



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Echahid Hamma Lakhdar- EL OUED

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

**En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences
biologiques**

Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

**Évaluation de l'efficacité cicatrisante d'une crème topique à base
d'extraits de *Citrullus colocynthis* et d' *Urtica dioica* L sur des
plaies induites chez des rats diabétiques.**

Présenté par : khelifi nour el houda aya

Sadaoui kouds

Membres du jury :

Président MCB. Bouras Biya Université d'El Oued

Promoteur : MAA. Aouimeur Meriem Université d'El Oued

Examinatrice : MCB. Tedjani Aicha Université d'El Oued

Année universitaire : 2025/2026

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Avant tout, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance envers Allah tout puissant pour nous avoir accordé le courage, la volonté et la force nécessaires pour mener à bien ce projet. Nous lui sommes reconnaissants d'avoir éclairé notre chemin vers la réussite.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Leur soutien et leur engagement ont été d'une importance capitale, et nous sommes profondément reconnaissants envers chacun d'entre eux

Nous exprimons notre profonde gratitude à Dr. AOUIEUR Meriem, notre encadrant, pour son aide précieuse, sa patience tout au long de ce travail. Ses conseils avisés, son expertise et son soutien indéfectible ont été déterminants pour la réussite de ce projet

Nous sommes profondément reconnaissants envers bouchra responsable de labo pour son soutien précieux tout au long de notre travail. Nous lui exprimons nos remerciements les plus chaleureux pour son accompagnement précieux et ses efforts continus pour répondre à nos questions et nous apporter une aide précieuse et aussi Omar.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à M. Khelifi Abdlaziz, qui a apporté une aide précieuse en fournissant le matériel nécessaire.

Nous sommes profondément reconnaissants envers Dr. Chaouki ilyes, pour son soutien précieux tout au long de notre travail. Sa disponibilité, sa contribution et son soutien constant. et nous apporter une aide précieuse

Nous adressons nos sincères remerciements aux étudiants qui nous ont aidés à abattre et à disséquer les rats .

Enfin, à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, nous tenons à exprimer nos grands et sincères remerciements. Votre contribution, votre soutien et votre implication ont été d'une valeur inestimable, et nous sommes reconnaissants pour tout ce que vous avez apporté.

Cordialement Nour elhouda, Kouds

Dédicace

A moi-même

Je dédie ce mémoire à moi-même, pour tous les efforts que j'ai fournis tout au long de mes études. Ce parcours n'a pas toujours été facile, mais j'ai fait preuve de patience, de motion et de persévérance pour continuer et ne pas abandonner. Il y a eu des moments de doute et de fatigue, mais j'ai toujours essayé de croire en mes capacités. Au chemin que j'ai parcouru et des expériences que j'ai vécues. Aujourd'hui, je suis fière du chemin parcouru.

À ma mère

À ma mère qui a toujours été mon port d'attachement et ma boussole, merci pour ton amour inconditionnel, ton dévouement et ton soutien inébranlable. Tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin dans les moments sombres et tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais.

À mon père

À mon père qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspiré à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour.

À mon cher mari

À mon cher mari, mon soutien le plus précieux qui a toujours cru en moi. Aucun mot ne saurait exprimer toute la reconnaissance que j'éprouve envers toi. Merci d'avoir été mon inspiration et ma force tout au long de ce parcours. Cet accomplissement est aussi le tien.

À mes frères

Je souhaite exprimer ma gratitude pour leur présence et leur soutien tout au long de mon parcours. Leur affection et leur encouragement ont été d'une valeur inestimable pour moi. Je suis reconnaissant d'avoir une famille unie et aimante. Que Dieu veuille sur vous et vous comble de succès.

Je souhaite exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui occupent une place spéciale dans mon cœur. Leur soutien, leur amour et leur inspiration ont été des facteurs déterminants dans mon parcours. Leur impact positif restera gravé dans ma mémoire. Que Dieu les comble de bénédictions et de bonheur.

Je suis profondément reconnaissant envers toutes les personnes mentionnées précédemment. Leur présence et leur soutien inconditionnel ont été essentiels dans ma vie et ont contribué à ma réussite. Que Dieu veuille sur eux et leur accorde une vie épanouissante et remplie de succès.

Avec une gratitude sincère,

Khelifi nour el houda aya

Dédicace

Louange à Allah par la grâce de qui s'accomplissent les bonnes œuvres... Louange à Allah qui a facilité les débuts, parachevé les fins et nous a fait atteindre nos objectifs... Louange à Allah, car aucun effort n'est accompli sans Son aide, et aucun cheminement ne s'achève sans Sa faveur... À Allah reviennent la louange et la gratitude pour m'avoir fait vivre l'instant de ma remise de diplôme.

À la petite fille, qui a rêvé, qui a persévéré, puis qui a réalisé son rêve..... À moi, qui ai enduré les difficultés malgré leur rigueur, et qui ai surmonté les obstacles pour atteindre mon but grâce à Allah.

À celle qui m'a enveloppée de ses prières à chaque instant, mon premier soutien, mon havre de paix et ma sécurité.... À ma mère....., qu'Allah la préserve et me la bénisse.

À celui dont je porte le nom avec une immense fierté... À celui qui a incarné la virilité et le sacrifice, celui qui m'a poussée vers le savoir et par qui je grandis et m'enorgueillis... À mon père....., qui a lutté pour éclairer le chemin de nos rêves. Qu'Allah te préserve, te bénisse, et ne me prive jamais de ta bienveillance.

À ceux sur qui je me suis appuyée et vers qui je me suis tournée dans mes moments difficiles mon frère et mes sœurs...., merci pour tout ce que vous avez donné et consenti pour moi afin d'atteindre mon but et réaliser mes rêves.

À celles aux côtés de qui j'ai surmonté toutes les épreuves, celles qui ont été un soutien véritable tout au long de mon parcours universitaire..... mes amies....., chacune en son nom. Qu'Allah vous accorde la réussite et vous fasse atteindre vos aspirations.

À tous ceux qui m'ont enseigné ne serait-ce qu'une lettre depuis le début de mon parcours... À tous ceux qui ont contribué à la réalisation de mon rêve... À tous mes proches et amis qui m'ont soutenue de près ou de loin, je vous suis profondément reconnaissante pour votre soutien.

Enfin Allah, fais-moi profiter de ce que Tu m'as enseigné, enseigne-moi ce qui m'est utile, fais de moi une source de bien pour la Nation, et accrois ma science... Louange à Allah pour cet accomplissement et cette heureuse conclusion.

Résumé

Cette étude a pour but d'examiner l'efficacité thérapeutique des substances naturelles pour traiter le retard de cicatrisation des plaies, complication du diabète, en évaluant une crème topique associant des extraits éthanoliques de la pulpe de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) et de feuilles d'ortie (*Urtica dioica* L.). L'étude a porté sur deux principaux aspects ; au cours de la phase in vitro, la préparation de la formulation et sa soumission à des tests de qualité ont montré une grande stabilité, une texture homogène et un pH physiologique (6,49) et ont ainsi confirmé une utilisation sans danger et sans irritation cutanée. Pour la partie expérimentale in vivo, on a utilisé 20 rats de souche Wistar, divisés en quatre groupes, rendus diabétiques par l'alloxane, et chez lesquels on a provoqué des plaies d'excision de 1,5 cm², traitées quotidiennement pendant 12 jours. Les observations macroscopiques ont montré que la crème combinée a activement favorisé le processus de guérison en accélérant la contraction de la plaie et la réépithélisation, atteignant dès le onzième jour des stades très avancés, surpassant ainsi l'efficacité de l'antibiotique commercial de référence (Fucidine). En termes biochimiques, le traitement a entraîné une réduction importante du stress oxydatif au niveau des tissus, en diminuant de façon significative le marqueur de peroxydation lipidique qu'est le malondialdéhyde (MDA), tout en rétablissant l'équilibre de l'état d'oxydoréduction par la stimulation des défenses cellulaires, notamment par l'augmentation des niveaux de glutathion (GSH) et des activités enzymatiques de la catalase et de la glutathion peroxydase (GPx). En somme, cette étude montre que cette préparation dermatologique est une approche thérapeutique naturelle prometteuse, qui allie stabilité, innocuité et une efficacité majeure pour la régénération tissulaire et la prise en charge des complications cicatricielles liées au diabète.

Mots clés : *Citrullus colocynthis*, *Urtica dioica* L., Diabète sucré, Cicatrisation cutanée, Crème pharmaceutique, Stress oxydatif.

Abstract

This study aimed to examine the therapeutic efficacy of natural substances for treating delayed wound healing, a complication of diabetes, by evaluating a topical cream combining ethanolic extracts of colocynth pulp (*Citrullus colocynthis*) and nettle leaves (*Urtica dioica* L.). The study focused on two main aspects: during the in vitro phase, the formulation preparation and its submission to quality tests demonstrated high stability, a homogeneous texture, and a physiological pH (6.49), thus confirming safe use without skin irritation. For the in vivo experimental part, 20 Wistar rats, divided into four groups, were made diabetic with alloxan. Excision wounds of 1.5 cm² were induced in these rats and treated daily for 12 days. Macroscopic observations showed that the combination cream actively promoted the healing process by accelerating wound contraction and re-epithelialization, reaching very advanced stages by the eleventh day, thus surpassing the efficacy of the reference commercial antibiotic (Fucidin). Biochemically, the treatment resulted in a significant reduction of oxidative stress in the tissues, notably by significantly decreasing the lipid peroxidation marker malondialdehyde (MDA), while restoring the redox balance by stimulating cellular defenses, particularly through increased levels of glutathione (GSH) and the enzymatic activities of catalase and glutathione peroxidase (GPx). In summary, this study demonstrates that this dermatological preparation is a promising natural therapeutic approach, combining stability, safety, and significant efficacy for tissue regeneration and the management of diabetic-related scarring complications.

Keywords: *Citrullus colocynthis*, *Urtica dioica* L., Diabetes mellitus, Skin healing, Pharmaceutical cream, Oxidative stress.

