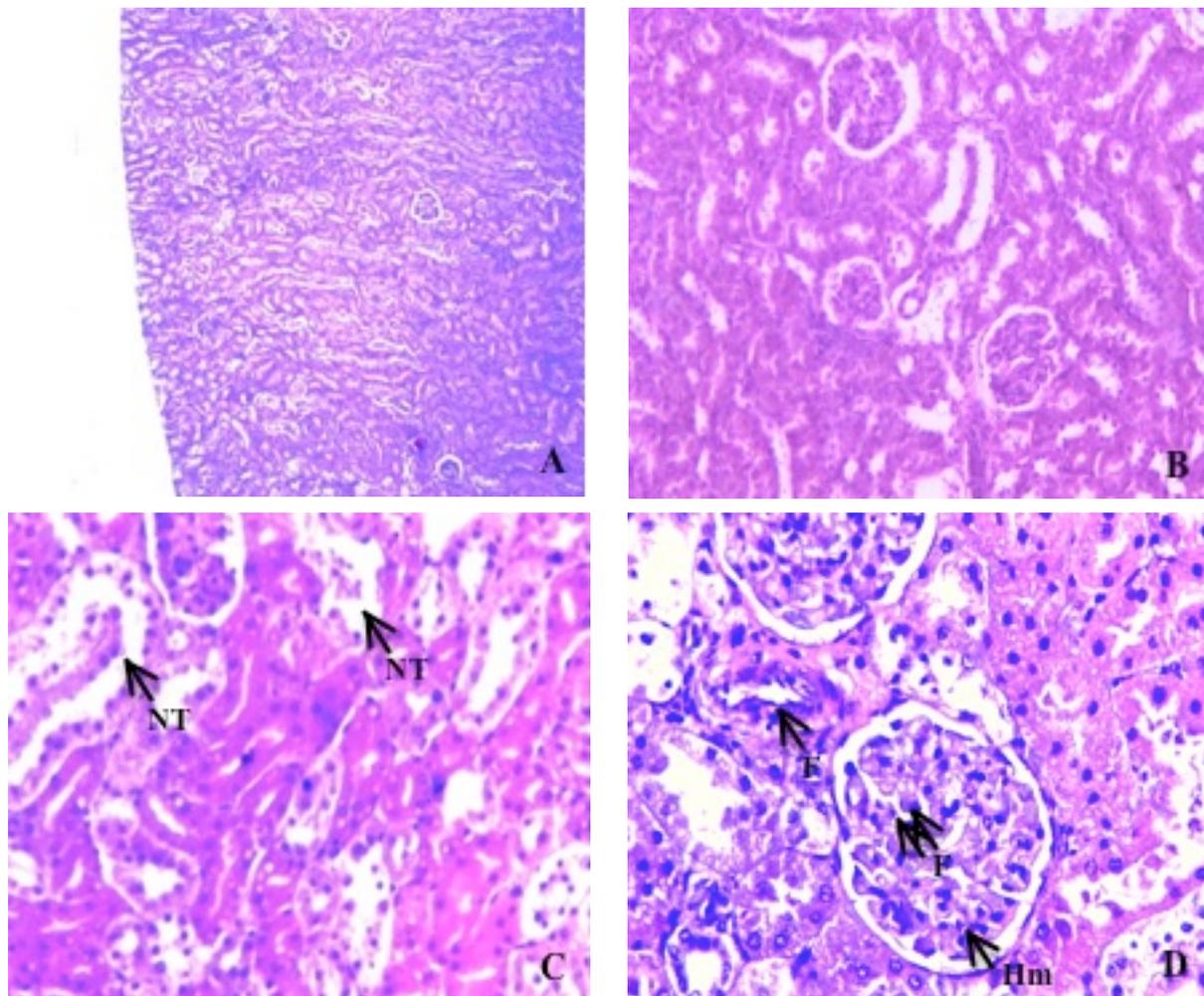


Figure 20: Photomicrographies des reins colorés par l'Hématoxyline/Eosine.

Témoin : (A) Parenchyme rénal normal x10 ; **Solenostemma argel :** (B) Hypercellularité mésangiale x10 ; **Calycotome spinosa Link :** (C) Nécrose tubulaire x40 ; **Phlomis bovei De Noé :** (D) Fibrose glomérulaire avec hyperplasie mésangiale x40.
 Flèches : (F) Fibrose, (NT) Nécrose tubulaire, (Hm) Hyperplasie mésangiale.

L'examen histopatologique de la rate des rats traités respectivement par les extraits aqueux des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*, a révélé une splénomégalie myéloïde avec hyperplasie de la pulpe rouge ainsi qu'une hyperplasie folliculaire avec présence de macrophages (**Figure 21**).

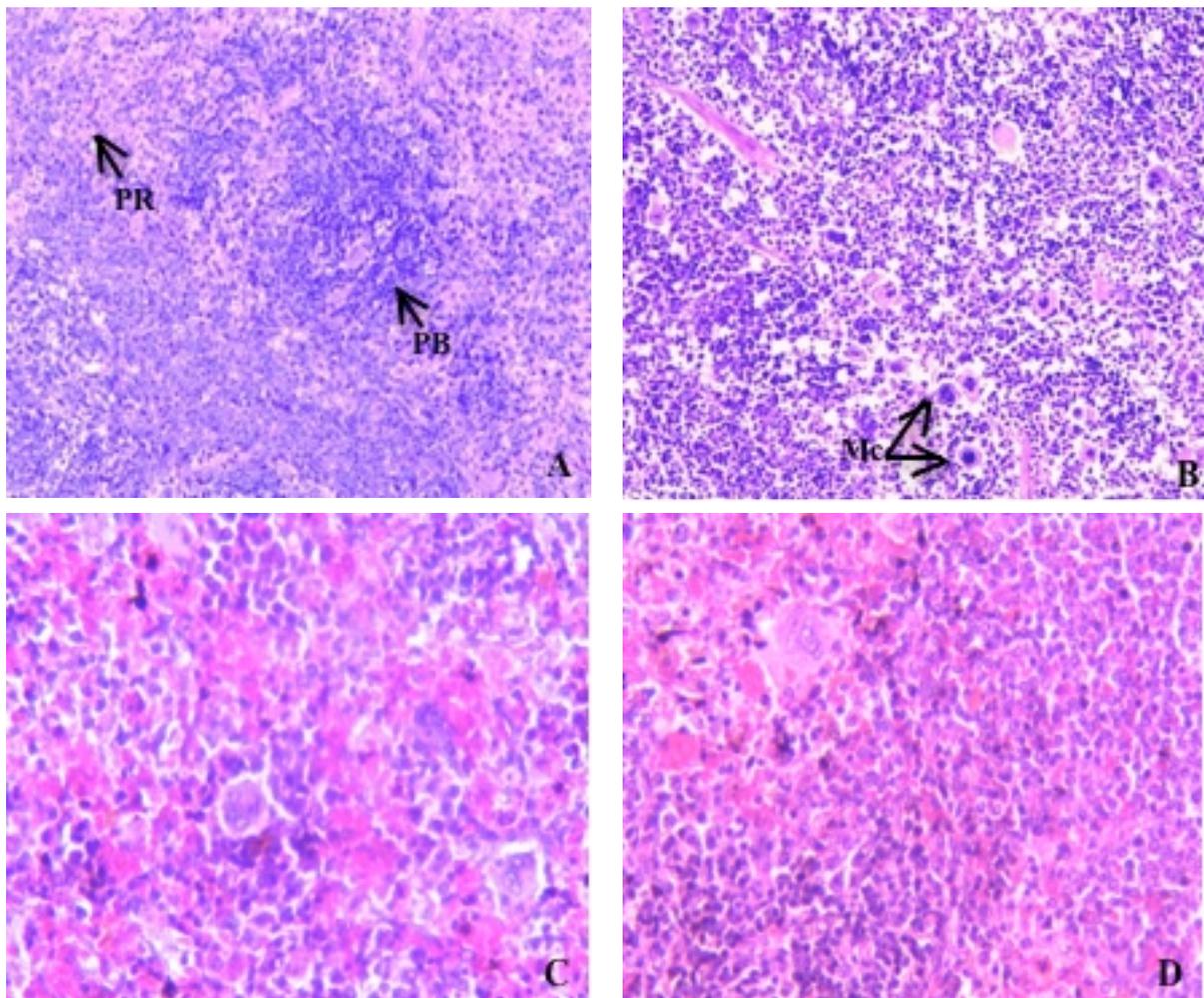


Figure 21: Photomicrographies de la rate colorée par l'Hématoxyline/Eosine.

(A) parenchyme splénique normal x10, **Solenostemma argel :** (B) Splénomégalie myéloïde x10 ; **Calycotome spinosa Link :** (C) Splénomégalie myéloïde x20 ; **Phlomis bovei De Noé :** (D) Splénomégalie myéloïde x20.
 Flèches : (PB) Pulpe blanche, (PR) Pulpe rouge, (Mc) Mégacaryocyte.

III.2.3. Résultats du test de tolérance cutanée

La détermination de l'indice d'irritation primaire cutané (IP) est établie par l'addition des chiffres obtenus pour l'érythème et l'œdème à chaque temps de lecture (24h et 72h après l'application) et pour chacune des zones.

Ce total a été divisé par 24 et la moyenne obtenue représente l'IP. Ceci permet de classer le produit en 04 types de réponses (**Tableau 24**).

Tableau 24: Tableau de détermination de l'indice d'irritation primaire cutanée (IP).

Non irritant	$IP < 0,5$
Légèrement irritant	$0,5 \leq IP < 2$
Irritant	$2 < IP \leq 5$
Très irritant	$5 < IP \leq 8$

III.2.3.1. *Solenostemma argel*

Les résultats du test de tolérance cutanée réalisé par l'application de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml sur les lapins présenté dans le tableau ci-dessous, montrent que l'IP obtenu est égale à 0 pour la concentration de 100 mg/ml et à 0,12 pour la concentration de 250 mg/ml donc $< 0,5$. Par conséquent, cet extrait est considéré comme non irritant à ces deux concentrations (**Tableau 25**).

Tableau 25: Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*, aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.

Extraits	Lapins	Zones	Lecture à 24h	Lecture à 72h	Score	IP
100 mg/ml	1	Scarifiée	Absence d'érythème et d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	0	0
		Saine				
	2	Scarifiée				
		Saine				
	3	Scarifiée				
		Saine				
250 mg/ml	1	Scarifiée	Léger érythème et absence d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	3	0,12
		Saine	Absence d'érythème et d'œdème			
	2	Scarifiée	Léger érythème et absence d'œdème			
		Saine	Absence d'érythème et d'œdème			
	3	Scarifiée	Léger érythème et absence d'œdème			
		Saine	Absence d'érythème et d'œdème			

III.2.3.2. *Calycotome spinosa* Link

Les résultats du test de tolérance cutanée réalisé par l'application de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa* Link aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml sur les lapins présentés dans le tableau ci-dessous, montrent que l'IP obtenu est égale à 0 pour les deux

concentrations testées donc $< 0,5$. Par conséquent, cet extrait est considéré comme non irritant à ces deux concentrations (**Tableau 26**).

Tableau 26: Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link*, aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.

Extraits	Lapins	Zones	Lecture à 24h	Lecture à 72h	Score	IP
100 mg/ml	1	Scarifiée	Absence d'érythème et d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	0	0
		Saine				
	2	Scarifiée				
		Saine				
	3	Scarifiée				
		Saine				
250 mg/ml	1	Scarifiée	Absence érythème et d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	0	0
		Saine				
	2	Scarifiée				
		Saine				
	3	Scarifiée				
		Saine				

III.2.3.3. *Phlomis bovei De Noé*

Les résultats du test de tolérance cutanée réalisé par l'application de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml sur les lapins, présentés, dans le tableau ci-après montrent que l'IP obtenu est égale à 0 pour les deux concentrations testées donc $< 0,5$. Par conséquent, cet extrait est considéré comme non irritant à ces deux concentrations (**Tableau 27**).

Tableau 27: Résultats du test de tolérance cutanée de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml.

Extraits	Lapins	Zones	Lecture à 24h	Lecture à 72h	Score	IP
100 mg/ml	1	Scarifiée	Absence d'érythème et d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	0	0
		Saine				
	2	Scarifiée				
		Saine				
	3	Scarifiée				
		Saine				
250 mg/ml	1	Scarifiée	Absence d'érythème et d'œdème	Absence d'érythème et d'œdème	0	0
		Saine				
	2	Scarifiée				
		Saine				
	3	Scarifiée				
		Saine				

III.3. Résultats de l'étude pharmacologique

III.3.1. Résultats de l'activité anti-inflammatoire

L'étude de l'effet des extraits acétoniques des parties aériennes de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa* et celui de l'extrait hexanique des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé sur l'inflammation aigüe a été réalisée sur le modèle de l'œdème de la patte induit par la carragénine chez la souris. Les résultats obtenus pour chacune des trois plantes sont présentés ci-après.

III.3.1.1. *Solenostemma argel*

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel*, la pesée des pattes droites et gauches des différents lots a été effectuée à l'aide d'une balance analytique après avoir procédé à la coupe des pattes à hauteur de l'articulation.

Le tableau ci-dessous, présente les moyennes arithmétiques \pm les écart-types des pourcentages d'œdème et de réduction d'œdème obtenus pour les lots : témoin, produit de référence (Diclofénac) et essais 1 (750 mg/kg) et 2 (1 g/kg) de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*.

Tableau 28: Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel*.

	Témoin	Diclofénac 75 mg	Essai 1 (750mg/kg)	Essai 2 (1g/kg)
Pourcentage d'œdème (%)	31,06 \pm 12,50	21,56 \pm 16,25	6,99 \pm 1,63	6,92 \pm 4,45
Pourcentage réduction de l'œdème (%)	–	27,80 \pm 45,19	65,91 \pm 38,43	79,16 \pm 8,65

Les pourcentages d'œdème moyens obtenus au terme du test d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel*, étaient respectivement de 6,99 \pm 1,63 et de 6,92 \pm 4,45 % pour les lots : essai 1 et essai 2 et de 31,06 \pm 12,50 % pour le lot témoin (**Tableau 28, Figure 22**).

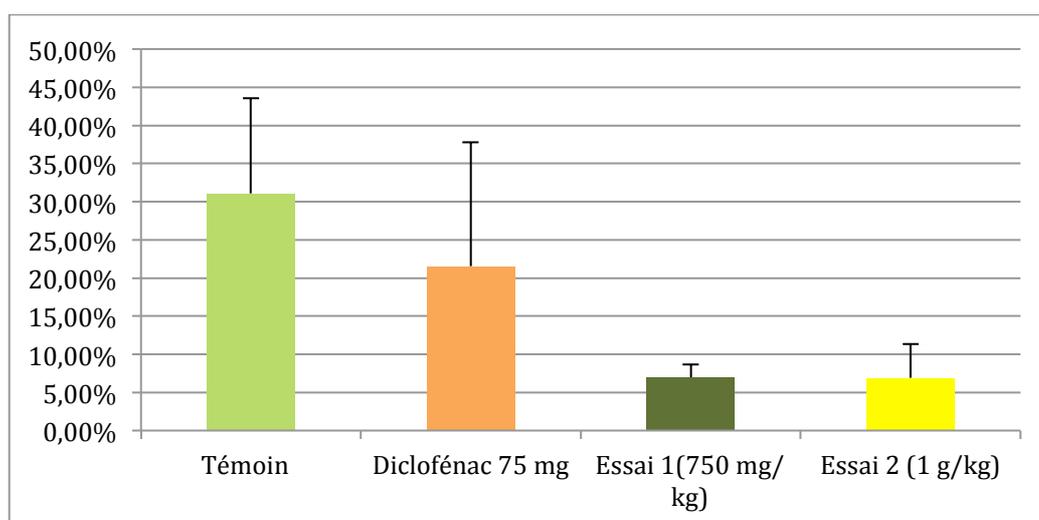


Figure 22: Pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel*.

L'analyse de variance des moyennes des pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel* a montré une différence hautement significative ($p=0,001$) entre les pourcentages d'œdème des lots : témoin, produit de référence (Diclofénac) et essai 1 et essai 2 (extrait acétonique de *Solenostemma argel*).

L'analyse des différences entre les pourcentages d'œdème avec un intervalle de confiance à 95% par le test de Tukey, a révélée l'absence de différence significative entre le lot traité par le diclofénac et le lot témoin. Cependant, cette différence est hautement significative entre le lot témoin et les lots traités par l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* aux doses de 750 mg/kg et 1g/kg.

Les pourcentages moyens de réduction d'œdème par rapport au témoin obtenus varient de $27,80 \pm 45,19\%$ (lot traité par le diclofénac) à $79,16 \pm 8,65\%$ (le lot essai 2 à la dose de 1 g/kg) (**Tableau 28, Figure 23**).

Les résultats obtenus montrent que les pourcentages de réduction d'œdème par rapport au témoin, des extraits acétoniques de *Solenostemma argel* testés sont nettement supérieurs à celui du produit de référence (Diclofénac) (**Figure 23**).

