

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

Par

Barka Nadia, Takouk Dalal et Elbahi Tahar

**Intitulé**

**Activité antibactérienne et cicatrisante  
d'*Oxalis pes caprae***

**Soutenu devant le jury composé de :**

BENKHALED Abderrahim

Université Mohamed Boudiaf M'sila

**Président**

BOUDJELAL Amel

Université Mohamed Boudiaf M'sila

**Rapporteur**

BELABBAS Hadj

Université Mohamed Boudiaf M'sila

**Examineur**

**Année universitaire : 2022/2023**

## DEDICACE

*Nous dédions ce travail à nos Parents qu'ils trouvent ici toute notre gratitude Pour leur soutien tout le long de nos études. A nos Sœurs, Frères et Amis. A ceux qui nous ont tout donné sans rien en retour.*



## Remerciement

*Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné le courage, la santé et la patience pour affronter ce travail difficile.*

*Nous remercions notre promoteur Pr A. BOUDJELAL, qui nous a fait l'honneur de travailler sous sa supervision, pour son immense patience, sa disponibilité et ses conseils avisés. Nos sincères remerciements vont aux Dr. A. BENKHALED et Dr. H. BELABBAS pour la participation à notre jury de soutenance.*

*Nous remercions Dr. A. HARRAR pour sa disponibilité, ses précieux conseils et son soutien tout au long de L'année.*

*A tous les membres du laboratoire de département de Biochimie et microbiologie.*

*Que tous ceux et celles qui nous ont aidées et qui ne sont pas cités ci-dessus, Sachent que nos reconnaissances sont profondes et que notre respect leur est profondément acquis.*

## Sommaire

<b>Résumé</b> .....	i
<b>Liste des abréviations</b> .....	ii
<b>Liste des figures</b> .....	iii
<b>Listes des tableaux</b> .....	iv
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I. Partie bibliographique</b> .....	3
I.1. La peau et la cicatrisation .....	3
I.1.1. Les phases de la cicatrisation.....	3
I.1.2. Facteurs influençant la cicatrisation.....	5
I.1.3. Plaies et infection bactérienne .....	5
I.1.4. Antibiotique et mode d'action .....	5
I.1.5. Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques .....	6
I.1.6. Traitement local des plaies .....	7
<b>I.2. Présentation de la plante d'étude</b> .....	8
I.2.1. Répartition géographique.....	8
I.2.2. Description botanique.....	8
I.2.3. Systématique .....	9
I.2.4. Composition chimique.....	10
I.2.5. Usages traditionnels .....	10
<b>Chapitre II. Matériel et méthodes</b> .....	10
II.1. Matériel végétale .....	10
II.1.1. Les animaux .....	10
II.1.2. Etude phytochimique.....	10
II.1.3. Evaluation de l'activité antibactérienne .....	11
II.1.4. Evaluation de l'activité cicatrisante .....	12
II.1.5. Analyse statistique des résultats.....	14

<b>Chapitre III. Résultats et discussion</b> .....	15
III.1. Rendement de l'extraction .....	15
III.2. Dosage des polyphénols totaux .....	15
III.3. Dosage des flavonoïdes .....	16
III.4. Evaluation de l'activité antibactérienne .....	16
III.4.1. Méthode de diffusion .....	16
III.4.2. Détermination de la CMI .....	17
III.5. Evaluation de l'activité cicatrisante .....	17
III.5.1. Evolution du poids corporel .....	17
III.5.2. Evolution du processus cicatriciel des plaies .....	18
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	20
<b>References bibliographiques</b> .....	21

## ملخص

الحميضة هو نبات طبي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي لعلاج بعض الأمراض مثل مرض السكري والاضطرابات الجلدية وحالات الالتهابات. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد التركيب الكيميائي النباتي للمستخلص الميثانولي للجزء العلوي من النبات وتقييم النشاط المضاد للبكتيريا وإمكانية شفاء جرح جلدي في الجسم الحي.

تم تحديد محتويات البولي فينول والفلافونيدات الكلية باستخدام طرق التلوين باستعمال Folin-Ciocalteu وكلوريد الألومنيوم على التوالي. تم تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا ضد الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض.

تمت دراسة إمكانية الشفاء على فئران ويستار البيضاء التي عولجت بوضع مرهم يعتمد على المستخلص الميثانولي للنبات على جرح استئصال ظهري مصاب بالمكورات العنقودية الذهبية. تمت مراقبة وزن الفئران ونسبة تقلص الجرح بانتظام طوال التجربة.

أظهرت الدراسة الكيميائية النباتية أن المستخلص الميثانولي يحتوي على مستويات منخفضة من البولي فينول والفلافونويد. يحتوي المستخلص الميثانولي على نشاط مضاد للجراثيم ضعيف ومتغير اعتماداً على السلالات المستخدمة ذات التأثير المعتمد على الجرعة. فيما يتعلق بتقييم نشاط الشفاء، أظهرت الفئران التي تلقت العلاج على أساس 5 % من OEM والدواء المرجعي، علامات التهابية أقل ونسبة تقلص أعلى من المجموعة غير المعالجة. تشير جميع النتائج إلى أن القدرة المضادة للبكتيريا والشفاء لنبات الحميضة مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بمحتواها من البولي فينول.

**الكلمات المفتاحية:** الحميضة، مستخلص ميثانولي، نشاط مضاد للبكتيريا، نشاط شفائي

## Abstract

*Oxalis pes-caprae* is a medicinal plant widely used in traditional medicine to treat a number of illnesses such as diabetes, dermatological disorders and inflammatory ailments. The aim of this study was to determine the phytochemical composition of the methanolic extract of the aerial part of the plant and to evaluate the antibacterial activity and healing potential *in vivo*.

Total polyphenol and flavonoid contents were determined using the Folin-Ciocalteu and aluminium chloride methods respectively. Antibacterial activity was evaluated against Gram+ and Gram- pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*) using the agar disc diffusion method. The healing potential was studied on albino Wistar rats that had been treated by applying an ointment based on the methanolic extract of the plant to a dorsal excision wound infected with *Staphylococcus aureus*. The weight of the rats and the percentage of wound contraction was regularly monitored throughout the experiment.

The phytochemical study showed that the methanolic extract has low levels of polyphenols and flavonoids, in the order of  $66.00 \pm 3.78$  mg EAG/g ES and  $14.56 \pm 0.63$  mg EQ/g ES respectively. The methanolic extract has variable antibacterial activity depending on the strains used, with a dose-dependent effect. With regard to the evaluation of healing activity, rats treated with 5% OEM and the reference drug, showed fewer inflammatory signs and a more interesting and a better % contraction than the untreated group. Taken together, results suggest that the antibacterial and healing potential of the *O. pes-caprae* would be strongly linked to their polyphenol content.

**Key words:** *Oxalis pes-caprae*, methanolic extract, antibacterial activity, healing activity.

## Résumé

*Oxalis pes-caprae* est une plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle pour soigner quelques maladies comme le diabète, les troubles dermatologiques et les affections inflammatoires. L'objectif de cette étude est de déterminer la composition phytochimique de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante et d'évaluer l'activité antibactérienne et le potentiel cicatrisant *in vivo*.

Les teneurs en polyphénols et en flavonoïdes totaux ont été déterminées à l'aide des méthodes du Folin-Ciocalteu et de chlorure d'aluminium respectivement. L'activité antibactérienne a été évaluée contre des microorganismes pathogènes Gram+ et Gram- (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter cloacae*) en utilisant la méthode de diffusion sur disque d'agar. Le potentiel cicatrisant a été étudié sur des rats albinos Wistar qui ont été traités par l'application d'un onguent à base de l'extrait méthanolique de la plante au niveau d'une plaie d'excision dorsale infectée par *Staphylococcus aureus*. Le poids des rats et le pourcentage de contraction des plaies a été régulièrement suivi durant toute l'expérimentation.