الملخص

هدفت هذه الدراسة إلى فحص الفعالية العلاجية للمواد الطبيعية في علاج تأخر التئام الجروح، وهو أحد مضاعفات داء السكري، وذلك بتقييم كريم موضعي يجمع بين مستخلصات إيثانولية من لب نبات الحنظل وأوراق نبات القراص. ركزت الدراسة على جانبين رئيسيين: خلال المرحلة المختبرية، أظهر تحضير التركيبة وإخضاعها لاختبارات الجودة ثباتاً عالياً، وقواماً متجانساً، ودرجة حموضة فسيولوجية (6.49)، مما يؤكد سلامة استخدامها دون تهيج الجلد. أما في الجزء التجريبي على الحيوانات الحية، فقد استُخدم 20 فأراً من سلالة ويستار، قُسمت إلى أربع مجموعات. أُصيبت هذه الفئران بداء السكري باستخدام الألوكسان، وأُحدثت فيها جروح استئصالية مساحتها 1.5 سم²، عُولجت يومياً لمدة 12 يوماً. أظهرت الملاحظات المجهرية أن الكريم المركب عزز عملية الشفاء بشكل فعال من خلال تسريع انقباض الجرح وإعادة تكوين الظهارة، ليصل إلى مراحل متقدمة جداً بحلول اليوم الحادي عشر، متجاوزاً بذلك فعالية المضاد الحيوي التجاري المرجعي (فوسيدين). من الناحية البيوكيميائية، أدى العلاج إلى انخفاض ملحوظ في الإجهاد التأكسدي في الأنسجة، لا سيما من خلال خفض مستوى مالونديالدهيد، وهو مؤشر على بيروكسدة الدهون، مع استعادة التوازن التأكسدي والاختزالي عن طريق تحفيز آليات الدفاع الخلوية، وخاصةً من خلال زيادة مستويات الجلوتاثيون والنشاط الإنزيمي للكاتالاز وبيروكسيداز الجلوتاثيون. باختصار، تُظهر هذه الدراسة أن هذا المستحضر الجلدي يُعد نهجاً علاجياً طبيعياً واعداً، إذ يجمع بين الثبات والأمان والفعالية العالية في تجديد الأنسجة وعلاج مضاعفات التندب المرتبطة بمرض السكري.

الكلمات المفتاحية: الحنظل، القراص، داء السكري، التئام الجلد، كريم صيدلاني، الإجهاد التأكسدي

Sommaire		page
Remerciements		-
Dédicace		-
Résumé		-
Abstract		-
ملخص		-
Liste des abréviations		-
Liste des tableaux		-
Liste des figures		-
Introduction		-
Synthèse Bibliographique		
Chapitre I : <i>Citrullus colocynthis</i>		
Généralités sur <i>Citrullus colocynthis</i>		
1. Historique		2
2. Définition		2
3. Dénomination		2
4. Classification		3
5. Répartition géographique		3
6. Description botanique		4
6.1. Appareil végétatif		4
6.2. Appareil reproducteur		4
7. Composition chimique		5
I. Utilisation thérapeutique de <i>Citrullus colocynthis</i>		
1. Principales utilisations thérapeutiques		7
1.1. utilisations thérapeutiques traditionnelle		7
1.2. utilisations thérapeutiques actuelle		7
2. Activités biologiques		7
2.1. Activité antioxydant		8
2.2. Activité anti-inflammatoire		8
2.3. Activité antiallergique		8
2.4. Activité antifungal		8
2.5. Activité antimicrobial		9
2.6. Activité antidiabetiques		9
3. Principes actifs		9
4. Toxicité		9
Chapitre II : L'ortie : (<i>Urtica dioica</i> L)		
Généralités sur <i>Urtica dioica</i> L		
1. Historique		12
2. Définition		12
3. Dénomination		12

4. Classification	13
5. Répartition géographique	13
6. Description botanique	14
6.1 Appareil végétatif	14
6.2 Appareil reproducteur	16
7 Composition chimique	16
Utilisation thérapeutique de <i>Urtica dioica</i> L	
1. Principales utilisations thérapeutiques	17
1.1.utilisations thérapeutiques traditionnelle	17
1.2.utilisations thérapeutiques actuelle	18
2. Activités biologiques	18
2.1.Activité anti-inflammatoire	18
2.2.Activité antioxydant	18
2.3.Activité antiallergique	18
2.4.Activité antidiabétique	19
2.5.Activité antifongique	19
2.6.Action bactéricide	19
3. Principes actifs	19
4. Toxicité	19
Chapitre III : Généralités sur le diabète et la cicatrisation des plaies	
1. Définition du diabète sucré	22
2. Les types de diabète	22
2.1.Diabète de type 1	22
2.2.Diabète de type 2	22
2.3.Diabète gestationnel	22
2.4.Types spécifiques de diabète	22
3. Physiopathologie du diabète	22
3.1. Physiopathologie du diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant	22
3.2. Physiopathologie du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant:	23
4. complications du diabète (le retard de cicatrisation des plaies)	23
5. stress oxydant et le diabète sucré	25
6. peau	27
7. Structure de la peau	27
8. étape de la cicatrisation	27
8.1 Phase inflammatoire	28
8.2 Phase de prolifération	28
8.3 Phase de remodelage	30
9. facteurs influençant la cicatrisation (surtout chez les diabétiques)	30
10.rôle des antioxydants dans la cicatrisation	31

11.plantes médicinales et leur utilisation dans le traitement des plaies	32
II. Expérimentale	
Chapitre IV : Matériel et Méthodes	
Matériels	
1. Matériels végétaux	34
2. Matériel animal	34
Méthodes in vitro	
1. Extraction	35
2. Rendement d'extraction	36
3. analyse phytochimiques qualitative	36
4. Préparation de la crème	37
5. Contrôle de qualité de la crème préparée	38
5.1Caractères organoleptiques	38
5.2Teste de Stabilité à la température	38
5.3Teste de ph	38
5.4Teste antioxydant (dp_{ph})	38
5.5Teste antibactérienne	39
5.6 Teste d'allergie	40
Méthodes in vivo	
1. Répartition des lots	41
2. Induction du diabète expérimental chez les rats	41
3. Réalisation des plaies expérimentales	42
4. Traitements utilisés	42
5. Application des traitements	42
6. Évaluation de l'aspect macroscopique	43
7. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes	43
8. Paramètres d'analysés et méthodes	44
8.1Méthode de dosage des paramètres hématologiques et biochimiques sérique	44
8.2Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatif	44
8.2.1 Préparation de l'homogénats des organes	44
8.2.2 Méthode de dosage des Malondialdéhyde (MDA) tissulaires	45
8.2.3 Méthode de dosage de l'activité enzymatique du catalase	45
8.3Technique histologiques	46
8.4 Méthode d'analyse statistique	47
CHAPITRE V : Résultats & Discussion	
Etude in vitro	
1. Rendement de l'extrait sec	50
2. analyse phytochimiques	52
3. Contrôle qualité de la crème préparée	54
3.1 Caractères organoleptiques	54

3.2 Teste de Stabilité à la température	54
3.3 Teste de ph	55
3.4 Teste antioxydant (dp^{ph})	
3.5 Teste antibactérienne	57
3.6 Teste d'allergie	59
Etude in vitro	
1. Induction du diabète expérimental chez les rats	60
2. Évaluation de l'aspect macroscopique	61
3. Etude paramètres hématologiques	65
4. Étude paramètres biochimiques sérique	68
5. Etude des paramètres de stress oxydatif	72
6. Étude histologique de coupe	75
CONCLUSION	80
Références bibliographiques	83
Annexes	104

Liste des abréviations:

- % : pourcentage.
- °C : Degré Celsius
- µl : Microlitre
- µM : Micromètre
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AGE : Produits de Glycation Avancée
- AGE : produits de glycation avancée
- ALT : Alanine aminotransférase
- BHA : hydroxyanisole butylé
- BHT : hydroxytoluène butylé
- CAT : Catalase
- CETP : cholestéryl ester transfer protein plasma
- cm : centimètre
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- DL50 : dose létale médiane
- DT1 : Le diabète de type 1
- DT2 : diabète de type 2
- G : gramme.
- GAD65: Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase
- GPx : Glutathion Peroxydase
- GSH : Glutathion
- H₂O: Eau
- H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
- HDL : lipoprotéines de haute densité
- HIV : Virus de l'immunodéficience humaine
- IA2: Insulinoma-Associated Antigen-2 Antibodies
- IC50 : concentration inhibitrice à 50
- IL-2: interleukine-2
- IL-1β : interleukine 1β
- IRS-1 : insuline Récepteur Substrat -1
- Kg : kilogramme

- **LDL** : lipoprotéines de basse densité
- **m**: mètre
- **MCF-7**: michigan Cancer Foundation-7
- **mg**: Milligramme.
- **ml**: millilitre
- **mm** : millimètre
- **Mm**: millimètre
- **mmHg** :
- **MMPs** : métalloprotéases
- **NADP⁺** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Oxydé
- **NADPH,H⁺** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit
- **NF-κB** : Facteur nucléaire kappa B
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **O₂⁻** : Anion superoxyde
- **O₂** : Dioxygène
- **ONOO⁻**: Peroxynitrite
- **p/p** : Poids / Poids
- **PDGF** : Facteur de croissance dérivé des plaquettes
- **pH** : Potentiel d'Hydrogène
- **ROS** : Espèces d'oxygène réactif
- **SOD** : Superoxyde Dismutase
- **Sp1** : Protéine de spécificité 1
- **TCA** : acide trichloroacétique cancérigène
- **TCD4** : Lymphocytes T helper
- **TCD8** : Lymphocytes T cytotoxiques
- **TGF-β** : Facteur de croissance transformant bêta
- **TNF** : facteur de la nécrose tumorale
- **Trx-1 / Trx-2** : Thioredoxines 1 et 2
- **VEGF** : Facteur de croissance endothélial vasculaire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :Position systématique du <i>Citrullus colocynthis</i>	3
Tableau 2 :Classification botanique d' <i>Urtica dioica</i> .L	13
Tableau 3: Composants chimiques des différentes parties de l'ortie dioïque	17
Tableau 4:Valeurs de la dose létale médiane des différents extraits d' <i>Urtica dioica</i> L. selon l'organe et la voie d'administration	20
Tableau 5 : Rendement d'extraction alcoolique de <i>Urtica dioica</i> L	50
Tableau 6 : Rendement d'extraction alcoolique de <i>Citrullus colocynthis</i>	51
Tableau 7: Résultats des tests phytochimiques	52
Tableau 8: Caractère organoleptique de la crème formulée	54
Tableau 9 : Evaluation de l'activité antioxydante dans la crème	56
Tableau 10 : Résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne de la crème expérimentale contre <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 et <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25932	57
Tableau 11 : Évaluation des paramètres physiologiques (glycémie et poids) chez les rats Wistar après l'induction du diabète par l'alloxane	60