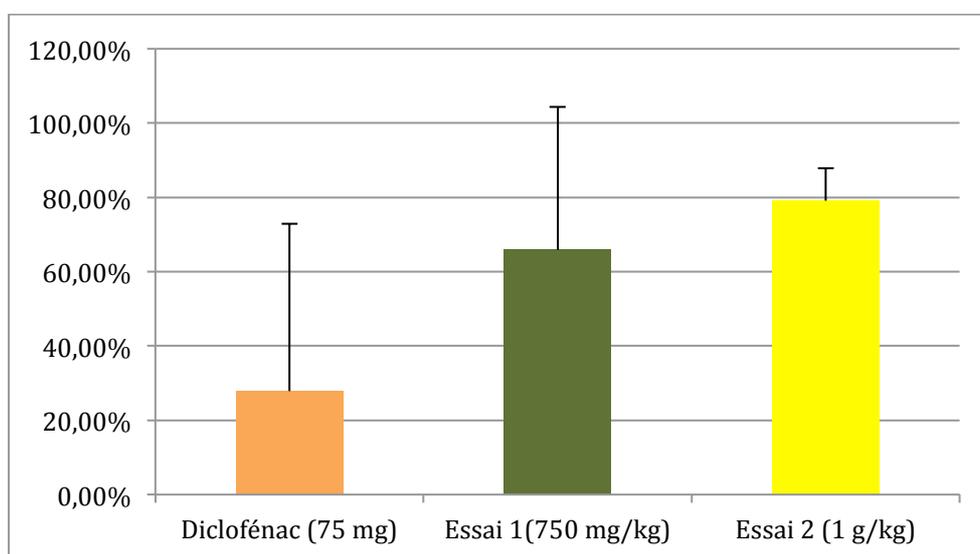


Figure 23: Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors du test d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Solenostemma argel*.

L'analyse de variance à un seul facteur a révélé une différence significative ($p=0,018$) entre les lots traités par l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg et celui traité par le produit de référence Diclofénac 75 mg.

Cette différence significative a été confirmée lors de l'analyse des différences entre les groupes avec un intervalle de confiance à 95,00 %, par le test de Tukey.

III.3.1.2. *Calycotome spinosa* Link

Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa* sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29: Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa* Link.

	Témoin	Diclofénac 75 mg	Essai 1 (750 mg/kg)	Essai 2 (1 g/kg)
Pourcentage d'œdème moyen (%)	31,06 ± 12,50	21,55 ± 16,25	5,59 ± 5,19	4,40 ± 2,93
Pourcentage de réduction de l'œdème (%)	–	27,80±45,20	78,40±19,55	87,22±5,56

La réduction de d'œdème enregistrés à l'issue de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa* Link varient d'un minimum de 4,40 ± 2,93% (lot essai 2, 1 g/kg) à un maximum de 31,06 ± 12,50% (lot témoin) (**Tableau 29, Figure 24**).

Les pourcentages d'œdème induit chez le témoin et du produit de référence sont significativement plus importants que ceux des essais 1 et 2 de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa* Link (**Figure 24**).

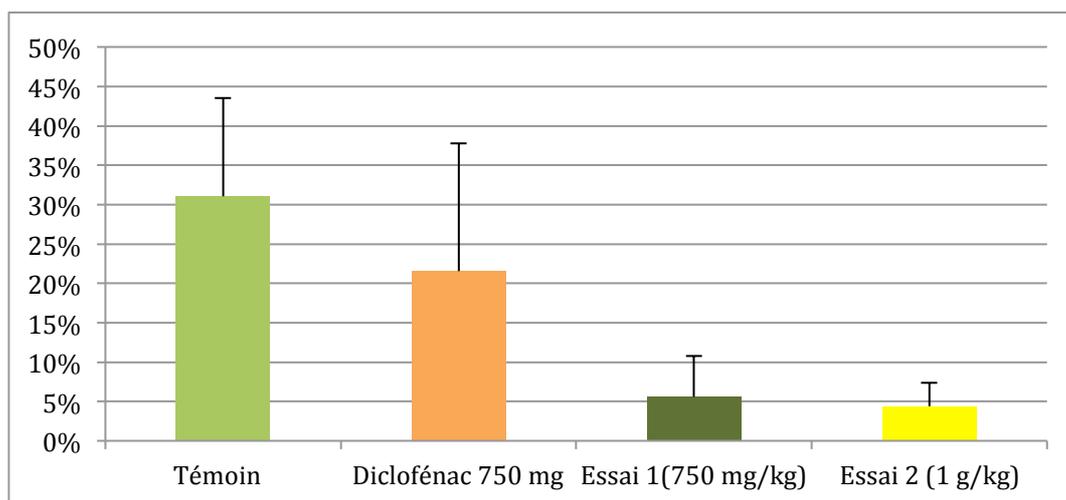


Figure 24: Pourcentages d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa Link*.

Une différence hautement significative ($p=0,001$) entre les pourcentages d'œdème des lots témoin, produit de référence Diclofénac 75 mg et essais 1 (750 mg/kg) et 2 (1 g/kg) de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* a été décelée lors de l'analyse de variance à un seul facteur des moyennes des pourcentages d'œdème.

La comparaison des pourcentages d'œdème moyens par le test de Tukey avec un intervalle de confiance à 95%, a montré une différence hautement significative ($p<0,001$) entre le pourcentage d'œdème du lot témoin et ceux des lots essai 1 et 2 de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa*.

Les pourcentages moyens de réduction d'œdème par rapport au témoin obtenus lors du test anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa Link*, présentés dans le **Tableau 29**, varient de $27,80 \pm 45,20\%$ (lot Diclofénac 75 mg) à $87,22 \pm 5,56\%$ (lot essai 2) (**Figure 25**).

Les pourcentages de réduction d'œdème par rapport au témoin des essais 1 et 2 de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* sont par ailleurs nettement supérieurs à celui du produit de référence (Diclofénac).

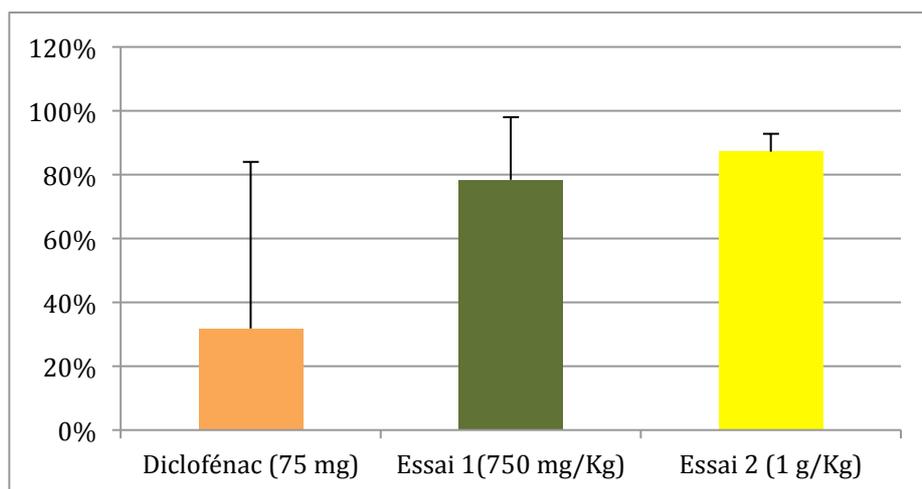


Figure 25: Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Calycotome spinosa* Link.

L'analyse de variance (à un seul facteur) réalisée, a révélé une différence hautement significative ($p=0,001$) entre les lots traité par l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa* Link aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg et celui traité par le produit de référence Diclofénac 75 mg.

Cette différence significative a été confirmée par le test de Tukey (intervalle de confiance à 95,00 %).

III.3.1.3. *Phlomis bovei* De Noé

Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30: Résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Phlomis bovei* De Noé.

	Témoin	Diclofenac (75 mg)	Essai 1 (750 mg/kg)	Essai 2 (1 g/kg)
Pourcentage d'œdème moyen (%)	31,06±12,50	27,55±16,25	7,24±3,78	4,86±3,62
Pourcentage de réduction de l'œdème (%)	-	27,80 ± 45,31	70,60 ± 22,38	71,27 ± 45,75

Les pourcentages d'œdème enregistrés à l'issue de l'activité anti-inflammatoire de *Phlomis bovei* De Noé varient d'un minimum de $4,86 \pm 3,62\%$ (lot essais 2) à un maximum de $31,06 \pm 12,50\%$ (lot témoin) (**Figure 26**).

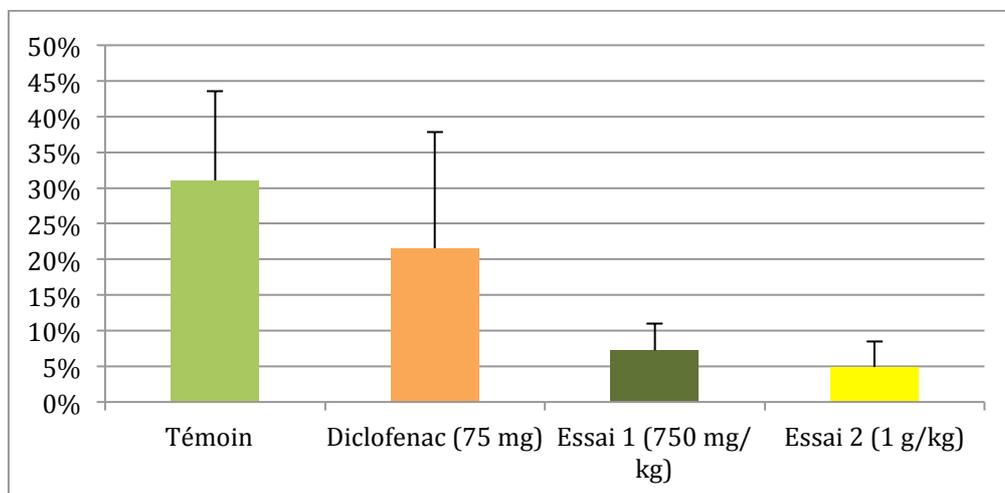


Figure 26: Pourcentages d'œdème moyens obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Phlomis bovei* De Noé.

Les pourcentages d'œdème enregistrés chez le témoin et chez le lot produit de référence Diclofénac sont ainsi significativement plus importants que ceux des essais 1 et 2 de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé (**Figure 26**).

Une différence hautement significative ($p=0,001$) a été décelée entre les pourcentages d'œdème du lot témoin, du lot traité par le produit de référence Diclofénac 75 mg et ceux traités par l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg lors de l'analyse de variance à un seul facteur des moyennes des pourcentages d'œdème obtenus.

La comparaison des pourcentages d'œdème moyens par le test de Tukey, avec un intervalle de confiance à 95%, a montré une différence hautement significative ($p<0,01$) entre le pourcentage d'œdème du lot témoin et ceux des lots essai 1 et 2 de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg. Par ailleurs, le test a également révélé l'absence de différence ($p>0,05$) entre les pourcentages d'œdème des lots témoin et produit de référence (Diclofénac).

Les pourcentages moyens de réduction d'œdème par rapport au témoin, varient de $27,80 \pm 45,31\%$ (lot traité par Diclofénac 75 mg) à $71,27 \pm 45,75\%$ (lot essais 2) (**Figure 27**).

Par ailleurs, les pourcentages de réduction d'œdème par rapport au témoin obtenus avec les lots essais 1 et 2 de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé étaient nettement supérieurs à celui du produit de référence (Diclofénac).

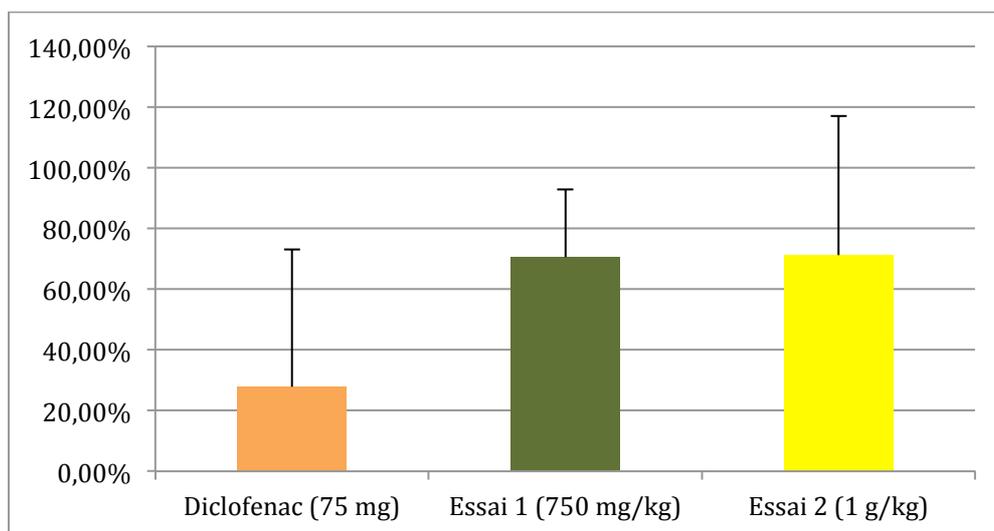


Figure 27: Pourcentages de réduction d'œdème obtenus lors de l'activité anti-inflammatoire de *Phlomis bovei* De Noé.

L'analyse de variance à un seul facteur a révélé une différence significative ($p=0,038$) entre les lots traité par l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé et celui traité par le produit de référence Diclofénac 75 mg.

La significativité de cette différence a également été confirmée lors de l'analyse des différences entre les groupes par le test de Tukey (intervalle de confiance à 95,00 %).

III.3.1.4. Résultats de l'étude anatomopathologique

L'examen histopathologique des pattes témoin a révélé la présence d'un œdème intense allant même jusqu'à provoquer un décollement entre comparativement au contrôle négatif. A l'inverse, l'examen anatomopathologique des pattes des souris traitées respectivement par les extraits de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé, a mis en évidence la persistance d'un léger œdème pour les pattes des souris recevant la dose de

750 mg/kg alors qu'une résorption œdémateuse totale (restitution *ad Integrum*) a été mise en évidence chez celles recevant la dose de 1 g/kg. Enfin, un œdème modéré a été retrouvé chez les pattes des souris traitées par le produit de référence Diclofénac (**Figure 28**).

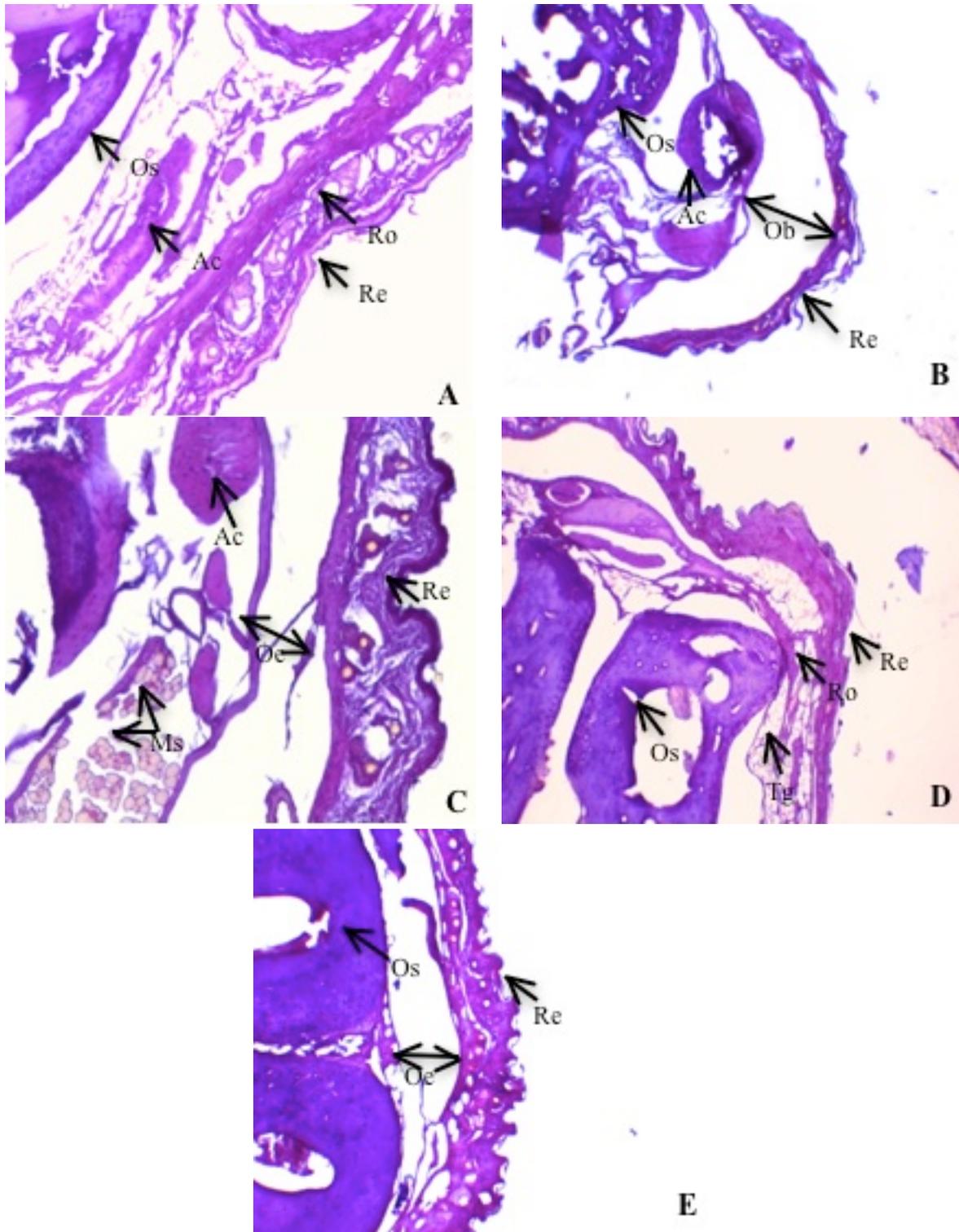


Figure 28: Photomicrographie des pattes des souris colorées par l'Hématoxyline/Eosine, grossissement x10.

Contrôle négatif (**A**), contrôle positif (**B**) traitées par *Solenostemma argel* à la dose de 750 mg/kg (**C**), traitées par *Calycotome spinosa Link* à la dose de 1 g/kg (**D**) et traitées par le Diclofénac (**E**). Flèches : (**Re**) revêtement épidermique ; (**Os**) Os ; (**Ac**) Arc cartilagineux ; (**Ms**) Muscles ; (**Tg**) Tissu graisseux ; (**Ob**) Œdème bulleux ; (**Oe**) Œdème modéré ; (**Ro**) Résorption œdémateuse.