L'étude phytochimique a montré que l'extrait méthanolique a de faibles teneurs en polyphénols et flavonoïdes, de l'ordre de  $66,00 \pm 3,78$  mg EAG/g ES et  $14,56 \pm 0,63$  mg EQ/g ES respectivement. L'extrait méthanolique a une activité antibactérienne faible et variable selon les souches utilisées avec un effet dose dépendant. En ce qui concerne l'évaluation de l'activité cicatrisante, les rats ayant reçu le traitement à base de OEM 5% et le médicament de référence, présentaient moins de signes inflammatoires et un % de contraction plus intéressant que le groupe non traité. L'ensemble des résultats, suggèrent que le potentiel antibactérien et cicatrisant de la plante *Oxalis pes-caprae* serait fortement lié à leur contenu en polyphénols.

**Mots clés :** *Oxalis pes-caprae*, extrait méthanolique, activité antibactérienne, activité cicatrisante.

## Liste des abréviations

<b>AlCl<sub>3</sub></b>	Aluminum chloride
<b>ATCC</b>	American Type Culture Collection
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice
<b>DMSO</b>	Dimethyl Sulfoxide
<b>EAG</b>	Equivalent d'Acide Gallique
<b>EQ</b>	Equivalent Quercétine
<b>EM</b>	Extrait méthanolique
<b>IC50</b>	Concentration Inhibitrice de 50 %
<b>MH</b>	Gélose Mueller Hinton
<b>MHB</b>	Bouillon Mueller Hinton
<b>NT</b>	Non Traité
<b>OEM</b>	Onguent Extrait Méthanolique
<b><i>O. pes-caprae</i></b>	<i>Oxalis pes-caprae</i>
<b>UV</b>	Ultra-Violette

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Les phases de la cicatrisation .....	4
<b>Figure 2.</b> Mode d'action des antibiotiques .....	6
<b>Figure 3.</b> Carte de la présence d' <i>O. pes-caprae</i> dans la zone euro-méditerranéenne .....	8
<b>Figure 4.</b> <i>Oxalis pes-caprae</i> .....	9
<b>Figure 5.</b> <i>Oxalis pes-caprae</i> .....	9
<b>Figure 6.</b> Extraction au soxhlet et évaporation de l'extrait méthanolique. ....	10
<b>Figure 7.</b> Les étapes de l'excision de la peau et de l'infection. ....	13
<b>Figure 8.</b> Tracage et mesure des dimensions d'une plaie .....	13
<b>Figure 9.</b> Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.....	15
<b>Figure 10.</b> Courbe d'étalonnage de la quercétine.....	16
<b>Figure 11.</b> Courbe de la variation du poids corporel des rats durant l'expérimentation .....	18
<b>Figure 12.</b> Variation du % de contraction des plaies d'excision chez les rats des différents groupes. .....	18
<b>Figure 13.</b> Chronologie de la cicatrisation des plaies d'excision infectées chez .....	19

## Listes des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Zone d'inhibition-de l'EM de <i>O. pes-caprae</i> et la Netilmicin.....	17
---	----

# **Introduction**

## Introduction

Depuis l'Antiquité, les humains ont utilisé les plantes pour traiter diverses affections et maladies, notamment les troubles digestifs, les infections, les problèmes respiratoires, les troubles cardiovasculaires, les affections cutanées, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, et bien d'autres (Schlienger, 2014).

L'abondance d'espèces végétales présentant des caractéristiques thérapeutiques a contribué au développement de différentes sciences et à l'expansion de la médecine traditionnelle ou phytothérapie dans de nombreux pays. L'utilisation de plantes médicinales comme traitement alternatif pour diverses maladies est répandue à travers le monde (Maldonado Miranda, 2021).

L'Algérie est un vaste pays aux écosystèmes variés caractérisés par une flore riche en plantes médicinales et aromatiques, du fait de sa diversité géographique et climatique. Les potentialités thérapeutiques des plantes utilisées par la médecine populaire Algérienne ont été mises en évidence par plusieurs enquêtes ethno pharmacologiques menées dans différentes régions du pays (Boudjelal *et al.*, 2013; Chabane *et al.*, 2021).

Les plantes médicinales contiennent souvent des composés chimiques actifs tels que des alcaloïdes, des flavonoïdes, des terpènes et des tanins, qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé. Ces composés peuvent avoir des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, analgésiques et bien d'autres encore (Boudjelal *et al.*, 2020).

Le genre *Oxalis* fait partie de la famille des *Oxalidaceae*, qui comprend environ 500 espèces de plantes à fleurs. Les plantes du genre *Oxalis* sont réparties dans le monde entier, mais elles sont plus abondantes dans les régions tropicales et subtropicales. Certaines espèces d'*Oxalis* sont cultivées comme plantes ornementales, tandis que d'autres sont considérées comme des mauvaises herbes.

Le potentiel pharmacologique et thérapeutique de certaines plantes d'*Oxalis* a été étudié en identifiant leurs constituants chimiques biologiquement actifs. Les parties aériennes et les racines de certaines sont utilisées pour préparer des infusions, des décoctions ou des cataplasmes pour traiter des problèmes de santé tels que le diabète, certains cancers, les inflammations, les troubles gastro-intestinaux, les problèmes de peau et les infections (Draz *et al.*, 2022).

*O. pes-caprae*, connue sous le nom de Homeida en Algérie, est une espèce du genre *Oxalis*. C'est une plante vivace à feuilles persistantes qui se propage rapidement grâce à des bulbes souterrains. Elle produit de grandes quantités de fleurs jaune brillant au printemps, ce qui en fait une plante très visible et reconnaissable. La recherche scientifique sur les propriétés médicinales et leurs effets reste limitée (Maamar *et al.*, 2020 ; Naila *et al.*, 2020).

Notre travail a pour objectif la valorisation d'une plante locale par l'évaluation de l'activité antibactérienne et cicatrisante de l'EM (extrait méthanolique) d'*O. pes-caprae*.

Les travaux concernent :

- ✓ Une extraction par soxhlet à partir de la partie aérienne de la plante.
- ✓ Un dosage des polyphénols et flavonoïdes totaux.
- ✓ Une évaluation de l'activité antibactérienne.
- ✓ La préparation d'un onguent selon une méthode traditionnelle.
- ✓ Evaluation du processus cicatriciel des plaies d'excision infectées chez le rat Wistar albinos.

Le mémoire est organisé en plusieurs parties :

- ✓ Une partie bibliographique consacrée à la peau et la cicatrisation, les infections bactériennes et la plante d'étude, l'*O. pes-caprae*.
- ✓ Une partie expérimentale résumant les méthodes de l'extraction par soxhlet, le dosage des polyphénols et flavonoïdes totaux, l'activité antibactérienne, la préparation de l'onguent et l'activité cicatrisante sur le rat wistar albinos.
- ✓ Une partie réservée à la description et la discussion des résultats obtenus.
- ✓ Enfin, une conclusion et des perspectives de ce travail.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

**Chapitre I**

## Chapitre I. Partie bibliographique

### I.1. La peau et la cicatrisation

La peau est l'un des organes les plus importants du corps humain. Elle joue un rôle essentiel dans la protection contre les agressions externes telles que les blessures physiques, les produits chimiques, les rayons UV et les infections virales. La peau est composée de trois couches distinctes, à savoir, l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Lorsque la peau est endommagée, que ce soit par une coupure, une brûlure, une plaie ou une autre forme de lésion, le corps déclenche un processus de réparation complexe pour guérir la peau. Ce processus de cicatrisation implique plusieurs mécanismes interdépendants comprenant plusieurs phases (**Dubertret, 2000; Laverdet et al., 2018**).

