

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES VETERINAIRES

N : 28/TS/2011  
Série : 02/SV/2011

# Thèse

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences

## Option

Pharmacologie Toxicologie

### Etude des effets pharmaco toxicologiques de plantes médicinales d'Algérie : Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.*



Soutenue publiquement le 13 avril 2011

Par

**Zouhir DJERROU**

Devant le jury :

Présidente :	KHALFELLAH N.	Professeur	Université Mentouri de Constantine
Rapporteur :	HAMDI PACHA Y.	Professeur	Université Mentouri de Constantine
Examineurs :	BENALLAOUA S.	Professeur	Université A/Mira de Béjaïa
	BERRABBAH H.	Professeur	Université B/Mokhtar d'Annaba
	DJEBAR M. R.	Professeur	Université B/Mokhtar d'Annaba
	BELKHIRI A.	M.C	Université Mentouri de Constantine

2010 / 2011

## *Remerciements*

*Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Monsieur le professeur **Hamdi-Pacha**, qui m'a inspiré ce thème et qui a dirigé et a guidé mes premiers pas dans la recherche. Je n'oublierai jamais ses qualités humaines et scientifiques, qu'il retrouve ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.*

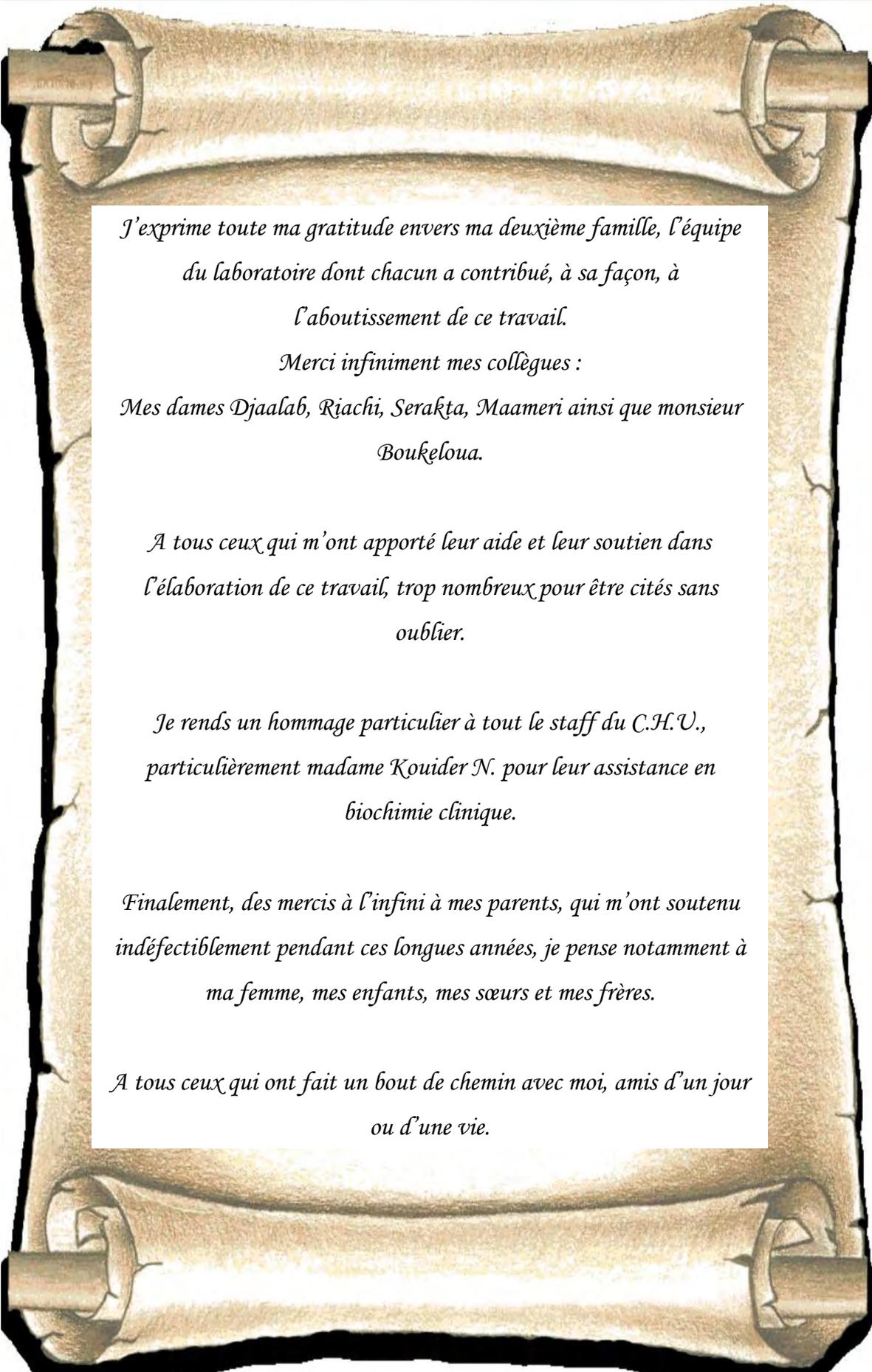
*Ma sincère gratitude va à Madame le Professeur **Khalfellah Nadra**, de l'université de Constantine, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Hommage respectueux,*

*Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur **Djebbar Mohammed Réda** et Madame **Berrabbah Houria** qui ont aimablement accepté de juger notre travail.*

*Mes remerciements chaleureux vont aussi à Monsieur le professeur **Benallaoua Saïd** de l'université de Béjaïa.*

*J'exprime toute ma gratitude envers Monsieur **Belkhir Abd el Malik**, Maître de conférences de la faculté de médecine de Constantine, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses conseils avisés.*



*J'exprime toute ma gratitude envers ma deuxième famille, l'équipe  
du laboratoire dont chacun a contribué, à sa façon, à  
l'aboutissement de ce travail.*

*Merci infiniment mes collègues :  
Mes dames Djaalab, Riachi, Serakta, Maameri ainsi que monsieur  
Boukeloua.*

*A tous ceux qui m'ont apporté leur aide et leur soutien dans  
l'élaboration de ce travail, trop nombreux pour être cités sans  
oublier.*

*Je rends un hommage particulier à tout le staff du C.H.U.,  
particulièrement madame Kouider N. pour leur assistance en  
biochimie clinique.*

*Finalement, des mercis à l'infini à mes parents, qui m'ont soutenu  
indéfectiblement pendant ces longues années, je pense notamment à  
ma femme, mes enfants, mes sœurs et mes frères.*

*A tous ceux qui ont fait un bout de chemin avec moi, amis d'un jour  
ou d'une vie.*

# Sommaire

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	VII
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	IX
<b>LEXIQUE DES ABREVIATIONS</b> .....	X
<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES</b> .....	XI
<b>INTRODUCTION</b> .....	1

## **CHAPITE 1 : TRAVAUX ANTERIEURS SUR *PISTACIA LENTISCUS L.***

1. Etude botanique de <i>Pistacia lentiscus L.</i> .....	3
1.1. Taxonomie de la plante .....	3
1.2. Description de la plante .....	3
1.3. Répartition géographique de <i>Pistacia lentiscus L.</i> .....	6
2. Etude chimique des dérivés de <i>Pistacia lentiscus L.</i> .....	6
2.1. Résine .....	6
2.2. Huile essentielle .....	7
2.3. Huile végétale .....	11
3. Utilisation thérapeutique de <i>Pistacia lentiscus L.</i> .....	11

## **CHAPITRE 02 : RAPPELS HISTO-PHYSIOLOGIQUES DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES**

1. La peau et les phanères .....	13
1.1. Particularités structurales .....	13
1.1.1. L'épiderme .....	14
1.1.2. Le derme .....	15
1.1.3. La jonction dermo-épidermique .....	16
1.1.4. L'hypoderme .....	16
1.1.5. Les annexes cutanées .....	18
1.1.5.1. Les glandes sudoripares .....	18
1.1.5.2. Les follicules pilo-sébacés .....	18
1.1.5.3. Les ongles .....	18
1.2. Vascularisation cutanée .....	18
1.3. Innervation cutanée .....	19
1.4. Fonctions cutanées .....	20
2. Organisation des muqueuses .....	21
2.1. Définition .....	21
2.2. Emplacement.....	22
2.3. Histologie.....	22
2.4. La muqueuse rectale .....	23
2.4.1. Rectum périnéal .....	23
2.4.2. Rectum pelvien .....	24
2.4.3. Vascularisation du rectum .....	24

## **CHAPITRE 03 : BRULURES ET CICATRISATION**

1. Les brûlures cutanées .....	25
1.1. Physio-pathologie des brûlures .....	25

1.1.1. Brûlures thermiques .....	25
1.1.2. Brûlures électriques .....	25
1.1.3. Brûlures chimiques .....	25
1.1.4. Brûlures par irradiation .....	26
1.2. Appréciation de la gravité d'une brûlure .....	26
1.2.1. Surface .....	26
1.2.2. Profondeur .....	27
1.2.3. Localisation .....	28
1.3. Traitement local des brûlures .....	29
2. La cicatrisation cutanée .....	31
2.1. Phases de la cicatrisation .....	32
2.1.1. Phase exsudative .....	32
2.1.1.1. Réaction vasculaire .....	32
2.1.1.2. Réaction inflammatoire .....	33
2.1.2. Phase proliférative .....	34
2.1.2.1. Réparation dermique .....	34
2.1.2.2. Angiogénèse .....	35
2.1.2.3. Réparation épidermique .....	35
2.1.3. Phase de contraction .....	35
2.1.4. Phase de remodelage .....	35
2.2. Facteurs intervenant sur la cicatrisation .....	36
2.2.1. Paramètres de la cicatrisation .....	36
2.2.2. Facteurs de régulation physiologiques de ces paramètres .....	37
2.2.3. Pathologies perturbant la cicatrisation .....	38
2.3. Anomalies de la cicatrisation .....	38
2.3.1. Anomalies par excès .....	38
2.3.2. Anomalies par défaut .....	40
3. Particularités de la cicatrisation des plaies de brûlures .....	41
4. Pansements utilisés pour le traitement local des brûlures .....	41
5. Plantes à activité cicatrisantes .....	43

#### **CHAPITRE N°4 : NORMES BIOLOGIQUES ET FONCTION HEPATORENALE CHEZ LE LAPIN.**

1. Introduction .....	48
2. Normes biologiques chez le lapin .....	48
2.1. Caractéristiques générales .....	48
2.2. Normes urinaires .....	48
2.3. Normes hématologiques .....	49
2.4. Normes biochimiques .....	52
3. Généralités sur le foie et les fonctions hépatiques .....	54
3.1. Anatomie et histologie du foie .....	54
3.2. Différents types cellulaires et fonctions hépatiques .....	54
3.2.1. Les types cellulaires .....	54
3.2.2. Les fonctions du foie .....	55
3.2.3. Exploration biochimique de la fonction hépatique.....	56
4. Généralités sur le rein et la fonction rénale .....	58
4.1. Anatomie et histologie du rein .....	58

4.2.	Fonctions du rein .....	61
4.3.	Exploration biochimique de la fonction rénale .....	62
4.3.1.	L'urée .....	62
4.3.2.	la créatinine .....	62
4.3.3.	l'acide urique .....	63

## ETUDE EXPERIMENTALE

<b>1.</b>	<b>EXTRACTION DE L'HUILE VEGETALE DE <i>PISTACIA LENTISCUS L.</i></b>	<b>64</b>
<b>2.</b>	<b>TESTS D'INNOCUITE DE L'HUILE DE LENTISQUE CHEZ LE MODEL LAPIN</b>	<b>66</b>
2.1.	Effet irritant /corrosif aigu sur les yeux .....	66
2.2.	Effet irritant /corrosif aigu sur la peau .....	69
2.3.	Toxicité cutanée à doses répétées : 21/28 jours (Essai-limite) .....	72
2.3.1.	Protocole expérimental .....	72
2.3.2.	Analyses hématologiques .....	73
2.3.3.	Dosages biochimiques .....	73
2.3.4.	Anatomo - pathologie et histologie .....	73
2.3.5.	Analyse statistique .....	74
2.4.	Toxicité itérative à doses répétées par voie rectale (6 semaines) .....	74
2.4.1.	Protocole expérimental et administration du médicament .....	74
2.4.2.	Modifications cliniques et détermination du poids corporel .....	75
2.4.3.	Analyse biochimique.....	75
2.4.4.	Analyse statistique .....	75
<b>•</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
1.	Effet irritant /corrosif aigu sur les yeux .....	76
2.	Effet irritant /corrosif aigu sur la peau .....	79
3.	Toxicité cutanée à doses répétées : 21/28 jours (Essai-limite) .....	80
3.1.	Résultats relatifs à l'état général des animaux .....	80
3.1.1.	Evolution du poids .....	80
3.1.2.	Etat général des animaux .....	80
3.2.	Résultats dermatologiques .....	80
3.2.1.	Evolution de l'état général de la peau .....	80
3.2.2.	Epaisseur de la peau .....	80
3.2.3.	Quantification de l'état d'irritation .....	81
3.2.4.	Paramètres hématologiques .....	81
3.2.5.	Paramètres biochimiques .....	83
3.2.6.	Anatomie pathologique et histologie .....	84
4.	Toxicité itérative à doses répétées par voie rectale (6 semaines) .....	90
4.1.	Modifications cliniques et poids corporel .....	91
4.2.	Analyse biochimique .....	94
4.3.	Discussion.....	94
4.4.	Conclusion .....	96

### **3. EFFET DE L'HUILE DE LENTISQUE SUR LA CICATRISATION DES BRULURES EXPERIMENTALES CHEZ LE LAPIN.**

3.1. Matériel et méthodes .....	97
3.1.1. Médicaments .....	97
3.1.2. Animaux et conditions d'hébergement.....	97
3.1.3. Mode opératoire .....	98
3.1.4. Traitement et évaluation des processus de cicatrisation .....	100
3.1.5. Analyse statistique .....	100
3.2. Résultats .....	100
3.3. Discussion .....	105
3.4. Conclusion.....	107
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	108
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	110
<b>RESUMES</b> .....	130

## Liste des figures

Figure 1: Arbuste de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	4
Figure 2 : <i>Pistacia lentiscus</i> L. en floraison .....	4
Figure 3: Fruits de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	5
Figure 4: Mastic de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	7
Figure 5: Coupe de peau (épiderme) .....	14
Figure 6: Histologie de la peau (Tortora et Grabowsk , 1993).....	17
Figure 7: Image microscopique représentant les couches de la peau.....	17
Figure 8: Classification des brûlures.....	29
Figure 9. Au moment de la blessure, le tissu est lésé et les plaquettes adhèrent au collagène et libèrent des facteurs de coagulation, le PDGF et le TGF-β pour initier le processus de réparation (Diegelmann, 2004). .....	32
Figure 10. Dès le premier jour après une blessure, les neutrophiles se fixent aux cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux autour de la plaie, puis elles changent de forme pour passer à travers les jonctions cellulaires (diapédèse) et migrent vers le site de la plaie (chimiotactisme). C'est le début de la phase inflammatoire (Diegelmann, 2004).....	33
Figure 11. La phase inflammatoire se poursuit, les macrophages tissulaires deviennent actifs et se déplacent dans le site de la lésion et se transforment en macrophages très active. Ces cellules hautement phagocytaires libèrent également le PDGF et le TGF-β à fin de recruter des fibroblastes sur le site et de commencer ainsi la phase proliférative (Diegelmann, 2004). .....	34
Figure 12. La phase de remodelage est caractérisée par la synthèse continue et la dégradation des composants de la matrice extracellulaire en tentant d'établir un nouvel équilibre (Diegelmann, 2004). .....	36
Figure 13: Chéloïde : épais trousseaux de collagène compacte, hyalin, avec capillaires éparses et rares fibroblastes, l'ensemble tendant à former de volumineux nodules (Verola, 2006).....	39
Figure 14: Fibrose chronique : orientation anarchique de la matrice collagène avec disposition nodulaire, amas de fibres élastiques désordonnées (Verola, 2006).....	40
Figure 15: Histologie du rein (Jean Lacroix, 2001).....	60
Figure 16 : Extraction de l'huile végétale de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	65
Figure 17: Image d'un lapin après la tonte du dos.....	70
Figure 18: Image de deux lapins (A, B) après scarification, traitement et emplacement des pansements occlusifs.....	71
Figure 19: Images (A et B) représentent la réaction de l'œil du lapin suite à l'instillation unique de l'huile de <i>P. lentiscus</i> .....	78
Figure 20: Etat de la peau des lapins traités localement à l'huile de <i>P. lentiscus</i> L. pendant 6 semaines : A-Erythème avec croûtes, B-Léger érythème.....	85
Figure 21 : Aspects extérieurs des différents organes d'un lapin traité à l'huile de <i>P. lentiscus</i> .....	86
Figure 22: Histologie du foie coloré à l'hématoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de <i>P. lentiscus</i> .....	88

<i>Figure 23: Histologie d'un rein coloré à l'hématoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de <i>P. lentiscus</i>.....</i>	88
<i>Figure 24: Histologie de la peau colorée à l'hématoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de <i>P. lentiscus</i>.....</i>	89
<i>Figure. 25. Evolution du poids chez les lapins mâles Néo-Zélandais, traités à l'huile de lentisque par voie rectale pendant 6 semaines à la dose de 1 ml/Kg, et lapins non traités.....</i>	92
<i>Figure 26. Comparaison de quelques paramètres biochimiques plasmatiques du lot témoin et des lapins traités par voie rectale à l'huile de lentisque à la dose de 1 ml/kg pendant 6 semaines consécutives. ....</i>	93
<i>Figure 27: Localisation des brûlures sur le dos de chaque lapin : A. vue d'ensemble, B. brûlures du coté droit, C. brûlures dorso lombaires, D. brûlures du coté gauche.....</i>	99
<i>Figure 28 : Pourcentages de contraction des plaies à différentes intervalles dans les brûlures traités et les brûlures non traitées. ....</i>	103
<i>Figure 29: Chronologie de la cicatrisation des plaies de brûlures dans le premier lapin.....</i>	104

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Pistacia lentiscus</i> L. (Ana Fernandez et al. 2000).....	9
Tableau 2 : Constituants majeurs de l'huile essentielle de <i>P. lentiscus</i> L. de différentes origines (Amhamdi et al. 2009).....	10
Tableau 3 : Etendue de la brûlure évaluée par la « règle des neuf » de Wallace.....	27
Tableau 4: Facteurs pouvant avoir un effet néfaste sur la cicatrisation ( <a href="http://www.Cicatrisation Normale.htm">http://www.Cicatrisation Normale.htm</a> ).....	37
Tableau 5: Plantes à activité cicatrisante (Habbu et al., 2007).....	44
Tableau 6: Paramètres hématologiques chez le lapin (Ernest et al., 1993).....	51
Tableau 7: Les constantes hématologiques du lapin d'après Boussarie (2003), Stein et Walshaw (1996).....	51
Tableau 08 : Quelques composantes sanguines relativement stables au cours de la croissance (Lebas, 2006).....	52
Tableau 9: Valeurs de référence de biochimie clinique (Kaneko, 1989).	
Tableau 10: Les constantes biochimiques usuelles du lapin d'après Boussarie (2003), Stein et Walshaw (1996).....	53
Tableau 11 : Fonctions du foie (Hecketsweiler et Hecketsweiler, 2004).....	55
Tableau 12: Cotation des lésions oculaires.....	68
Tableau 13: Cotation des réactions cutanées.....	72
Tableau 14: Détermination de l'irritation oculaire suite à l'instillation de l'huile végétale de <i>P. lentiscus</i> L.....	76
Tableau 15. Cotation des résultats de l'érythème et de l'œdème chez les lapins traités à l'huile végétale de <i>P. lentiscus</i> L. à 24 et 72 h.....	79
Tableau 16 : Paramètres hématologiques de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.....	82
Tableau 17 : Paramètres biochimiques de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.....	83
Tableau 18 : Poids des organes de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.....	87
Tableau 19: Signes cliniques et évolution du poids des lapins Néo-Zélandais mâles traités à l'huile de lentisque, pendant six semaines par voie rectale à la dose de 1 ml/kg, comparés avec le lot témoin. ....	90
Tableau 20 : Paramètres biochimiques ± IQR chez les lapins Néo-Zélandais mâles traités à l'huile de lentisque comparés au lot témoin.....	91
Tableau 21: Pourcentages de contraction des plaies à différentes intervalles et la période d'épithélialisation dans les brûlures traitées et les brûlures non traitées.....	102

## Lexique des abréviations

AIB :	Albumine
ALAT :	Alanine Amino Transférase
ASAT :	Aspartate AminoTransférase
CCMH :	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CRL :	Control
dl :	Décilitre
fl. :	Femto litre
GB :	Globule blanc
Gly :	Glycémie
GR :	Globule Rouge
Hb :	Hémoglobine
Ht :	Hématocrite
I.I.P.C :	Indice d'Irritation Primaire Cutanée
I.O.I :	Indice d'Irritation Oculaire
J.O :	Journal Officiel de la république française
MAD :	Madécassol®
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PB :	Polynucléaire Basophile
PE :	Polynucléaire Eosinophile
PLFO :	<i>Pistacia Lentiscus</i> Fatty Oil
PN :	Polynucléaire Neutrophile
PT :	Protides Totaux
TGO :	Transaminase Glutamique Oxaloacétique
TGP :	Transaminase Glutamique Pyruvate
UI :	Unité Internationale
UV :	Ultra-Violet
VAS :	Vaseline
VGM :	Volume Globulaire Moyen
VS :	Vitesse de Sédimentation

## Publications

1. **Djerrou, Z.**, Maamari, Z., Hamdi-Pacha, Y., Serakta, M., Riachi, F., Djaalab, H., Boukeloua, A. (2010). Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimental burn wound's healing in rabbits. *Afr. J. Trad. CAM.* 7(3) : 258-263.

## Communications scientifiques

1. **Z. Djerrou**, y. Hamdi-pacha, A. Belkhiri, Z. Maameri, M.Serakta, F.Riachi, H. Djaalab, D. Kraouchi, A. Boukeloua, T. Moulahoum (2010). Evaluation de l'activité cicatrisante de l'huile de lentisque suite à des brûlures expérimentales chez le lapin Néo-Zélandais. *The First Conference on Natural Health, Mostaganem, Algeria, 7<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2010.*
2. Boukeloua A, Belkhiri A, Hamdi pacha Y, Djalab H, kahlouche F, Serakta M, Mammeri Z, **Djerrou Z**, Moulahoum T (2010). Etude physico chimique et toxicologique de *Pistacia lentiscus* L. *The First Conference on Natural Health, Mostaganem, Algeria, 7<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2010.*
3. Serakta M, Hamdi pacha Y, kahlouche-Riachi F, Mansour-Djaalab H, Belkhiri A, Mammeri Z, Beroual K, **Djerrou Z**, Kouhil K, Bachtarzi K (2010). Etude de l'effet toxicologique d'un onguent à base de plantes. *The First Conference on Natural Health, Mostaganem, Algeria, 7<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2010.*
4. Kahlouche-Riachi F, Hamdi Pacha Y, Mansour-Djaalab H, Serakta M, Belkhiri A, Moulahoum T, Mammeri Z, **Djerrou Z**, Beroual K, Kouhil K, Bachtarzi K. (2010). Evaluation de L'effet toxicologique d'une préparation à base de plantes. *The First Conference on Natural Health, Mostaganem, Algeria, 7<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2010.*
5. Mansour-Djaalab H, Hamdi Pacha Y, Kahlouche-Riachi F, Serakta M, Belkhiri A, Moulahoum T Mammeri Z, Beroual K, **Djerrou Z**, Kouhil K, Bachtarzi K. (2010). Appréciation de l'effet toxicologique d'une préparation à base de plantes. *The First Conference on Natural Health, Mostaganem, Algeria, 7<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2010.*



# **Introduction**



## **Introduction**

Les plantes sont depuis toujours une source habituelle de remèdes sous forme de préparations traditionnelles ou de principes actifs purs. D'après une estimation de l'OMS, sur la population du globe, il y en a peut-être 80% qui ont essentiellement recours aux médecines traditionnelles pour satisfaire leurs besoins en soins de santé primaires, et l'on peut présumer que la majeure partie du traitement traditionnel consiste à utiliser des extraits de plantes ou leurs principes actifs (Norman et al. 1986).

L'histoire de la phyto-aromathérapie trouve ses racines dans celle de toutes les civilisations. Déjà, 40000 ans av. J.-C, les aborigènes australiens utilisaient les plantes aromatiques pour traiter les infections par fumigations ou cataplasmes dans lesquels l'eau, l'argile et les plantes montraient leur efficacité synergique (Zhiri, 2006). On la retrouve également dans la médecine ayurvédique de l'Inde, dans la médecine traditionnelle chinoise (2800 ans av. J.-C.) et dans bien d'autres traditions (Baudoux, 2003). Mais c'est au tour du bassin méditerranéen que la science médicinale va vraiment s'établir avec les grandes civilisations : égyptienne, babylonienne, puis grecque et romaine (Zhiri, 2006).

En Egypte, l'utilisation de baumes et résines aromatiques remonte à l'époque des pharaons : embaumement, momification et divers autres usages.

Le premier recueil consacré aux plantes médicinales le papyrus égyptien Ebers (1500 av. J.-C.) est le premier ancien exemple encore conservé. Il dresse l'inventaire d'une douzaine de plantes médicinales, avec leurs modes d'utilisation, incantations et sorts (*Commiphora molmol*, *Ridnus communis*, *Allium sativum*...).

La civilisation arabe, de sa part, a fait progresser l'aromathérapie par la découverte du processus de distillation ; c'est Avicenne, médecin philosophe (980-1037), qui produit la première huile essentielle pure de roses, pour cela, il met au point un alambic permettant l'extraction d'huiles essentielles pures de très nombreuses plantes (Chamseddine, 2003 ; Zhiri, 2006).

Jusqu'au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, la phyto-aromathérapie était la médecine occidentale officielle et dominante. Elle a peu à peu été délaissée au profit des médicaments de synthèse, jusqu'à ce qu'elle retrouve la noble place qui lui revient grâce à quelques grands pharmaciens, médecins, et chercheurs français.

- René Maurice Gattefossé, le chimiste et parfumeur, qui a consacré sa vie à l'étude des propriétés antibactériennes des huiles essentielles. Il est le père de l'aromathérapie moderne et celui qui a créé en 1928 le mot « aromathérapie ».

- Jean Valdet, le chirurgien militaire, surnommé Docteur nature et qui reprit les travaux de Gattefossé fût le premier à vulgariser l'aromathérapie dans les années soixante.
- Pierre Franchome, biologiste et aromatologue et le docteur D. Penoël grâce à qui sont nées les notions de chémotype (race chimique de l'espèce) et l'aromatogramme permettant d'apprécier la sensibilité d'une bactérie vis-à-vis de diverses huiles essentielles (Baudoux, 2003 ; Zhiri, 2006).

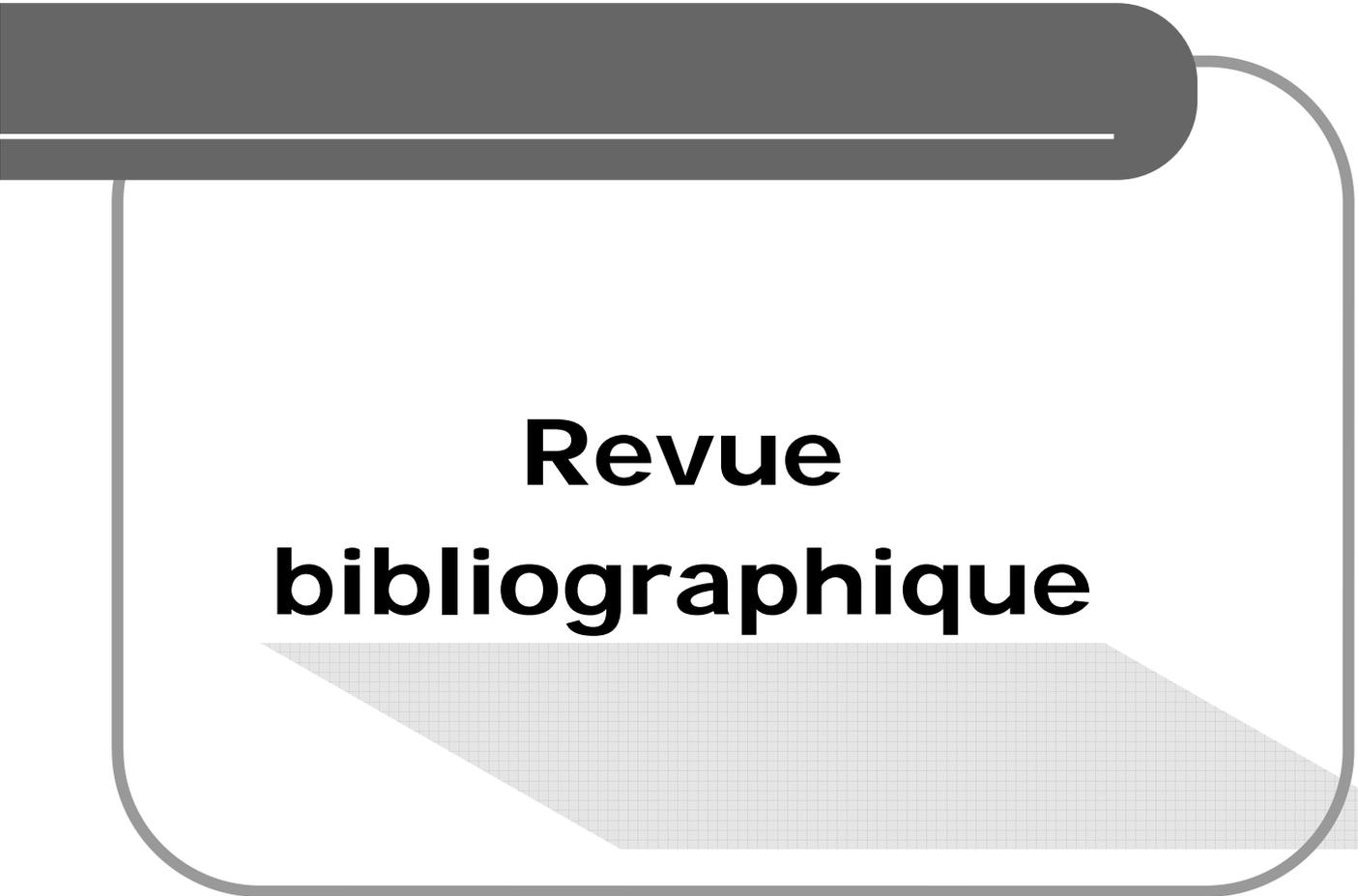
Actuellement, on constate un regain d'intérêt de l'industrie pour les plantes médicinales. Leur consommation a plus que doublé au cours de ces dernières décennies. Une large part de ces plantes est utilisée sur la base d'un savoir empirique, établi au cours des siècles. Les principes actifs ne sont souvent pas identifiés. Ces plantes, en dépit de leur réputation, ne sont en général pas enregistrées comme médicaments au vu de l'absence de dossiers pharmaco toxicologiques et cliniques.

Dans ce contexte, on s'est proposé l'étude d'une huile fixe extraite de fruits de *Pistacia lentiscus* L., plante qui est très connue en médecine traditionnelle à l'Est de l'Algérie. Cette étude, traitant quelques aspects de ce produit local, a été réalisée dans le laboratoire de pharmacologie sous l'intitulé: « Etude des effets pharmaco toxicologiques de plantes médicinales d'Algérie : Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. ».

Le travail est scindé en deux grandes parties. Dans la première on a donné une revue bibliographique succincte en quatre chapitres : Travaux antérieurs sur *Pistacia lentiscus* L., rappels histo-physiologiques de la peau et des muqueuses, brûlures et cicatrisation et normes biologiques et fonction hépato-rénale chez le lapin. La deuxième partie est une étude expérimentale, elle même est présentée sous forme de trois volets :

- Le premier comporte une description brève de la méthode d'extraction de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L.
- Le deuxième toxicologique dans lequel sont présentés les tests suivants: effet irritant/corrosif aigu sur les yeux, effet irritant /corrosif aigu sur la peau, toxicité cutanée à doses répétées: 21/28 jours (Essai-limite), toxicité à doses répétées par voie rectale (6 semaines).
- Le troisième volet pharmacologique dans lequel l'activité cicatrisante de cette huile a été évaluée chez le lapin néo-zélandais.

Une conclusion générale est donnée à la fin du présent travail en tirant les principaux résultats obtenus lesquels pourraient stimuler d'autres travaux de recherche dans le sens de servir et de valoriser le patrimoine national dans le domaine des plantes médicinales.

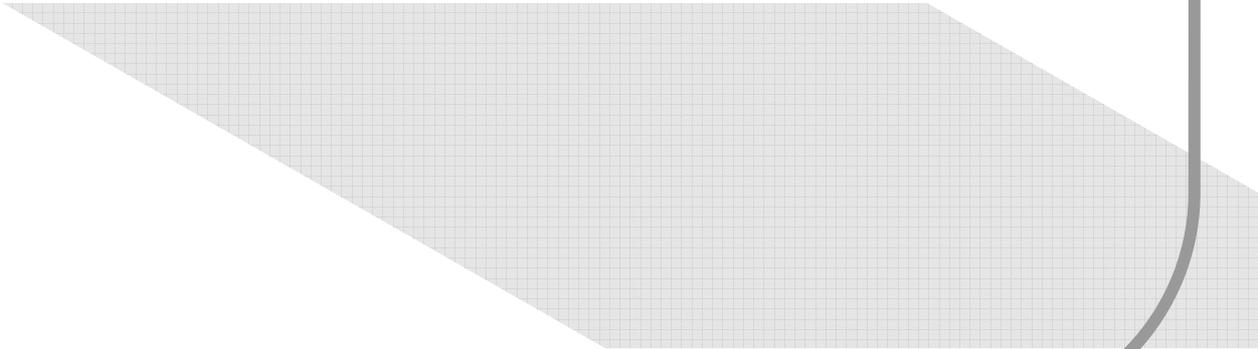


**Revue  
bibliographique**





**Chapitre 1:**  
**Travaux**  
**antérieurs sur**  
*Pistacia lentiscus L.*



## Chapitre n°1 : Travaux antérieurs sur *Pistacia lentiscus L.*

### 1. Etude botanique de *Pistacia lentiscus L.*

#### 1.1. Taxonomie de la plante

*Pistacia lentiscus L.*, le lentisque, arbre au mastic ou pistachier lentisque (Linné, 1753), est un arbuste poussant dans les garrigues et surtout les maquis des climats méditerranéens. C'est une plante de la famille des *Anacardiaceae*. Le nom pistachier vient du grec « pistakê ». Le nom lentisque vient du latin « lentus » qui signifie visqueux (<http://dictionnaire.sensagent.com/1753/fr-fr/>) [Consulté le 15/09/2010]. La classification classique de cette plante est la suivante :

Règne :	<i>Plantae</i>	
Embranchement :	<i>Tracheobionta</i> - plantes vasculaires	
Super-division :	<i>Spermatophyta</i> - plantes à graine	
Division :	<i>Magnoliophyta</i> - plantes fleuries	
Classe :	<i>Magnoliopsida</i>	
Sous-classe :	<i>Rosidae</i>	
Ordre :	Sapindales	
Famille :	<i>Anacardiaceae</i>	
Genre :	<i>Pistacia L.</i> -pistache :	( <i>P. atlantica</i> , <i>P. chinensis</i> , <i>P. lentiscus</i> , <i>p. terebenthus</i> , <i>P. vera</i> , <i>P. integerrima</i> ,, <i>P. palestina</i> , <i>P. khinjuk</i> )
Espèce :	<i>Pistacia lentiscus L.</i> -arbre de mastic	

[http://en.wikipedia.org/wiki/Biological\\_classification](http://en.wikipedia.org/wiki/Biological_classification) [Consulté Le 15/09/2010].

#### 1.2. Description de la plante

*Pistacia lentiscus L.* est un arbrisseau dioïque thermophile, vivace ramifié, de 1 à 3 mètres de hauteur (**Fig. 1**), à odeur de résine fortement âcre.

Ses feuilles sont persistantes paripennées, avec 4 à 10 paires de folioles oblongues, elliptiques, obtuses, coriaces, luisantes en dessus, mates et pâles en dessous, elles prennent en hiver une teinte pourprée, pétiole étroitement ailé.

Les fleurs sont en grappes spiciformes denses, naissant 1 ou 2 à l'aisselle d'une feuille et égalant au plus la longueur d'une foliole, elles sont unisexuées d'environ trois mm de large et sont très aromatiques, de couleur rougeâtre (**Fig. 2**).

Le fruit petit (2 à 3 mm) est une drupe sub-globuleuse, apiculée, d'abord rouge, puis noir à la maturité (**Fig. 3**) pendant l'automne (Octobre- Novembre), Son odeur de térébenthine est forte, et sa saveur est amère, camphrée (Benoît Bock, 2009 ; Delille, 2007 ; Iserin, 2001).



**Figure 1:** Arbuste de *Pistacia lentiscus L.*



**Figure 2 :** *Pistacia lentiscus L.* en floraison



**Figure 3:** Fruits de *Pistacia lentiscus L.*

### **1.3. Répartition géographique de *Pistacia lentiscus* L.**

*Pistacia lentiscus* est un arbrisseau dioïque thermophile qui pousse, à l'état sauvage, dans les maquis et les garrigues dans tout type de sols en préférant les terrains siliceux pauvres en potassium et en phosphore.

Généralement, il se trouve dans les lieux arides de la région méditerranéenne de l'Europe, de l'Asie, de l'Afrique jusqu'au Canaries (Benoît Bock, 2009 ; Bonnier et Douin, 1990 ; cité par Castola et al. 2000 ; Palacio, et al. 2005).

Selon Dogan et al. (2003), cette espèce de plante est adaptée au stress consécutif au manque hydrique et est capable de lutter contre l'érosion qui représente un facteur primordial de désertification de l'écosystème des régions méditerranéennes semi arides.

## **2. Etude chimique des dérivés de *Pistacia lentiscus* L.**

### **2.1. Résine**

La résine, également connue sous le nom de mastic (ou Mastix), est une substance aromatique et résineuse qui suinte du tronc et des branches principales du lentisque ou arbre à mastic. Elle est récoltée comme une épice de ces arbres cultivés dans le Sud de l'île grecque de Chios en mer Egée, où elle est également connue sous le nom " Tears Chios " (<http://en.wikipedia.org/wiki/Mastic#Resin>) [Consulté le 21/07/2010].

La sécrétion de la résine est aidée par des éraflures qui sont pratiquées à l'aide d'outils pointus dans le tronc et les branches, on appelle cela broderie. Le mastic coule par les entailles ainsi formées en forme de petites larmes qui sont séchées au soleil pour les faire durcir en gouttes translucides (<http://greekproducts.com/mastic/>) [Consulté le 21/07/2010].

Lors de la mastication, la résine se ramollit et devient une gomme blanche et brillante et opaque (<http://en.wikipedia.org/wiki/Mastic#Resin>) [Consulté le 21/07/2010].

Sur le plan étymologique, le mot mastic est dérivé très certainement du verbe μασώ (mâcher) ou du grec ancien μάστιξ (fouet) parce que dans les temps plus anciens l'arbre à mastic n'était pas érafler mais fouetter (<http://greekproducts.com/mastic/>) [Consulté le 21/07/2010].

Les analyses chimiques sur la résine ont révélé la présence d'un polymère le cis-1,4-poly- $\beta$ -myrcène, une petite fraction d'huile essentielle (environ 2%), des triterpénoïdes sous forme de deux types de squelettes : squelette de tétracyclines euphane et dammarane et le squelette de pentacycliques oleanane et lupane. Des triterpénoïdes bicycliques et tricycliques ont été identifiés également (Belfadel, 2009).



[tp://greekproducts.com/mastic/](http://greekproducts.com/mastic/)

([http://en.wikipedia.org/wiki/Mastic#Culinary\\_uses](http://en.wikipedia.org/wiki/Mastic#Culinary_uses))

[Consulté Le 15/09/2010].

**Figure 4:** Mastic de *Pistacia lentiscus L.*

## 2.2. Huile essentielle

Plusieurs auteurs ont étudié la composition chimique de l'huile essentielle de *P. lentiscus L* dans la région méditerranéenne, et plusieurs compositions ont été observées.