III.3.2. Résultats de l'activité cicatrisante

III.3.2.1. *Solenostemma argel*

Les résultats de l'évaluation des propriétés cicatrisantes de la crème préparée à partir de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* par l'étude de l'évolution des moyennes des surfaces des plaies : essai *Solenostemma argel* (PESA), essai Madécassol[®] (PEM) et leurs témoins respectifs (PTSA, PTM), durant une période de 15 jours, ont été représentées dans le **Tableau 31** sous forme de moyennes arithmétiques \pm écart-types.

Tableau 31: Evolution des moyennes des surfaces (mm²) des plaies essai et témoin en fonction du temps (Jours) lors du test de l'activité cicatrisante de *Solenostemma argel*.

	J 0	J 3	J 7	J 9	J 11	J 15
PESA	93,46 \pm 9,27	67,17 \pm 8,87	46,14 \pm 9,4	25,53 \pm 6,01	0 \pm 0	0 \pm 0
PTSA	99,30 \pm 10,69	88,40 \pm 9,19	59,27 \pm 9,38	47,30 \pm 9,05	29,34 \pm 7,79	1,93 \pm 3,1
PE M	95,66 \pm 6,77	82,27 \pm 5,22	52,76 \pm 10,06	37,95 \pm 6,11	8,93 \pm 2,8	1,37 \pm 1,52
PT M	93,31 \pm 4,18	74,53 \pm 7,44	51,78 \pm 13,16	17,46 \pm 5,14	6,48 \pm 2,29	0,0 \pm 0,0

A J0, les surfaces moyennes des plaies destinées aux essais à effectuer avec la crème préparée à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*, avec Madécassol[®] ainsi que leurs témoins respectifs étaient hétérogènes mais avec une différence non significative (**Tableau 31, Figure 29**).

A J3, la surface moyenne des plaies traitées localement par la crème à base de *Solenostemma argel* a diminué à une valeur inférieure à celle constatée sur le témoin correspondant. Comparativement, la réduction de la surface moyenne des plaies traitées par la crème Madécassol[®] est moindre voire même inférieure à celle de son témoin. Le même constat a pu être fait à J7 (**Tableau 31, Figure 29**).

A partir de J9, s'amorce une réduction importante de la moyenne des surfaces des plaies traitées localement par la crème préparée à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*, jusqu'à la disparition complète des plaies à compter du onzième jour. Les plaies témoin correspondantes persistent au delà du quinzième jour même si leur surface diminue progressivement entre les neuvième et onzième jours (**Figure 29**).

Par contre, la surface moyenne des plaies traitées par la crème Madécassol[®] diminue de manière modérée entre le neuvième et le onzième jour mais persiste au delà du quinzième jour. Celle des plaies témoin correspondantes diminue plus rapidement pour disparaître complètement le quinzième jour (**Figure 29**).

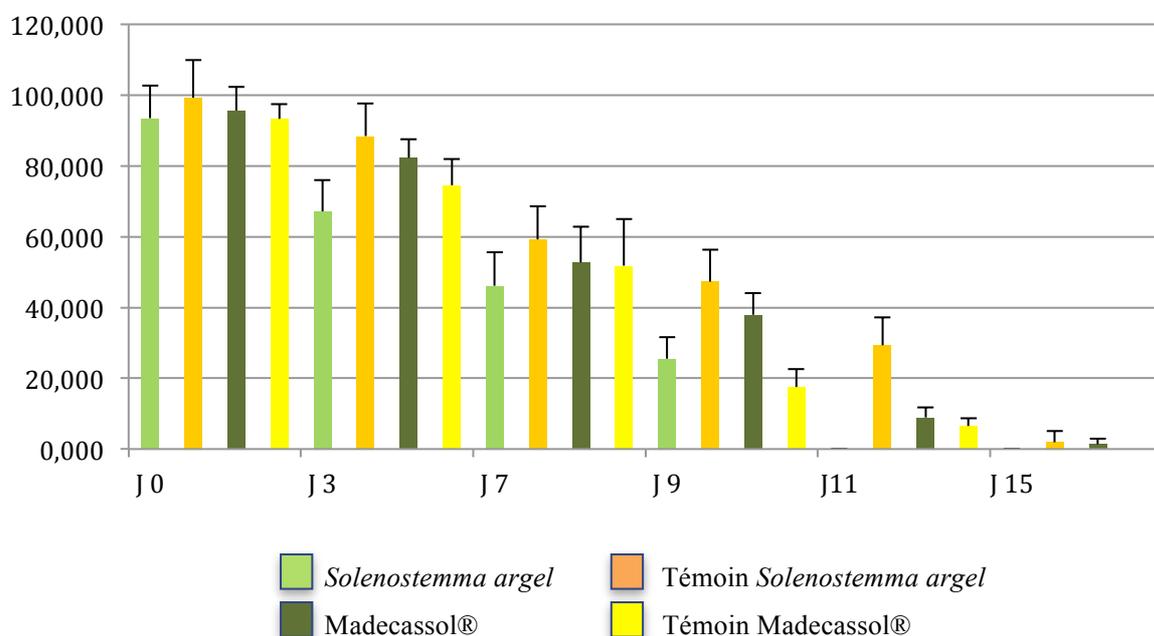


Figure 29: Evolution des surfaces moyennes des plaies essai *Solenostemma argel*, essai Madécassol[®] et leurs témoins respectifs en fonction du temps.

L'analyse de variance (ANOVA) à trois facteurs (jours, plaies et interaction jours/plaies) a permis de déceler, en fonction du temps, des différences hautement significatives ($p < 0,01$) entre la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées localement par la crème à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* et celles des plaies témoin correspondantes. L'analyse a également démontré la similarité des résultats de réduction des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème Madécassol[®] et celles de leur témoin.

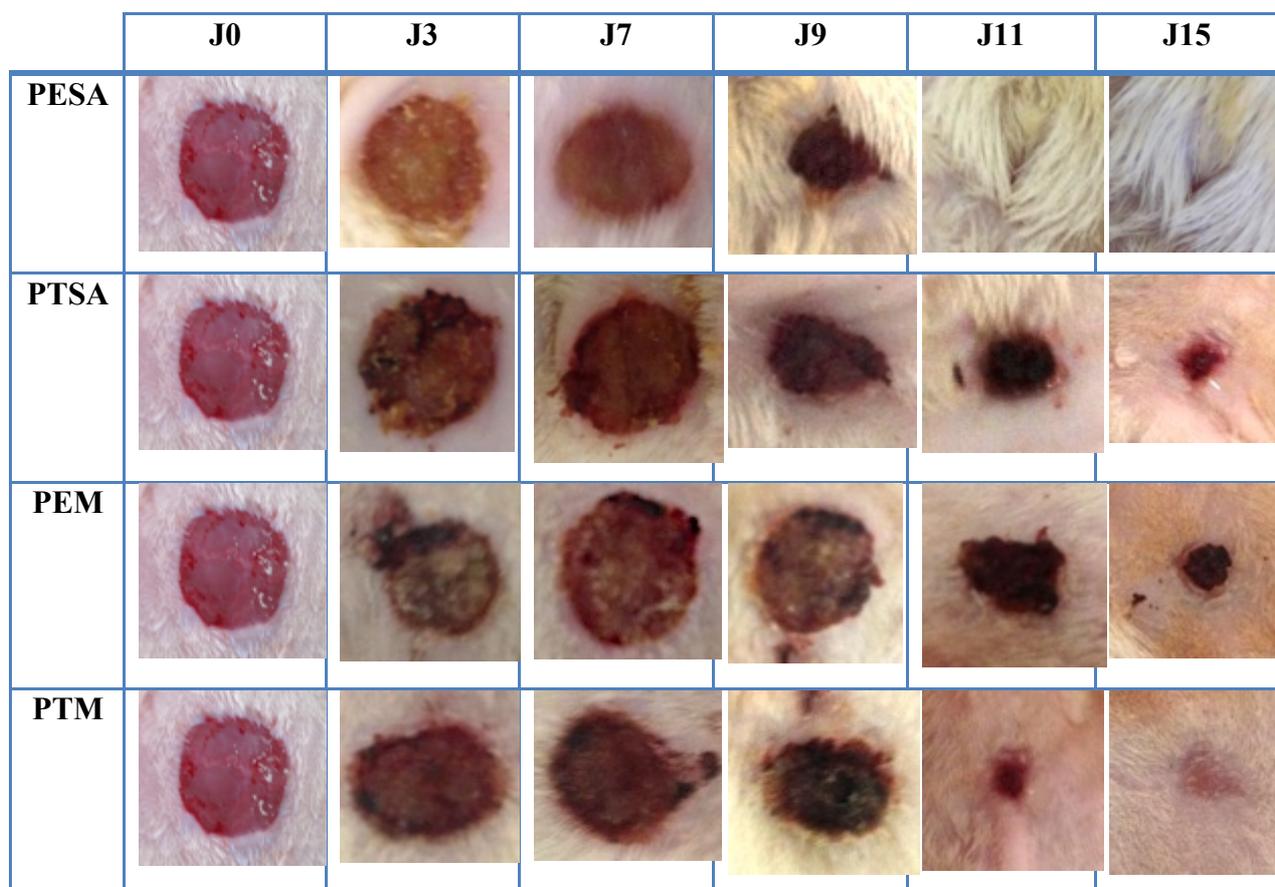
Le classement et regroupement des groupes non significativement différents par le test de Tukey a montré une diminution très significative des surfaces moyennes des plaies essai et témoin en fonction du temps chez les rats traités localement par la crème à base de *Solenostemma argel* et a permis de les classer en deux groupes différents (A) et (B). Il en est de même pour le cas des surfaces moyennes des plaies essai et témoin chez les rats traités localement par la crème Madécassol[®].

Par ailleurs, des différences hautement significatives ($P < 0,01$) ont été enregistrées lors de l'analyse de variance à trois facteurs (Jours, Plaies et interaction Jour/Plaies) entre la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* et celles traitées par la crème Madécassol[®].

Le test de Tukey appliqué à la comparaison entre les surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de *Solenostemma argel* et celles traitées par la crème Madécassol[®] a montré une réduction significative dans le temps des surfaces de ces plaies et a permis de les classer en deux groupes différents.

La significativité des différences observées entre les groupes *Solenostemma argel* et Madécassol[®] a été vérifiée par le test de Tukey (intervalle de confiance à 95,00 %).

L'évolution des surfaces des plaies essai *Solenostemma argel* (PESA) et son témoin (PTSA), ainsi que celles des plaies traitées par Madécassol[®] (PEM) et son témoin (PTM) entre J0 et J15, est illustrée en images dans la figure ci dessous.



PESA : Plaies Essai *Solenostemma argel* ; PTSA : Plaies Témoin *Solenostemma argel* ;
 PEM : Plaies Essai Madécassol[®] ; PTM : Plaies Témoin Madécassol[®]

Figure 30: Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'essai *Solenostemma argel*

III.3.2.2. *Calycotome spinosa Link*

Les résultats de l'évaluation des propriétés cicatrisantes de la crème préparée à partir de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* (PECS), essai Madécassol[®] (PEM) et leurs témoins respectifs (PTSA, PTM), durant une période de 15 jours, ont été représentées dans le **Tableau 32** sous forme de moyennes arithmétiques \pm écart-types.

Tableau 32: Evolution des moyennes des surfaces (mm²) des plaies essai et témoin en fonction du temps (Jours), lors du test de l'activité cicatrisante de *Calycotome spinosa Link*.

-	J 0	J 3	J 7	J 9	J11	J 15
PE CS	105,03±2,74	69,47±5,94	39,75±5,92	11,97±3,61	0±0	0±0
PT CS	91,06±5,34	77,81±5,94	55,63±7,96	24,26±5,13	3,87±1,25	0±0
PE M	89,40±5,92	81,18±4,23	64,38±10,54	23,76±5,65	4,86±2,36	0±0
PT M	96,18±4,71	64,53±17,42	51,14±25,6	16,09±14,04	3,44±2,85	0±0

Les résultats obtenus montrent une diminution des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de *Calycotome spinosa Link*, son témoin ainsi que celles traitées par Madécassol[®] et son témoin entre J0 et J9 (**Tableau 32, Figure 31**).

A partir de J9, s'amorce une réduction importante de la moyenne des surfaces des plaies traitées localement par la crème préparée à base de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link*, jusqu'à leur disparition complète. La surface moyenne des plaies témoin correspondantes persiste jusqu'au quinzième jour même si elle diminue progressivement entre les neuvième et onzième jours (**Figure 31**).

Par contre, la surface moyenne des plaies traitées par la crème Madécassol[®] diminue de manière modérée entre le neuvième et le onzième jour, mais moins rapidement que celle des plaies témoin correspondantes, jusqu'à sa disparition totale le quinzième jour (**Figure 31**).

L'analyse de variance (ANOVA) à trois facteurs (jours, plaies et interaction jours/plaies) a permis de mettre en évidence, des différences hautement significatives ($P < 0,05$) entre la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées localement par la crème à base de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* et celles des plaies témoin correspondantes et traitées par la crème Madécassol[®]. L'analyse a montré des résultats similaires quant à la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème Madécassol[®] et celles de leur témoin.

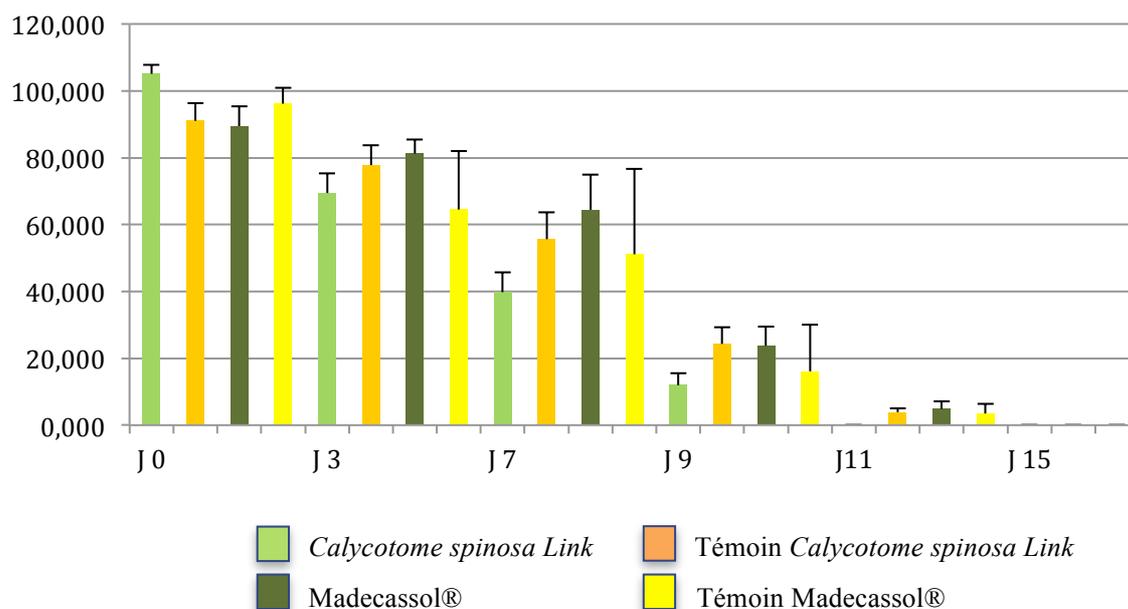
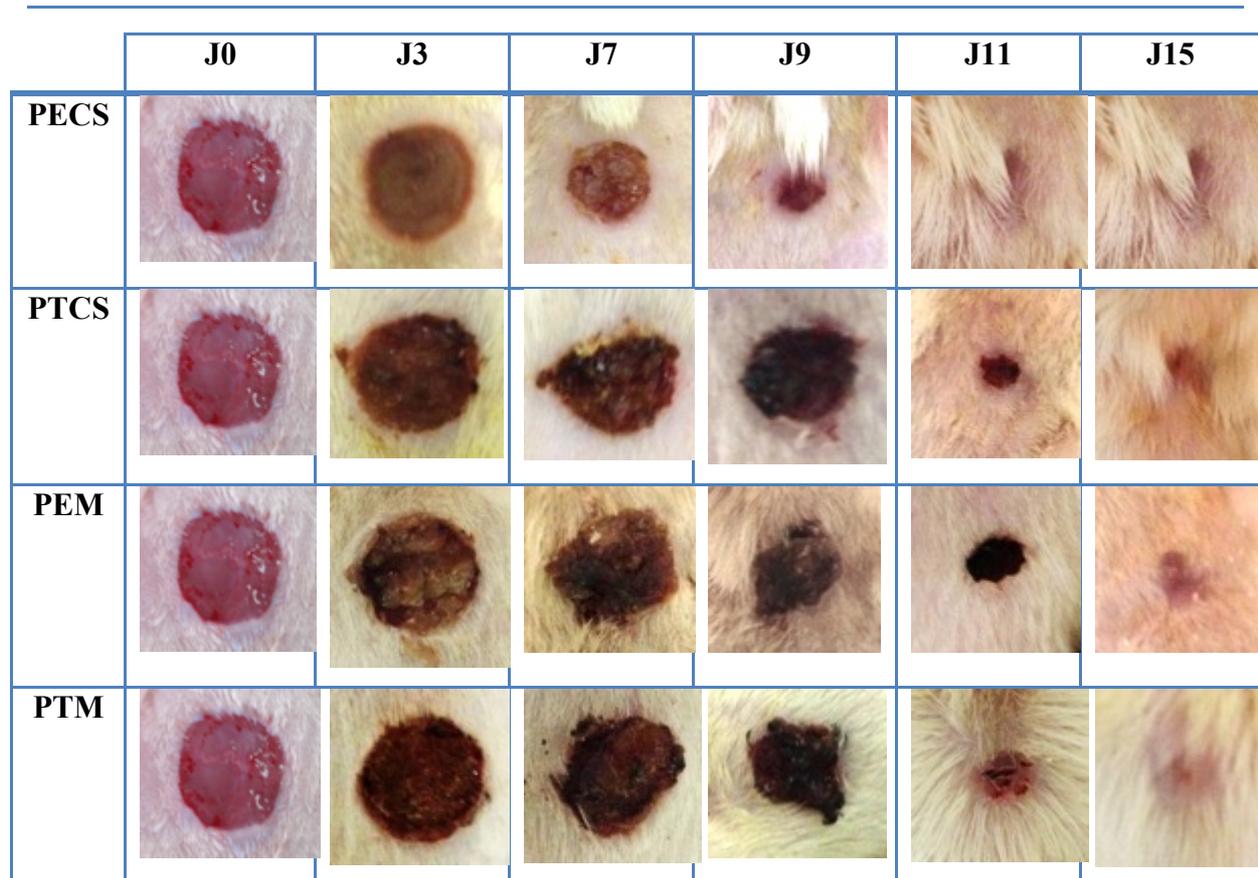


Figure 31: Evolution des surfaces moyennes des plaies essai *Calycotome spinosa Link*, essai Madécassol® et leurs témoins respectifs en fonction du temps.