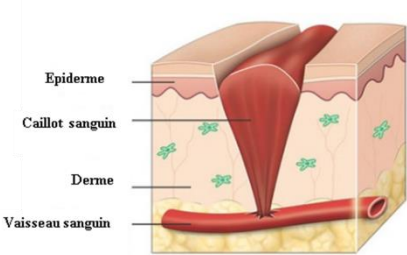
#### I.1.1. Les phases de la cicatrisation

La cicatrisation est l'ensemble des phénomènes physiologiques naturels aboutissant à partir d'une plaie à la restauration de la structure cutanée. Ce phénomène naturel est possible grâce à la coopération entre de nombreux médiateurs solubles (facteurs de croissance et cytokines), la mise en jeu de différents types cellulaires (cellules inflammatoires, endothéliales, sanguines, épithéliales et immunitaires) et les interactions avec la matrice extracellulaire. Les différentes phases de la cicatrisation sont groupées dans la figure 1 (**Chabane et al., 2021 ; Baali, 2021**).

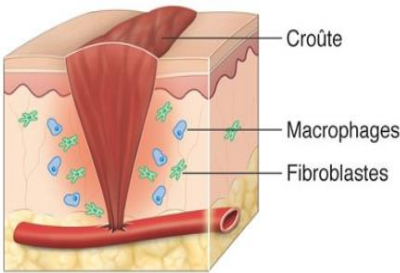
Le processus de cicatrisation normale commence immédiatement après la lésion tissulaire. La plaie provoque une rétraction élastique des berges et une effraction vasculaire. Le saignement déclenche le processus d'hémostase par vasoconstriction et agrégation plaquettaire, ce qui entraîne un écoulement de facteurs de coagulation pour former un caillot de fibrine (Phase vasculaire et hémostatique). Une plaie, implique toujours la présence d'une réaction inflammatoire, qui est caractérisée par un gonflement, une rougeur et une chaleur due à la vasodilatations. Elle permet de stopper l'hémorragie et de combattre les pathogènes. Elle fournit une matrice provisoire pour la migration des cellules et joue un rôle dans la formation du tissu cicatriciel (Phase inflammatoire). Par la suite, la phase de la cicatrisation consiste à reformer un nouveau tissu au niveau de la plaie. C'est une phase essentiellement cellulaire qui permet de restaurer la fonction de barrière épidermique grâce à la prolifération et à la migration des kératinocytes ; il y a prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène devient abondante avec réorganisation de la matrice extracellulaire (Phase de ré-épithélialisation). La phase de remodelage proprement dite débute deux à trois semaines après la blessure et peut durer quelques années selon la nature de la plaie, elle est caractérisée par la maturation et l'épaississement de l'épiderme, le remodelage de la

matrice extracellulaire, la normalisation du réseau capillaire et la maturation cicatricielle (Phase de maturation) (Jean *et al.*, 2009; Chabane *et al.*, 2021; Monique, 2019 ; Baali, 2021).

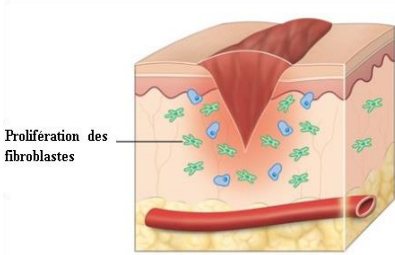
**Phase vasculaire et hémostatique**



**Phase inflammatoire**



**Phase de ré-épithélialisation**



**Phase de maturation**

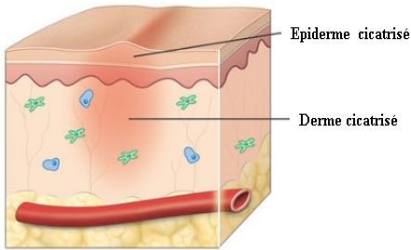


Figure 1. Les phases de la cicatrisation (Monique, 2019)

### **I.1.2. Facteurs influençant la cicatrisation**

La cicatrisation est un processus complexe qui peut être influencé par de nombreux facteurs tels que l'âge (le processus de cicatrisation peut être plus lent chez les personnes âgées en raison d'une diminution de la capacité de régénération cellulaire et d'une altération de la fonction immunitaire), la nutrition (une alimentation équilibrée et riche en nutriments tels que les protéines, les vitamines et les minéraux est importante pour soutenir une cicatrisation optimale), les maladies sous-jacentes (telles que le diabète, l'obésité, l'hypertension et certaines affections auto-immunes peuvent affecter négativement le processus de cicatrisation), la localisation le degré d'hydratation et la taille de la plaie et les infections qui peuvent entraver le processus de cicatrisation. Ces facteurs ne sont qu'une partie des nombreux éléments qui peuvent affecter la cicatrisation de la peau. Il convient de noter que chaque cas de cicatrisation est unique et que de nombreux autres facteurs peuvent également jouer un rôle (**Guo & DiPietro, 2010; Leaper et al., 2012**).

### **I.1.3. Plaies et infection bactérienne**

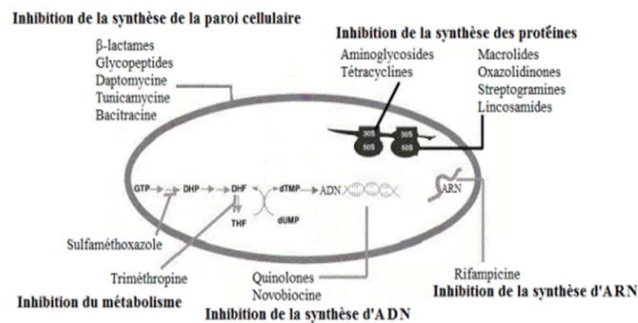
Les infections bactériennes ont été une réalité omniprésente dans la vie humaine depuis des millénaires. Avant la découverte des antibiotiques au 20<sup>e</sup> siècle, les infections bactériennes représentaient une menace majeure pour la santé humaine. L'invention et la découverte des antibiotiques ont été une avancée majeure dans la lutte contre les infections bactériennes. Les antibiotiques sont des médicaments qui inhibent la croissance ou détruisent les bactéries pathogènes, permettant ainsi de prévenir et de traiter efficacement ces infections. Ils ont révolutionné la pratique médicale et ont considérablement amélioré la survie des patients atteints d'infections bactériennes (**Khan & Rasool, 2023**).

L'infection bactérienne des plaies se produit lorsque des bactéries, pénètrent dans une plaie ouverte et commencent à se multiplier. Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'infection des plaies tels que l'exposition à l'environnement (plaies ouvertes, exposition à la saleté, la poussière, les surfaces contaminées, ainsi que la flore bactérienne normale de la peau), diminution de la circulation sanguine (une mauvaise circulation sanguine dans la zone de la plaie peut compromettre l'apport d'oxygène et de nutriments, affaiblissant ainsi le système immunitaire local et augmentant la susceptibilité à l'infection) et la présence de biofilms (les biofilms peuvent rendre les infections plus persistantes et difficiles à traiter) (**Attinger & Wolcott, 2012; Leaper et al., 2012**).

### **I.1.4. Antibiotique et mode d'action**

Un antibiotique est une substance chimique, d'origine naturelle ou synthétique, qui a la capacité d'inhiber la croissance ou de tuer des micro-organismes tels que les bactéries, les champignons,

les parasites ou les virus. Les antibiotiques sont utilisés pour traiter les infections bactériennes en interférant avec les processus vitaux des micro-organismes ciblés ; le mode d'action implique généralement de nombreuses cibles selon la figure 2 (Prescott *et al.*, 1995). La recherche de nouveaux antibiotiques se poursuit et actuellement, environ 16 500 antibiotiques efficaces ont été décrits (Felton, 2016; Maffioli, 2013).



**Figure 2.** Mode d'action des antibiotiques (Singh & Barrett, 2006)

Avec **DHP** : dihydroptéroate ; **DHF** : dihydrofolate ; **THF** : tétrahydrofolate

### I.1.5. Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques

L'utilisation abusive des antibiotiques a entraîné une augmentation du développement de microbes multi résistants aux antibiotiques, ou "super bactéries". On estime que les super bactéries sont responsables d'au moins 700 000 décès par an dans le monde, et d'ici 2050, les projections prévoient que ce chiffre pourrait s'élever à plus de 10 millions de décès (McCulloch *et al.*, 2022).

