

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULoud MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⵉⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔⵉⵜ ⵏ ⵜⴰⵣⵣⵓⵔⵉⵜ

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

*"Développement d'un produit pharmaceutique
dermocaustique pour les soins palliatifs, par voie
synthétique ."*

Présenté par : **CHIKH** **Melissa**
BRAHIMI **Merzouk**

Soutenu publiquement, le **09 / 07 / 2023,** *devant le Jury composé de :*

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
IGHIL AHRIZ Karima	MCB	UMMTO	Présidente
HIKEM Djamila	MCA	UMMTO	Encadrante
HAMMI Soumer	Développeur des molécules	CRD	Co-Encadreur
BELKADI Asma	Docteur vétérinaire	CRD	Co-Encadreur
HATEM Layeb	MCB	UMMTO	Examinateur
BENCHOLAK Monir	MCA	UMMTO	Examinateur
HAMLIL Nouara	Professeur	UMMTO	Responsable du CATI (Brevet)
AMENACHE Sabrina	MCA	UMMTO	Directrice des incubateurs
HAMEL Gaya	Docteur	SAIDAL	Expert externe

Résumé

L'objectif de cette étude est de créer le composé médicinal qui est responsable de l'effet cicatrisant de la plante en laboratoire, afin de développer par la suite une crème cicatrisante pour le traitement des brûlures. Cette crème sera formulée à partir du principe actif que nous produisons.

Une étude sur une crème cicatrisante pour les brûlures a donné des résultats prometteurs. L'extraction de l'huile essentielle a révélé l'importance de la localisation géographique sur ses propriétés médicinales montrée par une méthode d'analyse. La molécule qu'on a réalisée, a été développée à partir d'huile végétale par la réaction de la synthèse et son pourcentage est de 90,23% a été confirmé par l'analyse. Des tests ont montré que la crème formulée avait des effets antibactériens et favorisait une cicatrisation rapide. Les résultats précliniques sont remarquables avec une cicatrisation de 99,64% en seulement 24 jours pour la crème à base de la molécule qu'on a réalisée, contre 87,24% pour le lot de référence traité avec une pommade à base de Sulfadiazine argentique 1%. L'étude histopathologique a confirmé l'efficacité de la crème cicatrisante à base de la molécule qu'on a réalisée pour le traitement des brûlures.

Mots clé : crème cicatrisante, étude histopathologique

Summary

The objective of this study is to create the medicinal compound that is responsible for the healing effect of the plant in the laboratory, in order to subsequently develop a healing cream for the treatment of burns. This cream will be formulated from the active ingredient we produce.

A study on a healing cream for burns has shown promising results. The extraction of the essential oil revealed the importance of the geographical location on its medicinal properties shown by the analysis. The molecule realized, was developed from vegetable oil by the reaction of the synthesis and its percentage is 90.23% was confirmed by the analysis. Tests have shown that the formulated cream has antibacterial effects and promotes rapid healing. The preclinical results are remarkable with a healing of 99.64% in just 24 days for the molecule-based cream that have been made, against 87.24% for the reference batch treated with an ointment based on silver sulfadiazine 1%. The histopathological study confirmed the effectiveness of the healing cream based on The molecule that were made for the treatment of burns.

Keywords : healing cream, histopathological study

Remercîment

Le travail a été effectué dans plusieurs laboratoires, notamment le laboratoire pharmaceutique de l'UMMTO, le laboratoire d'anatomopathologie de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger, le CHU de Tizi-Ouzou et le laboratoire de pharmacotoxicologie du CDR SAIDAL à Alger.

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre sincère gratitude envers la personne qui a grandement contribué à la réalisation de ce travail, sans laquelle il n'aurait jamais pu être accompli en si peu de temps.

***Cher Co-promoteur HAMMI Soumer,** Nous tenons à vous exprimer notre immense gratitude pour votre contribution exceptionnelle en tant que Co-promoteur dans notre projet. Votre engagement, votre expertise et votre dévouement ont joué un rôle déterminant dans notre réussite, mais surtout d'avoir cru en nous.*

Votre soutien constant, votre capacité à nous motiver et à nous guider tout au long du processus de réalisation de ce projet ont été d'une valeur inestimable.

Vos idées novatrices et votre sens aiguisé de l'organisation nous ont permis d'atteindre des résultats qui dépassent nos attentes les plus élevées.

Nous tenons également à saluer votre professionnalisme et votre patience. Même dans les moments les plus exigeants, vous avez su garder votre calme et votre sérénité, ce qui a permis à notre équipe de rester concentrée et de travailler efficacement ensemble.

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice **Mme HIKEM Djamila** pour sa disponibilité, ses conseils, ses orientations ses efforts fournis pour que nous puissions réaliser ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mme BELKADHI Asma** notre Co promotrice pour tout le travail qu'elle a accompli afin de contribuer au succès de ce mémoire. Nous apprécions sa patience et son soutien précieux. Nous souhaitons également remercier toute l'équipe du CRD SAIDAL pour leur collaboration et leur aide tout au long du processus ; ami Taher et Moussa.*

*Un grand merci à **Melle AKKACHE Lynda** et **Mme OUAREK Salima** responsable de laboratoire de Microbiologie , la qui nous a permet d'effectuer l'étude de Microbiologie au sein du CRD SAIDAL.*

*Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à notre chef de département, **Mme AYATI Fadhila**, pour sa volonté d'écouter nos idées, de les prendre en compte et de nous encourager à donner le meilleur de nous-mêmes. Nous apprécions grandement son soutien. C'est grâce à elle que nous avons pu entrer en contact avec notre Co-promoteur, HAMMI Soumer.*

Nous remercions également toute l'équipe de l'laboratoire de chimie Pharmaceutique de l'université de Mouloud MAMMRI

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers **Mr. KADDOUR Rachid** pour son précieux travail dans l'accomplissement de l'étude histopathologique à l'École Nationale de Vétérinaire d'Alger.*

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers les membres du jury, notamment Mme Mme IGHILHRIZ Karima qui a accepté de présider ce jury avec honneur. Nous remercions également M. HATEM Layeb et M. BENCHOUAK Mounir pour avoir accepté d'évaluer notre travail et pour leurs précieuses contributions qui l'ont enrichi.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements à nos chers parents. Votre amour, votre soutien inconditionnel et vos encouragements constants ont été essentiels tout au long de notre parcours. Vous avez été nos piliers, nos guides et nos inspirations. Votre confiance en nous nous a donné la force de poursuivre nos objectifs et de surmonter les obstacles. Nous vous sommes extrêmement reconnaissants pour votre amour indéfectible, votre soutien inébranlable et vos sacrifices inestimables. Votre présence et vos encouragements ont été une source d'inspiration inestimable et nous sommes honorés d'avoir des parents aussi merveilleux que vous. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Dédicace

Nous souhaitons dédier nos sincères remerciements à Bekhti Keltoum et Benamara Merzouk, qui nous ont aidés à trouver la plante précieuse sur leur propre terre. Leur générosité, leur partage des connaissances et leur soutien ont été d'une valeur inestimable dans notre projet. Leur collaboration précieuse a été essentielle pour la réussite de notre recherche et nous sommes extrêmement reconnaissants pour leur contribution.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à Monsieur Achour et sa femme, qui nous ont apporté leur aide précieuse dans la réalisation de l'analyse CPG/SM au sein du Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques. Leur expertise, leur disponibilité et leur soutien ont été d'une importance cruciale pour l'avancement de notre étude. Leur contribution professionnelle a enrichi nos résultats et nous leur sommes très reconnaissants pour leur précieuse collaboration.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance envers Bekhti Keltoum, Benamara Merzouk, Monsieur Achour, sa femme et tous ceux qui ont contribué à notre projet. Leur soutien et leur collaboration ont été essentiels dans notre recherche et nous sommes honorés d'avoir pu compter sur eux. Nos sincères remerciements leur sont adressés pour leur aide précieuse et leur engagement inestimable.

SOMMAIRE

Glossaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

1.1	Etude botanique de la plante	3
1.1.1	Description botanique	3
1.1.2	Position systématique	3
1.1.3	Habitat et répartition géographique	4
1.1.4	Utilisation de la plante en médecine traditionnel	4
1.2	L'huile essentielle	5
1.2.1	Obtention des huiles essentielle	5
1.2.2	Propriétés et intérêt thérapeutique des huiles essentielles de la plante	6
1.3	L'huile végétale.....	6
1.3.1	propriétés biologique des huiles végétales	7
1.4	Activité biologique de la plante	7
1.6	Synthèse organique	9
1.7	Définition de la peau	10
1.8	Anatomie et physiologie de la peau	10
1.8.1	Épiderme.....	10
1.8.2	Film hydrolipidique	11
1.8.3	Derme	11
1.8.4	L'hypoderme	11
1.9	Rôle de la peau	12
1.10	Brûlure	12
1.10.1	Classification des brûlures.....	12

1.10.2	Facteur de gravité	13
1.11	Cicatrisation	14
1.11.1	Mécanisme de la cicatrisation	14
1.11.2	Facteurs influençant la cicatrisation	15

Chapitre 2 : Matériel et méthode

2.1	Matériel	16
2.2	Matériel végétale.....	16
2.3	Etude d'extraction.....	17
2.3.1	Huiles essentielles.....	17
2.3.1.1	Préparation de la matière végétale.....	17
2.3.1.2	Extraction de l'huile essentielle.....	18
2.3.1.3	Détermination des rendements des extraction.....	18
2.3.2	Propriétés physico-chimiques	19
2.4	Détermination de composition chimique de l'huile essentielle de la réaction de la synthèse	20
2.4.1	Identification des composé	21
2.5	Formulation galénique	21
2.5.1	Formulation de la crème	22
2.5.2	Contrôle qualité	23
2.6	Etude microbiologique.....	23
2.6.1	Détermination de l'évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne	24
2.6.1.1	Préparation de l'inoculum.....	24
2.6.1.2	Examen de l'échantillon.....	25
2.6.1.3	Ensemencement par écouvillonnage.....	26
2.6.1.4	Dépôts des disques.....	26
2.6.1.5	Expression des résultats.....	27
2.7	ETUDE D'IRRITATION	27

2.7.1	Méthode expérimentation	27
2.8	ETUDE PRE-CLINIQUE	28
2.8.1	Evaluation de l'activité cicatrisante par induction d'une brûlure	28
2.8.1.1	Méthode expérimentation	28
2.8.1.2	Observation et évaluation macroscopique	31
2.8.2	Evaluation de la cicatrisation	31
2.8.3	Analyse statistique	32
2.8.4	Fin d'expérimentation.....	32
2.9	ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE.....	32
2.9.1	Expérimentation	32
2.9.1.1	Déshydratation	33
2.9.1.2	Imprégnation et inclusion	33
2.9.1.3	La microtomie.....	33
2.9.1.4	La coloration	33
2.9.2	Interprétation des résultats.....	34

Chapitre 3 : Résultat et discussion

3.1	ETUDE PHYTOCHIMIQUE	35
3.1.1	Huiles essentielles	35
3.1.1.1	Caractères organoleptiques des huiles essentielles de la plante.....	35
3.1.1.2	Rendement de l'HE extraite	35
3.1.1.3	Identification et analyse de l'huile essentielle	36
3.2	Synthèse organique	37
3.2.1	Réaction de la synthèse.....	37
3.2.1.2	Propriétés expérimentales	38
3.2.3	Identification et analyse de la réaction de la synthèse obtenu.....	38
3.3	Formulation.....	38
3.3.1	Contrôle qualité de la crème.....	38

3.4	Etude microbiologique.....	39
3.5	Etude d'irritation.....	41
3.6	Etude pré-clinique.....	41
3.6.1	Aperçu général sur le déroulement et les résultats de l'expérimentation	41
3.6.2	Observation clinique de l'aspect de brûlure	41
3.6.3	Evaluation macroscopique clinique des brûlures.....	42
3.6.4	Évolution du processus cicatriciel	43
3.6.5	Evaluation de l'intensité de la douleur liée à la brûlure	45
3.6.6	Evaluation pondérale	46
3.7	Etude Histopathologique.....	47
3.7.1	Discussion générale des résultats.....	49
	Conclusion générale.....	50
	Chapitre 4 : Startup	51

Références bibliographiques

GLOSSAIRE

- **Dégommage** : est un processus utilisé pour éliminer les gommes, résines, cires ou autres substances collantes qui se forment sur les surfaces. Cela peut se produire dans divers contextes
- **Phylogénétique** : branche de la génétique traitant des modifications génétiques au sein des espèces animales ou végétales.
- **Inhibition** : diminution de l'activité d'une cellule ou d'un ensemble de cellules nerveuses sous l'effet de la modification d'autres cellules nerveuses. Suspension d'un acte ou d'une fonction par une force contraire.
- **Un antifongique** : est une substance ou un médicament utilisé pour prévenir, traiter ou éliminer les infections fongiques. Les infections fongiques, également appelées mycoses, sont des infections causées par des champignons pathogènes.
- **Une bactériostatique** : est une substance ou un agent qui inhibe la croissance ou la reproduction des bactéries, sans les tuer complètement.
- **Escarre** : la croûte noire qui se forme sur la peau suite à la nécrose des tissus, que ce soit après une brûlure ou un frottement prolongé.
- **La fibrine** : est une substance protéique filamenteuse de couleur blanche qui entoure les globules de la lymphe et du sang lorsqu'ils coagulent. Elle n'a pas d'odeur particulière.
- **Nécrose** : l'apoptose est un type de dommage cellulaire qui entraîne la mort prématurée et non programmée des cellules dans les tissus vivants.
- **Lit de la plaie** : c'est le lieu même où se situe la perte de substance, une zone de la plaie toute particulière.
- **Peau adjacente** : fait référence à la peau qui se trouve à proximité immédiate d'une zone spécifique ou d'une lésion cutanée.
- **Œdème** : gonflement pathologique causé par une infiltration séreuse.
- **Épithélium** : tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface du corps ou qui tapisse l'intérieur de tous les organes creux.
- **L'histopathologie** : est la discipline botanique ou médicale destinée à faire un diagnostic par l'étude microscopique des tissus.
- **Collagène** : protéine fibreuse du tissu conjonctif.

- **Les kératinocytes** : sont des cellules constituant 85 % de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux, poils, plumes, écailles).
- **Annexe cutanée** : ensemble de formations de nature épithéliale dérivant de l'ectoblaste, annexées à l'épiderme et situées dans le derme et l'hypoderme.
- **Glande sébacé** : les glandes sébacées sont de petites glandes situées dans la peau, attachées aux poils (sauf dans certaines zones spéciales comme les lèvres ou l'aréole). Elles produisent une substance grasse appelée sébum, qui aide à prévenir le dessèchement de la peau, a un effet antibactérien et lubrifie les poils.
- **Elongase** : sont des enzymes présentes dans l'environnement membranaire, qui allongent les chaînes d'acides gras par l'ajout de deux atomes de carbone en fin d'acides carboxyliques.
- **Tissu conjonctif** : tissu d'origine mésenchymateuse, faisant jonction entre les autres tissus, et constitué par une substance fondamentale, des fibres et des cellules d'aspect très divers.
- **Plaie hypertrophique** : est une anomalie de la peau qui provoque une augmentation anormale du volume de la cicatrice.
- **Chéloïde** : tumeurs fibroblastiques correspondant à une réponse exagérée du tissu conjonctif suite à un traumatisme (p. ex., cicatrices chirurgicales, acné du tronc) ou qui apparaissent spontanément.
- **Fibroblaste** : cellule jeune, peu différenciée, du tissu conjonctif.
- **L'hyperalgésie primaire** : siège au niveau de la lésion, en zone inflammatoire.
- **L'hyperalgésie secondaire** : siège en dehors de la zone inflammatoire.
- **barrière cutanée** : fait référence à la couche externe de l'épiderme, qui aide à protéger votre peau contre les agressions et qui la maintient hydratée, empêchant ainsi le dessèchement de votre peau.