Liste des figures

Figure 1: Les différentes parties du <i>Citrullus colocynthis</i>	5
Figure 2: L'ortie dioïque	12
Figure 3: Feuille d' <i>Urtica dioica</i> L	14
Figure 4: Tige dressée d' <i>Urtica dioica</i> L	14
Figure 5: Position des poils urticants d' <i>Urtica dioica</i> L	15
Figure 6: Le fruit d' <i>Urtica dioica</i> L	15
Figure 7: Les racines d' <i>Urtica dioica</i> L	15
Figure 8: <i>Urtica dioica</i> ; a : Fleurs mâles, b : Fleurs femelles	16
Figure 9: Une représentation schématique illustre la distinction entre les plaies aiguës et chroniques	24
Figure 10: Coupe anatomique de la structure de la peau humaine	27
Figure 11: Les étapes chronologiques du processus de cicatrisation	28
Figure 12: La phase de prolifération	29
Figure 13: Processus d'angiogenèse	29
Figure 14: Le remodelage de la matrice extracellulaire	30
Figure 15: le Matériel végétaux utilisés dans la fabrication de la crème	34
Figure 16: Étapes de l'extraction éthanolique de la pulpe de <i>C. colocynthis</i> et des feuilles d' <i>U. dioica</i> .	35
Figure 17 : Etapes de manipulation	40
Figure 18 : Teste d'allergie application de la crème sur la zone épilée du rat	41
Figure 19: Protocole expérimentale de l'étude	44
Figure 20: Mesure de pH de la crème	55
Figure 21: Pourcentage d'inhibition de la crème	56
Figure 22: L'observation des résultats de l'activité antibactérienne	58
Figure 23: Résultats du test d'allergie cutanée de la préparation topique chez les rats Wistar à 24h et 72 h	59
Figure 24: Chronologie de la cicatrisation des plaies chez les rats (Photo originale)	64
Figure 25: Paramètres hématologiques chez le groupe témoin et les groupes traités	66
Figure 26: Concentration sérique du glucose, urée, créatinie, ALT, AST chez le groupe témoin et les groupes traités	69
Figure 27 : Concentrations tissulaires de malondialdéhyde (MDA) chez le groupe témoin et les groupes traités. Comparaison avec groupe témoin (T)	72
Figure 28 : Activités tissulaires de catalase, CAT chez le groupe témoin et les groupes traités	74
Figure 29: Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Témoin sain	75
Figure 30 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Témoin diabétique	76
Figure 31 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Diabétique traité avec pommade Ficidadine	77
Figure 32 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Diabétique traité avec pommade naturelle	77

Introduction

Introduction

La peau, qui constitue l'enveloppe protectrice la plus étendue de l'organisme humain, est organisée en plusieurs couches cellulaires dont l'épaisseur et les propriétés anatomiques varient significativement en fonction de la région corporelle et des sollicitations physiologiques **(Mialot, 1993)**. Ce tissu cutané agit comme une barrière dynamique essentielle, assurant la protection du milieu interne contre les facteurs agressifs externes **(Derino, 2009)**. Cependant, cette intégrité structurelle est régulièrement compromise par des atteintes mécaniques ou thermiques, se manifestant sous forme de plaies, de coupures ou d'ulcérations. Chez les patients diabétiques, la défaillance de cette barrière revêt une importance clinique accrue ; les altérations métaboliques systémiques, couplées à l'accumulation de stress oxydatif localisé, ralentissent significativement les mécanismes endogènes de réparation, exposant ainsi les tissus lésés à un risque élevé de colonisation bactérienne et d'infections chroniques **(Hong et al, 2024)**.

Compte tenu de ces défis majeurs en matière de cicatrisation et face à l'augmentation des résistances bactériennes résultant de l'utilisation excessive d'antibiotiques de synthèse, un regain d'intérêt scientifique notable pour la phytothérapie est observé à l'échelle mondiale **(Benelmadjat et al, 2020)**. Les espèces végétales constituent, de fait, une source inépuisable de biomolécules aux structures variées, essentielles au développement de futurs agents thérapeutiques **(Doukani et al, 2017)**.

Dans cette perspective de valorisation, le présent projet se concentre sur l'étude de *Citrullus colocynthis* (coloquinte), une Cucurbitacée emblématique des zones arides d'Algérie **(Lahmadi et al, 2019)**. Fréquemment employée en médecine traditionnelle locale pour ses propriétés anti-inflammatoires et son action sur diverses dermatoses, cette espèce végétale présente une composition riche en métabolites secondaires, incluant des cucurbitacines et des composés glycosidiques, reconnus pour leurs activités antimicrobiennes et antioxydantes significatives **(Ergul et al, 2019 ; Ara et al, 2020)**. Dans une approche synergique, nous avons également sélectionné *Urtica dioica* L. (ortie dioïque), une Urticacée dont l'intérêt en dermatologie est avéré et qui se caractérise par une teneur élevée en polyphénols **(Badgujar et al., 2014)**. Ces composés phénoliques fonctionnent comme de puissants capteurs de radicaux libres, ce qui permet de limiter la progression des lésions cellulaires dans les tissus inflammés **(Mawa et al, 2013)**.

Afin de développer une formulation topique optimisée, ces deux extraits ont été intégrés à une base contenant du miel naturel, une substance biologique dont les attributs biostimulants, osmotiques et antibactériens sont abondamment étayés par la littérature (**Guarner et al, 2017 ; Souak et al, 2021**). Par l'intermédiaire de ses constituants enzymatiques et nutritifs, le miel contribue à créer un environnement humide favorable à la prolifération cellulaire, à réduire les réponses inflammatoires locales et à promouvoir activement le remodelage de la barrière cutanée, tout en contribuant à prévenir le vieillissement tissulaire prématuré (**Dou et al, 2023**).

L'objectif principal de ce mémoire, qui s'inscrit dans les domaines de la biochimie appliquée et de la formulation pharmacologique, est d'évaluer l'efficacité cicatrisante d'une crème topique formulée à partir d'extraits de *Citrullus colocynthis* et d'*Urtica dioica* L., enrichie en miel, appliquée sur des lésions cutanées induites chez des rats diabétiques. À cette fin, la présente étude est structurée en deux sections principales. La première partie, de nature théorique, abordera en trois chapitres distincts les aspects généraux des deux plantes sélectionnées, la physiopathologie du processus de cicatrisation en présence de diabète, et les mécanismes moléculaires sous-jacents au stress oxydatif. La seconde partie, de caractère expérimental, sera divisée en deux chapitres dédiés, le premier à la présentation du matériel et des protocoles méthodologiques employés, et le second à l'analyse détaillée et à la discussion des résultats biochimiques et macroscopiques. Le travail se conclura par une synthèse générale, l'identification de pistes de recherche futures et la liste des références bibliographiques correspondantes.

I. Synthèses

Bibliographique

I. Généralités sur *Citrullus colocynthis*

I.1. Historique :

Le *Citrullus colocynthis* est un purgatif violent, connu depuis 1500 ans avant Jésus-Christ (cité dans le papyrus d'ébers, dans la Bible et par Dioscoride). Les Égyptiens l'utilisaient et on en trouve deux préparations arabes mentionnées dans la Pharmacopoeae Augustana de 1581 (**Lloyd et Cincinnati, 1898**). Bien qu'elle ait été inscrite dans la pharmacopée américaine dans les années 1800, sa toxicité était déjà connue des médecins médiévaux, l'ingestion de ses graines provoquant des ulcères intestinaux hémorragiques (**Lloyd et Cincinnati, 1898**).

I.2. Définition :

La plante (*Citrullus colocynthis* L. Schrad.) . C'est une plante herbacée rampante et vivace, surnommée traditionnellement "Pomme Amère" (Bitter Apple). Elle appartient au genre *Citrullus* (pastèque) qui comprend quatre espèces, et fait partie de la famille des Cucurbitacées (Cucurbitaceae), une vaste famille végétale qui se répand principalement dans les régions tropicales et subtropicales. Cette famille compte environ 123 genres et plus de 800 espèces, dont les plus connues sont le concombre et la courge. La coloquinte est elle-même largement distribuée dans les zones désertiques du monde (comme le Soudan, le Maroc et la Jordanie), et est traditionnellement utilisée pour traiter des maladies chroniques telles que l'asthme et le diabète (**Cheng, X. et al., 2023**).

I.3. Dénomination :

La plante *Citrullus colocynthis* est connue sous diverses appellations à travers le monde. Noms vernaculaires de *Citrullus colocynthis* dans différentes langues. (**Kapoor M, et al 2020**)

Anglais	Colocynth or Vine-of-Sodom
Arabe	Handhal
Français	Coloquinte
Ourdou	Hanzal, Indyaran, Shahmehinzal

I.4. Classification :

Citrullus colocynthis .L Schrad. ou *coloquinte* est une plante vivace appartenant à la famille des Cucurbitaceae, sous famille des Cucurbitoideae, tribu des Benincaseae, sous tribu des Benincasinae (**Robinson et al, 1997; Zyyat et al, 1997**), la Position systématique du *Citrullus colocynthis* Dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Position systématique du *Citrullus colocynthis* (Cronquist, 1988; APG, 1998)

Plantae	Tracheobionta (Plantes vasculaires)
Super division	Spermatophytae (Plantes à graines)
Division	Magnoliophyta (Angiospermae) (Plantes à fleurs)
Classe	Magnolipsida (Dicotylédones)
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Cucurbitales
Famille	Cucurbitaceae
Genre	<i>Citrullus</i>
Espèce	<i>Colocynthis</i>

I.5. Répartition géographique :

La coloquinte, originaire des sols arides, est une espèce très résistante à la sécheresse qui est capable de conserver son équilibre hydrique sans se flétrir même sous un stress sévère (**Dane et al, 2007**). Elle tolère des températures annuelles comprises entre 14,8 et 27,8 °C et des sols dont le pH varie de 5 à 7,8 (**Duke, 1983 ; Roja et al, 2012**).

Sur le plan écologique, elle est très abondante dans les régions tropicales (pluvieuses ou arides), mais rare dans les zones tempérées (**Bruneton, 1996**). Géographiquement, elle est largement distribuée dans les régions arides d'Asie (Inde, Iran, Irak, Pakistan, Jordanie) (Sain et al, 2004) ainsi que dans la péninsule Arabique (**Ageel et al, 1987**). En revanche, dans le sud de l'Europe (France, Espagne, Italie, Grèce) et en Australie, sa culture est principalement ornementale (**De Smet et al, 1997 ; Hussain et al, 2014**).