Cette situation est un problème majeur de santé publique car les super bactéries sont capables de résister à de nombreux antibiotiques couramment utilisés, ce qui rend le traitement des infections de plus en plus difficile voire impossible. Ce problème est aggravé par la présence de sous-populations de cellules bactériennes persistantes qui peuvent tolérer de faibles doses d'antibiotiques et provoquer fréquemment une résistance de la maladie (WHO, 2018).

La résistance aux antibiotiques se développe principalement par le biais de mécanismes génétiques qui permettent aux bactéries de survivre et de se multiplier malgré l'exposition aux médicaments grâce à plusieurs mécanismes comme par exemple : la création d'enzymes capables de rendre les antibiotiques inactifs, la modification de la structure des cibles de l'action antibiotique, la substitution des cibles, la modification de la perméabilité aux antibiotiques, la formation d'un biofilm et le déclenchement du processus d'efflux actif (Lemaoui *et al.*, 2017). La résistance aux antibiotiques peut se propager à travers les bactéries par diverses voies, notamment la transmission de gènes de résistance entre différentes souches bactériennes, l'utilisation inappropriée

d'antibiotiques, la mauvaise observance des traitements antibiotiques et la transmission directe de bactéries résistantes d'une personne à une autre (**Blair et al., 2015**).

#### **I.1.6. Traitement local des plaies**

Le traitement des plaies dépend de leur importance et de leur gravité. Parfois un traitement général est nécessaire en plus du traitement local. Les produits conventionnels couramment utilisés sont les antiseptiques et les antibiotiques. Parfois, on a recours à des produits cicatrisants tels que le miel et l'aloé Vera (**Leaper et al., 2012; Leise, 2018**).

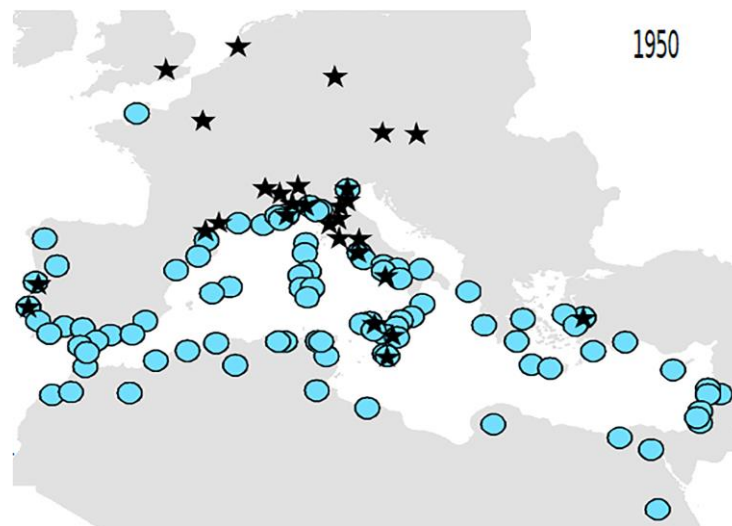
En Algérie, les plantes médicinales sont utilisées pour le traitement des plaies (cicatrisation et infection bactérienne). Certaines ont fait l'objet d'essais expérimentaux pour tenter de mettre en évidence leurs potentiels cicatrisant. Selon les résultats des études, les plantes peuvent stimuler l'angiogenèse et les tissus de granulation ou potentialiser le processus de cicatrisation et en même temps avoir un rôle antiseptique c'est le cas de *Teucrium pollium*, *Artemisia absinthium*, *Pistacia vera*, *Mentha pulegium* et *Lavandula stoechas* (**Boudjelal et al., 2022; Chabane et al., 2021 ; Baali, 2021**).

Plusieurs études sur l'activité antibactérienne des métabolites secondaires démontrent le potentiel des plantes médicinales comme sources d'agents antimicrobiens naturels. Les plantes produisent des molécules bioactives, qui sont les substances immunoprotectrices très efficaces (**Das et al., 2023**).

## I.2. Présentation de la plante d'étude

### I.2.1. Répartition géographique

*O. pes-caprae*, de la famille des *Oxalidaceae* et a été importé de la région Sud-Africaine vers le bassin méditerranéen vers la fin du *XVIIIe* siècle. Actuellement, c'est une plante rencontrée dans le monde entier (Castro *et al.*, 2016).



**Figure 3.** Carte de la présence d'*O. pes-caprae* dans la zone euro-méditerranéenne (Étoiles noires : spécimens cultivés ; Cercles bleus : plantes sauvages) (Papini *et al.*, 2017)

### I.2.2. Description botanique

Le rhizome de cette plante est vertical et de grande taille, présentant des bulbilles divisées. Les folioles sont de forme cunéiforme et regroupées en trois, mesurant jusqu'à 20 mm de long et 30 mm de large. Elles sont recouvertes de longs poils en dessous. Les feuilles sont nombreuses, généralement autour de 10 à 12, et assez longues. Les bractées sont également nombreuses, linéaires et poilues. Les pédoncules mesurent environ 1 à 2 cm de long. Les pétioles, d'une longueur de 10 à 12 cm, sont lisses, tandis que la hampe, cylindrique et sans poils, mesure entre 10 et 30 cm de long. La hampe porte de 3 à 8 fleurs jaunes. Les corolles de ces fleurs sont en forme de cloche, mesurant environ 20 à 22 mm de long. Les pétales sont jaunes, rectangulaires, se rétrécissant vers une pointe. Les sépales sont oblongs-lancéolés, pointus et mesurent entre 5 et 7 mm de long, figure 4 (Chevalier, 1940).



**Figure 4.** *O. pes-caprae* (1. Rhizome issu d'une bulbille pourvue d'un tubercule. 2. Plante feuillée et fleurie. 3. Sépale libre. 4. Ensemble du gynécée et de l'androcée) (Chevalier, 1940)

### I.2.3. Systématique

*O. pes-caprae* (figure 5), anciennement connue sous le nom d'*Oxalis cernua thumb*, qui signifie pied de chèvre, est connu en Algérie sous le nom de Homeidha (Barrett, 2016 ; Costa et al., 2017 ; Belghoul et al., 2020).



**Figure 5.** *Oxalis pes-caprae* (Barka.;2023)

Selon **Quezel et Santa, (1963)**, *O.pes-caprae L.* est classé dans :

<b>Règne</b>	<i>Plantae</i>
<b>Sous règne</b>	<i>Viridaeplantae</i>
<b>Classe</b>	<i>Equisetopsida</i>
<b>Sous classe</b>	<i>Magnoliidae</i>
<b>Ordre</b>	<i>Oxalidales</i>
<b>Famille</b>	<i>Oxalidaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Oxalis L.</i>
<b>Espèce</b>	<i>Oxalis pes-caprae L.</i>

#### **I.2.4. Composition chimique**

Les parties aériennes d'*O. pes-caprae* sont riches en composés chimiques tels que les phénols, les esters, les dérivés du phényl cinnamate, les composés aromatiques, les acides cinnamiques et dihydrocinnamiques et les coumarines (**DellaGreca et al., 2009; DellaGreca et al., 2010; DellaGreca et al., 2008; Gul et al., 2022**). La présence de ces molécules bioactives confère à la plante des propriétés pharmacologiques très intéressantes comme analgésiques, anti-inflammatoires et neuroprotectrices (**Gaspar et al., 2018; Li et al., 2014**).

#### **I.2.5. Usages traditionnels**

*O. pes-caprae* est utilisée à des fins culinaire à cause de sa saveur acidulée (**Belghoul et al., 2020**). Elle est aussi utilisée en la médecine traditionnelle par les guérisseurs d'Afrique du Sud, d'Asie et d'Europe comme diurétique, pour soigner les affections inflammatoires et éliminer les vers et les ténias (**Ondua et al., 2019**). En Afrique du Nord, la plante est utilisée pour le traitement du diabète, les troubles dermatologiques et circulatoires, la grippe, la bronchite et la pharyngite (**Kabache et al., 2023**).