Selon Amhamdi et al. (2009) les principaux constituants sont les suivants :

- Myrcène (39,2%), qui est le composé majeur de cette huile essentielle, et le constituant abondant dans les échantillons en provenance du Maroc (38%), la France (Corse) (76,9%), l'Espagne (27% ), l'Italie (25,2%) et l'Algérie (23,0 à 33,1%).

- D'autre part, l'alpha pinène a été le principal composant des huiles essentielles du Maroc (Oulmes) (16,1 à 38,5%), l'Algérie (de 20,0 à 34,2% et 19%), la Tunisie (16,8%), la Grèce (24,9 à 9,4%), l'Italie (14,8 à 22,6% et 18%), l'Espagne (13,0%) et la France (31,9%).
- Par ailleurs, le terpinène-4-ol est principalement présent dans les huiles en provenance du Maroc (Chaoun, Mehdia) (14,5 à 19,3%), l'Algérie (17,3 à 34,7%), la Turquie (30,0% et 29,2%), et la France (25,6%).
- D'autres chémotypes ont également été signalés: longifolène (16,4 à 12,8% Algérie) ; limonène (47,0% en France (Corse) et 44-29% Algérie) ; l'alpha-caryophellène (19,3 à 13,1% Algérie et 31,5% en Italie (Sardaigne)).
- Enfin, l'huile égyptienne contenait de grandes quantités de Bêta-3-carène (65,3%).

**Tableau 1.** Composition chimique de l'huile essentielle de *Pistacia lentiscus* L. (Ana Fernandez et al. 2000).

Rla	Constituants	Ad	Be
839	(E)-2-Hexenal	-	t
841	(Z)-3-Hexenol	t	t
852	Hexanol	-	t
921	Tricyclene	-	0.2
931	$\alpha$ -Pinene	t	13.0
943	Camphene	4.4	0.3
971	Sabinene	t	3.3
975	$\beta$ -Pinene	0.5	4.9
989	Myrcene	1.7	0.8
1003	$\alpha$ -Phellandrene	0.3	0.7
1009	8-3-Carene	1.0	0.1
1012	1,4-Cineole	t	t
1013	$\alpha$ -Terpinene	-	t
1025	p-Cymene	0.2	4.7
1028	Limonene + p-Phellandrene	0.3	5.4
1031	(Z)-p-Ocimene	2.0	t
1042	(E)-p-Ocimene	t	t
1049	Isoamyl butyrate	t	0.2
1054	$\gamma$ -Terpinene	t	0.2
1087	Terpinolene + 2-Nonanone	0.4	1.0
1097	Linalool + $\alpha$ -Campholenic aldehyde	0.7f	0.5
1100	Isoamyl isovalerate	0.19	0.3
1105	Isoamyl valerate	-	t
1137	trans-Pinocarveol	0.2	0.2
1144	p-Menthatriene	-	0.3
1161	Pinocarvone	-	0.1
1165	Borneol	-	0.1
1169	Carvotanacetone	-	0.1
1178	Terpinen-4-ol	0.2	2.8
1186	p-Cymen-8-ol	t	0.8
1192	$\alpha$ -Terpineol	1.8	2.2
1196	Myrtenal	-	0.3
1202	cis-Sabinol <sup>1</sup>	1.9	0.2
1209	Verbenone	0.2	t
1219	cis-Carveol	t	t
1228	(Z)-3-Hexenyl 2-methylbutyrate	-	0.1
1231	(Z)-3-Hexenyl isovalerate	t	0.1
1243	Cuminaldehyde	-	t
1247	Carvone	-	t
1250	Isoamyl hexanoate	-	0.4
1290	Bornyl acetate	-	0.4
1294	2-Undecanone	-	1.6
1319	2,4,6-Trimethylbenzaldehyde	0.1	0.7
1348	$\alpha$ -Cubebene	0.3	0.2
1354	2,4,5-Trimethylbenzaldehyde	0.9	-
1370	(Z)-3-Hexenyl hexanoate	2.7	0.2
1375	$\alpha$ -Copaene	0.3	1.1
1389	p-Bourbonene	2.2	0.1
1391	P-Cubebene + p-Elemene	-	1.5
1420	p-Caryophyllene	1.8	6.9
1429	Isoamyl benzoate <sup>1</sup>	0.1	0.5
1433	Isoamyl octanoate	1.5	0.3
1443	Geranyl acetone	13.1	0.2
1446	Inconnu	0.5	0.2
1453	$\alpha$ -Humulene	0.1	1.6
1460	Aromadendrene	0.2	0.7
1472	Inconnu	0.6	-
1477	$\alpha$ -Amorphene	3.0	2.0
1480	Germacrene D		

1495	Inconnu	1.2	2.3
1500	a-Muurolene	1.2	-
1508	P-Bisabolene	3.3	2.6
1514	γ-Cadinene	6.8	0.4
1524	5-Cadinene	1.2	0.9
1534	Cadina-1,4-diene	3.4	4.1
1547	Elemicin	0.6	0.1
1553	Inconnu	1.1	0.1
1569	(Z)-3-Hexenyl benzoate	8.1	0.6
1583	Spathulenol	0.7	0.1
1588	Caryophyllene oxide	-	1.4
1612	Inconnu	-	3.7
1620	Inconnu	0.2	1.2
1630	Inconnu	0.5	0.5
1630	10-epi-γ-Eudesmol'	1.3	0.5
1635	T-Muurolol	0.4	0.9
1646	Inconnu	0.6	-
1649	Inconnu	1.2	3.6
1649	a-Cadinol isomer*	3.5	0.8
1659	Bisabolol*	3.8	0.8
1681	Bisabolol*	-	3.7
1751	Myristic acid	4.3	0.9
1753	Benzyl benzoate	0.6	-
		0.5	
		0.2	0.2

RI : Indice de rétention.

**Tableau 2.** Constituants majeurs de l'huile essentielle de *P. lentiscus* L. de différentes origines (Amhamdi et al. 2009).

Origines	Chémotype
Maroc (Tafoghalt), Algérie, Italy (Sicily), France (Corsica), Espagne.	myrcène
Maroc (Oulmes), Algérie, Tunisie, Grèce, Italie, Espagne, France (Corsica).	alpha-pinène
Maroc (Chaoun, Mehdiya), Algérie, Turquie, France (Corsica).	terpinène-4-ol
Algérie, France (Corsica).	limonène
Algérie.	longifolène
Italie (Sardinia), Algérie.	bêta-caryophellène
Egypte	β-3-carène

### 2.3. Huile végétale

Selon Ucianni (1995), quelques travaux ont été faits dans différents pays pour déterminer la composition chimique en acides gras des huiles végétales obtenues de quelques espèces du genre *pistacia*. Les résultats obtenus selon Ferlay et al. (1993) pour *P. lentiscus* récolté en France sont les suivants :

- Pourcentage (huile/ graine) 9.8
- Pourcentage (insaponifiable/huile) 5.6
- Pourcentage (acides gras /poids) :
  - Palmitique 24.5
  - Palmitoléique 1.2
  - Stéarique 1.8
  - Oléique 54.8
  - Asclépique 0.8
  - Linoléique 13.9
  - Linoléinique 2.0
  - Arachidique 0.3
  - Gondoïque 0.7

Selon une étude de Belfadel (2009), l'analyse phyto chimique préliminaire de la fraction active issue de l'insaponifiable, d'une huile extraite des baies récoltées à Mila (Est d'Algérie), a permis d'affirmer la présence d'une série de phytostérols, dont le stigmastérol, qui a été isolé par chromatographie préparée sur couche mince. L'analyse CLHP en phase inverse a confirmé la présence de  $\alpha$  tocophérol.

### 3. Utilisation thérapeutique de *Pistacia lentiscus L.*

Duru et al. (2003) rapportent que les espèces de *Pistacia* sont utilisées, généralement, dans le traitement de l'eczéma, la paralysie, la diarrhée, les infections de la gorge, les calculs rénaux, la jaunisse, l'asthme et les maux d'estomac, et sont utilisées également comme astringents, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antibactériennes, antivirales, pectoraux et stimulants.

L'utilisation des dérivés de *Pistacia lentiscus L.* en médecine traditionnelle a fait l'objet de plusieurs travaux. Toutes les parties de cette plante ont des vertus thérapeutiques.

La partie aérienne a été utilisée, en médecine traditionnelle, dans le traitement de l'hypertension artérielle. Les feuilles sont pourvues d'une action antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, antipyrétique, hépatoprotective, astringente, expectorante et stimulante (Kordali et al., 2003).

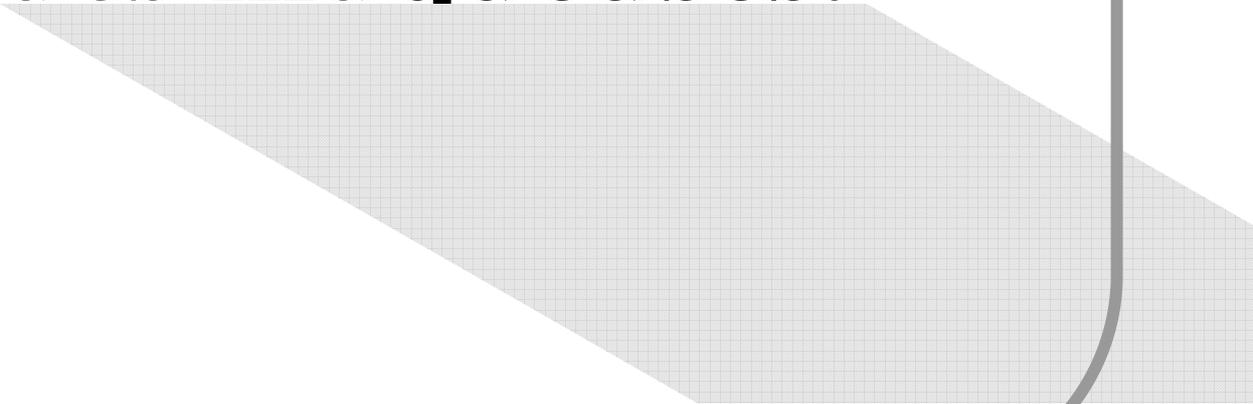
La décoction des racines séchées est préconisée pour le traitement des inflammations intestinale et stomacale ainsi que dans le traitement de l'ulcère (Ouelmouhoub, 2005).

La résine de Pistacia est utilisée dans certains mélanges de cosmétiques et de parfumerie; comme ingrédient de matériau de remplissage en dentisterie et en production de dentifrice. La résine est connue par son effet analgésique, antibactérien, antifongique, antioxydant, anti-athérogénique, expectorant, stimulant, diurétique et spasmolytique (Dedoussis et al., 2004) .

Quant à l'huile végétale extraite de fruits, elle est conseillée pour les diabétiques, pour le traitement des maux d'estomac et en cas de circoncision. Elle est utilisée également pour soulager les douleurs dorsales et pour soigner les brûlures cutanées (Bellakhdar, 1997 ; Hmimza, 2004).



**Chapitre n°02:  
Rappels histo-  
physiologiques  
de la peau et  
des muqueuses.**



## **Chapitre n° 02 : Rappels histo-physiologiques de la peau et des muqueuses.**

### **1. La peau et les phanères**

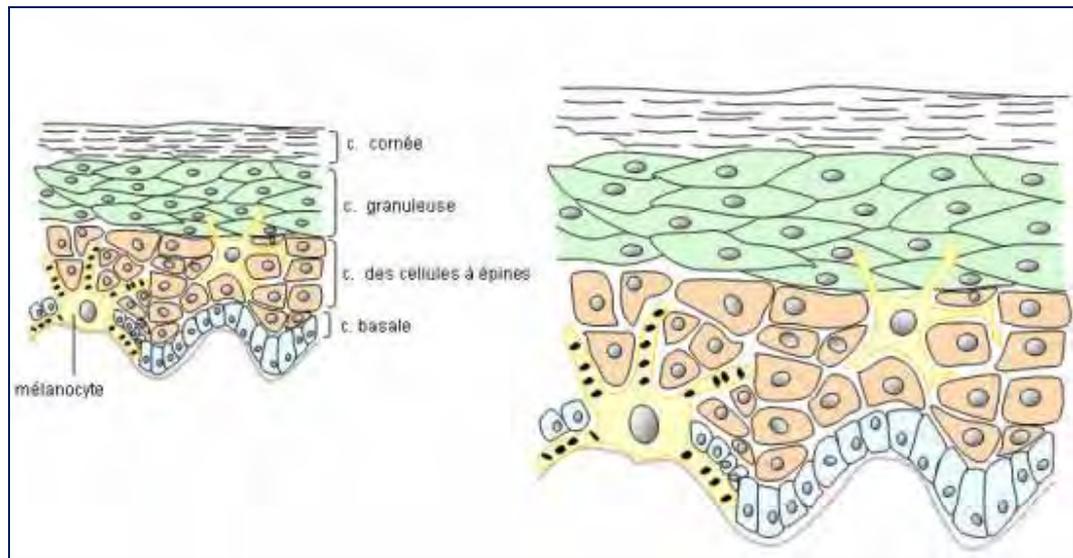
La peau est l'enveloppe du corps. Elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme (Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008). C'est un organe fondamental pour le maintien en vie d'un individu. Un animal ou un être humain brûlé sur une aire de plus de 50 % de sa surface corporelle totale ne peut en effet pas survivre (Muguet, 2002). Les annexes cutanées sont d'une part les phanères (poils et ongles) et d'autre part les glandes sébacées et sudoripares (Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008).

#### **1.1. Particularités structurales**

Dans les différentes régions du corps, la peau varie par son épaisseur, sa couleur, et la présence ou non d'annexes cutanées que sont les poils, les glandes sébacées et les productions cornées. En dépit de ces différences traduisant des besoins fonctionnels variés, tous les types de peau présentent la même structure de base. Le revêtement cutané est constitué de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur, l'épiderme, la membrane basale, le derme et l'hypoderme (Dadoune et al, 2007 ; Muguet, 2002).

##### **1.1.1. L'épiderme**

L'épiderme un tissu épithélium pluristratifié, kératinisé, constitué de plusieurs assises cellulaires, dépourvu de vaisseaux sanguins et lymphatiques mais renfermant de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles. Cet épiderme se renouvelle constamment. Son épaisseur varie de 25 à 40 microns dans l'espèce humaine. Il est, lui-même constitué de quatre couches, de la profondeur à la superficie : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée (Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008).



**Figure 5:** Coupe de peau (épiderme)

**1.1..1. La couche basale** (ou couche germinative, *stratum germinatum*, *stratum basale*)

Constituée d'une assise unique de petites cellules cubiques ou allongées. Des hémidesmosomes relient les cellules à la membrane. La plupart de ces cellules sont des kératinocytes immatures en multiplication, assurant le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans cette couche (Dupperat, 1959 ; Muguet, 2002 ; Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008).

**1.1..2. La couche épineuse (couche des acanthocytes, couche de Malpighi, *stratum spinosum*)**

Cette strate se compose de cinq à quinze couches de kératinocytes polygonaux. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de spineuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux (Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008). Les cellules qui forment cette couche évoluent de façon permanente de la base vers la superficie, repoussées passivement par les nouvelles cellules malpighiennes créées lors de la multiplication mitotique des cellules basales. De forme polygonale quand elles sont près de la couche basale,

elles s'aplatissent au fur et à mesure de leur ascension vers la superficie (Bonnet, 1971 ; Muguët, 2002).

#### **1.1.3. La couche granuleuse (*stratum granulosum*)**

Elle est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties. Parallèlement à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles, principalement la kératohyaline, est à l'origine de l'appellation de couche granuleuse. Cette couche est le siège de la kératinisation qui met en œuvre deux processus distincts : la synthèse de la kératine et l'hydrolyse enzymatiques des autres constituants cellulaires (Muguët, 2002 ; Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008).

#### **1.1.4. La couche cornée (*stratum corneum*)**

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est totalement kératinisée et constituée de cellules aplaties, mortes, éosinophiles. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie. La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en trois à quatre semaines (Muguët, 2002 ; Prost-Squarcioni et Le Roux-Villet, 2008).

### **1.1.2. Le derme (ou chorion)**

Le derme ou chorion est la couche essentielle de la peau. Il lui confère sa résistance et son élasticité; c'est dans le derme que se situent les récepteurs des divers modes de la sensibilité extéroceptive.

Sa face superficielle est hérissée de reliefs de hauteur variables, les papilles dermiques, qui engrènent derme et épiderme.

Le derme est riche en fibres conjonctives (75% de la structure) (Anatomie de la peau.

Disponible sur : [http://www. ANATOMIE DE LA PEAU.htm](http://www.ANATOMIE_DE_LA_PEAU.htm) [Consulté le 11/09/2010]. Il

est formé d'un réseau entrecroisé de fibres collagènes qui élabore le tissu cicatriciel, et de fibres élastiques qui assurent l'élasticité de la peau saine. En plus d'être fortement vascularisé, le derme contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, des terminaisons nerveuses et des glandes sudoripares qui assurent la transpiration et la base

du système pilo-sébacé (La peau et ses fonctions. Disponible sur : [http://www.osmosoft.fr/page\\_la\\_peau\\_et\\_ses\\_fonctions.html](http://www.osmosoft.fr/page_la_peau_et_ses_fonctions.html). [Consulté le 11/09/2010].

### **1.1.3. La jonction dermo-épidermique**

C'est une structure complexe au niveau de sa composition biochimique : y coexistent en effet plus de vingtaine de macromolécules différentes dont la laminine et des fibres de collagène de type IV. Il s'agit d'une membrane basale élaborée conjointement par les kératinocytes basaux de l'épiderme et par les fibroblastes de la partie supérieure du derme. Elle constitue un support mécanique favorisant l'adhésion de l'épiderme au derme, mais autorise surtout un contrôle des mécanismes d'échange entre les deux structures (Burkitt et al., 1993 ; Kanitakis, 1975 ; cité par Muguet, 2002).

### **1.1.4. L'hypoderme**

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux (Catala et al, 2008). Les adipocytes sont rassemblés en lobules et en lobes graisseux séparés par des travées conjonctivo-vasculaires et nerveuses (Coulibaly, 2007).

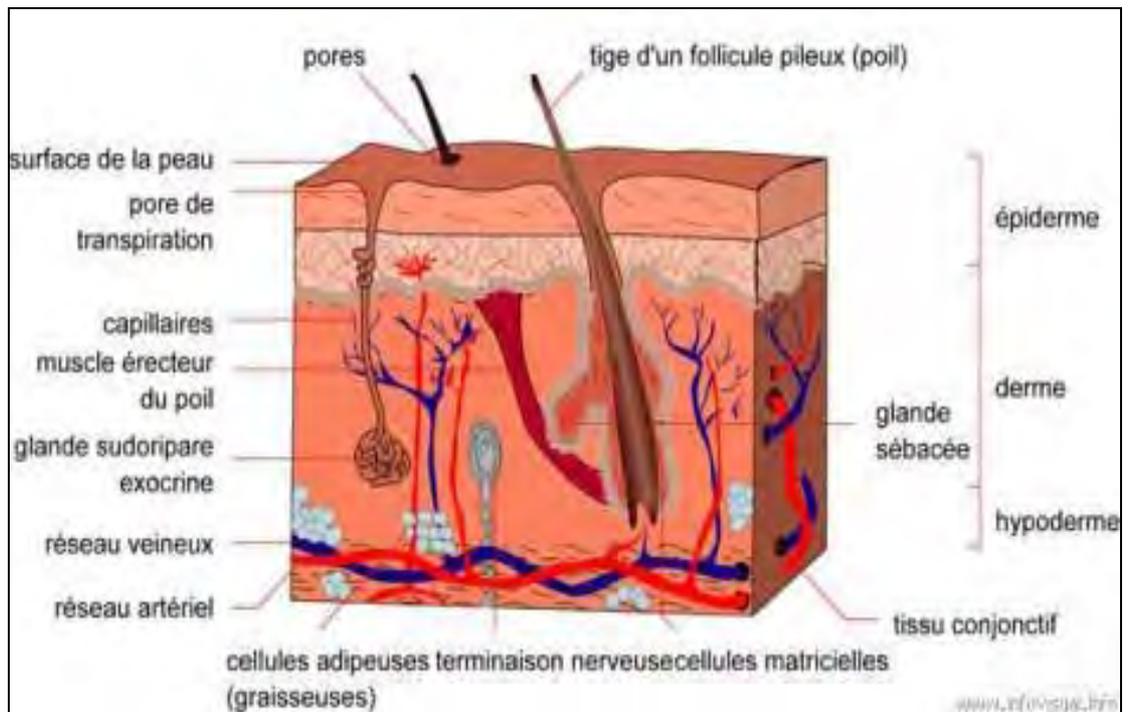


Figure 6: Histologie de la peau (Tortora et Grabowsk , 1993).

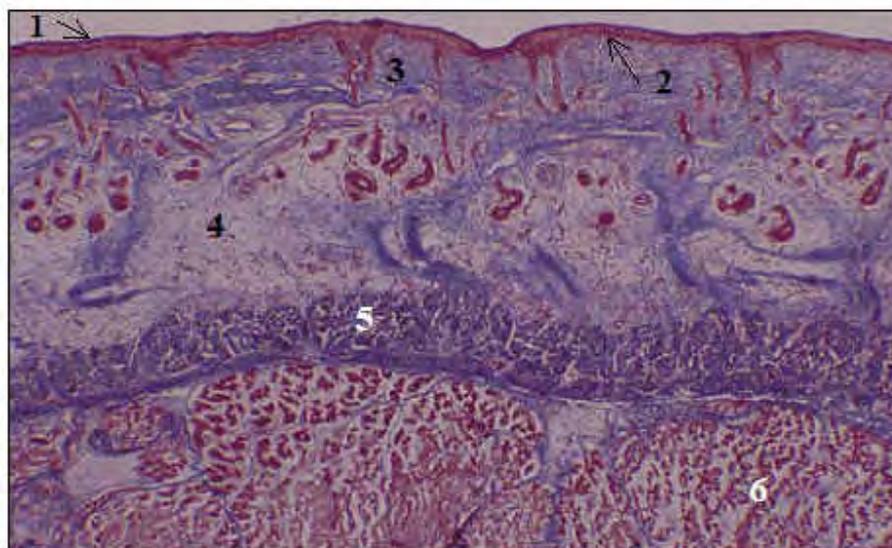


Figure 7: Image microscopique représentant les couches de la peau ; 1-l'épiderme , 2-la jonction dermo-épidermique, 3-le derme, 4-l'hypoderme, 5- aponévrose, 6- tissu musculaire ([http://www. HISTOLOGIE DE LA PEAU.htm](http://www.HISTOLOGIE_DE_LA_PEAU.htm) [Consulté le 12/09/2010]).

## **1.1.5. Les annexes cutanées**

### **1.1.5.1. Les glandes sudoripares**

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple) entourée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur (épithélium cubique bistratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal. L'innervation des glandes sudoripares est sympathique, segmentaire (Catala et al, 2008).

### **1.1.5.2. Les follicules pilo-sébacés**

Les glandes sébacées, exocrines, alvéolaires simples, holocrines et sécrétant un produit lipidique, le sébum, sont annexées aux poils. Leur portion sécrétrice est formée d'un ou de plusieurs alvéoles dilatés en sacs dont la paroi est faite d'une couche de cellules cubiques. En dedans, se trouvent des cellules polyédriques, plus volumineuses, progressivement chargées de gouttelettes lipidiques et dont le noyau se pycnose et finit par disparaître. La cellule est entièrement éliminée avec son contenu. Le canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil (Catala et al, 2008).

### **1.1.5.3. Les ongles**

Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation (Catala et al, 2008).

## **1.2. Vascularisation cutanée**

L'épiderme non vascularisé est irrigué par le derme sous-jacent, richement vascularisé. Le réseau artériel est profond, dans le fascia superficiel cellulo-graisseux mais aussi superficiel sous- papillaire. Ces deux réseaux sont anastomosés entre eux par des vaisseaux verticaux perpendiculaires à la surface cutanée. Les veines ont la même organisation. Les lymphatiques prennent naissance au niveau des papilles dermiques (Anonyme 1, 2005).

La vascularisation de la peau comporte :

- **la vascularisation parallèle** : les réseaux sous-dermiques et hypodermiques.

La destinée primordiale de la vascularisation cutanée est le derme. L'épiderme n'est pas vascularisé mais s'alimente par imbibition à partir du derme. Les vaisseaux intradermiques sont de très faible calibre et de faible pression. Ils sont alimentés par deux réseaux parallèles sous-jacents, sous dermique et hypodermique qui permettent la circulation de proche en proche tout le long de la peau. La pression de perfusion est faible et la sensibilité à la compression très importante (Bruant-Rodier, 2005).

- **la vascularisation cutanée directe** :

Les artérioles naissent d'artères secondaires et se distribuent spécifiquement à la peau. Elles accomplissent un trajet dans l'hypoderme et s'anastomosent avec les réseaux parallèles (Bruant-Rodier, 2005).

- **la vascularisation myo-cutanée** :

Les muscles reçoivent une alimentation par des pédicules directs de calibre plus important. Ces pédicules qui perfusent le muscle, donnent des branches à la peau sous forme de perforantes myo-cutanées alimentant les réseaux parallèles. La pression des perfusions de cette vascularisation est proche de la pression centrale. Ce réseau résiste bien à la compression (Bruant-Rodier, 2005).

- **le réseau fascio-cutané** :

Ce réseau se situe au dessus mais surtout en dessous des aponévroses recouvrant les muscles. L'intégration de ces réseaux aponévrotiques dans les lambeaux cutanés permet d'améliorer la vascularisation de la peau (Bruant-Rodier, 2005).

- **la vascularisation neuro-cutanée** :

Chaque perforante nerveuse se rendant à la peau est accompagnée d'un fin réseau vasculaire alimentant la peau de proximité (Bruant-Rodier, 2005).

### **1.3. Innervation cutanée**

Les fibres nerveuses somatiques véhiculent la sensibilité tactile fine (épicritique) et plus grossière (protopathique) mais aussi les sensibilités thermique (chaleur) et algique (douleur). Les fibres nerveuses végétatives contrôlent la vasomotricité (pâleur ou rougeur cutanée) les glandes sudoripares (sudation) et l'horripilation (chair

de poule). On appelle « dermatome » le territoire cutané sous la dépendance d'un nerf spinal (Anonyme 1, 2005).

## **1.4. Fonctions cutanées**

- La peau est un organe de protection. La fonction primaire de la peau est d'agir comme une barrière. La peau offre une protection contre: impacts mécaniques et de la pression, les variations de température, les micro-organismes, les radiations et les produits chimiques (<http://www.clinimed.co.uk/wound-care/education/wound-essentials/structure-and-function-of-the-skin.aspx>. [Consulté le 12/09/2010]). Certaines cellules épidermiques jouent un rôle important dans la protection immunitaire du corps humain. On y trouve des cellules dendritiques, autrement appelées cellules de Langerhans. (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Immunit.C3.A9>. [Consulté le 12/09/2010])
- La peau est un organe de régulation. La peau régleme plusieurs aspects de la physiologie, y compris: la température du corps par la sueur et les cheveux, et des changements dans la circulation périphérique et le bilan hydrique par la transpiration (<http://www.clinimed.co.uk/wound-care/education/wound-essentials/structure-and-function-of-the-skin.aspx>. [Consulté le 12/09/2010]).
- Le derme contient un réseau de vaisseaux sanguins représentant environ 10% du sang chez l'adulte. Durant l'exercice physique, les vaisseaux sanguins de la peau se contractent pour favoriser l'apport sanguin aux muscles (vasoconstriction) ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#R.C3.A9servoir\\_sanguin\\_et\\_lymphatique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#R.C3.A9servoir_sanguin_et_lymphatique)) [Consulté le 12/09/2010]
- Lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets, la peau participe à la synthèse de la vitamine D (à partir de dérivés du cholestérol) nécessaire à la croissance et à l'équilibre calcique et phosphorique du corps humain

([http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Synth.C3.A8se\\_de\\_la\\_vitamine\\_D](http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Synth.C3.A8se_de_la_vitamine_D) [Consulté le 12/09/2010]).

- La peau est un organe de perception. Les terminaisons nerveuses ressentent chaleur, froid, tact, douleur et prurit. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant (mobilisation, échanges thermiques) (Anonyme 1, 2005). Les dommages à ces cellules nerveuses sont connus sous le nom de neuropathie, ce qui entraîne une perte de sensation dans les zones touchées. Les patients atteints de neuropathie peuvent ne pas ressentir la douleur quand ils souffrent de blessures, ce qui augmente le risque de blessure grave ou l'aggravation d'une blessure existante (<http://www.clinimed.co.uk/wound-care/education/wound-essentials/structure-and-function-of-the-skin.aspx>. [Consulté le 12/09/2010]).

## **2. Organisation des muqueuses**

### **2.1. Définition**

Les muqueuses (du latin mucus) sont des minces couches de tissus d'origine ectodermique constituées de cellules épithéliales, et de tissu conjonctif sous-jacent qui se nomme chorion qui tapissent les cavités ouvertes vers le milieu extérieur (comme les narines et les oreilles) <http://www.muq/Muqueuse%20-%20Wikip%E9dia.htm#>. (Consulté le 13/08/2010).

Le rôle des muqueuses est d'absorber et de sécréter. Ainsi, la majorité des muqueuses est composée de cellules dites caliciformes qui ont la propriété de sécréter du mucus (il s'agit d'une substance visqueuse, à l'image du mucus nasal). Néanmoins, cette propriété ne se retrouve pas sur toutes les muqueuses. Ainsi, celles des voies respiratoires sont capables de sécréter un mucus lubrifiant et filant mais pas les muqueuses des voies urinaires (<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/muqueuse-3107.html>. (Consulté le 13/08/2010).

## **2.2. Emplacement**

Les muqueuses sont présentes aussi bien visibles que cachées, ce sont :

- toutes les parois du système digestif (de la bouche à l'anus),
- toutes les parois de l'appareil respiratoire,
- les zones uro-génitales (l'utérus ou plus précisément son endomètre, les parois du vagin, le clitoris, le gland et l'intérieur du prépuce) ou les bourses sont tapissées de muqueuses.

La spécificité des muqueuses est d'être en permanence humide ou humidifiée, comme par exemple les muqueuses urinaires avec l'urine. Elles sont plus perméables que la peau à l'eau et à de nombreuses substances ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements\\_et\\_r.C3.B4le](http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements_et_r.C3.B4le)) [Consulté le 13/08/2010].

Les muqueuses digestives, sexuelles et respiratoires ou de la bouche possèdent des glandes sécrétant un mucus (substance liquide à visqueuse), comme les sécrétions nasales qui - dans les poumons - servent à empêcher les particules étrangères inhalées d'atteindre les parties profondes du poumon.

Les muqueuses respiratoires et nasales sont aussi dotées respectivement de cils et de poils. Lorsque les micro-organismes arrivent à pénétrer dans l'organisme, ils se collent à la substance puis sont ingérés, détruits par des globules blancs ou rejetés par les cils et l'expectoration ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements\\_et\\_r.C3.B4le](http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements_et_r.C3.B4le)) [Consulté le 13/08/2010].

## **2.3. Histologie**

L'ensemble des muqueuses est constitué d'un feuillet que l'on appelle épithélial, posé directement sur un autre type tissu conjonctif lâche appelé la *lamina propria*, qui repose elle-même (le plus souvent) sur une troisième couche plus profonde, composée de cellules musculaires lisses. Les cellules musculaires lisses sont de proches parents des cellules musculaires striées des muscles squelettiques, qui permettent notamment de mobiliser un

membre (<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/muqueuse-3107/physiologie.html>). (Consulté le 13/08/2010).

Les caractéristiques cytologiques physiologiques des cellules des muqueuses sont les suivantes :

Le RER (réticulum endoplasmique rugueux) est bien développé et est responsable de la synthèse des glycoprotéines et des protéoglycanes du mucus;

L'appareil de Golgi est localisé en position supra nucléaire et est également bien développé;

Le cytoplasme est riche en vésicules de sécrétion ou grains de mucigène. Les colorations histologiques telles que le PAS, le mucicarmin et le bleu alcian mettent ces granulations de mucus en évidence (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Histologie>) [Consulté le 13/08/2010].

## **2.4. La muqueuse rectale**

Le rectum présente plusieurs parties importantes sur le plan anatomique, il permet de distinguer deux segments : le rectum pelvien et le rectum périnéal (canal anal) (Stevens et Lowe, 2006).

### **2.4.1. Rectum périnéal**

C'est un segment rétréci se terminant à l'anus, il est orienté en caudal et dorsal. Il est doté d'un système sphinctérien double. Le premier est un anneau musculaire fait de muscles striés, c'est le sphincter externe de l'anus. Le deuxième est un simple renforcement de la paroi musculaire lisse du rectum ; c'est le sphincter interne. Le cap du rectum situé entre ces deux zones correspond au muscle élévateur de l'anus (Stevens et Lowe, 2006).

#### **2.4.2. Rectum pelvien**

Conduit cylindrique compris entre la charnière recto sigmoïdienne et la jonction anorectale. Dans sa portion sous péritonéale ou extra péritonéale, le rectum pelvien est entouré par une gaine fibreuse, dont il est séparé par un espace cellulo-graisseux, et la quelle s'étend depuis la réflexion péritonéale jusqu'au niveau du fascia pariétal pelvien (Stevens et Lowe, 2006).

#### **2.4.3. Vascularisation du rectum**

La vascularisation du rectum est de type pédiculaire. Elle est assurée par :

- des artères hémorroïdaires appelées artères rectales : l'artère sacrale médiane, les artères rectales supérieure, moyenne et inférieure.
- Des veines rectales se drainent essentiellement par la veine rectale supérieure : les veines rectales moyennes et inférieures, les veines rectales craniales (Vigué, 2004).



**Chapitre  
n° 03 :  
Brûlures et  
cicatrisation.**



## **Chapitre n°03 : Brûlures et cicatrisation.**

### **1. Les brûlures cutanées**

La brûlure est une destruction plus ou moins profonde du revêtement cutané, parfois même des plans sous-jacents, par un agent thermique, chimique, électrique ou par des radiations ionisantes et même certaines maladies bulbeuses de la peau (Guilbaud et al. 1993 ; cité par Serakta, 1999).

#### **1.1. Physio-pathologie des brûlures**

##### **1.1.1. Brûlures thermiques**

Une brûlure thermique résulte du transfert d'énergie entre une source externe et le corps. Il s'agit d'un phénomène dynamique dont la gravité dépend de la température de l'agent externe, de la durée de l'exposition et de la localisation de l'atteinte (Raffoul et Berger, 2006). Le contact de la peau avec un agent chaud solide entraîne des lésions limitées mais profondes. Les liquides entraînent des brûlures étendues. La profondeur dépend du point d'ébullition et de la viscosité du liquide concerné. Les brûlures par huile (point d'ébullition > 300°C) sont plus profondes que celles dues à l'eau (point d'ébullition = 100°C) (Djenane, 2010).

##### **1.1.2. Brûlures électriques**

Le passage d'un courant électrique produit dans un corps, à l'endroit où il entre et il sort, des brûlures du premier au troisième degré. L'importance des lésions dépend de l'intensité (ampérage) et de la conductivité (effet joule) (Zinai-Djebbar, 2008). Si la peau est humide, ce sont également les environs de ces endroits. Des brûlures internes, des lésions des reins et une fibrillation ventriculaire peuvent aussi se produire (Treben, 1992).

##### **1.1.3. Brûlures chimiques**

Des brûlures peuvent être causées à la peau, aux muqueuses et aux couches profondes du derme par des acides, lessives et autres produits chimiques. La gravité de ces blessures dépend de la nature du caustique, sa concentration ainsi que la durée de contact (Treben, 1992 ; Zinai-Djebbar, 2008).

### **1.1.4. Brûlures par irradiation**

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

- L'irradiation par rayons X, le plus souvent dans un but diagnostic, plus rarement dans un but thérapeutique ;
- L'irradiation par curiethérapie : le radium sous forme d'aiguilles, plus rarement l'iridium ou le strontium ;
- L'irradiation par des rayonnements gamma ou par des neutrons ;
- Les accidents de l'industrie atomiques et les explosions atomiques donnent de très graves lésions généralisées (Zinai-Djebbar, 2008).

## **1.2. Appréciation de la gravité d'une brûlure**

La gravité de la brûlure dépend de sa localisation, de sa profondeur (le degré de brûlure), de l'étendue de la surface endommagée (en pourcentage de la surface totale) et de l'agent causal en question.

### **1.2.1. Surface**

L'étendue de la brûlure peut être évaluée rapidement grâce à la « règle des neuf » de Wallace. La tête représente 9 % de la surface corporelle, chacun des bras représente 9 %, chaque jambe 18 %, le dos et l'avant du torse 18 % chacun, la région génitale et la paume des mains environ 1 %.

([http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La\\_r.C3.A8gle\\_des\\_neuf\\_de\\_Wallace](http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La_r%C3%A8gle_des_neuf_de_Wallace)) [Consulté le 14/09/2010]. A noter que la surface brûlée est difficilement appréciable avec exactitude dans le terrain – elle est généralement surestimée (Perry et al, 1996).

**Tableau 3 :** Etendue de la brûlure évaluée par la « règle des neuf » de Wallace.**Règle des neuf pour un adulte :****Règle des neuf pour un enfant :**

Partie corporelle	Surface atteinte	Partie corporelle	Surface atteinte
Tête et cou	9 %	Tête et cou	17 %
Face antérieure du tronc	18 %	Face antérieure du tronc	18 %
Face postérieure du tronc	18 %	Face postérieure du tronc	18 %
Chaque jambe	18 % (×2)	Chaque jambe	14 % (×2)
Chaque bras	9 % (×2)	Chaque bras	9 % (×2)
Périnée	1 %	Périnée	1 %
Total	100 %	Total	100 %

Seules les zones, dites « désépithélialisées », c'est-à-dire, ayant perdu la couche la plus superficielle de la peau, doivent être comptées dans le calcul. Les zones simplement « rouge » (érythème) n'entre pas dans le calcul de la surface. ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La\\_r.C3.A8gle\\_des\\_neuf\\_de\\_Wallace](http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La_r.C3.A8gle_des_neuf_de_Wallace)) [Consulté le 14/09/2010].

### 1.2.2. Profondeur

- Une brûlure superficielle ou brûlure du 1er degré est une brûlure qui affecte seulement les couches superficielles de l'épiderme. La couche basale est intacte et la brûlure se présente comme une rougeur persistante témoin de l'hyper

vascularisation sous-jacente du derme. Cet érythème est suivi quelquefois d'une desquamation de peau. La cicatrisation s'effectue en 8 jours maximum par desquamation accélérée (Wilk, 2005 ; <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brulure-7038/classification.html>) [Consulté le 15/09/2010].

- Une brûlure profonde du 3<sup>ème</sup> correspond à une destruction totale de la peau incluant la totalité du derme et de l'épiderme. Le réseau vasculaire est coagulé. Il y a mort tissulaire qui se traduit par un aspect blanc ou noir plus ou moins cartonné suivant le degré de déshydratation du derme (Wilk, 2005 ; <http://www.urgence-pratique.com/2articles/medic/art-medical-12.htm>) [Consulté le 12/05/2010]. Les poils et vibrisses sont brûlés avec perte totale de la sensibilité. Aucune cicatrisation épidermique n'est possible sauf à partir des berges saines souvent très éloignées. Au-delà du derme, l'atteinte graisseuse puis musculaire constitue le 4<sup>ème</sup> degré ou carbonisation (Wilk, 2005). (<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brulure-7038/classification.html>) [Consulté le 15/09/2010].
  
- Les brûlures du 2<sup>ème</sup> degré sont traditionnellement une atteinte de tout l'épiderme jusqu'à la couche basale intacte. La cicatrisation s'effectue spontanément en moins de 12 jours. Souvent le stade de phlyctène ("bulle" contenant une sérosité) est fugace et met à nu la couche basale rose et suintante. Ces brûlures sont superficielles et extrêmement douloureuses (Wilk, 2005). Les phlyctènes sont susceptibles d'être à l'origine d'un choc cardio-vasculaire avec une chute brutale de la tension artérielle et accélération du rythme cardiaque. Ceci s'explique par l'extravasation, c'est-à-dire la sortie de liquide à partir des vaisseaux vers les bulles et la peau. Par la suite, des complications à type de surinfection sont susceptibles de survenir. En effet, la brûlure entraîne une altération de la barrière cutanée (<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brulure-7038/classification.html>) [Consulté le 15/09/2010].