Le classement et regroupement des groupes non significativement différents, par le test de Tukey a montré une diminution très significative des surfaces moyennes des plaies essai et témoin en fonction du temps chez les rats traités localement par la crème à base de *Calycotome spinosa Link* et a permis de les classer en deux groupes différents (A) et (B). Il en est de même pour le cas des surfaces moyennes des plaies essai et témoin chez les rats traités localement par la crème Madécassol®.

Le test de Tukey appliqué à la comparaison entre les surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de *Calycotome spinosa Link* et celles traitées par la crème Madécassol® a montré une réduction significative dans le temps des surfaces de ces plaies et a permis de les classer en deux groupes différents (A) et (B).

L'évolution des surfaces des plaies essai *Calycotome spinosa Link* (PECS) et son témoin (PTCS), ainsi que celles des plaies traitées par Madécassol® (PEM) et son témoin (PTM) durant la période entre J0 et J15, est illustrée en images dans la figure ci-dessous.



PECS : Plaies Essai *Calycotome spinosa* Link ; PTCS : Plaies Témoin *Calycotome spinosa* Link ; PEM : Plaies Essai Madécassol® ; PTM : Plaies Témoin Madécassol®

Figure 32: Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'évaluation de l'activité cicatrisante de *Calycotome spinosa* Link

III.3.2.3. *Phlomis bovei* De Noé

Les résultats de l'évaluation des propriétés cicatrisantes de la crème préparée à partir de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé (PEPh) et leur témoin (PTPh) ainsi que celles des plaies essai Madécassol® (PEM) et leur témoin (PTM), durant une période de 15 jours, sont représentés dans le **Tableau 33** sous forme de moyennes arithmétiques des surfaces \pm les écart-types.

Tableau 33: Evolution des moyennes des surfaces (mm²) des plaies essai et témoin en fonction du temps (Jours) lors du test de l'activité cicatrisante de *Phlomis bovei* De Noé.

	J 0	J 3	J 7	J 9	J11	J 15
PE Ph	92,24±6,97	66,60±6,94	45,05±4,82	27,29±5,46	0±0	0±0
PT Ph	78,58±5,55	73,42±4,82	65,16±6,94	48,94±9,14	27,02±10,81	3,48±4,90
PE M	82,79±4,48	77,46±1,60	61,33±4,82	49,42±2,05	33,77±13,98	4,90±9,39
PT M	80,61±1,64	71,05±8,50	54,87±9,23	48,00±7,39	11,93±9,88	4,63±7,22

L'étude des résultats ci dessus, rapporte le même constat que celui fait précédemment pour les extraits de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa* Link, à savoir une diminution des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de *Phlomis bovei* De Noé, son témoin ainsi que celles traitées par Madécassol[®] et son témoin sur la période entre J0 et J9 (**Figure 33**).

A partir du neuvième jour, s'amorce une réduction importante de la moyenne des surfaces des plaies traitées localement par la crème préparée à base de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé, jusqu'à la disparition complète des plaies à compter du onzième jour. La surface moyenne des plaies témoin correspondantes persiste au delà du quinzième jour même si elle diminue progressivement sur entre les neuvième et onzième jours (**Figure 33**).

Par contre, la surface moyenne des plaies traitées par la crème Madécassol[®] diminue de manière modérée entre le neuvième et le onzième jour, mais moins rapidement que celle des plaies témoin correspondantes, et persiste au delà du quinzième jour (**Figure 33**).

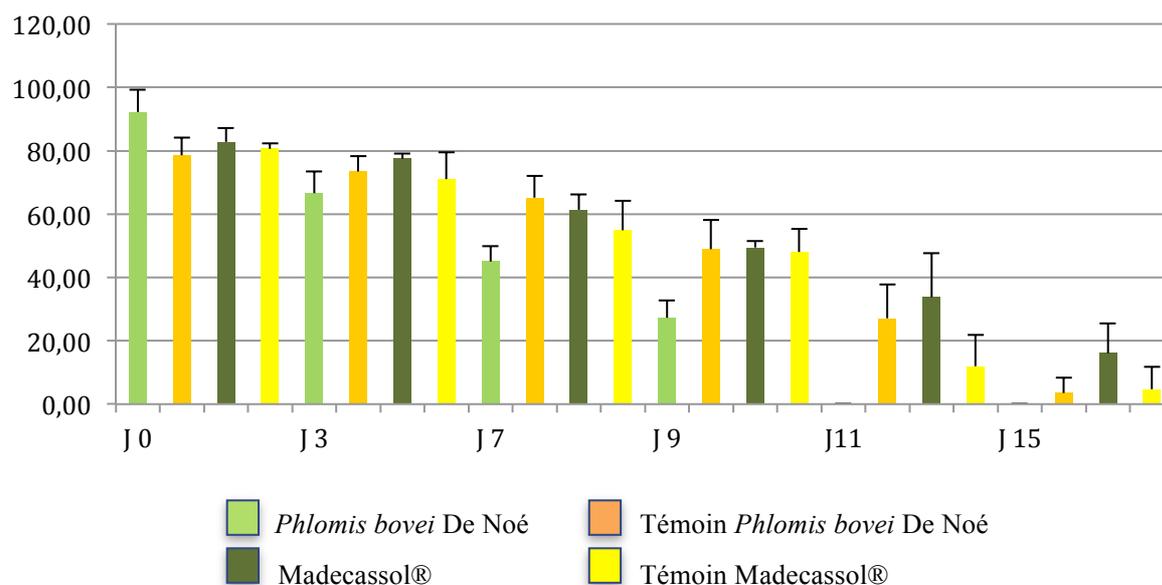


Figure 33: Evolution des surfaces moyennes des plaies essai *Phlomis bovei* De Noé, essai Madécassol® et leurs témoins respectifs en fonction du temps.

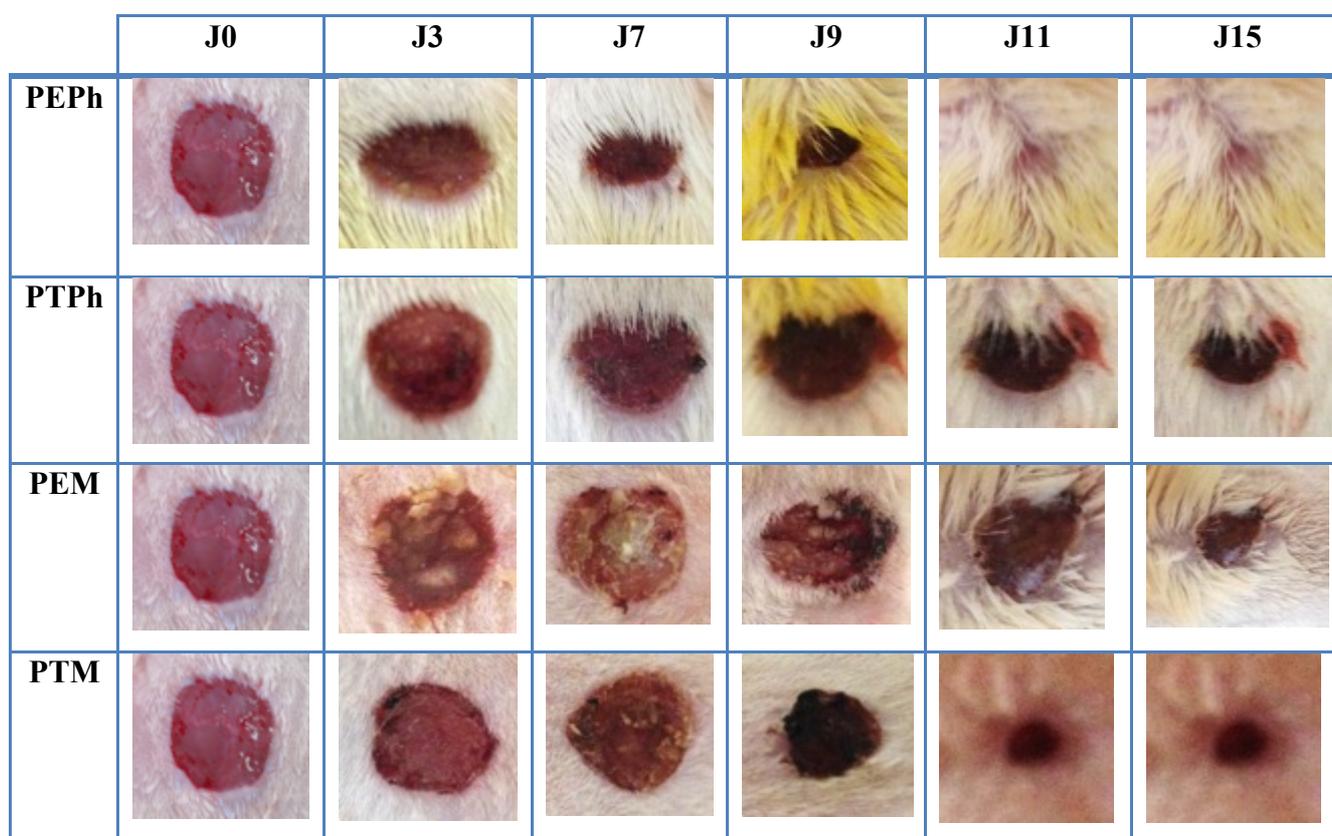
L'analyse de variance (ANOVA) à trois facteurs (jours, plaies et interaction jours/plaies) a mis en évidence, dans le temps, des différences hautement significatives ($P < 0,05$) entre la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées localement par la crème à base de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* et celles des plaies témoin correspondantes. L'analyse a rapporté des résultats similaires quant à la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème Madécassol® et celles de leur témoin.

Le classement et regroupement des groupes non significativement différents par le test de Tukey a montré une diminution très significative des surfaces moyennes des plaies essai et témoin en fonction du temps chez les rats traités localement par la crème à base de *Phlomis bovei* et a permis de les classer en deux groupes différents. Il en est de même pour le cas des surfaces moyennes des plaies essai et témoin chez les rats traités localement par la crème Madécassol®.

Par ailleurs, des différences hautement significatives ($p < 0,01$) ont été enregistrées lors de l'analyse de variance à trois facteurs (Jours, Plaies et interaction Jour/Plaies) entre la réduction des surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé et celles traitées par la crème Madécassol®.

Le test de Tukey appliqué à la comparaison entre les surfaces moyennes des plaies traitées par la crème à base de *Phlomis bovei* De Noé et celles traitées par la crème Madécassol[®] a montré une réduction significative dans le temps des surfaces de ces plaies et a permis de les classer en deux groupes différents.

L'évolution des surfaces des plaies essai *Phlomis bovei* (PEPh) et son témoin (PTPh), ainsi que celles des plaies traitées par Madécassol[®] (PEM) et son témoin (PTM) entre J0 et J15 est illustrée en image dans la figure ci-dessous.



PEPh : Plaies Essai *Phlomis Bovei* De Noé; *PTPh* : Plaies Témoin *Phlomis bovei* De Noé ;
PEM : Plaies Essai Madécassol[®] ; *PTM* : Plaies Témoin Madécassol[®]

Figure 34: Evolution macroscopique des surfaces des plaies lors de l'évaluation de l'activité de *Phlomis bovei* de Noé

III.3.2.4. Etude anatomopathologique

Dans le but d'apprécier la qualité du tissu cicatriciel, des fragments de peau ont été prélevés. L'examen histopathologique des plaies témoin n'ayant reçues aucun traitement a montré une cicatrisation retardée par rapport à celle des plaies traitées par les crèmes à base de plantes, mettant en évidence un épiderme hypertrophique, une prolifération fibroblastique à petite cellules, un dépôt de fibres de collagène ainsi qu'une angiogenèse.

L'examen histopathologique des plaies traitées respectivement par les crèmes préparées à partir des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* a mis en évidence un revêtement épidermique atrophique avec une zone de cicatrisation dermique riche en fibres de collagène, en fibroblastes matures et en néo-vaisseaux. Par ailleurs, une cicatrisation presque complète avec formation de follicules pileux rudimentaires a été retrouvée chez les plaies traitées par la crème à base de *Phlomis bovei De Noé*.

L'examen histo-pathologique des plaies traitées par le produit de référence MADECASSOL[®] a révélé un revêtement épidermique hypertrophique avec une zone non cicatrisée mettant en évidence une pustulose avec présence d'œdème, de fibrine et de cellules polynucléaires. Par ailleurs, une zone de cicatrisation contiguë caractérisée par une prolifération fibroblastique dominante et une néo-vascularisation perpendiculaire à la surface épithéliale a également été mise en évidence.

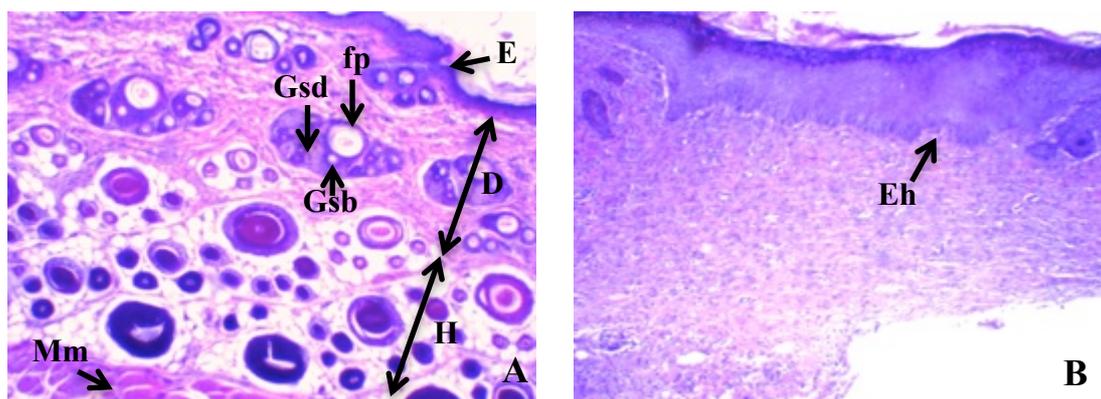


Figure 35: Microphotographie de la peau, coupes histologiques colorées par Hématoxyline/Eosine.

(A) Peau normale x10, (B) Témoin x10. Flèches : (E) Epiderme, (D) Derme, (H) Hypoderme, (Eh) Epiderme hypertrophique, (Mm) Muscles, (fp) Follicule pileux, (Gsb) Glande sébacées, (Gsd) Glandes sudoripares.

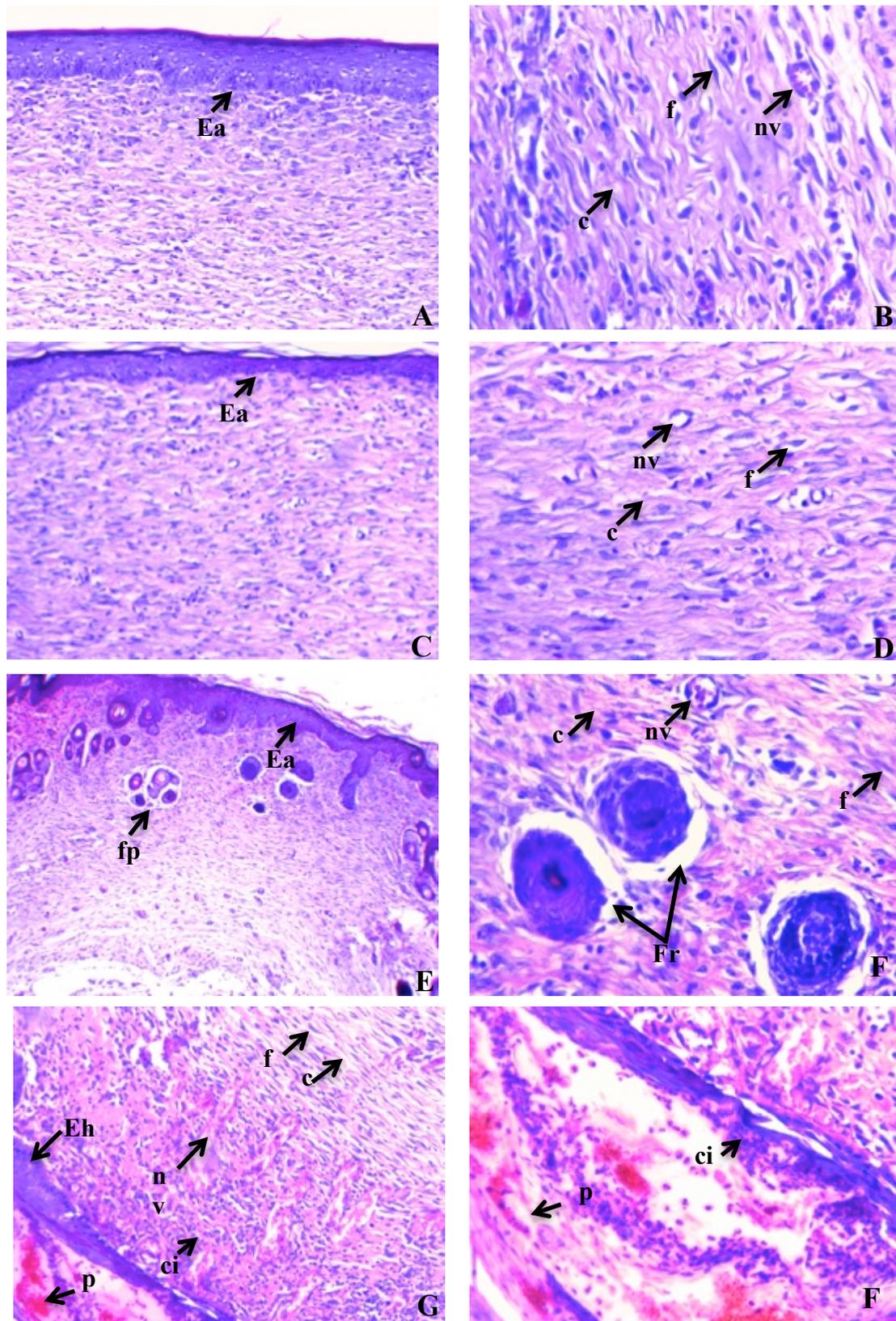


Figure 36: Microphotographie de la peau, coupes histologiques colorées par Hématoxyline/Eosine.