Liste des figures

Figure 1.2 : Les différentes étapes pour préparer la crème.	5
Figure 1.3 : Structure de la peau.....	10
Figure 1.4 : Structure de l'épiderme.....	11
Figure 1.5 : Degrés de profondeur pour les brûlures.....	13
Figure 2.1 : La plante récolté à la station Tizi n'tleta (azaghar).....	16
Figure 2.2 : Zone géographique de la récolte de la plante	17
Figure 2.3 : Hydrodistillation de l'HE par un appareil de type : Clevenger.	18
Figure 2.4 : Préparation de la phase aqueuse	22
Figure 2.5 : Préparation de la phase l'huileuse.....	22
Figure 2.6 : Emulsification.....	22
Figure 2.7 : Préparation de l'inoculum pour les bactéries.....	24
Figure 2.8 : Préparation de l'inoculum pour les levures	24
Figure 2.9 : Préparer les boites de Pétri	25
Figure 2.10 : Ecouvillonnage	26
Figure 2.11 : Dépôts des disques	26
Figure 2.12 : Tondre la région des flancs gauche et droit de l'animal	27
Figure 2.13 : Application des timbres	28
Figure 2.14 : La masselotte.	29
Figure 2.15 : Anesthésiés les rats par injection intra-péritonéale de Zoletil 50.....	30
Figure 2.16 : Tondre la partie dorsale de l'animal par une tondeuse.....	30
Figure 2.17 : Induction de la brûlure par la masselotte.	30
Figure 2.18 : Réalisation de la biopsie cutanée.	32
Figure 2.19 : Tubes ECBU	32
Figure 2.20 : Déshydratation des échantillons dans des bains d'alcools.	33

Figure 3.1: L'HE de la plante.....	35
Figure 3.2 : La molécule obtenu.....	37
Figure 3.3 : Crème à base de La molécule qu'on a réalisé	39
Figure 3.4 : Examen microscopique de la crème	39
Figure 3.5 : Zone d'inhibition observée autour des agents antimicrobiens	40
Figure 3.6 : Pourcentage de réductions des plaies chez les différents lots.....	43
Figure 3.7 : Evolution des plaies des différents lots dans le temps.	44
Figure 3.8 : Evolution de l'intensité de la douleur au fil des jours	45
Figure 3.9 : Evolution pondérale chez les rats des différents lots.....	46
Figure 3.10 : Coupe histologique vu au microscope des rats du lot E1.	47
Figure 3.11 : Coupe histologique vu au microscope de rat du lot Réf	48
Figure 3.12 : Coupe histologique vu au microscope de rat du lot T.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1.2 : Les différentes appellations vernaculaires de la plante	4
Tableau 1.3 : Description simplifiée de l'aspect des brûlures en fonction de leurs profondeurs.	13
Tableau 2.1 : Situation géographique et bioclimatique des de la station.	16
Tableau 2.3 : Constitution des lots d'animaux.....	29
Tableau 3.1 : Caractères organoleptique de l'HE de la plante.....	35
Tableau 3.2 : Le taux de rendement obtenu lors de l'extraction de l'huile essentielle	36
Tableau 3.3 : Propriétés expérimentales caractérisée de la molécule qu'on a réalisé	38
Tableau 3.4 : Contrôle qualité de la crème formulée.	39
Tableau 3.5 : Effet antimicrobien en fonction de la zone d'inhibition observée	40
Tableau 3.6 : L'évolution des réactions cutanées	41
Tableau 3.7 : Signification des résultats entre les différents lots.	43

Liste des abréviations

ml : Millilitres

cm : Centimètre

mm : Millimètres

m : Masse

nm : Nanomètres

HE : Huile essentielle

µl : Microlitres

g : Gramme

L : Litre

R% : Rendement

PRP% : Pourcentage de la rétraction de la plaie

g\L : Gramme par litre

d : Densité

D : Diamètre

µm : Micromètre

ml\min : Millilitre par minute

min : Minute

tr\min : Tour par minute

pH : Potentiel d'hydrogène

CRD : Centre de recherche et développement

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

ANOVA : One way analysis of variance

Sn : Surface de la plaie au jour j

S₀ : Surface de la plaie au jour 0

J : Jour

h : Heure

g\ml : Gramme par millilitre

ALA : Acide alpha-linolénique

UV : Ultras violet

P.A : Principe actif

S.c : *Saccharomyces cerevisiae*

C.a : *Candida albicans*

E.c : *Escherichia coli*

P.a : *Pseudomonas aeruginosa*

B.s : *Bacillus subtilis*

S.a : *Staphylococcus aureus*

PG1 : Prostaglandines de type 1

ATCC : American type culture collection

Introduction

générale

Les incendies de 2021 en Kabylie ont marqué une année particulièrement difficile pour cette région montagneuse située en Algérie. Ces incendies catastrophiques ont ravagé des milliers d'hectares de forêts, de champs et de villages, causant d'importants dégâts matériels et environnementaux. Les feux ont également tragiquement entraîné la perte de vies humaines et ont ravivé les préoccupations quant à la gestion des incendies et la protection des écosystèmes en Kabylie. Alors que la région se bat pour surmonter ces incendies dévastateurs, des initiatives de soutien, de solidarité et de reboisement commencent à émerger, témoignant de la résilience et de l'espoir des habitants face à cette situation éprouvante.

Lorsqu'il s'agit de traiter les brûlures, il est essentiel de trouver des solutions efficaces et sécuritaires pour favoriser une guérison rapide et minimiser les cicatrices. C'est là que la crème cicatrisante à base de composés médicinaux provenant de la plante entre en jeu. Cette plante, présente dans plusieurs régions géographiques, a fait l'objet d'études approfondies pour déterminer les effets de son environnement sur la composition et les propriétés de ses composés médicinaux.

Les chercheurs ont découvert que les composés photochromiques présents dans les plantes peuvent être influencés par les lieux géographiques dans lesquels elles se trouvent. En utilisant une technique de la synthèse, les scientifiques ont pu isoler un composé spécifique, présent en plus grande quantité dans la plante que dans d'autres variétés de carthame.

Ce composé a ensuite été soumis à une batterie de tests microbiologiques, d'irritation cutanée et d'études pré-cliniques pour évaluer son efficacité dans le traitement des brûlures. Les résultats ont été tout simplement miraculeux. L'étude histopathologique a révélé que la crème cicatrisante contenant La molécule qu'ont réalisé a permis une guérison accélérée des brûlures, avec une réduction significative de l'inflammation et une cicatrisation plus complète.

Cette découverte révolutionnaire ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine des soins des brûlures. En combinant les bienfaits des composés photochromiques présents dans la plante avec des méthodes de purification et de préparation avancées, nous pouvons fournir une crème cicatrisante efficace qui mène à des résultats remarquables.

Notre mémoire est structuré comme suite :

Chapitre 1 : synthèse bibliographie, a été consacré pour la généralité sur la plante, synthèse de principe actif, et généralité sur la peau, les brûlures et la cicatrisation .

Chapitre 2 : matériel et méthodes qui a été consacré pour l'étude d'extraction, synthèse organique, formulation galénique, étude microbiologique, étude d'irritation, étude pré-clinique (in vivo), étude histopathologique.

Chapitre 3 : présente les résultats obtenus et leurs interprétations .

Chapitre 4 : startup.

Enfin, nous concluons notre travail avec quelque perspective de chaque étude.

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

1.1 Étude botanique de la plante :

Le genre botanique de la plante est constitué d'angiospermes dicotylédones appartenant à l'ordre des Asterales, ainsi qu'à la famille des Composacées ou Astéracées. Ce sont la quasi-totalité des plantes méditerranéennes qui ressemblent à des chardons.

Le carthame est une espèce vivace, bisannuelle ou annuelle qui est habituellement épineuse qui donnent des fleurs tubulaires regroupées en capitules solitaires, entouré d'une involucre de bractées épineuses, aux nombreuses bractées foliacées extérieures. Elle englobe environ 26 espèces. [1]

1.1.1 Description botanique :

La plante est une herbe annuelle ou bisannuelle [2]

- Type végétatif : vivace
- Floraison : de Mai à Juillet
- sa hauteur : de 30 à 150 cm
- La tige est dressée et velue
- Les feuilles sont coriaces et luisantes et ses supérieures sont fortement dentées et piquantes.
- L'inflorescence se présente sous forme d'un capitule dont les fleurs sont bleues et son diamètre capitule de 25 à 40 mm
- La plante possède un rhizome composé d'une racine principale qui évolue horizontalement, et des racines secondaires évoluant verticalement

1.1.2 Position systématique :

Des études phylogénétiques ont réussi à classer la plante, La famille des astéracées de la division des spermatophytes est remarquable en raison de ses 25 000 espèces qui existent dans 17 tribus et 1 500 genres dans diverses parties du globe est détaillée dans le (**Tableau 1.1**) : [3]

Tableau 1.1: La classification phylogénique de la plante

Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphytes
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous famille	Carduoideae
Groupe	Cardueae
Sous-groupe	Centaureinae

1.1.3 Habitat et répartition géographique :

C'est une espèce rare qui peut être rencontrée sur des terrains minces. Elle préfère les lieux secs et ensoleillés du bassin méditerranéen. Elle est répandue dans l'Asie, en Australie, dans les deux Amériques ainsi qu'en Europe; en Afrique du nord (Algérie, Maroc, Tunisie, Libye), En Algérie, elle se trouve dans les régions côtières méditerranéennes (Tipaza, Annaba, Bejaia, Boumerdes, Sidi bel-abbés...) ainsi que dans les hauts plateaux [4]

1.1.4 Utilisation de la plante en médecine traditionnel :

Traditionnellement, la plante a été utilisée pour lutter contre les affections cutanées, notamment les imperfections et l'arthrite. Des études ethnographiques ont montré que la majorité de la population locale (74,98 %) du nord de l'Algérie, surtout la Kabylie, utilise la racine de cette plante sous forme de poudre ou de crème pour traiter les brûlures à des degrés divers (**Figure 1.2**). Ce dernier est fabriqué à partir de racines préalablement lavées et pelées, puis bouillies dans du lait ou de l'eau. Ces racines sont ensuite broyées, transformées en onguent et appliquées sur la brûlure. [5]



Figure 1.2 : Les différentes étapes pour préparer la crème.

1.2 L'huile essentielle :

A l'inverse de son nom, les huiles essentielles (HE) ne contiennent pas de matières grasses. peuvent être extraites des feuilles, des racines, des fleurs et même de l'écorce et des tiges des plantes et des arbres. Elles sont composées de diverses molécules comme les terpènes, les phénols, les alcools et les esters terpéniques.[6]

1.2.1 Obtention des huiles essentielle :

Il y a plusieurs méthodes pour l'obtention des huiles essentielles. Les plus répandues sont la distillation par entraînement à la vapeur d'eau, l'hydrodistillation ou l'expression alcoolique par solvant.[7]

❖ Extraction La distillation par entraînement à la vapeur :

Il s'agit de la transmission d'un jet de vapeur d'eau à travers un réservoir contenant des végétaux. Sous l'action de l'humidité et de la chaleur, des huiles essentielles volatiles sont libérées. Cette vapeur et cette huile essentielle passent ensuite dans un serpentin refroidi à l'eau. La vapeur se condense alors dans le serpentin pour revenir à l'état liquide. Ce liquide, composé d'eau et d'huiles essentielles, est recueilli dans une essence qui sépare les deux éléments. En effet, les huiles essentielles ne se mélangent pas à l'eau et sont plus légères, elles se classent donc au premier rang des essences.[8]

❖ Extraction par solvant :

Elle consiste à éliminer les composants odorants du matériel végétal à l'aide d'un solvant sélectif. Le solvant chargé est récupéré par évaporation sous vide pour éviter la dégradation thermique des molécules odorantes. Le choix du solvant est influencé par des paramètres techniques et économiques : sélectivité, stabilité, inertie chimique, point d'ébullition pas trop élevé pour permettre une élimination complète [9]

❖ Extraction par Hydrodistillation :

Cela implique l'immersion de la matière première dans un bain-marie et le tout est porté à ébullition. Elle se déroule en général à la pression atmosphérique. On peut procéder à la distillation avec ou sans cohobage des eaux aromatiques obtenues pendant la décantation. [10]

1.2.2 Propriétés et intérêt thérapeutique des huiles essentielles de la plante:

L'huile essentielle de la plante, également connue sous le nom d'huile de carthame bleu, est extraite des fleurs et racine de cette plante. Cette huile qu'est riche en composés bioactifs tels que les acides gras insaturés, les phytostérols et les flavonoïdes.

Les propriétés thérapeutiques de cette huile incluent ses effets anti-inflammatoires, antioxydants, antimicrobiens et antifongiques. Des études ont montré que l'huile essentielle de plante a un effet positif sur les maladies chroniques inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde et la maladie inflammatoire de l'intestin.

En raison de sa forte teneur en antioxydants, cette huile est également efficace pour protéger la peau contre les dommages causés par les radicaux libres. Elle peut être utilisée dans la formulation de produits cosmétiques pour réduire les signes du vieillissement et améliorer l'apparence de la peau. [11]

1.3 L'huile végétale :

L'huile végétale est un produit naturel extrait de différentes parties des plantes, telles que les graines, les fruits, les noix et les légumes. Elle est largement utilisée dans l'alimentation, la cosmétique et les soins de la peau en raison de ses propriétés nourrissantes. Les huiles végétales sont riches en acides gras essentiels, en vitamines et en antioxydants, qui leur confèrent des vertus bénéfiques pour la santé et la beauté.[12]

Elle est obtenue par pression à froid ou par extraction, mais il peut aussi s'agir d'un macérat huileux qui résulte de la macération de plantes dans de l'huile végétale. Comme les graisses, les huiles végétales ne peuvent pas être mélangées avec de l'eau ou de l'alcool,

Les huiles végétales sont constituées principalement d'acides gras saturés ou insaturés sous forme d'oméga 3, d'oméga 6 ou d'oméga 9. Cet ingrédient apporte des propriétés très utiles en cosmétique, en parfumerie et en alimentation. [13]

1.4 Activité biologique de la plante :

Des études ont montré que la plante possède une activité biologique importante, notamment en ce qui concerne ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les composés polyphénoliques présents dans la plante ont été identifiés comme étant responsables de cette activité.

Les résultats ont montré que la plante présente une forte activité antioxydante, ainsi qu'une

activité antimicrobienne contre un certain nombre de souches bactériennes.[14],[15],[16]

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire les extraits de la plante sont montrés capables de réduire l'inflammation dans les cellules de souris, ce qui suggère que la plante pourrait avoir un potentiel anti-inflammatoire chez L'homme. Les mêmes extraits étaient capables d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses dans un modèle de cancer in vitro.[17]

1.5 Synthèse organique :

La synthèse organique est un domaine de la chimie qui se concentre sur la création de composés chimiques organiques complexes à partir de réactifs chimiques plus simples. Les composés organiques sont principalement constitués d'atomes de carbone liés à l'hydrogène, mais ils peuvent également inclure d'autres éléments comme l'oxygène, l'azote, le soufre, etc.