### 1.2.3. Localisation

La peau n'ayant pas partout la même constitution, la gravité des lésions variera en fonction de leur localisation. Ainsi, la peau de la face palmaire de la main présente une couche cornée et un derme épais. Les brûlures dorsales sont souvent plus graves que les brûlures palmaires et nécessitent beaucoup plus souvent de la chirurgie. De même, les brûlures de l'enfant sont fréquemment plus graves en raison de la finesse des différentes couches de la peau (Raffoul et Berger, 2006).

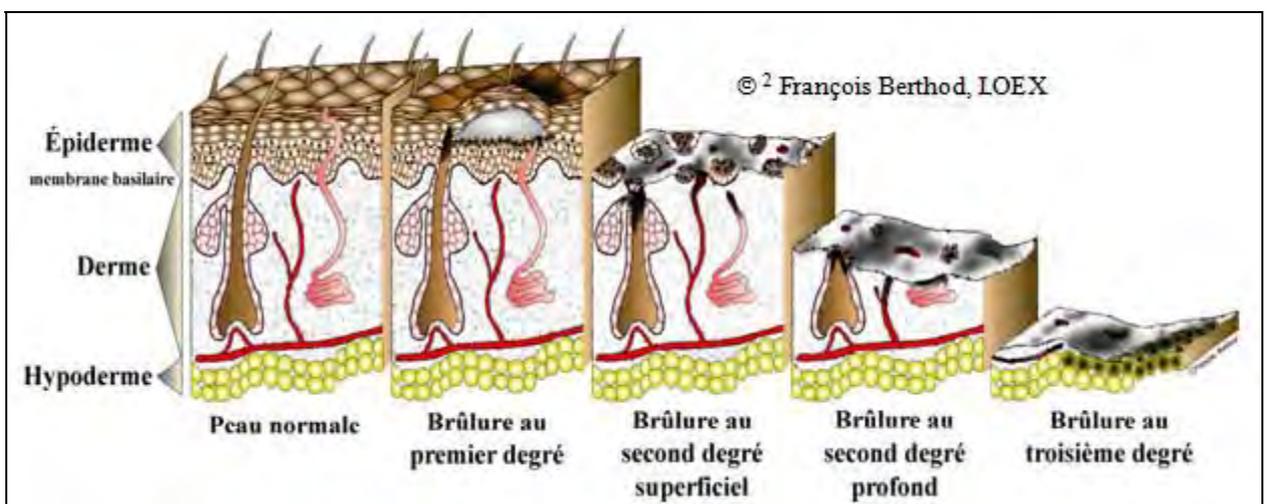


Figure 8: Classification des brûlures.

### 1.3. Traitement local des brûlures

Le traitement de base d'une brûlure consiste à arroser avec de l'eau froide au dessus de la zone brûlée afin que l'eau s'écoule vers la brûlure, le plus rapidement possible, en empêchant toute autre action. Le maintien des fonctions vitales prime devant le traitement de la brûlure.

([http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#Traitement\\_des\\_brûlures](http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#Traitement_des_brûlures)). [Consulté le 14/09/2010].

#### 1.3.1. Brûlures du 1<sup>er</sup> degré

Ces brûlures cicatrisent spontanément. Le traitement local consiste en une application de crème hydratante de façon à maintenir la surface humide et fraîche. Une crème grasse sera appliquée ultérieurement dès l'apparition de la desquamation. Parfois l'application

d'un antihistaminique par voie topique peut être nécessaire pour calmer le prurit causé par l'histamine libérée dans la phase inflammatoire initiale (Raffoul et Berger, 2006).

### **1.3.2. Brûlures du 2<sup>ème</sup> degré superficiel**

Les lésions intermédiaires ont la capacité de cicatriser spontanément avec une rançon cicatricielle acceptable si la prise en charge est adéquate. La prévention de l'infection constitue la 1<sup>ère</sup> étape (Wilk, 2005). La sulfadiazine d'argent s'est imposée comme le traitement de choix des brûlures en raison de son large spectre antibactérien et de l'excellente tolérance. De plus, elle présente une action antalgique grâce au milieu humide qu'elle engendre au niveau de la plaie. Néanmoins les sels d'argents ont été accusés de retarder la cicatrisation en cas d'application prolongée et de se fixer autour des follicules pileux causant par la suite une réaction inflammatoire prolongée. C'est pourquoi il est préconisé de limiter l'application de la sulfadiazine d'argent aux premières 48 à 72 heures (Raffoul et Berger, 2006).

Le pansement doit être changé quotidiennement, et la plaie rincée à l'eau: une nouvelle couche de pommade épaisse de 1cm est mise en place. Dès les 2<sup>ème</sup> -3<sup>ème</sup> jours, un pansement de type hydrofibre ou hydrocellulaire sera mis en place. Il sera conservé pendant 5 à 7 jours. Ce type de brûlure doit être complètement cicatrisé en 12 à 15 jours (Raffoul et Berger, 2006).

### **1.3.3. Brûlures profondes (2<sup>ème</sup> degré profond et 3<sup>ème</sup> degré)**

Ces lésions doivent être traitées chirurgicalement car toutes les couches superficielles qui ont une capacité de régénération spontanée sont détruites. Seules certaines lésions de petites dimensions peuvent être traitées consécutivement ; elles cicatriseront par rétraction (Raffoul et Berger, 2006 ; Wilk, 2005).

Le traitement chirurgical consiste à exciser le tissu nécrotique et à le remplacer par une greffe de peau autologue, prélevée sur une zone de peau intacte (<http://www.urgence-pratique.com/2articles/medic/art-medical-12.htm>) [Consulté le 12/05/2010]. C'est la

technique de choix chez les grands brûlés, puisqu'elle permet d'obtenir plusieurs centaines de cm<sup>2</sup> de peau.

Après la reconstruction de la peau, le traitement comprend une compression des cicatrices à l'aide d'habits élastiques faits sur mesure, des plaques de silicone appliquées à certains endroits spécifiques, et des appareillages externes faits sur mesure tel que masque pour le visage, minerve pour le cou ou attèles pour les extrémités. Le traitement des cicatrices doit se faire au minimum pendant un an chez le patient adulte et deux ans chez l'enfant, ce dernier doit être suivi tout au long de sa croissance (Raffoul et Berger, 2006).

Une rééducation spécialisée est essentielle dans le traitement moderne des brûlés. Elle est complexe, intégrant différents niveaux: la peau, les articulations, la force musculaire et la réintégration de l'image corporelle.

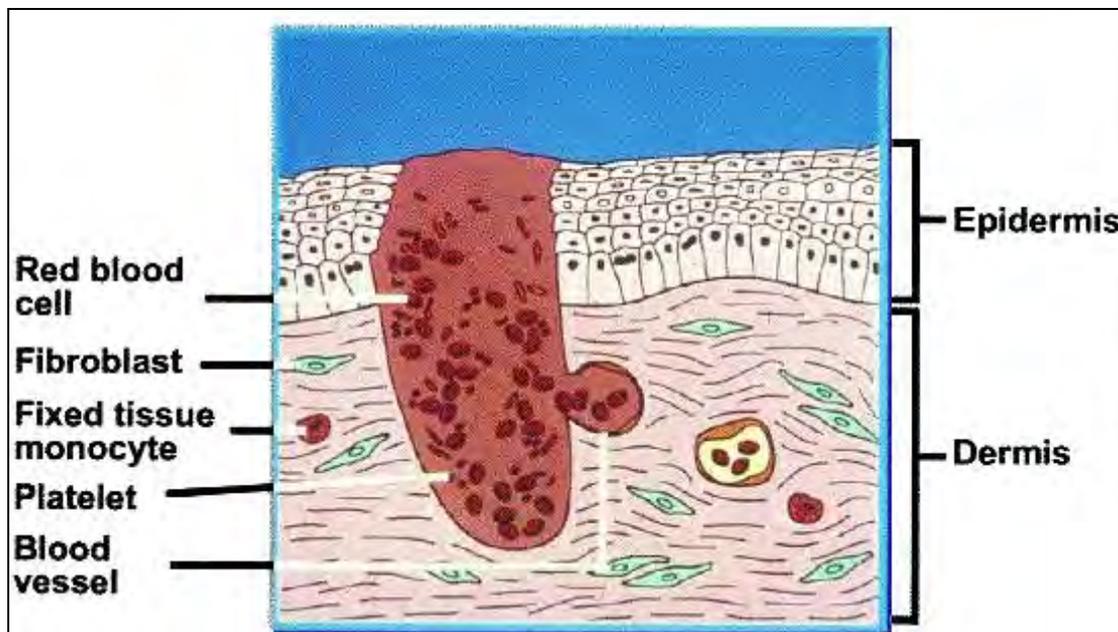
Enfin, pour les patients les plus graves, les cures thermales sont efficaces pour le traitement du prurit résiduel, des rétractions et des hypertrophies secondaires (Raffoul et Berger, 2006).

## **2. La cicatrisation cutanée**

Processus biologique naturel intervenant après l'ouverture des parties molles du corps secondaire à un agent mécanique externe, à une agression (traumatisme direct, brûlure, blessure, maladie, intervention chirurgicale etc.), ne s'accompagnant pas de perte de substance. Cette guérison de la plaie ainsi constituée peut se faire spontanément, on parle alors de cicatrisation de première intention. Mais dans certains cas, elle nécessite l'intervention humaine et on parle dans ce cas de cicatrisation de deuxième intention ou cicatrisation secondaire (<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/cicatrisation-1087.html>) [Consulté le 12/09/2010].

## 2.1. Phases de la cicatrisation

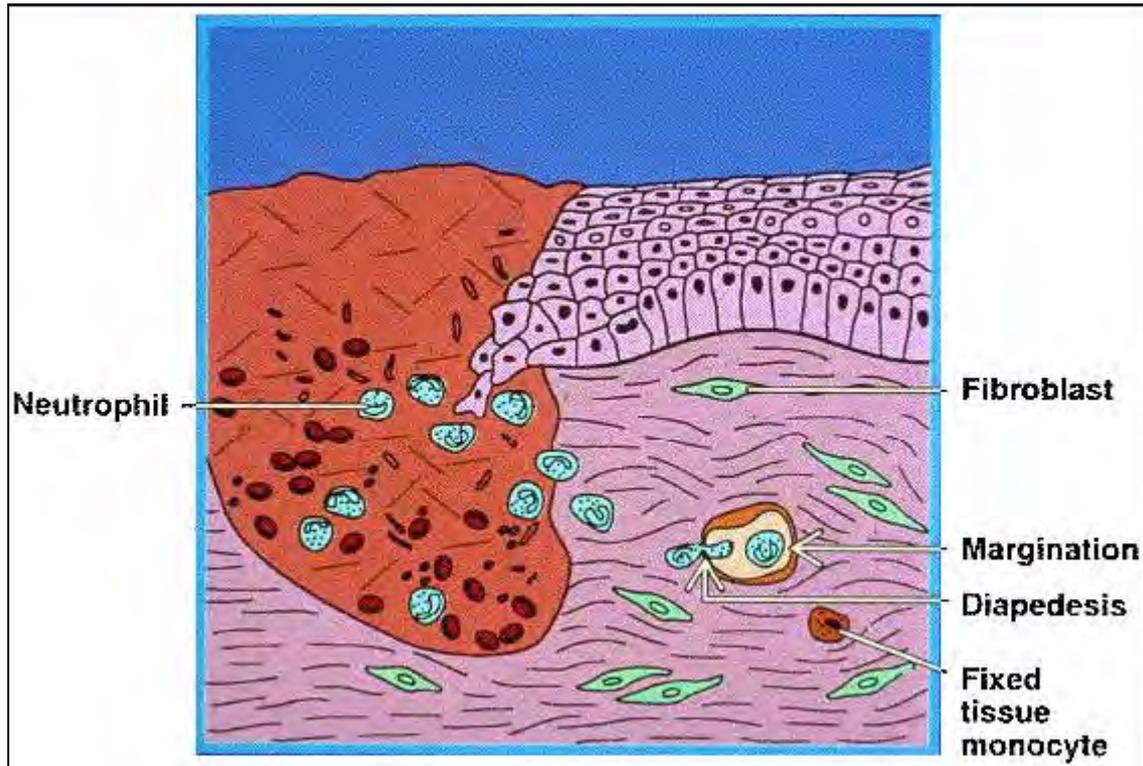
### 2.1.1. Phase exsudative



**Figure 9.** Au moment de la blessure, le tissu est lésé et les plaquettes adhèrent au collagène et libèrent des facteurs de coagulation, le PDGF et le TGF- $\beta$  pour initier le processus de réparation (Diegelmann, 2004).

#### 2.1.1.1. Réaction vasculaire

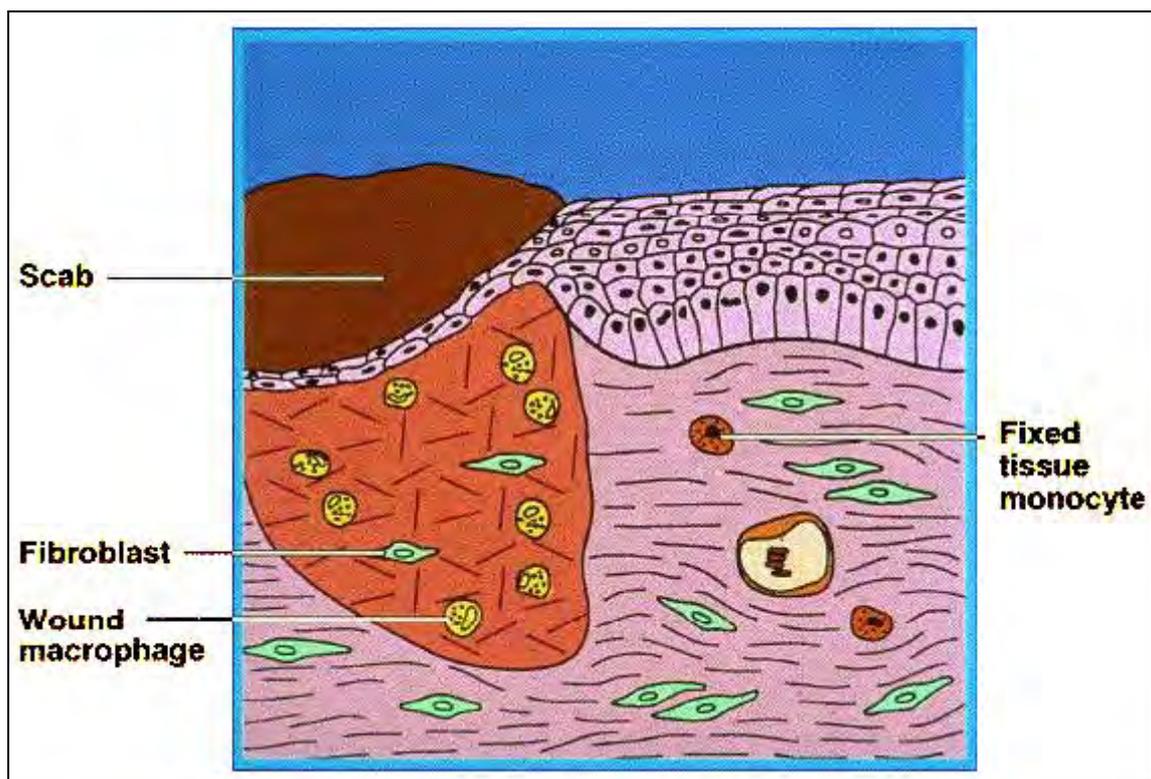
Au moment de la blessure, la rupture de vaisseaux sanguins entraîne l'épanchement des constituants du sang. La coagulation traduit la réaction cellulaire immédiate à l'agression du tégument (Boykin, 1996). Cette réaction est amorcée par l'activation de l'agrégation des plaquettes et par la libération de substances vasoconstrictrices qui oblitèrent les vaisseaux sanguins par la formation d'un caillot stable. Le caillot rétablit l'hémostase et forme une matrice extracellulaire dans le lit de la plaie, c'est-à-dire une structure pour la migration des cellules (Singer et Clarck, 1999). Les plaquettes libèrent également plusieurs médiateurs « cytokines » ou facteurs de croissances : facteurs de croissance d'origine plaquettaire (*platelet derived growth factor* ou PDGF) ; facteur de croissance transformant alpha (*transforming growth factor alpha* ou TGF $\alpha$ ) ; facteur de croissance transformant bêta (TGF $\beta$ ). Ces facteurs attirent et activent les macrophages et les fibroblastes (Singer et Clarck, 1999).



**Figure 10.** Dès le premier jour après une blessure, les neutrophiles se fixent aux cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux autour de la plaie, puis elles changent de forme pour passer à travers les jonctions cellulaires (diapédèse) et migrent vers le site de la plaie (chimiotactisme). C'est le début de la phase inflammatoire (Diegelmann, 2004).

### 2.1.1.2. Réaction inflammatoire

L'inflammation commence, en général, dès l'agression initiale et dure jusqu'au quatrième jour de la cicatrisation, environ. Les signes cardinaux de l'inflammation aiguë sont bien connus : chaleur, rougeur, œdème et douleur. La perte de fonction constitue un autre signe de cette phase (Calvin, 1998).



**Figure 11.** La phase inflammatoire se poursuit, les macrophages tissulaires deviennent actifs et se déplacent dans le site de la lésion et se transforment en macrophages très active. Ces cellules hautement phagocytaires libèrent également le PDGF et le TGF- $\beta$  à fin de recruter des fibroblastes sur le site et de commencer ainsi la phase proliférative (Diegelmann, 2004).

## 2.1.2. Phase proliférative

La seconde étape du processus cicatriciel conduit à la formation du tissu de granulation. Elle permet ainsi la réparation dermique et épidermique grâce à la synthèse de collagène et à la prolifération de kératinocytes, de fibroblastes et de néovaisseaux (Allas, 1997 ; Maurin, 2005).

### 2.1.2.1. Réparation dermique

La phase inflammatoire, grâce notamment aux nombreux médiateurs chimiques libérés, aboutit à l'activation des fibroblastes présents à l'état quiescent au niveau des berges et du lit de la plaie. Ces fibroblastes activés migrent alors vers le foyer inflammatoire, où ils sont retrouvés à partir du troisième jour. Ils assurent, essentiellement à partir du cinquième jour, la synthèse de collagène, de glycoprotéines et de protéoglycannes. Ces composés forment ainsi la nouvelle

matrice extra-cellulaire qui succède la matrice provisoire formée lors de la phase exsudative (Allas, 1997 ; Hatz, 1994 ; Vandenbussche, 1983).

### **2.1.2.2. Angiogénèse**

Parallèlement à la prolifération cellulaire, l'angiogénèse se développe au site de la plaie à partir du cinquième jour. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins se déroule en plusieurs étapes, chacune régie par des facteurs de croissance essentiellement d'origine plaquettaire et macrophagique. La néovascularisation régresse lorsque les besoins en oxygène sont moins intenses, notamment lorsque la synthèse de collagène et de matrice extra-cellulaire diminue. (Allas, 1997 ; Maurin, 2005 ; Stashak, 1984).

### **2.1.2.3. Réparation épidermique**

La réépithélialisation assure la couverture finale de la plaie par un épithélium stratifié et kératinisé, formé à partir des cellules épidermiques provenant des berges du foyer cicatriciel, voire des follicules pileux (Allas, 1997 ; Dereure, 2001 ; Maurin, 2005).

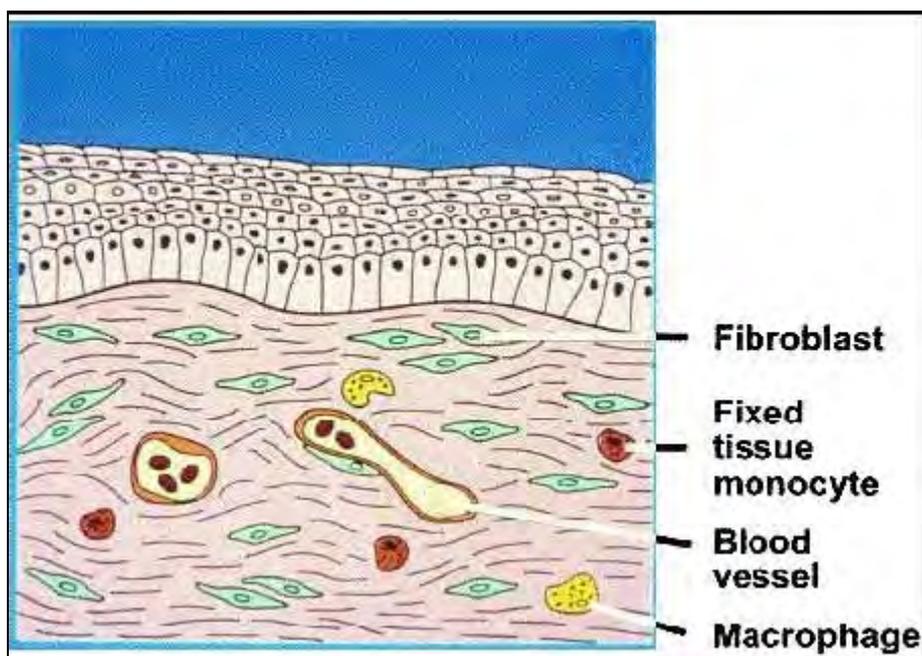
### **2.1.3. Phase de contraction**

Il s'agit d'un mécanisme de réduction de la taille de la plaie par le mouvement centripète du tissu cutané entourant la plaie. C'est un processus dans lequel les fibroblastes joueraient un rôle du premier plan se produisant sept jours après la blessure, et son activité atteint un pic après deux semaines (Calvin, 1989).

### **2.1.4. Phase de remodelage**

Après l'arrêt de la transformation fibroblastique et de l'angiogénèse et longtemps après la réépithélialisation, une longue phase de remodelage de la cicatrice se fait par synthèse de collagène qui se poursuit essentiellement par remplacement du collagène de type III par du collagène de type I. Il s'agit d'une lente évolution vers l'équilibre entre synthèse et dégradation

surtout par les métalloprotéases, une rupture de cet équilibre entraîne des vices de cicatrisation (cicatrice hypertrophique, chéloïde, cicatrice atrophique) entre autres, la collagénase 4 et la gélatinase. Cette phase finale de la cicatrisation se poursuit pendant des mois, voire des années après la cicatrisation de la plaie (Coulibaly, 2007 ; Moulin, 2001).



**Figure 12.** La phase de remodelage est caractérisée par la synthèse continue et la dégradation des composants de la matrice extracellulaire en tentant d'établir un nouvel équilibre (Diegelmann, 2004).

## **2.2. Facteurs intervenant sur la cicatrisation**

Divers facteurs généraux et locaux peuvent perturber et même fortement entraver le processus physiologique de cicatrisation. Parmi les facteurs généraux péjoratifs, il faut relever entre autres: la malnutrition avec carence en albumine, fer, vitamine C ou zinc, des affections métaboliques et hématologiques, des maladies inflammatoires, des troubles de la vascularisation ou encore des interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs locaux délétères sont notés les nécroses, les corps étrangers, l'œdème, les hématomes. C'est indiscutablement l'infection de la plaie qui entraîne les perturbations les plus lourdes de conséquences, à savoir les différentes formes de dégénérescence tissulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose.

Dans ces conditions, tout retard thérapeutique peut entraîner des conséquences préjudiciables à tout l'organisme et l'infection peut conduire jusqu'au décès du patient (<http://www.Cicatrisation Normale.htm>) [Consulté le 16/07/2008].

**Tableau 4:** Facteurs pouvant avoir un effet néfaste sur la cicatrisation (<http://www.Cicatrisation Normale.htm>) [Consulté le 16/07/2008].

<b>Facteurs néfastes</b>	<b>Effets possibles sur la cicatrisation</b>
Obésité	Diminution de la vascularisation du tissu adipeux et augmentation de la tension dans la plaie
Tabagisme	Diminution de l'oxygénation de la plaie et anomalies de la coagulation dans les petits vaisseaux sanguins
Age avancé	Affaiblissement des défenses immunitaires et diminution de la résistance aux germes pathogènes
Diabète	Dysfonctionnement leucocytaire, à cause de l'hyperglycémie. Risque d'ischémie régionale en raison d'une oblitération vasculaire ou de l'épaississement de la membrane basale des capillaires
Mauvaise circulation / hypoperfusion	Mauvaise alimentation de la plaie en substances nutritives, en cellules sanguines et en oxygène
Malnutrition	Perturbations de la phase inflammatoire et de la synthèse de collagène
Médicaments immunosuppresseurs	Diminution de la synthèse de collagène
Irradiation de la lésion	Diminution de l'irrigation sanguine par suite du rétrécissement de la lumière vasculaire
Stress important	L'augmentation du cortisol diminue le nombre de lymphocytes circulants et atténue la réaction inflammatoire
Déficit sensitif dans la région de la plaie	Réduction de la réaction inflammatoire et vasomotrice
Corticoïdes	Ralentissement de l'épithélialisation et de la néovascularisation, et inhibition de la contraction

## **2.3. Anomalies de la cicatrisation**

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

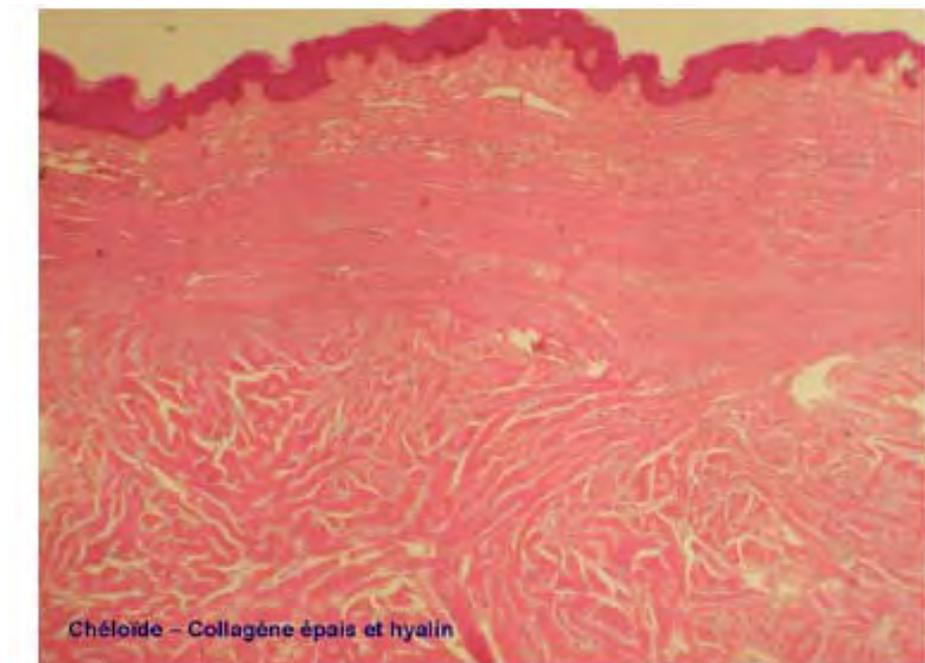
### **2.3.1. Anomalies par excès**

➤ Les cicatrices hypertrophiques sont caractérisées par la production excessive de tissu fibreux. Elles sont favorisées par la formation d'un bourgeon charnu en excès induit par la persistance d'une infection locale ou de corps étrangers (Charlotte, 2009). Il s'ensuit des zones de cicatrice mal orientées, en amas nodulaires, aux trousseaux de collagène épais, au réseau vasculaire mal différencié (Verola, 2006).

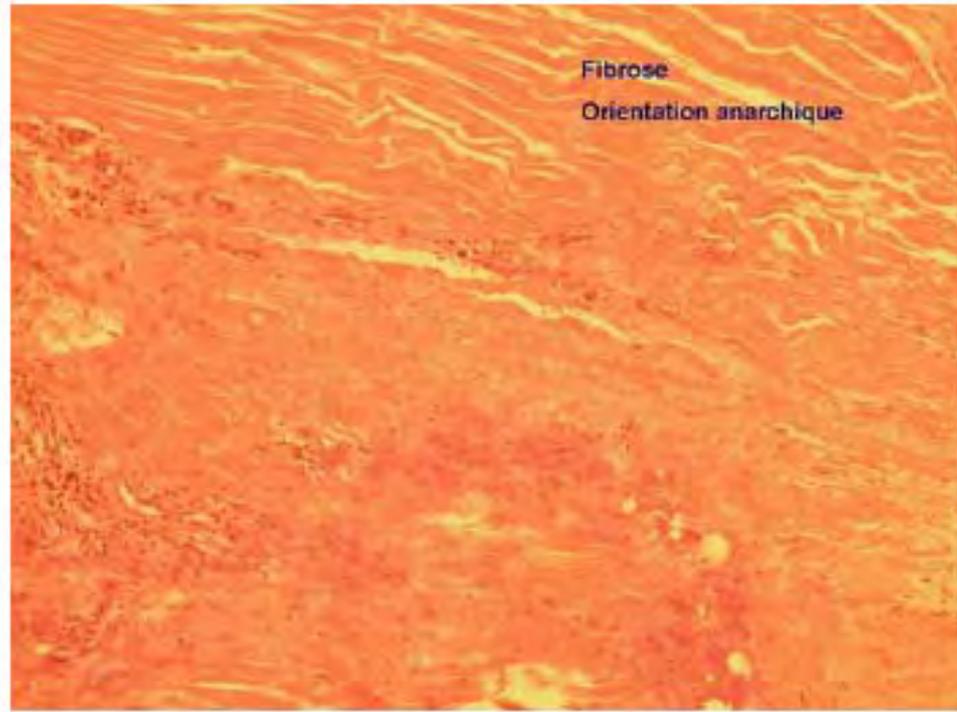
- La chéloïde est une tumeur fibreuse intra dermique développée aux dépens du derme avec des prolongements radiculaires lui donnant un aspect de pince d'écrevisse (Coulibaly, 2007). C'est une forme de cicatrice qui est observée chez les sujets de race noire qui serait la conséquence d'une anomalie de maturation du collagène. Elle comporte uniquement du collagène du type III contrairement aux cicatrices normales constituées de collagènes de type I (Charlotte, 2009).
- L'escarre est une lésion cutanée d'origine ischémique liée à une compression des tissus mous entre un plan dur et les saillies osseuses. On peut décrire trois types d'escarres selon la situation :
  - \* l'escarre « accidentelle » liée à un trouble temporaire de la mobilité et/ou de la conscience ;
  - \* l'escarre « neurologique », conséquence d'une pathologie chronique motrice et/ou sensitive ;
  - \* l'escarre « plurifactorielle » du sujet polypathologique, confiné au lit et/ou au fauteuil (S.F.F.P.C., 2001).

➤ Les cicatrices rétractiles sont caractérisées par une rétraction excessive du bourgeon charnu et du tissu fibreux cicatriciel. Au niveau cutané, elles surviennent après des brûlures et provoquent des brides au niveau des plis

de flexion et la déformation des orifices (bouches, fentes palpébrales) (Charlotte, 2009).



**Figure 13:** Chéloïde : épais trousseaux de collagène compacte, hyalin, avec capillaires éparses et rares fibroblastes, l'ensemble tendant à former de volumineux nodules (Verola, 2006).



**Figure 14:** Fibrose chronique : orientation anarchique de la matrice collagène avec disposition nodulaire, amas de fibres élastiques désordonnées (Verola, 2006).

### **2.3.2. Anomalies par défaut**

Il s'agit d'éventualités plus rares, relevant de troubles du métabolisme du tissu conjonctif, qui se traduisent par un retard ou une absence de cicatrisation.

Certaines de ces affections relèvent d'anomalies génétiques, comme les dysplasies constitutionnelles du tissu conjonctif, dans lesquelles, en raison d'un déficit enzymatique, les fibroblastes élaborent une matrice extra-cellulaire pathologique : déficits de la synthèse des collagènes, des fibres élastiques, des protéoglycanes... Ces affections, dont les syndromes d'Ehlers- Danlos et de Marfan, sont les plus connus, ont un impact cutané, (fragilité anormale, hyperlaxité) et vasculaire ( anévrysmes, rupture).

- D'autres affections sont le résultat de carences : retard de cicatrisation des déficits protéiques sévères et prolongés, avitaminose C (Baldet, 2007).

### **3. Particularités de la cicatrisation de plaies de brûlures**

- La cicatrisation d'une plaie de brûlure est identique à celle des plaies par pertes de substances mais avec quelques particularités dépendant du degré de la brûlure. La ré-épithélialisation des plaies de brûlures superficielles et intermédiaires se fait en trois semaines en moyenne ; cette durée varie en fonction de l'étendue de la plaie.
- Les brûlures du troisième degré cicatrisent par contraction et épithélialisation depuis les bords de la plaie et sous l'escarre, cette dernière joue le rôle d'un pansement qui protège les tissus sous-jacents, elle est séparée de ces derniers par un sillon disjoncteur et sera éliminée en un temps plus ou moins long (Bensegni, 2007).

### **4. Pansements utilisés pour le traitement local des brûlures**

Différents topiques sont employés au cours des différentes phases de cicatrisation. La préoccupation constante est de prévenir l'infection, complication de la phase aiguë mais aussi des phases tardives, qui ralentit le processus d'épidermisation ou de couverture cutanée définitive. Selon Lallement et Bargues (2007), les pansements utilisés pour traiter localement les brûlures peuvent être classés comme suit :

➤ Pansements antibactériens

Ils existent sous forme de crème (et pommades) ou sous forme de pansements imprégnés. Ils contiennent, seuls ou associés, des antibiotiques (sulfadiazine) et/ou des dérivés de l'argent ou ion argent).

Ces pansements antibactériens sont indiqués en phase aiguë de la brûlure (6 à 10 premiers jours) en prévention des infections locales, essentiellement les cocci gram positif (staphylocoque) et bacille gram négatif (pyocyanique) (Lallement et Bargues, 2007).

➤ Hydro colloïdes

Un hydrocolloïde normal est indiqué pour le traitement de plaie humide, occlusif et pour les plaies avec importante exsudation, en combinaison avec alginate ou hydrofibre, ainsi que pour les plaies sèches en combinaison avec hydrogel.

Un hydrocolloïde mince est préconisé pour les mêmes indications que pour l'hydrocolloïde normal avec une moindre capacité d'absorption de l'exsudat, d'où combinaison éventuelle avec alginate ou hydrofibre (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001).

➤ Hydro cellulaires

Dérivés de polyuréthane (très absorbant et non adhérent) au contact de la plaie, posés sur un support externe pouvant être adhésif. Ils sont indiqués pour les brûlures après détersion (stade de granulation et épidermisation) et pour les plaies exsudatives (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Hydro gels

Dérivés de carboxy méthyl cellulose (CMC) en phase aqueuse libérant dans la plaie des quantités importantes d'eau, présentés sous forme de gels.

Ils sont indiqués pour les brûlures sèches non exsudatives ainsi que pour la détersion des nécroses et escarres de brûlures (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Hydro fibres

Il s'agit d'une forme particulière d'hydro colloïdes (forme pure non tissée) ayant de fortes propriétés absorbantes. Ils sont indiqués pour les brûlures détergées et exsudantes (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Alginates

Les fibres alginates (notées ALG par Bureau International de Standardisation des Fibres Artificielles) ont tout d'abord été produites en 1939 au Japon puis en Angleterre après la seconde guerre mondiale par Courtaulds (Wang et al., 2006). Ce sont des polymères d'acides alginiques d'origine végétale, composés majoritairement d'alginate (>50%), avec ou sans carboxy méthyl cellulose (CMC) ayant un grand pouvoir absorbant, des propriétés hémostatiques et des propriétés de détersion de nécroses par absorption. Ils sont indiqués pour les brûlures partiellement ou complètement détergées, exsudatives. De même pour les prises de greffe

hémorragique (Branswyck, 2009 ; Gretener et al., 2001 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Charbons

Le rôle du charbon est l'absorption et le drainage des germes et des exsudats. Il est indiqué pour les brûlures en phase de détersion et infectées, ainsi que les brûlures en phase de détersion avec risque infectieux (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Tulles et interfaces

Maillage imprégné de corps gras, inerte ou associé à des produits actifs (corticoïdes, antiseptique type povidone iodée, antibiotique) possédant des pouvoirs de cicatrisation au contact de la plaie. Tulle si expansion large permettant au tissu de granulation de passer dans les mailles, interface si expansion faible ne permettant pas au tissu de granulation de passer dans les mailles et d'adhérer à la plaie. Ces tulles et interfaces sont indiqués pour le bourgeonnement et l'épidermisation de toute profondeur (Branswyck, 2009 ; Lallement et Bargues, 2007).

➤ Films

Formés de polyuréthane transparent, adhésif et inerte, semi perméable. Ils sont indiqués pour les brûlures superficielles (deuxième degré superficiel) et prises de greffes (Lallement et Bargues, 2007).

➤ Collagènes

Les collagènes ont un effet anti inflammatoire local et permettent de limiter les cicatrices chéloïdes. Ils sont indiqués pour les cicatrices de brûlures, chéloïdes ou hypertrophiques récentes (Lallement et Bargues, 2007).

## **5. Plantes à activité cicatrisantes**

L'homme a toujours utilisé les plantes depuis les temps les plus reculés pour soulager bon nombre de ses maux. L'activité cicatrisante des plantes est reconnue dans toutes les civilisations. Cette « pharmacie naturelle » a toujours fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Grâce aux résultats de ces recherches, les vertus et les mécanismes d'action des molécules bio actives de ces plantes sont aujourd'hui reconnues scientifiquement et adoptés par notre médecine

contemporaine ainsi que par l'industrie cosmétique. Le tableau ci-après récapitule les différentes plantes, leurs parties utilisées, le model de plaie utilisé ainsi que le mécanisme d'action sur le processus de cicatrisation.