# **Chapitre II**

## **Matériel et méthodes**

## Chapitre II. Matériel et méthodes

### II.1. Matériel végétale

La partie aérienne (fleurs ; feuilles et tiges) d'*O. pes-caprae* a été récoltée en période de floraison, le mois de Mars 2023 au niveau de l'Université Mohammed Boudiaf, M'sila. Après lavage, la plante a été séchée à température ambiante dans l'obscurité, finement broyée puis conservée dans un sac en papier pour son utilisation ultérieure.

#### II.1.1. Les animaux

Des rats Wistar albinos pesant  $188 \pm 26$  g ont été ramenés de l'institut Pasteur d'Algérie/Alger. Ils ont été acclimatés aux conditions du laboratoire pendant une semaine. Les animaux ont été alimentés *ad libitum* avec un régime de croquette (Office Nationale de l'Alimentation du Bétail, Bejaia) et de l'eau. Ils ont été maintenus dans les conditions de température et de lumière ambiante du laboratoire. Tous les protocoles expérimentaux étaient conformes à la Directive de l'Association Algérienne des Sciences en Expérimentation Animale.

#### II.1.2. Etude phytochimique

##### II.1.2.1. Méthode d'Extraction

L'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante a été préparé en utilisant une extraction continue au soxhlet. Pour cela, 10 g de la poudre de plante a été mise en contact avec 100 ml de méthanol pur (Boudjelal *et al.*, 2020). L'EM obtenu a été filtré puis soumis à une évaporation à basse pression à 35 °C dans un rotavapor (Buchi B-491) selon la figure 6.



**Figure 6.** Extraction au soxhlet et évaporation de l'extrait méthanolique.

Le rendement est calculé selon la formule suivante :

$$R (\%) = [(M_{\text{Extrait}} / M_{\text{Plante sèche}})] \times 100$$

**R** : Rendement d'extraction (%), **M<sub>Extrait</sub>** : Masse de l'extrait (g) et **M<sub>Plante sèche</sub>** : Masse de la poudre de plante (g).

### II.1.2.2. Dosage des polyphénols totaux

La teneur en polyphénols totaux a été déterminé à l'aide du réactif Folin-Ciocalteu, en utilisant l'acide gallique comme standard. Dans une microplaque, 20 µl d'extraits ont été mélangé à 100 µl du réactif Folin-Ciocalteu 10%. Après 5 minutes, 80 µl Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.5%) sont ajouté au mélange. Après agitation, la microplaque a été placée à l'obscurité pendant 1 heure à température ambiante. L'absorbance a été mesurée à 725 nm grâce au lecteur de microplaque. La teneur en polyphénols totaux a été exprimée en mg d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait sec (mg EAG/g ES). Toutes les mesures ont été réalisées en triple (**Makhlouf et al., 2011**).

### II.1.2.3. Dosage des flavonoïdes

Le taux des flavonoïdes totaux dans l'extrait méthanolique a été mesurée selon la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium avec la quercétine est le contrôle positive. Dans une microplaque, 20 µl de l'extrait méthanolique a été mélangé avec 75µL d'eau distillée et 50 µl d'une solution de méthanol à 2% d'AlCl<sub>3</sub>. Après 30 minutes, l'absorbance a été mesurée à 430 nm. Les résultats ont été exprimés en mg d'équivalent quercétine par gramme d'extrait sec (mg EQ / g ES). Toutes les mesures ont été effectuées en triple (**Ghedadba et al., 2015**).

## II.1.3. Evaluation de l'activité antibactérienne

### II.1.3.1. Microorganismes utilisés

Quatre souches bactériennes issues des lots de l'ATCC (American Type Culture Collection) ont été utilisées :

- ✓ Bactérie Gram négatif : *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853), *Enterbacter cloacae* (ATCC 13047).
- ✓ Bactérie Gram positif : *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

### II.1.3.2. Evaluation de l'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de l'EM d'*O.pes-caprae* a été testée vis-à-vis de quatre souches bactériennes par deux techniques différentes :

- ✓ Méthode de diffusion sur gélose.
- ✓ Méthode de détermination des concentrations minimales inhibitrice (CMI) sur milieu liquide.

#### II.1.3.3. Méthode de diffusion sur gélose

Les souches bactériennes ont été revivifiées par deux repiquages successifs. Les concentrations bactériennes de l'inoculum ont été évaluées par turbidité et exprimées par la mesure de la densité optique (DO) à 625 nm ( $10^6$  UFC/mL (units forming colony/ mL). Des boîtes de pétri contenant le milieu Muller Hinton ont étéensemencées à partir de l'inoculum bactérien. Ensuite, des disques de 6 mm de diamètre ont été déposés sur le milieu et imbibés par 20  $\mu$ l de l'EM avec différentes concentrations (50 mg/ml, 100 mg/ml et 200 mg/ml). La Netilmicin 30  $\mu$ g (Tessier & Marconnet) a été utilisée comme control positif. Après incubation à 37 °C pendant 24 h, la lecture des résultats s'effectue par la mesure des diamètres des zones d'inhibitions autour des disques (SFM, 2020). Toutes les mesures ont été effectuées en double.

#### II.1.3.4. Méthode de détermination (CMI) sur milieu liquide

100  $\mu$ l de bouillon Muller Hinton contenant du rouge de phénol à 0.02 g/l (indicateur de la croissance bactérienne) ont été distribuées dans chaque puits d'une microplaque à 96 puits. 100  $\mu$ l de l'EM ont ensuite été ajoutés à chacun des puits. Tous les puits ont étéensemencés, en y introduisant 5  $\mu$ l de suspension bactérienne à  $10^6$  (UFC/ml). La microplaque a enfin été recouverte avec le couvercle puis incubée à 37 °C pendant 24 heures. L'obtention d'une couleur rose indique une multiplication bactérienne tandis que la persistance de la couleur jaune initiale signifie l'absence de croissance des bactéries (Jehl & Cattoen, 2016).

### II.1.4. Evaluation de l'activité cicatrisante

#### II.1.4.1. Préparation de l'onguent

L'onguent extrait méthanolique 5%, OEM 5%, a été obtenu en mélangeant la vaseline avec 5 % de l'extrait de la plante. Madecassol<sup>®</sup> a été utilisé comme médicament de référence (Boudjelal *et al.*, 2020)

### II.1.4.2. Induction des plaies d'excision, infection et traitement

Les animaux reçoivent injection intrapéritonéale de kétamine-xylazine comme anesthésiant. Le dos des rats a été rasé et un cercle de 2,5 cm de diamètre a été tracé puis excisée. Les plaies ont été infectées par *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) selon la figure 7 (Boudjelal *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2023).



**Figure 7.** Les étapes de l'excision de la peau et de l'infection.

Un jour après l'infection, 4 groupes expérimentaux ont été constitués contenant chacun 4 rats :

- ✓ Groupe 1 : Non Traité, NT, groupe de contrôle négatif.
- ✓ Groupe 2 : MAD, groupe de contrôle positif, traitement avec le Médicament
- ✓ Groupe 3 : OEM 5%, groupe traité avec onguent à base de l'extrait méthanolique 5%.

Les traitements (MED et OEM 5 %) ont été administrés localement une fois par jour pendant 21 jours à une dose de 0,5 g par rat (Boudjelal *et al.*, 2022).

### II.1.4.3. Suivi du poids et des plaies d'excision

Le poids corporel des rats a été suivi chaque 5 jours durant toute la période d'expérimentation en utilisant une balance. Les diamètres des plaies d'excision ont été mesurées tous les 5 jours pendant la période d'essai, en traçant les plaies sur un papier transparent et en les mesurant à l'aide du papier millimétrique selon la Figure 8.