I.6. Description botanique :**I.6.1. Appareil végétatif :**

La coloquinte est une plante herbacée, hispide mais à poiles non piquantes et annuelle. Elle présente :

I.6.1.1. Des tiges :

Munies de vrilles, ramifiées, anguleuses, rudes, rampantes et étalées radialement pouvant atteindre plus de 5 m, desséchées après fructification (Yaniv et al, 1999)

I.6.1.2. Des feuilles:

Alternes et rugueuses au toucher, mesurent 5 à 10 cm de long et 1,5 à 2 cm de large. Elles sont profondément lobées (3 à 7 lobes).

I.6.1.3. Des fruits :

Chaque plant produit 15 à 30 fruits ronds, d'environ 7 à 10 cm de diamètre, verts avec des rayures jaunes ondulées, devenant entièrement jaunes en séchant. Le fruit de *Citrullus colocynthis* est amer et globuleux, à la texture lisse. Il est dur, possède une écorce et contient 200 à 300 graines par courge.

I.6.1.4. Des graines :

Les graines de petite taille (6 mm de longueur), ovoïdes et aplaties, lisse, de couleur variant de l'orange au noirâtre et ont une saveur amère (Duke, 1983).

Les graines représentaient environ 75 % du poids du fruit.

I.6.1.5. Des fleurs :

Fleurs de cette espèce sont monoïque à unisexuées. Les fleurs mâles, sont de couleur jaune et portées par un long pédoncule. Elles ont environ 3,5 cm de diamètre. Leurs pétales sont soudés à la base. Les fleurs femelles, jaunes également, sont portées par un pédoncule plus court. Elles ont un diamètre qui varie de 1,7 à 2,4 cm. La base de la fleur femelle qui contient l'ovaire est fortement renflé.

I.6.1.6. Des racines :

Sous forme de rhizome tubéreux, charnue, épaisse et riche en eau (Spichiger et al, 2004).

- ❖ La masse moyenne du fruit de *Citrullus colocynthis* est généralement de 506 g et la masse de la pulpe représente près de 50 % de la masse du fruit, tandis que la teneur en graines est de 71,8 g (Aviara et al , 2007).



Figure 1: Les différentes parties du *Citrullus colocynthis* (EL Fennouni, 1985)

I.7 Composition chimique :

Le coloquinte (*Citrullus colocynthis*) est une plante médicinale caractérisée par un profil phytochimique extrêmement riche et diversifié, inégalement réparti entre ses différents organes (Khatrri, S. et al 2021).

➤ Fruits (Pulpe) :

Contiennent principalement du Glucopyranoside, Colocynthin, Colocynthosides (A, B), Cucurbitacines (A, B, C), Bromochlorométhane, Bicyclo heptane, Dodecane, Hexadécane, Valérate de méthyle, Dimethyl hexanedioate, Methyl octadec-13-énoate, Stéarate de méthyle, Heptacosan-1-ol, N-Octacosanol, 1,26-Hexacosan-diol, Acetic acid, Dibutyl phthalate et Bis(dichloro methyl) ether. (Kumar et al. (2008), Barzegar et al. (2017), Yoshikawa et al. (2007), Hatam et al. (1990), Adam et al. (2001)).

➤ **Graine :**

Renferment de la Catéchine, 4-Methylquinoline, p-Terphenyl, Gallic acid, Benzyl B-D-Glucopyranoside, des Tocophérols & Tocotriénols (α , β , γ , δ , β -carotène), Isopimpinellin, Hexadecadienoic acid, Lysophosphatidylcholine, Sphingomyéline, Phosphatidylglycérol, Phosphatidylsérine, Campesterol, 5-Avenastérol, Citrullonol et Cucurbitacin B. (**Kalhor et al. (2002)**, **Olatunya et al. (2019)**, **Almalki et al (2016)**, **Yankov et al (1975)**, **Abudayeh et al. (2016)**)

➤ **Feuille :**

Sont caractérisées par la présence de 2,4,6-Trichlorophénol, Ascorbic acid, P-Hydroxybenzoic acid, Delsoline, Rhodoxanthin, Lycopène, Astaxanthin, Phytol, Cucurbitacin B glucoside, Elaterin (Cucurbitacine E), Elatericin B (Cucurbitacine I), Flurandrenolide et A-Spinasterone.(**Selvaraj et al (2016)**, **Owoade et al. (2018)**, **Jing et al. (2012)**, **Tannin-spitz et al. (2007)**).

➤ **Racines :**

Présentent du Tridecyl 2-methyl-19-ene-triacontanote, Heptadecyl Trieicosanoate, Nonaeicosanol, Dotriacontanol, 1-Hentriacontanol, Dotriacontanoic acid, Tetraeicosanoic acid, P-Coumaric acid, Ferulic acid et Caffaic acid. (**Manorajani et al. (1999)**, **Hsouna et al (2012)**).

➤ **Écorces et Peaux :**

Contiennent du Methyl eugenol, Heptacosane, Octacosane, Nonacosane, Triacontane, Hexadecanol, Octadecanol, Eicosanol, Docosanol, Tetracosanol, Citronellol, Citronellal et Arachidic acid. (**Ayoub et al (1981)**, **Abudayeh et al. (2016)**).

➤ **Parties Aériennes :**

Mettent en évidence la Quercetin, 3,4-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavanone, 8-C-P-Hydroxy benzoylisovitexin et Germacr-3-ol-15-oic acid. (**Meena et al (2008)**, **Salama (2012)**, **Maatooq et al. (1997)**, **Jeeb et al. (2016)**).

➤ **Composés Communs (partagés) :**

On retrouve l'Hexadecanoic acid (Roots, Seeds, Peels), Linoleic & Oleic acid (Seeds, Peels), Quercetin (Leaf, Stem, Fruit, Roots), Myo-Inositol, Sucrose, Turanose (Different parts), Stigmasterol et β -Sitosterol (Leaves, Seeds). (**Hsouna et al (2012)**, **Meena et al. (2011)**, **Gupta et al.(2018)**).

II. utilisations thérapeutiques de *Citrullus colocynthis*

II.1 Principales utilisations thérapeutiques :

II.1.1. utilisations thérapeutiques traditionnelle :

Citrullus colocynthis est utilisée depuis l'Antiquité, entre autres par les médecins grecs et romains, et occupe une place importante dans la médecine traditionnelle à travers le monde (Uma et al, 2014). Elle est reconnue pour son large spectre d'activités pharmacologiques, principalement antidiabétiques, antihypertensives et antioxydantes (Ziyyat et al, 1997 ; Marzouk et al, 2010), mais aussi anti-inflammatoires, antitumorales, immunostimulantes et hépatoprotectrices (Gebhardt , 2003).

La plante est traditionnellement indiquée pour de nombreuses affections générales ou infectieuses : respiratoires (toux, asthme), gastro-intestinales (constipation, affections biliaires), urogénitales, rhumatismes, lèpre. En outre, l'huile extraite de ses graines présente des vertus thérapeutiques particulières en application locale, notamment pour le traitement des morsures venimeuses et les soins capillaires (Roy et al, 2007), ainsi qu'une activité insecticide intéressante (Niroumand et al, 2016).

II.1.2. Utilisation thérapeutique actuelle :

Outre ses emplois traditionnels, le *Citrullus colocynthis* fait l'objet d'un grand intérêt scientifique qui se porte spécifiquement sur ses différents organes :

- ❖ Les graines : Elles présentent un potentiel antimicrobien et antitumoral important contre plusieurs lignées cancéreuses (Khan et al, 2023).
- ❖ La pulpe : Son utilisation s'est modernisée et a prouvé son efficacité dans la régulation du diabète de type 2 (Hussain et al, 2021).
- ❖ Les feuilles : Leurs extraits (glycosides de cucurbitacine) provoquent l'arrêt du cycle cellulaire des cellules cancéreuses du sein (MCF-7) (Tannin-Spitz et al , 2007). Elles sont également utilisées comme biopesticides dans l'agriculture durable (Ahmad et al, 2024).

II.2. Activités biologiques :

II.2.1. Activité antioxydante :

La *colocynthis* est considérée comme une des plantes les plus importantes pour son action antioxydante. L'extrait organique de la plante *C. colocynthis* a présenté une activité antioxydante élevée, avec une valeur d'IC50 de 2,22 mg/ml dans le test de blanchiment du bêta-carotène.

D'autre part, des recherches ont révélé que l'extrait de graines de colocynthis présente une activité radicalaire anti-oxydante plus forte que celle des autres. Plusieurs chercheurs ont attribué cette caractéristique à la teneur en flavonoïdes des graines et des fruits de cette plante ; en effet, les composés isosaponarine, isovitexine et isoorientine 3-O-méthyl éther, isolés à partir de la colocynthe, ont présenté une activité antioxydante importante, avec une valeur d'IC₅₀ comprise entre $5,62 \times 10^{-4}$ et $7,13 \times 10^{-2}$ mg/ml (Delazar et al, 2006).

II.2.2. Activité Anti-inflammatoire

Les extraits aqueux de *Citrullus colocynthis* (fruits et graines notamment) ont montré in vivo une activité anti-inflammatoire puissante, testée sur le modèle d'œdème de la patte du rat. À une dose faible (4 mg/kg), ces extraits atteignent une inhibition maximale de l'œdème d'environ 74,4 % après 4 heures, dépassant même l'efficacité de certains médicaments de référence (Marzouk et al, 2010). Cette grande performance, qui confirme l'usage traditionnel de la plante dans le traitement des rhumatismes, lui est associée aux activités pharmacologiques des métabolites secondaires (flavonoïdes et alkaloïdes), dont les concentrations varient selon la provenance géographique de la plante (Marzouk et al, 2011).

II.2.3. Activité antiallergique :

Cet effet, comparativement à l'ensemble des activités biologiques de la plante, semble être *Citrullus colocynthis* a montré une activité antiallergique, bien que peu étudiée, démontrée in vivo dans un modèle d'allergie de type I chez la souris. L'extrait méthanolique du fruit, riche en glycosides triterpéniques, inhibe fortement les réactions anaphylactiques. L'effet est attribué spécifiquement à de nouvelles molécules isolées (colocynthosides A et B) ainsi qu'à la cucurbitacine E et à son dérivé glucosidique qui ont présenté une forte action antiallergique aux doses orales respectives de 1,25 et 100 mg/kg (Yoshikawa, 2007).