**Tableau 5:** Plantes à activité cicatrisante (Habbu et al. 2007).

Plantes	Parties utilisées	Model/mécanisme étudié	Références
<i>Buddleja globosa</i> (Loganiaceae)	Feuilles	Amélioration de la croissance des fibroblastes <i>invitro</i>	135
<i>Stryphanodendron polyphyllum</i> , <i>Stryphanodendron obovatum</i> (Leguminosae)	Tige	Améliore la prolifération épithéliale dans les plaies cutanées	75
<i>Terminalia arjuna</i> (Combretaceae)	Écorce	Plaies d'incision et d'excision	172
<i>Datura alba</i> (Solanaceae)	Feuilles	Pro épithélialisation et améliore les plaies des brûlures	183
<i>Portu laca oleraceae</i> (Portulacaceae)	Feuilles	Activité cicatrisante par réduction de la plaie et amélioration de la qualité du tissu néo- formé	173
<i>Desmodium tiriquetrum</i> (Leguminosae)	Feuilles	Stimule l'épithélialisation, améliore la résistance tissulaire et la teneur en hydroxyproline	187
<i>Dodonaea viscosa</i> (Sapindaceae)	Feuilles	Facilite la contraction de la plaie et l'épithélialisation	107
<i>Indigofera enneaphylla</i> (Papilionaceae)	Parties aériennes	Plaies d'incision et d'excision	96
<i>Hyptis suaveolens</i> (Labiatae)	Feuilles	Plaies d'incision , d'excision et profondes	186
<i>Tinospora cordifolia</i> (Menispermaceae)	Tige et feuilles	Plaies d'incision, d'excision et profondes	182
<i>Saussurea lappa</i> (Asteraceae)	Racine	Plaies d'incision , d'excision et profondes	71
<i>Eucalyptus globulus</i> (Myrtaceae)	Feuilles	Favorise la contraction de la plaie et renforce les tissus	127
<i>Argemone mexicana</i> (Papaveraceae)	Feuilles et latex	Plaies d'incision et d'excision	131
<i>Lawsonia alba</i> (Lythraceae)	Feuilles	Plaies d'incision et d'excision	80
<i>Gentiana luteae</i> (Gentianaceae)	plante entière	Plaies d'incision, d'excision et profondes	
<i>Anogeissus latifolia</i>	Ecorce	Racourcit la période d'épithélialisation, améliore la résistance tissulaire et la teneur en hydroxyproline	

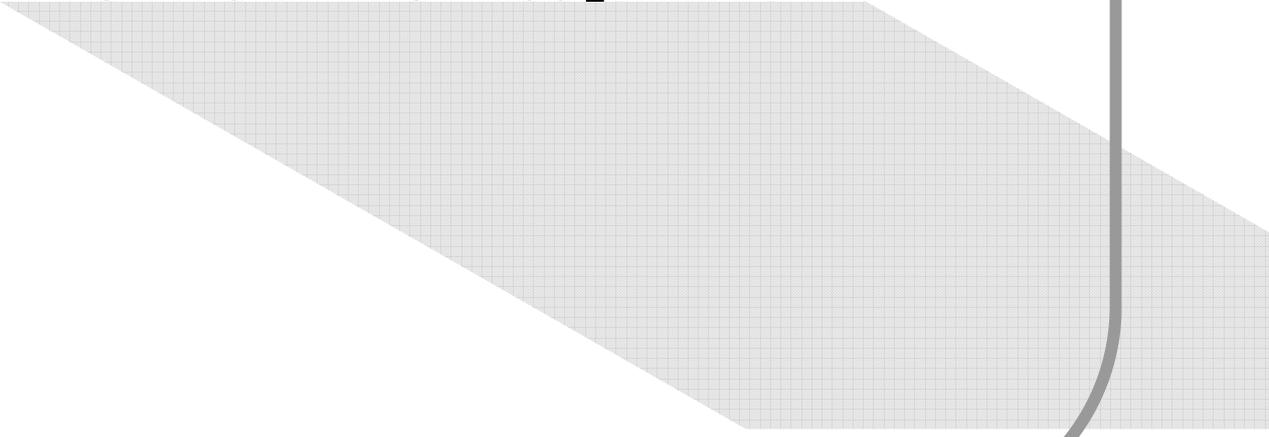
(Combretaceae)	Feuilles	Plaies d'incision, d'excision et profondes	
<i>Ocimum sanctum</i> (Lamiaceae)	Parties aériennes	Activité de fixation du complément	217
<i>Biophytum petersianum</i> (Oxalidaceae)	Fleurs	Augmente le poids du tissu de granulation, sa force, la teneur en hydroxyproline et en glucosaminoglycanes	100
<i>Pentas lanceolata</i> (Rubiaceae)	Feuilles, écorce, fruits	Plaies d'incision et d'excision, nature du tissu de granulation	144
<i>Hylocereus undatus</i> (Cactaceae)	Fleurs et pulpe	Réduit le temps de coagulation sanguine	161
<i>Calotropis gigantea</i> (Asclepiadaceae)	Latex	Plaies d'excision cutanée	171
<i>Hippophae rhamnoides</i> (Elaeagnaceae)	Feuilles	Perforation et plaies de brûlures chez les rats normaux et diabétiques	84
<i>Pterocarpus santalinus</i> (Papilionaceae)	Bois	Augmente les protéines et le collagène et réduit les lipides- peroxides	25
<i>Eleusine coracana</i> and <i>Paspalum scrobiculatum</i> (Poaceae)	Pâte de farine	Stimule la prolifération cellulaire et la synthèse de collagène dans le site de la plaie, augmente les teneurs en protéines totales et le collagène du tissu de granulation.	93
<i>Butea monosperma</i> (Papilionaceae)	Ecorce	Plaies de brûlures	202
<i>Celosia argentea</i> (Amaranthaceae)	Plante entière	La dimension de la plaie et la morphométrie ont été étudiées Brûlures infectées	167
<i>Ocimum gratissimum</i> (Lamiaceae)	Feuilles	Réduit la sévérité de l'inflammation locale dans les plaies de brûlures	155
<i>Carica papaya</i> (Caricaceae)	Pulpe de fruits	Plaies d'excision	136, 142
<i>Punica gratum</i> (Punicaceae)	Ecorce		
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Rhizome	Effect du curcumin sur l'activité cicatrisante après exposition du corps aux radiations Gamma Revêtement cutané- stimule la contraction de la plaie	102
<i>Ageratum conyzoides</i> (Asteraceae)	Feuilles	Plaies de brûlures, ré-épithélialisation, réduit le diamètre de la plaie, renforce les tissus, augmente la teneur en collagène dans le tissu de granulation et le degré de croisement	152
<i>Aloe vera</i> (Liliaceae)	Gel de feuilles		1, 40, 41, 42,
	Huile essentielle	Plaies de brûlures	43, 49, 50, 51,
<i>Thymus vulgaris</i> (thymus oil) (Lamiaceae)	Ecorce	Plaies d'incision, d'excision et profondes	52, 69, 76, 94,
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Lauraceae)	Feuilles	Plaies d'incision, d'excision et profondes	95, 141, 192,
<i>Aristolochia bracteolata</i>	Plante entière	Plaies à double incision	227
		Plaies de brûlures partiellement épaisses.	61

( Aristolochiaceae)	Feuilles		109
<i>Hamelia patens</i>			
( Rubiaceae)	Fruit pectines	Plaies de brûlures ( II-III A)	185
<i>Musa paradisiaca</i>			
(Musaceae)		Cicatrisation chez la souris diabétique	78
<i>Pomme et betterave</i>	Racine		
		Cicatrisation excellente	79
<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	Racine	Plaies de brûlures demi-épaisses	
( fam)		Brûlures par l'huile d'olive chaude	123
<i>Alkanna tinctoria</i>			
(Boraginaceae)	Ecorce	Résistance tissulaire dans la cicatrisation des plaies d'icision	68
<i>Copiafera langsdorffi</i>	Feuilles	Améliore la régénération et l'organisation du nouveau tissu.	158, 151
(Leguminosae)			
<i>Vernonia scorpioides</i>	Graine	Régularise potentiellement l'oxydation et l'expression du VEGF dans les kératinocytes humaines,	156
(Asteraceae)			
<i>Vitis vinifera</i>	Feuilles	l'application topique accélère la contraction des plaies cutanées	124
(Vitaceae)			
<i>Terminalia chebula</i>		Améliore la vitesse de contraction et réduit la période d'épithélialisation	113, 114
(Combretaceae)	Racine	Ginsenoside Rb2 stimule la prolifération des cellules épidermiques	201
	Couppelles de semences	Stimule la croissance des fibroblastes dermiques humaines <i>in vitro</i>	42
<i>Panax ginseng</i>			
(Araliaceae)			
<i>Scrophularia nodosa</i>			
(Scrophulariaceae)	Racine	Plaies d'excision	199
			193
<i>Echinaceae pallida</i>	Plante entière	Plaies d'incision et d'excision	
(Asteraceae)			
<i>Heliotropium indicum</i>	Feuilles	Favorise la croissance des fibroblastes, des cellules endothéliales, prolifération des fibroblastes, des cellules endothéliales et des kératinocytes, stimulation de la migration des kératinocytes dans une étude <i>in-vitro</i>	175
(Boraginaceae)			
<i>Chromolaena odorata</i>		Plaies d'incision	163, 164, 165,
(Eupolin), (Asteraceae)	Plante entière	Inhibition de l'activité collagénolytique	166, 210
	Rhizomes	Plaies d'incision et d'excision	126
<i>Piperomia galoides</i>			
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Fruit	Activité cicatrisante (Intervient en phase inflammatoire et phase de réparation)	
(Ranunculaceae)	Raquettes	Plaies d'incision et d'excision	154
<i>Thespesia populnea</i>			
(Malvaceae)	Feuilles		
<i>Opuntia ficus-indica</i>		Plaies d'incision et d'excision	
(Cactaceae)		Plaies d'incision et profondes	179
<i>Hypericum patulum</i>	Feuilles et tige		
(Hyperaceae)	Graine	Plaies d'incision et d'excision	205
<i>Hypericum hookarianum</i>			
(Hyperaceae)	Plante entiere	Plaies d'excision	145
<i>Hydenocarpus pentandra</i>			
(Flacourtiaceae)	Tubercule	Plaies de brûlures de 2ème degré	
<i>Leucaus lavandulaefolia</i>		Plaies d'incision et d'excision	
(labiatae)	Ecorce	Plaies profondes	56
<i>Solanum tuberosum</i>		Plaies de brûlures	
(Solanaceae)	Jus de feuilles	Stimule la régénération et l'épithélialisation	13
<i>Choerospondias axillaries</i>	feuilles		
(Anacardiaceae)			
<i>Tridax procumbens</i> (Astraceae)			

<i>Calendula officinalis</i> (Compositae)	feuilles	Plaies d'incision et d'excision	218
<i>Allamanda cathartica</i> (Apocyanaceae) et	Fleurs	Améliore la vitesse de contraction de la plaie et la période d'épithélialisation	
<i>Laurus nobilis</i> (Lauraceae)	Feuilles		115
<i>Sphaeranthus indicus</i> (Astraceae)	Parties aériennes	Améliore la contraction de la plaie et la résistance du tissu néo formé	188
<i>Plagiochasma appendiculatum</i> (Aytoniaceae)	Plante entière		
<i>Chamaemelum nobile</i> (Asteraceae)		Réduction et tendance au dessèchement du site de la plaie	70
<i>Pterocarpus marsupium</i> ( Papilionaceae)	Fleurs		134
<i>Oxalis corniculata</i> (Oxalidaceae)	Tige -écorce	Plaies d'incision et d'excision et profondes	76
<i>Argyrea speciosa</i> (Convolvulaceae)	Plante entière	Plaies d'incision et d'excision et profondes	128
	Racine	Plaies d'incision et d'excision et profondes	207112
<i>Centella asiatica</i> (Apiaceae)	Feuilles	Augmente le pourcentage de collagène dans les fibroblastes de la peau humaine, augmente la prolifération cellulaire et la synthèse de collagène au niveau du site des plaies ouvertes	20, 204, 209, 189, 98, 44, 129
<i>Calotropis procera</i> ( Asclepiadaceae)	Latex	Favorise la synthèse de collagène et les protéines ainsi que l'épithélialisation.	174



**Chapitre n°4 :  
Normes  
biologiques et  
fonction  
hépatorénale  
chez le lapin.**



## **Chapitre n°4 : Normes biologiques et fonction hépatorénale chez le lapin.**

### **1. Introduction**

Les lapins de variétés différentes ont servi à l'établissement de modèles expérimentaux très utiles dans diverses sphères de la recherche biomédicale (embryologie, toxicologie, virologie, etc.) et ils sont fréquemment utilisés dans des tests de toxicité. De plus, ils sont utilisés couramment en sérologie parce qu'ils produisent facilement des anticorps contre une multitude d'antigènes (Russell et Schilling, 1973).

### **2. Normes biologiques chez le lapin**

#### **2.1. Caractéristiques générales**

Les lapins sont des animaux alertes et timides qui s'adaptent facilement à la captivité. A l'état sauvage, ils sont des animaux nocturnes.

L'espérance de vie du lapin en laboratoire ou en élevage excède rarement quatre à cinq années alors que dans des conditions naturelles et particulièrement dans le cas des mâles, elle peut atteindre au moins deux fois cet âge (Adams, 1976).

La formule dentaire du lapin est la suivante: incisives 2/1, canines 0/0, prémolaires 3/2 et molaires 3/3. Une particularité des dents de lapin qu'il faut signaler est qu'elles croissent continuellement et que la croissance des incisives peut atteindre 1.2 centimètres par année. Cela ne présente aucun problème à la condition qu'il n'y ait rien qui entrave la mastication (Harkness et Wagner, 1983).

La température corporelle moyenne se situe à 39,5°C (avec des variations de 38,5° à 40°C) et habituellement elle fluctue beaucoup lors de l'excitement provoqué par les manipulations même si d'autres signes d'inconfort ne sont pas évidents (Combaret, 2004 ; Lebas, 2006).

#### **2.2. Normes urinaires**

L'urine de lapin est systématiquement alcaline (pH 8,0 - 8,4). Elle est généralement translucide de couleur jaune paille, mais peut devenir opaque et crémeuse, en fonction de

la charge en calcium. Elle peut même parfois prendre une couleur jaune orangé. La teneur en matière sèche de l'urine est de l'ordre de 5%, mais celle-ci peut varier de 3% à plus de 9%. Sa densité moyenne est de 1,015 à 1,025.

L'urine est toujours "collante". L'élément principal excrété dans l'urine est l'urée, stade ultime du catabolisme azoté. Toutefois, un peu moins de 50% de l'urée synthétisée dans l'organisme se retrouve dans l'urine (Lebas, 2006).

Les autres éléments importants sont les minéraux et tout particulièrement le calcium. En effet, le lapin a une position originale au sein des espèces animales: il excrète par la voie urinaire la majeure partie du calcium alimentaire (50 à 75% selon la composition de l'aliment), alors que le rejet urinaire de calcium dans les autres espèces ne dépasse généralement pas 5% de l'ingéré. De manière similaire, les lapins rejettent par voie urinaire 30 à 40% du magnésium ingéré, alors que la proportion n'est que de 5 à 10% pour le phosphore (Lebas, 2006).

Selon (Combaret, 2004), on pourrait résumer les constantes urinaires du lapin dans les points suivants :

**Couleur** : jaune à brun rouge en fonction de l'alimentation (présence de porphyrines), trouble.

**PH** : 8,2 (7,6 à 9,3).

**Densité** : 1,003 à 1,036.

**Cristaux à l'état physiologique** : nombreux (carbonate de calcium, phosphate ammoniac-magnésien, oxalate de calcium).

**Chimie** : albumine occasionnelle chez les jeunes, traces de protéines sur la bandelette urinaire.

**Cyto-bactériologie** : la présence d'hématies et de leucocytes isolés n'est pas anormale.

### **2.3. Normes hématologiques**

- **Volume Sanguin**

Chez le lapin, le volume sanguin total est relativement stable et représente 55 à 57 ml par kg de poids vif, quelques auteurs ont donné des valeurs un peu différentes (de 35 à 70 ml/kg). Cette proportion est indépendante de l'âge de l'animal, dans la mesure où Cantier et al. ont démontré en 1969 que la croissance de la masse sanguine est isométrique à celle du corps entier. Chez la lapine reproductrice, la masse sanguine s'accroît au cours de

la gestation et de la lactation, mais la proportion par rapport au poids vif reste stable selon la majorité des expérimentateurs (Lebas, 2006).

- **Le débit cardiaque**

Chez un lapin adulte de 3,5 à 4.0 kg, le débit cardiaque est de 500 à 600 ml par minute. Le sang est pulsé à raison de 220 à 240 battements par minute. Chez la lapine en gestation, le débit cardiaque augmente de 20 à 40% en fonction du stade de gestation. Le débit maximum est d'ailleurs enregistré au début du dernier tiers de la gestation mais pas à la fin (Lebas, 2006).

- **Données hématologiques**

Un ordre de grandeur des valeurs hématologiques rencontrées chez une lapine adulte, puis au cours d'un cycle de reproduction.

Au cours de la croissance ; le lapereau part de valeurs beaucoup plus basses. Ainsi, à 28 jours de gestation un lapereau n'a que 2,4 millions de globules rouges par mm<sup>3</sup>, contre 5,2 en moyenne chez l'adulte. De même, le nombre de leucocytes (0,4 milliers /mm<sup>3</sup>) n'est que le dixième de celui de sa mère au même moment (3,8 milliers/mm<sup>3</sup>) (Lebas, 2006).

**Tableau 6:** Paramètres hématologiques chez le lapin (Ernest et al., 1993).

Paramètres et unité	Valeurs	Paramètres et unité	Valeurs
Globules rouges (X10 <sup>12</sup> /L)	6.5 4.5 - 8.5	Globules blancs (X10 <sup>9</sup> /L)	4.0-13.0
Hb. (g/L)	94 - 175	Neutrophiles (10 <sup>9</sup> /L)	3.0-5.2
V.C. (L/L)	0.4 0.31-0.5	Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	2.8-9.0
Plaquettes sanguines (X10 <sup>9</sup> /L)	468 180-750	Volume Sanguin (ml/Kg)	57-65.0

**Tableau 7:** Les constantes hématologiques du lapin D'après Boussarie (2003), Stein et Walshaw (1996).

Paramètre	Unité	Valeurs usuelles
Hématies	x 10 <sup>12</sup> / l	3,8 – 7,9
Hémoglobine	g / dl	9,5 – 17,0
Hématocrite	%	30 – 50

Thrombocytes	x 10 <sup>9</sup> / l	200 – 1000
--------------	-----------------------	------------

Leucocytes	x 10 <sup>9</sup> / l	7,5 – 13,5
Neutrophiles	x 10 <sup>9</sup> / l	1,5 – 10,0 (20 – 75%)
Eosinophiles	x 10 <sup>9</sup> / l	0 – 0,5 (0 – 4%)
Basophiles	x 10 <sup>9</sup> / l	0,1 – 1,4 (2 – 10%)
Lymphocytes	x 10 <sup>9</sup> / l	2,2 – 11,5 (30 – 85%)
Monocytes	x 10 <sup>9</sup> / l	0,1 – 0,5 (1 – 4%)

## 2.4. Normes biochimiques

La teneur du sang en différents éléments varie significativement en fonction du cycle de reproduction ou de l'âge des animaux. Les valeurs observées à 120 jours (4 mois) peuvent être considérées comme représentatives de celles de l'adulte. Pour la majorité des autres éléments, les valeurs sont beaucoup plus constantes (Lebas, 2006).

**Tableau 08** : Quelques composantes sanguines relativement stables au cours de la croissance (Lebas, 2006).

Paramètres et unité	Valeurs	Paramètres et unité	Valeurs
· Glucose (mmol/l)	7,3 ± 0,6	· Chlore (mmol/l)	100 ± 3
· Triglycérides (mmol/l)	0,75 ± 0,04	· Aspartate aminotransférase (U/l)	18,5 ± 3.2
· Magnésium (mmol/l)	1,01 ± 0,01	· Alanine aminotransférase (U/l)	25,5 ± 6.5
· Sodium (mmol/l)	144 ± 5	· Lactate déshydrogénase (UI/l)	220 ± 27
· Potassium (mmol/l)	4,5 ± 0,4		

\* Moyenne ± 1 écart-type

**Tableau 9:** Valeurs de référence de biochimie clinique (Kaneko, 1989).

Paramètres et unité	Valeurs	Paramètres et unité	Valeurs
Glucose (mmol/L)	2.78-5.18 (4.08 ± 0,53)	Albumine (g/L)	27 ± 3
Urée (mmol/L)	10.21 ± 2.14	Aspartate aminotransférase (U/L)	47
Cholestérol total (mmol/L)	0.14-1.86 (0.69 ± 0.41)	Alanine aminotransférase (U/L)	79
Protéines totales (g/L)	64 ± 3	Phosphatase alcaline (U/L)	120 ± 14

**Tableau 10:** Les constantes biochimiques usuelles du lapin  
D'après Boussarie (2003), Stein et Walshaw (1996).

Paramètre	Unité	Valeurs usuelles
Urée	g / l	0,15 – 0,30
Créatinine	mg / l	5 – 25
Glucose	g / l	0,5 – 1,6
Protéines totales	g / l	54 – 80
ALAT	UI / l	48 – 80
PAL	UI / l	4 – 16
Bilirubine totale	mg / l	2 – 7
Albumine	g / l	24 – 46
Cholestérol	g / l	0,1 - 0,8
Ca <sup>2+</sup>	mg / l	55 – 125
K <sup>+</sup>	mmol / l	3,7 – 10,0

### **3. Généralités sur le foie et les fonctions hépatiques**

#### **3.1. Anatomie et histologie du foie**

Le foie est un organe plein situé dans la cavité abdominale. Il est entouré par une capsule conjonctive (la capsule de Glisson) qui s'invagine dans le parenchyme hépatique permettant de déterminer des lobes. Le foie reçoit deux systèmes vasculaires afférents :

- La veine porte draine le sang veineux provenant de la cavité abdominale, elle pénètre dans le foie par le hile et se ramifie pour former les branches de la veine porte qui sont situées dans les espaces portes.
- L'artère hépatique, branche du tronc coélique, pénètre par le hile hépatique et se ramifie pour donner naissance aux branches de l'artère hépatique situées elles aussi dans les espaces portes (Poirier et al. 2003).

Le sang provenant de ces systèmes circule ensuite dans les capillaires sinusoides, limités par les travées d'hépatocytes. Ces capillaires ont une disposition radiaire et convergent vers la veine centrolobulaire. Cette veine conduit aux veines sus-hépatiques, voies efférentes du foie (Poirier et al. 2003).

L'innervation du foie dépend du plexus hépatique issu du plexus coélique contenant des afférents et efférents sympathiques et parasymphatiques. D'autres filets nerveux proviennent directement du nerf vague et du nerf phrénique droit. Ces éléments nerveux cheminent en compagnie des vaisseaux sanguins et des canaux biliaires (Lauth et Greenway, 1976).

#### **3.2. Différents types cellulaires et fonctions hépatiques**

##### **3.2.1. Les types cellulaires**

Le foie est composé de 4 types cellulaires différents : les cellules hépatiques épithéliales nommées hépatocytes (60% des cellules) (Gebhardt, 1992), les cellules du système réticuloendothéliales ou cellules de Kupffer (40% des cellules), les cellules endothéliales (le long de l'espace de Disse) et des adipocytes (cellules de Ito) (Jungermann & Kietzmann, 1996).

Les hépatocytes forment une monocouche autour de chaque capillaire et ils occupent 85% du volume hépatique. Ils sont responsables de la formation de la bile et des différentes transformations métaboliques.

Les cellules de Kupffer (5 à 10% du poids hépatique) sont des macrophages situés dans la lumière des capillaires sinusoides et fixés aux intersections de leurs ramifications. Elles ont

pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale (Poirier et al., 2003).

La plus petite unité fonctionnelle du foie est l'acinus (ou lobule). Les acini se présentent sous forme d'hexagone et regroupent des hépatocytes. En périphérie du lobule se trouvent les vaisseaux afférents au foie (et le conduit biliaire) alors qu'au centre se trouve la veine centrale qui rejoint ensuite la veine sus-hépatique (Kraft, 2009).

### **3.2.2. Les fonctions du foie**

Le foie est impliqué dans de nombreux processus métaboliques et physiologiques indispensables dans l'organisme. Parmi les principales fonctions du foie figurent les fonctions biliaire, glycogénique, uréopoiétique, antitoxique et martiale. Il joue un rôle fondamental également dans le métabolisme des lipides, de l'acide urique, des protides et en particulier de la sérine, de la prothrombine et du fibrinogène, ainsi que dans la désamination (Alliot, 1950 ; Mitra et Metcalf, 2009).

**Tableau 11** : Fonctions du foie (Hecketsweiler et Hecketsweiler, 2004).

<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Métabolisme des sucres</b> :</li><li>* Néoglucogenèse (synthèse de glucose).</li><li>* Glycogénogenèse (synthèse du glycogène).</li><li>* Glycogénolyse (dégradation du glycogène).</li><li>- <b>Métabolisme des composés azotés</b> :</li><li>* Uréogenèse (élimination de l'ammoniaque et catabolisme des acides aminés).</li><li>* Synthèse protéique : synthèse des protéines hépatiques constitutives et exportées. Parmi les protéines exportées : albumine, protéines de la réaction inflammatoire (ex : facteurs de la coagulation dont le fibrinogène).</li><li>- <b>Métabolisme des lipides</b> :</li><li>* Synthèse de cholestérol.</li><li>* Dégradation du cholestérol en acides biliaires.</li><li>* Production de triglycérides.</li><li>* Synthèse de lipoprotéines.</li><li>- <b>Métabolisme d'autres molécules</b> :</li><li>* Dégradation de l'insuline et autres hormones.</li><li>* Destruction de l'hémoglobine (et élimination de la bilirubine dans la bile).</li><li>* Dégradation de substances toxiques (dont l'ammoniaque).</li><li>- <b>Synthèse de la bile</b> (émulsion et absorption des lipides). Une partie de la bile est sécrétée dans le duodénum et une partie est stockée dans la vésicule biliaire.</li><li>- <b>Stockage</b> de nombreuses substances : glucose (glycogène), vitamine B12, fer, cuivre.</li></ul>
---

### **3.2.3. Exploration biochimique de la fonction hépatique**

#### **➤ Tests biochimiques et fonctionnels du foie**

##### **❖ ALT**

Anciennement appelée SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase) ou Alanine aminotransférase (ALAT), est une enzyme produite par les cellules du foie (hépatocytes). Le taux d'ALAT contenu dans le sang augmente lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme plus élevé qu'à la normale. Les élévations sont souvent exprimées en nombre de fois la normale (x N) (Chandelier, 2005 ; Chang et Schiano, 2007 ; Choudhary et al. 2003 ; GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Weisinger, 2000).

##### **❖ AST**

Appelée anciennement SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) ou aspartate aminotransférase (ASAT). C'est une autre enzyme associée aux cellules parenchymateuses du foie. Son taux est augmenté lors des hépatites aiguës, mais elle est présente également dans les globules rouges du sang ainsi que dans les muscles cardiaques et squelettiques ; ce qui implique que cette enzyme n'est pas spécifique au foie (Schmidt, 1978). Le ratio AST / ALT est utilisé parfois pour différencier les étiologies des lésions hépatiques (GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Nyblom et al., 2004; Nyblom et al., 2006).

##### **❖ GGT**

Gamma glutamyl transpeptidase est une enzyme spécifique au foie, et un marqueur plus sensible, pour les troubles cholestatiques, que l'ALP. Les niveaux de cette enzyme peuvent être élevés, même légèrement, suite à un dysfonctionnement hépatique sub-clinique. Elle est utilisée également pour identifier la cause d'une élévation isolée en ALT (Rana et al. 1996 ; Schmidt, 1978 ; Weisinger, 2000).

❖ **Bilirubine**

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine. Le foie est responsable de l'épuration du sang de ce produit en le captant dans les hépatocytes, assurant sa conjugaison et son élimination par la bile. L'augmentation de la bilirubine totale entraîne un ictère pré hépatique, hépatique ou post hépatique. Dans les deux derniers types d'ictère, la fonction hépatique pourrait être suspectée (Cirrhose hépatique, hépatite virale, obstruction des canaux biliaires au niveau du foie...) (Mitra et Metcalf, 2009 ; Rana et al. 1996 ; Schmidt, 1978).

❖ **5' nucléotidase (5'NTD)**

5' nucléotidase est un autre test spécifique pour la cholestase ou les troubles du système biliaire intra et extra hépatique. Dans certains laboratoires, ce test est utilisé comme alternatif au GGT pour confirmer si une élévation de l'ALP est d'origine biliaire ou extra biliaire (Chang et Schiano, 2007 ; GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Schmidt, 1978).

❖ **Albumine**

Protéine synthétisée essentiellement par le foie, c'est le constituant majeur des protéines plasmatiques. L'albumine peut être diminuée dans les maladies chroniques du foie, mais peut également diminuer pour d'autres raisons comme la déficience en protéines (malnutrition) (Chang et Schiano, 2007 ; GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Mitra et Metcalf, 2009).

❖ **Le temps de coagulation**

Le foie est responsable de la synthèse de facteurs de coagulation. Le ratio INR (International Normalized Ratio) mesure la vitesse de coagulation comparée à la normale. Si le ratio INR est élevé, il signifie que la coagulation est ralentie.

L'INR pourrait être élevé si le foie est endommagé de telle sorte que la synthèse de la vitamine K est diminuée (GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007).

❖ **glycémie**

La propriété glucogénique du foie est habituellement la dernière fonction qui pourrait être perdue suite à la défaillance hépatique (GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Mitra et Metcalf, 2009).

❖ **Lactate déshydrogénase (LDH)**

La Lactate déshydrogénase est une enzyme qui se trouve dans plusieurs tissus du corps, incluant le foie. Des niveaux élevés en LDH peuvent indiquer des lésions hépatiques (GPAC, 2004 ; Kaplan, 2007 ; Mitra et Metcalf, 2009 ; Robert et Stout, 1999).

## **4. Généralités sur le rein et la fonction rénale**

L'appareil urinaire comprend une partie glandulaire constituée par deux reins et des voies excrétrices successivement constituées du pelvis, de l'uretère, de la vessie et de l'urètre.

### **4.1. Anatomie et histologie du rein**

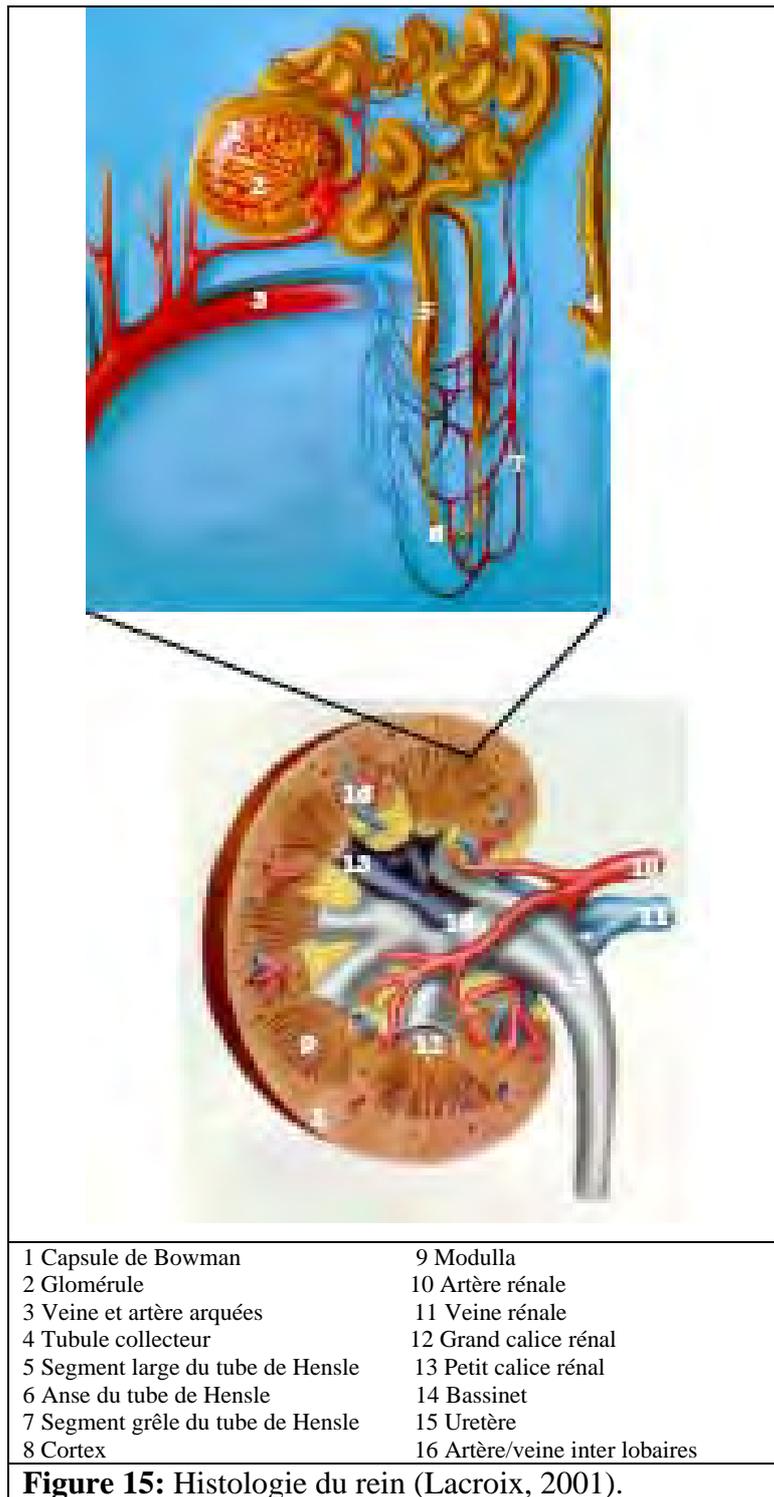
- Les reins constituent les organes sécréteurs de l'urine. Ils prennent une forme caractéristique en haricot. Les reins sont des organes cavitaires dont la paroi est épaisse ce qui leur donne une consistance ferme. Les reins sont aplatis dorso-ventralement et montrent deux faces (dorsale et ventrale), deux bords (latéral et médial) et deux extrémités (crâniale et caudale). Le bord médial présente une profonde échancrure pour le passage des vaisseaux, nerfs et uretère: le hile rénal (Roger, 2003).
- L'unité fonctionnelle du rein est le néphron ; chaque rein comporte environ 1300 000 néphrons situés dans le tissu interstitiel ou cheminent également les vaisseaux et les nerfs (Pallot, 2007). Le néphron est constitué de deux éléments :

-le glomérule, directement associé au néphron vasculaire (floculus glomerulaire).  
-le système tubulaire cortical et médullaire, associé au deuxième système artériel capillaire de la microcirculation rénale (Balas, 2008).

- Le parenchyme rénal s'organise en couches concentriques autour d'une cavité, le sinus rénal, dans laquelle s'ouvre le hile. Ce sinus loge le pelvis (bassinnet). La couche externe du parenchyme, le cortex, est entourée de la capsule rénale. La couche interne constitue la médulla. Le cortex ou couche corticale est d'aspect granuleux et de couleur brun-violacé. La médulla ou couche médullaire est d'aspect rayonné et de couleur plus pâle. Les corpuscules rénaux (organes de filtration du sang) et les parties proximales et distales du tube du néphron se localisent dans le cortex alors que l'anse du néphron et les tubes collecteurs (organes de concentration des urines) sont situés dans la médulla (Roger, 2003).

- **Topographie des reins chez le lapin**

Le bord crânial du rein droit se localise au niveau de la 12<sup>ème</sup> côte alors que le bord caudal se situe au niveau de la 3<sup>ème</sup> lombaire. Le bord crânial du rein gauche se localise au niveau de la 3<sup>ème</sup> lombaire alors que le bord caudal se situe au niveau de la 5<sup>ème</sup> lombaire. Les reins du lapin sont unilobés, leur poids relatif est faible (10 g). L'épaisseur du cortex et de la médulla sont respectivement 5 et 15 mm. Le lapin et la souris présente un très fort développement du système rénine-angiotensine qui participe à la forte concentration des urines observée dans ces espèces. Le lapin est, en outre, un modèle de référence dans le domaine des néphrites immunologiques : glomérulonéphrite proliférative évoluant vers la néphrite chronique obtenue par l'injection de globuline de bœuf (Roger, 2003).



#### **4.2. Fonctions du rein**

- Le rein participe à l'homéostasie du corps entier, la régulation de l'équilibre acido-basique, les concentrations d'électrolytes, le volume de liquide extracellulaire, et la régulation de la pression artérielle (Pallot, 2007 ; Rose et Rennke, 1995).
- En outre les reins synthétisent l'érythropoïétine (qui agit sur la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs des hématies), la vitamine D, la rénine et le SRA, la prostaglandine et le système kinine kallikréine (Pallot, 2007 ; Suc et Legrain, 1995; [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/reference/marhea/infos/fiche\\_info\\_rein\\_normal.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/reference/marhea/infos/fiche_info_rein_normal.pdf)) [Consulté le 11/10/2010]. Le rein accomplit ces fonctions homéostatiques à la fois indépendamment et de concert avec d'autres organes, en particulier ceux du système endocrinien. Diverses hormones endocrines coordonnent ces fonctions endocrines qui comprennent la rénine, angiotensine II, l'aldostérone, l'hormone antidiurétique, et le peptide natriurétique auriculaire, entre autres (Marguerite et Hawley, 1999 ; Pallot, 2007 ; Suc et Legrain, 1995).
- Beaucoup de fonctions du rein sont réalisées par des mécanismes relativement simples de la filtration, la réabsorption et de sécrétion, qui ont lieu dans le néphron. La filtration, qui a lieu au corpuscule rénal, est le processus par lequel les cellules et les protéines de grande taille sont filtrées à partir du sang pour faire un ultra filtrat qui deviendra éventuellement l'urine. La réabsorption est le transport de molécules à partir de cet ultra filtrat dans le sang. La sécrétion est le processus inverse, dans lequel les molécules sont transportées dans le sens opposé, à partir du sang dans l'urine (Marguerite et Hawley, 1999 ; Pallot, 2007 ; Suc et Legrain, 1995).

### **4.3. Exploration biochimique de la fonction rénale**

#### **4.3.1. L'urée**

La quantité d'urée produite chaque jour varie avec l'état de nutrition, elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines (Tsinalis et Binet, 2006). Et comme l'urée est soumise à une réabsorption tubulaire importante, dépendant pour l'essentiel de la quantité d'eau libre présente dans le néphron, son excrétion est de plus irrégulière. Il est donc impossible d'en tirer des conclusions précises sur la fonction rénale (Levey, 1990). Cependant son dosage est moins fiable que celui de la créatinine pour évaluer la fonction rénale car la variation de son taux dépend également d'autres facteurs : il augmente en particulier lors des régimes riches en protéines et dans certaines autres situations (Bauer et al., 1982; Carvounis et al., 2002 ; Levey, 1990 ; Rabb, 1998 ; Rose et Rennke, 1995).

#### **4.3.2. la créatinine**

La créatinine est un produit de dégradation du phosphate de créatine dans le muscle. Elle est généralement produite par le corps à un taux constant, fonction de la masse musculaire, pour un individu donné. Cette molécule est éliminée dans sa totalité par le rein. Le glomérule en filtre une très grande partie, le reste étant sécrété par les tubules. Elle n'est, par contre, pas réabsorbée dans le sang au niveau du rein (Rabb, 1998 ; Traynor et al, 2006).

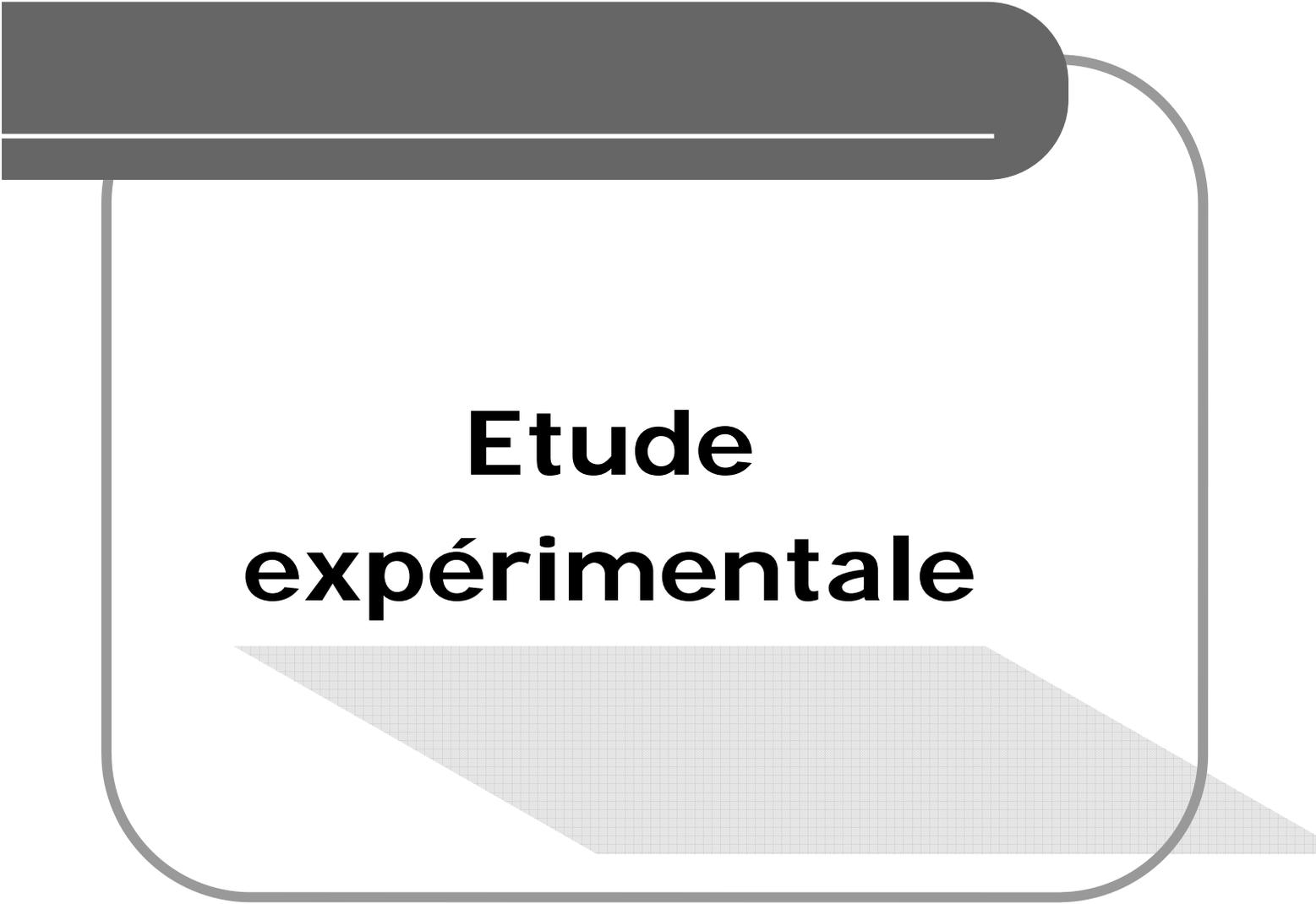
La teneur du sang en créatinine est la mesure la plus répandue de la fonction rénale par comparaison avec l'urée et l'acide urique car la créatinémie n'est pas affectée par le repas, l'exercice ou les hormones (Bauer et al., 1982 ; Choudhary et al., 2003 ; Levey, 1990 ; Suc et Legrain, 1995; Teeter et Franciscus, 2004).

