

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTÉ : Sciences
DÉPARTEMENT : Chimie
N° :



DOMAINE : Science de la matière
FILIÈRE : Chimie
OPTION : Chimie Pharmaceutique

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique
Présenté par**

MEKKI Aya

SERAICHE Sirine

INTITULÉ

Étude de l'activité cicatrisante de *Linaria reflexa* Desf.
(Plantaginaceae)

Sous la direction de

Dr. CHERIET THAMERE (MCA)

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BENZAGOUTA Nairouz

MCB Université M'SILA Présidente

Dr. BELHADDAD OumElkheir

MCB Université M'SILA Examinatrice

Année universitaire : 2019 /2020

Remerciements

En tête de ces remerciements, nous rendons grâce à Dieu, qui nous a bénis dans ce travail et nous a donné la patience, la volonté et le succès pour réussir à y parvenir.

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadreur le docteur **CHEBET** Thamere pour ses précieux conseils et qui nous a guidé toutes nos étapes dans la recherche.*

*Notre sincère gratitude aux messieurs membres de notre jury mémoire **Dr BENZAGUJA** Nairouzet **Dr BELHADDA** Oum Elkheirde nous honoré en acceptant d'y assister et d'évaluer notre travail.*

Nous tenons à exprimer nos remerciements et gratitude à tous nos enseignants qui ont veillé à nous fournir toutes leurs connaissances.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

À la source de mon bonheur et mon modèle dans la vie, mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour pour vous « Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie pleine de bonheur et de bon santé ».

À mon binôme cher Sirine et sa famille.

À mes très chers amis Hadjer et Anfal.

À ma grande famille, à toutes les personnes qui me tiennent à cœur et à celles qui m'aiment.

À mes collègues avec qui j'ai partagé de nombreux souvenirs heureux.

Aya

Dédicace

*J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail à ceux
que j'ai tant aimé avec beaucoup d'affection et tous
les mots du monde ne peuvent pas exprimer l'amour
et le respect que je leur porte :*

Mes très chers parents.

*Mes très chers frères Dhiya et sa femme Noure,
Abdellbasset, Messoude et Abdellwahed.*

*Mon mari Azzeddine qui m'a soutenu et motivé et
ma cher copine qui a toujours été à ma côté.*

Ma meilleure amie Aya.

Ma tante et son mari (Habiba et Fayek).

Ma grand-mère.

*Et toute ma famille, tous mes amis et toutes celles et
à tous ceux qui m'aiment.*

Sirine

SOMMAIRE

Introduction générale

Introduction	1
Références.....	4

Chapitre I: Recherche bibliographique sur le genre *Linaria*

I.1. Description du genre <i>Linaria</i>	6
I.2. L'usage traditionnel des espèces du genre <i>Linaria</i>	6
I.3. Activités biologiques	7
I.4. Étude phytochimique du genre <i>Linaria</i>	9
I.5. <i>Linaria reflexa</i> Desf.	11
I.6. Activité biologique de <i>Linaria reflexa</i>	12
I.7. Étude phytochimique de <i>Linari areflexa</i>	14
Références.....	15

Chapitre II: La peau et la cicatrisation

II.1. Introduction	19
II.2. Constitution de la peau.....	19
II.3. Les plaies.....	21
II.4. Les brûlures.....	21
II.5. La cicatrisation	22
II.6. Les phases de cicatrisation	23
II.7. Préparations semi-solides pour application cutanée.....	23
II.7.1. Pommades.....	24
II.7.2. Gels	24
Références.....	25

Chapitre III: Méthodes et Matériels

III.1. Principe actif etExcipients utilisés	27
III.2. Description du mode opératoire.....	28
III.2.1. Extraction de l'huile essentielle de lavande par Clevenger	28
III.2.2. Préparation des formes pharmaceutiques	29
III.2.2.1. Pommade	29
III.2.2.2. Gel.....	30

Chapitre IV: Résultats et Discussions

IV.1. La différence entre les poids de nos produits.....	36
IV.2. La différence entre les couleurs de nos produits	36
IV.3. Rôle de flavonoïdes pour l'activité cicatrisante	37
Références.....	40

Conclusion générale

Conclusion	42
------------------	----

Liste des figures

Chapitre I

Figure	Titre	page
Figure I.1.	Quelques plantes médicinales du genre <i>Linaria</i>	7
Figure I.2.	Pectolinarine et pectolinarigenine	8
Figure I.3.	La structure chimique de l'acide oléanolique	9
Figure I.4.	Quelques composés isolés du genre <i>Linaria</i>	9
Figure I.5.	Les parties aériennes de <i>L. reflexa</i> Desf	10
Figure I.6.	Isolinariine A, B, D et E	13
Figure I.7.	D'autres composés isolés de l'espèce <i>L. reflexa</i>	14

Chapitre II

Figure	Titre	page
Figure II.1.	Coupe schématique de la peau	20
Figure II.2.	Classification des brûlures	22

Chapitre III

Figure	Titre	page
Figure III.1.	Montage d'extraction de l'huile de lavande par Clevenger	29
Figure III.2.	Étapes de la fabrication des pommades	30
Figure III.3.	Expérimentation du KD comme gélifiant	31
Figure III.4.	Expérimentation du PEG comme gélifiant	31
Figure III.5.	Expérimentation du tylose comme gélifiant	31
Figure III.6.	Expérimentation de la gomme arabique comme gélifiant	32
Figure III.7.	Expérimentation de la gomme adragante comme gélifiant	32
Figure III.8.	Étapes de la fabrication des gels	33
Figure III.9.	Quelques produits altérés	34

Chapitre IV

Figure	Titre	Page
Figure IV.1.	Les couleurs des produits préparés	36
Figure IV.2.	Quelques flavonoïdes isolés de plantes cicatrisantes	37
Figure IV.3.	La catéchine et la rutine	38
Figure IV.4.	Quelques flavonoïdes isolés de <i>Linaria reflexa</i>	38

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau	Titre	page
Tableau I.1.	Position systématique de l'espèce étudiée	12

Chapitre IV

Tableau	Titre	page
Tableau IV.1.	Comparaison entre les poids des produits	36

Liste des abréviations

COR-L23	la grande cellule de carcinome du poumon
HepG-2	carcinome hépatocellulaire
ACHN	rénal adénocarcinome
C32	amélanotique mélanome
Caco-2	colorectal adénocarcinome
TGF-Beta	Facteur de croissance transformant bêta (Transforming growth factor beta)
GMCSF	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
CTGF	Facteur de croissance du tissu conjonctif (Connective tissue growth factor)
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet-derived growth factor)
bFGF	Facteur de croissance des fibroblastes de base (Basic fibroblast growth factor)
KD	camberlan (Cocamide diéthanolamine)
PEG	Polyéthylène glycol
Tylose	hydroxyméthylcellulos
°C	degrés Celsius
Cm	centimètre
µm	micromètre
g	gramme
mg	milligramme
Kg	kilogramme
m²	mètre carré
pH	potentiel hydrogène
ml	millilitre
IC₅₀	concentration d'inhibition à 50%

Introduction générale

Introduction générale

Les plantes médicinales sont d'une grande importance pour la santé des individus et des communautés [1], elles sont utilisées comme médicaments conventionnels depuis des milliers d'années [2]. Ces médicaments prenaient initialement la forme de médicaments bruts tels que des teintures, des thés, des cataplasmes, des poudres et d'autres formulations à base de plantes [2, 3]. Les plantes spécifiques ont été utilisées et les méthodes d'application pour des affections particulières ont été transmises à travers l'histoire orale. Finalement, des informations concernant les plantes médicinales ont été enregistrées [4].

La valeur médicinale de ces plantes réside dans certaines substances chimiques qui produisent une action physiologique définie sur le corps humain. Les plus importants de ces constituants bioactifs des plantes sont les alcaloïdes, les terpénoïdes et les composés phénoliques [1].

Parmi les communautés nomades algériennes, les plantes médicinales sont principalement utilisées par les femmes et les personnes âgées, souvent illettrées. 97 taxons de plantes médicinales ont été identifiés appartenant à 42 familles botaniques, principalement Lamiaceae, Asteraceae, Apiaceae et Plantaginaceae [5].

En Algérie, peu d'enquêtes ethnobotaniques ont été menées dans la région du Sahara central, au nord-est et au nord-ouest mais des études similaires de la zone centrale du nord de l'Algérie sont presque totalement absentes [6]. Où la plus part du flore médicinale algérienne reste méconnue jusqu'à nos jours (sur les quelques milliers d'espèces végétales, seules 146 sont dénombrées comme médicinales) [7].

Parmi les plantes médicinales connues de la famille Plantaginaceae, le genre *Linaria* est représenté par un nombre important des plantes utilisées comme remèdes folklorique pour des propriétés toniques, antiscorbutiques, laxatives, antidiabétiques et diurétiques [8]. Parmi ses espèces, on trouve *Linaria reflexa* Desf., (la plante de notre sujet) une plante médicinale connue dans le bassin méditerranéen pour le traitement de certaines maladies de la peau [9]. Des études sur ses parties aérienne sont indiquées la présence des iridoïdes et des flavones glycosylés [10].

La partie théorique du notre mémoire de fin d'études est divisée en deux chapitres, Le premier comprenant une description du genre *Linaria*, avec quelques utilisations médicales traditionnelles de ce dernier, ainsi que de certaines de ses activités

Introduction générale

biologiques (Anti-inflammatoire, anti-oxydante, antibactérienne, antivirale, anti-tumorale, etc.). Ensuite, l'espèce a été mentionné est *Linaria reflexa Desf*, par une description botanique et en mentionnant ses activités biologiques et aussi les composés isolés de l'espèce *Linaria reflexa Desf*.

Le deuxième chapitre, commençant par une définition de la peau et ses composants, puis mentionné les blessures et les brûlures qui l'affligent et en fin proposé une forme pharmaceutique (pommade et gel) pour traiter et enlever les cicatrices de la peau.

Cette espèce peut être utilisée sous forme pharmaceutique semi-solide, ce sont des formes galéniques sous un état physique intermédiaire entre un matériau solide et un liquide. Ils ont des propriétés proches de solides au repos, mais peuvent néanmoins être transformés en liquides visqueux par application d'une contrainte mécanique suffisante pour être manipulés, déformés et étalés lors de leur utilisation [11].