II.2.4. Activité antifungal :

L'extrait hydroalcoolique des fruits du *Citrullus colocynthis* exerce une activité inhibitrice de large spectre vis-à-vis de diverses souches fongiques. Il présente in vitro une activité très marquée sur *Candida albicans* (zone d'inhibition de 12,33 mm) et *Aspergillus fumigatus* (11,66 mm). L'extrait se révèle une alternative thérapeutique naturelle très prometteuse en combat des infections fongiques avec une CMI d'à peine 1,25 mg/mL pour la plus grande partie des souches (Eidi et al, 2015).

II.2.5. Activité antimicrobial :

L'extrait aqueux acidifié des fruits de *Citrullus colocynthis* possède une forte activité inhibitrice à large spectre, nettement supérieure à celle des extraits alcooliques. Il présente in vitro une zone d'inhibition maximale de 25 mm (à 500 mg/mL) vis-à-vis de *Candida albicans*. On attribue cette efficacité remarquable, qui place la plante comme un antibiotique naturel prometteur, à sa richesse en métabolites secondaires (alcaloïdes, phénols, saponines et terpènes) (Abou-Mejdad, 2009).

II.2.6. Activité antidiabetiques :

L'extrait de *Citrullus colocynthis* présente une activité antidiabétique forte associée à un pouvoir antioxydant élevé (inhibition DPPH de 89,5 % grâce à une teneur en polyphénols de 85,42 mg/g). Chez les patients diabétiques de type 2, son administration réduit de façon clinique et significative ($P < 0,01$) la glycémie à jeun (de 164,2 à 132,5 mg/dL) et fait baisser d'un point et deux l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Cet effet hypoglycémiant majeur est dû spécifiquement à la Cucurbitacine E, qui stimule l'absorption cellulaire du glucose, confirmant le potentiel de la plante comme adjuvant thérapeutique naturel (Ali et al, 2021).

II.3.Principes actifs :

Le *Citrullus colocynthis* se caractérise par une composition phytochimique abondante et variée comprenant des alcaloïdes, des flavonoïdes, des tanins et des huiles essentielles (Dhakad et al, 2017). Plus précisément, on trouve dans la pulpe de la colocynthine (résine) et des pectines, tandis que les graines sont riches en huiles fixes et albuminoïdes (Sushila Saini, 2023). Le fort potentiel thérapeutique de la plante réside principalement dans sa fraction glycosidique qui libère des molécules très actives telles que les cucurbitacines (E, I et L) et des dérivés d'acides phénoliques (acide caféique et chlorogénique) (Kalantari Meybodi, 2020).

II.4.Toxicité :

Pour utiliser *Citrullus colocynthis*, il faut le faire avec un respect rigoureux de la standardisation, car cette plante est toxique selon la dose, surtout en raison des cucurbitacines qu'elle contient (elles provoquent des irritations gastro-intestinales et des toxicités hépatorénales aux doses fortes). Sa dose létale (DL50) varie beaucoup selon l'origine géographique et l'organe visé, allant de 385,54 à plus de 2000 mg/kg (Marzouk et al, 2011). Des études

récentes montrent toutefois que, à des doses thérapeutiques contrôlées (ex. 100 mg/kg), l'extrait possède un très bon profil de sécurité : il ne modifie pas le poids corporel, n'entraîne aucune mortalité (LD50 > 2000 mg/kg, classé Catégorie 5 GHS) et garde une efficacité biologique élevée. Cela vient confirmer son potentiel comme alternative thérapeutique sûre si le dosage est strictement maîtrisé (**Iftikhar et al, 2023**).

II. Généralités Sur Urtica dioica L

I. Généralités sur *Urtica dioica* L

I.1. Historique :

L'ortie, connue et respectée des anciens peuples indo-européens et cultivée en Europe du Nord pour ses vertus nutritionnelles, a longtemps été une plante ressource majeure des sociétés rurales (**Bernard, 2010**). Sa piqûre douloureuse l'avait bien fait oublier momentanément (**Bertrand et Jeanne, 2000**), mais le retour au « naturel » du XXI^e siècle provoque de nombreuses recherches pour redécouvrir ses multiples vertus thérapeutiques, textiles, culinaires et agricoles (**Valérie, 2010**).

I.2. Définition

L'ortie dioïque est une plante herbacée vivace, vigoureuse et à longue durée de vie. Sa taille peut atteindre plus d'un mètre. Les feuilles sont d'un vert frais, opposées, pétiolées, stipulées, ovées, dentées et velues sur les deux faces. Les tiges sont plus ou moins raides, quadrangulaires et couvertes de poils urticants. (**Luc Fontaine, 2010**)

Les fleurs sont petites, unisexuées, verdâtres et disposées en grappes pendantes aux axes des feuilles, dans la partie supérieure de la tige pour les femelles, et sous forme de chatons pour les mâles. (**Manon. D, 2005**)



Figure 2:L'ortie dioïque (Luc Fontaine, 2010)

I.3. Dénomination :

Le terme « *Urtica* » vient du verbe « urere » signifiant brûler se dit de toute espèce de démangeaisons similaires à celles provoquées par les piqûres d'orties. Le nom d'espèce « *dioica*», "dioïque" en français, concerne un végétal dont les fleurs, mâles et femelles sont portées par les pieds différents (**Beloued, 2005**). *Urtica dioica*, a plusieurs noms (**Langlade, 2010**)

-Nom latin : *Urtica dioica* L.

- Nom vernaculaire arabe : Horaiig, Bent en nar, Bou zegdouf.

-Nom Kabyle : Rimezrit, Azekdouf, Harrous.

-Appellation anglaise : Nettle. **(Camille et al, 2009)**

-Appellation française : Ortie

I.4. Classification :

La position de l'espèce se réfère aux systèmes de classifications de (Cronquist et Takhtajan)

Synthétisée dans le tableau 02 **(Ghedira et al., 2009 et APGIII, 2009 et MAOUEL. S, et al,2016)**

Tableau 2 :Classification botanique d'*Urtica dioica* .L (Ghedira et al., 2009)

Règne	Plantae (plantes)
Sous –règne	Tracheobionta (plantes vasculaires)
Embranchement	Magnoliophyta (phanérogames)
Sous-embranchement	Magnoliophytina (angiospermes)
Classe	Magnoliopsida (dicotyledones)
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Urticales
Famille	Urticaceae
Genre	<i>Urtica</i> L.
Espèce	<i>Urtica dioica</i>

I.5. Répartition géographique :

De souche eurasiatique, la Grande ortie a acquis un caractère cosmopolite et s'étend à 2 400 m d'altitude avec une présence est plus importante en Europe du Nord que dans le Sud, ainsi qu'en Afrique du Nord, en Asie et sur tout le continent américain **(Bertrand,2002 ; Ait Haj said et al.,2016)**. En Algérie, elle se répand d'une façon ordinaire dans toute la partie septentrionale et principalement dans le Tell, dans le sens de l'est à l'ouest **(Beloued, 1998)**. Cette plante nitrophile évolue d'un point de vue écologique sur les sols riches en azote en faveur des territoires réalisés par l'Homme propices à emmagasiner les matières organiques en décomposition . On fréquencia ainsi souvent près des maisons, des fermes, des ruines, des fossés, sur les talus et des terres vagues **(Mme Belabbas M, 2020)**.

I.6. Description botanique :

I.6.1. Appareil végétatif :

I.6.1.1. Les feuilles

Les feuilles de l'ortie sont simples, opposées, dentelées et vert foncé (**Moutsie, 2008**). Ils mesurent entre 1,5 et 20 cm de long et 0,6 et 12 cm de large, sont pétiolés, stipulés et velus (**Reaume, 2010 ; Upton, 2013**). Leur dos est hérissé de piquants, de sorte qu'on peut les cueillir par le dessous pour éviter d'être piqué (**Collectif, 1981**).



Figure 3: Feuille d'*Urtica dioica* L (Site n°03)

I.6.1.2. La tige :

Cette plante a une tige velue, droite, non ramifiée, quadrangulaire, avec des poils urticants et des poils courts très fibreux. Ces tiges, à section carrée, sont plus ou moins raides et fortes. (**Schaffner, 1992**).



Figure 4: Tige dressée d'*Urtica dioica* L

I.6.1.3. Les poils urticants :

Les poils urticants des orties sont des structures fragiles, composées d'une base en forme d'ampoule et d'une pointe effilée en forme d'aiguille, et elles sont monocellulaires.

L'ampoule contient un liquide très irritant (acétylcholine, sérotonine, histamine, acide formique). Dès un simple contact, la pointe se brise facilement et dépose ce contenu sous la peau, ce qui provoque immédiatement une irritation locale (**Wichtl et al, 2003**).

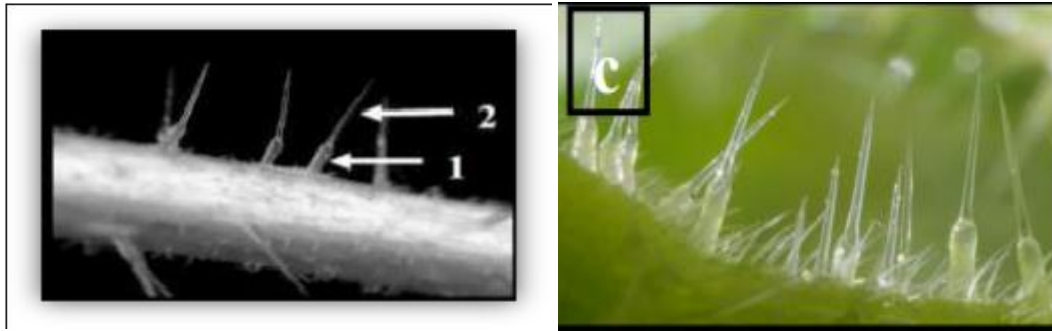


Figure 5:Position des poils urticants d'*Urtica dioica* L. (Site n°5 et Reaume, 2010)

I.6.1.4. Le fruit :

The fruit of *Urtica dioica* L. is an oval, flattened, yellow-brown achene. Elle est enfermée dans un calice persistant avec une graine. They are typically surrounded by two narrow outer leaves and two large broad inner leaves, which open at maturity, allowing this achene to fall. (Candais, 2019).