### **4.3.3. l'acide urique**

L'acide urique est le produit de dégradation et d'excrétion des purines chez l'homme et les primates supérieurs, qui ne possèdent plus l'enzyme conduisant à l'allantoïne présente chez la plupart des autres mammifères.

L'acide urique est présent en faible quantité dans le sang (uricémie) des mammifères. Comme la plupart des acides, les textes en biochimie désignent en général l'acide urique sous le nom de son anion, l'urate.

Les urates ont en général une meilleure solubilité (à pH alcalin ou neutre) que l'acide urique, dont la cristallisation est à l'origine des crises de goutte. Une augmentation de sa concentration, appelée hyperuricémie, entraîne la goutte, responsable d'arthropathies (arthrite goutteuse) et de lithiase rénale par formation de cristaux dans les reins, appelés calculs rénaux (Carvounis et al., 2002 ; Levey, 1990 ; Rabb, 1998 ; Rose et Rennke, 1995).



**Etude  
expérimentale**

## **1. Extraction de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.***

- **Récolte des baies de lentisque :** On a procédé à la récolte de fruits dans la région de Skikda (Est de l'Algérie) pendant la deuxième moitié du mois de décembre 2008, au cours des matinées ensoleillées. Notre choix a été porté sur des arbustes dont le stade de pigmentation des baies était semi-noir ou noir en évitant le stade vert ou rouge. Ce dernier stade de maturité dite précoce pourrait influencer le rendement de production de l'huile ainsi que sa conservation.
- **Effeuilage :** Cette opération a été effectuée manuellement dans le but de se débarrasser des rameaux et des feuilles récoltés avec les fruits.
- **Lavage :** Les baies ont été lavées avec de l'eau courante en éliminant les baies moisies qui flottent sur l'eau.
- **Séchage :** Les baies lavées ont été égouttées et en suite séchées dans un endroit aéré à l'abri de la lumière pendant 7 jours.
- **Broyage et malaxage :** Les baies de lentisque ont été en suite écrasées, y comprises les enveloppes et les graines, et malaxées pour les transformer en une pâte. Un peu d'eau froide a été ajoutée en triturant soigneusement le mélange.
- **Décantation :** Le mélange obtenu a été versé dans une jarre contenant de l'eau froide. Dans cette étape l'huile a été séparée de l'eau et des déchets par décantation naturelle. L'huile remonte naturellement à la surface puisque sa densité est inférieure à celle de l'eau. Généralement, 30 à 36 heures sont nécessaires pour cette opération.
- **Stockage :** L'huile obtenue a été stockée dans des bouteilles en verre bien remplies (95 % de leur capacité) et fermées hermétiquement. Elles étaient gardées au frais à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation.



**Figure 16:** Extraction de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.*

## **2. Tests d'innocuité de l'huile de lentisque chez le model lapin**

### **❖ Animaux et conditions d'hébergement et d'alimentation**

Des lapins en bonne santé, (de race néo-zélandaise, blancs, mâles, âgés de 8 mois, pesant entre 2,1 et 2,8 kg), ont été achetés chez un fournisseur local (Hama Bouziane, Constantine, Algérie) et utilisés pour ces études. Les animaux ont été gardés dans des cages individuelles dans un environnement standard, avec une température ambiante de  $22 \pm 2$  ° C et un cycle de 12 h de lumière-obscurité. L'alimentation et l'eau ont été fournies *ad libitum*. Les animaux ont été acclimatés aux conditions de laboratoire pour une période de 7 jours avant le début des différents tests. Toutes les procédures expérimentales ont été adoptées en conformité avec les directives internationales de protection des animaux.

#### **2.1. Effet irritant /corrosif aigu sur les yeux**

On a procédé en conformité avec la ligne directive de l'OCDE n° 405 pour l'évaluation des produits chimiques, adoptée le 24 Avril 2002.

L'objectif de cette étude est de déterminer le potentiel de l'huile végétale de lentisque à produire une irritation suite à une instillation unique par voie oculaire.

Le test a été effectué sur six lapins blancs, néo-zélandais, de sexe mâle, âgés de 8 mois, avec un poids initial de 2,5 à 2,7 kg. Les deux yeux de chaque animal susceptibles de participer à l'essai ont été examinés dans les 24 heures précédant le début de l'essai, en vue d'écarter les animaux qui présentent des signes d'irritation oculaire, des défauts oculaires ou une lésion de la cornée.

L'essai consiste en une application unique de 0,1 ml de l'huile végétale de lentisque dans le sac conjonctival de l'œil gauche de chaque lapin. Les paupières supérieures et

inférieures ont été délicatement maintenues ensemble pendant environ une seconde avant de relâcher pour minimiser la perte de l'huile d'essai (Zhu et al. 2009). Les yeux non traités droite ont été servi de témoins.

Le test a été déroulé en deux temps, selon les recommandations de l'OCDE (2002), l'instillation a été tout d'abord pratiquée sur un seul animal (Essai initial), et elle n'a été généralisée sur le reste des lapins (Essai confirmatoire) qu'après confirmation que l'essai initial ne fait apparaître aucun effet corrosif.

Les animaux ont été observés à 1 h, 24, 48, 72 h et 7 jours après l'instillation, les yeux de lapins ont été observés et évalués selon la méthode de Draize et al. (1944). Après l'observation en utilisant une lampe à fente, une goutte de fluorescéine de sodium 2% (dans l'eau) a été appliquée pour les yeux des lapins, et après quelques secondes, les yeux ont été lavés avec de l'eau et la surface de la cornée a été observée (Takahashi et al., 1999). Les animaux ont aussi été observés pour des signes de toxicité et les changements de comportement au moins une fois par jour au cours de la période d'essai.

**Tableau 12:** Cotation des lésions oculaires.

**Cornée**

Opacité: degré de densité (les observations porteront sur les zones les plus denses)\*

Pas d'ulcération ni d'opacité .....	0
Zones d'opacité (autres qu'un léger ternissement de l'éclat normal) dispersées ou diffuses ; détails de l'iris nettement visibles .....	1
Zone translucide aisément discernable ; détails de l'iris légèrement masqués .....	2
Zone nacrée ; détails de l'iris complètement invisibles; dimension de la pupille à peine discernable .....	3
Cornée opaque ; iris non discernable à travers l'opacité .....	4

Maximum possible: 4

\*L'étendue de l'opacité cornéenne doit être précisée

**Iris**

Normal .....	0
Plis nettement plus profonds, congestion, tuméfaction, hyperhémie péri cornéenne modérée ou conjonctives injectées ; iris réactif à la lumière (une réaction lente est positive) .....	1
Hémorragie, destruction marquée, ou absence de réaction à la lumière .....	2

Maximum possible : 2

**Conjonctives**

Rougeur (s'applique aux conjonctives palpébrale et bulbaire, mais pas à la cornée ni à l'iris)

Normale .....	0
Hyperhémie de certains vaisseaux sanguins (yeux injectés).....	1
Coloration pourpre diffuse, vaisseaux sanguins difficilement discernables les uns des autres.....	2
Coloration rouge soutenu diffuse .....	3

Maximum possible: 3

**Chémosis**

Tuméfaction (s'applique aux paupières et/ou aux membranes nictitantes)

Normale .....	0
Tuméfaction légèrement supérieure à la normale .....	1
Tuméfaction patente avec éversion partielle des paupières .....	2
Tuméfaction avec paupières à demi closes .....	3
Tuméfaction avec paupières plus qu'à demi closes .....	4

Maximum possible: 4

## **2.2. Effet irritant /corrosif aigu sur la peau**

L'étude a été conduite en conformité avec la ligne directrice de l'OCDE n° 404 adoptée le 24 Avril 2002.

Le but de cette étude est d'évaluer le potentiel d'irritation cutanée de l'huile de lentisque à partir d'une application topique unique. Nous avons utilisé la méthode de test d'irritation cutanée décrite ailleurs (Auletta, 1995; Teshome et al, 2010.). Six lapins blancs néo-zélandais de sexe mâle ont été utilisés pour la présente étude et chaque animal a été son propre témoin.

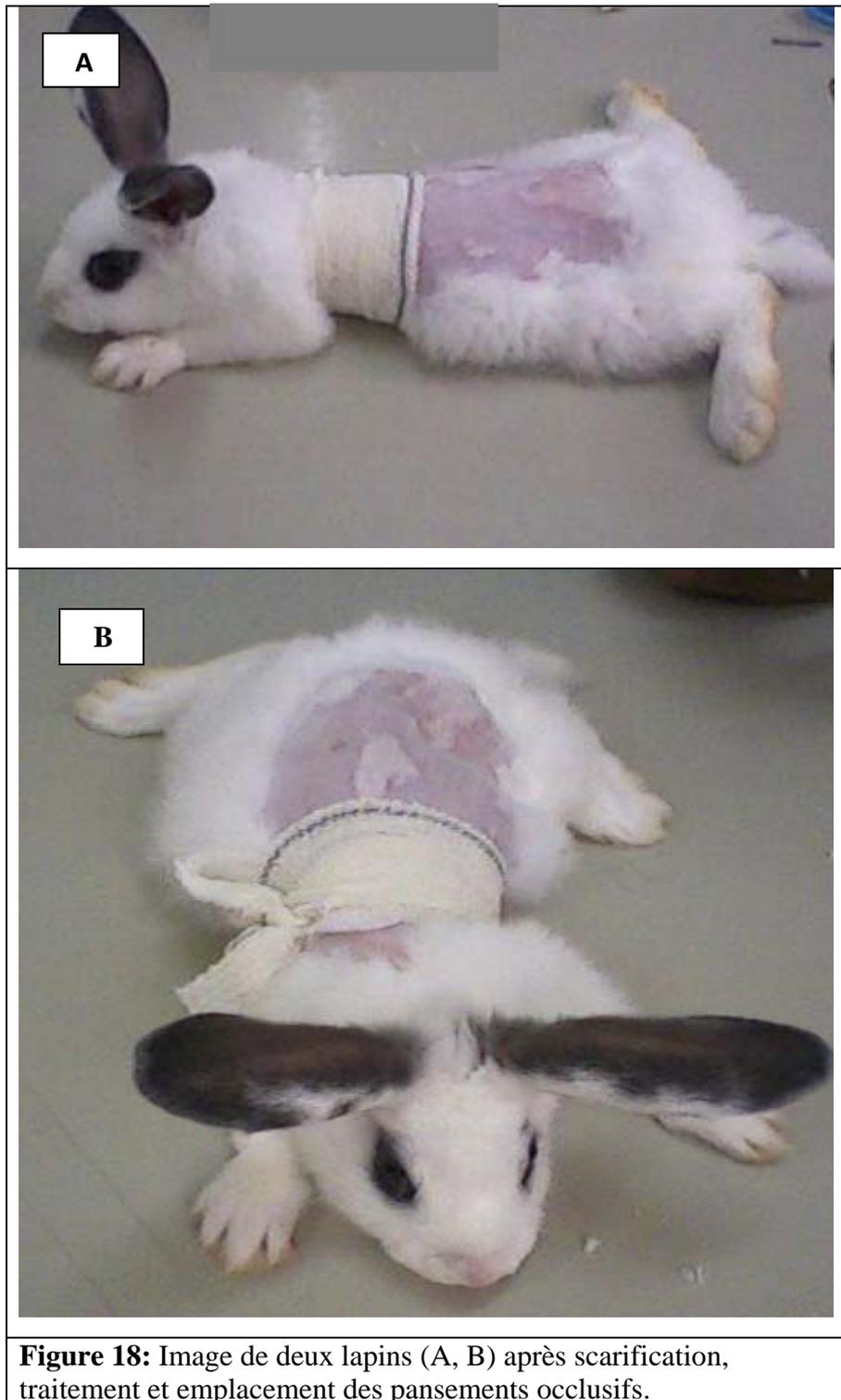
Au jour 0 de la période d'essai, les lapins ont été rasés à l'aide d'un rasoir électrique sur le tronc et les zones latérales (environ 10% de la surface corporelle pour l'application de la substance d'essai) (EPA 712-C-98-202, 1998). Le côté gauche (environ 6 cm) a servi de site d'essai, tandis que les zones non traitées de la peau de l'animal servant de témoin. Les lapins ont été mis en cages individuelles et laissés au repos pendant 24 h.

Au jour 1 de la période d'essai, 0.5 ml d'huile a été d'abord appliquée sur une compresse de gaze, laquelle est ensuite placée sur la peau. La compresse a été maintenue en contact souple avec la peau à l'aide d'un pansement semi-occlusif durant la période d'exposition. L'application a été conduite sur la peau intacte ainsi que sur la peau abrasée (scarifiée) par la scarification de la couche cornée, mais pas suffisamment pour provoquer des saignements (Lansdown, 1972). Les lapins ont ensuite été remis dans leurs cages.

Après 24 heures, les pansements ont été enlevés et l'observation des signes d'érythème et d'œdème chez tous les animaux et la cotation des réactions ont été effectuées au bout de 60 minutes et ensuite 24, 48 et 72 heures après l'enlèvement du pansement. L'irritation cutanée a été marquée et enregistrée selon une échelle de valeurs décrite dans l'OCDE, ligne directrice n° 404 (2002).



**Figure 17:** Image d'un lapin après la tonte du dos.



**Figure 18:** Image de deux lapins (A, B) après scarification, traitement et emplacement des pansements occlusifs.

**Tableau 13:** Cotation des réactions cutanées.

**Formation d'érythème et d'escarre**

Pas d'érythème .....	0
Érythème très léger (à peine perceptible) .....	1
Érythème bien défini .....	2
Érythème modéré à grave .....	3
Érythème grave (rouge violacé) à formation d'escarre empêchant la cotation de l'érythème.....	4
Maximum possible: 4	

**Formation d'œdème**

Pas d'œdème .....	0
Œdème très léger (à peine perceptible) .....	1
Œdème léger (pourtour de la zone œdémateuse bien délimité par une enflure nette) .....	2
Œdème modéré (enflure d'environ 1 mm) .....	3
Œdème grave (enflure de plus de 1 mm s'étendant au-delà de l'aire exposée) .....	4
Maximum possible: 4	

**2.3. Toxicité cutanée à doses répétées : 21/28 jours (Essai-limite)**

L'essai a été déroulé selon les recommandations de la ligne directrice de l'OCDE n°410 pour les essais de produits chimiques adoptée le 12 Mai 1981.

**2.3.1. Protocole expérimental**

Cette étude a porté sur douze lapins albinos mâles néo-zélandais dont 6 pour le lot témoin et le reste pour le lot expérimental. L'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* a été appliquée par voie topique, à la dose de 1 ml / Kg/ site d'environ 6 cm de côté, une fois par jour pendant une période de 28 jours (MHLW, Japon: 2002).

Les mesures de poids corporel ont été prises chaque semaine. Les poils ont été rasés de la région dorsale du tronc 24 h avant l'essai et la tonte a été répétée à un intervalle d'une semaine (OCDE, 1981). Les lapins ont été traités avec l'huile à tester une fois par jour jusqu'au terme de l'expérimentation. Les signes de toxicité ont été enregistrés quotidiennement, y compris le moment d'apparition, le degré et la durée de la toxicité (Teshome et al. 2010).

À la fin de l'expérience, les animaux ont été mis à jeun pendant une nuit, et pour les analyses hématologique et biochimique, des échantillons de sang de la veine marginale de l'oreille ont été recueillis dans des tubes contenant de l'héparine comme anticoagulant.

### **2.3.2. Analyses hématologiques**

Des paramètres hématologiques ont été réalisés y compris l'hématocrite, la concentration en hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la vitesse de sédimentation (VS), le comptage des érythrocytes, la numération-formule sanguine ainsi qu'une détermination du potentiel de coagulation (Temps de coagulation *in-vivo* et le comptage des plaquettes).

### **2.3.3. Dosages biochimiques**

Des échantillons de sang ont été centrifugés à 3000 rpm pendant 5 mn, puis, le plasma a été séparé. Les paramètres sanguins sélectionnés ont été réalisés, par un analyseur automatique (Architecte CI 8200) dans le laboratoire du Centre Hospitalier de Constantine, et inclus aspartate amino transférase (ASAT), alanine amino transférase (ALAT), la créatinine sanguine, l'urée, la glycémie à jeun (GLU), protéines sériques totales (TP), l'albumine (ALB), le cholestérol total.

### **2.3.4. Anatomie pathologique et histologie**

Dans la présente étude, tous les animaux traités ou non traités ont été soumis à une autopsie générale complète et qui a comporté : l'examen de la surface externe du corps, de tous les orifices, des cavités (crânienne, thoracique et abdominale) et de leurs contenus. Le foie, les reins, les capsules surrénales, les testicules, les poumons, le cœur, la rate, la vessie, le cerveau et le cervelet ont été pesés à l'état humide, le plutôt possible après dissection, pour éviter leur dessiccation. Les organes et tissus suivants ont été conservés

dans un milieu approprié (Formaldéhyde 10 %) en vue d'un éventuel examen histopathologique ultérieur : peau normale et peau traitée, foie et reins.

### **2.3.5. Analyse statistique**

Les données sur l'irritation sont présentées comme des scores visuels basés sur la méthode de Draize, et l'indice d'irritation primaire (IIP) a été calculé. Les données obtenues à partir des mesures de poids corporel et celui des organes ont été exprimées sous forme de Moyennes  $\pm$  SD et ont été analysées par *One-way ANOVA*. Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été exprimés en médiane  $\pm$  IQR (Interquartile range) et ont été analysés par *Mann-Whitney U test*. Tous les tests statistiques ont été traités par un logiciel statistique (SPSS 10.0 program). Le niveau de signification a été fixé à 5%.

## **2.4. Toxicité itérative à doses répétées par voie rectale (6 semaines)**

L'étude a été déroulée conformément à la technique décrite dans le J.O. de France du 08.08.1972.

### **2.4.1. Protocole expérimental et administration du médicament**

L'objectif de cette étude est d'étudier les effets de l'huile de lentisque après des administrations répétées par voie rectale. L'étude a été réalisée sur douze lapins. Après une acclimatation de 7 jours dans des conditions du laboratoire, les lapins ont été divisés en deux groupes de six chacun. Les animaux du premier groupe n'ont pas été traités et ont servi de témoin ou contrôle (groupe CRL), les autres ont servi de groupe expérimental (groupe PLFO). Chez tous les animaux de ce groupe, l'huile de lentisque a été appliquée, une fois par jour, 5 jours par semaine, à la dose de 1 ml / kg de poids corporel, par voie rectale pendant 6 semaines consécutives.

### **2.4.2. Modifications cliniques et détermination du poids corporel**

Les lapins ont été évalués cliniquement chaque jour; l'observation a porté sur la région anale, le sphincter anal, les signes cliniques observés (par exemple, appétit, changement de comportement, des signes de douleur...) et l'état des fèces (solide, liquide, présence de sang et de mucus...).

A l'issue de cette période expérimentale, les lapins ont été sacrifiés, le colon et le rectum ont été disséqués et examinés macroscopiquement, en observant l'éventualité de rougeurs (diffuses ou nettement circonscrites), de soulèvement de la muqueuse (œdème), de taches pétéchiales (CPMP., 2001).

### **2.4.3. Analyse biochimique**

À la fin de l'expérimentation, les animaux ont été soumis à jeun pendant une nuit, et des échantillons sanguins ont été effectués, sur tubes héparinés, de la veine marginale de l'oreille du lapin. Le plasma a été obtenu par centrifugation du sang à 3000 rpm pendant 5 min, puis conservé à -20 ° C jusqu'à leur utilisation pour l'analyse. Les paramètres sanguins sélectionnés ont été réalisés, dans le laboratoire du centre Hospitalo-Universitaire de Constantine, par un analyseur biochimique (Architecte CI 8200) et inclus aspartate amino transférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), la créatinine sanguine (CREA), la glycémie à jeun (GLU), protéines sériques totales (TP), le taux d'albumine (ALB) et l'urée.

### **2.4.4. Analyse statistique**

Les données obtenues à partir des mesures du poids corporel ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type, les paramètres biochimiques ont été présentés sous forme de médiane  $\pm$  IQR (Inter quartile range). Les variables paramétriques ont été analysés par *One-way ANOVA*. Les variables non paramétriques ont été analysés par *Mann-Whitney U test*. Tous les tests statistiques ont été traités par un logiciel statistique (SPSS 10.0 program). Le seuil de signification a été fixé à 5%.

❖ **Résultats et discussion**

**1. Effet irritant /corrosif aigu sur les yeux**

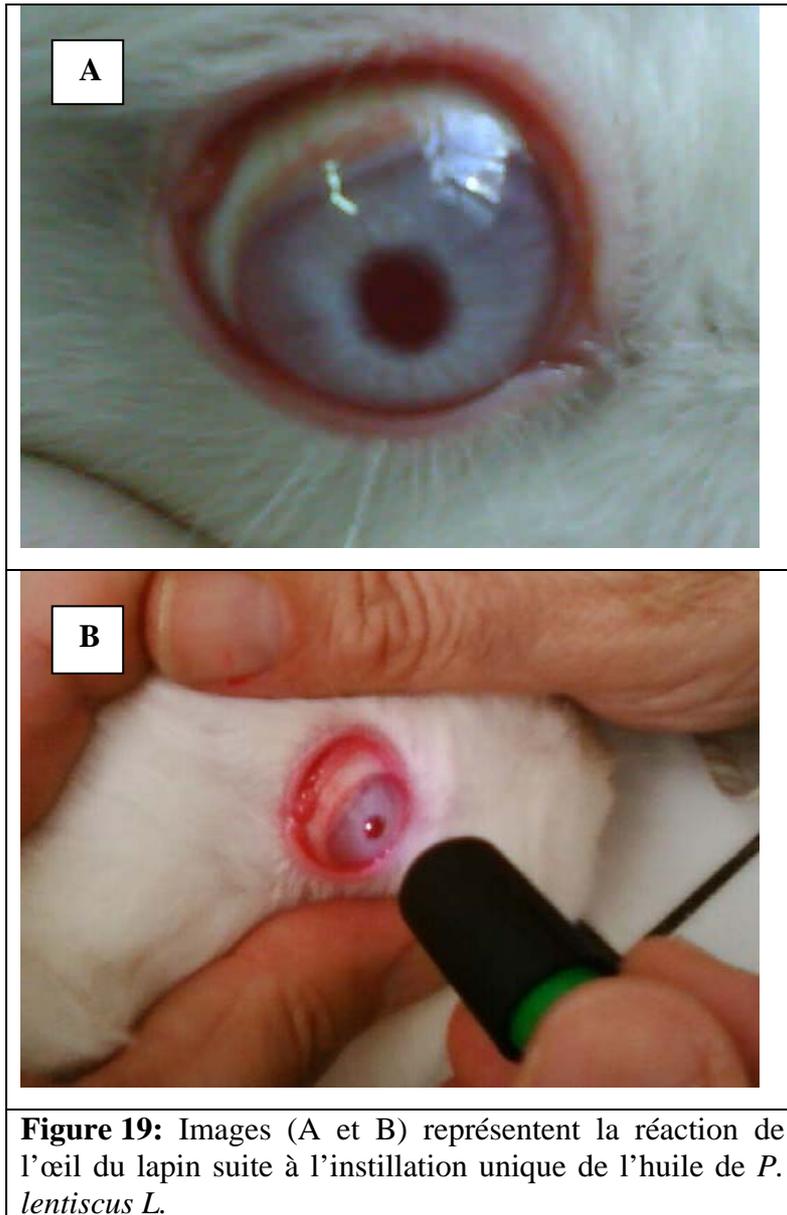
**Tableau 14:** Détermination de l'irritation oculaire suite à l'instillation de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.*

Lap.	Tps	Conjonctive				Iris		Cornée			I.O.I
		Chem (A)	Larm (B)	Roug (C)	(A+B+C) ) X2	Cong (D)	D X5	Inten E	Surf (F)	(E XF)	
1	1h	1	2	1	8	0	0	0	0	0	8
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1h	1	1	1	6	0	0	0	0	0	6
	J1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1h	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1h	0	1	1	4	0	0	0	0	0	4
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1h	0	1	1	4	0	0	0	0	0	4
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1h	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
	J1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	J2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	1h			J1			J2		
Somme des I.O.I	26			2			0		
I.O	4.33			0.33			0		
Score moyen par zone	Conj.	iris	cornée	Conj.	iris	cornée	Conj.	iris	cornée
	4.33	0	0	0.33	0	0	0	0	0

Chem : chemosis, Larm : larmoiement, Roug : rougissement, Cong : congestion, Inten : intensité, h : heure, j : jour, I.O.I. : indice oculaire individuel, Lap. : lapin.

Au cours de la réalisation du présent test, aucun comportement particulier n'a été observé chez tous les lapins. Les résultats consignés dans le tableau 14 montrent que l'indice oculaire individuel n'a jamais dépassé la notation 8. L'indice oculaire moyen enregistré à une heure est de 4.33, ce ci se régresse à 0.33 après 24 h en s'annulant vers 48h. Notant que les indices d'irritation calculés par zone ont été nuls au niveau de l'iris et de la cornée, c'est uniquement la conjonctive de l'œil qui a réagi avec une valeur de 4.33 à 1 h ; de telle valeur est considérée comme faible selon la littérature.



**Figure 19:** Images (A et B) représentent la réaction de l'œil du lapin suite à l'instillation unique de l'huile de *P. lentiscus L.*

## 2. Effet irritant /corrosif aigu sur la peau

Dans le tableau 15 sont enregistrés les résultats de l'érythème et de l'œdème suite à l'application de l'huile de lentisque aussi bien pour la peau scarifiée que la peau non scarifiée. L'indice d'irritation primaire cutanée obtenu permet de considérer cette huile comme légèrement irritante pour la peau du lapin. Notant que la peau de cette espèce est plus sensible par comparaison à celle de l'homme. Ce ci pourrait justifier probablement l'utilisation traditionnelle de l'huile de lentisque à court terme sans réactions dermatologiques notables.

**Tableau 15.** Cotation des résultats de l'érythème et de l'œdème chez les lapins traités à l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.* à 24 et 72 h.

Heures	N° du Lapin	Peau scarifiée		Peau non scarifiée	
		Er	Ed	Er	Ed
24	1	2	0	1	0
	2	1	0	1	0
	3	2	0	1	0
	4	1	0	1	0
	5	2	1	2	1
	6	1	0	1	0
	Moyenne	1.5	0.16	1.16	0.16
72	1	1	0	1	0
	2	1	0	1	0
	3	2	0	1	0
	4	1	0	2	0
	5	2	0	2	0
	6	1	0	1	0
	Moyenne	1.33	0	1.33	0

Er : érythème, Ed : œdème.

### **3. Toxicité cutanée à doses répétées : 21/28 jours (*Essai-limite*)**

#### **3.1. Résultats relatifs à l'état général des animaux**

##### **3.1.1. Evolution du poids**

Les pesées hebdomadaires des lapins ont montré que la différence entre les moyennes obtenues des deux lots n'était pas significative. Le poids moyen du lot expérimental a évolué de  $2300 \pm 150$  g jusqu'à  $2870 \pm 183$  g vers la fin de la quatrième semaine, alors que la moyenne enregistrée pour le lot témoin a varié de  $2360 \pm 70$  g à  $2920 \pm 137$ g au terme de la période expérimentale. Ce ci implique que l'application de l'huile de lentisque par voie topique à la dose de 1ml/Kg pendant 28 jours n'a pas perturbé la croissance des lapins.

##### **3.1.2. Etat général des animaux**

Au cours de toute la période d'expérimentation, aucun animal n'a manifesté un comportement anormal soit du lot traité ou non traité.

#### **3.2. Résultats dermatologiques**

##### **3.2.1. Evolution de l'état général de la peau**

Durant les premiers quinze jours après la tonte, la repousse du poil a été entravée, mais ce phénomène est identique dans les deux lots. Par la suite, la repousse est redevenue normale chez trois lapins du lot traité alors que les lapins restants ont manifesté un rythme de repousse plus rapide par comparaison avec les animaux du même lot ou du lot témoin.

##### **3.2.2. Quantification de l'état d'irritation**

Les appréciations visuelles des états d'érythème et d'œdème ont montré qu'aucun œdème n'a été installé, chez tous les lapins traités. Un état érythémateux a été observé dès la première semaine d'application ; l'intensité de cet état s'accroît et se régresse alternativement jusqu'à la fin de l'expérimentation sans dépasser la notation 2. Une sensibilisation cutanée a été constatée chez deux lapins ; mais ce phénomène a été tout à fait réversible quelques jours après la fin de la période expérimentale.

### **3.2.3. Epaisseur de la peau**

Un épaissement de la peau a été constaté chez quatre lapins traités parmi les six. Ce phénomène a persisté jusqu'à la fin de la période expérimentale. La peau des deux lapins qui ont manifesté une sensibilisation cutanée a pu atteindre 100% de l'épaisseur de la peau non traitée ou de celle de lapins témoins. Après l'arrêt de l'application topique de l'huile de lentisque, la peau des animaux a récupéré sa texture et son volume initial.

### **3.2.4. Paramètres hématologiques**

Les paramètres hématologiques consignés dans le tableau 16 montrent des valeurs appartenant à la fourchette physiologique, aussi bien pour les animaux traités que pour ceux témoins. Dans le lot traité, une légère élévation de l'hématocrite a été enregistrée et une légère accélération de la V.S a été constatée. Notant que l'étude statistique, par *Mann-Whitney U test*, a montré que toutes les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives. Ce ci nous laisse conclure que l'application topique de l'huile de lentisque n'a entraîné aucune perturbation des paramètres hématologiques.

**Tableau 16:** Paramètres hématologiques de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.

Paramètres	Control (n=6) (médiane ± IQR)	PLFO (n=6) (médiane ± IQR)	U	Z	P
Hématocrite (%)	36.3 (29.12 – 42)	40.5 (31 – 45)	26	1.28103	0.24026
Hémoglobine (g/L)	12.3 (9.9 – 14)	12.55 (10 – 16)	20.5	0.40032	0.699134
G.R. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.9 (3.95 – 8.5)	5.95 (4.1 – 8.3)	18.5	0.0800641	0.93723
VGM (fl.)	55 (47 – 59)	54 (48 – 62)	19.0	0.160128	0.93723
CCMH (g/dl)	34.35 (32.4 – 36)	33.5 (32.1 – 36)	20.5	0.40032	0.699134
V.S. (mm/h)	1.95 (1.5 – 2)	2.05 (1.9 – 2.8)	29.0	1.76141	0.0930736
G.B.(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.2 (3.7 – 6.7)	5.1 (3.9 – 6.3)	21.0	0.480384	0.699134
P.N. (%)	41.2 (21.4-61.4)	50.2 (30 – 61)	21.0	0.480384	0.699134
P.E (%)	1.2 (0.2 – 3.3)	0.6 (0.1 – 3.1)	23.0	0.800641	0.484848
P.B. (%)	0.9 (0.1 – 6.2)	0.75 (0.1 – 5)	22.0	0.588744	0.640513
Lymphocytes (%)	46.55 (24.1-61.7)	44.15 (29.3-62.6)	19.0	0.160128	0.93723
Monocytes (%)	8.05 (5 – 11.6)	6.6 (2.7-10)	19.0	0.160128	0.93723
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	295(115-430)	300(100-430)	18.5	0.0800641	0.93723
Tps de coagulation (mn)	5.5 (4 – 8)	7 (5 – 8)	20.5	0.40032	0.699134

- Pas de différence significative entre les deux lots (P > 0.05) pour les différents paramètres hématologiques.

### 3.2.5. Paramètres biochimiques

Généralement, les paramètres biochimiques des deux lots correspondent aux normes physiologiques citées par plusieurs auteurs pour l'espèce lapine. L'étude statistique par *Mann-Whitney U* test a montré qu'aucun paramètre n'a donné une différence significative entre les deux lots. Ce ci nous permet de confirmer que l'application topique de l'huile de lentisque, à la dose suscitée, n'entraîne aucune perturbation du cholestérol, de la glycémie ainsi que la fonction hépato rénale.

**Tableau 17:** Paramètres biochimiques de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.

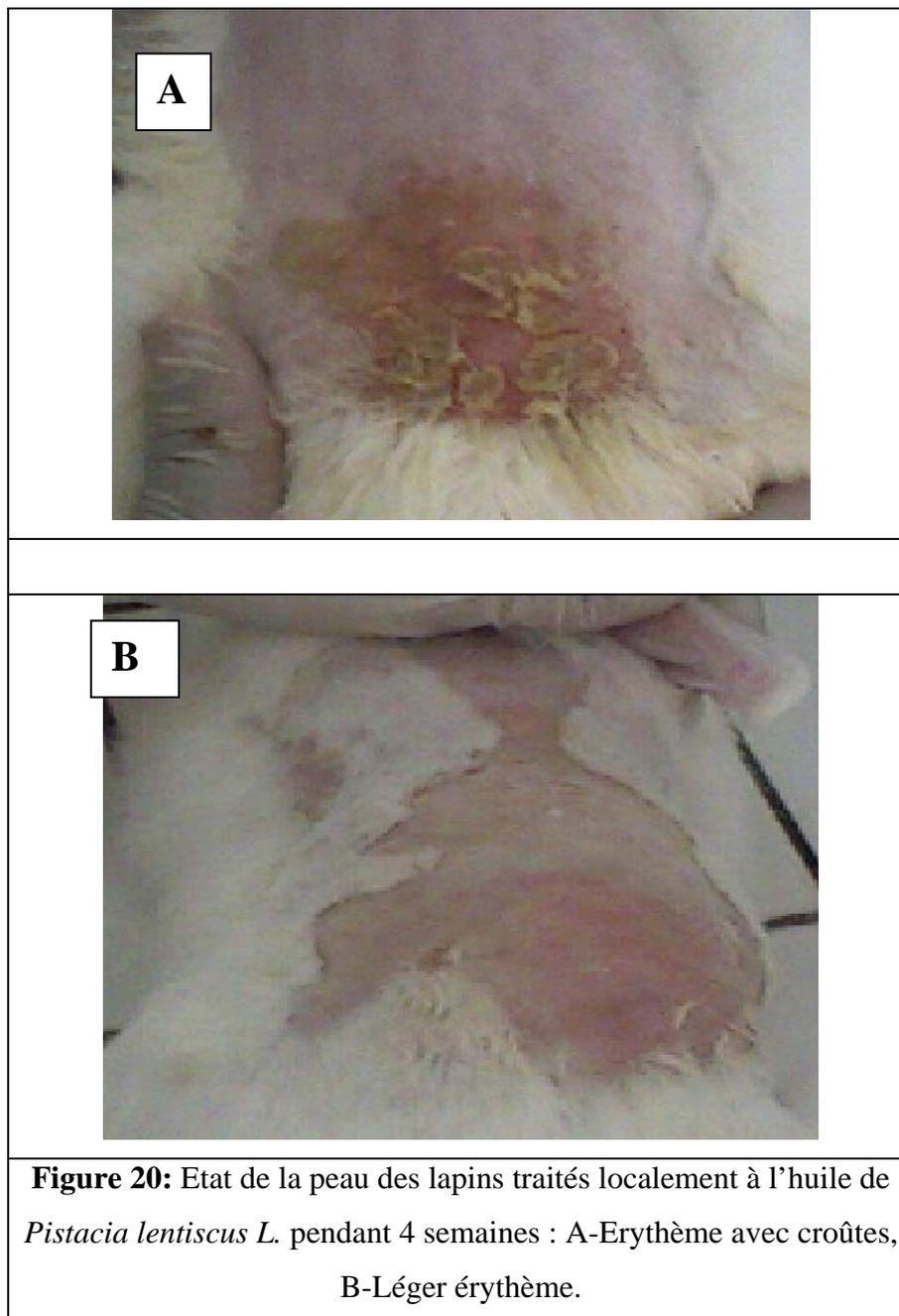
Paramètres	Control (n=6) (médiane ± IQR)	PLFO (n=6) (médiane ± IQR)	U	Z	P
ASAT (U/L)	19.5 (13 – 61)	26 (18 – 50)	21.5	0.560449	0.588744
ALAT (U/L)	49.5 (30 – 61)	26 (18 – 62)	28.0	1.60128	0.1320346
CREA (mg/L)	9.75 (9 – 12)	11.5 (10 – 14)	29.0	1.76141	0.0930736
GLU (g/L)	0.77 (0.6 – 1.0)	0.88 (0.75 – 1.0)	22.5	1.36931	0.1774892
TP (g/L)	55 (48 – 70)	62.5 (55 – 72)	26.0	1.28103	0.24026
ALB (g/L)	16.5 (15 – 18)	15 (14 – 18)	28.0	1.60128	0.1320346
UREE (g/L)	0.32 (0.24 – 0.4)	0.36 (0.29– 0.44)	25.5	1.20096	0.24026
Cholestérol total (g/l)	0.5 (0.4 - 0.8)	0.35 (0.31 – 0.6)	29.5	1.84147	0.064935

- Pas de différence significative entre les deux lots ( $P > 0.05$ ) pour les différents paramètres biochimiques.