(A) *Solenostemma argel* x10, (B) *Solenostemma argel* x20, (C) *Calycotome spinosa* x10, (D) *Calycotome spinosa* x20, (E) *Phlomis bovei* x10, (F) *Phlomis bovei* x20, (G) *Madecassol*[®] x10, (H) *Madecassol*[®] x20.

Flèches : (Ea) Epiderme atrophique, (Eh) Epiderme hypertrophique, (f) Fibroblaste, (c) Fibres collagène, (nv) Néo-vaisseaux, (ci) Cellules inflammatoires, (Fr) follicules pileux rudimentaires, (p) Pustulose.

Discussion

La diversité édaphique et climatique de l'Algérie fait de cette dernière une région d'Afrique du nord dont la flore spontanée est très riche en plantes médicinales et aromatiques. Le présent travail a, comme objectif d'effectuer une première étude préliminaire d'évaluation des propriétés cicatrisante et anti-inflammatoire de trois plantes d'Algérie: *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé afin de confirmer leurs usages traditionnels dans le traitement des plaies et des inflammations.

Screening phytochimique

La première phase de notre étude a porté sur la caractérisation phytochimique des extraits et poudres végétales de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* de Noé. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence la présence de leucoanthocyanes, de tanins, de tanins galliques, de tanins catéchétique, de flavonoïdes, de saponosides, d'alcaloïdes, de coumarines et de glucosides.

Les anthocyanes n'ont été retrouvés que dans les extraits aqueux de *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei* De Noé. D'autres constituants comme les quinones libres et les sénosides n'ont pas été mis en évidence. Une analyse quantitative des extraits végétaux étudiés devrait être entreprise par la suite afin de déterminer précisément leur composition fine.

Néanmoins, une étude antérieure de criblage chimique des feuilles de *Solenostemma argel*, a°révélé l'existence de lipides, de flavones, d'antocyanosides, de tanins, d'acides aminés, de polyholosides, de polyphénols, de phytostérols et de caroténoïdes (Younis, 1988). Une étude récente menée par Aberkane et al (2013), portant sur l'analyse phytochimique des extraits polaires et non polaires des parties aériennes de *Calycotome spinosa* L., a permis l'isolement de quatre composés de type flavonoïdes (7-O-(β -D-glucopyranosyl) chrysin, 7-O- β -D-[(6"-acetyl) glucopyranosyl] chrysin, 7-O- β -D-[(6"-acetyl) glucopyranosyl] acacetin et 7-5'-dihydroxy-5,4'-diméthoxyflavanone).

L'analyse phytochimique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé réalisée par Zaabat et al (2010 ; 2012), a conduit à l'isolement de huit (08) composants : 6°flavonoïdes (Chrysoeriol 7-O-(3''-(E et Z)-p-coumaryl)- β -glucopyranoside, terniflorine, l'Apigénine-7-O-(6''-(5''' methoxy-coumaryl) glucoside, apigénine-7-O-(3''-p-coumaryl)

glucoside, Hispiduline-7-O-glucuronide), un acide chlorogénique et un 4-hydroxy-cinnamate de méthyle.

Par ailleurs, une détermination par chromatographie gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse de la composition chimique de l'huile essentielle de *Phlomis bovei* De Noé réalisée par Liolios et al (2007), a permis l'identification de 75 constituants dont 5 composants majoritaires qui sont la germacrène D, la β -caryophyllène, la β -bournonène, le thymol et l'hexahydrofarnesyle acétone.

Toxicité aigue

L'étude de la toxicité aigue menée afin de déterminer la DL₅₀ des extraits acétoniques de *Solenostemma argel* et de *Calycotome spinosa* Link ainsi que de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé a arrêté sa valeur à 4,8 g/kg, 3,9 g/kg et 2,6 g/kg respectivement. Par conséquent et conformément au système de classification globalement harmonisé du SGH (SGH, 2011), les extraits testés peuvent être classés dans la catégorie 4 et considérés comme des substances non toxiques *per os*.

Le comportement général et le poids corporel sont des paramètres critiques pour l'évaluation des premiers signes de toxicité (Sireeratawong et al, 2008). Dans l'étude de la toxicité aigue des extraits des trois plantes, la présence d'effets indésirables et de la mortalité ont augmentés progressivement avec l'élévation de la dose.

Le suivi de la variation de la masse corporelle des souris au cours du test de toxicité aigue de *Solenostemma argel*, a montré une diminution du poids tout au long de l'expérience avec les fortes doses administrées de 4000 mg/kg et 5000 mg/kg. Par contre, aucune variation n'a été constatée avec les doses faibles à l'instar du témoin. La perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal. Cette réduction du poids peut être expliquée par une diminution de la consommation des aliments, mais aussi par les possibilités d'interactions dose/absorption ou par la diminution de la quantité de nourriture absorbée.

Cette variation pondérale au cours du test de toxicité aigue de *Calycotome spinosa* Link, n'a pas été très importante. Même constat pour *Phlomis bovei* De Noé, ce qui indiquerait l'absence d'influence des extraits de ces deux plantes sur la masse corporelle des individus durant la période du test.

Toxicité subaiguë

L'évaluation de la toxicité subaiguë a été menée afin de déterminer les éventuels effets toxiques pouvant survenir après une administration répétée des extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei* De Noé à la concentration de 100 mg/ml. Aucun signe de morbidité ou de mortalité n'a été observé tout au long de la durée de l'expérience pour les décoctés de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei* De Noé, révélant une bonne tolérance apparente des extraits testés par les rats.

Le suivi quotidien de la masse pondérale durant la période du test de toxicité subaiguë de *Solenostemma argel* a mis en évidence un gain en poids progressif des rats mis à l'essai. Ceci peut être attribué à la croissance normale des rats ou à une meilleure consommation d'aliments par les rats. Dans le cas de *Calycotome spinosa link*, la variation du poids des rats tout au long du test a été irrégulière mais avec un écart non significatif. Une stabilité du poids des rats traités par le décocté de *Phlomis bovei* De Noé tout au long de l'expérience a été constatée, indiquant l'absence d'une influence quelconque sur le poids corporel.

Par ailleurs, le système hématopoïétique constitue une cible privilégiée des composés toxiques et un indicateur important de l'état physiologique et pathologique de l'individu. De plus, l'hémogramme donne habituellement des informations essentielles sur la réponse de l'organisme à une lésion ou à un stress (***Mukinda et Eagles, 2010***).

L'analyse des résultats des paramètres hématologiques enregistrés à l'issue des tests de toxicité subaiguë de *Solenostemma argel* et de *Calycotome spinosa Link*, ont ainsi montré une augmentation du taux du VGM et une diminution des taux d'érythrocytes, d'hémoglobine et de CCMH, traduisant une anémie macrocytaire hypochrome ; une augmentation du taux de VGM et une diminution du taux de CCMH étant caractéristiques d'une anémie régénérative macrocytaire hypochrome (***Bellier et Cordonnier, 2010***).

En outre, les résultats obtenus ont révélé une augmentation de la lignée thrombocytaire après 21 jours de traitement. Cette augmentation a été également constatée chez les rats témoins, elle n'est donc pas nécessairement imputable à l'extrait de *Solenostemma argel* ou de *Calycotome spinosa Link*. Par ailleurs, aucun changement significatif des taux de globules blancs, hématocrite, TCMH et lymphocytes, n'a été observé.

Les résultats de l'hémogramme des rats traités quotidiennement par l'extrait aqueux de *Phlomis bovei* De Noé, ont montré une diminution des taux d'hémoglobine, de CCMH et de TCMH, alors que les taux de globules blancs, d'érythrocytes, d'hématocrite, de lymphocytes et de VGM sont restés dans les normes. Le même profil de l'hémogramme a été observé chez les rats témoins. Ceci peut être indicatif d'une anémie normocytaire hypochrome. Similairement, une augmentation du taux de thrombocytes a été observée pour les décoctés aqueux de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa* Link ainsi que pour le témoin, Cette augmentation des thrombocytes est confirmée par la splénomégalie myéloïde mise en évidence lors de l'examen histopathologique de la rate qui signe une hématopoïèse compensatrice.

Le foie est l'organe principal du métabolisme des xénobiotiques et par conséquent de la biotransformation des médicaments. Il joue un rôle central dans le métabolisme de nombreux médicaments en les transformant en métabolites polaires, solubles dans l'eau, qui peuvent être excrétés dans la bile et l'urine (**Bangert et Marshall, 2005**).

Les enzymes hépatiques bio-marqueurs sériques constituent généralement des marqueurs biochimiques utiles à l'évaluation d'éventuels effets hépatotoxiques (**Mukinda et Syce, 2007**). L'augmentation des taux du AST, ALT et PAL dans le sérum est ainsi associée à une toxicité des médicaments ou toute autre substance toxique sur le foie (**Ramaiah, 2011**). En effet, l'augmentation de l'activité des amino-transférases (AST et ALT) traduit une cytolyse hépatique (**Bangert et Marshall, 2005**). Cependant, l'ALT reste plus spécifique du foie que l'AST et constitue par conséquent, un meilleur paramètre pour mettre en évidence une souffrance hépatique (**Ozer et al, 2008**).

L'élévation de la phosphatase alcaline dans le sang indique habituellement un syndrome de cholestase, du à la présence de calculs biliaires ou de tumeur obstruant le canal cholédoque (**Burtis et Ashwood, 2001**).

La bilirubine est issue principalement de la fraction hémique des molécules d'hémoglobine et elle est libérée lorsque les globules rouges sénescents sont retirés de la circulation par le système réticulo-endothélial (**Bangert et Marshall, 2005**). Son augmentation est associée à des pathologies hépatiques comme l'ictère ou à une érythropoïèse inefficace (**Thapa et Walia, 2007**). En l'absence de pathologies hépatiques, l'hyperbilirubinémie non conjuguée est due le plus souvent à une hémolyse ou à une affection héréditaire du

métabolisme de la bilirubine. Par contre, l'hyperbilirubinémie conjuguée est due à la libération de bilirubine dans la circulation, à partir des hépatocytes ou du système biliaire, lorsque la voie normale d'excrétion est bloquée (*Bangert et Marshall, 2005*).

L'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques AST, ALT et PAL enregistrées chez les rats témoins pourrait traduire un syndrome de cholestase primaire, suite auquel les lésions hépatocellulaires secondaires, ont entraîné une élévation subséquente de l'activité des aminotransférases. Néanmoins, un retour à la normale de la bilirubine totale et de la bilirubine directe a été observé à J21. Aucune lésion hépatique n'a été de plus mise en évidence lors l'examen histo-pathologique des foies des rats témoins.

Un retour à la normale de l'activité de la phosphatase alcaline a été enregistré, à J21, chez rats traités quotidiennement par le décocté de *Solenostemma argel*. Cette baisse d'activité de la PAL peut être due à la guérison d'une cholestase antécédente. Par ailleurs, une augmentation de la bilirubine totale et de la bilirubine indirecte ainsi que du AST a été constatée, ce qui pourrait être expliqué par la présence d'une éventuelle hémolyse. Ceci rejoint les résultats des paramètres hématologiques évoqués précédemment. La souffrance hépatique est également confirmée par l'examen histo-pathologique du foie qui rapporte une congestion importante avec des modifications dégénérative et nécrotique de la structure hépatique.

Concernant le bilan hépatique des rats ayant reçu quotidiennement le décocté des parties aériennes de *Calycotome spinosa Link*, aucun changement significatif n'a été constaté pour ce qui est des niveaux sériques des enzymes hépatiques AST, ALT et PAL, ainsi que pour ceux des bilirubines totale et directe. Toute fois, l'examen anatomopathologique du foie a mis en évidence la présence de lésions hépatiques caractérisées principalement par une nécrose acidophile avec foie interverti, ce qui nous incite à différer notre conclusion quant aux résultats des études de toxicité réalisées. Des essais ultérieurs devront être menés afin de vérifier la fiabilité des résultats obtenus.

A l'issue des 21 jours d'expérimentation, les résultats enregistrés chez les rats traités quotidiennement par l'extrait aqueux des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé ont montré une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline indiquant un possible désordre choléstatique. Par ailleurs, l'élévation des taux sériques de la bilirubine indirecte et du AST évoque la possibilité d'une hémolyse. L'examen histo-pathologique du foie a montré la

présence d'une fibrose marquée avec une nécrose acidophile. Cependant, le désordre cholestatique n'a pas pu être mis en évidence par la coloration hématoxyline/éosine, la surcharge pigmentaire revêt la forme de grains microscopiques non visualisés à cause des lésions de dégénérescence granuleuse, mais qui pourrait être mis en évidence un immunomarquage aux anticorps anti-bilirubine.

La créatinine et dans une moindre mesure l'urée sont considérés comme des marqueurs importants de la dysfonction rénale (*Eagles et Mukinda, 2010*). La concentration plasmatique de la créatinine reste le marqueur biochimique de la fonction glomérulaire le plus simple et le plus fiable (*Bangert et Marshall, 2005*).

Lors de l'étude de la toxicité subaiguë, des valeurs élevées du taux d'urée plasmatique ont été enregistrées chez les rats témoins et ceux traités avec les extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*. Cette augmentation de l'urémie pourrait être attribuée au régime alimentaire. En effet, l'élévation de l'urémie peut être observée lors d'excès d'apport alimentaire azoté, d'hémorragie intestinale ou lors d'élévation du métabolisme protéique (*Bellier, 2010*).

Par ailleurs, aucune modification des valeurs de la créatinine plasmatique n'a été enregistrée chez les rats témoins et ceux traités par les décoctés de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link*. En revanche, une diminution de la concentration plasmatique de la créatinine a été observée chez les rats ayant reçu quotidiennement l'extrait de *Phlomis bovei De Noé*. Cette diminution peut être attribuée à la perte d'appétit des rats. En effet, de faibles taux de créatinine plasmatique sont observés en cas de jeûne et dans l'amaigrissement (*Bangert et Marshall, 2005*).

Toutefois, l'examen anatomopathologique a révélé des lésions rénales minimales chez les rats traités par les extraits aqueux de *Solenostemma argel* et *Phlomis bovei De Noé* respectivement contrairement à celles trouvées chez les rats ayant reçu l'extrait aqueux de *Calycotome spinosa Link* où des nécroses tubulaires et une néphrite interstitielle ont été mises en évidence. Des essais devront néanmoins être entrepris afin de vérifier son éventuelle toxicité rénale.

L'exploration de certains paramètres lipidiques au cours du test de toxicité subaiguë, a mis en évidence des taux élevés du cholestérol total chez les rats témoins et ceux traités par les extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* respectivement. Cette augmentation est très certainement due au régime alimentaire reçu par les animaux. Néanmoins, une pathologie obstructive des voies biliaires ne peut être écartée en l'état. En effet, une hypercholestérolémie peut être dûe au flux rétrograde à travers le système biliaire et/ou à la rétention des sels biliaires ce qui laisse le cholestérol dans un état soluble réduisant ainsi son absorption par les tissus (**Bangert et Marshall, 2005**).

Les résultats des études de toxicité subaiguë restent préliminaires et ne permettent en aucun cas de conclure de manière définitive. Ils évoquent une probable toxicité des extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* à la concentration utilisée. Néanmoins cette conclusion reste à nuancer en raison de certains résultats contradictoires évoqués plus haut et qui doivent être vérifiés.

Les difficultés d'ordre économique et technique ont limité l'investigation à la concentration de 100 mg/ml. Celle-ci a été choisie empiriquement en raison de l'absence de données bibliographiques sur la toxicité éventuelle des trois plantes étudiées. Cette étude devra être complétée par de plus larges investigations.

Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un phénomène réactionnel mis en œuvre par l'organisme chaque fois que l'intégrité de ses constantes morphologiques et biologiques est menacée (**Singla et Pathak, 1990**). Certaines plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, comparativement aux anti-inflammatoires classiques (**Khalil et al, 2006**).