**Figure 8.** Tracage et mesure des dimensions d'une plaie

Les plaies ont été photographiées au début et à la fin de l'expérimentation et le pourcentage de la contraction des plaies a été calculé selon la formule suivante (**Chabane *et al.*, 2021**):

$$\% \text{ Contraction de plaie} = \frac{\text{Taille initiale} - \text{Taille d'une journée spécifique}}{\text{Taille initiale}} \times 100$$

### **II.1.5. Analyse statistique des résultats**

Les résultats sont représentés sous la forme de moyenne  $\pm$  SD et les différences ont été considérées significatives à  $P \leq 0,05$ . Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel GRAPH PAD d'analyse et de traitement statistique des données. La différence entre le contrôle et les différents tests a été déterminée par le test de Student pour les comparaisons simples.

# **Chapitre III**

## **Résultats et discussion**

## Chapitre III. Résultats et discussion

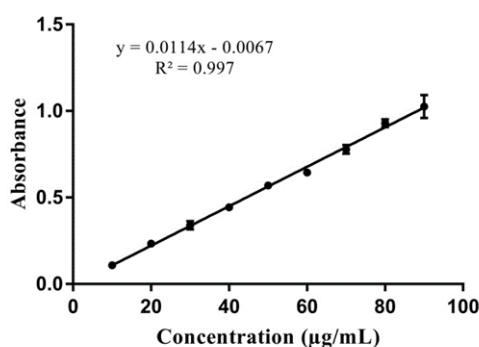
### III.1. Rendement de l'extraction

La préparation de l'EM à partir de la poudre d'*O. pes-caprae* a été réalisée grâce à une extraction en continue en utilisant le soxhlet avec le méthanol comme solvant d'extraction. Cette extraction a donné un rendement de 13% en matière sèche.

En comparaison avec d'autres études, notre rendement d'extraction est inférieur à celui obtenu par (Naila *et al.*, 2020), ou le rendement d'extraction avec le même solvant était de 20,6 %. Le rendement d'extraction augmente de la racine à la partie aérienne ; en effet, les rendements les plus faibles ont été observés pour les racines (entre 0,11% et 0,33%), suivies par les tiges (entre 0,45% et 1,7%) ensuite les feuilles et les fleurs (1 % et 3,5) (Halouani *et al.*, 2021).

### III.2. Dosage des polyphénols totaux

La détermination de la quantité des composés phénoliques a été réalisée selon la méthode de Folin-Ciocalteu. Les teneurs en polyphénols sont exprimées en mg EAG/g d'extrait sec en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (Figure 9).



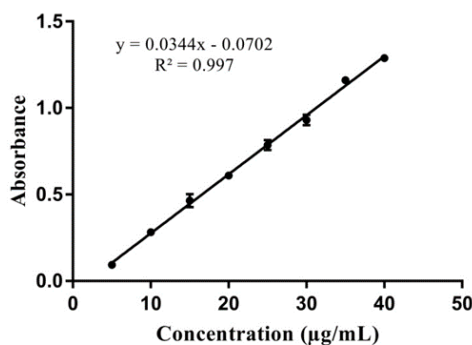
**Figure 9.** Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

La quantité en phénols totaux de l'EM d'*O. pes-caprae* obtenue était de  $66,00 \pm 3,78$  mg EAG/g ES. Une teneur de 173,5 mg GAE/g ES, nettement supérieure à la nôtre a été obtenue par (Kabach *et al.*, 2023) avec l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la même plante. (Gul *et al.*, 2022) ont obtenus une teneur de  $38,55 \pm 1,72$  mg/g GAE/g ES. Cette dernière est nettement inférieure à la nôtre, avec le même solvant d'extraction mais à partir d'une plante du Pakistan.

L'origine de la plante et les conditions environnementales induisent la synthèse de composés phénoliques. De plus les teneurs phénoliques totales dans les extraits de plantes dépendent du type de solvant utilisé ; le méthanol est le solvant parfait pour l'extraction des polyphénols (Kabach *et al.*, 2023).

### III.3. Dosage des flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes a été quantifiée par le dosage direct grâce au trichlorure d'aluminium en utilisant la quercétine comme standard (Figure 10). Elle est exprimée en mg EQ/g ES.



**Figure 10.** Courbe d'étalonnage de la quercétine

(Gul *et al.* (2022) ont mentionnés une teneur totale en flavonoïdes de l'extrait méthanolique d'*O. pes-caprae* du Pakistan de  $24,75 \pm 1,80$  mg EQ/g ES. En comparaison avec nos résultats, les teneurs de notre extrait, restent très faibles et sont de  $14,56 \pm 0,63$  mg EQ/g ES. La teneur en flavonoïdes totaux varie en fonction du solvant d'extraction et de la région de provenance. Ainsi des teneurs allant de 86.18 mg EQ/g ES à 471.6 mg EQ/g ES ont été obtenus par d'autres études, ce qui représente une grande différence par rapport à nos résultats (Kabach *et al.*, 2023).

### III.4. Evaluation de l'activité antibactérienne

#### III.4.1. Méthode de diffusion

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de l'EM de la plante est basée sur la méthode de diffusion en milieu gélose Mueller Hinton. La lecture des résultats se fait par la mesure des diamètres des zones d'inhibition, qui sont représentés par une auréole claire formé auteurs de chaque disque.

Les résultats sont exprimés selon quatre niveaux d'activité :

- ✓ (-) souche résistante ( $D < 8$  mm).
- ✓ (+) souche sensible ( $9\text{mm} \leq D \leq 14$  mm).
- ✓ (++) souche très sensible ( $15\text{mm} \leq D \leq 19$  mm).
- ✓ (+++) souche extrêmement sensible ( $D > 20$  mm)

Les résultats obtenus pour le test antibactérien sont représentés dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Zone d'inhibition de l'EM de *O. pes-caprae* et la Netilmicin.

Souches testées	Zone d'inhibition			
	50 mg/mL	100 mg/mL	200 mg/mL	Netilmicin (30 µg)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	7.50 ± 0.50 ***/-	10.50 ± 0.50 **/+	13.50 ± 0,80 */+	16.00 ± 0,80 ++
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25853	6.50 ± 0.50 ***/-	7.50 ± 0.50 ***/-	12.00 ± 1.00 **/+	20.00 ± 0,80 +++
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047	6.00 ± 1.00 ***/-	12.50 ± 0.50 ***/+	16.50 ± 0.50 **/++	24.00 ± 0,80 +++
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	7.00 ± 1,00 ***/-	15.00 ± 1,00 ***/++	15.50 ± 0.50 ***/++	30.00 ± 0,80 +++

Chaque valeur représente la moyenne ± SD (n = 2). \* : p ≤ 0.05 ; \*\* : p ≤ 0.01 ; \*\*\* : p ≤ 0.001, comparée avec le contrôle positif (Netilmicin). (p < 0.05, test de Student). Le symbole + représente le degré de sensibilité : Résistante (-) ; sensible (+) ; très sensible (++) ; extrêmement sensible (+++).

La sensibilité des bactéries envers l'EM est classée selon les diamètres des zones d'inhibition. De manière générale, des effets antibactériens variables ont été obtenus, aussi bien sur des bactéries Gram-négatives que la bactérie Gram-positives. Ainsi, l'analyse des données a montré l'effet antibactérien est dose dépendant. Malgré l'augmentation des doses, les souches se sont montrées résistantes. Ces résultats sont comparables avec ceux rapportés par (Gul *et al.*, 2022), où la zone maximale d'inhibition par l'EM d'*O. pes-caprae* a été observée contre *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *E. coli* (13 ± 0,23 mm, 14 ± 0,65 mm et 20 ± 0,34 mm respectivement). Toutes les activités antibactériennes enregistrées sont significativement moins marquées de l'activité du contrôle positif utilisé (Netilmicin).