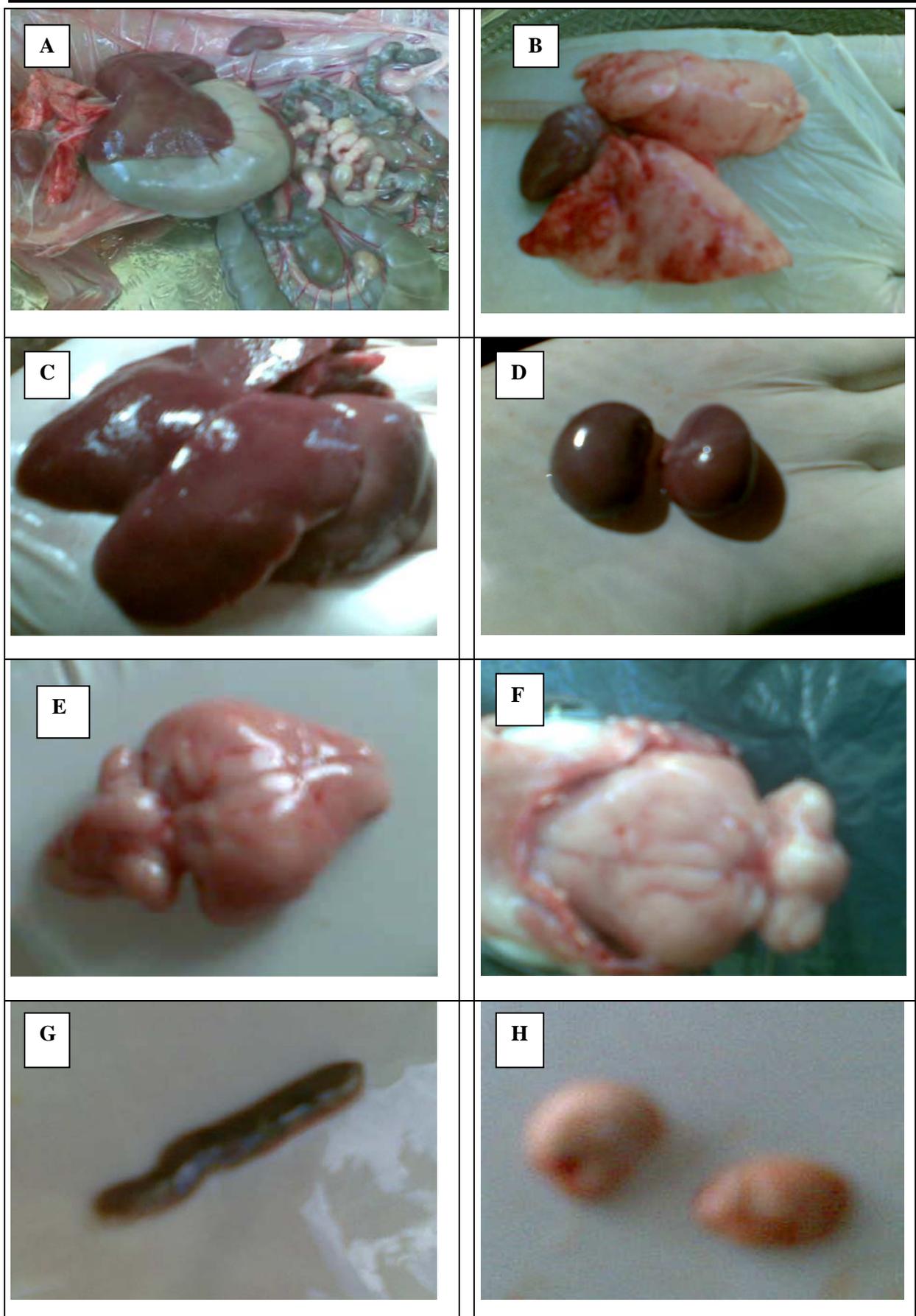
### **3.2.6. Anatomie pathologique et histologie**

L'aspect général des organes des lapins traités, ainsi que leurs poids relatifs ont été semblables à ceux des lapins témoins. Ces organes font l'objet d'étude anatomo-pathologique et parfois histologique ; vu que certains produits pourraient altérer l'une ou l'autre des fonctions de ces organes. L'atrophie ou l'hypertrophies sont les conséquences de telles altérations. Ces études ont porté essentiellement sur les organes suivants : cerveau, cervelet, foie, poumons, cœur, reins, rate, capsules surrénales, organes génitaux (testicules, épидидymes).

La structure histologique du rein et celle du foie n'ont montré aucune anomalie à l'examen microscopique des coupes après préparation et coloration à l'hématoxyline-éosine. L'examen histologique, qui a porté sur la peau de lapins traités, a montré une réaction inflammatoire avec un large granulome inflammatoire, polymorphe, composé de poly nucléaires, lymphocytes et de plasmocytes. Aucune anomalie des annexes pilo-sébacées n'a été montrée.



**Figure 20:** Etat de la peau des lapins traités localement à l'huile de *Pistacia lentiscus L.* pendant 4 semaines : A-Erythème avec croûtes, B-Léger érythème.

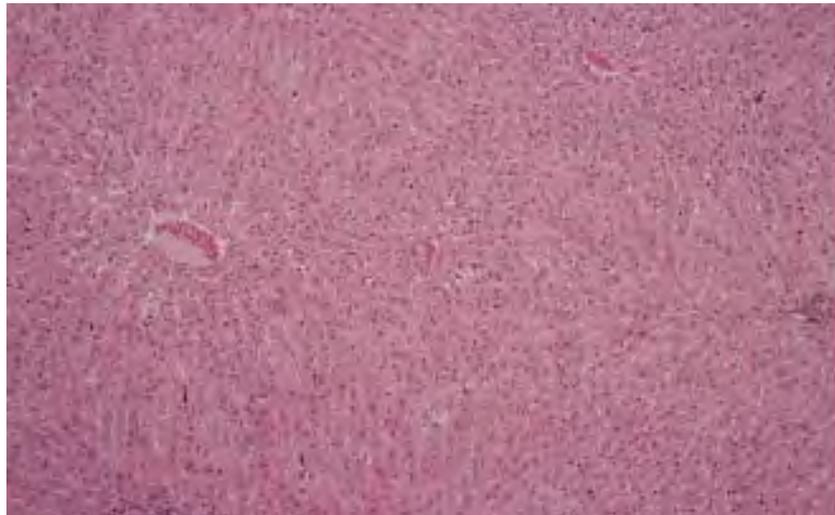


**Figure 21 :** Aspects extérieurs des différents organes d'un lapin traité à l'huile de *P. lentiscus* L.: A- Aspect général des organes en place, B-Coeur et poumons, C-Foie, D-Reins, E- Cerveau et cervelet isolés, F- Cerveau et cervelet dans le crâne, G-Rate, H- Capsules surrénales.

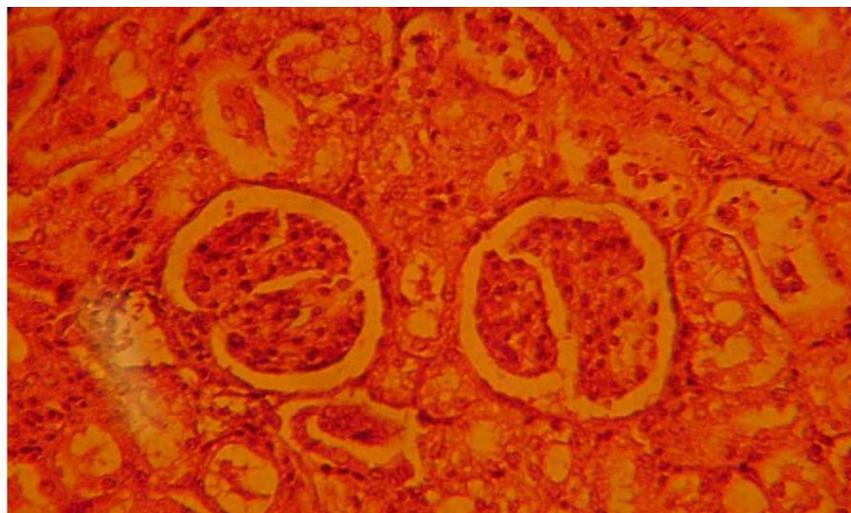
**Tableau 18:** Poids des organes de lapins traités à l'huile de lentisque par voie topique comparés au lot témoin.

Organes	Control (n=6)		PLFO (n=6)		F	P
	Moyenne	Variance	Moyenne	Variance		
Foie	61,15	254,443	58,35	152,771	0,11552	0,74098
Reins (2)	7,5	0,536	8,13333	0,66667	2,00111	0,18756
Cerveau	5,71667	0,26167	5,78333	0,30167	0,04734	0,83214
cervelet	0,8	0,017	1,00833	0,12842	1,79083	0,21046
Poumons +trachée	10,51667	0,96967	11,03333	7,31467	0,19334	0,6695
Cœur	3,63333	0,09067	4,15	0,383	3,38142	0,09578
Capsules surrénales	0,48333	0,00967	0,545	0,00727	1,34718	0,27273
Rate	0,66667	0,04667	0,75	0,01256	0,70351	0,4212
Testicules (2)	3,61667	0,84567	3,18333	0,45367	0,86711	0,37369
Vessie pleine	6,96667	1,94667	8,75	7,367	2,04878	0,18283

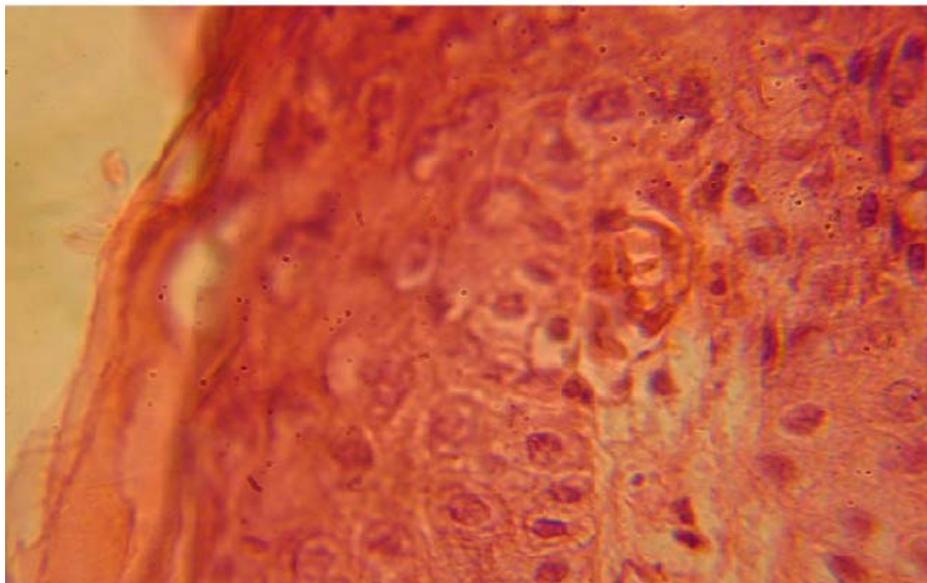
- Pas de différence significative entre les deux lots ( $P > 0.05$ ) pour les poids des différents organes.



**Figure 22:** Histologie du foie coloré à l'hémathoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de *P. lentiscus.L.*



**Figure 23:** Histologie d'un rein coloré à l'hémathoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de *P. lentiscus L.*



**Figure 24:** Histologie de la peau colorée à l'hématoxyline-Eosine chez le lapin traité à l'huile de *P. lentiscus L.* par voie topique.

#### 4. Toxicité itérative à doses répétées par voie rectale (6 semaines)

Au cours de la période d'expérimentation, aucune mortalité n'a été observée chez les animaux. Tous les lapins ont resté en bonne santé et ils ont été disponibles pour l'évaluation.

**Tableau 19:** Signes cliniques et évolution du poids de lapins traités à l'huile de lentisque, pendant six semaines par voie rectale comparés avec le lot témoin.

Lot	signes cliniques	Temps après administration (en jours)							
		1	7	15	22	30	37	45	52
CRL ou témoin (n=6)	Nombre d'animaux anormaux (Hypo activité)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Poids corporel (MN ±SD)	1980±1	2040±	2090±	2221±	2370±	2538±	273	2903±
	Gain de poids (g/lapin)							1±3	297
								07	
Lot testé (n=6) (1ml PLFO/kg de poids)	Nombre d'animaux anormaux (Hypo activité)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nombre d'animaux anormaux (Diarrhée)	0	1	0	0	0	0	0	0
	Erythème de l'anus (-, +, ++, +++)	-	+	+	+	+	+	+	+
	Poids corporel (MN ±SD)	1930±1	1970±	2019±	2170±	2346±	2563±	271	2920±26
	Gain de poids (g/lapin)	15	130	165	210	260	301	7±3	0
								25	
	Gain de poids (g/lapin)								990±72.5
	Nombre de lapins avec des lésions rectales	0	0	0	0	0	0	0	0

MN: Moyenne, SD: standard déviation, (-) pas d'érythème, (+) léger érythème, (++) érythème modéré, (+++) érythème sévère.

**Tableau 20 :** Paramètres biochimiques de lapins Néo-Zélandais mâles traités à l'huile de lentisque par voie rectale comparés au lot témoin.

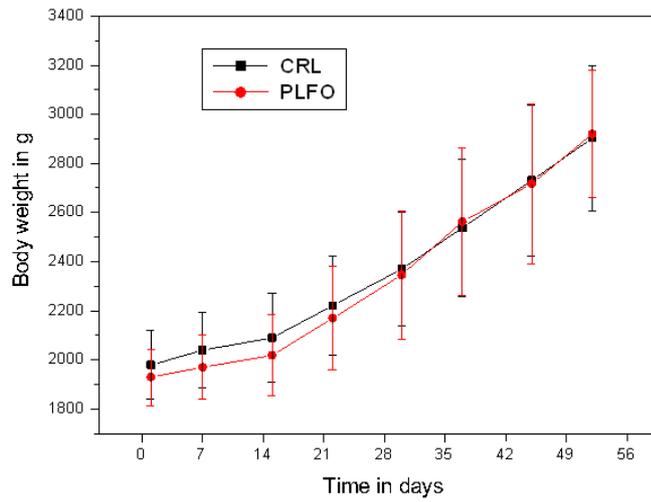
Paramètres sanguins	Control (n=6) (médiane ± IQR)	PLFO (n=6) (médiane ± IQR)	U	Z	P
ASAT (U/L)	45 (28 – 80)	24 (13 – 35)	33	2.40192	0.01515152 <sup>®</sup>
ALAT (U/L)	69.5 (40 – 80)	28,5 (20 – 42)	35	2.72218	0.004329 <sup>©</sup>
CREA (mg/L)	9.7 (8 – 11)	10.1 (9 – 16)	27.5	1.52122	0.1320346
GLU (g/L)	0.82 (0.55 – 0.89)	0.995 (0.94 – 1.05)	36	2.88231	0.0021645 <sup>©</sup>
TP (g/L)	68 (56 – 74)	67.5 (56 – 71)	22	0.640513	0.588744
ALB (g/L)	17 (15 – 18)	16.5 (14 – 17)	22.5	0.720577	0.484848
UREE (g/L)	0.325 (0.21 – 0.38)	0.315 (0.26 – 0.45)	21.5	0.560449	0.588744

<sup>®</sup> Significatif à  $P < 0.05$ .

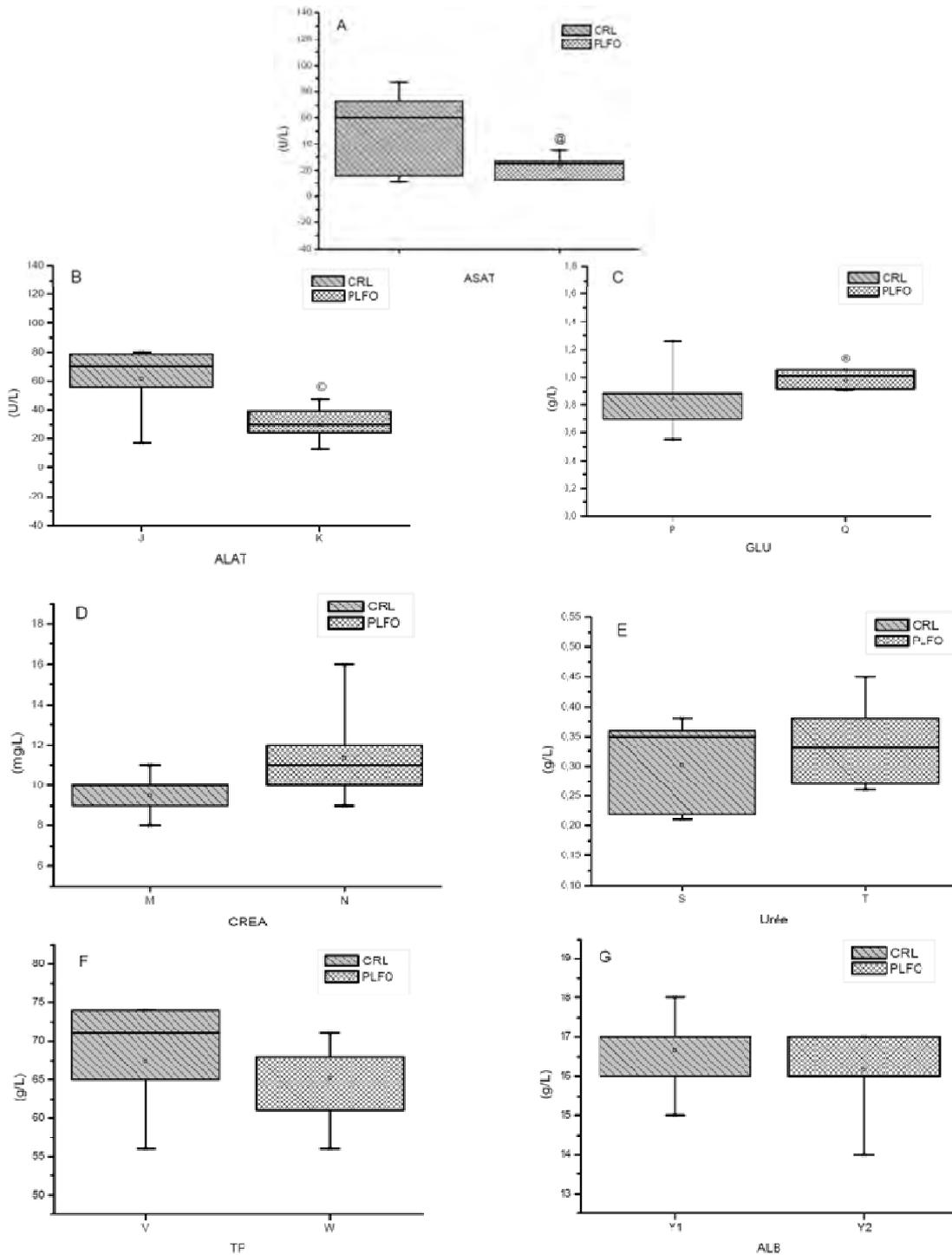
<sup>©</sup> Significatif à  $P < 0.01$ .

#### 4.1. Modifications cliniques et poids corporel

Tous les animaux (Lot expérimental (PLFO) et lot témoin (CRL) ont été cliniquement normaux pendant la période expérimentale. Un seul lapin du groupe traité à l'huile, dans la deuxième semaine de l'expérience, a eu une diarrhée pendant 3 jours. L'observation clinique de la muqueuse rectale ont montré un érythème léger à partir de la deuxième semaine jusqu'à la fin de l'expérience. L'administration quotidienne de l'huile de lentisque aux lapins pendant 6 semaines n'a pas perturbé l'évolution corporelle des lapins (Tableau 1 et Fig. 1). Le gain de poids obtenu après 52 jours du début de l'expérience a été  $990 \pm 72,5$  g / lapin dans le groupe traité par PLFO et a été de  $923 \pm 141,5$  g / lapin pour les lapins témoins.



**Figure. 25.** Evolution du poids chez les lapins traités à l'huile de lentisque par voie rectale pendant 6 semaines comparée aux lapins témoins.



**Figure. 26.** Comparaison de quelques paramètres biochimiques plasmatiques du lot témoin et des lapins traités par voie rectale à l’huile de lentisque à la dose de 1 ml/kg pendant 6 semaines consécutives. (A) Activité enzymatique de l’ASAT. (B) Activité enzymatique de l’ALAT. (C) Glucose sanguin. (D) Concentration de la créatinine. (E) Concentration de l’urée. (F) Taux de protéines. (G) Taux d’albumine. Les valeurs sont exprimées en médiane  $\pm$  IQR (n = 6). @ Significatif à  $P < 0.05$  (Mann-Whitney,  $Z=2.40192$ ,  $P= 0.01515152$ ), © Significatif à  $P<0.01$  (Mann-Whitney,  $Z=2.72218$ ,  $p=0.004329$ ), ® Significatif à  $P<0.01$  (Mann-Whitney,  $Z=2.88231$ ,  $p=0.0021645$ ).

#### **4.2. Analyse biochimique**

L'analyse statistique des paramètres biochimiques a été enregistrée dans le tableau 17. Les enzymes hépatiques (médiane  $\pm$  IQR, n = 6) ont été significativement diminuées chez les lapins traités par PLFO. L'Aspartate amino transférase (ASAT) a montré une diminution significative à (P <0,001) dans le groupe PLFO comparativement au groupe témoin. De même, l'Alanine aminotransférase (ALAT) a été réduit de manière significative à (P <0,05) chez les lapins testés comparativement aux animaux témoins (Fig. 24 A et B). La glycémie à jeun (médiane  $\pm$  IQR, n = 6) a été significativement plus élevée (P <0,05) dans le groupe PLFO comparativement au groupe témoin (Fig. 24 C). En revanche, les deux paramètres, la créatinine et l'urée, se sont avérés légèrement plus élevés mais non significativement dans le lot expérimental "PLFO" (Fig. 24 D et E). Les résultats montrent également que les concentrations de protéines totales et d'albumine dans le groupe PLFO ont été légèrement inférieures, mais cette diminution n'est pas statistiquement significative comparativement au groupe témoin (Fig. 24 F et G).

#### **4.3. Discussion**

Dans la présente étude, le choix de la dose de 1ml/kg de poids corporel par jour a été fondée sur les doses utilisées dans la médecine populaire dans l'Est algérien où les tradi-thérapeutes conseillent les hommes malades de prendre, par voie orale, deux cuillères à café voire deux cuillères à soupe, en fonction de l'âge et du degré de sévérité de la pathologie en cause. Les lapins n'ont pas présenté de signes de toxicité pendant toute la période expérimentale. Un seul lapin a eu une diarrhée pour trois jours, après sept jours d'application de PLFO par voie rectale. Aucune lésion macroscopique n'a été observée dans la muqueuse rectale. Aucune différence significative n'a été observée dans le poids corporel des deux groupes. Aucun changement n'a été observé dans la prise de poids ( $923 \pm 141,5$  g pour les témoins et  $990 \pm 72,5$ g pour le groupe PLFO).

Dans plusieurs organes, les lésions cellulaires sont suivies par la libération d'un certain nombre d'enzymes cytoplasmiques dans le sang; phénomène qui constitue la base pour le diagnostic clinique (Sundberg et al. 1994). Dans notre étude, la fonction hépatique a été évaluée par la mesure des concentrations plasmatique en ALAT et ASAT. La fonction rénale a été évaluée par

la mesure de la créatinine plasmatique et les concentrations d'urée (Davis et Berdt, 1994; Finco, 1997; Correges et al., 1998). En ce qui concerne les données biochimiques, tous les paramètres biochimiques investigués dans cette étude ont été dans les limites physiologiques tels que rapportés par Archetti et al. (2008). En outre, nos résultats ont montré une diminution significative des transaminases: ASAT et ALAT; les concentrations ont été de 3,8 et 1,9 fois respectivement inférieures à celles observées dans le groupe témoin. Il est connu que les dommages à l'intégrité structurale du foie se traduisent par une augmentation des enzymes hépatiques spécifiques (ALP, ALAT et ASAT) dans le sérum, parce qu'ils sont des enzymes cytoplasmiques et qui sont mis en circulation après des dommages cellulaires (Janbaz et Gilani, 1995; Venkateswaran et al., 1995). Il est nécessaire de mentionner que ces transaminases jouent un rôle important dans le métabolisme des acides aminés et en fournissant des intermédiaires nécessaires à la néoglucogenèse (Hanley et al., 1986). Selon cette étude, la diminution significative des transaminases plasmatiques (ALAT et ASAT) de lapins traités pourrait indiquer une amélioration de la fonction hépatique due à effet hépato-protecteur possible de PLFO. Cette propriété pharmacologique a été étudiée dans l'espèce *Pistacia lentiscus* dans des études précédentes. Il a été rapporté par Al-Janakat et Merie (2002) que les extraits aqueux de *P. lentiscus* ont montré une forte activité anti hépatotoxique vis à vis du CCl<sub>4</sub> (Tétrachlorure de carbone) en réduisant l'activité des trois enzymes (ALP, ALAT et ASAT) et le taux de bilirubine. Ils ont conclu que *P. lentiscus* est efficace dans le traitement de l'ictère hépatique chez le rat.

La glycémie à jeun a été augmentée (15%) dans le groupe PLFO par rapport à la valeur obtenue chez les lapins non traités. Les valeurs dans les deux groupes ont été correspondantes aux normes. On sait que le foie est l'organe principal du métabolisme du glycogène. La diminution de glycogène dans le foie est un résultat commun d'insuffisance hépatique après des lésions du foie causées par des composés toxiques. Cette insuffisance hépatique peut provoquer une augmentation de l'insuline dans le sang, et une réduction consécutive de la teneur en sucre dans le sang, ce qui est cohérent avec le taux de glucose du glycogène dans le foie (Wu et al. 2005). Dans notre étude, l'élévation du niveau de glucose nous laisse supposer que PLFO pourrait affecter directement la synthèse, le stockage et la décomposition du glycogène dans le foie. En outre, cette huile grasse a été connue pour ses propriétés anti oxydantes. L'inhibition de l'oxydation des acides gras peut conduire à une diminution de la glycogénogénèse due à

l'inhibition de l'acétyl-CoA (Golden et Kean, 1984).

En ce qui concerne la fonction rénale, la créatinine et l'urée se sont révélés légèrement élevés, mais statistiquement non significatives chez les lapins traités. La fonction rénale n'a pas été consécutivement altérée suite aux traitements par PLFO. Cependant, ces augmentations de l'urée et de la créatinine, même non importantes, mais pourraient indiquer un impact possible de PLFO sur le métabolisme des protéines. La diminution de la concentration de protéines plasmatiques totales et d'albumine a été proposée comme indicatrice de l'altération de la synthèse protéique (Kubena et al. 1993). Une baisse du taux d'albumine sérique est habituellement le résultat de la synthèse protéique diminuée par le foie ou l'augmentation de perte des protéines dans l'intestin et le rein, une autre cause possible de la diminution de l'albumine peut être consécutive à une malabsorption (Orhue et al., 2005). Dans la présente étude, les protéines totales et l'albumine ont été diminuées très légèrement, de manière non significative, dans le groupe expérimental. C'est pourquoi nous concluons que le traitement par PLFO n'a eu aucun impact significatif sur les concentrations de protéines totales et d'albumine.

#### **4.4. Conclusion**

Les résultats de cette étude ont démontré que l'huile extraite des baies de *Pistacia lentiscus* L. est bien tolérée par voie rectale. Elle n'entraîne aucune perturbation de la fonction hépato rénale avec un possible effet anti glycogénogénèse.

### **3. Effet de l'huile de lentisque sur la cicatrisation des brûlures expérimentales chez le lapin.**

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'huile végétale extraite de fruits de *Pistacia lentiscus* (PLFO) pour la cicatrisation des plaies de brûlures.

#### **3.1. Matériel et méthodes**

L'étude a été réalisée au département des sciences vétérinaires, Université Mentouri, Constantine, Algérie.

##### **3.1.1. Médicaments**

\* Les fruits de *Pistacia lentiscus* ont été récoltés dans la région de Skikda, et l'huile a été extraite par une méthode traditionnelle.

\* Vaseline et Madécassol ® (crème 1%) sont des produits commerciaux, ils ont été obtenus d'une pharmacie privée.

Madécassol ® contient:

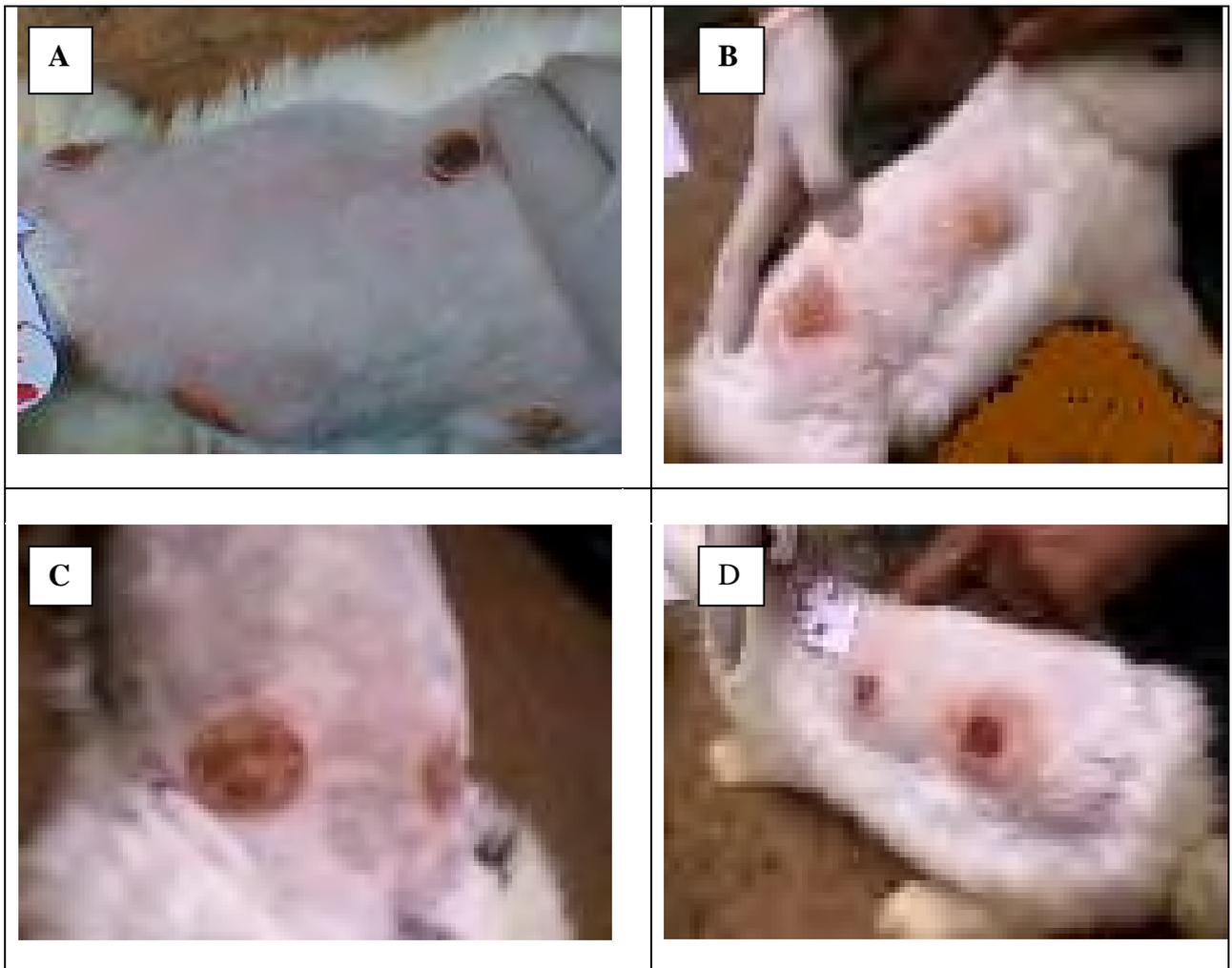
- Hydrocotyle 1 g (*Centella asiatica* ; reconstitué titré asiaticoside extrait sec contenant 40% de l'acide madécassique et de l'acide asiatique 60%).
- Autres ingrédients (99g): L'éthylène glycol (mono + diester), palmito-stéarate, propylène glycol, paraffine liquide, huile essentielle de lavande, huile essentielle de géranium, de l'eau purifiée.

##### **3.1.2. Animaux et conditions d'hébergement**

Six lapins Néo-Zélandais, mâles adultes en bonne santé, pesant entre 1580-2880g au début de l'expérimentation, ont été utilisés pour l'étude. Les animaux ont été gardés dans des cages individuelles standard dans un environnement standardisé, avec une température ambiante de  $22 \pm 2$  ° C et un cycle de lumière de 12 h lumière - obscurité. L'aliment et l'eau ont été fournis *ad libitum*. Toutes les procédures expérimentales ont été adoptées en conformité avec les directives internationales de protection des animaux.

### **3.1.3. Mode opératoire**

La procédure utilisée dans cette étude a été décrite par Hamdi Pacha (Hamdi Pacha et al., 2002). A jour zéro, les lapins ont été anesthésiés par 50 mg / kg de chlorhydrate de kétamine après une tranquillisation par voie intramusculaire, avec 5 mg / kg de diazépam. Les poils du dos de l'animal ont été rasés avec un rasoir électrique. En suite, quatre brûlures ont été faites de part et d'autre de la colonne dorsolombaire de chaque lapin. Une masselotte de 200 g ayant 3 Cm de diamètre a été maintenue pendant 3 minutes à l'eau bouillante (100 °C) et immédiatement séchée et déposée sur la peau du lapin pendant 15 secondes sans exercer aucune force. Après refroidissement de la pièce métallique ont été réalisées les autres brûlures de la même façon. Chaque animal a servi comme son propre contrôle.



**Figure 27:** Localisation des brûlures sur le dos de chaque lapin : A. vue d'ensemble, B. brûlures du coté droit, C. brûlures dorso lombaires, D. brûlures du coté gauche.

### **3.1.4. Traitement et évaluation des processus de cicatrisation**

Immédiatement après la réalisation des brûlures, les substances testées ont été appliquées sur les plaies traitées comme suit:

Plaie 1: n'a reçu aucun traitement et a servi de témoin.

Plaie 2: a été traitée par le gel de vaseline officinale à la dose de 0.5g/706.5 mm<sup>2</sup> (Surface initiale de chaque plaie).

Plaie 3: a été couverte par Madécassol ® crème à raison de 0.5 g/706.5 mm<sup>2</sup>.

Plaie 4: a reçu de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* à la dose de 1 ml/706.5 mm<sup>2</sup>.

Le traitement des plaies a été rotatif, de façon à ce que chaque produit a été appliqué dans la région dorsale chez trois lapins et au niveau des plaies lombaires pour le même nombre de lapin (3).

Tous les médicaments ont été appliqués par voie topique une fois par jour jusqu'à ce que l'épithélialisation complète ait eu lieu. La taille des plaies a été tracée sur un papier transparent chaque quatre jour, puis la surface de la plaie a été évaluée. Cette dernière a ensuite été employée pour calculer le pourcentage de contraction de la plaie, en prenant la taille initiale de la plaie, 706.5 mm<sup>2</sup>, comme 100%, en utilisant l'équation suivante:

Pourcentage de la contraction de la plaie = [(taille de la plaie initiale - taille de la plaie du jour spécifique) / taille de la plaie initiale] × 100 (Srivastava et Durgaprasad, 2008).

### **3.1.5. Analyse statistique**

Les résultats obtenus ont été statistiquement analysés à l'aide du test de *Student*. Toutes les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type. Le seuil de signification a été fixé à p <0,05.

## **3.2. Résultats**

Au cours de la période d'expérimentation, aucune mortalité n'a été observée chez les animaux. Tous les lapins ont été en bonne santé et ils ont été disponibles pour l'évaluation. Les paramètres morphologiques ont été utilisés pour évaluer l'efficacité de PLFO pour la cicatrisation des plaies, comparativement au Madécassol ®, de la vaseline et les brûlures non traitées.

- A J0, toutes les plaies avaient le même diamètre ainsi que les mêmes signes de l'inflammation.
- Vers 24h à 48 h, la résorption de l'exsudat inflammatoire a été débutée. Cette étape a été achevée par une détersion complète en chronologie variable en fonction de chaque type de traitement. La durée la plus courte a été celle de l'huile suivie par Madécassol®, et ensuite les plaies non traitées. Les brûlures traitées à la vaseline ont manifesté un retard de détersion, des cas de suppurations ont été également constatés.
- Les différents pourcentages enregistrés dans le tableau 1 représentent la moyenne calculée pour six plaies traitées avec le même produit dans les différents lapins.
- Généralement, il ya eu une réduction progressive de la surface de la plaie avec le temps dans les différentes plaies (figure 2 et tableau 1). Le pourcentage de contraction le plus élevé a été obtenu dans les plaies traitées par PLFO suivi par Madécassol ®. La contraction des plaies traitées par la vaseline a été moins que celle des brûlures non traitées du jour 4 au jour 24. Après ce jour et jusqu'à ce que le processus de cicatrisation a eu lieu, la contraction obtenue suite à la vaseline a été supérieure à celle du contrôle (tableau 1 et figure 1).
- La période d'épithélialisation a été significativement plus courte ( $p < 0,05$ ) dans l'huile testée ( $30 \pm 3,94$  jours) comparativement à la vaseline et au plaies non traitées. De même, les plaies traitées avec Madécassol ® guérissent avant les plaies traitées avec de la vaseline ( $33,5 \pm 3,78$  et  $34,66 \pm 3,88$  jours respectivement). Enfin le temps de cicatrisation obtenue suite à l'application de la vaseline était mieux que celui obtenu des brûlures non traitées ( $37,16 \pm 3,54$  jours) (tableau 1).

**Tableau 21:** Pourcentages de contraction des plaies à différents intervalles et la période d'épithélialisation dans les brûlures traitées et les brûlures non traitées.

Lots (n=6)	Contraction de la plaie (%) Moyenne ±SD							Période d'épithélialisation (j) Moy ±SD
	4 <sup>ème</sup> J	8 <sup>ème</sup> J	12 <sup>ème</sup> J	16 <sup>ème</sup> J	20 <sup>ème</sup> J	24 <sup>ème</sup> J	28 <sup>ème</sup> J	
CRL	29.37 ± 4.7	40.45± 8.91	48.78 ± 15.01	62.21 ± 13.59	68.62 ± 14.28	77.42 ± 14.60	83.40 ± 12.85	37.16± 3.54
VAS	19.24 ± 4.63	32.60± 8.60	40.54 ± 12.94	53.55 ± 20.69	66.91 ± 14.05	74.09 ± 23.61	87.49 ± 13.76	34.66 ± 3.88
MAD	32.36 ± 2.81	48.09± 16.68	60.32 ± 13.1	69.82 ± 11.99	74.38 ± 11.83	84.32 ± 12.14	93.78 ± 10.98	33.5 ± 3.78
PLFO	36.49 ± 10.72	51.23± 17.83	62.36 ± 14.44	72.52 ± 12.43	75.99 ± 10.64	88.16 ± 15.21	96.93 ± 4.95	30 ± 3.94 <sup>@, ©, ®</sup>

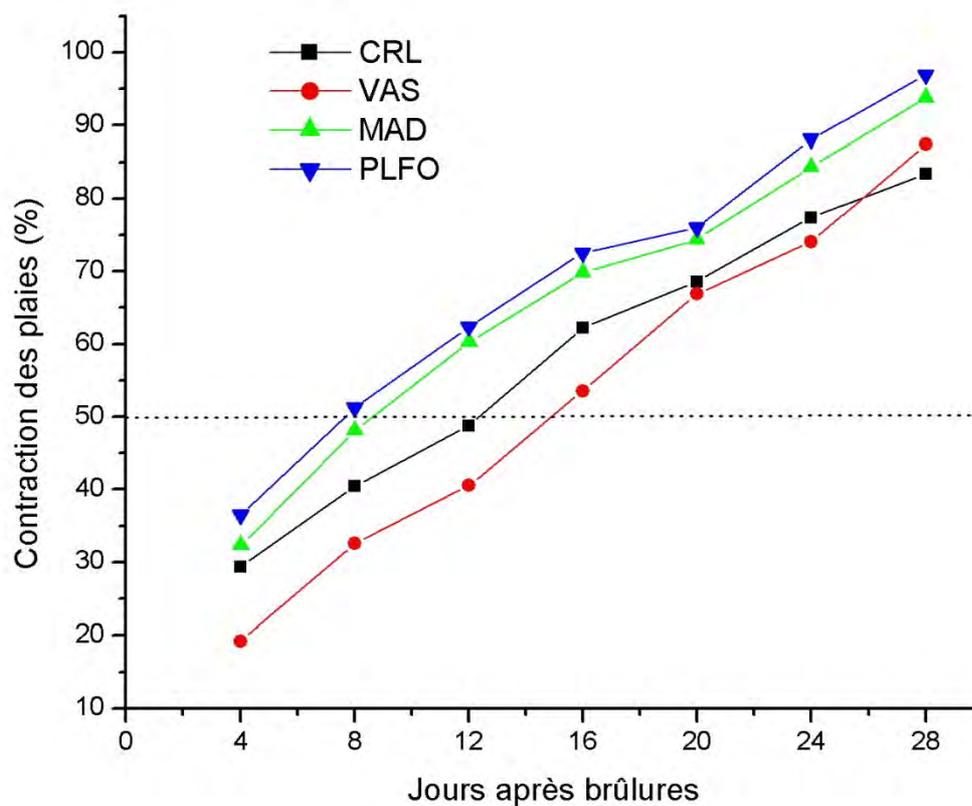
*CRL= Control (pas de traitement), VAS= Vaseline, MAD= Madécassol<sup>®</sup>, PLFO= Pistacia lentiscus fatty oil.*

*@ : PLFO versus MAD, différence non significative,  $t = 1,56786$ ,  $P=0,14798$ .*

*© : PLFO versus VAS, différence significative,  $t = -3,43616$ ,  $p = 0,01851$ .*

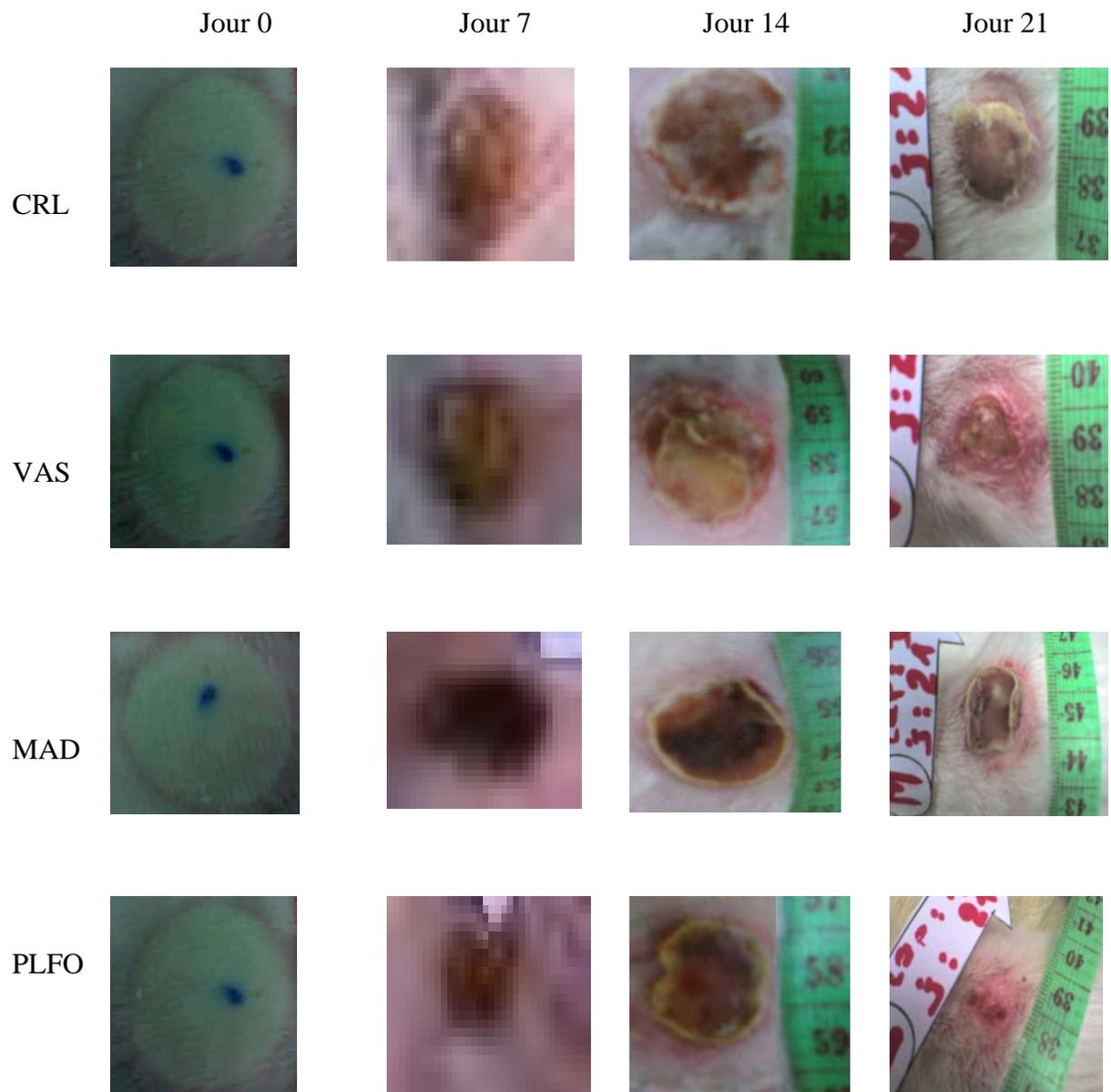
*® : PLFO versus CRL, différence significative,  $F = 10,94083$ ,  $p = 0,00791$ .*

*$P < 0.05$ .*



**Figure 28:** Pourcentages de contraction des plaies à différents intervalles dans les brûlures traitées et les brûlures non traitées.