La synthèse organique implique la planification et l'exécution de réactions chimiques spécifiques afin de créer les molécules organiques spécifiques. Ces réactions peuvent varier en complexité, allant de la simple liaison de deux ou plusieurs composés pour former une molécule plus grande à des processus beaucoup plus complexes qui nécessitent des étapes réactionnelles multiples et des conditions contrôlées.

L'objectif de la synthèse organique est de produire des composés utiles dans une variété de secteurs, notamment la pharmacie, la chimie des matériaux, l'industrie agroalimentaire, la chimie des produits naturels, etc. Les synthèses organiques sont également essentielles à la recherche scientifique pour la création de nouvelles substances chimiques, la compréhension des mécanismes de réaction et le développement de médicaments, de polymères et d'autres produits chimiques complexes.

En résumé, la synthèse organique est le processus par lequel des composés chimiques organiques sont produits par des réactions chimiques planifiées et contrôlées. C'est une discipline chimique essentielle avec de nombreuses applications scientifiques et pratiques.[18]

1.6 Définition de la peau :

La peau est la couche de protection qui représente une barrière entre l'environnement externe et l'intérieur du corps humain, elle reflète notre état de santé.

La peau constitue l'organe le plus grand du corps humain : elle représente 16 % de son poids total. Constituée de plusieurs couches, elle forme une barrière de protection de l'organisme contre le milieu extérieur, mais assure aussi d'autres fonctions vitales. Elle comprend environ de: 70% d'eau, 27,5% de protéines, 2% de matières grasses, 0,5% de sels minéraux et oligo-éléments (**Figure 1.5**). [19]

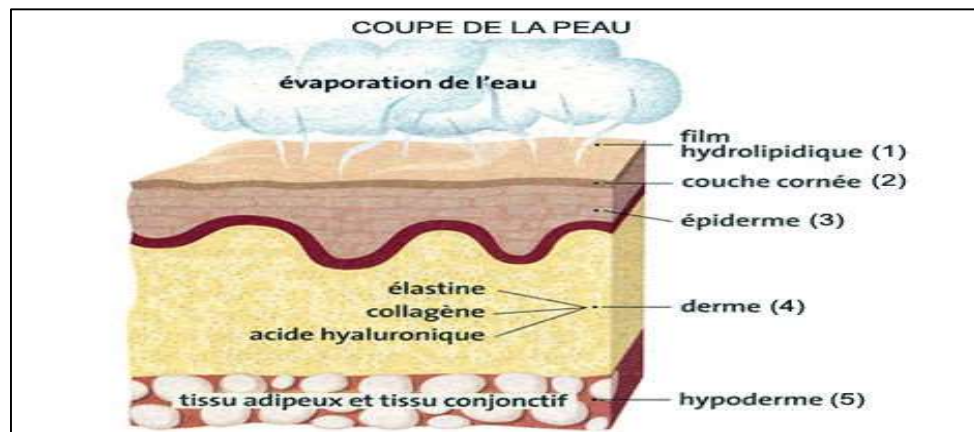


Figure 1.3: Structure de la peau

1.7 Anatomie et physiologie de la peau :

Il se compose de 3 couches distinctes d'origine embryologique différente : l'épiderme (d'origine ectodermique) qui est recouvert par le film hydrolipidique superficiel, le derme et l'hypoderme (d'origine mésodermique). [20]

1.7.1 Épiderme

Est la couche superficielle de la peau, sa surface constituée de cellules mortes kératinisées enlevées. Son épaisseur varie selon les parties du corps (1 mm d'épaisseur pour la paume). Il est formé d'un tissu épithélial stratifié, kératinisé, squameux et non vasculaire recouvrant le derme (la conjonctive recouvrant la couche sous-cutanée, le tissu profond de la peau). Les kératinocytes sont le principal type cellulaire présent dans ce tissu, des cellules extrêmement actives subissent une prolifération et une différenciation permanentes, après quoi elles se transforment en cellules mortes (kératocytes), qui sont fréquemment éliminées par desquamation. L'origine embryonnaire de l'épiderme se situe dans l'ectoderme, la couche la plus externe de l'embryon (**Figure 1.6**). [21]

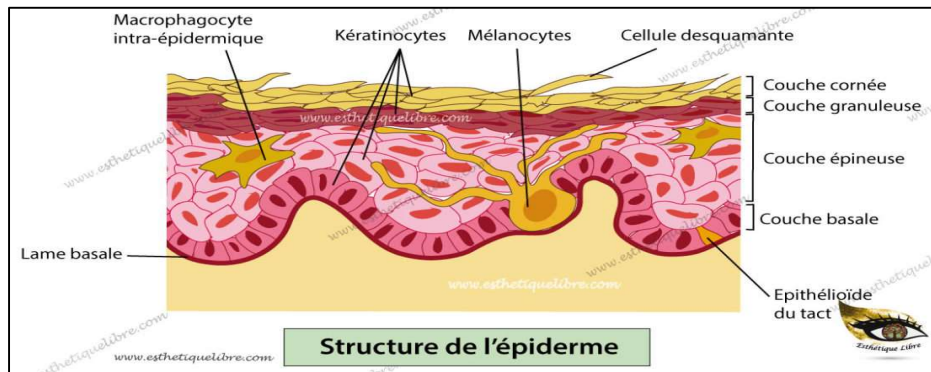


Figure 1.4 : structure de l'épiderme

1.7.2 Film hydrolipidique :

Le film hydrolipidique est une mince pellicule protectrice déposée sur la surface de la peau. Le film hydrolipidique assure que la peau n'est pas contaminée par des agents pathogènes externes en agissant comme une barrière. Il hydrate également la peau et lui donne de la douceur. La membrane hydrolipidique contribue à maintenir la microflore cutanée. L'hydrolipide est un mélange de cellules mortes de la peau, de sueur, d'eau, de kératine et de sébum. [22]

1.7.3 Derme :

Le derme fait partie des trois couches qui forment la structure de la peau. Elle se trouve entre le derme et la couche sous-cutanée. Le derme contient du collagène, de l'élastine et de la fibronectine qui maintiennent la peau souple et élastique, des protéines qui aident à absorber l'eau et à maintenir la peau hydratée, ainsi que des cellules immunitaires ou une texture. Le derme accueille le sang et le distribue à l'épiderme. Le derme régule la température du corps, guérit et élimine les toxines à travers la transpiration (sueur). [23]

1.7.4 L'hypoderme :

Le sous-cutané est le tissu cellulaire de la partie profonde de la peau, en dessous du derme. Le terme est dérivé de l'étymologie de « derme » signifiant peau, avec le préfixe « hypo » signifiant « sous », littéralement « sous la peau ». La couche sous-cutanée forme un coussin protecteur. Il distingue la peau des organes plus profonds comme les muscles et les os, qui sont entourés de membranes fibreuses. Ce tissu adipeux sous-cutané est parfois nommé pannicule. Au niveau du poids, la couche sous-cutanée est la plus grosse des trois couches de peau. En fait, il est formé par ce qui est appelé lobules des cellules adipeuses ou des groupes de cellules

adipeuses. La couche sous-cutanée est irriguée à travers le système sanguin. Il est aussi franchi par des fibres nerveuses. Composé de cellules dites adipocytes, il est un tissu adipeux. [24]

1.8 Rôle de la peau :

La peau joue plusieurs rôles fondamentaux dont :

- Une fonction barrière cutanée : elle protège de l'extérieur (chocs, pollution, microbes, ultraviolets...);
- Une fonction de régulation thermique : elle permet au corps de réguler sa température ;
- Une fonction de synthèse hormonale : elle notamment la synthèse de vitamine D, et différentes hormones ;
- Une fonction immunitaire : certaines cellules de la peau sont capables de capturer les corps étrangers qui pénètre dans l'épiderme (virus, bactéries, allergènes...) pour pouvoir stimuler le système de défense immunologique de l'organisme. [25]

1.9 Brûlure :

Les brûlures sont des destructions partielles ou totales qui peuvent nuire à la peau, aux tissus mous ou même aux os. La gravité d'une brûlure dépend de plusieurs paramètres : emplacement, topographie de la brûlure (les brûlures circulaires seront toujours graves), profondeur (degré de brûlure), étendue des dommages superficiels (en pourcentage de la surface corporelle totale) et agent pathogène en question. [26]

1.9.1 Classification des brûlures

Une brûlure peut être causée :

- par le contact avec une source chaude (solide, liquide, ou gazeuse) ;
- par le contact avec une substance dite caustique ;
- par frottement ;
- par l'effet de la combustion (action d'une flamme) ;
- par l'effet d'un rayonnement (coup de soleil : rayonnement ultraviolet B, rayonnement infrarouge, rayonnement X) ;
- par l'effet d'un courant électrique (électrisation) ;
- par le froid (gelure).

1.9.2 Facteur de gravité :

Il existe quatre degrés de profondeur pour les brûlures (**Figure 1.7**): [27]

- Le premier degré ;
- Le deuxième degré superficiel ;
- Le deuxième degré profond ;
- Le troisième degré

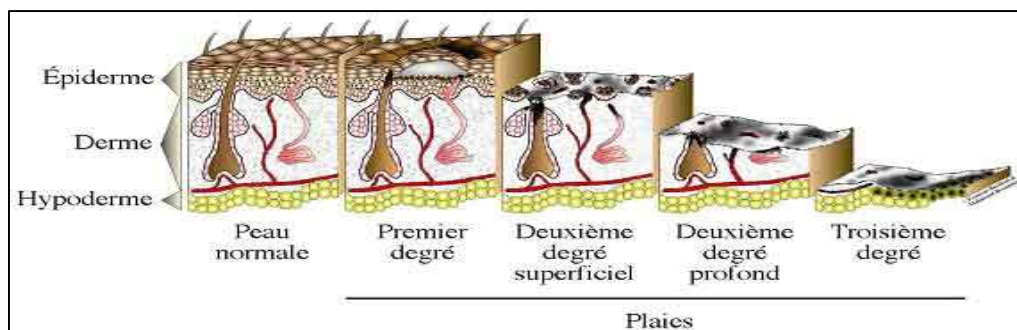




Figure 1.5: degrés de profondeur pour les brûlures

Tableau 1.3 : Description simplifiée de l'aspect des brûlures en fonction de leurs profondeurs.

	Caractéristiques	Niveau de gravité	Figures
Brûlure au 1er degré	<ul style="list-style-type: none"> - La peau est rouge, sèche et douloureuse comme lorsqu'on a un coup de soleil ; - Elle devient blanche quand on la touche et peut aussi démanger légèrement (prurit) ; - Il n'y a pas de cloques mais un œdème peut se former. 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible car seul l'épiderme, la couche superficielle de la peau, est atteint. - Sa prise en charge ne nécessite pas d'avis médical. 	
Brûlure au 2ème degré	<ul style="list-style-type: none"> -Des cloques ou phlyctènes apparaissent sur la peau immédiatement ou quelques heures après la brûlure ; -Elles sont remplies d'un liquide clair et peuvent être ouvertes ou fermées ; -Si la peau autour des cloques est rouge et douloureuse, on parle 	<ul style="list-style-type: none"> -Il est modéré en cas de brûlure au 2ème superficielle, quand le derme profond n'est pas atteint. -Il devient important en cas de brûlure au second degré profonde et nécessite une prise 	

	<p>de brûlure au 2ème degré superficielle ;</p> <p>-Si elle est pâle et peu sensible, il s'agit d'une brûlure au second degré profonde.</p>	<p>en charge médicale rapide.</p>	
<p>Brûlure au 3ème degré</p>	<p>-La peau est brune ou noire, sans cloques.</p> <p>-Elle est dure et présente un aspect cartonné.</p> <p>-On peut retirer les poils avec facilité.</p> <p>-La plaie n'est pas douloureuse sauf sur ses contours.</p>	<p>-Très important car l'épiderme et le derme sont détruits.</p> <p>-Les terminaisons nerveuses, les follicules pileux et les glandes sudoripares sont touchées.</p> <p>-Une atteinte des tissus musculaires et des os est possible.</p> <p>-Il faut rapidement prendre contact avec les urgences</p>	

1.10 Cicatrisation :

La cicatrisation est la façon dont les tissus vivants se referment et répare les perturbations structurelles en raison de l'agressivité : écorchures (encore écorchures à la surface de la peau), brûlures, grandes plaies ouvertes, ou volontairement ouvertes à une intervention chirurgicale. [28]

1.10.1 Mécanisme de la cicatrisation

La guérison de la peau dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge, la génétique, les traitements et toute maladie spécifique à l'individu. Ce processus de réparation des tissus se produit naturellement lorsque la peau est endommagée, que ce soit à la suite d'une brûlure, d'une

intervention chirurgicale ou d'une blessure. "La cicatrisation dépend aussi de la taille de la plaie ou de la brûlure ou du trou qui s'est créé, mais en général ce phénomène se décompose en trois étapes", précise le professeur Brigitte Dréno: [29]

- **La phase inflammatoire dure de 6 à 8 jours**, au cours de laquelle les cellules inflammatoires pénètrent dans la plaie pour sécréter des facteurs qui stimulent la cicatrisation. Très souvent, une vasodilatation des vaisseaux est impliquée, ce qui aide grandement.
- **La phase de granulation dure 10 à 15 jours** : lorsque cette inflammation a donné à la plaie une bonne assise, le soubassement dit de granulation, les kératinocytes, c'est-à-dire les kératinocytes. les cellules de la peau que l'on voit, vont migrer sur ce tissu de granulation, et assurer ainsi la fermeture de la plaie.
- **Une phase de remodelage et de maturation de la peau qui peut durer jusqu'à deux ans**. Celle-ci laissera une cicatrice plus ou moins visible.

1.10.2 Facteurs influençant la cicatrisation: [30]

- La nature et la gravité de la plaie
- L'âge
- La localisation de la plaie
- La coloration de la peau
- L'alimentation
- Le manque de soins
- Une mauvaise circulation sanguine

Chapitre 2

Matériel et méthode

Les huiles sont des éléments clés pour notre santé et notre bien-être. Elles sont extraites de diverses plantes, graines ou fruits grâce à différentes méthodes d'extraction. L'extraction des huiles est un processus complexe qui nécessite une grande maîtrise technique et une connaissance approfondie des plantes. Les méthodes d'extraction les plus utilisées est distillation à la vapeur et l'extraction par macération. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients, et elle est important de choisir la méthode appropriée en fonction de la plante et de la qualité souhaitée de l'huile. Dans tous les cas, quelle que soit la méthode utilisée, l'objectif final est d'extraire l'essence pure et bénéfique de la plante pour en faire une huile de qualité supérieure, capable de fournir des avantages pour la santé et le bien-être.

2.1 Matériel :

L'ensemble des matériels, équipements ainsi que des produits utilisés sont mentionnés dans

2.2 Matériel végétale

L'étude est réalisée sur les racines de la plante. On a prélevé les échantillons au mois de février-mars 2023 (**Figure 2.1**) dans la commune Tizi n'tleta (azaghar) Daïra Ouadhias Wilaya Tizi Ouzou. (**Figure 2.2**).