Figure 6: Le fruit d'*Urtica dioica* L (Bergot, 2019)

I.6.1.5. Les racines :

L'ortie est composée de longues racines de 1 à 5 mm d'épaisseur pourvues d'un chevelu de fines racines ; de rhizomes cylindriques de 3 à 10 mm d'épaisseur (Wichth et al, 1991). Ce dernier est considéré comme une racine spécialisée (tige souterraine) de couleur jaunâtre, abondamment ramifié. La fixation d'azote par les rhizomes se fait par une symbiose avec un microorganisme tellurique *Rhizobium frankia* (Langlade, 2010).



Figure 7:Les racines d'*Urtica dioica* L (Site n°6)

I.6.2 Appareil reproducteur :

➤ La reproduction sexuée :

Cependant les fleurs femelles (fig.b) sont de couleur verte et forment des grappes tombantes. (Candais, 2019 ; MOURDI et al,2023).

L'ortie se reproduit à la fois de manière sexuée, grâce à des pieds mâles et femelles distincts, et de manière asexuée par l'intermédiaire de stolons et de rhizomes qui permettent la création de colonies denses (Mor, 2014). Les fleurs mâles sont jaunes et disposées en grappes dressées (Candais, 2019), elles possèdent 4 sépales et 4 étamines qui libèrent un pollen hautement allergisant, suivant la formule florale $4 T + 4 E + 0 C + 0 P$ (Moutsie, 2008 ; Guessoum et al , 2015). À l'inverse, les fleurs femelles, verdâtres et regroupées en grappes pendantes dénuées de nectar (Candais, 2019 ; Mourdi et al., 2023), comportent 4 sépales et un ovaire velu, définies par la formule florale $4 T + 1 C + 0 E + 0 P$ (Moutsie, 2008 ; Guessoum et al , 2015).



Figure 8: *Urtica dioica* ; a : Fleurs mâles, b : Fleurs femelles (site N°03)

➤ La reproduction asexuée :

La Grande ortie, grâce à ses rhizomes, se reproduit par voie asexuée afin d'occuper rapidement de grandes surfaces, en écartant la végétation compétitrice en grandissant plus vite et plus haut qu'elle pour capter la lumière en premier lieu (Crémer et al. 2008).

I.7. Composition chimique :

La composition de l'ortie est variable et dépend de la nature du sol, de la variété, du climat, de l'organe végétal analysé et de la période de récolte, d'où les disparités observées dans la littérature (Mme Belabbas M, 2020).

Tableau 3: Composants chimiques des différentes parties de l'ortie dioïque (**Bennouar .Y et al. 2017**)

Feuilles	Poils urticants	Racines	Fleur
-Chlorophylle. -Xanthophylle. -Flavonoïdes. -Enzymes. -Tanins. -Vitamines : vit. A, B, C, E, K. -Acides-alcool. -Glycoprotéines. -Sel minéraux : Fer, Magnésium, Soufre, Phosphore, Calcium, silice, Zinc, Potassium, sélénium, Manganèse et Cuivre	-Catécholamines (Responsables des réactions urticantes) -Des Acides : formique, acétique. - Neuromédiateur : Choline, Acétylcholine 1 %, Sérotonine et L'histamine	-Lectine. -Terpènes. -Phytostérols et stéroïdes. -Lignanes. - Composés Phénoliques : C6-C3, C6-C2. - Sels minéraux. - Acides gras. - Céràmides. - Polysaccharides : glycanes, glycogalacturonique, arabinogalactane	-Protéines mucilage. -Caroténoïdes. -Vitamine E

II. Utilisation thérapeutique de *Urtica dioica* L.

II.1.Principales utilisations thérapeutiques :

II.1.1. utilisations thérapeutiques traditionnelle :

En médecine traditionnelle, l'ortie est indiquée comme tonique contre l'anémie et la fatigue, pour les troubles digestifs, les rhumatismes, les affections du foie et comme diurétique (**Wichtl et al, 2003 ; Valnet, 1983**). La recherche moderne a prouvé scientifiquement ces usages en montrant ses propriétés antidiabétiques, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antivirales, antiulcéreuses et anticancéreuses (**Bnouham et al., 2003 ; Kavalali, 2003 ; Ramtin et al., 2012 ; Gülçin et al ., 2004 ; Nisha et al., 2011**). Par ailleurs, son utilisation par voie topique s'est révélée efficace dans des études cliniques pour soulager

l'arthrite, les douleurs des articulations, la rhinite allergique et divers troubles dermatologiques (Chrubasik et al. 1997 ; Mittman, 1990 ; Randall et al., 2000).

II.1.2. Utilisation thérapeutique actuelle :

Aujourd'hui monopolisée par les pharmacopées mondiales et la médecine pharmaceutique, l'ortie entre dans la composition de nombreux médicaments allopathiques, grâce à la validation scientifique et expérimentale de ses propriétés empiriques ancestrales (Cazin, 1997).

II.2. Activités biologiques :

II.2.1. Activité anti-inflammatoire :

L'ortie réduit l'inflammation en bloquant les médiateurs lipidiques (cyclooxygénase, lipoxygénase, acide arachidonique) et les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 β , IL-2, facteur TNF-kappa β) (Roschek et al. 2009 ; Barnes et al. 2002 ; Dhouibi et al., 2020). Sa richesse en acide caféique, silicium et composés phénoliques explique ses propriétés anti-oedémateuses et ses bienfaits en contre la polyarthrite rhumatoïde (Wagner et al. 1994, Dar et al. 2013). Cette action est spécifiquement portée par les flavonoïdes des feuilles (Arbia, 2013) et par les polysaccharides des racines (Liao et al. 2016).

II.2.2. Activité antioxydante :

L'ortie est dotée d'un puissant pouvoir antioxydant. Son extrait aqueux inhibe les radicaux superoxydes de façon plus efficace que le BHA, le BHT ou la vitamine E (Gülcin et al. 2004), et sa fraction hydroalcoolique est supérieure à celles d'*Urtica urens* et d'*Urtica membranacea* (Carvalho et al. 2017). En outre, ses infusions préservent les tissus contre la toxicité d'agents comme le TCA en diminuant les lésions et en régulant les marqueurs enzymatiques tels que l'ALT, la catalase et le superoxyde dismutase (Celik et al , 2007).

II.2.3. Activité antiallergique :

L'extrait de feuilles d'ortie a montré la capacité d'inhiber plusieurs événements inflammatoires clés responsables des allergies saisonnières (Roschek et al. 2009)

II.2.4. Activité antidiabétique :

Une étude menée pour l'évaluation de l'activité antidiabétique, a mis en évidence l'effet hypoglycémiant des extraits aqueux des feuilles d'ortie par l'inhibition de l'absorption intestinale du glucose (**Bnouham et al. 2003**).

II.2.5. Activité antifongique :

Des études ont démontré que *d'Urtica dioica* L possédait une activité antifongique et qu'elle agit en synergie avec la chitinase et inhibe la croissance fongique (**Hadizadeh et al. 2009**).

II.2.6. Activité bactéricide

Des études ont démontré que les feuilles d'*Urtica dioica* possèdent des propriétés antibactériennes. L'extrait possède une activité contre *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* et *Escherichia coli*. Toutefois, la lente action du pouvoir bactéricide de l'ortie en fait un instrument plus propice à la prophylaxie qu'à la guérison (**Gülçin et al. 2004; Tissier 2011; Cinar et al. 2012; Modarresi et al. 2012; Dar et al. 2013; Salehzadeh et al. 2014**).

II.3.Principes actifs

Un principe actif est une molécule dérivée d'une plante ayant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif (**Kunkele et al , 2007**). Ces composés sont moins efficaces quand ils sont isolés, et c'est lorsqu'ils agissent de concert avec les autres substances du végétal qu'ils donnent toute leur mesure pharmacologique (**Cieur et al, 2012**). On peut distinguer parmi les principaux types de principes actifs aux effets thérapeutiques variés, les huiles essentielles, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les tanins, les phénols, les stéroïdes, les mucilages, les vitamines et les éléments minéraux (**Baka, 2017 ; Amroune, 2018**).

II.4.Toxicité :

L'ortie a une toxicité faible : la DL50 des feuilles est de 3,5 g/kg de l'extrait aqueux chez des souris et 5,77 g/kg de l'extrait hydro-alcoolique (**Hadizadeh et al. 2009 ; Farahpour et al. 2015**), et celle des racines est de 1,721 g/kg de l'extrait aqueux chez le rat et 1,929 g/kg de l'extrait infusé (**Baraibar et al. 1983**).

Alors que la DL50 des extraits hydro-alcoolique administré par voie intra péritonéale est de 600 mg/Kg (**Pourahmadi M et al 2014**) . La dose toxique de l'huile fixe des graines d'ortie est supérieure à 12,8 ml/Kg (**Tekin M.et al 2009**) Enfin, La DL50 chronique par voie orale chez le rat est de 1,31 g/kg (Tableau 4).

Tableau 4: Valeurs de la dose létale médiane des différents extraits d'*Urtica dioica L.* selon l'organe et la voie d'administration (**Farahpour M R et al 2015**)(Bnouham M et al 2003) (**Pourahmadi M et al 2014**)(**Baraibar C et al 1983**) (**Tekin M.et al 2009**)

	Extraits	animaux testés	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)
Feuilles	Hydroalcoolique	Souris	Orale	5770
	Aqueux	Souris	Intrapéritonéale	3500
Racines	Hydroalcoolique	Rats	Intrapéritonéale	600
	Aqueux	Rats	Intraveineuse	1721
	Infusion	Rats	Intraveineuse	1929
	Infusion	Rats	Orale	>1310
Graines	Huiles fixes	Souris	Intrapéritonéale	> 12,8

III. Généralités sur le diabète et la cicatrisation des plaies

1. Définition du diabète sucré :

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques marqué par une hyperglycémie chronique provoquée par une défaillance dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline susceptible d'entraîner à terme des complications oculaires, rénales, nerveuses et cardiovasculaires (**Drouin et al., 1999**).

2. types de diabète:

4 types de diabète ont été définis par l'OMS : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète: (**Tenenbaume et al ,.2018**)

2.1. diabète de type 1 :

Le DT1, qui représente moins de 10 % des cas de diabète, se caractérise par une insulino-pénie absolue due à la destruction auto-immune de plus de 80 % des cellules β pancréatiques. Avant que les signes cliniques ne se manifestent, on détecte des auto-anticorps dirigés contre les antigènes de ces cellules, notamment l'insuline, le GAD65 ou l'IA2.