CRL = Control (aucun traitement), VAS = vaseline, MAD = Madécassol ®, PLFO = huile de *Pistacia lentiscus L.*



**Figure 29:** Chronologie de la cicatrisation des plaies de brûlures dans le premier lapin.

### 3.3. Discussion

Plusieurs médicaments pour stimuler le processus de cicatrisation des plaies tirent leur origine des plantes. Habbu et al. (2007) dans une étude présentant une revue bibliographique détaillée sur les cicatrisants naturels, ont investigué les différents phyto constituants, les formulations de plusieurs plantes ainsi que les produits nutraceutiques différents responsables de l'activité de cicatrisation. Ils ont décrit 81 plantes qui ont été étudiées par différents auteurs. Toutefois, d'autres plantes, utilisées dans notre médecine populaire avec bonne réputation dans le processus de cicatrisation, comme *Pistacia lentiscus*, devaient être étudiées dans ce domaine de recherche.

Le travail en cours, visant à étudier les propriétés cicatrisantes de l'huile végétale obtenue de fruits mûrs de *P. lentiscus L.* par rapport à un cicatrisant de référence (Madecassol ®). Le modèle expérimental a été le lapin Néo-zélandais avec une surface du dos suffisante permettant la réalisation de quatre brûlures cutanées identiques. Dans ce cas, chaque animal est son propre contrôle. Le choix de cette méthode est justifié par la complexité et la variabilité du processus de cicatrisation d'un animal à un autre.

L'Évaluation du processus de cicatrisation a plusieurs approches telles que: cliniques, physiques, physiologiques, biochimiques, histologiques et génétiques. L'étude a adopté des paramètres morphologiques, y compris le pourcentage de contraction de la plaie et la période d'épithélialisation.

Le résultat montre que les deux produits Madécassol ® et l'huile de lentisque stimulent la contraction de la plaie de façon significative ( $p < 0,05$ ) et permettent de raccourcir la période d'épithélialisation. Toutefois, le second (PLFO) semble être plus efficace que le premier. Pour le cas de la vaseline, le pourcentage de contraction a été inférieur à celui de la plaie non traitée du 4<sup>ème</sup> jour jusqu'au jour 24. A partir de ce jour là nous avons assisté à un effet inverse finissant par l'amélioration de la période d'épithélialisation en faveur de la vaseline.

Pu et al. (1999) dans leur étude ont mentionné qu'en période précoce du processus de cicatrisation, la vaseline était capable d'inhiber l'évaporation d'eau de la plaie. Ainsi, il est connu qu'un environnement physiologique humide doit être formé dans la plaie pour la réparation de la

peau et la régénération des tissus endommagés. Cependant la thérapie par la vaseline peut évoquer l'altération et la macération de tissus (Xu et Xiao, 2003) comme c'est constaté dans certaines plaies de la présente étude.

Madécassol ® est l'un des produits couramment utilisés pour le traitement des brûlures. Shetty et al. (2008) ont signalé que les principaux ingrédients de l'extrait titré de *Centella asiatica* (Asiaticoside, l'acide asiatique et madécassique) sont efficaces sur la sclérodémie systémique, la formation de cicatrices anormales et chéloïdes et aussi raccourcissent considérablement le temps de cicatrisation. Leur effet le plus bénéfique semble être la stimulation de la maturation des cicatrices suite à la production de collagène de type I et la diminution de la réaction inflammatoire et la production de myofibroblastes.

En ce qui concerne l'huile de lentisque, sa composition en matière grasse a révélé que les trois acides gras dominants constatés sont: l'acide palmitique 16,3%, oléique 55,3% et linoléique 17,6%. L'huile contient une quantité appréciable d'acides gras insaturés 78,8% (Charef et al. 2008). La fraction insaponifiable contient des tocophérols, des stérols et des composants phénoliques. Cependant, aucune étude n'a été publiée en ce qui concerne cette fraction. Il est important de mentionner que Mattähaus et Ozcan (2006) ont quantifié des acides gras, des tocophérols et des stérols de *Pistacia terebinthus* et *Chia*. Généralement, les acides gras et les triglycérides sont capables de réduire les pertes d'eau trans épidermique et ainsi augmenter l'hydratation de la peau (Dweck, 2002). Les acides oléique et linoléique sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires. L'acide linoléique et l'acide alpha linoléique fournissent des lipides nécessaires à la réparation de la membrane cellulaire et la respiration cellulaire (Loden et Andersson, 1996). Les composants phénoliques ont été identifiés comme ayant des propriétés antibactériennes et anti-oxydantes (Siger et al. 2007; Waterman et al. 2007). Il a été démontré que les plantes qui ont des propriétés cicatrisantes et vulnérables ont souvent un niveau élevé de stérols végétaux (Dweck, 2002). Des rapports anecdotiques affirment que la vitamine E augmente la vitesse de cicatrisation et améliore le résultat esthétique de brûlures et autres blessures (Baumann et Spencer, 1999). Martin (1996) et Palmeri et al. (1995) ont signalé que l'alpha-tocophérol a été prouvé d'avoir un effet antioxydant puissant et agit comme humectant. Différents antioxydants sont capables de réduire les radicaux libres, en empêchant la dépréciation au niveau cellulaire. Ils inhibent l'inflammation, qui conduit à l'appauvrissement de collagène, et ils offrent une protection contre les dommages photoniques et

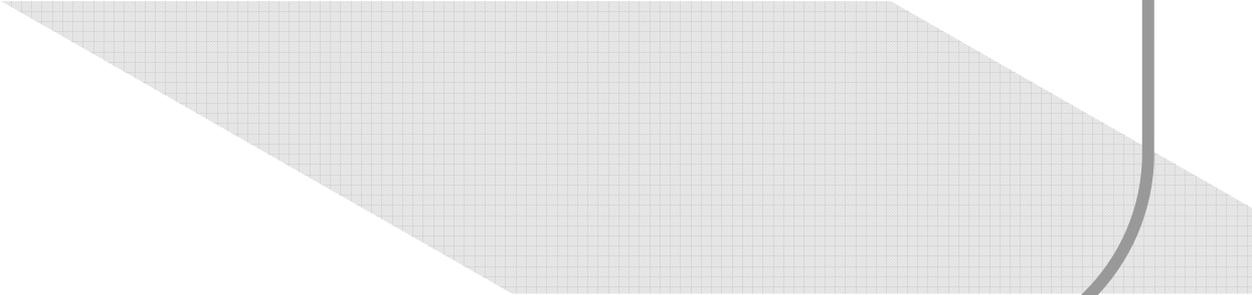
le cancer de la peau. Enfin, peut-être les différentes propriétés des composants précédemment cités de cette huile végétale, en particulier la fraction insaponifiable pourraient expliquer son effet cicatrisant prometteur.

### **3.4. Conclusion**

La présente étude conclut que l'huile végétale extraite de fruits de *Pistacia lentiscus* L. est efficace pour le processus de cicatrisation des brûlures. Elle diminue la phase inflammatoire, favorise la contraction de la plaie et raccourcit la période d'épithélialisation.



# **Conclusion générale**



## **Conclusion générale**

Dans le présent travail, nous avons récolté les baies mûres de *Pistacia lentiscus L.*, les quelles ont été séchées à l'ombre. Par la suite, l'huile végétale a été extraite à froid par une méthode traditionnelle. Cette huile a fait l'objet de quelques tests d'innocuité ainsi que l'évaluation de son activité cicatrisante, déjà connue en médecine populaire, suite à des brûlures expérimentales chez le lapin néo zélandais.

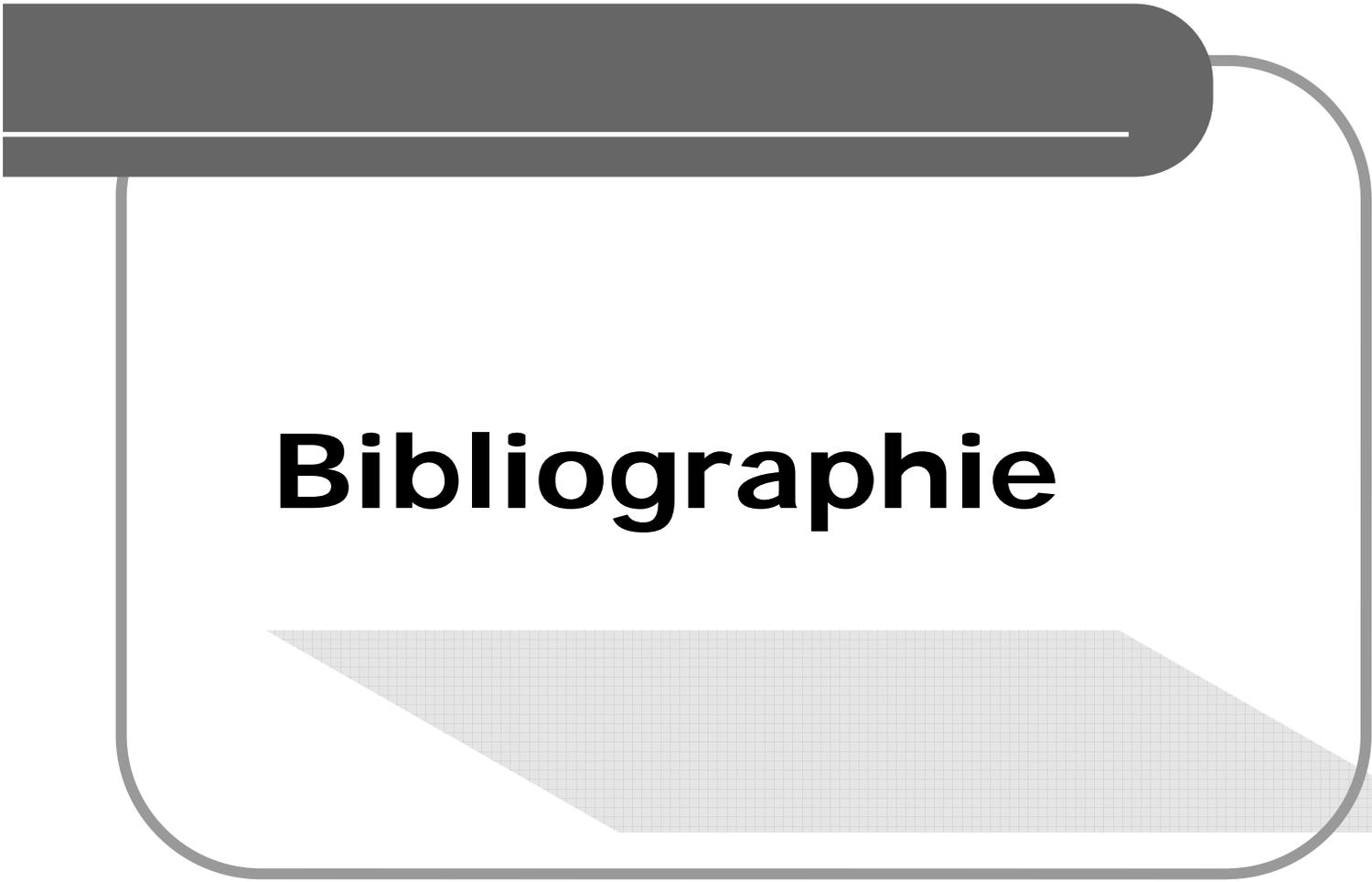
A la lumière des résultats obtenus, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Le test de l'effet irritant / corrosif aigu sur les yeux du lapin, selon la directive de l'OCDE n°405 (OECD, 2002), a montré que cette huile n'est que faiblement irritante pour l'œil du lapin.
- De même, l'effet irritant / corrosif aigu sur la peau, selon la directive de l'OCDE n°404 (OECD, 2002), nous a permis de classer cette huile comme légèrement irritante aussi bien pour la peau scarifiée que la peau non scarifiée.
- La toxicité cutanée par applications itératives, à la dose de 1ml/kg (*Essai- limite*) pendant 28 jours, selon la directive de l'OCDE n°410 (OECD, 1981), a montré que cette huile n'a entraîné aucun œdème, mais un érythème léger a été constaté dès la deuxième semaine d'application. Ce phénomène s'accroît et se régresse alternativement jusqu'à la fin de l'expérimentation ; ce ci sans dépasser la notation de 2. Un tiers de lapins a présenté un phénomène de sensibilisation locale avec un épaissement cutané qui a pu atteindre 100% de la peau des parties non traitées. Notant que ce phénomène s'est révélé parfaitement réversible et la peau a retrouvé sa texture normale en quelques jours.
- Quant à la voie rectale, l'huile de lentisque a été bien tolérée. Aucune perturbation anatomique ou fonctionnelle n'a été constatée en examens anatomo-pathologique et histologique. Les paramètres biochimiques ont montré une diminution significative des enzymes AST et ALT concluant à un impact positif de cette huile sur la fonction hépatique. Une augmentation significative de la glycémie, mais toujours dans la fourchette des normes physiologiques, a été enregistrée laissant penser à effet anti glyco-génogénèse possible.

- L'huile de lentisque a montré également des propriétés cicatrisantes prometteuses ; ce ci par diminution de la phase de inflammatoire, par stimulation de la contraction de la plaie et en réduisant la période de cicatrisation.

On peut conclure que l'huile végétale de *P. lentiscus L.* favorise la cicatrisation des brûlures. Elle est tolérable à court terme, mais pouvant entraîner une sensibilisation de la peau suite à un usage prolongé.

Davantage de recherches sont nécessaires afin de standardiser la composition chimique de cette huile, et de comprendre le mécanisme physiologique derrière son activité cicatrisante. D'autres tests toxicologiques semblent plus que nécessaires et d'autres vertus thérapeutiques restent à dévoiler dans l'espoir de trouver, à cette huile, une place en pharmacologie moderne.



# **Bibliographie**

1. Abdullah K.M., A. Abdullah, M. L. Johnson, J. J. Bilski, K. Petry, D.A. Redmer, L. P. Reynolds, A.T. Grazul-Bilska (2003). Effects of *Aloe vera* on gap junctional intercellular communication and proliferation of human diabetic and nondiabetic skin fibroblasts. *J. Altern. Complement. Med.* 9(5): 711-718.
2. Adams, C.E. (1976). The Rabbit. In: UFAW Handbook on the Care and Use of Laboratory Animals (5th Ed.). Churchill Livingstone, London, UK. pp. 172-192.
3. Al-Habbal, M.J., Al-Habbal, Z. and Huwez, F.U. (1984). A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 11, 19-23.
4. Ali Kokuludağ, MD. (1999). Growth factors. *Turk J Immunol.* 4: S 52-53.
5. Ali-Shtayeh, M.S., Yaghmour, R.M., Faidi, Y.R., Salem, K. and Al-Nuri, M. (1998). Antimicrobial activity of 20 plants used in folkloric medicine in the Palestinian area. *Journal of Ethnopharmacology.* 60, 265-271.
6. Alizadeh, A.M., Ahmadi, A., Mohammadzadeh, M., Paknejad, M. and Mohagheghi, M. (2009). The effect of HESA-A, an herbal-marine compound, on wound healing process : An experimental study. *Research Journal of Biological Sciences.* 4(3) : 298-302.
7. Allas, S. (1997). Effets et mécanismes d'actions d'extraits plaquettaires de porc sur la cicatrisation cutanée par première et seconde intention. *Thèse d'obtention du grade de Philosophiae Doctor en sciences biomédicales, Montréal 1997, 141P.*
8. Alliot Maurice (1950). L'exploration fonctionnelle hépatique par l'épreuve de la phénoltétrabromophtaléine disulfonée. Thèse de Pharmacie présentée à la Faculté de pharmacie de Strasbourg pour obtenir le grade de Docteur de l'Université.
9. Ana Fernandez, Ana Camacho, Carlos Fernandez et Joaquin Altarejos. (2000). Composition of the Essential Oils from Galls and Aerial Parts of *Pistacia lentiscus L.* *J. Essent. Oil Res.,* 12 : 19-23.
10. Anonyme 01 (2005). Les grandes fonctions de la peau. *Ann Dermatol Venereol,* 132:849-68.
11. Archetti, I., Tittarelli, C., Cerioli, M., Brivio, R., Grilli, G., Lavazza, A. (2008). Serum chemistry and hematology values in commercial rabbits: Preliminary data from industrial farms in northern Italy. *9th World Rabbit Congress- June 10-13, 2008 – Verrona-Italy. Pp 1147-1151.*

12. Astrid Wilk (2004). Le traitement des brûlures. U. L.P.- Faculté de Médecine Strasbourg - DCEM1 2004/ 2005 - Module 12B - Appareil Loco-Moteur. 9p.
13. Babu G., Sanjeeva and K.L. Bairy (2003). Effect of *Tridax procumbens* on burn wound healing. *Indian Drugs*. 40(8): 488-91.
14. Bae, JS., Jang, KH, Park, SC. and Jin, H.K. (2005). Promotion of dermal wound healing by polysaccharides isolated from *phellinus gilvus* in rats. *J. Vet. Med.Sci*. 67 (1) : 111-114.
15. Bala Daniel (2008). Histologie de l'appareil urinaire. Beta version du 26 Novembre 2008, 50Pp.
16. Baudoux D. (2003). L'aromathérapie : se soigner par les huiles essentielles. *Edition Amyris*, p 145-146.
17. Bauer, JH., Brooks, CS., Burch, RN. (1982). Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2: 337-346.
18. Baumann, L. and Spencer, J. (1999). The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg*. 25 : 311-315.
19. Belfadel F.Z (2009). Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* –Caractéristiques physico-chimiques et effets biologiques. Mémoire présenté pour obtenir le diplôme de Magister en chimie organique, Université Mentouri Constantine, 2009, 139p.
20. Bellakhdar J. (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Editions Le Fenec. Casablanca, 766 pp.
21. Benhammou, N., Atik Bekkara, F., Panovska, T.K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2(2) : 022-028.
22. Benoît Bock. (2009). *Pistacia lentiscus* L. Disponible sur : <http://www.tela-botanica.org>, dernière mise à jour 15/10/2009 [Page consultée le 09/12/2009].
23. Bensegni, A. (2007). Les onguents traditionnels dans le traitement des plaies et des brûlures. Thèse de doctorat d'état en sciences vétérinaires. Université Mentouri Constantine, 2007, 79p.
24. Bently, R.Y. and Trimen, H. (1980). Medicinal plants. *London: J. and A Churchill*, p 68.
25. Benyoussef, El-Hadi, Charchari, Stoyka, Nacer-Bey, Nazli, Yahiaoui, Nabila (2005). Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Algeria. *The Journal of Essential*

- Oil Research: JEOR* , Nov/Dec 2005. [http://findarticles.com/p/articles/mi\\_qa4091/](http://findarticles.com/p/articles/mi_qa4091/)  
[Page consultée le 09/05/2009].
26. Biswas T.K., L.N. Maity, B. Mukherjee. (2004). Wound healing potential of *Pterocarpus santalinus* Linn. A pharmacological evaluation. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 3(3): 143-150.
27. Bonnier G. et Douin R. (1990). La grande flore. Éditions Belin, Paris, réédition de la Flore Complète Illustrée en Couleurs de France, Suisse et Belgique.
28. Boukef, K., Souissi, H.R. (1982). Contribution à l'étude des plantes médicinales en médecine populaire en Tunisie. *Rev. Soc. Pham. Tunisie*. 2(3) :34-35.
29. Boulebda, N., Belkhiri, A., Belfadel, F., Bensegni, A., Bahri, L. (2009). Dermal wound healing effect of *Pistacia lentiscus* fruit's fatty oil. *Pharmacognosy research [Phgog Res.]*. 1 (2) : 66-71.
30. Boussarie D. (2003). Consultation des petits mammifères de compagnie. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 218 p.
31. Boykin, J.V. JR. (1996). Hyperbaric Oxygen therapy : A physiological approach to selected problem wound healing, *Wounds*, vol. 8 (16) : 183-198.
32. Branswyck J. (2009). Outil d'aide à la prescription des pansements modernes. 72P. Disponible sur :  
[http://www.urml-reunion.net/fmc/Pansements\\_modernes\\_branswyck.pdf](http://www.urml-reunion.net/fmc/Pansements_modernes_branswyck.pdf) [Consulté le 10/08/2010].
33. Burkitt, H.G., Young, B., Heath, J.W. (1993). La peau. *Histologie fonctionnelle weather*, ed Arnette- 3<sup>e</sup> ed, Pp 153-169.
34. Catherine Bruant-Rodier (2004). Cicatrisation et traitement des pertes de substances cutanées étendues. Service de Chirurgie Plastique, Esthétique et Reconstructrice C.H.U. de Strasbourg. U. L.P.- Faculté de Médecine Strasbourg - DCEM1 2004/2005 - Module 12B - Appareil Loco-Moteur. 14 p.
35. Chamseddine Ahmed (2003). La curation par la graine noire d'après la sunna prophétique et la médecine antique et moderne. 1<sup>ère</sup> Edition, *Dar Al-Kotob Al-ilmiyah*, Beyrouth-Liban, 237 p.
36. Chandelier C. (2005). Augmentation des transaminases. Disponible sur :  
<http://formathon.fr/fr/spip.php?article36>. Date de mise en ligne : vendredi 1<sup>er</sup> Avril 2005 [Consulté le 12/09/2010].
37. Chang, C.Y, Schiano, T.D. (2007). Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 25:1135- 1151.

38. Charef, M., Yousfi, M., Saidi, M. and Stoccker, P. (2008). Determination of the fatty acid composition of Acorn (*Quercus*), *Pistacia lentiscus* seeds growing in Algeria. *J Am Oil Chem Soc.* 85 :921-924.
39. Calvin, M. (1998). Cutaneous wound repair. *Wounds, vol. 10 (1) : 12-32.*
40. Carvounis, CP., Nisar, S., Guro-Razuman, S. (2002). Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62 : 2223 - 2229.
41. Castola Vincent, Bighelli Ange et Casanova Josef (2000). Intraspecific chemical variability of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Corsica. *Biochemical Systematics and Ecology* 28 : 79-88.
42. Charlotte F. (2007). Histopathologie et mécanismes de la cicatrisation. Disponible sur : <http://www.anmsr.asso.fr/anmsr00/36Cica/cicachar.html> [Consulté le 31/03/2009].
43. Chitra P., G. B. Sajitlal, G. Chandrakasan (1998). Influence of *Aloe vera* on collagen turnover in healing of dermal wounds in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 36(9): 896-901.
44. Chitra P., G. B. Sajitlal, G. Chandrakasan (1998). Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 59(3): 195-201.
45. Chitra P., G. B. Sajitlal, G. Chandrakasan (1998). Influence of *Aloe vera* on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. *J. Ethnopharmacol.* 59(3): 179-86.
46. Choi S. (2002). Epidermis proliferative effect of the *Panax ginseng* ginsenoside Rb2. *Arch Pharm Res.* 25(1): 71-76.
47. Choudhary, N., Sharma, M., Verma, P., Joshi, S.C. (2003). Hepato and nephrotoxicity in rat exposed to endosulfan. *J. Environ. Biol.* 24 :305–308.
48. Coldren C.D., P. Hashim, J. M. Ali, J.M. Oh. A.J. Sinskey, C. Rha (2003). Gene expression changes in the human fibroblasts induced by *Centella asiatica* triterpenoids. *Planta Med.* 69(8): 725-32.
49. Combaret Sandrine (2004). Les urgences chez le lapin et les rongeurs de compagnie. Thèse pour le doctorat vétérinaire présentée et soutenue publiquement devant la faculté de médecine de Créteil, école nationale vétérinaire d'Alfort, 179 p.
50. Correges, J-P., Becha, J., Abood, E., André, L., Lamarka, R. (1998). Renal artery stenosis and chronic renal failure in NIDDM. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 91, 1077-1088.

51. CPMP/SWP/2145/00 (2001). Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. EMEA 2001. pp 1-6.
52. Davis, M.E., Berdt, W.D. (1994). Renal methods for toxicology. In Hayes, A.W. (eds) *Principles and methods of toxicology, 3th Ed. New York Raven, pp. 871-894.*
53. Davis R.H., J.J. DiDonato, R.W. Johnson, C.B. Stewart (1994). *Aloe vera*, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and antiinflammation. *J. Am. Padiatr. Med. Assoc.* 84(12): 614-21.
54. Davis R.H., W.L. Parker, R.T. Samson, D.P. Murdoch (1991). Isolation of a stimulatory system in an *Aloe* extract. *J. Am. Padiatr. Med. Assoc.* 81(9): 473-78.
55. Davis R.H., J.J. Donata, G.M. Hartman, R.C. Hass (1994). Antiinflammatory and wound healing activity of a growth substance in *Aloe vera*. *J. Am Padiatr. Med. Assoc.* 84(2): 77-81.
56. Davis R.H., M.G. Leitner, J. M. Russo, M. E. Byrne (1989). Wound healing. Oral and topical activity of *Aloe vera*. *J. Am. Padiatr. Med. Assoc.* 79(11): 559-62.
57. Dedoussis, G.V.Z., Kaliora, A.C., Psarras, S., Chiou, A., Mylona, A., Papadopoulos, N.G. and Andrikopoulos, NK. (2004). Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and down regulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis.* 174 : 293-303.
58. Delille Lucienne (2007). Les plantes médicinales d'Algérie. *Edition Berti Alger, pp 147-148.*
59. Dereure, O. (2001). Dynamique de la cicatrisation normale. In : *Plaies et cicatrisation au quotidien. Sauramps médical, Montpellier, p 15-21.*
60. Diwan P.V., L.D. Tillo, D.R. Kulkarni (1983). Steroid depressed wound healing and *Tridax procumbens*. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 27(1): 32-36.
61. Djenane, F. (2010). Les brûlures. Formation médicale continue. Service des Brûlés, C.H.U. Benbadis, Constantine. 8 p. Disponible sur : <http://www.sante.dz/qualite-lab/SITE/Lab.Actual/FRO4.PDF> [Cosulté le 14/09/2010].
62. Djerrou, Z., Maamari, Z., Hamdi-Pacha, Y., Serakta, M., Riachi, F., Djaalab, H., Boukeloua, A. (2010). Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimental burn wound's healing in rabbits. *Afr. J. Trad. CAM.* 7(3) : 258-263.
63. Dogan, Yunus, Baslar, Suleyman, Aydin, halil, Mert, Hasan Huseyin (2003). A study of the soil-plant interactions of *Pistacia lentiscus* L. distributed in the western Anatolian part of Turkey. *Acta Bot. Croat.* 62 (2) : 73-88.

64. Draize, J., Woodard, G. and Calevery, H. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *Journal of pharmacology and Experimental therapeutics*, 82 : 377-390.
65. Dursun N., N. Liman, I. Ozyazgan, I. Gunes, R. Saraymen (2003). Role of Thymus oil in burn wound healing. *J. Burn Care Rehabil.* 24(6): 395-399.
66. Durua M.E., A. Cakirb, S. Kordalic, H. Zenginc, M. Harmandara, S. Izumid, T. Hiratad. (2003). Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia* 74 : 170–176.
67. Duru, M.E., Cakir, A., Kordali, S., Zengin, H., Harmandar, M., Izumi, S. and Hirata, T. (2003). Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia.* 74 : 170-176.
68. Dweck, A.C. (2007). Herbal medicine for the skin. Their chemistry and effects on skin and mucous membranes. *Personal Care Magazine* 3(2) : 19-21.
69. Ernest D. Olfert, Brenda M Cross et A. Ann McWilliam (1993). Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. Volume 1. Conseil canadien de protection des animaux, 311Pp.
70. Finco, D.R. (1997). Kidney function. In: Kanetto, J.J. Harvey, J.W., Bruce. M.L., editors. *Clinical Biochemistry of domestic animal.* 5th ed. San Diego, CA: Academic Press. P 462 - 478.
71. Floranceau P. (2002). L'œil et les pathologies oculaires chez le lapin domestique. Thèse n° 4073 pour obtenir le grade de doctorat vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2002, 121 P.
72. Fujita N., I. Sakaguchi, H. Kobayashi, N. Ikeda, Y. Kato, M. Minamino, M. Ishii (2003). An extract of the root of *Lithospermum erythrorhison* accelerates wound healing in diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 26(3): 329-335.
73. Fulton J.E. (1990). The stimulation of post dermabrasion wound healing with stabilized Aloe vera gel-polyethylene oxide dressing. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 16(5): 460-467.
74. Furzana S., S. Reberan, A. Mahammad, A. Syediqbal, Z. Navaid (2006). Healing potential of Cream containing extract of *Sphaeranthus indicus* on dermal wound in guinea pigs. *J. Ethnopharmacol* 107 (2): 161-163.
75. Ganachari M.S., S. Kumar, and A. Patel. (2005). Wound healing activity of *Saussurea lappa* roots. *Indian Drugs.* 42(5): 295-298.

76. Gandillet Arnaud (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I, 150 Pp.
77. Gebhardt R. (1992). Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol. Ther.* 53:275-354.
78. Ghosh T., G. K. Das, A. Bose, B. R. Panda. (2004). Wound healing properties of *Argemone mexicana*. *Ind J. Nat. Prod.* 20(4): 3-6.
79. Gisley C. L., C.C.S. Andreia, V.N. Celso, P.D. Benedito, H. Luzmerina, P.D. Joao Carlos. (2005). Influence of extracts of *Stryphnodendron polyphyllum* Mart., and *Styphnodendron obovatum* Benth., on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. *J. Ethnopharmacol.* 99: 265-272.
80. Glowania H.J., C. Raulin, M. Swoboda (1982). Effect of Chamomile on wound healing-a clinical double-blind study. *Ind. J. Med. Res.* 75: 460-64.
81. Golden, K.D., Kean, E.A. (1984). The biogenesis of dicarboxylic acids in rats given hypoglycerin. *Biochem. Biophys. Acta.* 794, 83-88.
82. Gomez-Beloz A., J.C. Rucunski, M.J. Balick, C. Tipton (2003). Double incision wound healing bioassay using *Hamelia patens* from El Salvador. *J. Ethnopharmacol.* 88(2-3): 169-173.
83. Gore M.A., D. Akolekar (2003). Evaluation of Banana leaf dressing for partial thickness burn wounds. *Burns.* 29(5): 487-492.
84. Govindarajan R., M. Vijayakumar, C. Venkateshwararao, A. Shirwaikar, S. Mehrotra and P. Pushpangadan. (2004). Healing potential of *Anogeissus latifolia* for dermal wounds in rats. *Acta. Pharm.* 54(4): 331-338.
85. GPAC (2004). Guidelines and Protocols Advisory Committee. Liver Chemistry Abnormalities in Adults – Evaluation and Interpretation. 7P.
86. Grant Wyllie S., Joseph j. Brophy, Vassilios Sarafis Michael Hobbs (2006). Volatile Components of the Fruit of *Pistacia lentiscus*. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119368389/PDFSTART> [Page consultée le 09/05/2009].
87. Gretenera S. B., D. von Siebenthal, T. Huberc, P. Rüede (2001). Le traitement local des plaies chroniques: Aide au choix des pansements modernes. *Forum Med Suisse No 10, 7 mars 2001, 237-242.*

88. Guilbaud, J.L., Carsin, H., LeGulluche, Y. (1993). Brûlures. Editions techniques. *Encyc. Med. Chi. Thérapeutique, Paris. 25-712-A. pp 1-12.*
89. Gupta A., R. Kumar, K. Pal, P.K. Banerjee, R.C. Sawhney. (2005). A preclinical study of the effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf extract on cutaneous wound healing in albino rats. *Int. J. Low. Extrem. Wounds. 4(2): 88-92.*
90. Habbu, P.V., Joshi, H. and Patil, B.S. (2007). Potential wound healers from plant origin. *Pharmacognosy Reviews 1(2): 271-281.*
91. Hamdi Pacha, Y., Belkhiri, A., Benazzouz, M., Benhamza, L. and Bensegueni L. (2002). Evaluation de l'activité cicatrisante suite à des brûlures expérimentales de quelques plantes algériennes. *Revue Méd. Pharm. Afri. 16: 1-7.*
92. Hanley, K.S., Schmidt, E., Schmidt, F.M. (1986). Enzymes in serum, their volume in diagnosis, *Charles Thomas, Springfield Illinois. pp 70-81.*
93. Harkness, J.E. and Wagner, J.E. (1983). *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents (2nd Ed.)*. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
94. Hassan Amhamdi, Fatima Aouinti1, Jean Paul Wathelet et Ali Elbachiri. (2009). Chemical Composition of the Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Eastern Morocco. *Rec. Nat. Prod. 3(2) : 90- 95.*
95. Hassane Coulibaly. (2007). Aspects épidémio-cliniques, et prise en charge dermatologique des chéloïdes dans le service de dermato-vénérologie du CNAM. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur d'état en Médecine, Faculté de Médecine, de Pharmacie Et d'Odontostomatologie 2006-2007, 90p.
96. Hatz, RA, Niedner, N., Vanscheidt, W., Westerhof, W. (1994). Wound healing and wound management- a guide for private practice. *Springer Verlag, Berlin, 113p.*
97. Hecketsweiler B. & Hecketsweiler P. (2004). Voyage en biochimie: Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique. Elsevier, Gap, France.
98. Hegde P.S., B. Anitha, T.S. Chandra. (2005). In vivo effect of whole grain flour of finger millet (*Eleusine coracana*) and kodo millet (*Paspalum scrobiculatum*) on rat dermal wound healing. *Ind. J. Exp. Biol. 43(3): 254-258.*
99. Heggors J.P., H. Elzaim, R. Garfield, R. Goodheart, D. Listengarten, J. Zhao, L.G. Philips (1997). Effect of Aloe vera, nitroglycerine, and L-NAME on wound healing in the rat excisional model. *J. Altern. Complement. Med. 3(2): 149-53.*
100. Heggors J. P., A. Kucukcelebi, D. Listengarten, J. Stabanau, F. Ko, L.D. Broemeling, M.C. Robson, W.D. Winters (1996). Beneficial effect of aloe on wound healing in an excision wound model. *J. Altern. Complement. Med. 2(2): 271-77.*

101. Hemalatha S., N. Subramanian, V. Ravichandran and K. Chinnaswamy. (2001). Wound healing activity of *Indigofera enneaphylla*. *Ind. J. Pharm. Sci.* 331-333.
102. Hmimsa Y. (2004). L'agrobiodiversité dans les agrosystèmes traditionnels de montagnes : Cas du Rif marocain. Mémoire de 3<sup>ème</sup> cycle. Université AbdelMalek Essâdi, Faculté des sciences, Tétouan, Maroc, 100 pp.
103. Hong S.S., J.H. Kim H.Li, C.K. Shim (2005). Advanced formulation and pharmacological activity of hydrogel of the titrated extract of *Centella asiatica*. *Arch. Pharm. Res.* 28(4): 502-08.
104. Hukkeri V.I., R.V. Karadi, K.S. Akki, R.V. Savadi, B. Jaiprakash, I. J. Kuppast, M.B. Patil. (2002). Wound healing property of Eucalyptus globules L. leaf extract. *Indian Drugs.* 39(9): 481-483.
105. Inngjerdigen K.T., A. Coulibaly, D. Diallo, T.E. Michaelsen, B. S. Paulsen. (2006). A complement fixing polysaccharide from *Biophytum petersianum Klotzsch*, a medicinal plant from Mali, West Africa. *Biomacromolecules.* 7(1): 48-53.
106. Iserin P. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales, identification, préparation, soin. 2<sup>ème</sup> édition, Ed. La rousse/VUEF, pp 291-296.
107. Jagetia G.C., G.K. Rajanikant (2004). Role of curcumin, a naturally occurring phenolic compound of turmeric in accelerating the repair of excision wound, in mice whole body exposed to various doses of gamma radiation. *J. Surg. Res.* 120(1): 127-138.
108. Janakat Sana, Al-Merie Hela (2002). Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology.* 83, 135-138.
109. Janbaz, K.H. and Gilani, A.H. (1995). Evaluation of the protective potential of *Artemisia maritima* extraction acetaminophen- and CCL4-induced liver damage. *Journal of Ethnopharmacology.* 47, 43-47.
110. Jean Lacroix Essayiste (2001). Apprivoiser l'insuffisance rénale. Fujisawa Canada, Inc. 625 Cochran Drive suite 800 Marlcham, Ontario, 98 p.
111. J.O (1984). Journal officiel de la république française du 24/10/1984.
112. Joshi S.D., M.B. Aravind, K. Ashok, V.P. Veerapur, C.S. Shastry. (2003). Wound healing activity of *Dodonaea viscosa* leaves. *Indian Drugs.* 40(9): 549-555.
113. Jungermann K., & Kietzmann T. (1996). Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu. Rev. Nutr.* 16:179-203.