Dans la présente étude, les tests anti-inflammatoires ont été réalisés sur le modèle de l'œdème aigu de la patte de la souris induit par la carragénine décrit par Colot en 1972. Il existe cependant d'autres modèles d'étude de l'activité anti-inflammatoire, parmi lesquels le modèle de l'érythème aux rayons UV chez le cobaye, le modèle de l'œdème aigu de l'oreille de la souris induit par l'huile de croton et le modèle de la perméabilité capillaire chez le lapin (**Vogel, 2002**). Le choix de la méthode utilisée dans la présente étude est justifié par la disponibilité des moyens nécessaires.

Le traitement par voie orale des souris par l'extrait acétonique des parties aériennes de *Solenostemma argel* aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg a conduit à une réduction significative de la taille de l'œdème par rapport à celle obtenue par le Diclofénac. Les pourcentages de réduction d'œdème par rapport au témoin obtenus à l'issue de l'administration de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel*, étaient de 65,91% pour la dose 750 mg/kg et 79,16 % pour la dose de 1 g/kg sont suffisamment éloquents, comparativement à celui de 27,80 % obtenu avec le Diclofénac.

Ces résultats corroborent ceux d'Innocenti et al., (2005) qui montrent des pourcentages de réduction d'œdème de l'ordre de 39, 46 et 76% respectivement pour les extraits acétonique, méthanolique et chloroformique de *Solenostemma argel* à la dose de 300 µg/cm², sur un modèle d'œdème à l'huile de croton de souris

Les mêmes constatations peuvent être faites pour l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* et celui de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé. Les pourcentages de réduction d'œdème observés pour l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* aux doses de 750 mg/kg et 1 g/kg sont respectivement de 78,40 % et 87,22 %. Ils sont statistiquement comparables à ceux observés pour l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé aux mêmes doses soit respectivement 70,60 % et 71,27 %.

Par ailleurs, l'examen anatomopathologique des pattes des souris traitées par les extraits de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei* De Noé, a mis en évidence une résorption importante de l'œdème allant même jusqu'à une restitution *ad Integrum*, contrairement aux souris témoins chez lesquelles un œdème intense a été observé.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet anti-inflammatoire observé par les extraits acétoniques des parties aériennes de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link*, ainsi que de l'extrait hexanique des feuilles de *Phlomis bovei* De Noé.

L'acétone utilisé pour l'extraction de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link* est un solvant organique de polarité élevé servant à extraire les composés polaires tel que les flavonoïdes aglycones et glycosides, les tannins, certains saponosides et les alcaloïdes. Contrairement à l'hexane utilisé pour l'extraction de *Phlomis bovei* De Noé, qui est un solvant apolaire servant à solubiliser les composés lipophiles comme les alcanes, les acides gras, les pigments, les stérols, les terpénoïdes, les alcaloïdes, certains flavonoïdes et les coumarines (Seidel, 2005).

La présence de flavonoïdes et de tanins dans les parties aériennes de *Solenostemma argel* et de *Calycotome spinosa Link* ainsi que dans les feuilles de *Phlomis bovei* De Noé serait en partie responsable de cet effet anti-inflammatoires.

Les flavonoïdes déploient leurs activités pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, par l'inhibition d'importantes enzymes de régulation (**Ferradji, 2011**). En effet, certains flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la production des prostaglandines, des molécules pro-inflammatoires très actives. Cet effet serait dû à la réduction du métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase ainsi que de la phospholipase A2 (**Manthey et al, 2000**). Certaines kinases (PKC, la PI3 kinase et tyrosine kinases) impliquées dans la réponse inflammatoire sont aussi affectées par les flavonoïdes (**Middleton et al, 2000**). La présence de la double liaison C2=C3 dans le noyau des flavonoïdes semble être essentielle à leur activité anti-inflammatoire (**Kim et al, 1996**).

Les tanins ont aussi des propriétés proches de celles des flavonoïdes qui consistent en l'augmentation de la résistance capillaire, la diminution de la perméabilité capillaire et la stabilisation du collagène (**Bruneton, 1999**). L'acide gallique et ses dérivés seraient responsables de l'inhibition de l'activation de la p38 MAPK, et l'inhibition de la fixation du NF-κB, essentiels pour l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que l'histamine, TNF-α et IL-6 (**Kim et al, 2006**). En plus, la capacité des tanins à inhiber la phospholipase A2 est déjà établie, ce qui va participer à l'inhibition des prostaglandines et des leucotriènes (**Chandra et al, 2007 ; Glaser et al, 1995**).

Les coumarines sont de puissants anti-inflammatoires dont le mécanisme d'action est dirigé contre les molécules d'adhésion cellulaire, ces dernières jouant un rôle clé dans l'activation de la signalisation cellulaire au cours des réponses inflammatoires (**Goodman et Gilman, 2006**).

Des travaux ultérieurs devraient permettre d'identifier plus précisément, les molécules ou du moins les familles de molécules responsables de l'effet anti-inflammatoire des extraits acétoniques de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link* ainsi que de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei* De Noé, démontré sur modèle de l'œdème aigu de la patte de la souris induit par la carragénine, pour la première fois au cours de cette étude.

Activité cicatrisante

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

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

L'étude planimétrique réalisée dans la présente étude, a permis une évaluation quantitative directe par le calcul de la surface de la plaie et de son évolution dans le temps et par déduction une appréciation de la qualité du tissu de granulation. Les résultats obtenus à l'issue de l'étude de l'activité cicatrisante de *Solenostemma argel* ont montré une vitesse importante de réduction des surfaces des plaies traitées par la crème préparée à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* avec une résorption totale des plaies au onzième jour, alors que celles des plaies témoins et des plaies traitées par la crème Madécassol[®] persistent au delà du quinzième jour. La contraction des surfaces des plaies au onzième jour d'expérimentation a été de 100 % dans le cas du traitement par la crème à base de l'extrait acétonique de *Solenostemma argel* alors qu'elle n'a été que de 70 % environ pour le cas des plaies témoin et de 90 % environ pour le cas des plaies traitées par la crème Madécassol[®].

Les mêmes constatations peuvent être faites pour les résultats obtenus à l'issue des tests de l'activité cicatrisante des crèmes préparées à base de l'extrait acétonique de *Calycotome spinosa Link* et de l'extrait hexanique de *Phlomis bovei De Noé*.

L'analyse statistique ainsi que l'examen anatomopathologique comparant l'efficacité des crèmes des extraits des trois plantes étudiées a conclu à des résultats similaires en terme d'efficacité.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet cicatrisant obtenu suite à l'emploi des crèmes préparées respectivement à partir des extraits acétoniques des parties aériennes de *Solenostemma argel* et de *Calycotome spinosa Link*, ainsi que de l'extrait hexanique des feuilles de *Phlomis bovei De Noé*.

En effet, la présence de flavonoïdes, de tanins, de saponosides et de coumarines dans les parties aériennes de *Solenostemma argel* et de *Calycotome spinosa Link* ainsi que dans les feuilles de *Phlomis bovei* De Noé serait en partie responsable de cet effet. Les tanins imperméabilisent les couches superficielles de la peau, sont vasoconstricteurs et limitent la perte en fluides. Ces propriétés, ajoutées à leur effet antiseptique, en font des molécules intéressantes pour la régénération des tissus en cas de blessures superficielles ou de brûlures (**Bruneton, 1999 ; Okuda et al, 1983**).

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

Une blessure cutanée provoque une réduction du statut antioxydant global en rendant la peau plus vulnérable à l'attaque de radicaux libres. En effet, lors de la cicatrisation des plaies, les antioxydants peuvent jouer un rôle important en stimulant la survie et les divisions cellulaires (**Shukla et al, 1997**).

Les flavonoïdes et les saponosides peuvent prévenir les blessures causées par les radicaux libres de diverses manières dont le piégeage direct de radicaux libres. Les flavonoïdes sont oxydés par les radicaux, ce qui entraîne une plus grande stabilité radicalaire. En effet, en raison de la forte réactivité du groupe hydroxyle des flavonoïdes, des radicaux sont désactivés (**Francis et al, 2002 ; Santram et Singhai, 2011**).

Par ailleurs, les flavonoïdes augmentent la synthèse de collagène, améliorent la réticulation du collagène, diminuent la dégradation du collagène soluble, accélèrent la conversion du collagène soluble en collagène insoluble, et inhibent le catabolisme du collagène soluble (**Santram et Singhai, 2011**). D'un point de vue clinique, le dépôt de collagène dans la plaie est la phase la plus importante de la guérison. En outre, Il a été prouvé que la diffusion de l'oxygène, l'augmentation du drainage lymphatique, la diminution de la surproduction de radicaux libres et l'augmentation de la synthèse de collagène améliorent la cicatrisation (**Inan et al, 2006**).

L'œdème interfère avec le métabolisme des cellules des tissus et diminue le transport d'oxygène, ce qui entraîne des retards de cicatrisation (*Casley-Smith, 1986*). Les coumarines ont une puissante action protectrice contre l'œdème. Des études ont montré que l'action de la coumarine se fait par liaison aux protéines plasmatiques, suivie de l'activation des macrophages et par conséquent de la protéolyse (*Casley-Smith et al, 1993*).

Les résultats obtenus démontrent expérimentalement les propriétés cicatrisantes des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*.

Test de tolérance cutanée

L'irritation est un élément important en dermatopharmacie. Elle correspond à l'effet qui peut survenir après une projection unique ou une exposition forte mais de courte durée. L'intensité possible de l'action irritante sur la peau est décrite et peut aller de la simple sensation de picotement à une brûlure grave (substances corrosives) avec cicatrice séquellaire (*Boukhatem et al, 2010*). Une substance irritante n'induit qu'une réaction inflammatoire réversible qui se traduit par un érythème dû à une congestion vasculaire et un œdème caractérisé par un épanchement de quantités plus ou moins importantes de liquide dans les espaces intercellulaires de l'épiderme, du derme et/ou des tissus sous-jacents (*Zissu, 2003*).

Dans les conditions du test de tolérance cutanée réalisé sur des lapins, les extraits acétoniques des parties aériennes de *Solenostemma argel* et *Calycotome spinosa Link* ainsi que l'extrait hexanique des feuilles de *Phlomis bovei De Noé* ont été très bien tolérés sur le plan cutané. En effet, l'indice d'irritation primaire cutané obtenu pour chacun des trois extraits aux concentrations de 100 mg/ml et 250 mg/ml était inférieur à 0,5 et par conséquent, ces extraits sont considérés comme non irritants à ces deux concentrations.

Cette étude a permis de confirmer expérimentalement les propriétés anti-inflammatoire et cicatrisante des trois plantes *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé*. Néanmoins, des études complémentaires devront être entreprises afin de déterminer avec certitude leur sub-toxicité et la composition exacte de chaque espèce végétale étudiée

Conclusion et perspectives

L'usage de plantes médicinales implique une connaissance précise non seulement de leurs propriétés thérapeutiques mais également de leurs éventuels effets toxiques. Le présent travail a constitué une contribution originale et préliminaire à l'étude de la toxicité et des propriétés anti-inflammatoire et cicatrisante remarquables de trois plantes d'Algérie : *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link, *Phlomis bovei* De Noé.

Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires tant sur le plan chimique que sur le plan biologique afin de déterminer avec précision la toxicité subaiguë de ces trois plantes et de tenter d'identifier les composés responsables de leur effets biologiques.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- A -

Aberkane MC., M. Mokhtari, A. Dibi, F. Bitam, P. Mosset. *Phytochemical Study of Calycotome Spinosa*. L. IRISSET ICEMCE and ICHCES, **2013**, March 15-16, Pattaya, Thailand.

Aït Youssef Mohand. *Plantes médicinales de Kabylie*. Editions Ibis Press : Paris, **2006**. ISBN : 2-910728-57-9.

Alberto Plaza, Giuseppe Bifulco, Arafa I. Hamed, Cosimo Pizza, and Sonia Piacente. *Argeloside A and B, two novel 14,15-secopregnane glycosides from Solenostemma argel*. Tetrahedron Letters 44, **2003**, 8553–8558.

Albina JE. **Nutrition and wound healing.** *PEN (Parenter Enteral Nutr)*, **1994** ; 18: 367-376.

Albritton, J. S. *Complications of wound repair*. Clin. Podiatr. Med .Surg. 8:773-785, **1991**.

Amariei, D., Stanescu, U., Gille, E., Onisei, T. *The biosynthetic capacity of the active principles of ‘in vitro’ regenerated Solenostema argel (SEL). Hayne. callus and shoots*. Rev. Roum. Biol. Veget., Bucharest, **1991**, 38 (1–2), 71.

Anton R, Lobstein A. *Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Edition Tec & Doc, Paris, **2005**, pp. 522.

Azizian & Moore, D. M. *Morphological and palynological studies in Phlomis L, Eremostachys Bunge and Paraphlomis Prain (Labiatae)*. Bot. J. Linn. Soc. **1982** ; 85: 225 – 248.

- B -

Baillon H. *Histoire des plantes : Monographie des légumineuses papilionacées*. Paris, **1870**.

BALLER, MS. AIKEN, S. “ *The healing of open wounds* ”, Seminars in veterinary medicine and surgery, **1989**, 4, 268-276.

BANGERT S.K, MARSHALL W.J. « *Biochimie médicale : physiopathologie et*

diagnostic ». Elsevier Masson, **2005**. ISBN : 2842996747.

Battandier J-A. In *Flore De l'Algérie : Dicotylédones*. Edition Librairie F.Savy : Paris, **1888** ; p.701.

Belouad A. Plantes médicinales d'Algérie. Office des Publications Universitaires, Alger, **2001**, pp. 5–10.

Benchelah AC, Bouziane H, Maka M. *Fleurs du Sahara, arbres et arbustes, voyage au cœur de leurs usages avec les touaregs du Tassili*. Phytothérapie Numéro 6 : 191-197 @ Springer **2004**.

Benhouhou Salima. *Solenostemma argel (Del.) Hayne*. In : A guide to medicinal plants in North Africa. Centre for Mediterranean Cooperation, International IU CN, **2005**. ISBN : 2831708931.

BENSEGUENI A, A. BELKHIRI, N. BOULEBDA, G. KECK. *Evaluation de l'activité cicatrisante d'un onguent traditionnel de la région de Constantine sur les plaies d'excision chez le rat*. Sciences & Technologie C – N°26, décembre **2007**, pp.83-87.

Berbis P. *Impasses de la cicatrisation cutanée*. Rev Prat, **1994** ; 44: 1776-1780.

Boneu B, Cazenave JP. *Coagulation*. In : Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Boeringher-Ingelheim. Reims, **1982**. (pp. 35-53).

Boneu B, Cazenave JP. *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*. Reims: Boehringer Ingelheim, **1997**.

Borges AF. *Relaxed skin tension lines (TSTL) versus other skin lines*. Plast Reconstr Surg, **1984** ; 73: 144-50.

Boukhatem M.N., F. Saidi, M.S. Hamaidi, Y. Hakim, M. Mekarnia. Culture et exploitation industrielle du géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) en Algérie : état des lieux et perspectives. *Phytothérapie*, 9:304-309 © Springer-Verlag France, **2011**. DOI10.1007/s10298-011-0635-4.

Boulos L. *Medicinal plants of North Africa*. Reference Publications Inc., Algonac, Michigan, USA, **1983**. ISBN : 10-0917256166.

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

Bräuchler Christian, Meimberg Harald, Heubl Günther. *Molecular phylogeny of Menthinae (Lamiaceae, Nepetoideae, Mentheae) –Taxonomy, biogeography and conflicts.* Elsevier Inc : Molecular Phylogenetics and Evolution 55, **2010** ; p.501–523.

Brickell Christopher. *Le grand Larousse des 15000 plantes et fleurs de jardin.* Edition Larousse, **2008.** ISBN : 978-2-03-583862-9.

Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie des plantes médicinales,* 3eme édition, Tec et Doc (ED) Paris, **1999,** 658-666.

Bruno Sassolas. *Anatomie de la peau normale.* EMC (Elsevier Masson SAS)- SOiNS, n°748, **2010.**

Bulletin de la société botanique de France. Tome treizième. Bureau de la société : Paris, **1866.**

Bulletin de la société botanique de France. Tomme deuxième. Bureau de la société : Paris, **1855.**

Burtis, C.A, Ashwood,E.R. *Enzymes:* In Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edition W.B. Saunders Company, New York, USA, **2001,** pp.352–369.

- C -

Cameron NE, Cotter MA. *The relationship of vascular changes to metabolic function in diabetes mellitus and their role in the developpement of peripheral nerves complications.* Diabetes Metab Rev, **1994** ; 10: 189-224.

Canstantin Paul. *Merveilles de la nature : Les Plantes.* Paris, **1895.**

Canter, K. G. *Conservative management of wounds.* Clin. Podiatr. Med. Surg. 8:787-798, **1991.**

Carlo P. Honrado, Craig S. Murakami. *Wound healing and physiology of skin flaps.* Facial Plast Surg Clin N Am. 13:203-214, **2005.**

Carson MD. *Medical Botany : Materia Medica.* Vol 11, Philadelphia, **1847**.

Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. *Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone.* N Engl J Med, **1993**, 329: 1158-1163.

Cavelier A. **1976.** Cours phytopharmacie. Ed. Inst. Nat. Agro. El-Harrach, T.1, 514 p.

Chandra Jnns, Ponnappa Kc, Sadashiva Ct, Priya Bs, Nanda BI, Gowda Tv, Vishwanath Bs and Rangappa Ks. *Chemistry and structural evaluation of different phospholipase a2 inhibitors in arachidonic acid pathway mediated inflammation and snake venom toxicity.* Curr Top Med Chem, **2007**, 7, 787-800.

Chaput B, Courtade-Saidi M, G de Bonnecaze, Eburdery H, Crouzet C, Chavoïn J-P, Grolleau J-L, Garrido I. *Anomalies de la cicatrisation.* EMC- Techniques chirurgicales- Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, **2012**, vol 7, n° 2. 45-011.