2.2. diabète de type 2:

Le DT2 représente à peu près 90 % des cas et est une maladie multifactorielle liée à l'obésité et au vieillissement. Elle se caractérise par une insulino-résistance des tissus périphériques associée à une incapacité du pancréas à sécréter suffisamment d'insuline pour compenser les besoins métaboliques.

2.3. Diabète gestationnel

2.4. Types spécifiques de diabète

3. Physiopathologie du diabète:

3.1. Physiopathologie du diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant:

Le DT1 est une pathologie auto-immune qui se traduit par la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques par infiltration de lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxiques, sur un terrain génétique prédisposant et sous l'influence de facteurs environnementaux (**Grimaldi, 2000 ; Duron, 2006**). Cette destruction, précédée par l'apparition d'auto-anticorps au cours d'une phase pré-diabétique asymptomatique, entraîne une carence insulinaire absolue dès que le seuil de 80 % de cellules détruites est atteint. En

pratique clinique, ce déficit se manifeste par le syndrome cardinal associant polyurie, polydipsie, polyphagie, perte de poids et asthénie (**Idelman et al , 2000**).

3.2. Physiopathologie du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant:

La physiopathologie du DT2 résulte de l'interaction entre deux anomalies majeures, déclenchées par des facteurs de risque génétiques, environnementaux et comportementaux (âge, obésité, sédentarité, stress) (**Grimaldi.2009**) :

3.2.1. Insulinorésistance:

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les mécanismes sous-jacents, incluant la réaction inflammatoire, l'accumulation des acides gras, le stress oxydant et la dysfonction mitochondriale (**Guerin-Dubourg, 2014**).

L'insuline est moins efficace au niveau du foie, des muscles et des tissus adipeux, ce qui diminue la capture périphérique du glucose et altère les voies de signalisation cellulaire (notamment par les gènes IRS-1, CETP ou la glycogène-synthase) .The underlying mechanisms are inflammation, lipotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dysfunction (**Guerin-Dubourg, 2014**).

3.2.2. Anomalies de l'insulinosécrétion:

Pour compenser cette résistance et maintenir une glycémie normale, les cellules β développent initialement un hyperinsulinisme compensatoire pendant une phase de prédiabète de 10 à 20 ans (**Grimaldi, 2000**). Pour contrebalancer cette résistance et conserver une glycémie normale, les cellules β développent tout d'abord un hyperinsulinisme compensatoire durant une phase de prédiabète de 10 à 20 ans (**Grimaldi, 2000**). À la longue, les îlots de Langerhans perdent leur capacité de sécrétion (par dysfonctionnement ou diminution de la masse cellulaire). Cette insulino-déficience, couplée à un excès de glucagon, déverrouille la néoglucogenèse et la production hépatique de glucose, instaurant ainsi une hyperglycémie chronique (**Grimaldi, 2009**).

4. Complications du diabète (le retard de cicatrisation des plaies) :

Les traitements ne peuvent empêcher que la variabilité glycémique et l'hyperglycémie chronique du diabète entraînent des lésions vasculaires majeures : complications microvasculaires (néphropathies, neuropathies, rétinopathies) et macrovasculaires, avec un

risque accru d'athérosclérose et d'ischémie (Forbes et al, 2017). Le diabète perturbe gravement la cicatrisation en plus, ce qui entraîne des plaies cutanées chroniques qui imposent le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques topiques pour optimiser la régénération des tissus.

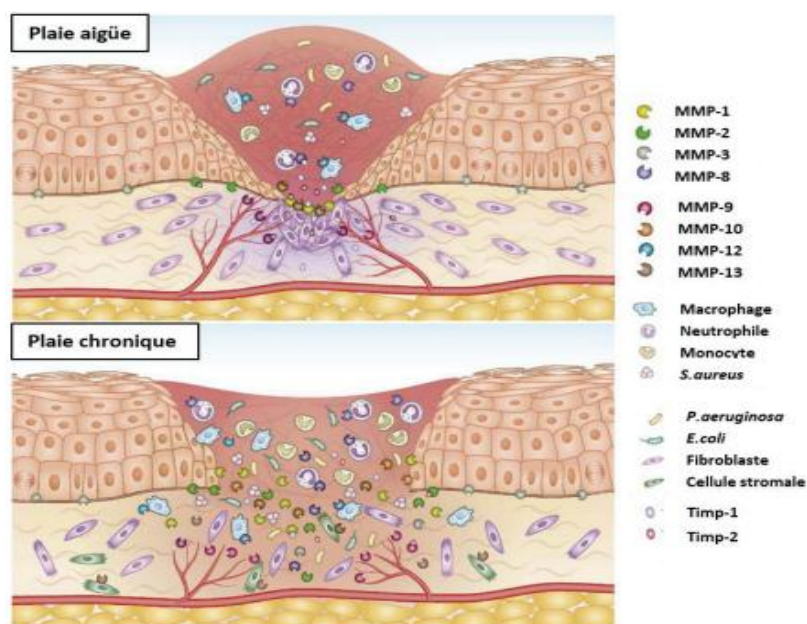


Figure 9: Une représentation schématique illustre la distinction entre les plaies aiguës et chroniques. (Krishnaswamy et al., 2017).

➤ Retard de cicatrisation chez les patients diabétiques :

Le processus de cicatrisation, intrinsèquement dynamique et complexe, est souvent compromis chez les patients diabétiques en raison de l'hyperglycémie. Cette altération favorise le développement de plaies chroniques, définies par un délai de guérison prolongé au-delà de 4 à 6 semaines d'évolution. Leurs étiologies incluent les ulcères de jambe, les escarres, les plaies spécifiques au diabète et les moignons d'amputation. Ces affections dégradent significativement la qualité de vie des patients.

Il est essentiel de noter que la plaie elle-même constitue le point d'entrée pour l'infection, plutôt que le diabète en tant que maladie systémique. Le diabète, par l'intermédiaire de ses complications majeures, induit un retard de cicatrisation :

1. La neuropathie, caractérisée par une insensibilité à la douleur, entraîne des perturbations significatives de la statique et de la dynamique du pied, par exemple. Cela conduit à une hyperkératose, communément appelée corne, aux points d'appui. Ces épaissements

peuvent masquer des saignements ou des hématomes en profondeur, évoluant vers des ulcérations cutanées. Ce tableau clinique est typique du mal perforant, observé principalement au niveau plantaire, bien que ce mécanisme puisse se produire dans d'autres zones soumises à une hyperpression ou un frottement excessif.

2. L'occlusion des artères des membres inférieurs, ou artérite, génère un déficit en oxygène dans les tissus, un élément crucial pour un processus de cicatrisation efficace. Cette hypoxie tissulaire aggrave la situation et accroît le risque de nécrose.

Ces deux mécanismes physiopathologiques contribuent à plusieurs facteurs aggravants :

- La formation de plaies résultant de frottements, de traumatismes unguéaux ou de la présence de corps étrangers.
- Un retard dans la prise en charge thérapeutique, la formation de callosités pouvant par exemple masquer et aggraver le mal perforant.
- La persistance des facteurs étiologiques de la plaie.
- Le développement d'infections.

Facteurs déclenchants de la plaie :

Les facteurs déclenchants des plaies peuvent inclure diverses conditions, telles que les déformations orthopédiques et les durillons, les traumatismes mineurs et une pression inadéquate exercée par les chaussures, les brûlures, la présence de corps étrangers, les chocs, les ongles incarnés et l'œdème, ainsi que des pratiques inappropriées d'auto-pédicurie et l'infection.

Il est fréquemment observé qu'une plaie chronique infectée ou une gangrène prend souvent son origine dans une lésion initialement mineure et potentiellement évitable, soulignant ainsi l'importance cruciale des mesures préventives (URPS et al , 2024).

5. Stress oxydant et le diabète sucré :

Le stress oxydant est défini comme une perte de l'équilibre entre les radicaux libres oxygénés et les antioxydants, en faveur des premiers. De nombreuses données indiquent que le stress oxydant est lié au diabète sucré, en conséquence de concentrations de glucose anormalement élevées dans les milieux inter- et intracellulaires. (Pacifici F et al 2014), La pathogenèse du diabète , Plusieurs mécanismes ont été envisagés, impliquant l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la glycation des protéines et la formation de produits de

glycation avancée (AGE). Cette production anormale de radicaux libres est responsable de nombreux effets cellulaires. Elle peut, par exemple, modifier l'activité de facteurs de transcription tels que NF- κ B, Sp1... Le stress oxydant, qui s'accompagne d'une diminution du rapport NADPH,H⁺/NADP⁺ dans les cellules, réduit la production de monoxyde d'azote (NO), car la forme réduite de ce cofacteur est requise pour la synthèse du NO à partir de la L-arginine. Le métabolisme du NO peut également être altéré par une production anormale d'anions superoxydes (O₂⁻) suite à l'augmentation du glucose intracellulaire. L'O₂⁻ réagit avec le NO pour donner naissance au peroxynitrite (ONOO⁻), un puissant agent oxydant et toxique. Enfin, le stress oxydant conduit, au cours du diabète, à une altération des macromolécules biologiques telles que les acides nucléiques, les protéines et les lipoprotéines. Ces dernières sont particulièrement sensibles à l'oxydation. La modification de l'activité des facteurs de transcription, l'altération du métabolisme du NO et l'oxydation accrue des lipoprotéines (LDL, HDL) contribuent aux complications vasculaires du diabète. Enfin, le stress oxydant est suspecté d'être responsable à la fois d'une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans et d'une diminution de l'effet de l'insuline, aggravant ainsi l'état d'insulino-résistance du diabète de type 2.

La glycation des protéines et la production d'AGEs sont également en grande partie responsables des complications vasculaires, ainsi que rénales, rétinienne et neurologiques du diabète. La glycation des protéines résulte de la formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhydique du glucose et les groupements aminés libres de la protéine. L'exemple le plus classique est celui de l'hémoglobine glyquée. Dans le cas des protéines à longue demi-vie, c'est-à-dire de plusieurs mois, les produits AGE qui apparaissent induisent de nombreux effets cellulaires et moléculaires délétères. Ainsi, le stress oxydant et les AGEs sont des agents très importants dans les complications du diabète. De plus, ces deux processus sont étroitement liés.