Références

1. Hill, A.F., *Economic botany*. Economic Botany, 1952(2nd edition).
2. Samuelsson, G., *Drugs of natural origin*. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Society, 2004, Swedish Pharmaceutical Press.
3. Balick, M.J. and P.A. Cox, *Plants, people and culture*. New York, 1997, Sn.
4. Kinghorn, A.D., *Pharmacognosy in the 21st century*. Journal of pharmacy and pharmacology, 2001. **53**(2): p. 135-148.
5. Miara, M.D., et al., *Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe*. Journal of ethnopharmacology, 2018. **219**: p. 248-256.
6. Boudjelal, A., et al., *Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey*. Journal of ethnopharmacology, 2013. **148**(2): p. 395-402.
7. Baba Aissa, F., *Encyclopédie des plantes utiles*. Flore d'Algérie et du Maghreb. Substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident", Librairie Moderne Rouiba, EDAS, Alger, 1999.
8. Ercil, D., et al., *Chemical constituents of Linaria aucheri*. Turkish Journal of Chemistry, 2004. **28**(1): p. 133-140.
9. Boukef, M., *Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne [Plants in the traditional Tunisian medicine]*. Paris: Agence de coopération culturelle et technique, 1986.
10. Cheriet, T., et al., *Chemical constituents of Linaria reflexa Desf.(Scrophulariaceae)*. Der. Pharm. Lett, 2014. **6**: p. 54-57.
11. Bolzinger, M.-A., et al., *Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides*. 2015.

Chapitre I

Recherche bibliographique sur le genre *Linaria*

I.1. Description du genre *Linaria*

Plantaginaceae est une grande famille qui comporte environ 250 genres [1], dont l'un de ses genres les plus connus est *Linaria* qui était à l'origine inclus dans la famille Scrophulariaceae mais qui a été récemment reclassé selon de nouvelles données génétiques et moléculaires [2]. Ce genre est largement distribué dans tout l'hémisphère nord [3] avec le bassin méditerranéen comme un centre de distribution ainsi que l'Asie de l'Est. Il comprend actuellement environ 200 espèces [4], dont 39 se trouvent en Algérie. Les *Linaria* sont des herbacées [5] à feuilles simples et étroites (souvent linéaires), sessiles, les inférieures opposées ou verticillées, les supérieures généralement alternes. Fleurs zygomorphes groupées en racèmes simples ou capituliformes, ou en racèmes de racèmes. Calice à cinq lobes inégaux, souvent courts. Corolle bilabée à tube renflé, à limbe en gueule, prolongée à la base par un éperon. La lèvre supérieure est formée de deux lobes légèrement réfléchis, la lèvre inférieure de trois lobes. Cette lèvre présente un palais saillant fermant la gorge, bilobé, maculé de couleurs vives, généralement velu, quatre étamines. Le fruit est une capsule polysperme à deux loges [6].

I.2. L'usage traditionnel des espèces du genre *Linaria*

Certaines espèces du genre *Linaria* ont été utilisées dans des remèdes populaires à diverses fins telles que les hémorroïdes, les éruptions cutanées, les plaies, les ulcères, les diurétiques, les laxatifs, les toniques, les antiscorbutiques, les antidiabétiques et pour traiter certains troubles vasculaires. Le dosage est essentiel et ne doit pas être administré aux femmes enceintes, car la plante peut être légèrement toxique [7], parmi ces espèces :

- ∞ ***Linaria japonica* (nom Japonais: Unran)**: Est une plante vivace qui pousse dans les zones côtières. Elle est utilisée en médecine populaire comme diurétique, purgative [8] et laxative [9].
- ∞ ***Linaria ramosissima***: Les gens des régions du Saurashtra en Inde utilisent cette plante pour traiter les calculs urinaires [10].
- ∞ Dans la médecine populaire de la Bulgarie, ***Linaria vulgaris*** est utilisée comme laxatif, pour traiter les inflammations de la vessie, des éruptions cutanées et les hémorroïdes [11], alors que dans la médecine chinoise, elle est utilisée pour le traitement de la toux et de l'asthme et comme expectorant [12].

- ∞ *Linaria cymbalaria*: Dans la médecine traditionnelle de quelques pays, l'infusion de cette plante est utilisée pour ses propriétés anti-hémorroïdales, astringentes et vulnérinaires. Il était également utilisé dans le traitement de l'eczéma, des excoriations, des engelures, des brûlures, de la gale et de teigne [13].
- ∞ Des recherches ethnobotaniques en Mongolie sur *Linaria buriatica* montrent que les fleurs de cette espèce étaient utilisées comme remède traditionnel pour le traitement de la fièvre et de l'œdème [14].

***L. japonica******L. ramosissima******L. vulgaris******L. cymbalaria******L. buriatica***

Figure I.1. Quelques plantes médicinales du genre *Linaria*

I.3. Activités biologiques

La présence de certains métabolites secondaires dans les espèces du genre *Linaria* leur a permis d'avoir des propriétés biologiques importantes, dont les plus remarquables sont comme suit :

I.3.1. Anti-inflammatoire

Une étude biologique réalisée sur l'extrait cosmétique préparée à partir de l'espèce *L. japonica*, montre que la plante possède des effets anti-inflammatoires [15]. D'autres

études sur les espèces *L. vulgaris* [16], *L. purpurea* [17], *L. grandiflora*, *L. genistifolia* et *L. aucheri* [18] prouvent que ces espèces ont un pouvoir anti-inflammatoire très remarquable. Les analyses profendus ont montrés que l'agent responsable sur les activités observées était les flavonoïdes, en particulier, pectolarine(1) et pectolarigenine(2).

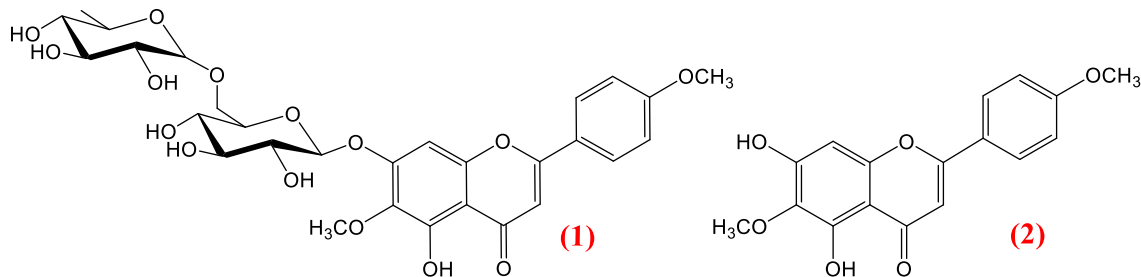


Figure I.2. Pectolarine et pectolarigenine

I.3.2. Anti-oxydante

Des études biologiques sur les extraits éthanoïque de *L. purpurea* [17], cosmétique de *L. japonica* [15], chloroforme, acétate d'éthyle et *n*-botanique de *L. tingitana* [19, 20], ont montrés des propriétés antioxydantes importantes liées à la composition chimique de ces espèces riches en polyphénols et composés terpéniques.

I.3.3. Antibactérienne

L'activité antibactérienne de l'extrait éthanoïque de *L. corifolia* a montrée que ce dernier a une activité sélective contre les bactéries de Gram positif. Il également possède un effet fort contre la bactérie acido-résistante *Mycobacterium smegmatis*, évalué en comparaison avec l'antibiotique céphalosporine céfotaxime (CTX30) [21]. Une autre étude réalisée sur l'extrait éthanoïque de *L. scariosa* montre qu'il possède des propriétés antibactériennes intéressante [22].

I.3.4. Antivirale

Après avoir utilisé la chromatographie sur colonne pour déterminer la composition chimique de l'extrait éthanoïque de *L. purpurea*, deux composés aux propriétés antivirales extraordinaires ont été isolés [17].

L'analyse phytochimique de l'extrait éthanoïque de *L. alpina* a conduit principalement à l'isolement de certains triterpènes penta-cycliques comme l'acide oléanolique(3) [23], ce dernier a été identifié comme un principe anti-VIH [24].

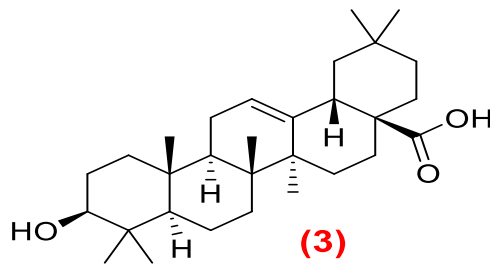


Figure I.3. La structure chimique de l'acide oléanolique

I.3.5. Anti-tumorale

Des études concernant l'activité anticancéreuse des extraits éthanoïques de *L. alpina* [23] et *L. purpurea* [17] rapportées que ces deux espèces ont des propriétés anti-tumorales remarquables.

I.3.6. Autres activités

Une étude phytochimique effectuée sur l'extrait hydro-alcoolique de *L. purpurea* a montrée que ce dernier possède des activités anticoagulantes, neuroprotectrices, hépatoprotective, anti-nociceptif et antidiabétique [17].

Une étude sur les extraits éthanoïques des fleurs, tiges et racines de *L. Corifolia* montre que ces extraits ont des effets anti-levures, en particulier, contre *Kluyveromyces fragilis* [21].

I.4. Étude phytochimique du genre *Linaria*

Les études phytochimiques antérieures sur les plantes du genre *Linaria* ont révélées la présence de plusieurs classes de métabolites secondaires, y compris les iridoïdes, les flavonoïdes, les di-,triterpénoïdes et les alcaloïdes [18, 25].

Des recherches concernant la composition chimique de *L.vulgaris* ont révélées la présence des alcaloïdes tels que l'acide linarinique(4), 7-hydroxy vasicine(5) [12], choline (6) [28], et linavuline(7) [21]; les flavonoïdes comme pectolarine(1), linarine(8), linariine(9), pectolarigenine(2), lutéoline(10), diosmétine(11), acacétine(12), hispiduline(13), chryisine(14), quercétine(15) et hespéridine (16) [26, 28]; les triterpénoïdes y compris l'acide bétulinique(17), stigmastadiénone(18) [29], cycloart-23-ène-3β,25-diol(19) [30] et les iridoïdes glycosylés [12], en particulier, antirrhide(20), antirrhinoside(21) et linarioside(22) [31].

L'investigation phytochimique des extraits chloroforme, acétate d'éthyle et *n*-butanol des parties aériennes de *L.tingitana* à permis l'isolement et l'identification d'antirrhine(20), antirrhinoside(21), β -sitosterol 3-*O*-D-glucopyranoside (23), diosmétine(11), hypolaétine(24), hypolaétine-4'-methyl éther (25), jacéosidine(26), lutéoline-3',4'-diméthyl éther (27), β -sitostérol (28), stigmastérol (29), β -amyrine(30), 6-*O*-seneciolyantirrhinoside (31) et 6-*O*-angeloylantirrhinoside (32) [32, 33].

L'analyse phytochimique de l'extrait éthanoïque de *L.Cymbalaria* a montrée la présence de deux nouveaux iridoïdes nommés l'acide 8-epiloganiquen (33) et 7, β -hydroxy-8-*epi*-iridodial glucoside(34) accompagné par l'antirrhinoside(21) [34, 35].