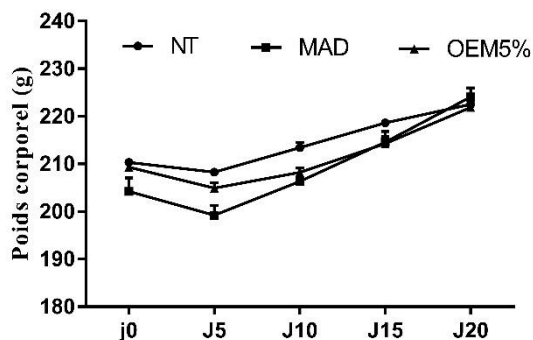
#### III.4.2. Détermination de la CMI

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration de l'extrait de la plante qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. Plusieurs concentrations croissantes ont été testées dans la microplaque (12.5, 25, 50, 100, 200 et 400 mg). Les bactéries ne montrent aucune sensibilité pour l'extrait testé aux différentes concentrations.

### III.5. Evaluation de l'activité cicatrisante

#### III.5.1. Evolution du poids corporel

Les rats ont été pesés le jour de l'excision cutanée (J<sub>0</sub>), la mesure du poids est suivie régulièrement chaque cinq jours durant toute la période de l'expérimentation. Les résultats de la variation du poids sont présentés dans la figure 11.



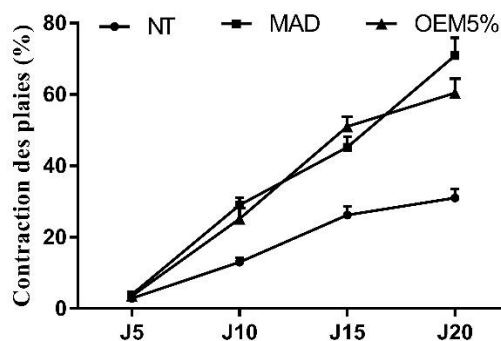
**Figure 11.** Courbe de la variation du poids corporel des rats durant l'expérimentation

Une baisse du poids corporel des animaux des différents groupes est observée après l'excision de la peau, L'évolution du poids n'a pas été affectée durant le reste de la période avec au contraire un gain du poids pour les lots traités et non traité.

Un ralentissement de la croissance pondérale est observé 5 jours après l'excision, puis une reprise de la croissance pondérale jusqu'à la fin de l'expérimentation. La diminution du poids corporel est indépendante de la nature du traitement, elle est probablement liée à l'effet direct du traumatisme lésionnaire et la réaction inflammatoire (Baali, 2021).

### III.5.2. Evolution du processus cicatriciel des plaies

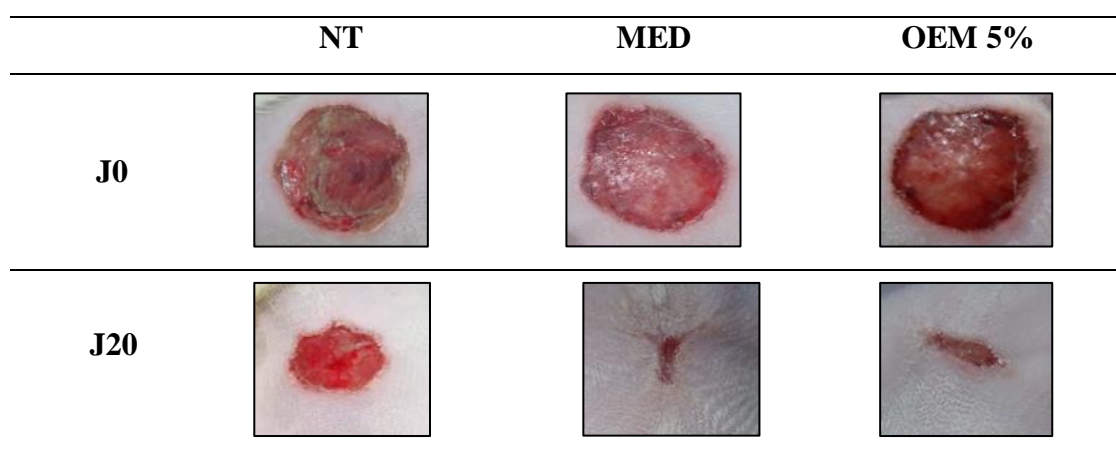
Au cours de la période de cicatrisation de 20 jours et selon un intervalle de temps précis, les plaies ont été régulièrement mesurées et photographiés. L'évolution de la surface de chaque plaie d'excision infectée est réalisée sur les animaux traités et non traités, la comparaison entre les différents groupes est indiquée dans la **figure 12**.



**Figure 12.** Variation du % de contraction des plaies d'excision chez les rats des différents groupes.

L'évolution du processus cicatriciel des plaies est observée à partir du 5<sup>ème</sup> jour et s'accélère jusqu'au dernier jour de l'expérimentation. Les résultats ont montré que les traitements utilisés (MED et OEM 5%) stimulent une augmentation très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) de la contraction de la plaie par rapport au groupe NT. Selon la figure 11, le pourcentage de contraction des lots traités par MED et OEM 5%, ne montre différence significative ( $p \leq 0.05$ ).

Les observations visuelles régulières (Figure 13) indiquent la présence des signes d'inflammation (rougeur et fièvre) ainsi que la présence d'un biofilm blanc clairement visible autour de la plaie chez des rats des différents groupes les premiers jours qui suivent l'excision de la peau. Ces signes disparaissent rapidement pour les lots traités par le médicament de référence et l'onguent (MED et OEM 5%) et persistent quelques jours pour le groupe NT.



**Figure 13.** Chronologie de la cicatrisation des plaies d'excision infectées chez les différents groupes

Plusieurs travaux scientifiques ont prouvé la richesse de l'*O.pes-caprae* en composés bioactifs, notamment les polyphénols, les flavonoïdes, les acides organiques, les coumarines, ... Certains de ces composés sont doués de propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, qui pourraient théoriquement contribuer à la cicatrisation des plaies (**Boudjelal et al., 2022**). Malheureusement, l'OEM 5% n'a pas montré une efficacité dans le processus cicatriciel en comparaison avec le médicament de référence .

**CONCLUSION**  
**ET PERSPECTIVES**

## Conclusion et perspectives

Dans le but de rechercher de nouvelles molécules à effet thérapeutique, nous nous sommes intéressés à valoriser *O.pes-caprae* par une caractérisation phytochimique et l'évaluation des activités biologiques.

Le dosage des polyphénols et des flavonoïdes totaux a montré que l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante renferme de faibles teneurs ( $66,00 \pm 3,78$  mg EAG/g ES et  $14,56 \pm 0,63$ mg EQ/g ES respectivement). Ce résultat est en corrélation avec l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique qui a montré un résultat faible en comparaison avec la Netilmicin. L'onguent formulé à base de 5 % de l'extrait méthanolique présente un potentiel cicatrisant faible en comparant avec le médicament de référence.