Figure 2.1 : Plante récolté à la station Tizi n'tleta (azaghar)

La zone géographique est détaillée dans le **tableau 2.1** :

Tableau 2.1 : Situation géographique et bioclimatique des de la station.

Stations	Longitude	Latitude	Altitude	Etage bioclimatique
Tizi N'tleta	4,058264° E	36,566883° N	478 m	Etage collinéen

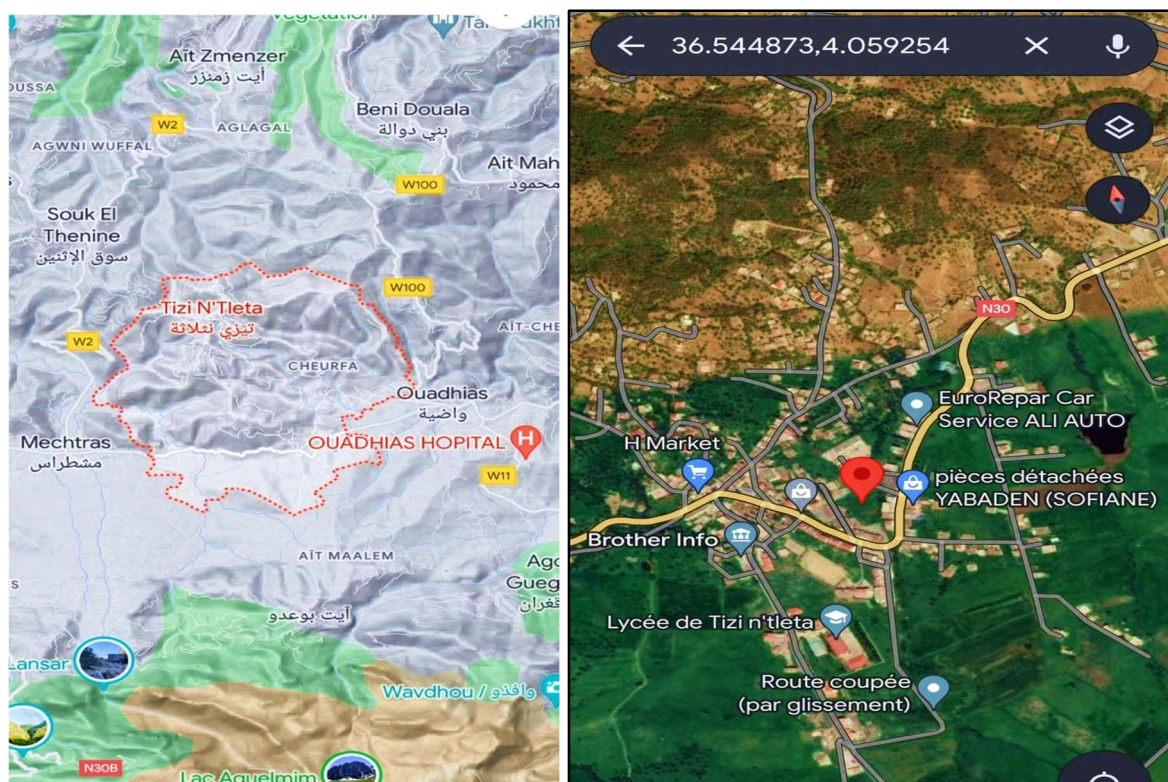


Figure 2.2 : Zone géographique de la récolte de la plante

Une identification botanique a été effectuée à la Faculté des Sciences Biologiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou par Monsieur Aslah

2.3 Etude d'extraction

L'extraction est un processus crucial en science et technologie qui permet d'isoler des substances à partir de matrices complexes. Une étude d'extraction vise à comprendre et améliorer ce processus en analysant les paramètres clés tels que le solvant, la température, le temps et la taille des particules. [31]

2.3.1 Huiles essentielles

2.3.1.1 Préparation de la matière végétale

Il est important de récolter la plante au moment opportun pour bénéficier de ses propriétés actives, doit être nettoyée à l'eau froide pour se débarrasser des impuretés puis séchées à l'air libre, pesé et couper en mini morceau et stockée dans un endroit sec et à l'abri de toute lumière directe pour préserver toutes ses propriétés actives avant d'être soumis à l'extraction. Pour l'obtention des huiles essentielles on utilise la méthode hydrodistillation sur la partie rhizome de la plante. [32]

2.3.1.2 Extraction de l'huile essentielle

Nous avons prélevé quelques échantillons pour le dégommage. Tout d'abord, les racines ont été trempées dans de l'eau froide, puis rincées pour éliminer les impuretés. Ensuite, nous les avons placées dans une solution aqueuse de citrate de sodium, suivie d'un nouveau rinçage à l'eau froide. Enfin, les échantillons ont été séchés dans une étuve.

Introduire la matière dans le ballon de 2L rempli avec de l'eau distillée, faire circuler l'eau froide dans le réfrigérant à eau, puis, à l'aide du chauffe-ballon, porter le mélange à ébullition et la vapeur d'eau formée entraîne les composés organiques à l'état gazeux vers le réfrigérant la condensation de ce mélange gazeux, provoque sa séparation en deux phases.



Figure 2.3 : Hydrodistillation de l'HE par un appareil de type : Clevenger.

2.3.1.3 Détermination des rendements des extractions

L'évaluation de chaque extraction a été réalisée par le calcul du rendement qui est défini comme étant le rapport entre la masse de l'huile essentielle obtenue et la masse sèche de la matière végétale utilisée donnée selon la relation (2.1) ; [33]

$$R = \left(\frac{M_{he}}{M_S} \right) \times 100 \dots\dots\dots (2.1)$$

- R : Rendement de l'huile essentielle (%)
- M_{he} : Poids de l'huile essentielle extraite (g)
- M_S : Poids de la matière végétale utilisée pour l'extraction (g).

2.3.2 Propriétés physico-chimiques :

Il s'agit des caractéristiques qui permettent de l'étudier sous différents aspects

- **Caractéristique visuel**

le but de la caractérisation visuelle en chimie est d'obtenir des informations sur la pureté ou la qualité d'un échantillon en examinant son apparence et ses propriétés visuelles. Cette méthode est couramment utilisée dans l'industrie chimique pour contrôler la qualité des produits et dans la recherche pour étudier la structure et les propriétés des matériaux.

- **Densité :**

- **Principe**

En chimie, la densité est souvent utilisée pour déterminer la concentration d'une solution. Par exemple, dans l'expérience on recourt au pycnomètre pour déterminer la densité de liquides. L'exercice de mesure consiste à déterminer la densité de la molécule réalisé . Le pycnomètre est un flacon en forme de poire qui est rempli du liquide étudié, et selon la relation (2.2) ; [34]

$$d = \frac{m}{V} = \frac{m - m_{vide}}{V} \dots\dots\dots (2.2)$$

- d : densité (g/l)
- m : masse de pycnomètre (g)
- m vide : masse de pycnomètre vide (g)
- V : volume de pycnomètre (L)

- **Indice de réfraction**

- **Principe**

Le réfractomètre permet la mesure de l'indice de réfraction d'un milieu. Nous allons ici nous restreindre, comme c'est en général le cas en chimie organique, à la mesure de l'indice de réfraction d'un liquide. Cette détermination d'indice de réfraction peut permettre :

- d'identifier une espèce chimique et de contrôler sa pureté,
- de déterminer la composition d'un mélange (fraction molaire).

Mode d'opération :

Placer une petite quantité de la substance à tester sur le prisme ou la surface de mesure de la machine, Fermer le couvercle du prisme et attendez que la lumière traverse la substance, Observer le résultat affiché sur l'écran de la machine, qui indiquera l'indice de réfraction de la substance testée [35]

2.4 Détermination de composition chimique de l'huile essentielle et de la réaction de la synthèse :

L'analyse qualitative et semi-quantitative des huiles essentielles et de la réaction de la synthèse a été réalisée sur une colonne capillaire en silice a-fondue équipée d'une sonde.

2.4.1 Identification des composé :

La détermination des composés séparés sur la colonne apolaire a été effectuée par comparaison des spectres de chaque constituant.

Les résultats ont également été confirmés par la comparaison de leurs indices de rétention, sur une colonne capillaire dans les mêmes conditions que les huiles. Le pourcentage de la composition de chaque constituant dans les huiles a été estimé par la méthode de normalisation des aires des pics.

2.5 Formulation galénique :

Une crème est une préparation semi-solide destinée à être administrée en usage topique le plus souvent par voie cutanée sur la peau. Dans notre étude de formulation sont préparé à base de notre produit obtenu lors de la réaction de synthèse de l'huile végétale.

2.5.1 Formulation de la crème :

1^{er} étape : préparation de la phase aqueuse :



Figure 2.4 : préparation de la phase aqueuse

2^{eme} étape : préparation de la phase l'huileuse :



Figure 2.5 : préparation de la phase l'huileuse

3^{eme} étape : émulsification :



Figure 2.6 : émulsification

2.5.2 Contrôle qualité :

➤ Teste organoleptique :

Il s'agit de faire l'analyse des propriétés organoleptiques de ce produit. Cette analyse permet de décrire les composantes d'un produit par l'utilisation des cinq sens.

La vue permet d'observer un produit selon différents critères : sa couleur, sa forme, son état et sa consistance.

Le toucher permet d'évaluer la texture (information mécanique) et la température (information thermique) d'un produit par l'intermédiaire d'un contact physique.

L'odorat permet de détecter par le nez les substances volatiles (odeurs, arômes...) qui émanent de certains produits comme les aliments ou les parfums. [36]

➤ Mesure du PH :

Le contrôle du pH de la crème est un paramètre important afin de préserver sa qualité et son homogénéité. Il permet en outre de conférer une saveur et une consistance spécifiques au produit [37]

➤ Examen microscopique :

Une certaine quantité de crème est étalée sur une lame puis recouverte d'une lamelle pour une observation microscopique.

Ce test permet d'apprécier l'homogénéité de l'émulsion ou la distribution des gouttelettes dans l'émulsion et pour cela nous avons utilisé un microscope optique avec un grandissement de 40-10

2.6 Etude microbiologique

La présente étude a été menée dans le laboratoire de microbiologie du Centre de recherche de saidal. Mise en place du Groupe Saidal (CRD) à Alger sous la direction de M^{elle} AKKACHE Lynda et M^{me} OUAREK Salima responsable de laboratoire de Microbiologie.

Le protocole suivit est interne au CRD Saidal.

2.6.1 Détermination de l'évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne :

2.6.1.1 Préparation de l'inoculum:

- Pour les bactéries :

A partir d'une culture jeune de 18h, réaliser des suspensions en prélevant 3 à 5 colonies bien isolées et identiques, et les mettre dans 5 ml d'eau physiologiques stériles. Agiter au vortex pendant quelques secondes. (**Figure 2.8**)



Figure 2.7 : Préparation de l'inoculum pour les bactéries

- Pour les levures :

A partir d'une culture jeune de 48h, réaliser des suspensions en prélevant colonies bien isolées et identiques, et les mettre dans 5 ml physiologiques stériles. Agiter au vortex pendant quelques secondes. (**Figure 2.9**)



Figure 2.8 : Préparation de l'inoculum pour les levures

➤ Préparation de la suspension :

Réaliser une lecture de la transmittance avec le spectrophotomètre à une longueur d'onde de 620nm et qui doit être entre (22% -32%) pour les bactéries, et pour les levures c'est entre (2% - 3%), ce qui correspond à une concentration de 10^7 - 10^8 UFC.

2.6.1.2 Examen de l'échantillon :

➤ Préparation de la première couche du milieu :

- Faire fondre le mélange de gélifiants Møller-Hipton et Sabouraud dans un bain-marie à 95°C.
- Verser aseptiquement de la première couche dans chaque boîte de Pétri en effectuant trois répétitions par souche. Laisser refroidir et solidifier sur la paillasse. (**Figure 2.10**)



Figure 2.9 : Préparer les boîtes de Pétri

➤ Préparation de la deuxième couche du milieu :

- Faire fondre le mélange de gélifiants Møller-Hipton et Sabouraud dans un bain-marie
- Réduire la température
- Remplir des flacons en verre stériles de Muller-Hinton pour les bactéries et de Sabouraud pour les levures pour chaque souche.
- Inoculer les milieux de culture de chaque suspension et agiter manuellement les flacons.
- Transférer rapidement 4 mL de chaque milieu inoculé en deuxième couche sur la surface des boîtes contenant déjà la première couche de gélose et étaler en faisant pivoter la boîte pour obtenir une surface uniforme.

- Laisser solidifier sur la paillasse.

2.6.1.3 Ensemencement par écouvillonnage :

Nous laissons imbiber le gros coton tige dans la solution inoculum, et nous écouvillon notre boîte verticalement et horizontalement dans les deux diagonales et il est aussi important de ne pas oublier les bornes. (**Figure 2.11**)



Figure 2.10 : écouvillonnage

2.6.1.4 Dépôts des disques :

A l'aide d'une pince stérile, prélever un disque stérile, l'imbibber avec l'huile ou l'extrait naturel de plante, en mettant seulement en contact avec le bout du disque celui-ci va absorber progressivement jusqu'à imprégnation totale du disque. (**figure 2.12**)



Figure 2.11 : Dépôts des disques

2.6.1.5 Expression des résultats :

L'évaluation qualitative des huiles essentielle et extrait naturelles de plantes est exprimée par la mesure des diamètres des zones d'inhibition obtenues après incubations pour chaque souches microbienne.

2.7 ETUDE D'IRRITATION :

Cette étude est effectuée au laboratoire pharmacotoxicologie du Centre de recherche saïdal (CRD) à Alger sous la direction du Dr BELKADI Asma.

➤ Animaux :

Des lapins albinos néo-zélandais (mâles) pesant entre 1kg à 2,5 Kg, ont été utilisés pour l'étude. Les lapins ont été maintenus dans des cages individuelles, dans des conditions d'hébergement standard de température ($20 \pm 3^\circ \text{C}$), d'humidité relative ($55 \pm 10\%$) et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité, et nourris avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*.

2.7.1 Méthode expérimentation :

L'étude a été menée en respectant les étapes suivantes : les animaux ont été préparés la veille de l'expérience, soit environ 24 heures avant, et une zone de 6cm² située sur les flancs gauche et droit a été rasée. (**Figure 2.13**)



Figure 2.12 : tondre la région des flancs gauche et droit de l'animal

Le produit testé a été appliqué sur le flanc gauche de l'animal, alors que le flanc droit n'a pas été exposé. Cette étape a commencé avec un seul animal et a impliqué trois tests successifs à des moments précis. La partie du flanc a été divisée en trois compartiments différents sur lesquels ont été appliqués des timbres selon les instructions suivantes: le premier timbre a été utilisé pour appliquer une dose de crème formulée sur une compresse stérile, suivie de l'application d'un sparadrap et une observation de 3 minutes. Le deuxième timbre a été utilisé

pour appliquer une dose de crème formulée sur une compresse stérile, suivie de l'application d'un sparadrap et une observation de 1 heure. Le troisième timbre a été utilisé pour appliquer une dose de crème formulée sur une compresse stérile, suivie de l'application d'un sparadrap et une observation de 4 heures. (**Figure 2.14**)



Figure 2.13 : Application des timbres

Les détails de l'évaluation clinique macroscopique de l'irritation à chaque application des timbres, visant à déterminer la présence ou l'absence d'irritation.