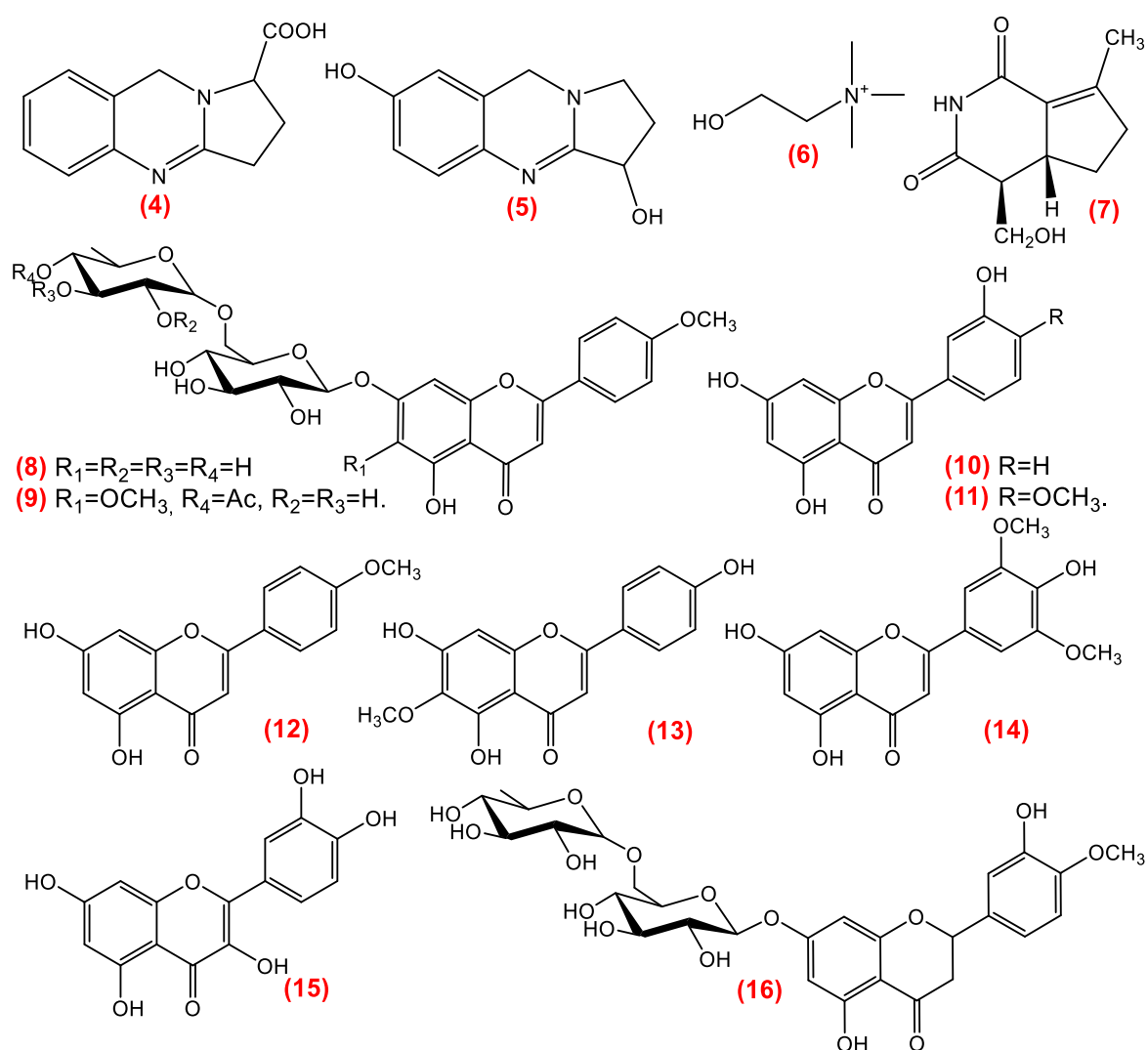


Figure I.4. Quelques composés isolés du genre *Linaria*

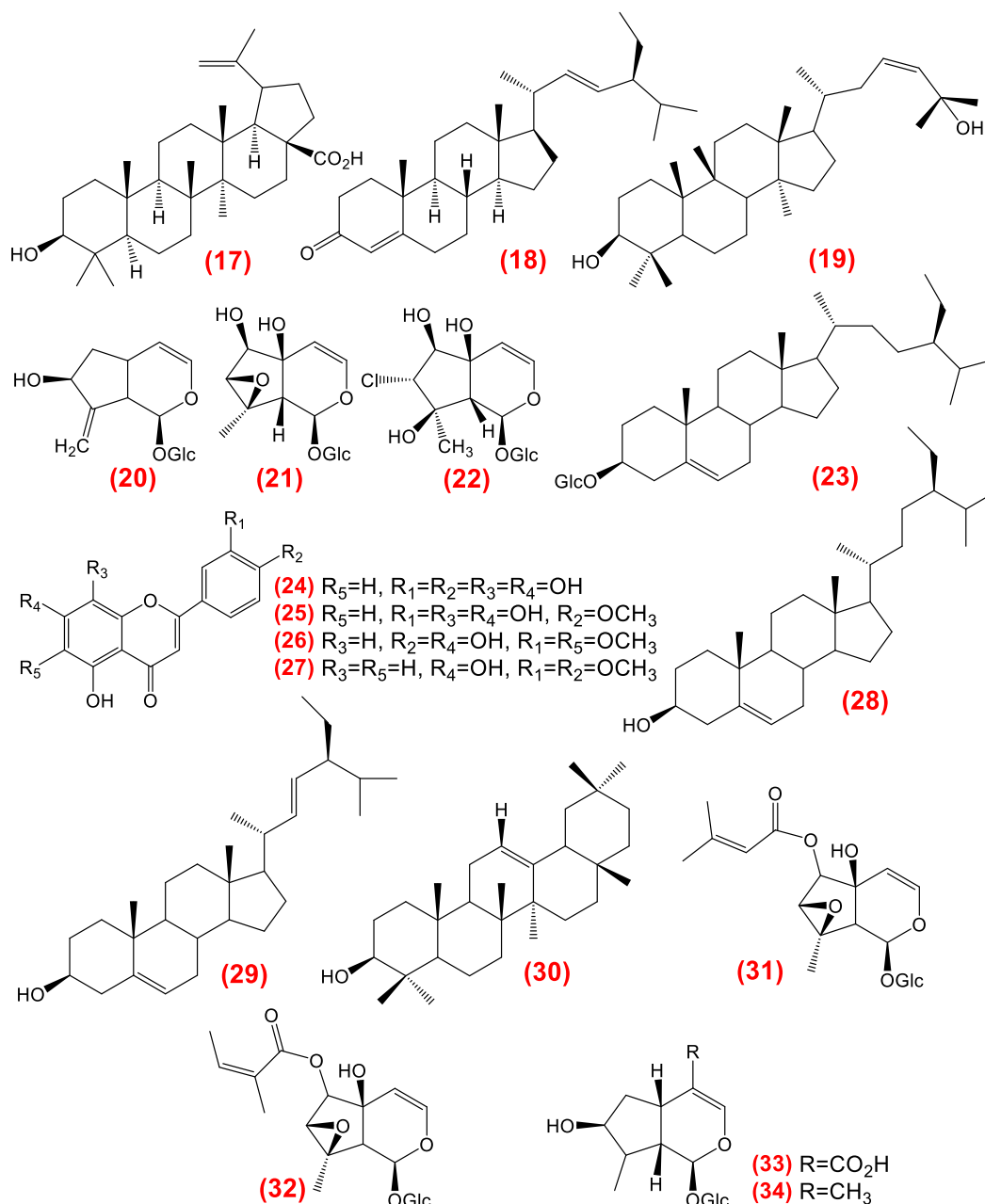


Figure I.4. Quelques composés isolés du genre *Linaria*(suite)

I.5. *Linaria reflexa* Desf.

Dans la médecine populaire de l'Afrique du Nord, *L. reflexa* Desf., (l'espèce étudiée) est employée en usage externe dans le traitement de certaines dermatoses en raison de son pouvoir cicatrisant [36], c'est pour cela qu'elle est connue sous le nom « **Oum lajrah** ». Elle est connue aussi sous le nom « **Chaïba** » [37]. C'est une plante annuelle à tiges prostrées, souvent peu nombreuses. Feuilles ovales-lancéolées larges de 1 cm environ. Fleurs de 10-15 mm à éperon bien plus long que la corolle. Sépales lancéolées aigus. Graines scrobiculées–distribué dans toute l'Algérie très polymorphe [5]. De

nombreux effets biologiques ont été rapportés pour *L. reflexa* ainsi pour certains composés isolés à partir de cette espèce.



Figure I.5. Les parties aériennes de *L. reflexa* Desf.

Tableau I.1. Position systématique de l'espèce étudiée [38]

Super- embranchement	<i>Linaria</i>
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Plantaginaceae
Tribu	Antirrhineae
Genre	<i>Linaria</i>
Espèce	<i>Linaria reflexa</i>

I.6. Activité biologique de *Linaria reflexa*

Une étude sur l'activité antitumorale de plusieurs flavones isolées des parties aériennes de *L. reflexa* a montré une action antiproliférative contre les lignes cellulaires suivantes : COR-L23, HepG-2, ACHN, C32 et Caco-2. Les résultats obtenus indiquent que la pectolinarigenine (**2**) et son dérivé glycosylé nommé pectolinarine (**1**) ont montré une activité cytotoxique forte contre la ligne cellulaire COR-L23 avec une valeur d'IC₅₀ de 5.03 et 4.07 μM, respectivement [37].

L'activité antiproliférative de plante résulte à la présence du isolinariine A(35), pectolarigenine(2), isolinariine B(36), linariine(9), pectolarine(1) [37].

Une recherche biologique menée sur *L. reflexa* est l'activité d'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) de flavones isolées tels que la linariine(9), isolinariine A(35) et isolinariine B(36) [39].

Linaria reflexa peut être considérée comme un agent dans le traitement du diabète. Cette activité antidiabétique peut être attribuée à la présence de flavonoïdes, connus pour leur activité antidiabétique et impliqués dans le mécanisme de stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots et / ou l'inhibition de la dégradation de l'insuline[40].

De bonnes activités antioxydantes ont été observées pour les extraits du *L. reflexa*, L'activité relative peut être liées à la quantité plus élevée de flavonoïdes tels que pectolarine(1) et isolinariine D(37)[41].