Chivot JJ. *Voyage inter-plaquettaire.* Laboratoire UCB, Nanterre, **1982**.

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

Clark, R A. F. *Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair.* Am. J. Med. Sci. 306:42-47, **1993**.

COLOT.M (1972) : *Notions techniques de pharmacologie générale* édition Masson.

Cooper, D. M. *Optimizing wound healing-a practice within nur sing's domain.* Nurs. Clin. North Am. 25:165-177, **1990**.

- D -

DEODHAR, A.K. RANA, R.E. *Surgical physiology of wound healing : a review.* J Postgrad Med. **1997**, **43**, 52-56.

Desmoulière A, Gabbiani G, Clark RA. *The molecular and cellular biology of wound repair.* New York : Plenum Press, **1996** : 391-423.

Djerroumi A., Nacef M. *100 Plantes médicinales d'Algérie.* Edition Palais du livre : Alger, **2004** ; p.114. ISBN : 9961-749-25-1.

Doyle JJ, Luckow MA. *The rest of iceberg. Legume diversity and evolution in a phylogenetic context.* Plant Physiol, **2003**, 131:900-910.

Draize JH, Woodard G, Calvery HO (1944) Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membrane. J Pharmacol Exp Ther 82:377-390.

Dréno B. *Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes.* Annales de dermatologie, **2009**, vol 136, supplément 6, S247-S251.

Duboeuf S, Pillon F. *L'hémostase, quelques notions de physiologie.* EMC (Elsevier Masson SAS)- Actualités pharmaceutiques, n° 501, **2010**.

Durand E, Barratte G. *Catalogue raisonné des plantes de Tripolitaine.* Genève, **1910**.

- E -

EEC. 4 Week toxicity study by oral administration in rats. Recommendation N° 83/571, **1983**.

Eglesfeld Griffith. *Description of the more important plants used in medicine with their history, properties and mode of administration.* Lea and Blanchard, Philadelphia, **1847**.

EL Tahir MM, EL Tayeb IB, Shaddad SAI. *The pharmacological actions of the aqueous extract of the leaves of Solenostemma argel (Hayne) on isolated rabbit aortic strip and guinea pig atria.* Journal of animal and veterinary advances 4 (10) : 831-834, **2005**.

EL-Hadidi MN and Fayed A. *Materials of excursion Flora of Egypt.* Cairo University Herbarium, Taekholmia, **1995**.

El-Kamali H. H. *Larvicidal Activity of Crude Aqueous Extracts of Solenostemma argel Against Mosquito Larvae.* Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants, Vol. 8(4) **2001**.

EL-Kamali HH, Khalid SA. *The most common herbal remedies in Central Sudan.* Fitoterapia, 4 : 301-306, **1996**.

Eledjam JJ, Schved JF, Bonnafoux J. *Physiologie de l'hémostase.* Edition Masson, Paris. Ann Fr Anesth Réanim **1985** ; 4: 35A-42A.

Engler A. *Botanische Jahrbücher.* Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig, **1917**.

Eriksson AS, Sinclair R, Cassuto J, Thomsen P. *Influence of lidocaine on leucocyte function in the surgical wound.* Anesthesiology, **1992** ; 77: 74-78.

Ertuğrul Yüzbaşı oğ lu, Mehmet Yaş ar Dadandı, Servet Özcan. *Estimation of phylogenetic relationships of Phlomis species based on seed protein polymorphism.* Vol.12 No.2. Electronic Journal of Biotechnology © **2009** by Pontificia Universidad Católica de Valparaíso – Chile. ISSN: 0717-3458.

European Wound Management Association (EWMA). *Document de référence : Plaies difficiles à cicatriser : une approche globale.* Londres : MEP Ltd, **2008**.

- F -

Falanga V, Grinnel F, Gilcrest B et al. *Experimental approaches to chronic wounds.* Wound Rep Reg, **1995** ; 3: 132-140.

Falanga V. *Chronic wounds : pathophysiologic and experimental considerations.* J Invest Dermatol, **1993** ; 100: 721-725.

FAYOLLE, P. “ *Cicatrisation des plaies cutanées* ” .Le point vétérinaire, **1992**, 24, 409-422.

Francis George, Zohar Kerem, Harinder P. S. Makkar and Klaus Becker. *The biological action of saponins in animal systems: a review.* British Journal of Nutrition, **2002**, 88, 587–605.

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

- G -

Garcke August. *Journal fur die Botanik.* Tome VI, Berlin, **1876**.

GBENOU Joachim D., Judith F. AHOUNOU, Pierre LADOUNI, Wilfrid K.D.D. AGBODJOGBE, Richard TOSSOU, Pierre DANSOU et Mansourou MOUDACHIROU. Propriétés anti-inflammatoires des extraits aqueux de Sterculia setigera Delile et du mélange Aframomum melegueta K. Schum – Citrus aurantifolia Christm et Panzer. Int. J. Biol. Chem. Sci. 5(2): 634-641, April **2011**.

Gerbault O. *Cicatrisation cutanée.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), techniques chirurgicales- chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 45-010, **1999**, 19p.

Glaser KB, Sung MI, Hartman Da, Lock YW Bauer J, Walter T, Carlson RP. *Cellular and topical in vivo inflammatory murine models in the evaluation of inhibitors of phospholipase A2.* *Skin Pharmacol*, **1995**, 8, 300-308.

Glimn-Lacy Janice, Kaufman Peter. B. *Botany Illustrated in : Introduction to plants, Major Groups, Flowering Plant Families.* Springer US ; **2006**. ISBN online : 978-0-387-28875-8.

Goodman & Gilman's. *The Pharmacological basis of therapeutics: Blood coagulation and Anti-coagulant, thrombolytic and Anti-platelet drugs.* 11th ed, **2006**, 1325-1328.

Grinnell F, Billingham RE, Burgess L. *Distribution of fibronectin during wound healing in vivo.* *J Invest Dermatol*, **1981** ; 76:181- 9.

Guide illustré de la flore algérienne. Wilaya d'Alger ; Mairie de Paris. Délégation générale aux relations internationales. Imprimerie « Moderne de l'Est » : Paris, **2012** ; p.69. ISBN : 978-2-7466-4242-3.

Guignard J. L., Pelt J. M. *Botanique Systématique moléculaire.* 12e édition. Masson, Paris, **2011**.

Gurib-Fakim A, Schmelzer GH. *Ressources végétales de l'Afrique Tropicale : Plantes médicinales 2.* Fondation PROTA/CTA, Wageningen, Pays Bas, **2013**. ISBN : 978-92-9081-522-8.

- H -

Hamed Arafa I. *New steroids from Solenostemma argel leaves.* *Fitoterapia* 57. **2001**. 747_755.

Hammiche H and Maiza K. *Traditional medicine in Central Sahara : Pharmacopia of Tassili N'ajjer.* *J Ethnopharmacol*, 105 : 358-367, **2006**.

Hanna JR, Giacomelli JA. *A review of wound healing and wound dressing products.* *The Journal of Food and Ankle Surgery*, **1997**, 36 (1): 2-14.

Hassan Hanaa A., Arafa I. Hamed, Nasr A. El-Emary, Irina V. Springuel, Hidemichi Mitomec, Hiroaki Miyaoka. *Pregnene derivatives from Solenostemma argel leaves.* *Phytochemistry* 57. **2001**. 507–511.

Heath JW, Lowe J, Stevens A, Young B. *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater.* Bruxelles: De Boeck ; **2006**.

Hegazi, A.A., El-Enbaawy, M., Abd El-Hady, F.K., Ata, N.S. *Studies for determining antimicrobial activity of Solenostemma argel (Del) Hayne 3-extraction with petroleum ether and ether.* Journal of the Egyptian Veterinary Medicinal Association, **1994**, 54, 401–411.

Heywood V. H., Brumitt R. k, Culham A., Seberg O. *Flowering plant families of the world.* Royal botanic Gardens, Kew, **2007**.

Hocking GA. *Dictionary of terms in pharmacognosy and other divisions of economic botany.* Oxford: Charles Thomas; **1955**. p. 212.

Hong .Y and S. Bhatnagar. *Biotechnology in Agriculture and Forestry*, Vol. 60 Transgenic Crops V (ed. by E.C. Pua and M.R. Davey) " Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2007**.

Honrado Carlo P, Murakami Craig S. *Wound healing and physiology of skin flaps.* Facial Plast Surg Clin N Am **2005** ; 13: 203-214.

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

Hsi-wen Li (Li Xiwen); Ian C. Hedge. *LAMIACEAE □□□chun xing ke.* Flora of China 17: 50–299. **1994**.

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

- I -

Inan A, Sen M, Koca C, Akpınar A, Dener C. *The effect of purified micronized flavonoid fraction on the healing of anastomoses in the colon in rats.* Surg Today, **2006**; 36: 818-822.

Innocenti G, S. Dall'Acqua, S. Sosa, G. Altinier , R. Della Loggia. *Topical anti-inflammatory activity of Solenostemma argel leaves.* Journal of Ethnopharmacology 102 : 307–310, **2005**.

Iserin Paul. Larousse Encyclopédie des plantes médicinales. 2ième édition, Paris France (1997) 10-11.

- J -

Jabeen, F., Tharib, S.M., Veitch, G.B.A. *An investigation of the anti-inflammatory activity of Solenostemma argel*. *Fitoterapia* 55, 186–189, **1984**.

Jie Li, Juan Chen, Robert Kirsner. *Pathophysiology of acute wound healing*. *Clinics in Dermatology* **2007** ; 25: 9-18.

- K -

Kadereit J.W. *Flowering plants, dicotyledons : Lamiales (except Acanthaceae including Avicenniaceae)*. Volume editor. p. cm. - (The families and genera of vascular plants ; 7), Originally published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **2004**. ISBN 978-3-642-18617-2.

Kamel M.S. *Acylated phenolic glycosides from Solenostemma argel*. *Phytochemistry* 62, **2003**. 1247–1250.

Kassel D. Des hommes et des plantes, in *Histoire de la pharmacie*, <http://www.ordre.pharmacien.fr>, Juillet, **2014**.

Khalil NM., Sperotto JS., Manfron MP. *Anti-inflammatory activity and acute toxicity of Dodonaea viscosa*. *Fitoterapia*, **2006**; 77 : 478-80.

Keller KL, Fenske NA. *Use of vitamine A, C and E related compounds in dermatology : a review*. *J Am Acad Dermatol*, **1998** ; 39 (4 pt 1) : 611-625.

Kenzler MH, Gorsulowsky DC, Swanson NA. *Basic mechanism in the healing cutaneous wound*. *J Dermatol Surg Oncol* **1986** ; 132 (11) : 1156-64.

Khaled, S.A., Kalman, S., Istvan, N. *Studies on sudanese plants. Solenostemma argel Hayne*. *Herba Hungarica* 18 (3), 33, **1974**.

Kim HP, Son KH, Chang HW and Kuang SS. *Flavonoids: Potential anti-inflammatory agents*. *Nat Prod Sci*, **1996**, 2(1), 1-8.

Kim Sang-Hyun, Chang-Duk Jun, Kyongho Suk, Byung-Ju Choi, Hyunjeung Lim, Seunja Park, Seung Ho Lee, Hye-Young Shin, Dae-Keun Kim and Tae-Yong Shin. *Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells*. *Toxicol Sci*, **2006**, 91 (1), 123-131.

Kirsner RS, Eaglstein WH. *The wound healing process*. *Dermatol Clin*, **1993**; 11:629- 40.

Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. *Stimulus specific induction of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) gene expression.* Adv Exp Med Biol **1991**; 305:65 - 71.

- L -

Laato M, Lehtonen OP, Ninikoski J. *Granulation tissue formation in experimental wounds inoculated with Staphylococcus aureus.* Acta Chir Scand, **1985** ; 151: 313-318.

Larit F, Benyahia S, Benayache S, Benayache F, Léon F, Brouard I, Bermijo J. *Flavonoïd from Calycotome spinosa (L.) Lamk.* Int. J. Med. Arom. Plants, ISSN 2249-4340, Vol. 2, No. 1, pp. 34-37, March **2012**.

Lavan FB, Hunt TK. *Oxygen and wound healing.* Clin Plast Surg, **1990** ; 17: 463-472.

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

Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, et al. *Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms.* J Leukoc Biol, **1999**; 66: 889- 900.

Lewis, G., Schrire, B., Mackinder, B., Lock, M. *Legumes of the World. The Royal Botanical Gardens, Kew, 2005.*

Lim T.K. *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants: Volume 2, Fruits, 1* DOI 10.1007/978-94-007-1764-0_1, © Springer Science+Business Media B.V. **2012**.

Limem-Ben Amor Ilef, Chekir-Ghedira Leila, Jihed Boubaker, Mohamed Ben Sgaier, Ines Skandrani, Wissem Bhourri, Aicha Neffati, Soumaya Kilani, Ines Bouhlel, Kamel Ghedira. *Phytochemistry and biological activities of Phlomis species.* ScienceDirect Journal of Ethnopharmacology 125, **2009** ; p.183–202.

Lindley John. *Flora Medica : Important plants used in medicine.* London, **1838**.

Lindley John. *Ornamental flower garden in Botanical register, Vol IX, London, 1846.*

Liolios Christos, Hocine Laouer, Nacira Boulaacheb, Olga Gortzi and Ioanna Chinou. *Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Algerian Phlomis bovei De Noé subsp. Bovei.* Molecules, **2007**, 12 ; p.772-781. ISSN 1420-3049.

Lippert W, Podlech D. *Gros plan sur les plantes de Méditerranée.* Edition Nathan, France, **2010**. ISBN : 978-2-09-278531-7.

- M -

Mahran, G.H., Ahmed, M.S., El-Fishawy, A.M. *A phytochemical study of Solenostemma argel Hayne. Growing in Egypt.* Bull. Fac. Pharm, **1969**. Cairo University 8 (1), 1.

Mahran, G.H., Wahba, S.K., Saber, A.H. *Phytochemical study of Solenostemma argel "Hayne" leaves. Part 1 — isolation of two crytalline substances.* Bull. Fac. Pharm, **1967**. Cairo University 6 (1), 191.

Manthey JM. *Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation.* Microcirc, **2000**, 7, 28-34.

Marieb Elaine N. *Anatomie et physiologie humaine.* Ch 5 : le système tégumentaire figure 5.1. 8^{ème} édition, © Edition du Renouveau pédagogique inc., **2010**- p 172.

Martin P. *Wound healing : aiming for perfect skin regeneration.* Science, **1997** ; 276: 75-81.

Mastboom WJ, Hendriks T, VanElteren P, de Boer HH. *The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses.* Dis Colon Rectum, **1991** ; 34: 236-240.

Mathiesen C., A.-C. Scheen & C. Lindqvist. *Phylogeny and biogeography of the lamioïd genus Phlomis (Lamiaceae).* KEW BULLETIN VOL. 66: 83–99 © The Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew, **2011**.

Middleton E JR, Kandaswami C and Heoradies TC. *The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer.* Pharmacol Rev, **2000**, 52, 673-751.

Miller L.C et Tainter M.T. 1944 : Estimation of the ED50 and Its Error by means of logarithmic-probit graph paper. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd 57, 261-264.

MOENCH, Conrad. *Methodus plantas Horti botanici et agri Marburgensis, a straminum situ describendi.* Marburgi Cattorum, Marburg, Germany. **1794**.

Mokhtari M. *Etude phytochimique de la plante calycotome Spinosa Link.* Thèse de l'université d' El-hadj Lakhdar Batna faculte des sciences departement des sciences de la matiere, **2012**.

Mukinda, J.T, Eagles, F.K. *Acute and sub-chronic oral toxicity profile of the aqueous extract of Pohygalafruticosa in female mice and rats.* J. Ethnopharmacol, **2010**, 128,236–240.

Mukinda, J., Syce, J.A. *Acute and chronic toxicity of aqueous extract of Artemisia afra in rodents.* J. Ethnopharmacol, **2007**, 112,138–144.

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

- N -

NDAYISHIMIYE Joël. *Diversité, endémisme, géographie et conservation des Fabaceae de l'Afrique Centrale.* Thèse de l'Ecole Interfacultaire de Bioingénieurs : Service d'Ecologie du Paysage et Systèmes de Production Végétale, Bruxelles, **2011**.

Nicoletis C. *Suture, cicatrization and scars.* Chirurgie, **1991**, 117: 163-7.

- O -

Okuda T, Kimura Y, Yoshida T and Hatany T. *Studies on the activities of tannins And Related coumpounds from medicinal plant and drugs. Inhibition effects of lipid peroxidation in mithchordria and microsome of liver.* Chem pharm Bull, **1983**, 31, 1625-1631.

Ortonne JP, Clévy JP. *Physiologie de la cicatrisation cutanée.* Rev Prat, **1994** ; 44: 1733-1737.

Ozer, J., Ratweb, M., Shawc, M., Bailey,W., Schomaker,S. *The current state of serum biomarker of hepatotoxicity.* Toxicity, **2008**, 245,194–205.

-P-

Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. *Pathways to diabetic limb amputation : basis for prevention.* J Diab Care, **1990** ; 13: 513-521.

PESI : Pan-European Species directories Infrastructure. *Phlomis bovei Noë, Solenostemma argel, Calycotome spinosa Link* (en ligne). European Union : **2010**. Disponible sur : <<http://www.eu-nomen.eu>> (consulté le 1/10/2013).

Pharmacopée européenne 2012

Ping-tao Li ; Michael G. Gilbert, W. Douglas Stevens. *Asclepiadaceae. Flora of China* 16: 189–270. **1995**.

Pittilo RM, Machin SJ. *Platelet- Vessel wall interactions*. London: Springer Verlag, **1987**.