2.8 ETUDE PRE-CLINIQUE :

La présente étude a été menée dans le laboratoire de pharmacotoxicologie du Centre de recherche saidal. Mise en place du Groupe Saidal (CRD) à Alger sous la direction du Dr BELKADI Asma. Le protocole suivit est interne au CRD Saidal.

2.8.1 Evaluation de l'activité cicatrisante par induction d'une brûlure :

➤ Animaux :

Des rats Wistar albinos mâle de poids corporel de 200 ± 20 g, ont été utilisés pour l'étude cicatrisante par induction d'une brûlure thermique .

Les rats ont été maintenus dans des conditions standard de température (22 ± 1 ° C), d'humidité relative ($55 \pm 10\%$) et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité, et nourris avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau ad libitum .

2.8.1.1 Méthode expérimentation :

- **Etape 1 : la veille de l'expérimentation répartition des lots :**

peser les animaux et les identifier à la queue à l'aide de feutre indélébile, puis les placer dans des cages individuelles et étiqueter les cages. Ensuite, il est recommandé de faire jeûner les

animaux pendant une période de 8 à 12 heures avant l'injection de l'anesthésie chirurgicale (anesthésie générale).

Les animaux ont été répartis en trois lots comportant chacun 5 rats : (**Tableau 2.3**)

Tableau 2.3 : Constitution des lots

lots	Lot témoins	Lot référence	Lot essai 1	Lot essai 2
Quantité	5 rats	5 rats	5 rats	5 rats
Produit utilisé	ne recevra aucun traitement	sulfadiazine argentique 1%	Crème à base de la molécule réalisé	Pommade à base de le huile de lentisque

- **Etape 2** : induction de la brûlure :

Le protocole expérimental utilisé dans cette étude est conforme aux recommandations d'éthique et bonne pratique d'utilisation des animaux de laboratoire tout en respectant les directives de l'application des 3R.

Faire chauffer la plaque chauffante de la masselotte (**Figure 2.15**),



Figure 2.14 : La masselotte.

procéder comme suit: Tout d'abord, les rats doivent être anesthésiés par injection intra-péritonéale de Zoletil 50. (**Figure 2.16**)



Figure 2.15 : Anesthésie les rats par injection intra-péritonéale de Zoletil 50

Ensuite, une tondeuse doit être utilisée pour tondre la partie dorsale de l'animal, suivie d'un nettoyage de la zone dénudée avec de la Bétadine dermique 10%. (**Figure 2.17**)



Figure 2.16 : Tondre la partie dorsale de l'animal par une tondeuse

La prochaine étape consiste à s'assurer que l'animal est complètement endormi et à le placer dans une position ventrale appropriée. Ensuite, une masselotte ronde de 22mm de diamètre doit être placée sur une partie de la zone épilée de l'animal pendant 30 secondes, en veillant à ne pas exercer une pression trop forte. (**Figure 2.18**)



Figure 2.17 : Induction de la brûlure par la masselotte.

Tout en respectant la hauteur et l'angle à chaque prise de vue, des photos de haute résolution doivent être prises à l'aide d'une caméra. Après cela, l'animal doit être placé dans sa cage, qui doit être dans une pièce chauffée à une température de 28 °C à 30 °C. Il est important de surveiller attentivement les animaux pendant leur réveil pendant les quatre prochaines heures afin de détecter tout signe de détresse. Enfin, un antalgique doit être administré à l'aide de biberons pendant trois jours.

- **Etape 3 : traitement :**

Faire une application des traitements mis à l'essai sur la zone brûlée après de l'échaudure tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.

2.8.1.2 Observation et évaluation macroscopique :

Pendant la durée du traitement, il sera nécessaire de réaliser les actions suivantes pour chaque lot de rats faisant l'objet de l'expérience aux jours J4, J7, J10, J14, J17, J21 et J24 :

- Effectuer une analyse du poids des animaux pour observer leur évolution pondérale
- Évaluer l'état général de chaque animal à l'aide d'une grille de score.
- Mesurer la douleur ressentie par les animaux à l'aide d'une échelle de notation illustrée.
- Observer attentivement l'évolution de la plaie due à la brûlure en utilisant une approche macroscopique et en utilisant une grille de scores adaptée détaillée dans *l'annexe 2*.

2.8.2 Evaluation de la cicatrisation :

Il est recommandé de capturer des images de plaies aux jours J1, J4, J7, J10, J14, J17, J21 et J24, afin d'analyser leur évolution à l'aide d'un logiciel de traitement d'image (Mesurim®) pour une éventuelle étude planimétrique de leur surface. Il est également important de déterminer le pourcentage de contraction de la plaie en utilisant une formule spécifique (2.3)

$$\% \text{ de contraction} = \frac{(S_0 - S_n)}{S_0} \times 100 \quad \dots\dots\dots (2.3)$$

- Pourcentage de contraction de la plaie (%)
- S_0 = surface de la plaie au jours 0
- S_n = surface de la plaie au jours n

2.8.3 Analyse statistique :

L'analyse statistique ANOVA qui permet de tester et exprimés les moyennes de plusieurs groupe différent de manière significative et elle compare le variation entre les groupe avec la variation au sein des groupes pour déterminer si les différences statistique sont significative

2.8.4 Fin d'expérimentation :

- À la conclusion de l'expérience, il est nécessaire de procéder à l'euthanasie d'un animal de chaque groupe en utilisant une injection intrapéritonéale d'anesthésiant ou de sédatif, afin d'effectuer la dislocation cervicale.
- Prélevez un morceau de peau, conservez-le dans une solution de formol à 10% pour des analyses histopathologiques ultérieures

2.9 ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

L'étude décrite a été réalisée au sein du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger, supervisée par Monsieur Rachid KADDOUR.

2.9.1 Expérimentation :

Au vingt-huitième jour de l'expérimentation, les rats sont euthanasiés et des morceaux de peau sont prélevés par excision à l'aide d'un ciseau chirurgical (décrit dans la **Figure 2.19**). Il est important de prélever les tissus tout autour de la plaie pour assurer une collecte complète. Après cela, les échantillons sont fixés dans du formaldéhyde à 10% et stockés dans des tubes ECBU, qui sont correctement identifiés et étiquetés selon l'animal, le lot et le jour de prélèvement (comme illustré dans **la Figure 2.20**).



Figure 2.18 : Réalisation de la biopsie



Figure 2.19 : Tubes ECBU

2.9.1.1 Déshydratation :

Pour déshydrater les échantillons, on les plonge successivement dans des bains d'éthanol à des températures croissantes (70°- 90°-95°-100°) pendant 60 minutes. Ensuite, on les rince dans deux bains de toluène pour les éclaircir. (**Figure 2.21**)



Figure 2.20 : Déshydratation des échantillons dans des bains d'alcools.

2.9.1.2 Imprégnation et inclusion :

Après la déshydratation des échantillons sont immergés successivement dans deux bains de paraffine à une température de 58°C, puis placés dans des moules en acier inoxydable pour l'inclusion définitive.

2.9.1.3 La microtomie :

Après que les blocs de paraffine ont été refroidis et démoulés, des coupes d'une épaisseur de 4 à 5 μm sont réalisées à l'aide d'un microtome. Ces coupes sont ensuite assemblées pour former un ruban. Pour monter l'échantillon, quelques-unes de ces coupes sont étalées sur des lames avec de l'eau albuminée, puis séchées sur une plaque chauffante en platine afin de renforcer leur adhérence sur les lames.

2.9.1.4 La coloration :

Il y a deux types de coloration utilisés, l'une est la coloration hématoxyline-éosine (pour la topographie) et l'autre est la coloration au trichrome de Masson (une coloration spéciale). Après

la coloration, les lamelles sont attachées aux lames avec de la résine adhésive puis laissées sécher à la température de laboratoire pendant 24 heures.

2.9.2 Interprétation des résultats :

Monsieur Rachid KADDOUR nous a effectué le diagnostic histopathologique au laboratoire d'Anatomo-pathologie de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger.

Chapitre 3

Résultat et discussion

3.1 ETUDE PHYTOCHIMIQUE :

3.1.1 Huiles essentielles :

3.1.1.1 Caractères organoleptiques des huiles essentielles de plante

Les propriétés sensorielles de l'huile essentielle (HE) de la plante, obtenue par hydrodistillation, sont répertoriées dans le **Tableau 3.1**. Un exemple de l'extrait d'huile essentielle est illustré dans la **Figure 3.1**.

Tableau 3.1 : Caractères organoleptique de l'HE des racines de la plante

Caractéristique	HE de la plante.
Aspect	Liquide l'huileuse
Couleur	Jaune pale
Odeur	Fraiche et floral



Figure 3.1: L'HE de la plante

3.1.1.2 Rendement de l'HE extraite :

Le **tableau 3.2** fournit des informations sur l'échantillonnage et les rendements obtenus lors de l'extraction de l'huile essentielle à partir des racines de la plante, par le procédé d'hydrodistillation.

Tableau 3.2 : Le taux de rendement obtenu lors de l'extraction de l'huile essentielle

	<i>dégommage</i>					
<i>Echantillons</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>La somme</i>
<i>Racine pesé (±0,01)(g)</i>	179.03	179.01	173.12	179.17	179.5	895.83
<i>durée de l'extraction</i>	2h	2h	1h	1h	1h	
<i>récolte de la plante</i>	11/03/2023	10/03/2023	10/03/2023	10/03/2023	11/03/2023	
<i>jour de l'extraction</i>	13/03/2023	13/03/2023	14/03/2023	14/03/2023	14/03/2023	
<i>Moyenne de rendement (%)</i>	0.0357					

Le rendement de l'extraction est indiqué dans le tableau comme étant de 0,03575%, ce qui signifie que seulement une faible quantité d'huile essentielle a été obtenue à partir de la matière première et l'utilisation du dégommage a diminué le taux de rendement de l'huile essentielle, et même pour trois échantillons, il n'y avait pas d'huile essentielle extraite indique qu'en utilisant la technique de dégommage, le processus d'extraction d'huile essentielle a entraîné une diminution du rendement global. De plus, dans trois échantillons spécifiques, aucune huile essentielle n'a été extraite du tout.

Il est clairement établi, selon les résultats rapportés dans la littérature, que la plante, contient une quantité minimale d'huile essentielle [0,02-0,21%].[38][39][40]

Cependant, on peut expliquer que le rendement d'extraction d'une huile essentielle dépend de plusieurs facteurs, la qualité de la plante, la période de récolte, les conditions climatiques et la méthode d'extraction.

3.1.1.3 Identification et analyse de l'huile essentielle :

L'analyse qualitative et semi-quantitative des essences extraites par hydrodistillation a été réalisée

Grâce à l'analyse, nous avons pu identifier 29 composants qui représentent 99,99 % de la composition totale de l'huile essentielle.

Au vu de cette analyse ont révélé des différences dans la composition des composés identifiés. Dans le cas où la récolte d'une plante médicinale est effectuée en dehors de sa période

optimale ou dans un lieu géographique différent, il est possible que la plante ne présente pas la même concentration ou composition de ses molécules médicinales [41]

Suite à cette analyse, il est observé que la variation des composés identifiés peut être attribuée à divers facteurs environnementaux tels que les conditions climatiques, le type de sol et l'exposition au soleil.[42]

Il est possible que la concentration des molécules médicinales soit moindre dans les plantes récoltées en dehors de leur période optimale. Cependant, il convient de noter que certains composés présents en faible pourcentage, sont reconnus pour leurs propriétés antifongiques, antivirales et antibactériennes. De plus, ces composés peuvent contribuer à la réduction de l'inflammation et favoriser la cicatrisation en hydratant la peau et en renforçant sa barrière cutanée.

En conclusion, malgré les variations dans la composition des composés identifiés de cette plante médicinale, leur effet reste le même.

3.2 Synthèse organique :

3.2.1 Réaction de la synthèse :

La molécule obtenu par la réaction de la synthèse est représentés dans la **Figure 3.2**.



Figure 3.2 : La molécule obtenu

3.2.1.1 Propriétés expérimentales :

molécule obtenu par la réaction de synthèse présente des propriétés expérimentales caractérisées, sont répertoriées dans le **Tableau 3.3**.

Tableau 3.3 : propriétés expérimentales caractérisée de la molécule qu'on a réalisé

Caractéristique	Molécule obtenu
<i>Description physique</i>	jaune pâle
<i>Odeur</i>	Inodore
<i>Densité</i>	/
<i>Indice de réfraction</i>	/

3.2.2 Identification et analyse de la réaction de la synthèse obtenu :

Dans le contexte de cette étude, l'analyse qualitative et semi-quantitative effectuée a pour objectif de vérifier si la réaction de la synthèse a abouti à la formation de la molécule qu'on a réalisé recherché.

L'analyse réalisée nous a permis d'identifier 11 composants qui représentent 99,89 % de la composition totale de la réaction de la synthèse du produit. L'analyse révèle une forte présence de la molécule qu'on a réalisé, représentant 90,23% de la composition totale.

Une étude a démontré l'efficacité de la molécule qu'on a réalisé en tant que produit anti-mélanogène, faisant de lui un agent dépigmentant potentiel pour la peau. De plus, il pourrait être utilisé comme agent de blanchissant dans les produits cosmétiques et présente un potentiel de traitement des troubles d'hyperpigmentation en clinique.

3.3 Formulation :

3.3.1 Contrôle qualité de la crème :

Les résultats du contrôle de qualité de la crème contenant la molécule qu'on a réalisé issu de la réaction de la synthèse ont été enregistrés dans le **Tableau 3.4**.

Tableau 3.4 : Contrôle qualité de la crème formulée.

Test organoleptique (Figure 3.4)	Couleur :	blanche
	Odeur :	Inodore
	Aspet :	onctueuse
	Homogénéité :	bonne, consistance d'une crème
Test microscopique (Figure 3.5)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La dispersion est de bonne qualité ➤ Les gouttelette présentent une taille homogène 	

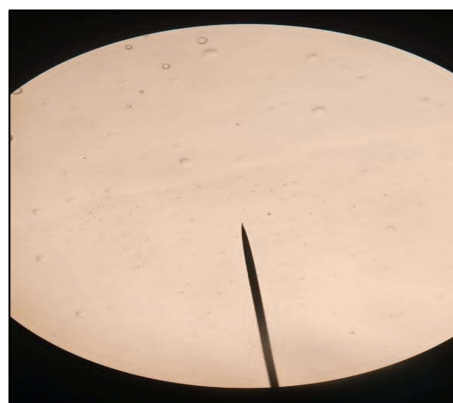


Figure 3.3 : Crème à base de la molécule qu'on a réalisé

Figure 3.4 : Examen microscopique de la crème

3.4 Étude microbiologique :

Les résultats de cette étude microbiologique permettent de déterminer l'efficacité des agents antimicrobiens (des agents antibactériens et antifongiques) contre les levures et les bactéries testées.

L'évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne répertoriées dans le **Tableau 3.8** consiste à classer le degré d'effet antimicrobien en fonction de la zone d'inhibition observée autour des agents antimicrobiens lorsqu'ils sont appliqués sur une plaque de culture microbienne , illustré dans la **Figure 3.5** .