Le test *in vivo* de l'activité antidiabétique avec les extraits aqueuses (AQ) et méthanolique assisté par ultrason (AU) à la dose 300 mg/kg de poids corporel, a montré une activité forte (donné une hypoglycémie (-72,09%)) que celle du médicament référence (300 mg/kg de pc) utilisé pour traiter le diabète (Glibenclamide) [41].

Dans le but de déterminer les effets anti-inflammatoires et hémostatiques de *L. reflexa*, une investigation concernant les activités anti-inflammatoire et hémostatique a été réalisée. Des très bons résultats ont été observés surtout pour l'activité hémostatique où un temps de coagulation de 45 secondes a été enregistré pour l'extrait *n*-butanol. Ces effets ont été liés à sa composition chimique riche avec les flavones et les acides phénoliques [42].

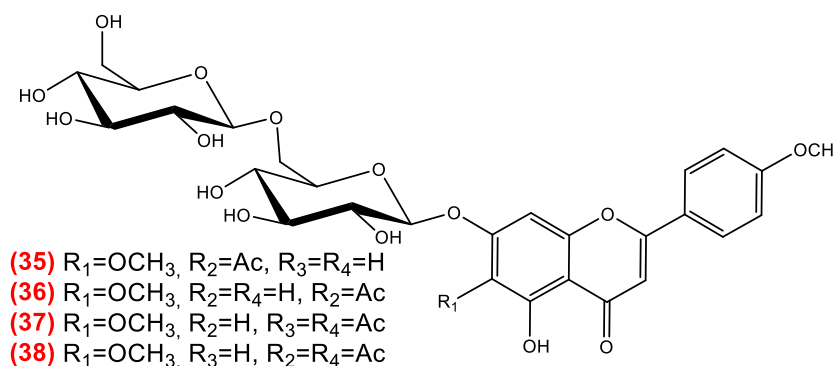


Figure I.6. Isolinariine A, B, D et E

I.7. Étude phytochimique de *Linaria reflexa*

Une investigation phytochimique sur les parties aériennes de *L. reflexa*, a permis l'isolement de pectolarine(1), linariine(9), antirrhide(20), antirrhinoside(21), β -sitosterol 3-O-D-glucopyranoside (23), isolinariine A (35)et isolinariine B (36) [37]. D'autres études mènent à l'isolement d'isolinariine D (37), isolinariine E (38), apigénine(39), pectolarigenine(2), mannitol (40), pinoresinol(41) [41]et linoléate de méthyle(42) [43].

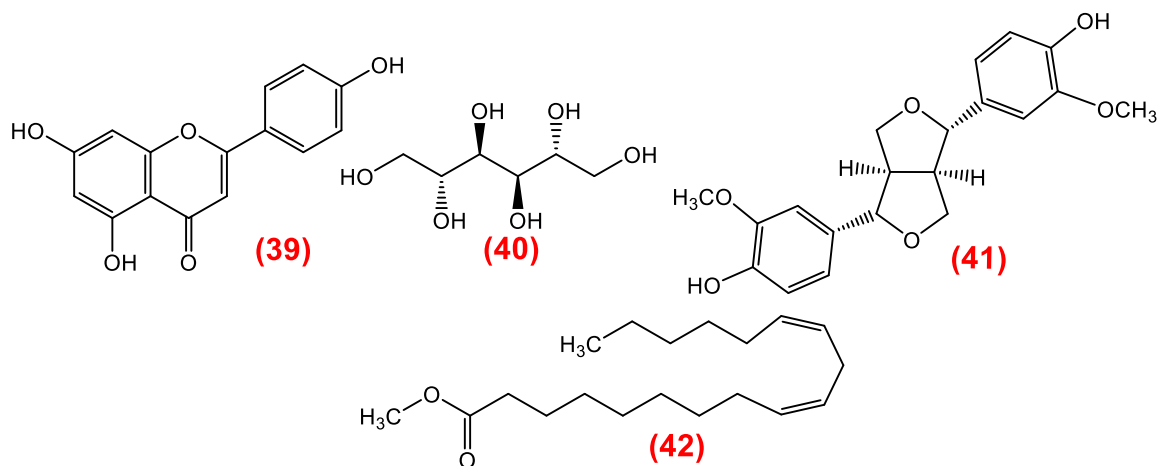


Figure I.7. D'autres composés isolés de l'espèce *L. reflexa*

Références

1. Parnell, J., *An account of the Plantaginaceae of Thailand*. Thai Forest Bulletin (Botany), 2003(31): p. 53-64.
2. Stevens, P.F., *Angiosperm Phylogeny Website. Version 13*. Angiosperm Phylogeny Website. Version 13., 2016.
3. Sutton, D.A., *revision of the tribe Antirrhineae* 1988: Oxford University Press.
4. Handjieva, N.V., et al., *Iridoid glycosides from Linaria species*. Tetrahedron, 1993. **49**(41): p. 9261-9266.
5. Quezel, P. and S. Santa, *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*, 1963.
6. Davis, P.H., *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3*. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3., 1970.
7. San Feliciano, A., et al., *Neo-clerodane diterpenoids from roots of Linaria saxatilis var. glutinosa*. Phytochemistry, 1993. **33**(3): p. 631-633.
8. Morita, N., et al., *Studies on medicinal resources. XXXVII. The components of leaves of Linaria japonica MIQ. and L. vulgaris Mill. (Scrophulariaceae) (author's transl)*. Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1974. **94**(8): p. 913-916.
9. KITAGAWA, I., et al., *On the constituents of Linaria japonica Miq. I. The structure of linarioside, a new chlorinated iridoid glucoside and identification of two related glucosides*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1973. **21**(9): p. 1978-1987.
10. Pandya, P.N., et al., *Diuretic activity of Linaria ramosissima (wall.) Janch. leaves in albino rats*. Ayu, 2012. **33**(4): p. 576.
11. Ilieva, E.I., N.V. Handjieva, and S.S. Popov, *Iridoid glucosides from Linaria vulgaris*. Phytochemistry, 1992. **31**(3): p. 1040-1041.
12. Hua, H., et al., *A new pyrroloquinazoline alkaloid from Linaria vulgaris*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2002. **50**(10): p. 1393-1394.
13. Guarino, C., L. De Simone, and S. Santoro, *Ethnobotanical study of the Sannio area, Campania, southern Italy*. 2008.
14. Niwa, K., et al., *Linaburiosides A– D, acylated iridoid glucosides from Linaria buriatica*. Phytochemistry, 2020. **171**: p. 112247.
15. Jung, U., et al., *Cosmetic composition containing Linaria japonica extract with antioxidant and antiinflammatory effects*. Repub Korea, 2007. **782972**: p. B1.
16. Kelemen, L. and C. Csedo, *Data about the polifenol contents of Linaria vulgaris Mill. species. Note I*. FARMACIA-BUCURESTI-, 2003. **51**(5): p. 86-89.
17. Frezza, C., et al., *Phytochemical analysis of Linaria purpurea (L.) Mill. and inhibitory activity on the production of aflatoxin B1 (AFB1) in Aspergillus flavus Link. of one of its metabolites, antirrhinoside*. Industrial Crops and Products, 2019. **139**: p. 111554.
18. Cheriet, T., et al., *Chemical constituents and biological activities of the genus Linaria (Scrophulariaceae)*. Natural Product Research, 2015. **29**(17): p. 1589-1613.
19. Hanfer, M., et al., *Phytochemical screening, in vitro antimicrobial and antioxidant properties of Linaria tingitana Boiss. & Reut.* Int J Pharm Sci Rev Res, 2016. **38**: p. 135-140.
20. Hanfer, M., et al., *Modulation of liver glutathione-dependent enzymes and steatosis by Linaria tingitana in sodium valproate-treated rats*. Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants, 2018. **24**(2): p. 173-184.

21. Gonuz, A., B. Dulger, and M. Kargioglu, *The morphological, anatomical properties and antimicrobial activity of endemic Linaria corifolia Desf.(Scrophulariaceae) in Turkey*. Pak J Biol Sci, 2005. **8**: p. 220-226.
22. Ahmed-Chaouch, M., et al., *Chemical composition, in vitro antioxidant, anticholinesterase and antibacterial activities of Linaria scariosa Desf.* Natural product research, 2019: p. 1-5.
23. Venditti, A., et al., *Terpenoids of Linaria alpina (L.) Mill. from Dolomites, Italy*. Natural product research, 2015. **29**(21): p. 2041-2044.
24. Kashiwada, Y., et al., *Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids*. Journal of Natural Products, 1998. **61**(9): p. 1090-1095.
25. Dinda, B., S. Debnath, and Y. Harigaya, *Naturally occurring iridoids. A review, part 1*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2007. **55**(2): p. 159-222.
26. Hua, H., J. Sun, and X. Li, *Studies on Flavonoids from Yellow Toadflax (Linaria vulgaris)*. CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS, 1999. **30**: p. 332-335.
27. Hua, H., et al., *Study on the chemical constituents of Linaria vulgaris*. Zhongguo yao xue za zhi (Zhongguo yao xue hui: 1989), 2005. **40**(9): p. 653-656.
28. GUAN, H.-f., et al., *Content determination of pectolarin and hesperidin in Linaria vulgaris subsp. sinensis (Bebeaux) Hong by HPLC [J]*. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2009. **2**.
29. Rzadkowska-Bodalska, H., B. Kowalczyk-Ohem, and E. Lamer-Zarawska, *Chemical and biological investigation of lipophilic fraction of Linaria vulgaris Mill.[Scrophulariaceae]*. Bulletin of the Polish Academy of Sciences. Biological Sciences, 1995. **3**(43).
30. Hua, H., et al., *Triterpenes from butter-and-eggs (Linaria vulgaris)*. CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS, 2000. **31**(6): p. 409-412.
31. Guiso, M., et al., *Chemotaxonomy of iridoids in Linaria vulgaris*. Natural product research, 2007. **21**(13): p. 1212-1216.
32. Hanfer, M., et al., *Iridoids and anti-inflammatory properties of n-butanol extract of Linaria tingitana Boiss. & Reut.* Natural product research, 2017. **31**(17): p. 2008-2015.
33. Cheriet, T., et al., *Secondary metabolites from Linaria tingitana*. Chemistry of Natural Compounds, 2015. **51**(6): p. 1202-1203.
34. Bianco, A., P. Passacantilli, and G. Polidori, *8-Epiloganic Acid and 7-β-Hydroxy-8-Epiiridodial Glucoside*. Planta medica, 1982. **46**(09): p. 38-41.
35. Ilieva, E., et al., *Iridoid and flavonoid glycosides from Linaria species*. Bulg Chem Commun, 1992. **25**: p. 400-406.
36. Boukef, M., *[Plants in the traditional Tunisian medicine].[French]*. 1986.
37. Tundis, R., et al., *Potential antitumor agents: Flavones and their derivatives from Linaria reflexa Desf.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005. **15**(21): p. 4757-4760.
38. BENDJEDDOU, S., *Étude phytochimique de l'extrait éthanolique de Linaria cymbalaria (Plantaginaceae)*, 2019, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila.
39. Loizzo, M.R., et al., *Acetyl-cholinesterase inhibition by extracts and isolated flavones from Linaria reflexa Desf.(Scrophulariaceae)*. Natural Product Communications, 2007. **2**(7): p. 1934578X0700200711.
40. Prabhakar, P.K. and M. Doble, *A target based therapeutic approach towards diabetes mellitus using medicinal plants*. Current Diabetes Reviews, 2008. **4**(4): p. 291-308.