114. Kamath J.V., A.C. Rana, A.R. Chowdhury (2003). Prohealing effect of *Cinnamomum zeylanicum* bark. *Phytother. Res.* 17(8): 970-972.
115. Kanako J.J. (1989). Clinical chemistry of domestic animals. Academic press, 886-891.
116. Kanitakis, J. (1975). Structure histologique de la peau humaine. *Biologie de la peau humaine, éd Vigot frères, Paris : 1-19.*
117. Kaplan, M. (2007). Understanding Liver Function Tests. *OCW: Gastrointestinal Pathophysiology*. Pp 1- 19.
118. Kartik R., S.K. Ojha, C.V. Rao, S. Mehotra, P. Puspangadan (2003). Ethnopharmacological evaluation of *Argyreia speciosa* (Roxb) sweet for wound healing, and anti-inflammatory activity. *National seminar on New millennium strategies for Quality, safety and GMP's of herbal drugs/products, NBRI, Lucknow, Nov. 11-13, 142 p.*
119. Khanna S., M. Venojarvi, S. Roy, N. Sharma, P. Trikha, D. Bagechi, M. Bagchi, C.K. Sen (2002). Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins. *Free. Radic. Biol Med.* 15, 33(8): 1089-1096.
120. Khanna S., S. Roy, D. Bagchi, M. Bagchi, C.K. Sen (2001). Upregulation of Oxidant induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract. *Free. radic. Biol. Med.* 31(1): 38-42.
121. Klouček-popova E., A. Popova, N. Pavlova, S. Krusteva (1982). Influence of the physiological regeneration and epithelisation using fractions isolated from *Calendula officinalis*. *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.* 8(4): 63-67.
122. Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H. and Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species growth in Turkey. *Fitoterapia.* 74 : 164-167.
123. Kraft Guillaume (2009). Régulation nutritionnelle du métabolisme hépatique des acides aminés chez le ruminant en croissance, conséquences sur l'apport des nutriments azotés aux muscles. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech), 355p.
124. Kubena, L.F., Harvey, R.B., Huff, W.E., Elissalde, M.H., Yersin, A.G., Phillips, T.D., Rottinghaus, G.E. (1993). Efficacy of hydrated sodium calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and diacetoxyscirpenol. *J. Poult. Sci.* 72, 51-59.
125. Kusano A., Y. Seyama, M. Nagai, M. Shibano, G. Ksano (2001). Effects of fukinolic acid and cimicifugic acid from *Cimicifuga* species on collagenolytic activity. *Biol. Pharm. Bull.* 24(10): 1198-1201.

126. Kwon, YB., Kim, HW., Roh, DH., Yoon, SY., Baek, RM., Kim, JY., Kweon, H.Y., Lee, KG, Park, YH. and Lee, JH. (2006). Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat. *J. Vet. Sci.* 7(2), 105-109.
127. Lauk, L. Ragusa, S., Rapisarda, A., Franco, S., Nicolosi, V.M. (1996). In vitro antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* L. extracts: preliminary report. *J. Chemother.* 8 (3) : 207-209.
128. Lauth WW, Greenway CV (1976). Hepatic venous compliance and the role of liver as a blood reservoir. *Am J Physiol.* 231 : 292-295.
129. Lazareva E.B., T.G. Spiridonova, E.N. Chernega, L.G. Plesskaia, I.V. Grunenкова, S.V., Smirnov, D.D. Menshikov (2002). Topical pectins for the treatment of burn wounds. *Antibiot. Khimioter.* 47(9): 9-13.
130. Leite S.N., G. Palhano, S. Almedia, M.W. Biavatti (2002). Wound healing activity and systemic effects of *Vernonia scorpioides* extract in guinea pig. *Fitoterapia.* 73(6): 496-500.
131. Levey AS. (1990). Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 38:167-184.
132. Loden, M. and Andersson, AC. (1996). Effect of topically applied lipids on surfactant-irritated skin. *British Journal of Dermatology.* 134(2) : 215-220.
133. Mandawagde S.D., K.S. Patil. (2003). Wound healing potential of some active principles of *Lawsonia alba* Lam. Leaves. *Ind. J. Pharm. Sci.* 65(4): 390-394.
134. Mankani K.L., V. Krishna, B. K. Manjunath, S.M. Vidya, J. Singh, Y.N. Manohar, M.K. Kumar, N.S. Pavan (2005). Evaluation of Wound healing activity of *Pterocarpus marsupium stem bark*. *Indian Drugs.* 42 (7): 432-436.
135. Maquart F.X., F. Chastang, A. Simeon, P. Birembaut, P. Gillery, Y. Wegrowski (1999). Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat wounds. *Eur. J. Dermatol.* 9(4): 289-296.
136. Marguerite, A., Hawley, M.D. (1999). Normal and abnormal kidney function, 3P.
137. Martin, A. (1996). The use of antioxidants in healing. *Dermatol Surg.* 22: 156-160
138. Mathew A., A.D. Taranalli, S.S. Torgal. (2004). Evaluation of anti-inflammatory and wound healing activity of *Gentiana lutea* rhizome extracts in animals. *Pharma. Biol.* 42: 8-12.

139. Matthäus, B. and Özcan, M.M. (2006). Quantification of fatty acids, sterols, and tocopherols in Turpentine (*Pistacia terebinthus Chia*) growing in Turkey. *J. Agric. Food Chem.* 54 (20) : 7667-7671.
140. Maurin, Leslie. (2005). Le porc : modèle animal de cicatrisation cutanée. Thèse présentée à l'université Claude-Bernard-Lyon I (Médecine – Pharmacie) pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, 2005, 138p.
141. Meenakshi S., G. Raghavan, Virendranath., S. R. Ajaykumar, M. Shanta (2006). Antimicrobial, wound healing and antioxidant activity of *Plagiochasma appendiculatum*. *J. EthnoPharmacol.* 107(1): 67-72.
142. Mensah A.Y., J. Sampson, P.J. Houghton, P. J. Hylands, J. Westbrook, M. Dunn M.A., Hughes, G.W. Cherry. (2001). Effects of *Buddleja globosa* leaf and its constituents relevant to wound healing. *J. Ethnopharmacol.* 77: 219-226.
143. Mikhal'chik E.V., A.V. Ivanova, M.V. Anurov, S.M. Titkova, L.Y. Pen'kov, Z.F. Kharaeva, L.G. Korkina (2004). Wound healing effect of papaya-based preparation in experimental thermal trauma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 137(6): 560-562.
144. Mitra, V. , Metcalf J. (2009). Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine* 10 (7) : 334 – 335.
145. Moulin Yvette. (2001). Comprendre le processus de cicatrisation. *L'Infirmière du Québec, vol.9 n° 1*, Septembre-Octobre 2001, P 37-40.
146. Muguet Audey. (2002). Contribution à l'étude de la cicatrisation cutanée – développement d'un modèle expérimental de cicatrisation retardée par ischémie chez le lapin. Thèse présentée à l'université de Claude-Bernard- Lyon I (Médecine – Pharmacie) pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire, 2002, 101p.
147. Mukherjee P.K., R. Verpoorte, B. Suresh (2000). Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (family: *hypericaceae*) leaf extract on different wound model in rats. *J. Ethnopharmacol.* 70(3): 315-321.
148. Mukherjee P.K., B. Suresh (2000). The evaluation of wound healing of *Hypericum hookerianum* leaf and stem extracts. *J. Altern. Complement. Med.* 6(1): 61-69.
149. Mulle M.J., M.A. Hollyoak, Z. Moaveni, T. L. Brown, D.N. Herndon, J. P. Heggors (2003). Retardation of wound healing by silver sulfadiazine is reversed by *Aloe vera* and nystatin. *Burns.* 29(8) : 834-836.
150. Murthy K.N., V.K. Reddy, J.M. Veigas, U.D. Murthy (2004). Study on wound healing activity of *Punica gratum* peel. *J. Med. Food.* 7(2): 256-259.

151. Nagappa A.N., B. Cheriyan (2001). Wound healing activity of the aqueous extract of *Thespesia populnea* fruit. *Fitoterapia*. 72(5): 503-506.
152. Nayak B.S., B. Vinutha, B. Geeta, B. Sudha. (2005). Experimental evaluation of *Pentas lanceolata* flowers for wound healing activity in rats. *Fitoterapia*. 76(7-8): 671-675.
153. Nguyen D.D., N.H. Nguyen, T.T. Nguyen, T.S. Phan, V.D. Nguyen, M. Grabe, R. Johansson, G. Lindgren, N.E. Stjernstrom, T.A. Soderberg (1996). The use of water extract from the bark of *Choerospondias axillaries* in the treatment of second degree burns. *Scand J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg*. 30(2): 139-144.
154. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R (2004). "High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking". *Alcohol Alcohol*. 39 (4): 336–339.
155. Nyblom H, Björnsson E, Simrén M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R (2006). "The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC". *Liver Int*. 26 (7): 840–845.
156. OECD (1981). Organization for Economic Cooperation and Development. Guideline for testing of chemicals TG n° 410 – "Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study". Adopted on May 12, 1981, 8 p.
157. OECD (2002). Organization for Economic Cooperation and Development. Guideline for testing of chemicals TG n° 404 – "Acute dermal irritation/ Corrosion. Adopted on Avril 24, 2002, Paris, 12p.
158. OECD (2002). Organization for Economic Cooperation and Development. Guideline for testing of chemicals TG n° 405 – " Effet irritant / corrosif aigu sur les yeux". Adopté le 24 Avril, 2002, Paris.
159. Ogurtan Z., F. Hatipoglu, C. Ceylan (2002). The effect of *Alkana tinctoria* Tausch of burn wound healing in rabbits. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr*. 109(11): 481-485.
160. Oladejo O.W., I.O. Imosemi, F.C. Osuagw, O.O. Oyedele, O.O. Oluwadara, O.E. Ekpo, A. Aiku, O. Adewoyin, E.E. Akang (2003). A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*. *Afr. J. Med. Med Sci*. 32(2): 193-196.
161. Orhue, N.E.J., Nwanze, E.A.C., Okafor, A. (2005). Serum total protein, albumin and globulin levels in *Trypanosoma brucei*-infected rabbits: Effect of orally administered *Scoparia dulcis*. *African Journal of Biotechnology*, 4 (10) : 1152-1155.

162. Oommen S. T., M. Rao, C. V. Raju (1999). Effect of oil of *Hydnocarpus* on wound healing. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 67(2): 154-158.
163. Osuagwa F.C., O.W. Oladejo, I.O. Imosemi, B.A. Adewoyin, A. Aiku, O.E, Ekpo, O.O. Oluwadara, P.C. Ozegbe, E.E. Akang. (2004). Wound healing activities of methanolic extracts of *Ocimum gratissimum* leaf in wistar rats- a preliminary study, *Afr. J. Med. Med. Sci.* 33(1): 23-26.
164. Paiva L.A, DeAlencar, K. M. Cunha, F.A. Santos, N.V. Gramosa, E.R. Silveria, V.S. Rao (2002). Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffi* in rats. *Phytother Res.* 16(8): 737-739.
165. Palmeri, B., Glauco, G. and Palmeri, G. (1995). Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids. *Int J Dermatol.* 34 : 506-509.
166. Papageorgiou V.P. (1978). Wound healing properties of naphthoquinone pigments from *Alkanna tinctoria*. *Experientia.* 34(11): 1499-1501.
167. Park E.H., M.J. Chun (2001). Wound healing activity of *Opuntia ficus-indica*. *Fitoterapia.* 72(2): 165-167.
168. Pallot, J.L. (2007). Physiologie rénale. Service de réanimation Polyvalente CHI Andre Gregoire (Montreuil), 28 P.
169. Pellecuer, J., Jacob, M., Simeon, D.M., Dusart, G., Attisto, M., Barthez, M., Gourgas, L., Pascal, B., Tomei, R. (1980). Essais d'utilisations d'huiles essentielles de plantes aromatiques Méditerranéennes en odontologie conservatrice. *Plant Médecin Phytothér.* 14, 83-98.
170. Perez G.R.M., S.R. Vargas, H.Y.D. Ortiz. (2005). Wound healing properties of *Hylocereus undatus* on diabetic rats. *Phytother Res.* 19(8): 665-668.
171. Perry RJ, Moore CA, Morgan BD. Plummer DL (1996). Determining the approximate area of a burn: an inconsistency investigated and re-evaluated. *BMJ.* May 25 1996;312(7042):1338.
172. Phan T.T., M.A. Hughes, G.W. Cherry (1998). Enhanced proliferation of fibroblasts and endothelial cells treated with an extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (Eupolin), an herbal remedy for treating wounds. *Plast. Reconstr. Surg.* 101(3): 756-765.
173. Phan T.T., M.A. Hughes, G.W. Cherry (2001). Effects of an aqueous extract from the leaves of *Chromolaena odorata* (Eupolin) on the proliferation of human keratinocytes and on their migration in an in vitro model of reepithelization. *Wound Repair Regen.* 9(4): 305-313.

174. Phan T.T., M.A. Hughes, G.W. Cherry, T.T. Le, H. M. Phan (1996). An aqueous extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (Eupolin) inhibits hydrated collagen lattice contraction by normal human dermal fibroblasts. *J. Altern. Complement Med.* **2(3)**: 335-343.
175. Phan T.T., L. Wang, P. See, R. J. Grayer, S.Y. Chan, S.T. Lee (2001). Phenolic compound of *Chromolaena odorata* protect cultured skin cells from oxidative damage, implication for cutaneous wound healing. *Biol Pharm Bull.* **24(12)**: 1373-1379.
176. Priya K.S., G. Armugam, B. Rathinam, A. Wells, M. Babu (2004). *Celosia argentea* Linn. Leaf extract improves wound healing in a rat burn wound model. *Wound Repair Regen.* **12(6)**: 618-625.
177. Poirier J., André J.M. et M. Catala (2003). Cours d'histologie, PCEM2. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 86 P. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf>. Mise à jour : 23 Juillet 2003 [Consulté le 13/08/2010].
178. Pu ZB., Wang CC., Liu HB., Zhou LG., Chao CR., Sang ZX., Dong, F. and Ge, JI. (1999). Experimental study on the effect of Moist Exposed Burn Therapy/Moist Exposed Burn Ointment on burn wound water evaporation. *The Chinese Journal of Burns Wounds and Surface Ulcers, February.* **11(1)**: 1-3.
179. Rabb, H. (1998). Evaluation of urinary markers in acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **7**: 681-686.
180. Raffoul Wassim, Mette M. Berger. (2006). Les brûlures: de l'ébouillantage à l'électrisation – définitions et traitement. *Forum Med Suisse* **2006;6**:243–250.
181. Rajesh R., C.D. Raghavendra Gowda, A. Nataraju, B.L. Dhananjaya, K. Kempraju B.S. Vishwnath. (2005). Procoagulant activity of *Calotropis gigantea*. *Toxicon.* **46(1)**: 84-92.
182. Rana, S.V., Rekha, S., Seema,V. (1996). Protective effects of few antioxidants on liver function in rats treated with cadmium and mercury. *Ind. J. Exp. Biol.* **34** : 177–179.
183. Rane M.M., S.A. Mengi. (2003). Comparative effect of oral administration and topical application of alcoholic extract of *Terminalia arjuna* bark on incision and excision wounds in rats. *Fitoterapia.* **74**: 553-558.

184. Rashed A. N., F.U. Afifi, A.M. Disi. (2003). Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *portulaca oleraceae* L. (growing in Jordan), in *Mus musculus* JV-1. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3): 131-136.
185. Rasik A.M., R, Raghubir, A. Gupta, A, Shukla, M.P. Dubey, S, Srivastav, H.K. Jain, D.K. Kulshrestha (1999). Healing potential of *Calotropis procera* on dermal wounds in guinea pigs. *J. Ethnopharmacol.* 68(1-3): 261-266.
186. Reddy J.S., P.R. Rao, M.S. Reddy (2002). Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zelanicum* and *Acalypha indica* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 79(2): 249-251.
187. Robert, L. Stout, Ph.D. (1999). The Significance of Liver Enzyme Elevations Paper I. Hepatitis C Prevalence in the Insurance Population. *Clinical Reference Laboratory*. Pp 1 – 4.
188. Rodriguez-Bigas M., N.I. Cruz, A. Suarez (1988). Comparative evaluation of Aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. *Plast. Reconstr. Surg.* 81(3): 386-389.
189. Roger Thierry (2003). Anatomie Comparée des Animaux de Laboratoire. [www.Anatomie comparée des Animaux d2 ire.htm](http://www.Anatomie.comparée.des.Animaux.d2.ire.htm) [Consulté le 15/08/2009].
190. Rose, B.D., Rennke, H.G. (1995). Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectriques. Edition Pradel, 376 P.
191. Russell, R.J. et Schilling, P.W. (1973). The Rabbit. *Aeromed. REUS.* 21, N° 6. *USAF School of Aerospace Medicine, Brooks Airforce Base, San Antonio, TX.*
192. Saha K., P.K. Mukherjee, J. Das, M. Pal, B.P. Saha (1997). Wound healing activity of *Leucas lavandulaefolia* Rees. *J. Ethnopharmacol.* 56(2): 139-144.
193. Sara Palacio, Rubén Milla, Gabriel Montserrat-Martí. (2005). A phenological hypothesis on the thermophilous distribution of *Pistacia lentiscus* L. *Flora*, 200 : 527–534.
194. Schmidt, E. (1978). Strategy and Evaluation of Enzymes in diseases of the liver and biliary system : A multifaceted approach, ed. L. M. Demens and M. Shaw, Urban and Schwarzenberg, Baltimore. Pp. 51 - 77.
195. S.F.F.P.C. (Société Française et Francophonie des Plaies et Cicatrisation) (2001). Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé. Conférence de consensus. Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé. Jeudi 15 et vendredi 16 novembre 2001. Hôpital Européen Georges-Pompidou – Paris. 19p.

196. Shanbhag T., S. Shenoy, M.C. Rao. (2005). Wound healing profile of *Tinospora cordifolia*. *Indian Drugs*. 42(2): 217-221.
197. Shanmugapriya K., A. Gnanamani, N. Radhakrishnan, M. Babu. (2002). Healing potential of *Datura alba* on burn wounds in albino rats. *J. Ethnopharmacol*. 83: 193-199.
198. Shetty, B.S., Udupa, S.L., and Udupa, A.L. (2008). Biochemical analysis of granulation tissue in steroid and *Centella asiatica* (Linn) treated rats. *Pharmacology online*. 2: 624-632.
199. Shirwaikar A., A.P. Somahekar, A.L. Udupa, S.L. Udupa, S. Somashekar (2003). Wound healing studies of *Aristolochia bracteolata* Lam, with supportive action of antioxidant enzymes. *Phytomedicine*. 10(6-7): 558-562.
200. Shirwaikar A., R. Shenoy, A.L. Udupa, S.L. Udupa, S. Shetty. (2003). Wound healing property of ethanolic extract of leaves of *Hyptis Suaveolens* with supportive role of antioxidant enzymes. *Ind. J. Expt. Biol*. 41: 238-241.
201. Shirwaikar A., S. Jahagirdar and A. L Udupa. (2003). Wound healing activity of *Desmodium triquetrum* leaves. *Ind. J. Pharm. Sci*. 65(5): 461-464.
202. Shivanand N., N. Poorna, S. Steve. B. Vidyasagar, A. Andrew (2006). Evaluation of wound healing activity of *Allamanda cathartica*. L. and *Laurus nobilis*. L. *BMC. Compl Altern. Medicine*. 6: 12-16.
203. Shukla A., A.M. Rasik, B.N. Dhawan (1999). Asiaticoside induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytother Res*. 13(1): 50-54.
204. Siger, A., Nogala-Kalucka, M. and Lampart-Szczapa, E. (2008). The content and antioxidant activity of phenolic compounds in cold-pressed plant oils. *Journal of Food Lipids*. 15 : 137-149.
205. Singer, A.J. et Clarck, R.A.F. (1999). Cutaneous wound healing, *The New England Journal of Medicine*, 341(10) : 738-746.
206. Somboonwong J., S. Thanamitramanee, A. Jariyapongsakul, S. Patumraj (2000). Therapeutic effects of *Aloe vera* on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *J. Med. Assoc. Thai*. 83(4): 417-425.
207. Speroni E., P. Govoni, S. Guizzardi, C. Renzulli, M.C. Guerra (2002). Antiinflammatory and cicatrizing activity of *Echinacae pallida* Nutt. Root extract. *J. Ethnopharmacol*. 79(2): 265-272.
208. Srivastava, P., Durgaprasad, S. (2008). Burn wound healing property of *Cocos nucifera* : An appraisal. *Indian J Pharmacol Aug*. 40 (4) :144-146.

209. Starley I.F., P. Mohammed, G. Schneider, S.W. Bickler (1999). The treatment of pediatric burns using topical papaya. *Burns*. 25(7): 636-639.
210. Stashak TS. (1984). Wound healing. In : *The practice of large animal surgery (Jennings PB ed)*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1 : 277-294.
211. Stein S, Walshaw S. (1996). Rabbits. In Laber-Laird K, Swindle MM, Flecknell P. *Handbook of Rodent and Rabbit Medicine*. Oxford, England : Elsevier Science Ltd, 183-217.
212. Stevens A et Mowe J. (2006). *Histologie humaine*, troisième édition, Elsevier.
213. Stevenson P.C., M.S. Simmonds, J. Sampson, P.J. Houghton, P. Grice (2002). Wound healing activity of irridoid glycosides from *Scrophularia nodosa*. *Phytother. Res.* 16(1): 33-35.
214. Suc, J.M., Legrain, M. (1995). *Néphrologie*. 3<sup>ème</sup> édition. Masson, coll Abrégés de médecine, Paris, 406 p.
215. Suguna L., P. Shivakumar, G. Chandrakasan (1996). Effects of *Centella asiatica* extract on dermal wound healing in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 34 : 1208-1211.
216. Suguna L., S. Singh, P. Sivkumar, P. Sampath, G. Chandrakasan (2002). Influence of *Terminalia chebula* on dermal wound healing in rats. *Phytother Res.* 16(3): 227- 231.
217. Sumitra M., P. Manikandan, L. Suguna. (2005). Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37(3): 566-573.
218. Sundberg, A., Appelkwist, E.L., Dallner, G., Nilsson, R. (1994). Glutathione transferase in the urine: sensitive methods for detection of kidney damage induced by nephrotoxic agents in humans. *Environ Health Perspect.* 102 : 293-296.
219. Sunilkumar, S. Parameshwaraiah, H.G. Shivakumar (1998). Evaluation of topical formulations of aqueous extract of *Centella asiatica* on open wounds in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 36(6): 569-572.
220. Suzuki T., H. Tada, E. Sato, Y. Sagae (1996). Application of sweet potato fibre to skin wound in rat. *Biol. Pharm. Bull.* 19(7): 977-983.
221. Tanaka, A., Nagate, T. and Matsuda, H. (2005). Acceleration of wound healing by gelatin film dressing with epidermal growth factor. *J. Vet. Med.Sci.* 67 (9) : 909-913.
222. Taranalli A.D., S.V. Tipare, Shivkumar, S.S. Torgal (2004). Wound healing activity of *Oxalis corniculata* whole plant extract in rats. *Ind. J. Ph. Sci.* 444-446.

223. Teeter Tim et Franciscus Alan (2004). Les examens du laboratoire. *HCSP Version 1.0, Avril 2004 3p.*
224. Tenni R., G. Zanaboni De, M. P. Agostini, A. Rossi, C. Bendotti, G. Cetta (1988). Effect of triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *Ital. J. Biochem.* 37(2): 69-77.
225. Thang P.T., S. Prick, L.S. Teik, C.S. Yung (2001). Antioxidant effects of the extracts of the leaves of *Chromolaena odorata* on dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes against hydrogen peroxide and hypoxanthine-xanthine oxidase induced damage. *Burns.* 27(4): 319-327.
226. Toporcer, T., Grendel, T., Vidinský, B., Gal, P., Sabo, J. and Hudák, R. (2006). Mechanical properties of skin wounds after *Atropa belladonna* application in rats. *Journal of metals, materials.* 16(1) : 25-29.
227. Tortora GJ. and Grabowski SR. (1993) Principles of Anatomy and Physiology. HarperCollins College Publishers. <http://www.clinimed.co.uk/wound-care/education/wound-essentials/structure-and-function-of-the-skin.aspx> [Consulté le 12/09/2010].
228. Tounes, M., Abdennour, C. and Houaine, N. (2008). Influence of *Pistacia lentiscus* oil on serum biochemical parameters of domestic rabbits *Oryctolagus cuniculus* in mercury induced toxicity. *European Journal of Scientific Research*, 24 (4) :591-600.
229. Traynor J., Mactier R., Geddes C. (2006). How to measure renal function in clinical practice. *J Fox BMJ.* 333:733-737.
230. Tsinalis Dimitrios et Binet Isabelle (2006). Appréciation de la fonction rénale: Créatininémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum Med Suisse* 6:414-419.
231. Ucciani Eugène. (1995). Nouveau dictionnaire des huiles végétales, composition en acides gras. Technique et documentation-Lavoisier, Paris, pp 441-443.
232. Udupa S.L., A. L. Udupa, D.R. Kulkarni (1991). Influence of *Tridax procumbens* on lysyl oxidase activity and wound healing. *Planta Med.* 57(4): 325-327.
233. Udupa S.L., S. Shetty, A.L. Udupa, S.N. Somayaji. (2006). Effect of *Ocimum sanctum* Linn. on normal and dexamethasone suppressed wound healing. *Ind. J. Exp. Biol.* 44(1): 49-54.

234. Umachigi, S.P., Jayaveera, K.N., Ashok Kumar, C.K. and Kumar, G.S. (2007). Antimicrobial, wound healing and antioxidant potential of *Couroupita guianensis* in rats. *Pharmacologyonline*. **3**: 269-281.
235. Vandebussche, F. (1983). Histoire naturelle de la cicatrisation retardée. *NPN Médecine*, **3** : 357-362.
236. Varedi, M. and Englander, E.W. (2006). TGF- $\beta$ 1 Latency Associated peptide promotes remodeling of healing cutaneous wound in the rat. *IJMS*, **31(2)**: 65-69.
237. Venkateswaran, S., Pari, L., Viswanathan, P., Menon, V. (1995). Protective effect of livex, an herbal formulation against erythromycin estolate induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **57** : 161-167.
238. Verola Olivier (2006). Aspects anatomo-pathologiques de la cicatrisation. Disponible sur : [www.cicatrisation.info](http://www.cicatrisation.info). [Consulté le 03/02/2009].
239. Vidrich, V., Fusi, P., Graziano, A., Silvestrini, E., Michelozzi, M. and Marco, F. (2004). Chemical composition of the essential oil of *Pistacia Lentiscus L.* *J. Essent. Oil Res.* **16**: 223-226.
240. Vigué M. (2004). Atlas d'anatomie humaine. Deslris, 99 p.
241. Villegas L.F., A. Marcalo, J. Martin, I. D. Fernandez, H. Maldonado, A.J. Vaisberg, G.B. Hammond (2001). (+)-epi-Alpha-bisabolol is the wound healing principle of *Piperomia galiodes*: investigation of the *in vivo* wound-healing activity of related terpenoides. *J. Nat. Prod.* **64(10)**: 1357-1359.
242. Visuthikosol V., B. Chowchuen, Y. Sukwanarat, S. Sriurairatana, V. Boonpucknavig (1995). Effect of *Aloe vera* gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. *J. Med. Assoc. Thai.* **78(8)**: 403-409.
243. Waterman, E. and Lockwood, B. (2007). Active components and clinical applications of olive oil. *Alternative Medicine Review* **12(4)**: 331-342.
244. Wei Zhang, Xiniu Wang, Antoine Shu (2006). Application des Fibres Alginate. Cours de Nontissés AU 2006/2007, 14p. Disponible sur : <http://perso.ensait.fr/vromanp/documents/exposes-nt/2006-2007/nt-2007-nontissés%20alginate-wang-zhang-shu.pdf>. [Consulté le 13/08/2010].
245. Weisinger, R.A. (2000). Laboratory tests in liver disease and approach to the patient with abnormal test. In: L. Goldman, J.C. Bennett (Eds.), Cecil Textbook of Medicine, 21<sup>st</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 775 –777.

246. Wilk Astrid (2004). Le traitement des brûlures. U. L.P.- Faculté de Médecine Strasbourg - DCEM1 2004/ 2005 - Module 12B - Appareil Loco-Moteur. Disponible sur : [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pdf-locomoteur/04\\_traitement\\_des\\_brulures.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pdf-locomoteur/04_traitement_des_brulures.pdf) [Consulté le 13/08/2010].
247. Wu, Huifeng, Zhang, Xiaoyu, Li, Xiaojing, Wu, Yijie, Pei, Fengkui (2005). Acute biochemical effects of La (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> on liver and kidney tissues by magic-angle spinningH nuclear magnetic resonance spectroscopy and pattern recognition. *Analytical Biochemistry*. 399 : 242-248.
248. Xu, RX. and Xiao M. (2003). The mechanism of Burn Regenerative Therapy and wound healing. *The Chinese Journal of Burns Wounds and Surface Ulcers*, (4): 262-271.
249. Zhiri Abdesselam (2006). Aromathérapie, un peu d'histoire. *Nutra News*, Octobre, Pp 2-15. Disponible sur : [www.nutranews.org](http://www.nutranews.org). [Consulté le 10/07/2010].

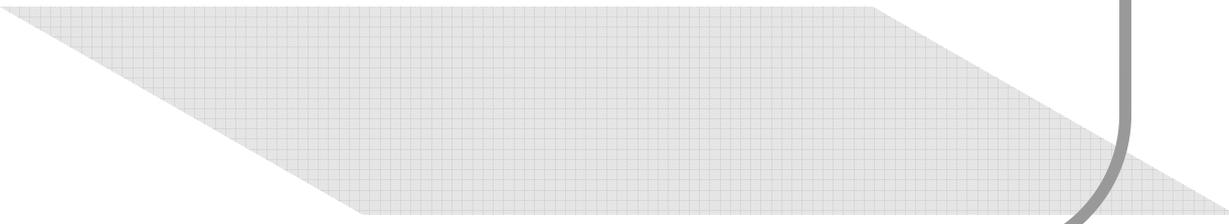
### **Sites Web consultés**

250. <http://www.clinimed.co.uk/wound-care/education/wound-essentials/structure-and-function-of-the-skin.aspx>. [Consulté le 12/09/2010].
251. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Immunit.C3.A9>. [Consulté le 12/09/2010]
252. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#R.C3.A9servoir\\_sanguin\\_et\\_lymphatique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#R.C3.A9servoir_sanguin_et_lymphatique) [Consulté le 12/09/2010]
253. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Synth.C3.A8se\\_de\\_la\\_vitamine\\_D](http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau#Synth.C3.A8se_de_la_vitamine_D) [Consulté le 12/09/2010].
254. <http://www.muq/Muqueuse%20-%20Wikip%E9dia.htm#>. [Consulté le 13/08/2010].
255. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/muqueuse-3107.html>. [Consulté le 13/08/2010].
256. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements\\_et\\_r.C3.B4le](http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Emplacements_et_r.C3.B4le). [Consulté le 13/08/2010].
257. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/muqueuse-3107/physiologie.html>. [Consulté le 13/08/2010].
258. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Muqueuse#Histologie> [Consulté le 13/08/2010].

259. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La\\_r.C3.A8gle\\_des\\_neuf\\_de\\_Wallace](http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#La_r.C3.A8gle_des_neuf_de_Wallace)  
[Consulté le 14/09/2010].
260. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brulure-7038/classification.html>  
[Consulté le 15/09/2010].
261. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#Traitement\\_des\\_br.C3.BBlures](http://fr.wikipedia.org/wiki/Brûlure#Traitement_des_br.C3.BBlures). [Consulté le 14/09/2010].
262. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/cicatrisation-1087.html> [Consulté le 12/09/2010].
263. <http://www.Cicatrisation Normale.htm> [Consulté le 16/07/2008].
264. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Synthèse\\_de\\_Woehler](http://fr.wikipedia.org/wiki/Synthèse_de_Woehler) [Consulté le 20/09/2010].
265. [http://www.HISTOLOGIE\\_DE\\_LA\\_PEAU.htm](http://www.HISTOLOGIE_DE_LA_PEAU.htm) [Consulté le 12/09/2010].
266. [http://www.socnephrologie.org/PDF/epro/reference/marhea/infos/fiche\\_info\\_rein\\_normal.pdf](http://www.socnephrologie.org/PDF/epro/reference/marhea/infos/fiche_info_rein_normal.pdf) [Consulté le 11/10/2010].
267. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brulure-7038/classification.html>  
[Consulté le 15/09/2010].
268. <http://www.urgence-pratique.com/2articles/medic/art-medical-12.htm> [Consulté le 12/05/2010].
269. <http://dictionnaire.sensagent.com/1753/fr-fr/> [Consulté le 15/09/2010].



# Résumés



## Abstract

*Pistacia lentiscus L.* is an evergreen shrub of 1 to 3 m high belonging to the family of *Anacardiaceae*. It is a traditional remedy which has been used by many ancient civilizations like Greeks and Egyptians. All parts of these plants have medicinal properties. However, the medicinal properties of vegetable oil extracted from fruits are particularly well known in North Africa, especially in the eastern region of Algeria to Tunisia. The inhabitants of these regions have used this oil for sore throat remedy, for treating skin burns and respiratory allergies.

The present work is a scientific contribution to study some pharmacological and toxicological effects of this oil which kept our attention by its reputation in traditional medicine. The test of the Eye irritation / corrosion, showed that this oil is only slightly irritating to rabbit eye. Similarly, the test of acute toxicity: Dermal irritation/corrosion allowed us to classify PLFO as slightly irritating to the skin, either intact or abraded. Repeated dermal toxicity test showed that this oil produced no edema, but a slight erythema was observed after the second week of application. This phenomenon is growing and regressing alternately until the end of the experiment, the latter does not exceed the rating of 2. One third of rabbits presented a phenomenon of local sensitization with skin thickening, which could reach 100% of the skin of the untreated regions. This phenomenon had been perfectly reversible and the skin has found its normal texture in a few days. As for the rectal route, the present oil was well tolerated. No anatomical or functional disturbance was observed in pathological examinations and histology. The biochemical parameters showed a significant decrease in AST and ALT enzymes finding a positive impact of this oil on liver function. A significant increase in blood glucose, but still within the range of physiological norms, was recorded in suggesting a possible anti glycogenesis effect. PLFO has also shown promising healing properties, this latter by reducing the inflammatory phase, stimulation of wound contraction and reducing the epithelization period.

The study concludes that *Pistacia lentiscus* fatty oil is effective for healing burns. It is tolerable in the short term, but may cause skin sensitization after prolonged use.

### Keywords:

- *Pistacia lentiscus L.*, vegetable oil, dermal burns, wound healing, irritation, toxicity, hepato-renal function.

## الملخص:

نبات الضرو (*Pistacia lentiscus*) هو شجيرة دائمة الخضرة يمتد طولها من 1 إلى 3 أمتار و تنتمي إلى عائلة *Anacardiaceae*. و هو علاج طبيعي تقليدي استخدمته كثير من الحضارات القديمة مثل المصريين والإغريق. و تعتبر جميع أجزاء هذه النباتات ذات خصائص طبية. إن الخصائص الطبية للزيوت النباتية المستخرجة من ثمار هذا النبات معروفة في شمال أفريقيا ، وخاصة في المنطقة الشرقية من الجزائر إلى تونس. وقد استخدم سكان هذه المناطق هذا الزيت لعلاج التهاب الحلق و لعلاج حروق الجلد والحساسية في الجهاز التنفسي.

تمثل هذه الأطروحة مساهمة علمية لدراسة بعض التأثيرات الدوائية والسمية لهذا الزيت و الذي أثار اهتمامنا لما له من سمعة في مجال الطب التقليدي. و قد أظهرت نتائج البحث أن هذا الزيت لا يثير إلا احتقاناً أو هيجاناً خفيفاً لملتحمة العين و كذلك الجلد عند استخدام جرعة واحدة. وأكد الاختبار الجلدي عن طريق الجرعات المتكررة لمدة 28 يوماً (تجربة الحد الأدنى 1مل/كغ للجرعة الواحدة) أن هذا الزيت مهيج للجلد و يثير احمراره بعض الشيء، كما تسبب في حساسية جلدية موضعية عند بعض الأرانب. و عند إعطاء هذا الزيت للأرانب عن طريق الحقن الشرجي و ذلك بجرعة 1مل/كغ يومياً لمدة ستة أسابيع، لم ينتج أية علامة على السمية ، وأظهرت النتائج البيوكيميائية أن هذا الزيت يحفظ الأنزيمات ALT و AST في مستويات منخفضة مما يوحي بأن زيت الضرو بإمكانه حماية الكبد. كما تسبب من جهة أخرى في رفع مستوى الجلوكوز في الدم دون أن يتعدى الحدود الفسيولوجية المعروفة. و يحتمل بذلك أن يكون لهذا الزيت تأثيراً في تثبيط عملية تركيب الجلوكوز في الكبد. كما أظهرت النتائج أن هذا الزيت له تأثير فعلي في التئام الجروح التجريبية لدى الأرانب ، و هذا عن طريق تقليص مرحلة الالتهاب، تحفيز انكماش الجرح وكذلك تقليص فترة الشفاء. و بهذا تخلص الدراسة إلى أن زيت الضرو مفيد لالتئام الجروح، و هو لا يثير أعراضاً جانبية إذا استعمل لفترة قصيرة و لكنه مع ذلك يثير حالات من الحساسية الجلدية عند استعماله لفترة طويلة.

## كلمات مفتاحية :

*Pistacia lentiscus* ، زيت نباتي ، حروق الجلد ، التئام الجرح ، التهيج ، السمية ، الوظيفة الكبدية، الوظيفة الكلوية.

# **Etude des effets pharmaco toxicologiques de plantes médicinales d'Algérie : Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacia lentiscus L.***

---

## **Résumé :**

*Pistacia lentiscus L.* est un arbrisseau à feuilles persistantes de 1 à 3 m de haut appartenant à la famille des *Anacardiacees*. Il est un remède traditionnel naturel qui a été utilisé par plusieurs civilisations très anciennes comme les grecs et les égyptiens. Toutes les parties de ces plantes possèdent des propriétés médicinales. Toutefois, les vertus médicinales de l'huile végétale extraite de fruits sont particulièrement connues en Afrique du Nord, dans la région orientale de l'Algérie à la Tunisie. Les habitants de ces régions ont utilisé cette huile pour remédier les maux de gorge, pour traiter les brûlures cutanées ainsi que les allergies respiratoires.

La présente thèse constitue une contribution scientifique à étudier quelques effets pharmacologiques et toxicologiques de cette l'huile qui nous a retenus l'attention par sa réputation en médecine traditionnelle. L'huile en question n'a entraîné qu'une faible irritation au niveau de l'œil du lapin, elle s'est avérée également légèrement irritante pour la peau, soit intacte ou scarifiée. Le test de toxicité cutanée à doses répétées pendant 28 jours (Essai-limite à la dose de 1ml/kg) a confirmé que cette huile est légèrement irritante. Un tiers des lapins a montré une sensibilisation et un épaississement cutané réversible. L'application itérative par voie rectale de l'huile de lentisque à la dose de 1ml/Kg n'a entraîné aucun signe de toxicité. Les résultats biochimiques ont montré que cette huile maintient les taux d'ALAT et d'ASAT à des taux inférieurs aux témoins justifiant de ce fait un possible effet hépato protecteur. Une augmentation significative de la glycémie, mais toujours dans la fourchette des normes physiologiques, a été enregistrée laissant penser à effet anti glyco-génogénèse possible.

De même l'huile a révélé une activité cicatrisante réelle suite à des brûlures expérimentales chez le model lapin ; ce ci en diminuant la phase inflammatoire, en favorisant la contraction de la plaie et en réduisant la période d'épithélialisation.

L'étude conclut que l'huile de *P. lentiscus L.* est efficace pour la cicatrisation des brûlures. Elle est tolérable à court terme, mais pouvant entraîner une sensibilisation de la peau suite à un usage prolongé.

## **Mots clés :**

- *Pistacia lentiscus L.*, huile végétale, brûlures cutanées, cicatrisation, irritation, toxicité, fonction hépatorénale.

Réalisé par :

**Zouhir DJERROU.**

N° :28/TS/2011

Série : 02/SV/2011