Tableau 3.5 : Effet antimicrobien en fonction de la zone d'inhibition observée

Souche	Signe	Inhibition	Signe	Inhibition	activité
	Crème		Huile		
S.a	+++	Extrêmement sensible	++	Très sensible	Bactériostatique
B.s	++	Très sensible	++	Très sensible	
P.a	+	Sensible	+	Sensible	
E.c	++	Très sensible	+	Sensible	Antifongique
C.a	++	Très sensible	++	Très sensible	
S.c	++	Très sensible	++	Très sensible	

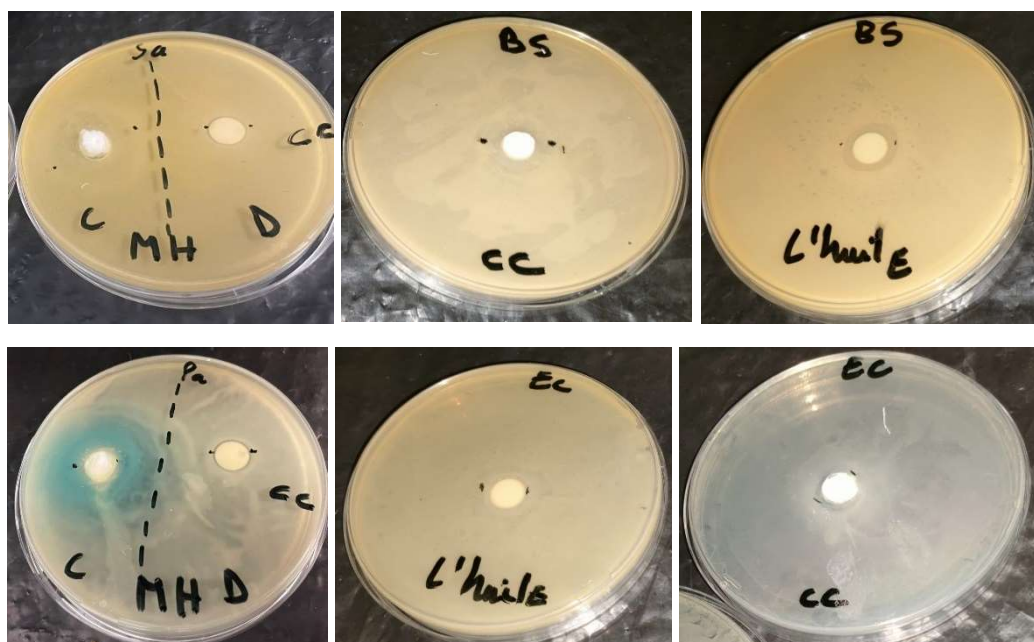
D < 9mm (-) non sensible

9 – 14mm (+) Sensible

15 – 19mm (++) Très sensible

D > 20 (+++) Extrêmement sensible

Selon les données présentées dans le **tableau 3.8** Cela signifie que la crème et l'huile ont la capacité de tuer ou de prévenir la croissance de microbes tels que les bactéries et les champignons responsables d'infections de la peau. Cette propriété est importante pour maintenir une peau saine et prévenir les infections cutanées.



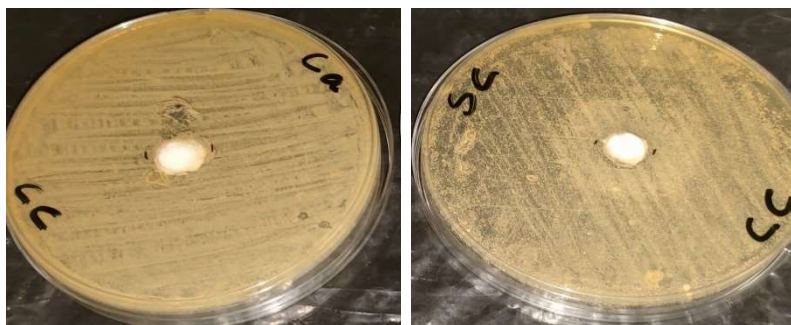


Figure 3.5 : Zone d'inhibition observée autour des agents antimicrobiens

3.5 Etude d'irritation :

Le suivi du test d'irritation a permis d'observer l'évolution des réactions cutanées et d'évaluer les effets au fur et à mesure des différentes applications répertoriées dans le **Tableau 3.6**

Tableau 3.6 : l'évolution des réactions cutanées

	Essai initial			Essai confirmatoire		
	3min	1h	4h	24h	48h	72h
Timbre 1	0	/	/			
Timbre 2	/	0	/	0	0	0
Timbre 3	/	/	a1 – b1			

Les résultats de cette étude ont fourni des informations importantes sur la tolérance cutanée du produit, permettant ainsi de conclure sur son niveau d'irritation potentiel. Cette évaluation peut être utilisée pour évaluer la sécurité et l'innocuité du produit lors de son utilisation chez l'homme.

3.6 Etude pré-clinique :

3.6.1 Aperçu général sur le déroulement et les résultats de l'expérimentation :

Durant la période de l'expérience, un rat a été sacrifié au jour (J7) lors de l'évaluation de son état général, et on a observé que l'animal semblait souffrir et ne supportait pas la brûlure. Cependant, nous avons exclu tout lien avec le bon déroulement du protocole expérimental en question.

3.6.2 Observation clinique de l'aspect de brûlure :

Dans le cas d'une brûlure profonde de deuxième degré, une partie de la peau est endommagée entraînant la formation d'une escarre recouvrant la plaie. Pendant que la

cicatrisation commence à partir de la partie inférieure de l'escarre, la régénération épithéliale se déroule le long des bords de la plaie. Ceci conduit progressivement au décollage des bords de l'escarre.

Toutefois, la partie centrale de l'escarre reste fermement attachée à la plaie jusqu'à ce que la cicatrisation atteigne le centre de la plaie. Des procédures comme le parage des bords détachés et l'élimination délicate de l'escarre sont réalisées en fonction des besoins afin d'évaluer la progression de la régénération épithéliale sous l'escarre. L'élimination de l'escarre est effectuée dans tous les groupes, sauf dans le groupe témoin où l'escarre est restée sèche et rugueuse et solidement attachée à la peau jusqu'à un stade avancé.

3.6.3 Evaluation macroscopique clinique des brûlures :

Les résultats d'évaluation macroscopique des plaies des différents lots sont fournis comme suite :

➤ **Lot de référence traité avec sulfadiazine argentique 1% :**

Le 1^{er} jour , la plaie fibreuse avec un tissu nécrosé au centre .

Le 4^{ème} jour, plaie fibreuse sèche et adhérente avec un tissu clair.

Le 7^{ème} jour, plaie granuleuse tissu rouge , bourgeons charnus tout lit de la plaie et début de découlement de la croute.

Le 14^{ème} jour, plaie granuleuse tissu rouge tout le lit de plaie et exsudatif et début d'une montée progressivement du bourgeon charnu et ébauche d'épidermisation marginale. A partir du 14^{ème} jour le processus d'épidermisation s'observe plus nettement.

➤ **Lot E1 traité avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé :**

Le 1^{er} jour, plaie fibreuse avec un tissu nécrosé au centre.

Le 4^{ème} jour, plaie fibreuse sèche et adhérente avec un tissu clair.

Le 7^{ème} jour, plaie granuleuse rouge au posture de la plaie, croute fibreuse sèche et adhérente, et un début de découlement de la croute remarqué dès le jour 10.

Le 14^{ème} jour, tissu épidermiser début de processus cicatriciel, et à partir du 14^{ème} jour le processus d'épidermisation s'observe plus nettement.

➤ **Lot témoin non traité :**

Le 1^{er} jour, les plaie sont fibreuses et avec un tissu sous-jacent granuleux.

Le 4^{ème} jour, plaie pratiquement tout nécroses et suintantes et apparition d'un tissu fibreux.

Le 7^{ème} jour, tissu toujours nécrosé avec apparition d'un bourgeon et adhérent.

Le 14^{ème} jour, plaie granuleuse et très suintantes au pourtour et nécrosé et le processus de cicatrisation très tardivement en comparaison au lot de référence.

3.6.4 Évolution du processus cicatriciel :

L'interprétation des variations des pourcentages de rétraction des surfaces des plaies entre les différents lots présent dans le **tableau 3.7**

tableau 3.7 : Signification des résultats entre les différents lots.

Lot	<i>E1 Vs Ref</i>	<i>E1 Vs T</i>	<i>Ref Vs T</i>
Signification des différences	S	ns	ns

S : significatif $p < 0,05$ NS : non significatif $p > 0,05$

Durant toute la période d'expérimentation, les pourcentages de réduction des surfaces des plaies ont été mesurés et sont représentés dans la **Figure 3.8**.

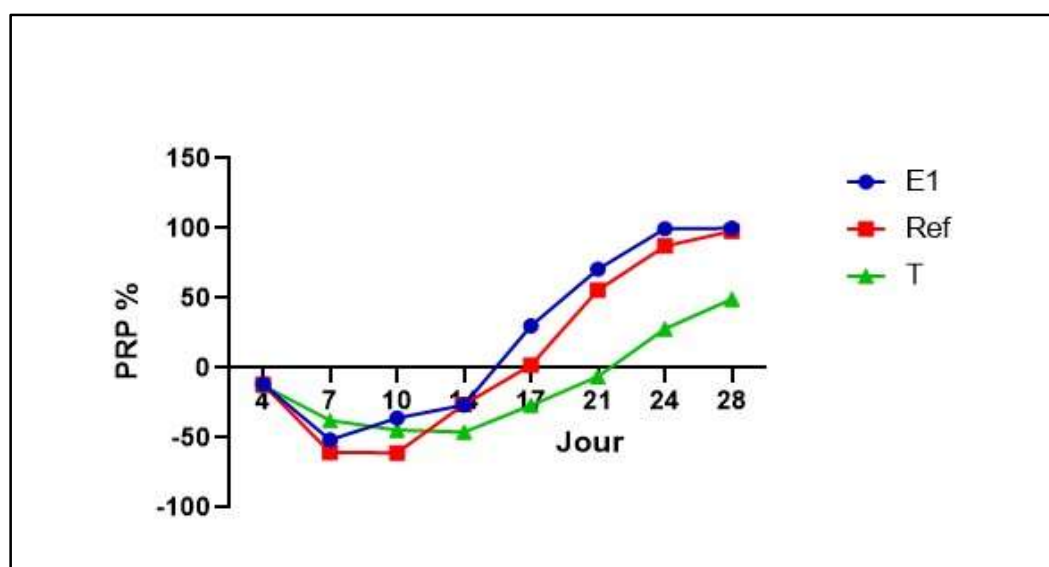


Figure 3.6 : Pourcentage de réductions des plaies chez les différents lots

Au fil du temps, toutes les plaies ont montré une diminution progressive de leur taille, comme illustré dans la **Figure 3.7**. Cependant, le groupe traité avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé a présenté une cicatrisation plus rapide que tous les autres lots (Réf. et T), comme le montre la **Figure 3.8**.

- **Réf Vs T :**

Afin de déterminer l'efficacité de la sulfadiazine argentique 1% utilisée comme produit de référence, une comparaison entre les deux lots a été réalisée. Les résultats indiquent clairement

une prédominance en faveur du lot Réf traité avec la Sulfadiazine argentique 1%, ce qui confirme son efficacité.

- **E1 Vs Réf :**

L'analyse comparative entre les deux lots, à savoir le lot E1 traité avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé et le lot Réf traité avec la référence Sulfadiazine argentique 1%, révèle que:

Pendant les 17 premiers jours suivant la brûlure, l'écart entre les deux lots s'est accru en faveur du lot E1. Au 21ème jour, le lot E1 traité avec la molécule qu'on a réalisé a enregistré une moyenne de PRP (%) de 70,79 %, tandis que le lot Réf traité avec la Sulfadiazine argentique 1% affichait 55,82 %. De plus, au 24ème jour, le lot E1 traité avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé a montré une cicatrisation totale avec une moyenne de 99,64 %, tandis que le lot R traité avec la Sulfadiazine argentique 1% affichait 87,24 %.

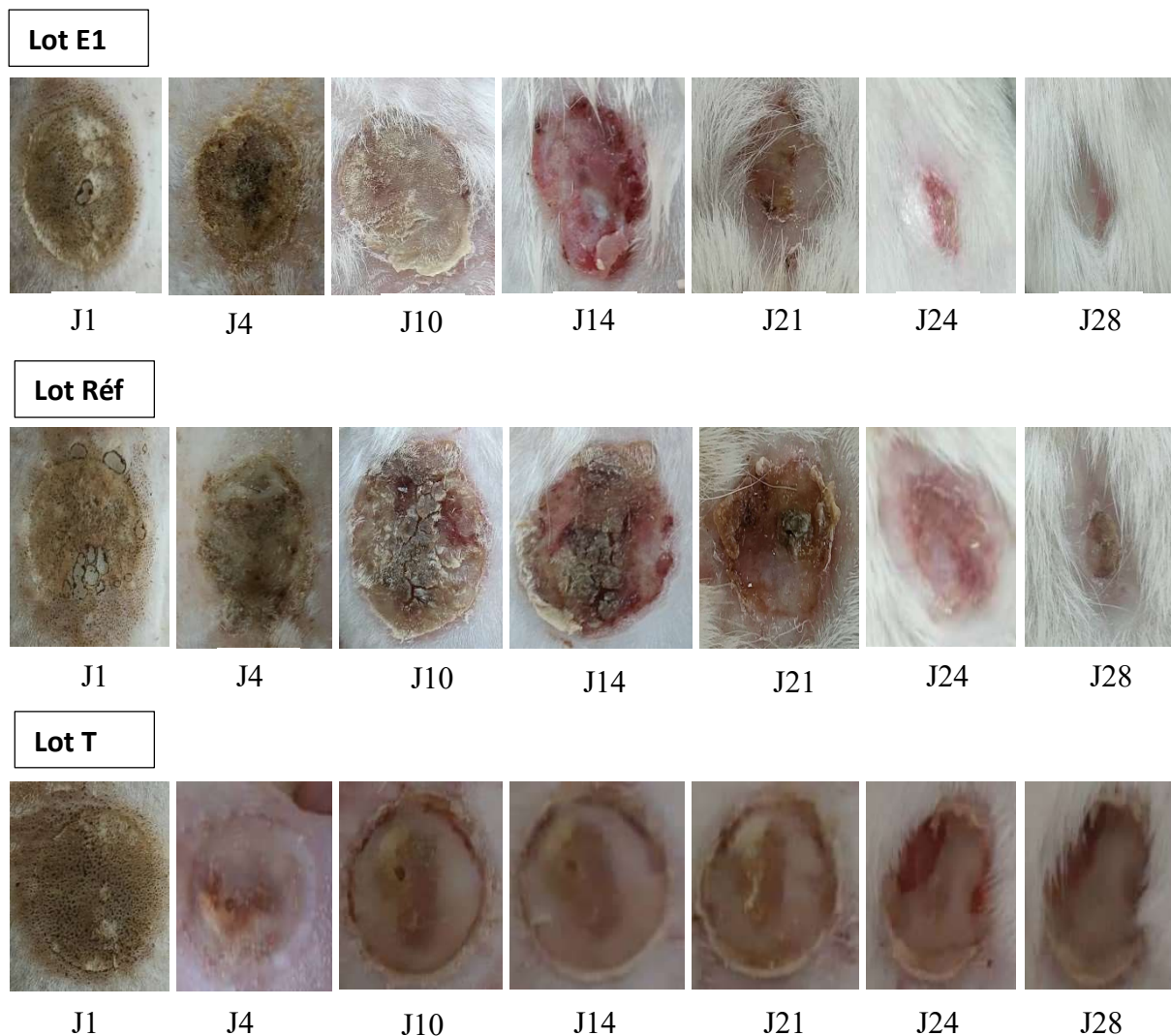


Figure 3.7 : Evolution des plaies des différents lots dans le temps.