41. Cheriet, T., et al., *Glycosyl flavonoid profile, in vivo antidiabetic and in vitro antioxidant properties of Linaria reflexa Desf.* Natural product research, 2017. **31**(17): p. 2042-2048.
42. Cheriet, T., et al., *Anti-inflammatory and hemostatic effects of Linaria reflexa Desf.* Natural product research, 2019: p. 1-6.
43. Cheriet, T., et al., *Chemical constituents of Linaria reflexa Desf.(Scrophulariaceae).*Der. Pharm. Lett, 2014. **6**: p. 54-57.

Chapitre II

La peau et la cicatrisation

II.1. Introduction

la peau est un organe du corps, le plus grand, le plus étendu (2 m²), le plus lourd (3 à 5 kg), le plus sensible, est composé de plusieurs couches de tissus [1]. La peau est un organe indispensable à la survie du corps humain, auquel elle assure notamment une protection vis-à-vis de l'environnement. Il est donc important qu'elle conserve ses propriétés physiologiques afin de ne pas affecter l'homéostasie corporelle. Cependant, son intégrité peut être altérée de différentes manières au cours de la vie (brûlure, coupure, déchirure...). Un processus de cicatrisation se met alors en place afin de combler la perte de tissu. Ce processus de cicatrisation, dynamique, est classiquement décrit en trois phases principales interconnectées : vasculaire et inflammatoire, proliférative et de remodelage [2].

II.2. Constitution de la peau

La peau est essentiellement constituée de trois couches superposées (figure 1) :

L'épiderme ou épithélium, est la couche superficielle de la peau qui est en contact direct avec l'environnement extérieur et elle protège l'organisme contre celui-ci. Elle est en fait la couche protectrice de la peau qui empêche les agents pathogènes d'envahir l'organisme et qui maintient l'eau et les nutriments à l'intérieur. Elle a une épaisseur moyenne de 100 µm, mais celle-ci peut varier considérablement selon la région du corps. Par exemple, l'épiderme des paupières n'a que 50 µm d'épaisseur tandis que l'épiderme de la plante des pieds peut avoisiner le millimètre [3]. Il est constitué de 4 couches superposées (la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche cornée) et se caractérise par un aspect pavimenteux, kératinisant et stratifié. Il est recouvert d'un film de surface, «le film hydrolipidique » constitué principalement de lipides et d'eau jouant un rôle dans l'hydratation, la protection, l'aspect et l'odeur de chaque individu [4].

Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Son épaisseur est de 0.2–0.3 cm. Il contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs. A part de son rôle de soutien, le derme assure la nutrition de l'épiderme (parce qu'il est richement vascularisé), mais aussi joue un rôle dans la régulation de la

température, de la pression et de la sensation de douleur. Il assure également un rôle de réservoir en eau [5].

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. C'est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d'élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Elle agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique [6].

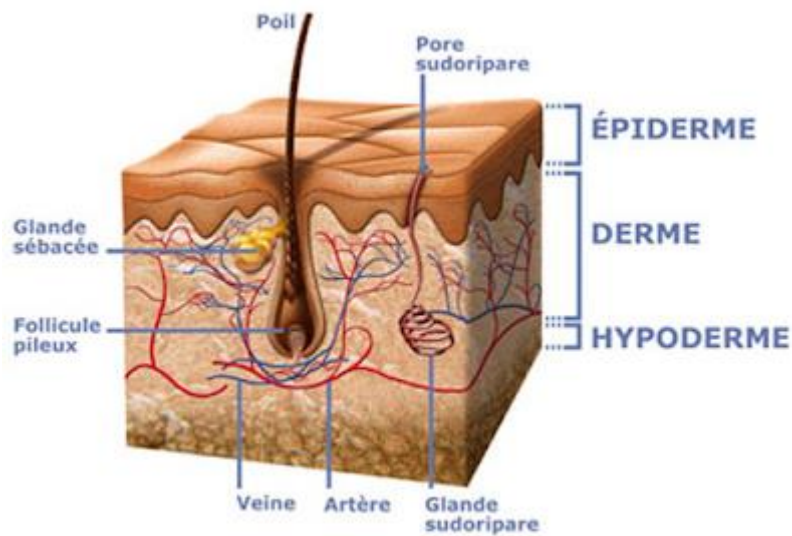


Figure II.1. Coupe schématique de la peau

La peau comporte de plus deux types d'organes annexes :

- ∞ Les glandes sudoripares constituées par un long tube qui s'enfonce dans l'hypoderme en s'enroulant.
- ∞ L'appareil pilo-sébacé de constitution plus complexe : au centre le poil est inclus dans une dépression cutanée qui constitue le follicule pileux au fond duquel il vient s'insérer. Une gaine épithéliale entoure le poil. Cette gaine devient très mince et se réduit à la seule couche germinative au niveau de la racine du poil. Dans la gaine vient se déverser le sébum sécrété par la glande sébacée. La paroi du canal excréteur de la glande est formée d'une mince couche de cellules épithéliales. Le sébum remplit les espaces libres de la gaine autour du poil.

Le pH à la surface de la peau est réglé par la sécrétion des glandes sudoripares. Il se situe en moyenne autour de 4.5 et contribue de façon importante aux mécanismes de défense de la peau. Il varie d'une région à l'autre du corps (il peut même atteindre 7.2

dans les espaces interdigitaux) et surtout avec les affections cutanées, les variations pathologiques étant toutes dans le sens de l'alcalinisation. Il peut atteindre la valeur 8 pour certaines maladies de la peau [7].

II.3. Les plaies

Une plaie se définit comme une effraction de la barrière cutanée par un agent vulnérant. Ainsi, on distingue les coupures (agent tranchant), les écrasements (agent contondant) et les abrasions (agent exerçant une force de frottement tangentielle) [8].

Les plaies sont classées dans plusieurs types qu'on peut les citer comme suit :

- ∞ **Les plaies dites "simples"** sont celles qui n'altèrent que la peau.
- ∞ **Les plaies complexes** touchent plutôt les éléments nobles profonds tels que les nerfs, les tendons, les vaisseaux, les os, etc., et imposent une prise en charge chirurgicale afin de réparer les tissus endommagés.
- ∞ **Les plaies mutilantes**, heureusement plus rares, correspondent aux amputations ou aux lésions multi-tissulaires. Toute plaie d'apparence banale, même punctiforme, peut être associée à des lésions profondes touchant des structures nobles [8].

II.4. Les brûlures

Ces sont des lésions du revêtement cutané provoquées par la chaleur, les produits caustiques, l'électricité ou les rayonnements. Les causes sont multiples : choc électrique, éclair lors d'un orage, bases et acides forts, rayons X, ultraviolets (UV), gamma ou atomiques...etc. Trois éléments sont essentiels au diagnostic qui sont la surface, la profondeur et l'âge.

Trois stades de brûlure sont individualisés en fonction de l'atteinte anatomique des couches de la peau:

La brûlure du 1^{er} degré est limitée à la couche cornée, et n'atteint pas la membrane basale; l'érythème douloureux, sans phlyctène, guérit en quelques jours.

La brûlure du 2^{ème} degré occupe toute l'épaisseur de l'épiderme, ainsi qu'une partie de la membrane basale et du derme, et se subdivise en deux stades :

- ∞ Le 2^{ème} degré superficiel qui concerne la partie supérieure du derme (la douleur est vive au moindre contact).
- ∞ Le 2^{ème} degré profond (ou intermédiaire) caractérisé par une brûlure qui atteint largement le derme profond avec des zones d'anesthésie à la piqure.

La brûlure du 3^{ème} degré signe la destruction totale du revêtement cutané. La couleur de la peau varie du blanc (brûlé bouilli) au brun noir carbonné (brûlé rôti). L'atteinte est habituellement indolore mais aucune reconstruction spontanée n'est possible [9].

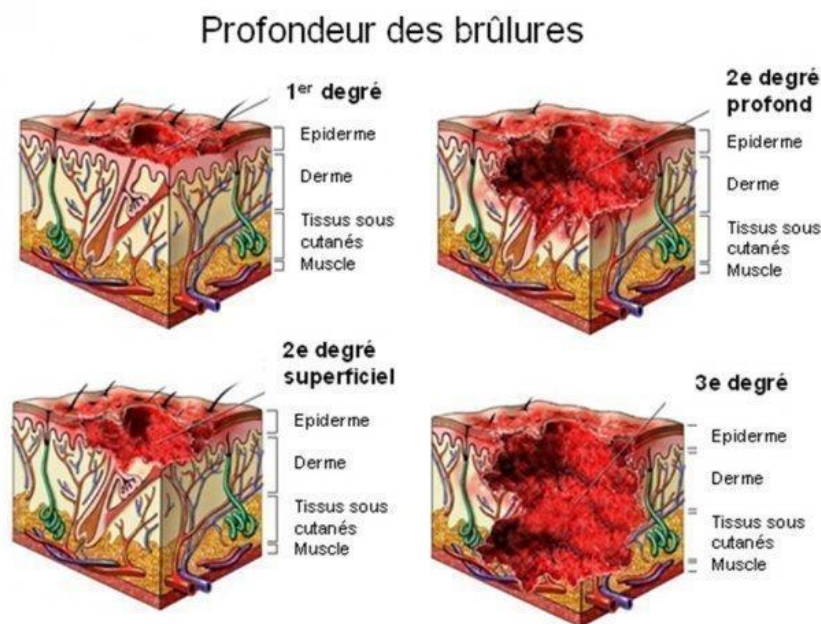


Figure II.2.Classification des brûlures

II.5. La cicatrisation

La cicatrisation, phénomène physiologique permettant la restauration de l'intégrité de la peau après une lésion, suit plusieurs étapes dépendantes les unes des autres. Les principaux facteurs de ce processus sont : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération cellulaire et le remodelage. Le temps de cicatrisation dépend des facteurs intrinsèques (profondeur de la plaie) et extrinsèques comme l'âge, l'état nutritionnel, infection associée, l'alitement et les comorbidités [10]. Un retard de cicatrisation survient en cas de défaillance d'une ou plusieurs étapes de ce processus et peut être d'origine métabolique, cardiovasculaire, infectieuse ou immunitaire [11].