Pour mener une étude complète sur les activités biologiques et pharmacologiques d'*O pes-caprae*, il est conseillé de prendre en considération l'origine ou la source de la plante, le stress environnemental, les types d'extraction, les solvants d'extraction, les concentrations des extraits et d'effectuer des évaluations *in vitro* et *in vivo*. Ces approches permettront d'obtenir des résultats plus robustes et d'obtenir une meilleure compréhension des propriétés de l'extrait de la plante étudiée.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**References bibliographiques**

- Attinger, C., & Wolcott, R. (2012). Clinically addressing biofilm in chronic wounds. *Advances in wound care*, 1(3), 127-132.
- Baali.F; Thèse de doctorat/Département SNV, Université de Msila). (2021)
- Belghoul, M., Baghiani, A., Khenouf, S., & Arrar, L. (2020). Sub-acute oral toxicity and in vivo antioxidant properties of *Oxalis cernua*. *South African Journal of Botany*, 133, 91-97.
- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., & Ruberto, G. (2013). Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of ethnopharmacology*, 148(2), 395-402.
- Boudjelal, A., Napoli, E., Benkhaled, A., Benazi, L., Bey, R., Gentile, D., & Ruberto, G. (2022). In vivo wound healing effect of Italian and Algerian *Pistacia vera* L. resins. *Fitoterapia*, 159, 105197.
- Boudjelal, A., Smeriglio, A., Ginestra, G., Denaro, M., & Trombetta, D. (2020). Phytochemical profile, safety assessment and wound healing activity of *Artemisia absinthium* L. *Plants*, 9(12), 1744.
- Chabane, S., Boudjelal, A., Keller, M., Doubakh, S., & Potterat, O. (2021). *Teucrium polium*-wound healing potential, toxicity and polyphenolic profile. *South African Journal of Botany*, 137, 228-235.
- Chevalier, A. (1940). Revision de quelques *Oxalis* utiles ou nuisibles. Répartition géographique et naturalisation de ces espèces. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 20(230), 657-694.
- Das, T., Chatterjee, N., Capanoglu, E., Lorenzo, J. M., Das, A. K., & Dhar, P. (2023). The synergistic ramification of insoluble dietary fiber and associated non-extractable polyphenols on gut microbial population escorting alleviation of lifestyle diseases. *Food Chemistry: X*, 100697.
- DellaGreca, M., Previtera, L., Purcaro, R., & Zarrelli, A. (2009). Phytotoxic aromatic constituents of *Oxalis pes-caprae*. *Chemistry & biodiversity*, 6(4), 459-465.
- DellaGreca, M., Previtera, L., & Zarrelli, A. (2010). A new aromatic component from *Oxalis pes-caprae*. *Natural product research*, 24(10), 958-961.
- DellaGreca, M., Purcaro, R., Previtera, L., & Zarrelli, A. (2008). Phenyl cinnamate derivatives from *Oxalis pes-caprae*. *Chemistry & biodiversity*, 5(11), 2408-2414.
- DRAZ.A., KAWASHTY, S., SHAMSO, E., HOSNÍ, H., & HUSSEİN, S. (2022) Chemical profiling of *Oxalis* species growing wild in Egypt using HPLC/MS Spectrometry. *International Journal of Secondary Metabolite*, 9(4), 426-439.
- Dubertret, L. (2000). Peau et environnement. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, 323(7), 629-632.
- Felton, L. A. (2016). *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. CRC Press.
- Gaspar, M. C., Fonseca, D. A., Antunes, M. J., Frigerio, C., Gomes, N. G., Vieira, M., Santos, A. E., Cruz, M. T., Cotrim, M. D., & Campos, M. G. (2018). Polyphenolic characterisation and bioactivity of an *Oxalis pes-caprae* L. leaf extract. *Natural product research*, 32(6), 732-738.

- Ghedadba, N., Hambaba, L., Ayachi, A., Aberkane, M., Bousselsela, H., & Oueld-Mokhtar, S. (2015). Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. *Phytothérapie*, 13(2), 118-129.
- Gul, F., Khan, I., Iqbal, J., Abbasi, B. A., Shahbaz, A., Capasso, R., Amaro-Estrada, I., Jordan, Y. A. B., Cossio-Bayugar, R., & Mahmood, T. (2022). Phytochemistry, biological activities and in silico molecular docking studies of *Oxalis pes-caprae* L. compounds against SARS-CoV-2. *Journal of King Saud University-Science*, 34(6), 102136.
- Guo, S. a., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.
- Jehl, F., & Cattoen, C. (2016). Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. *Recommandations 2016. VI. 0 Février*, 117.
- Kabach, I., Bouchmaa, N., Zouaoui, Z., Ennoury, A., El Asri, S., Laabar, A., Oumeslakht, L., Cacciola, F., El Majdoub, Y. O., & Mondello, L. (2023). Phytochemical profile and antioxidant capacity,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of *Oxalis pes-caprae* extracts in alloxan-induced diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 160, 114393.
- Khan, R. T., & Rasool, S. (2023). Nanotechnology: a new strategy to combat bacterial infections and antibiotic resistant bacteria. In *Nanotechnology and Human Health* (pp. 167-190). Elsevier.
- Laverdet, B., Girard, D., & Desmoulière, A. (2018). Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actualités pharmaceutiques*, 57(581), 20-23.
- Leaper, D. J., Schultz, G., Carville, K., Fletcher, J., Swanson, T., & Drake, R. (2012). Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *International wound journal*, 9, 1-19.
- Leise, B. S. (2018). Topical wound medications. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 34(3), 485-498.
- Lemaoui, C.-E., Layaida, H., Badi, A., & Foudi, N. (2017). Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *Journal des Anti-infectieux*, 19(1), 12-19.
- Li, Z., He, Y., & Qiu, X. (2014). Research Progress of Biological Activity of *Oxalis*. *Medicinal Plant*, 5(10), 1.
- Madhvi, S. K., Sharma, M., Iqbal, J., Younis, M., & Sheikh, R. (2020). Phytochemical analysis, Total Flavonoid, Phenolic contents and Antioxidant activity of extracts from the Leaves of *Rhododendron arboreum*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(4), 1701-1706.
- Maffioli, S. I. (2013). A Chemist's Survey of Different Antibiotic Classes. *Antibiotics: Targets, Mechanisms and Resistance*, 1-22.
- Makhlouf, H., Saksouk, M., Habib, J., & Chahine, R. (2011). Determination of antioxidant activity of saffron taken from the flower of *Crocus sativus* grown in Lebanon. *African Journal of Biotechnology*, 10(41), 8093-8100.
- Maldonado Miranda, J. (2021). Chapter 7-Medicinal plants and their traditional uses in different locations. In: *Phytomedicine*: Academic Press.
- McCulloch, T. R., Wells, T. J., & Souza-Fonseca-Guimaraes, F. (2022). Towards efficient immunotherapy for bacterial infection. *Trends in Microbiology*, 30(2), 158-169.

- Monique, R. (2019). Plaies, cicatrisation et pansements. Bonnes pratiques infirmier en fiche. Fiche 3. In: Elsevier Masson, France.
- Naila, S., Ibrar, M., Hadi, F., Khan, M. N., Ibrar, M., Hadi, F., & Khan, M. (2020). Pharmacognostic evaluation of *Oxalis pes-caprae* L.(family Oxalidaceae). *Sarhad Journal of Agriculture*, 36(1), 70-80.
- Ondua, M., Njoya, E. M., Abdalla, M. A., & McGaw, L. J. (2019). Anti-inflammatory and antioxidant properties of leaf extracts of eleven South African medicinal plants used traditionally to treat inflammation. *Journal of ethnopharmacology*, 234, 27-35.
- Papini, A., Signorini, M. A., Foggi, B., Della Giovampaola, E., Ongaro, L., Vivona, L., Santosuosso, U., Tani, C., & Bruschi, P. (2017). History vs. legend: retracing invasion and spread of *Oxalis pes-caprae* L. in Europe and the Mediterranean area. *Plos one*, 12(12), e0190237.
- Prescott, L., Harley, J., & Klein, D. (1995). Microbiology 3rd Edition. In: Wm. C. Brown Publishers Dubuque, IA.
- Schlienger, J.-L. (2014). Diabète et phytothérapie: les faits. *Médecine des maladies Métaboliques*, 8(1), 101-106.
- Singh, S. B., & Barrett, J. F. (2006). Empirical antibacterial drug discovery—foundation in natural products. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 1006-1015.
- Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.
- Maamar, Y, S., Belhacini, F., & Bounaceur, F. (2020) Étude ethnobotanique dans le sud-est de chlef (algérie occidentale).
- Wan, Y., Wang, X., Yang, L., Li, Q., Zheng, X., Bai, T., & Wang, X. (2023). Antibacterial Activity of Juglone Revealed in a Wound Model of *Staphylococcus aureus* Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3931.