3.6.5 Evaluation de l'intensité de la douleur liée à la brûlure :

Les résultats de l'évolution de la douleur, évaluée selon la cotation, sont présentés dans la **Figure 3.10**

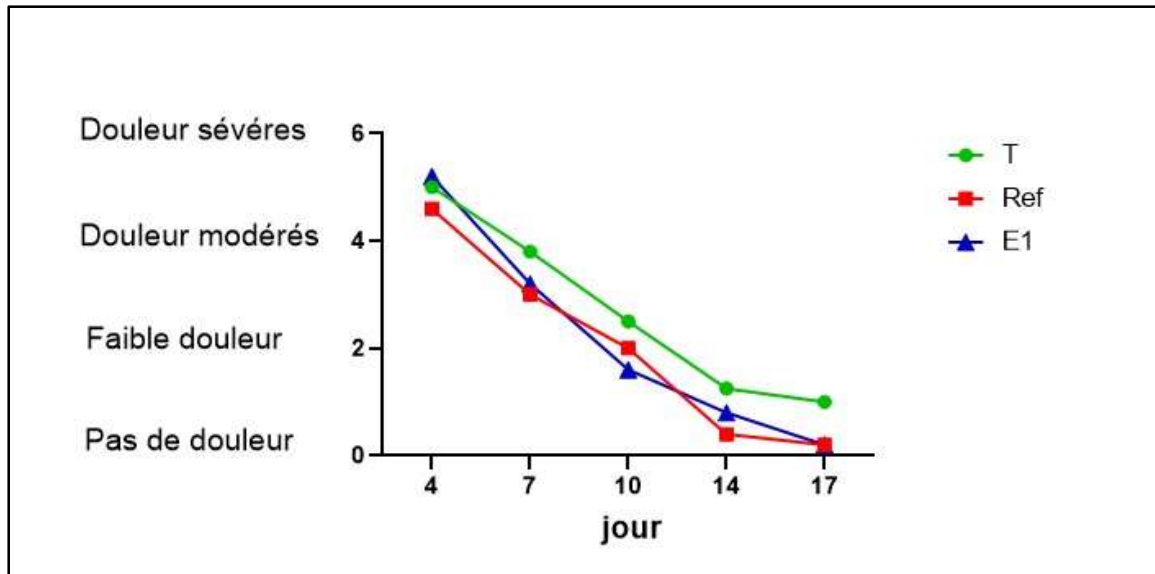


Figure 3.8 : Evolution de l'intensité de la douleur au fil des jours

Les scores de douleur sont enregistrés avant l'application des différentes pommades, à une fréquence de 4 jours pendant toute la durée de l'expérimentation. Le graphique (**Figure 3.8**) met en évidence que l'évolution de l'intensité de la douleur chez les rats du lot E1 est clairement différente de celle des autres lots Réf et T.

Les rats du lot E1, traités avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé, présentent une courbe de douleur décroissante. Au premier jour, la douleur est pratiquement sévère, puis elle diminue progressivement jusqu'à disparaître.

Pour les autres lots, Réf et T, on observe une évolution similaire des courbes, avec une diminution progressive de la douleur. Pour le lot T, la douleur reste toujours faible.

La douleur nociceptive aiguë survient suite à une lésion tissulaire, mais elle est généralement de courte durée. Cependant, lorsque les plaies cicatrisent lentement, l'inflammation prolongée peut entraîner une sensibilité accrue de la plaie et de la peau environnante. Cela peut provoquer une hyperalgie primaire et une hyperalgie secondaire.[43]

3.6.6 Evaluation pondérale :

Les informations concernant la variation de poids des rats des différents groupes sont présentées dans la **Figure 3.9**.

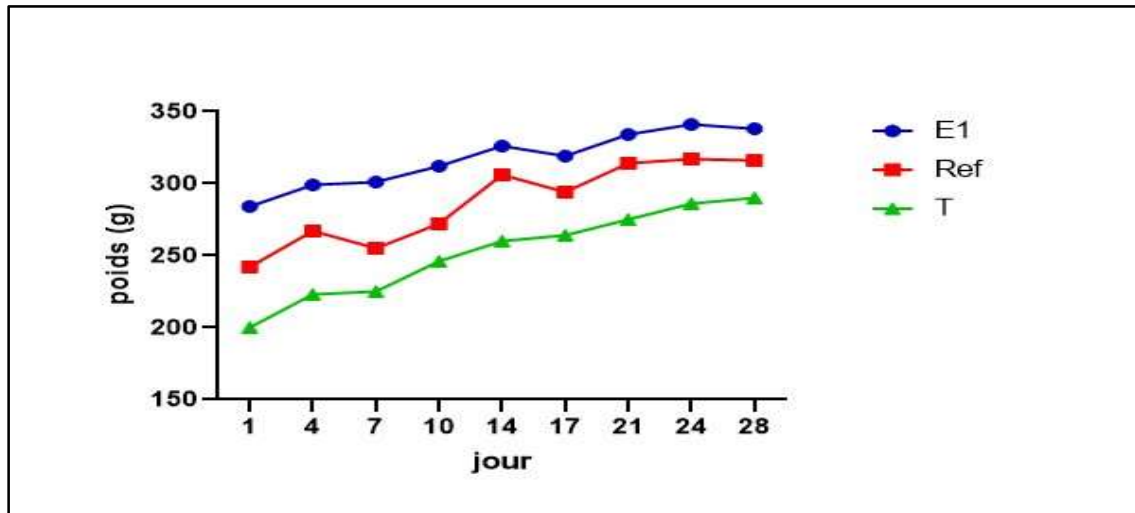


Figure 3.9 : Evolution pondérale chez les rats des différents lots.

Selon les données présentées dans la **figure 3.9**, l'évolution du poids des rats a été observée pendant une période de 28 jours. Les résultats indiquent une augmentation progressive du poids dans tous les lots au fil du temps.

Le lot E1, a présenté une croissance régulière et progressive de poids tout au long de l'expérience. Les rats de ce groupe ont affiché un gain de poids plus important comparé aux autres lots.

Le lot Réf, a également montré une augmentation de poids, bien que légèrement inférieure à celle du lot E1. Les rats de ce groupe ont suivi une courbe de croissance similaire, avec des variations de poids relativement stables.

Le lot T, quant à lui, a enregistré une augmentation de poids plus faible que les autres lots. Les rats de ce groupe ont présenté une croissance plus lente et moins marquée.

Une perte de poids importante de plus de 10% après une blessure prolongée peut causer une carence en protéines et en énergie, ce qui peut altérer les différentes phases de la cicatrisation, y compris la prolifération des fibroblastes, l'angiogenèse, la synthèse et le remodelage du collagène. Elle peut également affecter la phagocytose, augmentant ainsi le risque d'infection.[44]

Après le 7^{ème} jours de brûlure, tous les lots testés ont retrouvé une alimentation normale et un poids stable, sans signe évident de dénutrition. En conclusion, les traitements n'ont pas affecté le poids des animaux dans les lots E1 et Réf.

3.7 Etude Histopathologique :

Dans le but de déterminer l'état d'avancement du processus de cicatrisation des différentes plaies, les coupes histologiques des peaux brûlées chez les rats des lots E1, Réf et T ont été colorées à l'hématoxyline éosine et examinées.

➤ Lot E1 :

L'observation microscopique de la plaie du rat du lot E1 (**Figure 3.10**) a révélé ; L'épiderme (épithélium) intact et sain avec les cinq couches bien formé et il est très riche en kératinocytes.

Le derme présente une composition fibreuse riche en fibres de collagène et est bien vascularisé. On observe la présence de follicules pileux ainsi que de glandes sébacées matures. De plus, une infiltration lymphocytaire, une cellule inflammatoire, est remarquée.

La présence d'un stade de reconstitution tissulaire avancé est observée, ce qui réduit le risque de formation de plaies hypertrophiques ou de chéloïdes. Les annexes cutanées jouent un rôle essentiel dans la ré-épithélialisation en permettant une régénération épidermique à partir de plusieurs foyers, accélérant ainsi le processus de cicatrisation. En conclusion, les plaies traitées avec la crème a base de la molécule qu'on a réalisé montrent une ré-épithélialisation très favorable.



Figure 3.10 : Coupe histologique vu au microscope des rats du lot E1.

➤ **Lot Réf :**

L'observation microscopique de la plaie de rat du lot Réf (**Figure 3.11**) L'épiderme est détaché de derme, tandis que le derme est bien vascularisé mais lâche. Il présente une densité de fibres collagènes, sans signe d'infiltration. Le tissu conjonctif est dense et fibreuse, avec une diminution des glandes sébacées. Ces résultats ont révélé une plaie réépithérialisée.

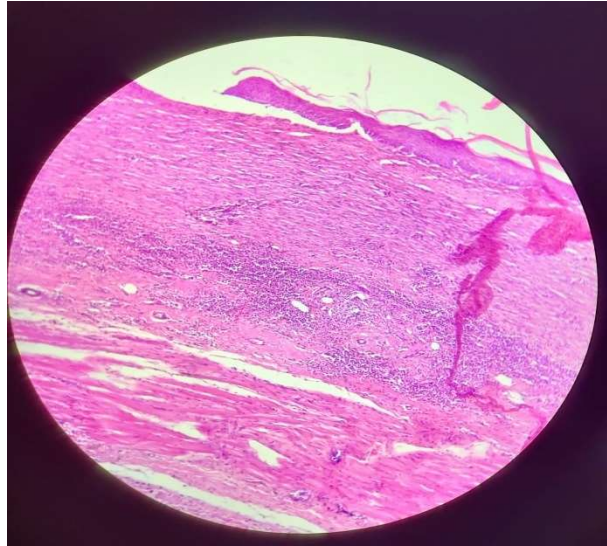


Figure 3.11 : Coupe histologique vu au microscope de rat du lot Réf

➤ **Lot T :**

L'observation microscopique de la plaie de rat du lot T (**Figure 3.12**) nous avons constaté les éléments suivants : l'épiderme est devenu plus épais, tout comme le derme, et il n'a pas encore été régénéré. Ces résultats indiquent une réépithélialisation défavorable et un retard dans le processus de cicatrisation.

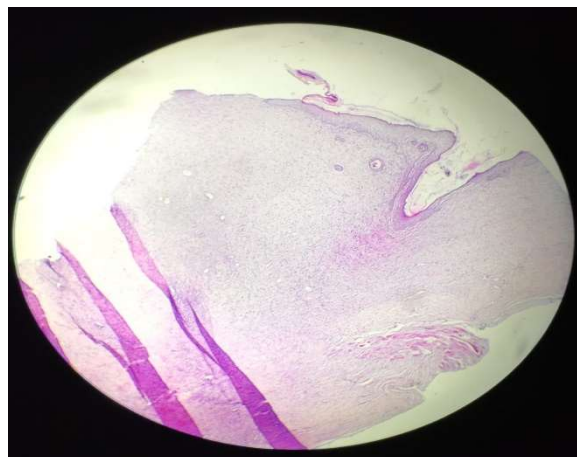


Figure 3.12 : Coupe histologique vu au microscope de rat du lot T

En conclusion, l'étude histopathologique a révélé un classement qualitatif de la ré-épithélialisation des plaies dans l'ordre croissant suivant : Lot E1 < Lot Réf < Lot T, ce qui confirme pleinement le diagnostic clinique précédent.

3.7.1 Discussion générale des résultats :

Cette étude démontre l'efficacité de la crème à base de la molécule qu'on a réalisé dans le traitement des brûlures. Des mesures appropriées ont été prises pour formuler notre principe actif et fabriquer la crème. Ces mesures avaient pour objectif d'éviter tout risque de toxicité à long terme et de garantir l'effet pharmacologique recherché. En d'autres termes, des précautions ont été prises lors des tests afin de s'assurer que le traitement ne causerait aucun effet indésirable.

Le lot E1, qui a été traité avec la crème à base de la molécule qu'on a réalisé que nous avons formulée, a donné des résultats extrêmement satisfaisants, bien supérieurs au lot Réf qui a été traité avec la référence (Sulfadiazine argentique 1%). L'un des principaux facteurs qui a considérablement accéléré la cicatrisation des plaies dans le lot E1 est directement lié à l'effet antibactérien, comme indiqué dans le **tableau 3.5**, la molécule qu'on a réalisé que nous avons formulé a démontré un effet antimicrobien efficace, présentant à la fois une activité bactériostatique et antifongique.

En effet, dès la 6ème heure suivant une brûlure, il est inévitable que la flore commensale du tissu cutanéomuqueux provoque une infection. Cette situation a un impact négatif sur la phase inflammatoire et retarde le processus de cicatrisation. Parmi les agents pathogènes redoutables impliqués dans ces infections. Il est donc crucial de prendre des mesures appropriées pour lutter contre cette infection et favoriser la cicatrisation efficace des brûlures.

[45]

Conclusion

L'étude menée sur une crème cicatrisante pour le traitement des brûlures a produit des conclusions significatives. L'extraction de l'huile essentielle a permis de mettre en évidence l'impact du lieu géographique sur la composition médicinale de la plante. De plus, le processus de dégommeage a été identifié comme un facteur contribuant à la diminution du rendement. La réaction de la synthèse, qui a été utilisée pour former notre principe actif. L'analyse a révélé que la molécule qu'on a réalisé était le composé prédominant, représentant 90,23% de la composition.

La formulation de la crème a été réalisée et les tests ont démontré son effet antibactérien, avec des activités bactériostatique et antifongique. De plus, le test d'irritation a confirmé que la crème était non irritante.

Les résultats précliniques ont révélé une évaluation supérieure de la cicatrisation avec l'utilisation de la crème à base de la molécule qu'on a réalisé, atteignant un taux de cicatrisation de 99,64% selon l'indice PRP%, comparé à 87,24% avec l'utilisation de la Sulfadiazine argentique 1% utilisée comme référence. Ces résultats remarquables ont été obtenus en seulement 24 jours.

Enfin, l'étude histopathologique a confirmé que la crème à base de la molécule qu'on a réalisé présentait un processus de cicatrisation très satisfaisant et favorable par rapport à la référence utilisée. Ces conclusions soulignent l'efficacité et le potentiel prometteur de la crème cicatrisante à base de la molécule qu'on a réalisé pour le traitement des brûlures.

Chapitre 4

Startup

1) L'idée de projet (solution proposée) :

Ce projet innovant vise à développer une crème cicatrisante pour traiter les brûlures. Il s'agit d'une solution prometteuse dans le domaine de la santé, offrant une approche améliorée pour favoriser la guérison des lésions cutanées.

L'idée du projet est née du besoin d'améliorer les traitements existants et de proposer une solution plus efficace et rapide pour la cicatrisation des brûlures. Des recherches approfondies ont été menées pour explorer les propriétés cicatrisantes des huiles essentielles et des substances naturelles.