II.6. Les phases de cicatrisation

La néoformation tissulaire se déroule en 4 phases successives sous l'influence du système inflammatoire faisant intervenir de nombreuses cytokines et facteurs de croissance, TGF-Beta, GMCSF, CTGF, PDGF, et bFGF [12]. La première phase est vasculaire et inflammatoire. Elle se déroule sur 6 à 8 jours, débutant par une vasoconstriction initiale des vaisseaux cutanés suivie d'une vasodilatation aboutissant à une néoangiogenèse. La seconde phase est proliférative du 8^{ème} au 21^{ème} jour. Elle est marquée par l'activité des fibroblastes et la synthèse de collagène I et III qui conduisent à la formation d'une matrice de néo-tissu conjonctif. La troisième phase dite de remodelage voit les myofibroblastes induire une contraction de la plaie d'environ 40% avec un réalignement des fibres de collagène selon les lignes de moindre tension cutanées. Enfin le processus de cicatrisation s'achève par la phase d'apoptose du myofibroblaste marquée par la formation d'un tissu fibreux remplaçant le tissu de bourgeonnement et la dégradation du collagène par les collagénases [13].

II.7. Préparations semi-solides pour application cutanée

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs. Elles sont également utilisées pour leur action émoullissante ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène. Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (des) principe(s) actif(s).

Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitués d'un système à une seule ou à plusieurs phases. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (lipophiles). La préparation peut contenir également d'autres excipients appropriés tels que des agents antimicrobiens, des antioxydants, des agents stabilisants, émulsifiants ou épaississants.

Les préparations semi-solides pour application cutanée qui sont destinées à être appliquées sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte doivent être stériles [7].

II.7.1. Pommades

Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. On distingue :

- ∞ **Les pommades hydrophobes** : Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
- ∞ **Les pommades absorbant l'eau** : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitane, des monoglycérides, des alcools gras.
- ∞ **Les pommades hydrophiles** : Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau [7].

II.7.2. Gels

Les gels sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. On distingue :

- ∞ **Les gels hydrophobes**. Les gels hydrophobes (oléogels) sont des gels dont les excipients sont habituellement constitués de paraffine liquide additionnée de polyéthylène, d'huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de silicium colloïdal ou des avons d'aluminium ou de zinc.
- ∞ **Les gels hydrophiles**. Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des gels dont les bases sont habituellement l'eau, le glycérol et le propylène-glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des polymères carboxyvinyles ou des silicates de magnésium-aluminium [7].

Références

1. Marvaud, J. *La peau et le toucher (thème et variations)*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2019. Elsevier.
2. Laverdet, B., D. Girard, and A. Desmoulière, *Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale*. Actualités Pharmaceutiques, 2018. **57**(581): p. 20-23.
3. Kanitakis, J., *Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. European journal of dermatology, 2002. **12**(4): p. 390-401.
4. Dubois, J., *La peau, de la santé à la beauté*. Editions privat, 2007.
5. Singh, S. and J. Singh, *Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review*. Medicinal research reviews, 1993. **13**(5): p. 569-621.
6. Méliopoulos, A., C. Levacher, and L. Robert, *La peau: structure et physiologie* 2012: Tec & Doc Lavoisier; Ed. médicales internationales.
7. Édouard, B., *Pharmacie galénique–Bonnes pratiques de fabrication de médicaments*, A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard. Masson, Issy-les-Moulineaux (2009). 382 pp., 36, 10€, ISBN: 978-2-294-61204-6, 2010, Elsevier Masson.
8. Pillon, F., *Connaître les plaies à l'officine*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. **55**(554): p. 18-26.
9. Belon, J.-P., S. Faure, and F. Pillon, *Pathologies et thérapeutiques commentées: Enseignements spécifiques, intégrés et formation d'application* 2013: Elsevier Health Sciences.
10. Franz, M.G., *Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications*. Curr Prob Surg, 2007. **44**: p. 679-766.
11. Bagheri, H., *Médicaments et cicatrisation*. Revue Francophone de Cicatrisation, 2018. **2**(2): p. 22-25.
12. Borges, A.F., *Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines*. Plastic and reconstructive surgery, 1984. **73**(1): p. 144-150.
13. Amici, J. and V. Chaussade. *Optimisation de la cicatrisation en chirurgie dermatologique et gestions des aléas*. in *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016. Elsevier.

Chapitre III

Méthodes et matériels

Ce travail a pour objectif la réalisation d'une pommade et un gel (forme galénique) à partir des parties aériennes d'une plante médicinale nommé *Linaria reflexa* Desf. (el-chaiba, Oum ledjrah) pour évaluer l'activité cicatrisante (*in vivo*).

III.1. Principe actif et Excipients utilisés

III.1.1. Matériel végétal

Les parties aériennes de *Linaria reflexa* (tiges, feuilles et fleurs) ont été cueillies en printemps pendant sa période de florissant (mars 2020) dans la région d'EL-kheroub « Constantine » à 585 m d'altitude selon les coordonnées GPS suivantes: latitude 36°33'70.85"N, longitude 06°69'70.15"E. Le matériel végétal ainsi récolté a été trié et divisé en deux parties. Une a été utilisée directement fraîches (24 g) pour préparer les formes galéniques alors que la seconde partie (24 g), a été séchée à l'air libre et à l'obscurité pendant une quinzaine de jours. Une fois séchée, la plante a été concassée et pulvérisées puis soumise à la fabrication des gels et pommades.

III.1.2. Cire d'abeille (Ceraflava)

C'est une substance naturelle d'origine animale, fabriquée par les abeilles, d'une couleur blanche assez transparente, se présente comme un corps solide à la température ordinaire, cassante à basse température inférieure à 18°C, mais prenant la forme d'une pâte aux environs de 35 à 40°C.

III.1.3. La gomme adragante

Une résine brune extraite de l'astragale (spécifiquement à partir d'*Astragalus gummifer*), utilisé pour réaliser la gélatinisation.

III.1.4. Tylose

C'est un produit synthétique connu aussi sous le nom hydroxyméthylcellulose, sous forme poudre blanche semblable à la farine de couleur blanc brillant, utilisé comme un facteur d'épaississant et uploader de la viscosité (gélifiant).

III.1.5. Huile essentielle de Lavande

Lavandula aetheroleum soumise à une extraction pour obtenir son huile essentielle, utilisé pour l'amélioration de l'odeur des pommades et gels fabriqués.

III.1.6. Huile d'*Eucalyptus*

Une extraction des huiles essentielles a été réalisée sur les feuilles d'*Eucalyptus* récoltées de la région Ibn Badis, Constantine à 777 m d'altitude selon les coordonnées GPS suivantes: latitude 36° 40'31.29"N, longitude 06°82'99.72"E. Cette huile a été utilisée comme un agent antibactérien.

III.1.7. Miel d'abeille

C'est un liquide épais et sucré que les abeilles préparent avec du nectar de rose. Utilisé comme conservateur.

III.2. Description du mode opératoire

Dans cette étude, nous avons préparé des formulations pharmaceutiques (pommade, gel) dans le but de traiter les plaies et d'éliminer leurs cicatrices, en utilisant des produits naturels (plante médicinale, huile d'olive, cire d'abeille, gomme) et des produits chimiques (tylose). Nous avons également ajouté l'huile d'*Eucalyptus* comme agent antibactérien et l'huile de Lavande comme agent anti-infection et anti-inflammatoire, ainsi que pour donner une bonne odeur.

III.2.1. Extraction de l'huile essentielle de lavande par Clevenger

On a introduit 30 g des feuilles fraîches de Lavande dans un ballon en verre monocol de 1 L, contenant une quantité suffisante d'eau distillée (600 ml) sans remplir le ballon pour éviter les débordements de l'ébullition. On chauffe le mélange à l'aide d'un chauffe ballon. Les vapeurs chargées d'huiles essentielles passent à travers le tube vertical, puis dans le réfrigérant où aura lieu la condensation. Les gouttelettes ainsi produites s'accumulent dans le tube rempli au préalable d'eau distillée. En raison de la différence de densité, l'huile essentielle surnage à la surface de l'eau. Cette opération a été répétée deux fois.



Figure III.1. Montage d'extraction de l'huile de lavande par Clevenger

III.2.2. Préparation des formes pharmaceutiques

∞ Principe de la macération

C'est une méthode conventionnelle qui consiste la mise en contact du matériel végétal avec le solvant (avec ou sans agitation), généralement à une température ambiante pour une durée déterminée. Elle est basée sur la solubilité des composés dans le solvant d'extraction, cette technique est influencée par différentes facteurs incluant la nature du matériel végétal, la concentration en solutés de l'échantillon, la polarité du solvant, la durée d'extraction...etc.

III.2.2.1. Pommade

∞ Produits

Linaria reflexa 8 g (Sèche / fraîche).

Huile d'olive 33 g.

Cire d'abeille 7.8 g.

Gouttes d'huile d'eucalyptus.

Gouttes d'huile de lavande.

∞ Mode opératoire

1. Au bain-marie, on a chauffé 33 g de l'huile d'olive à une température ne dépasse pas 40°C
2. On a broyé 8 g de *L. reflexa*

3. On a ajouté la poudre de *L. reflexa* à l'huile d'olive et on a la laissée pendant une heure au bain-marie
4. On a retiré le mélange du bain-marie, couvrir et laisser macérer pendant 24 heures
5. On a dissoudre 7.8 g de cire d'abeille au bain-marie
6. Après la filtration du mélange, on ajoute des gouttes d'huiles d'*Eucalyptus* etd'Lavande sur le filtrat, ensuite, on le verse sur la cire d'abeille fondue
7. On mélange bien le tous, ensuite on verse le mélange homogène dans un pot