Plaza Alberto, Angela Perrone, Maria Luisa Balestrieri, Francesca Felice, Ciro Balestrieri, Arafa I. Hamed, Cosimo Pizza, Sonia Piacente. *New unusual pregnane glycosides with antiproliferative activity from Solenostemma argel*. *Steroids* 70, **2005**, 594–603.

Plaza Alberto, Sonia Piacente, Angela Perrone, Arafa Hamed, Cosimo Pizza and Giuseppe Bifulco. *Stemmosides C and D, two novel unusual pregnane glycosides from Solenostemma argel: structural elucidation and configurational study by a combined NMR-quantum mechanical strategy*. *Tetrahedron* 60, **2004**, 12201–12209.

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

Pollack SV. *Wound healing : a review*. III. Nutritional factors affecting wound healing. *J Dermatol Surg Oncol*, **1979** ; 5: 615-619.

Pottier-Alapetite, G. *Flore de la Tunisie*. Ed. Imprimerie officielle de la république Tunisienne, Tunis, **1981**.

Powell DM, Redeheaver GT, Foreman PA, Hankins CL, Bellion KT, Zimmer CA et al. *Damage to tissue defences by Emla® cream*. *J Emerg Med*, **1991** ; 9: 205-209.

- Q -

Quezel, P., Santa, S. *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques et méridionales*. Tome II. Editions CNRS, Paris, **1963**.

- R -

Ramaiah, S.K. *Preclinical safety assessment. Current gaps, challenges and approaches in identifying translatable biomarkers of drug-induced liver damage*. *Clin. Lab. Med*, **2011**, 31,161–172.

Revel, K. Doghmi. *Physiologie de l'hémostase*. EMC (Elsevier Masson SAS)- Dentisterie

2004 ; 1: 71-81.

Revol M, Servant J-M. *Cicatrisation dirigée.* EMC (Elsevier Masson SAS)- Techniques chirurgicales- Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, **2010** : 45-050.

Ricardou M. *Asclepiadacées.* Société d'édition scientifique, Paris, **1893**.

Robson MC, Stenberg BD, Hegger J. *Wound healing alterations caused by infection.* Clin Plast Surg **1990** ; 17: 485-492.

Rouy G and Foucaud J. *Flore de France : Description des plantes.* Tome IV, Paris, **1897**.

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

- S -

Sahki Abdallah, Sahki Boutamine Rabéa. *Le Hoggar : Promenade botanique.* Edition ESOPE, Lyon, **2004**. ISBN : 2-903420-26-2.

Salmon M. *Artères de la peau.* Etude anatomique et chirurgicale. Paris : Masson, **1936**.

Sampol J, Arnoux D, Boutière D. *Manuel d'hémostase.* Paris : Elsevier, **1995**.

Santram Lodhi, Singhai AK. *Preliminary pharmacological evaluation of *Martynia annua* Linn leaves for wound healing.* Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine **2011**, 421-427.

Sassolas B. *Anatomie de la peau normale.* Soins 748, Elsevier **2010**.

Schved JF. *De la physiologie à la pharmacologie : les points d'impact des antithrombotiques.* Rev Med Interne **1997** ; 18 (suppl 2): 87s-90s.

Senet P, Meaume S, Dubertret L. *Physiologie de la cicatrisation cutanée.* Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie, 98-040-A-10, **2000**, 8p.

Sherry B, Tekamp-Olson P, Gallegos C, et al. *Resolution of the two components of macrophage inflammatory protein 1, and cloning and characterization of one of those*

components, macrophage inflammatory protein 1 beta. J Exp Med **1988**; 168:2251- 9.

Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. *Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound.* Free Radic Res **1997**; 26: 93-101.

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

Silverstein P. *Smoking and wound healing.* Am J Med **1992** ; 93 (suppl 1A): 22S-24S.

Simpson DM, Ross R. *The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum.* J Clin Invest 1972; 51: **2009**- 23.

Singer AJ, Clark RAF. *Cutaneous wound healing.* N Engl J Med **1999** ; 341(10) :738-46.

Singla AK, Pathak K. *Tropical antiinflammatory effects of Euphorbia prostrata on carrageenan-induced footpat oedema in mice.* J. Ethnopharmacol, **1990**, 29 : 291-294.

**Sireatawong,S.,Lertprasertsuke,N.,Srisawat,U.,Thuppia,A.,Ngaamjariyawat,A.,Suwann
ihio N.,Jaijoy,K.** *Acute and sub-chronictoxicity study of the water extract from Tiliacoratrianora (Colebr.) Diels in rats.* Songklankarin J. Sci. Technol, **2008**, 30,729–737.

Skafia-Crete. *Caractéristiques morphologiques de la famille des Lamiaceae.* Disponible sur : <http://www.sfakia-crete.com/sfakia-crete/herbs-plants-flora-crete.htm> (consulté le 29/09/2013).

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

Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques : dangers pour la santé et l'environnement – toxicité aiguë. Quatrième édition. Nations Unies, **2011.** e-ISBN : 978-92-1-054746-8.

- T -

Thapa, B.R, Walia, A. *Liver function test and their interpretation.* India J. Pediatr, **2007**, 74,663–671.

Takhtajan Armen. *Flowering Plants.* Second Edition. Komarov Botanical Institute, St. Petersburg, Russia. © Springer Science+Business Media B.V. **2009.** P 547-572. e-ISBN: 978-1-4020-9609-9.

Teifer NR, Moy RL. *Drug and nutrient aspects of wound healing.* Dermatol Clin **1993** ; 11:

729-737.

Tela Botanica. *Calycotome spinosa*. Disponible sur : <http://www.tela-botanica.org/bdtdfx-nn-12174-synthese> (consulté le : 1 Juin 2013).

THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III*. Botanical Journal of the Linnean Society, **2009**, 161, 105–121.

Toxicité aiguë par voie orale 1992 : Journal officiel des communautés européennes N° L 383/A/110.

Trabut L. In *Répertoire des noms indigènes des plantes spontanées, cultivées et utilisées dans le Nord de l'Afrique. Collection du centenaire de l'Algérie*. Imprimerie « La Typo-Litho » et Jules Carbonnel Réunion : Alger, **1935** ; p.190.

Tsuchiya, H., Sato, M., Miyazaki, T., Fujiwara, S., Tanigaki, S., Ohyama, M. *Comparative study on the antibacterial activity of phytochemical flavanones against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J. Ethnopharmacol, **1996**, 50,27–34.

- V -

Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Aprahamian M, Bruch JF et al. *Effect of panthotenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process*. Eur Surg Res **1995** ; 27: 158-166.

Vermeylen J, Verstraete M. *Physiologie de l'hémostase* (pp. 7-26). In : L'hémostase. Baillière, Paris, **1981**.

Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen R, Amout J. *Thrombosis and haemostasis*. Leuven University Press, **1987**.

- W -

Waldorf H, Fewkes J. *Wound healing*. Adv Dermatol **1995** ; 10: 77-97.

White JD, Gerrard JM. *Ultrastructural features of abnormal platelets : a review*. Am J Pathol **1976** ; 83 : 589-632.

- Y -

Younis, G. M. A., PhD thesis, Bucharest, Romania, **1988**.

- Z -

Zaabat N., S. Akkal, N. Darboure, H. Laouer, M. G. Dijoux Franca and Helmut Duddeck. *Secondary metabolites of an Algerian Phlomis bovei and their antioxidant activities.* Chemistry of Natural Compounds, Vol. 46, No. 3, **2010** ; p.454-455.

Zaabat Nabila. *Détermination structurale et évaluation biologique de substances naturelles de deux espèces de la famille des lamiacees : Marrubium deserti de Noé.et Phlomis bovei de Noé.* Thèse chimie organique. Constantine : Université Mentouri, **2012** ; p.295.

Zissu D. *Test in vitro pour l'évaluation de la tolérance cutanée aux substances chimiques.* Cahiers de notes documentaires – Hygiène et sécurité du travail – N° 192, 3^e trimestre **2003**.

Annexes

Annexe I : Toxicité aigue

Tableau : Appareillage, petit matériel et produits testés utilisés lors du test de toxicité aigue.

Appareillage et petit matériel	Produit à analyser
Balance analytique de précision	Extraits à tester : Extrait acétonique <i>Solenostemma argel</i> Extrait acétonique <i>Calycotome spinosa</i> Extrait hexanique <i>Phlomis bovei</i> De Noé Véhicule : eau physiologique 0,9 %
Balance pour animaux	
Cages transparentes en polypropylène	
Canule de gavage, seringue de 2ml	
Verrerie (Becher,...)	

Figure : Table des probits de Finney. D'après *Finney 1952*.

%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	—	2.67	2.95	3.12	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.08	4.12
20	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.28	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33
—	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
99	7.33	7.37	7.41	7.46	7.51	7.58	7.65	7.75	7.88	8.09

Annexe II : Toxicité subaiguë

Tableau : Appareillage, petit matériel, produits testés et réactifs utilisés lors du test de toxicité subaiguë.

Appareillage et petit matériel	Produit à analyser	Réactifs
Balance analytique de précision	Extraits à tester :	Ether
Balance pour animaux	Décocté <i>Solenostemma argel</i>	Formol à 10 %
Cages transparentes en polypropylène	Décocté <i>Calycotome spinosa</i>	Alcool chirurgical
Sonde de gavage pour rat, seringues de 2,5 ml	Décocté <i>Phlomis bovei</i>	Réactifs de contrôle des paramètres biochimiques
Verrerie (Becher,...)	Véhicule :	(kits SPINREACT [®] , kits RANDOX [®])
Tubes à essais héparinés et citratés	eau physiologique 0,9 %	
Tubes capillaires héparinés		
Cristalliseur		
Automate de type culter		
Spectrophotomètre		
Centrifugeuse		
Microscope		
Embouts jaunes et bleus		
Micropipettes		
Lames et lamelles		
Trousse chirurgicale de base		

Tableau : Poids moyens enregistrés au cours de la période expérimentale chez le lot témoin et ceux traités par les extraits aqueux de *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa* Link et *Phlomis bovei* De Noé respectivement.

Jours	<i>Solenostemma argel</i>	<i>Calycotome spinosa</i>	<i>Phlomis bovei</i>	Témoin
1	193,40 ± 4,25	232,80 ± 2,35	245,80 ± 5,71	247,10 ± 2,60
2	197,50 ± 7,38	233,30 ± 6,24	240,80 ± 32,64	258,70 ± 20,29
3	199,10 ± 12,42	234,40 ± 13,07	235,40 ± 39,88	272,10 ± 26,21
4	200,50 ± 14,44	237,70 ± 13,48	239,80 ± 42,22	275,70 ± 28,69
5	204,90 ± 15,65	235,10 ± 13,12	232,20 ± 46,45	275,20 ± 33,01
6	207,60 ± 17,13	231,00 ± 13,08	240,00 ± 45,93	273,40 ± 39,26
7	208,90 ± 19,58	234,40 ± 14,50	243,70 ± 43,82	275,40 ± 38,77
8	210,20 ± 21,70	225,20 ± 15,70	244,70 ± 43,06	277,70 ± 38,09
9	213,70 ± 22,48	228,90 ± 15,62	244,50 ± 42,82	280,60 ± 36,69
10	212,10 ± 21,04	237,80 ± 14,37	245,20 ± 40,23	282,70 ± 36,25
11	210,1 ± 20,11	234,3 ± 12,69	245,4 ± 38,88	283,5 ± 35,98
12	213,3 ± 20,11	237,1 ± 10,70	255 ± 38,05	284,4 ± 34,68
13	216 ± 21,26	234 ± 10,08	256,4 ± 36,81	286,4 ± 35,04
14	219,8 ± 23,69	233,2 ± 10,63	251,1 ± 36,38	288,1 ± 35,51
15	211,7 ± 41,91	235,4 ± 10,71	262,9 ± 37,60	288,9 ± 35,89
16	221,2 ± 21,32	234,8 ± 10,23	263,9 ± 35,19	290,6 ± 34,96
17	224,5 ± 23,41	234 ± 11,00	263,2 ± 39,52	292,3 ± 34,26
18	223,6 ± 22,05	234,4 ± 11,37	264,8 ± 38,44	293 ± 34,02
19	227,1 ± 23,28	234,7 ± 11,76	262,4 ± 38,30	293,5 ± 33,66
20	225 ± 22,15	241,2 ± 9,65	260,4 ± 45,71	265,3 ± 87,07
21	226,9 ± 22,95	243,9 ± 8,37	262 ± 46,22	294,5 ± 34,10

Annexe III : Test de tolérance cutanée

Tableau : Petit matériel, réactifs et produits à tester utilisés lors du test de tolérance cutanée.

<i>Petit matériel</i>	<i>Réactifs</i>	<i>Produits à tester</i>
Balance analytique Balance pour animaux Tondeuse électrique Aiguilles ou scalpels stériles Bandes de gaze stériles Sparadrap perforé Boîtes à contention	Chlorhydrate de lidocaïne 2 %	Extraits à tester : <ul style="list-style-type: none">• <i>Solenostemma argel</i>• <i>Calycotome spinosa</i>• <i>Phlomis bovei</i>

Annexe IV : Activité anti-inflammatoire

Tableau : Petit matériel, produits testés et réactifs utilisés lors du test de l'activité anti-inflammatoire.

<i>Petit matériel</i>	<i>Réactifs</i>	<i>Produits à tester</i>
Balance analytique Balance pour animaux Ciseaux Bistouri Sonde de gavage pour souris	Eau physiologique à 0,9% Suspension de Carragénine à 1%	Extraits à tester : <ul style="list-style-type: none">• <i>Solenostemma argel</i>• <i>Calycotome spinosa</i>• <i>Phlomis bovei</i> Produit de référence : <ul style="list-style-type: none">• Diclofénac 75 mg

Annexe V : Activité cicatrisante

Tableau : Petit matériel, réactifs et produits à tester utilisés lors du test de l'activité cicatrisante.

<i>Petit matériel</i>	<i>Réactifs</i>	<i>Produits à tester</i>
Balance analytique Balance pour animaux Ciseaux Bistouri Transparents Tondeuse	Eau physiologique à 0,9% Chlorhydrate de Kétamine Chlorhydrate de lidocaïne 2 % Alcool chirurgical	Extraits à tester : <ul style="list-style-type: none">• Crème <i>Solenostemma argel</i>• Crème <i>Calycotome spinosa</i>• Crème <i>Phlomis bovei</i> Produit de référence : <ul style="list-style-type: none">• MADECASSOL® (Hydrocotyle centella asiatica)

ملخص

استعمال النباتات لأغراض علاجية هي ممارسة قديمة. إن تنوع عوامل التربة و المناخ في الجزائر يجعلها منطقة غنية بالنباتات الطبية و العطرية. هذا العمل يهدف إلى تنفيذ دراسة أولية تمهيدية للخصائص الشفائية و المضادة للإلتهابات لثلاث نباتات جزائرية والتي هي سولينوستوما حرجل، كليكوتوم سبينوزا لينك و فلوميس بوفيني دو نووي من أجل تأكيد إستعمالها في الطب التقليدي لعلاج الجروح و كمضادات للإلتهابات.

وقد أكدت النتائج المتحصلة عليها الخصائص الشفائية والمضادة للإلتهابات لهذه النباتات الثلاث. كشفت الفحص الكيميائي لهذه النباتات وجود لوكوانتوسيان والعفص وفلافونيدات، الصابونين، قلويدات، الكومارين والغلوكوزيدات. وقد سمحت الاختبارات السمية تحديد ض DL50 وبعض الآثار السمية على الكبد والكلى. من ناحية أخرى فقد تبنت عدم تأثير هذه النباتات على صحة الجلد و ذلك عن طريق فحص تجارب تهيج الجلد.

الكلمات السرية: علاج الجروح، مضادات للإلتهابات، تجارب التسمم، سولينوستوما حرجل، كليكوتوم سبينوزا لينك و فلوميس بوفيني دو نووي.

Résumé

L'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques est une pratique séculaire. La diversité édaphique et climatique de l'Algérie fait d'elle une région riche en plantes médicinales et aromatiques. Le présent travail a, comme objectif d'effectuer une première étude préliminaire d'évaluation des propriétés cicatrisante et anti-inflammatoire de trois plantes d'Algérie: *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* et *Phlomis bovei De Noé* afin de confirmer leurs usages en médecine traditionnelle dans le traitement des plaies et des inflammations.

Les résultats obtenus ont permis de confirmer les propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires de ces trois plantes. Leurs screening phytochimiques a mis en évidence la présence de leucoanthocyanes, de tanins, de flavonoïdes, de saponosides, d'alcaloïdes, de coumarines et de glucosides. Les tests de toxicité ont permis la détermination de leurs DL₅₀ ainsi que certains de leurs effets toxiques sur le foie et les reins. Leur innocuité cutanée a par ailleurs était vérifiée par le test d'irritation cutanée.

Mots clés : Plantes médicinales, *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link*, *Phlomis bovei De Noé*, anti-inflammatoire, cicatrisant, toxicité.

Summary

The use of plants for medicinal purposes is an ancient practice. Edaphic and climatic diversity of Algeria made it a region rich in medicinal and aromatic plants. The present work has as objective to carry out a preliminary study to assess healing and anti-inflammatory properties of three plants in Algeria: *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link* and *Phlomis bovei De Noé* to confirm their uses in traditional medicine in the treatment of wounds and inflammation.

The results have confirmed the healing and anti-inflammatory properties of these three plants. Their phytochemical screening revealed the presence of leucoanthocyanins, tannins, flavonoids, saponins, alkaloids, coumarins and glucosides. Toxicity tests have allowed the determination of their LD₅₀ and some of their toxic effects on the liver and kidneys. Their skin safety has also been checked by the test of skin irritation.

Keywords: Medicinal Plants, *Solenostemma argel*, *Calycotome spinosa Link*, *Phlomis bovei De Noé*, anti-inflammatory, wound healing, toxicity.