Le projet consiste à formuler une crème à base d'un dérivé méthylique spécifique, obtenu par la réaction de la synthèse. Cette crème sera appliquée sur les brûlures pour stimuler la cicatrisation, prévenir les infections et favoriser la régénération des tissus cutanés.

Le développement de la crème comprendra différentes étapes, telles que la préparation du principe actif à grande échelle, en veillant à préserver les plantes sources, et finalement, la mise sur le marché du principe actif.

Les travaux se dérouleront dans des laboratoires de recherche et développement équipés, permettant de mener les étapes de formulation et de tests nécessaires. Des essais cliniques pourront également être réalisés en collaboration avec des professionnels de la santé et des patients volontaires, dans des centres médicaux spécialisés.

L'objectif ultime de ce projet est de développer une crème cicatrisante novatrice, offrant une alternative sûre et efficace pour le traitement des brûlures. Cela permettra d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les complications associées aux lésions cutanées causées par les brûlures.

2) Les valeurs proposées :

Ce projet innovant consiste à créer une crème spéciale pour guérir les brûlures. Ce produit se distingue par plusieurs valeurs importantes pour les clients :

1. La modernité : La crème répond à des besoins nouveaux et n'a pas d'équivalent sur le marché.
2. La performance : La crème est très efficace et répond ou dépasse les attentes des clients.
3. La flexibilité : Des ajustements peuvent être faits pour adapter la crème aux besoins spécifiques des clients.

4. Aider à accomplir des tâches : La crème facilite la guérison des brûlures et aide les clients à se rétablir.
5. La conception : La crème est conçue en tenant compte des souhaits et des conditions des clients.
6. Réduction des coûts : Nous avons amélioré notre processus de fabrication pour rendre la crème moins chère à produire. Cela signifie que nous pouvons la vendre à un prix compétitif, ce qui la rend plus abordable pour tout le monde.
7. Moins de risques : Nous avons conçu notre crème de manière à minimiser les dangers liés au traitement des brûlures. Nous voulons que nos clients se sentent en sécurité lorsqu'ils utilisent notre produit.
8. Accessibilité : Nous voulons que notre crème soit disponible pour tous. Nous l'avons rendue accessible aux personnes qui n'avaient pas accès à ce type de produit auparavant. Ainsi, plus de personnes pourront bénéficier de ses bienfaits pour le traitement des brûlures.
9. Facilité d'utilisation : Nous avons fait en sorte que notre crème soit facile à utiliser. Nous voulons que nos clients aient une expérience agréable lorsqu'ils l'appliquent et l'utilisent, sans complications ni difficultés.

En résumé, cette crème cicatrisante innovante est moderne, performante, flexible, utile pour accomplir des tâches et adaptée aux besoins des clients. Elle offre une solution efficace pour traiter les brûlures et garantit la satisfaction des clients. En offrant ces avantages, notre crème cicatrisante répond aux besoins des clients en termes de réduction des coûts, de sécurité, d'accessibilité et de facilité d'utilisation.

3) Objectifs du projet :

1. Objectifs commerciaux :
 - Introduire la crème sur le marché comme une solution efficace et nouvelle pour traiter les brûlures.
 - Faire connaître la crème et la rendre fiable pour la cicatrisation des brûlures.

- Augmenter les ventes en attirant de nouveaux clients et en fidélisant les clients existants.
- Maximiser les bénéfices en réduisant les coûts de fabrication et en fixant un prix compétitif.

2. Part de marché cible :

- Court terme : Viser une part de marché importante parmi les personnes qui cherchent une crème cicatrisante innovante.
- Moyen terme : Élargir la part de marché en ciblant les hôpitaux, les cliniques et les centres spécialisés dans les brûlures.
- Long terme : Devenir un leader du marché au niveau national voire international et étendre la distribution dans d'autres pays.

En résumé, le projet vise à développer une crème cicatrisante pour les brûlures qui répond aux besoins des clients, à augmenter les ventes, à réduire les coûts, et à atteindre une part de marché significative à court, moyen et long terme.

4) Le segment du marché :

Notre crème cicatrisante pour brûlures est achetée par des personnes qui veulent soulager la douleur et accélérer la guérison de leurs brûlures. Les professionnels de la santé, tels que les médecins et les centres spécialisés, l'utilisent également. Les clients sont motivés par le besoin de traiter leurs brûlures de manière efficace et sécurisée. Ils se trouvent dans différentes régions, tant en ville qu'à la campagne, et leur nombre varie. Nous avons choisi ce marché car les brûlures sont courantes et il y a une demande croissante pour des produits de qualité. Nous envisageons des partenariats avec des hôpitaux et des cliniques spécialisées pour toucher un plus grand nombre de patients.

5) Mesure de l'intensité de la concurrence :

Pour mesurer la concurrence de notre crème cicatrisante pour le traitement des brûlures, nous devons connaître nos concurrents directs et indirects, combien il y en a et quelle part de marché ils détiennent. Il est également important d'identifier leurs points forts et leurs faiblesses. Cela nous permettra de comprendre notre position par rapport à eux et de trouver des opportunités pour nous démarquer. En résumé, il s'agit de connaître nos concurrents, leur nombre, leur part de marché et leurs forces/faiblesses pour évaluer la concurrence dans notre domaine.

6) La stratégie marketing :

La stratégie marketing de notre crème cicatrisante pour le traitement des brûlures consiste à utiliser différentes techniques pour attirer l'attention et convaincre les clients potentiels d'acheter nos produits. Nous devons élaborer un plan stratégique qui prend en compte nos ressources financières disponibles. Il est essentiel d'équilibrer les différents éléments du mix marketing de notre organisation, tels que le produit, le prix, la promotion et la distribution, pour assurer le succès de notre stratégie marketing. En résumé, nous devons mettre en place une stratégie marketing efficace pour susciter l'intérêt des clients et atteindre nos objectifs commerciaux.

7) Le Processus de production :

Pour produire notre crème cicatrisante, nous achetons des matières premières de qualité. Mais nous allons plus loin en fabriquant nous-mêmes une partie de ces matières premières. Cela nous donne un contrôle total sur leur qualité et leur disponibilité, tout en réduisant les coûts. En ayant notre propre procédé de fabrication, nous pouvons garantir une production régulière et répondre aux besoins de nos clients en toute confiance.

8) Plan financier :

Le Plan financier pour notre crème cicatrisante pour le traitement des brûlures comprend les éléments suivants :

1. Les Coûts et charges : Nous calculons précisément tous les coûts liés à la production de notre crème, comme les matières premières, les salaires, le marketing, etc. Cela nous aide à savoir combien ça coûte pour fabriquer notre produit.
2. Le Chiffre d'affaires : Nous estimons combien d'argent nous pouvons gagner grâce à la vente de notre crème. Nous prenons en compte le nombre de ventes prévu, le prix de vente et la croissance du marché.
3. Les Comptes de résultats escomptés : Nous faisons des prévisions détaillées sur nos revenus, nos dépenses et notre profit. Cela nous aide à voir si notre projet est rentable.
4. Le Plan de trésorerie : Nous établissons un plan pour gérer notre argent, en incluant les paiements reçus, les dépenses, les investissements et les réserves d'argent. Cela nous permet de garder un œil sur notre trésorerie et de prévoir nos besoins financiers futurs.

En résumé, le Plan financier nous aide à prendre des décisions éclairées, à attirer des investisseurs et à assurer la stabilité financière de notre projet de crème cicatrisante pour le traitement des brûlures.

Références

Bibliographiques

- 1) DJELLOULI, Asmaa. Contribution à la régénération in vitro d'une plante médicinale sauvage d'Algérie Diss. Saadi Abdelkader, (2016).
- 2) Saffidine, Karima. Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits. et de plantago major L. Diss. Université Ferhat Abbas, (2015).
- 3) CHERIET, Anfel, and Naoual HEZLA. "Contribution à l'étude phytochimique des extraits de racines." (2022).
- 4) Belkhiri, Farida. Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du tamus communis L. Diss. (2018).
- 5) DJEGHLAL, YOUSSEFA, YAMINA ABSI, and Mohammed NEDJHIOUI. "Evaluation de l'activité biologique des polyphénols (Asteraceae)." (2020).
((Utilisation de la plante en médecine traditionnelle
- 6) Nebia, B. O. U. Z. I. D. I. Etude des activités biologiques de l'huile essentielle de l'armoise blanche" *Artemisia herba alba* Asso". Diss. Université Mustapha Stambouli de Mascara, Département de Bi, (2016).
- 7) AFNOR, Corps gras, graines, oléagineuses, produits dérivés, 4ème édition éd., 1988
- 8) Cuchet, Aurélien. Développement de méthodes analytiques et de banques de données pour le contrôle de l'authenticité de métabolites secondaires actifs issus de plantes aromatiques et médicinales. Diss. Université de Lyon, 2021.
- 9) Stratakis, Alexandros Ch, and Anastasios Koidis. "Methods for extracting essential oils." *Essential oils in food preservation, flavor and safety*. Academic Press, 2016. 31-38.
- 10) Farhat, Asma. "Vapo-diffusion assistée par micro-ondes: conception, optimisation et application." Avignon, 2010.

- 11)** BENALLEL, Amina, Lamia ABBAS TURKI, and Mohamed NEDJHIOUI. "Étude phytochimique et thérapeutique d'une plante médicinale." (2019).
- 12)** N. Benayad, «Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales Marocaines : moyen efficace de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées » thèse doctorat, Ouargla, 2008
- 13)** Lecerf, J-M. "Les huiles végétales: particularités et utilités: Vegetable oils: Particularities and usefulness." *Médecine des maladies Métaboliques* 5.3 (2011): 257-262.
- 14)** Saffidine, Karima. Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *carthamus caeruleus* L. et de *plantago major* L. Diss. 2018.
- 15)** DJEGHLAL, YOUSSERA, YAMINA ABSI, and Mohammed NEDJHIOUI. "Evaluation de l'activité biologique des polyphénols (Asteraceae)." (2020).
- 16)** Karima, Saffidine, Sahli Farida, and Zerroug Mohamed Mihoub. "Antimicrobial activity of an Algerian medicinal plant." *Pharmacognosy Communications* 3.4 (2013): 71.
- 17)** Dahmani, Mohammed Mahdi, et al. "Gas chromatography coupled to mass spectrometry characterization, anti-inflammatory effect, wound-healing potential, and hair growth-promoting activity of Algerian (Asteraceae)." *Indian Journal of Pharmacology* 50.3 (2018): 123.
- 18)** Anderson, Sally, et Harry L. Anderson. « Modèles en synthèse organique : définitions et rôles. » *Modélisation de la synthèse organique* (1999) : 1-38.
- 19)** Marina SIMON. Analyse par microfaisceau d'ions. Application à l'étude de la fonction barrière cutanée et à la nano-toxicologie in vitro [thèse]. Université BORDEAUX I ; 2009

- 20)** (ANNE-FLEUR THOMYRIS. Dermatologie et cosmétologie de peaux noires et métissées [Thèse]. Université de POITIERS ; 2018.)
- 21)** Démarchez, Michel. "L'épiderme et la différenciation des kératinocytes." (2015).
- 22)** Morel, Patrice. La dermatologie du généraliste. Springer Science & Business Media, 2001.
- 23)** Vanhooetghem, O., A. Henrijean, and M. De La Brassinne. "Épidémiologie, clinique et traitements du molluscum contagiosum: revue de la littérature." *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Vol. 135. No. 4. Elsevier Masson, 2008.
- 24)** Pautov, Anatoly, and Marpha Telepova-TeXier. "Structure et développement de l'hypoderme dans les feuilles de Peupliers (Salicaceae)." *Acta botanica gallica* 146.2 (1999): 123-137.
- 25)** Dréno, B. "Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes." *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Vol. 136. Elsevier Masson, 2009.
- 26)** Raffoul, W., and E. M. Berger. "Les brûlures: de l'ébouillement à l'électrisation-définitions et traitement." *Forum Med Suisse*. Vol. 6. 2006.
- 27)** ZEROUAL, Mr Mohamed-Anas. "Critères de gravité des brulures, expérience de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech." (2019).
- 28)** VASCULAIRE, ÉTAPE. "Cicatrisation cutanée." *Ann Dermatol Venereol* 132 (2005): 8S49-68.
- 29)** Peltier, Sandy. "Modulation pharmacologique de la cicatrisation cutanée." (2020).
- 30)** Bagheri, Haleh. "Médicaments et cicatrisation." *Revue Francophone de Cicatrisation* 2.2 (2018): 22-25.
- 31)** Boukhatem, Mohamed Nadjib, et al. "Extraction, composition et propriétés physico-chimiques de l'huile essentielle du Géranium Rosat (*Pelargonium graveolens* L.) cultivé dans la plaine de Mitidja (Algérie)." *Nature & Technology* 3 (2010): 37.

- 32)** Ibáñez, María Dolores, and María Amparo Blázquez. "Curcuma longa L. rhizome essential oil from extraction to its agri-food applications. A review." *Plants* 10.1 (2020): 44.
- 33)** Bassaid Oulhadj, Redouane, and Ahmed Zermane. "Extraction de l'huile essentielle de *Lepidium Sativum* par plusieurs." (2020).
- 34)** Clayden, Jonathan, Nick Greeves, and Stuart Warren. *Chimie organique: une approche orbitale*. De Boeck Supérieur, 2013.
- 35)** KAIDI, Khaled, and T. A. D. J. E. R. Yakoub. Détermination de quelques propriétés hydriques de la zone non saturée de la nappe superficielle de Guerrara. Diss. UNIVERSITE KASDI MERBAH-OUARGLA.
- 36)** Moffet, Ryan C., and Kimberly A. Prather. "Extending ATOFMS measurements to include refractive index and density." *Analytical chemistry* 77.20 (2005): 6535-6541.
- 37)** Pense-Lheritier, Anne-Marie. "Analyse sensorielle et univers cosmétique." *Actu Chim* (2008): 323-324.
- 38)** Khalfi, Kawthar. "Module PH-mètre pour voltmètre numérique." (2018).
- 39)** G. Bachir et al, «étude des composés phénolique et terpénique d'une plante médicinale traditionnelle,» thèse doctorat, Béjaia , 2017.
- 40)** Y. Lemya et al, «Interactions entre l'huile essentielle de *Thymus capitatus*, *Mentha piperita*, et de leur composants majoritaires: Effet du synergisme ou d'antagonisme sur l'activité antioxydante.,» thèse doctorat, Tlemcen, 2016
- 41)** B. Farida, «Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tumus communis* et *carthamus caeruleus*,» thèse doctorat, Setif, 2009.
- 42)** Kamli, Taha EL, et al. "Comparaison Quantitative Et Qualitative Des Huiles Essentielles De *Rosmarinus Officinalis* Obtenues Par Différentes Méthodes." *European Scientific Journal* July 13.21 (2017): 1857-7881.

- 43)** Benazzouz, M., and Boutaleb Hinda. "Evaluation des effets cicatrisants de teucrium polium (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat." (2017).
- 44)** Berger, M. M., and Y. A. Que. "Traitement nutritionnel du grand brûlé." *Réanimation* 18.8 (2009): 694-701.
- 45)** Dembélé, Judicael. "Infections nosocomiales dans le Service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G." (2015).