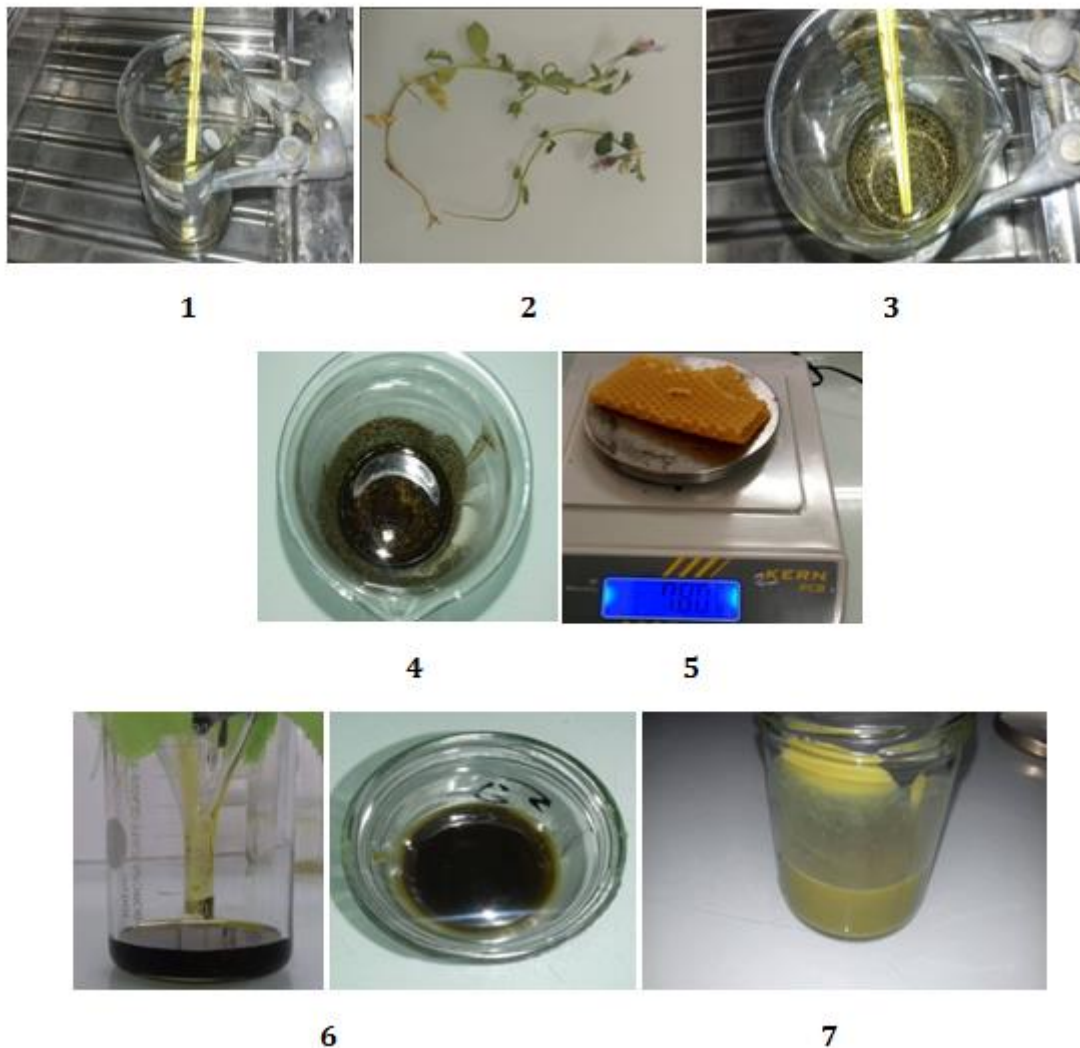


Figure III.2. Étapes de la fabrication des pommades

III.2.2.2. Gel

Afin d'obtenir l'agent gélifiant approprié, nous avons réalisé plusieurs expériences comme suit:

∞ **Choix d'un gélifiant synthétique**

Nous avons utilisé du KD et le résultat était un gel avec du mousse.



Figure III.3. Expérimentation du KD comme gélifiant

Nous avons utilisé le PEG solide qui résulte un gel très liquide (sirop).



Figure III.4. Expérimentation du PEG comme gélifiant

Nous avons utilisé du tylose et le résultat était un gel de la densité requise.



Figure III.5. Expérimentation du tylose comme gélifiant

Suite à ces résultats, nous avons décidé d'utiliser le tylose comme un gélifiant synthétique pour nos produits.

∞ Choix d'un gélifiant naturel

Nous avons utilisé la gomme arabique comme un gélifiant et le résultat était un sirop avec une haute densité.



Figure III.6. Expérimentation de la gomme arabique comme gélifiant

Nous avons utilisé de la gomme adragante comme un gélifiant et le résultat était un gel avec la densité désirée.



Figure III.7. Expérimentation de la gomme adragante comme gélifiant

Suite à ces résultats, nous avons décidé d'utiliser la gomme adragante comme un gélifiant naturel pour le produit pharmaceutique.

∞ Produits

3 g de *L. reflexa* (Sèche / fraîche)

100 ml d'eau distillée

Gélifiant (4 g de gomme adragante / 2 g de Tylose)

Gouttes d'huile d'Eucalyptus

Gouttes d'huile de Lavande

∞ **Mode opératoire**

1. Au bain-marie, on chauffe 100 ml d'eau distillée à une température ne dépassant pas 40°C
2. Broyer 3 g de *L. reflexa*
3. Ajouter la poudre à l'eau distillée pendant une heure au bain-marie
4. Retirer le mélange du bain-marie, couvrir et laisser macérer pendant 24 heures
5. Filtrer le mélange et ajouter des gouttes d'huile d'Eucalyptus et de Lavande sur le filtrat
6. Ajouter le gélifiant au filtrat et l'agiter bien



2



3



5



6

Figure III.8. Étapes de la fabrication des gels

Remarque : Certains des produits obtenus (extrait aqueux du *Linaria reflexa*, gel) sont altérés à cause du manque des conditions de stockage adéquates.



Figure III.9. Quelques produits altérés

Chapitre IV

Résultats et Discussions

IV.1. La différence entre les poids de nos produits

En suivant les mêmes étapes de préparation des produits pharmaceutiques (gel et pommade), on a remarqué que le rendement était plus élevé dans le cas où on a utilisé la plante fraîche en comparaison avec l'usage de la plante séchée.

Tableau IV.1. Comparaison entre les poids des produits

	Poids de produit à base de la plante fraîche	Poids de produit à base de la plante séchée
Pommade	38.33 g	35.38 g
Gel	83.46 g	81.56 g

Justification: La plante fraîche est déjà saturée d'eau et n'absorbera aucune quantité de solvant après filtration, par contre la plante sèche, elle absorbera un peu de solvant même après le processus de filtration.

IV.2. La différence entre les couleurs de nos produits

Les produits préparés à base des parties aériennes séchées de *Linaria reflexa* ont une couleur plus foncée que celles des produits préparés à partir de la plante fraîche.



Figure IV.1. Les couleurs des produits préparés

IV.3. Rôle de flavonoïdes pour l'activité cicatrisante

Les flavonoïdes sont des substances phénoliques isolés à partir de la règne végétale, avec plus de 13000 composés connus [1]. Ils possèdent une grande variété des activités biologiques telles que antimicrobien [2], antioxydant [3], anticancéreuse [4], anti-inflammatoire [5] ainsi que la cicatrisation des plaies [6].

Plusieurs études réalisées sur des plantes médicinales connues pour avoir une activité cicatrisante dont lesquelles on peut citer *Ipomoea carnea* (Amérique du Sud) [7], *Butea monosperma* (Birmanie, Inde et Sri Lanka) [8], *Euphorbia hirta* (Inde) [9], *Martynia annua* Linn (Inde) [10], *Echinacea purpurea*, *Achillea millefolium*, *Equisetum arvense* et *Hyssopus officinalis* (Roumanie) [11], ont montrées la richesse de ces plantes en flavonoïdes en particulier kaempférol(43), prunétine(44), quercétine(15), apigénine(39) et lutéoline(10).

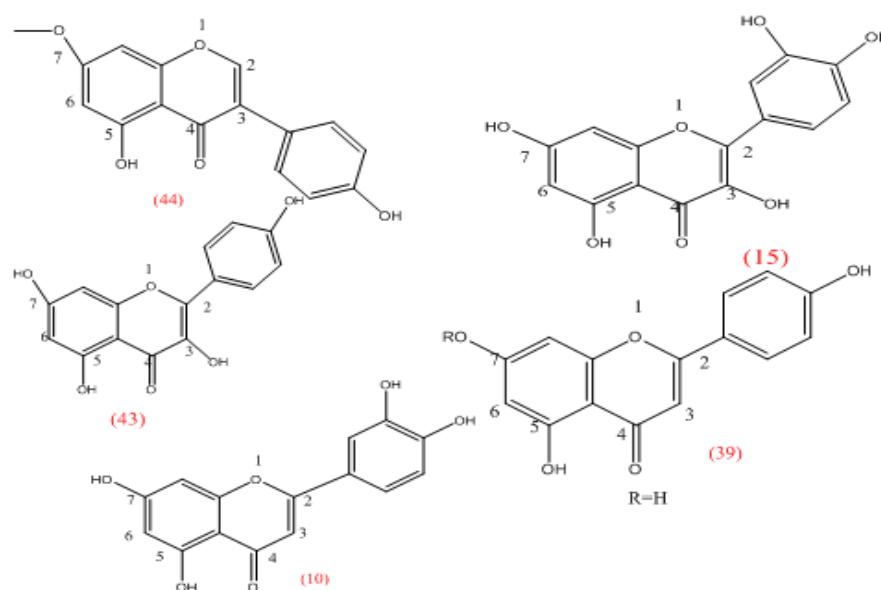


Figure IV.2. Quelques flavonoïdes isolés de plantes cicatrisantes

Les catéchines(45) sont l'une des classes de flavonoïdes les plus testées pour leur modulation de la cicatrisation des plaies [12]. La lutéoline(10) est un flavone célèbre présent dans les plantes médicinales, les légumes et les fruits. Il a également été trouvé comme un agent de cicatrisation dans différents modèles de plaies [13]. La rutine(46) qui se trouve dans de nombreuses plantes médicinales possède également des activités cicatrisantes [14].

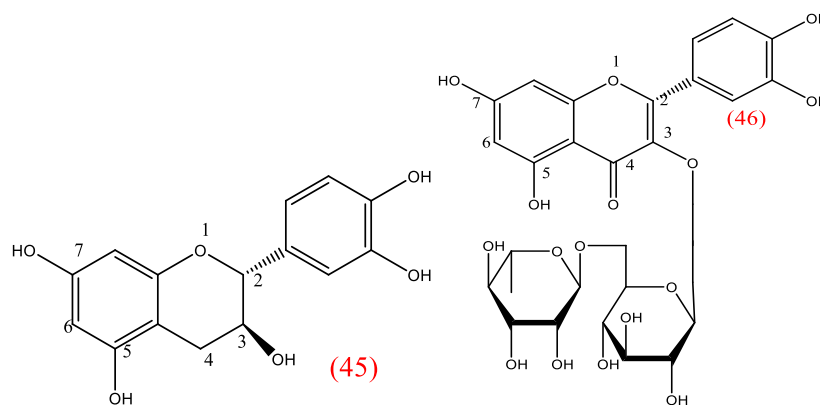


Figure IV.3. La catéchine et la rutine

Le point commun entre tous les composés mentionnés ci-dessus est la présence de deux groupement OH en position 5 et 7 (parfois un éther en position 7), certains de ces flavonoïdes sont répandus également dans *Linaria reflexa*.

Des fois la présence des sucres comme dans le cas de rutine, améliore l'activité de quelques composés, et c'est le cas de *Linaria reflexa*, où elle est connue pour la présence d'un grand nombre des flavones glycosylés réputés pour avoir diverses propriétés biologiques telles que l'activité anti-inflammatoires, antidiabétique et antiproliférative ainsi que l'extrait de la plante est connue pour une bonne activité hémostatiques. Cette dernière est nécessaire pour avoir une bonne activité cicatrisante.

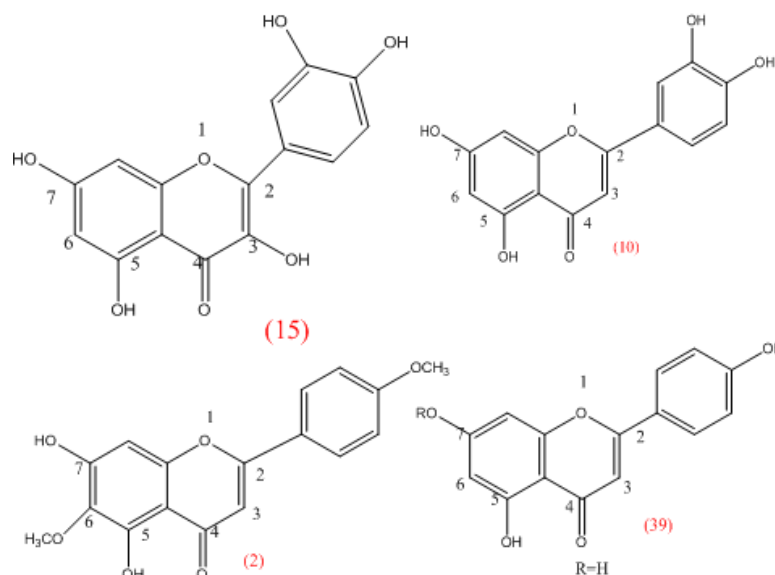


Figure IV.4. Quelques flavonoïdes isolés de *Linaria reflexa*

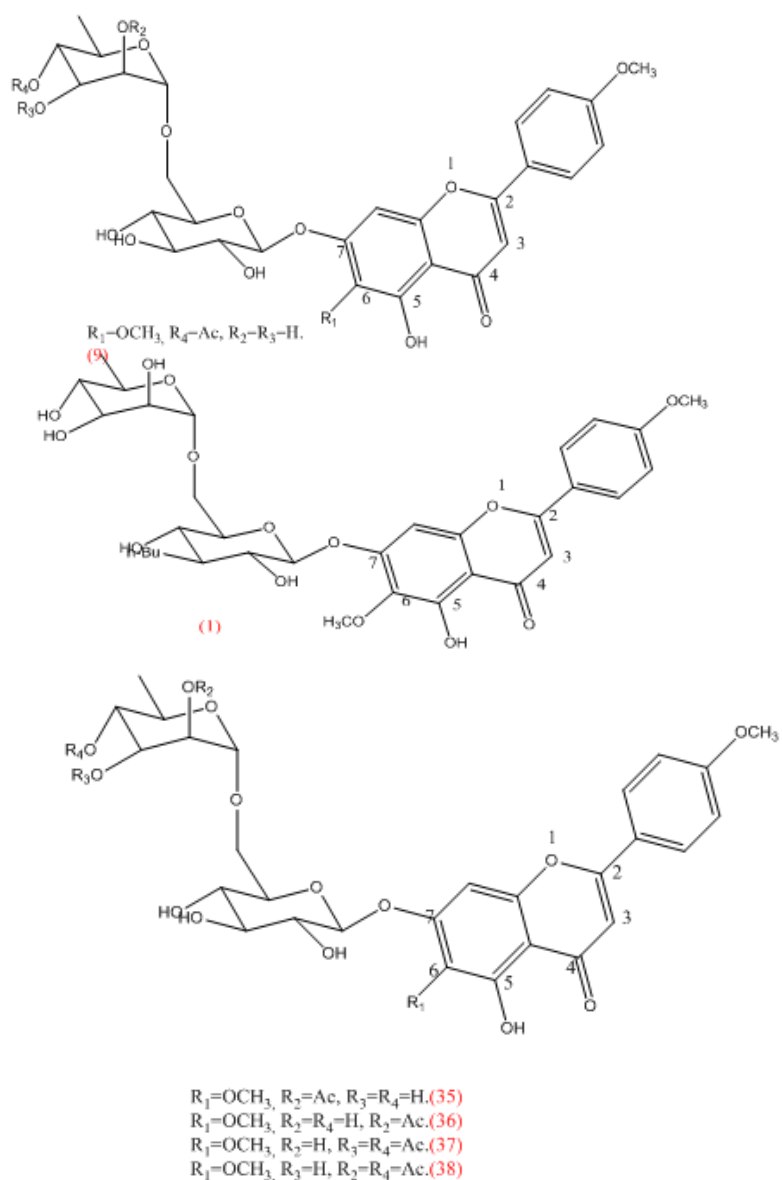


Figure IV.4. Quelques flavonoïdes isolés de *Linaria reflexa* (suite)

Références

1. Cheriet, T., et al., Isolation and Biological Properties of the Natural Flavonoids Pectolinarin and Pectolinarigenin—A Review. *Antibiotics*, 2020. 9(7): p. 417.
2. Cushnie, T.T. and A.J. Lamb, *Antimicrobial activity of flavonoids*. *International journal of antimicrobial agents*, 2005. 26(5): p. 343-356.
3. Procházková, D., I. Boušová, and N. Wilhelmová, *Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids*. *Fitoterapia*, 2011. 82(4): p. 513-523.
4. Ren, W., et al., *Flavonoids: promising anticancer agents*. *Medicinal research reviews*, 2003. 23(4): p. 519-534.
5. Kim, H.P., et al., *Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms*. *Journal of pharmacological sciences*, 2004: p. 0411110005-0411110005.
6. Chirumbolo, S., *Flavonoids in propolis acting on mast cell-mediated wound healing*. *Inflammopharmacology*, 2012. 20(2): p. 99-101.
7. Ambiga, S., et al., *Evaluation of wound healing activity of flavonoids from Ipomoea carnea Jacq.* *Ancient science of Life*, 2007. 26(3): p. 45.
8. Muralidhar, A., et al., *Wound healing activity of flavonoid fraction isolated from the stem bark of Butea monosperma (Lam) in albino wistar rats*. *European Journal of Experimental Biology*, 2013. 3(6): p. 1-6.
9. Bigoniya, P., S. Agrawal, and N.K. Verma, *Potential wound healing activity of Euphorbia hirta Linn total flavonoid fraction*. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2013. 22(2): p. 149-56.
10. Lodhi, S. and A.K. Singhai, *Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from Martynia annua Linn. on streptozotocin induced diabetic rats*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2013. 6(4): p. 253-259.
11. Alexandru, V., et al., *Studies on the antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Romanian medicinal plants used for wound healing*. *ROMANIAN BIOTECHNOLOGICAL LETTERS*, 2007. 12(6): p. 3467.
12. Schmidt, C.A., et al., *Catechin derivatives from Parapiptadenia rigida with in vitro wound-healing properties*. *Journal of Natural Products*, 2010. 73(12): p. 2035-2041.
13. Özay, Y., et al., *Evaluation of the wound healing properties of luteolin ointments on excision and incision wound models in diabetic and non-diabetic rats*. 2018.
14. Tran, N.Q., et al., *In situ forming and rutin-releasing chitosan hydrogels as injectable dressings for dermal wound healing*. *Biomacromolecules*, 2011. 12(8): p. 2872-2880.

Conclusion générale

Conclusion générale

Linaria reflexa Desf., est une plante médicinale utilisée pour le traitement de certaines dermatoses ainsi que pour traiter les cicatrices. Dans ce cadre, nous nous sommes intéressées à la fabrication d'une forme galénique à partir des parties aériennes de *L. reflexa* ainsi que l'examination de l'activité cicatrisante de la forme fabriquée. Différentes techniques et produits soit naturels ou bien synthétique ont été utilisées pour fabriquer la forme galénique de notre plante (gel et pommade) pour un but de tester l'activité in vivo cicatrisante et analyser les données obtenus.

Résumé

Dans le cadre de la préparation de la mémoire de fin d'études pour l'obtention d'un diplôme de Master, nous avons fait le sujet de notre étude est connaître les propriétés pharmacologiques du *Linaria reflexa*, qui est l'une des espèces répandues dans le bassin méditerranéen et utilisée en médecine traditionnelle.

Ce travail vise à préparer des formules médicinales (pommade, gel) pour les plaies et les brûlures (cicatrices) de la peau, en utilisant l'extrait de cette plante comme principe actif principal.

L'activité biologique et les composés chimiques de *Linaria reflexa* ont été examinés, puis nous nous sommes travaillées à la préparation de la pommade et le gel en utilisant des extraits de *Linaria reflexa* avec l'ajout de quelques excipients.

Mots clés: *Linaria reflexa*, activité cicatrisante, pommade, gel.

ملخص

في إطار إعداد مذكرة التخرج للحصول على شهادة الماستر ، جعلنا موضوع دراستنا معرفة الخصائص الدوائية لنبات *Linaria reflexa* التي تعتبر إحدى الأنواع المنتشرة في حوض البحر الأبيض المتوسط و المستعملة في الطب التقليدي .

يهدف هذا العمل لصنع تراكيب علاجية (مرهم ، هلام) للجروح و الحروق (الندوب) التي تتعرض لها البشرة باستخدام مستخلص هذه النبتة كعنصر نشط أساسي.

تم التطرق للنشاط البيولوجي و تحديد المركبات الكيميائية ل *Linaria reflexa* ، و بعدها عملنا على تحضير المرهم و الهلام باستخدام مستخلصات *Linaria reflexa* مع إضافة بعض السواغات.

الكلمات المفتاحية : *Linaria reflexa* ، التئام الجروح ، مرهم ، هلام.

Abstract

As part of the preparation of the end of studies thesis for obtaining a Master diploma, we made the subject of our study is to know the pharmacological properties of *Linaria reflexa*, which is one of the widespread species in the Mediterranean basin and used in traditional medicine.

This work aims to prepare medicinal formulas (ointment, gel) for wounds and burns (scars) of the skin, using the extract of this plant as the main active ingredient.

The biological activity and chemical compounds of *Linaria reflexa* were examined, and then we worked on the preparation of the ointment and the gel using extracts of *Linaria reflexa* with the addition of some excipients.

Keywords: *Linaria reflexa*, healing activity, ointment, gel.