Il est facile de comprendre que la recherche de ces dix dernières années s'est consacrée à retarder les effets délétères du stress oxydant et des AGEs dans le diabète sucré, qu'il soit de type 1 ou de type 2. Cela a abouti à la conception de thérapies complémentaires antioxydantes et anti-AGEs. De nombreuses investigations se concentrent actuellement sur celles-ci. **(J. Delattre et al 2001)**

6. Peau :

La peau est un organe complexe qui recouvre l'ensemble de la surface du corps, et elle est en continuité avec les muqueuses tapissant les orifices corporels. Elle représente environ 15% du poids corporel chez l'adulte, ce qui en fait le plus grand organe du corps. Elle assure de multiples fonctions vitales, notamment la protection contre les facteurs externes physiques, chimiques et biologiques nocifs, et ce, grâce à sa structure complexe qui regroupe des tissus d'origines diverses (épithéliale, conjonctive, vasculaire, musculaire et nerveuse) (Kanitakis, 2002).

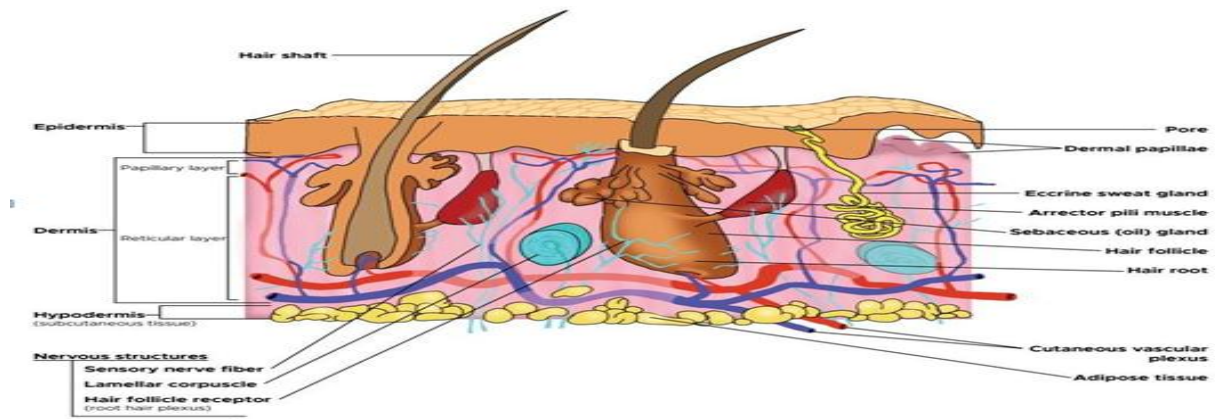


Figure 10: Coupe anatomique de la structure de la peau humaine

7. Structure de la peau :

- Structuellement, la peau est organisée en trois couches principales
- L'épiderme (couche la plus externe)
Le derme (couche de soutien intermédiaire)
- L'hypoderme (couche la plus profonde, également appelée tissu sous-cutané) (Yousef et al., 2024).

8. L'étape de la cicatrisation :

Le processus de cicatrisation est un mécanisme biologique dynamique et complexe, qui rétablit l'intégrité tissulaire en trois phases séquentielles coordonnées par divers médiateurs et types cellulaires, et toute altération chronologique de ce processus peut bloquer la guérison et chroniciser la plaie (Witte et al, 1997).

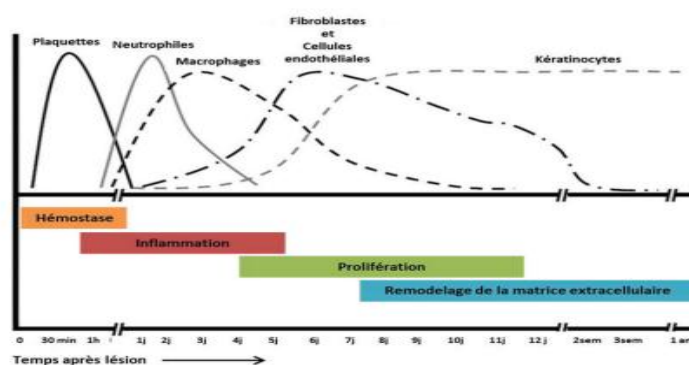


Figure 11: Les étapes chronologiques du processus de cicatrisation (Pence et al , 2014).

8.1.Phase inflammatoire (Hémostase et inflammation) :

Suite à une lésion, l'organisme met en œuvre une réponse hémostatique immédiate. Ce processus initial, qui vise à stopper l'hémorragie, est caractérisé par une vasoconstriction et la formation d'un caillot de fibrine, lequel constitue une matrice temporaire (Golebiewska et al, 2015). Simultanément, les plaquettes activées libèrent des facteurs de croissance, notamment le PDGF et le TGF- β , qui amorcent la cascade inflammatoire. Les neutrophiles sont les premières cellules immunitaires à infiltrer le site lésé, où ils exercent une fonction de désinfection par phagocytose et sécrétion de protéases. Leur action est ensuite relayée par les macrophages, dont le rôle principal est d'éliminer les débris cellulaires. La transition phénotypique des macrophages, passant d'un état pro-inflammatoire (M1) à un état anti-inflammatoire (M2), est un événement crucial pour la résolution de l'inflammation et l'activation des processus de réparation ultérieurs (Landen et al., 2016 ; Mosser et al , 2008).

8.2.Phase de prolifération tissulaire :

Cette phase a pour objectif de combler la perte de substance par la formation d'un tissu de granulation. Elle s'organise autour de trois mécanismes principaux :

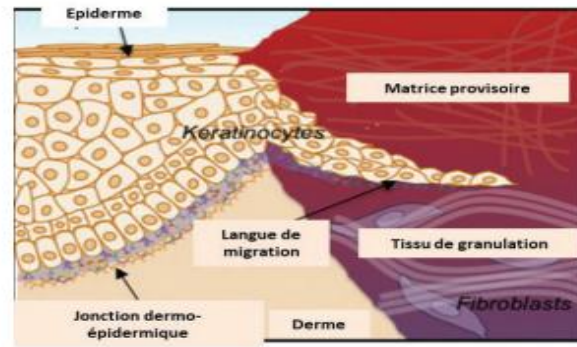


Figure 12: La phase de prolifération (Rousselle et al. 2019)

- La fibroplasie et la contraction tissulaire sont des phénomènes centraux. Les fibroblastes sont recrutés vers le site de la plaie, où ils prolifèrent et contribuent à la synthèse de collagène de type III (Werner et al, 2003). Une proportion de ces cellules subit ensuite une différenciation en myofibroblastes. Ces cellules, dotées de propriétés contractiles, jouent un rôle déterminant dans le rapprochement des berges de la plaie.
- Parallèlement, l'angiogenèse représente un processus essentiel. Sous l'influence de facteurs pro-angiogéniques, notamment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), un nouveau réseau de capillaires sanguins est formé à partir des vaisseaux préexistants. Cette néovascularisation est indispensable pour l'acheminement de l'oxygène et des nutriments nécessaires à la régénération tissulaire. (Carmeliet et al, 2011)

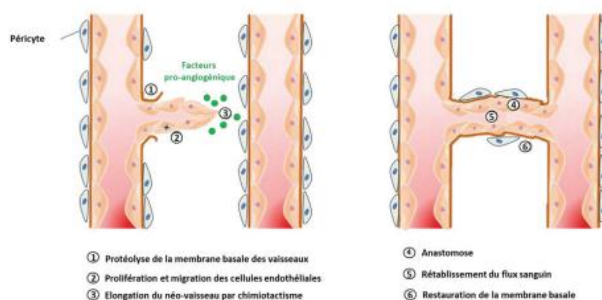


Figure 13: Processus d'angiogenèse (Guerra et al. 2018)

- La ré-épithélialisation : Les kératinocytes, issus des berges de la lésion, entreprennent une migration à travers la matrice provisoire. Cette avancée est facilitée par l'activité d'enzymes telles que les métalloprotéases (MMPs), et vise à restaurer l'intégrité superficielle de la plaie. Par la suite, ces cellules prolifèrent activement afin de constituer un nouvel épiderme fonctionnel. (Rousselle et al., 2019).

8.3.Phase de remodelage et de maturation :

Cette période constitue l'étape la plus longue du processus, et peut s'étendre sur une durée d'un à deux ans. Le tissu de granulation régresse progressivement, principalement sous l'effet de l'apoptose des cellules immunitaires, endothéliales et des myofibroblastes, ce qui contribue à prévenir la formation de cicatrices hypertrophiques (**Desmoulière , 1995**). Simultanément, la matrice extracellulaire subit un remaniement structurel notable : le collagène de type III est progressivement remplacé par du collagène de type I. Ce dernier, conférant une robustesse mécanique nettement supérieure, assure ainsi au tissu cicatriciel sa résistance finale. (**Xue et al, 2015**)

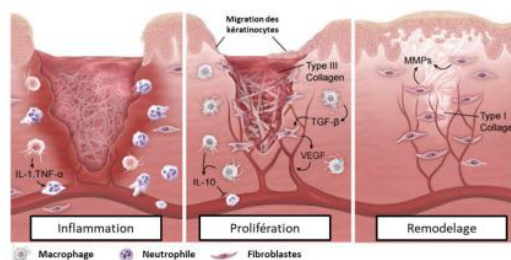


Figure 14: Le remodelage de la matrice extracellulaire. www.mcwallin.com

9. Facteurs influençant la cicatrisation :

Le processus de cicatrisation peut être bloqué à différents stades par divers facteurs endogènes ou exogènes, systémiques ou locaux, dont l'identification précoce par le clinicien est essentielle pour prévenir et gérer de façon proactive les complications septiques ou aseptiques (**Mahmoud, 2015**). Ces facteurs se répartissent en deux grandes catégories :

➤ Facteurs locaux :

- L'environnement de la plaie : cela englobe la localisation anatomique ainsi que la nécessité d'un maintien optimal du niveau d'hydratation.
- La charge bactérienne : le degré de contamination initiale est un déterminant majeur du risque infectieux.
- La présence de corps étrangers : la contamination du lit de la plaie crée un terrain propice à la prolifération microbienne et entrave significativement la fermeture tissulaire.
- La vascularisation locale : une perfusion sanguine suffisante est essentielle pour assurer l'apport en oxygène et en nutriments indispensables à la réparation des tissus.

➤ Facteurs généraux (systémiques) :

- L'état nutritionnel : La dénutrition, notamment les déficiences en albumine, en oligo-éléments (tels que le fer et le zinc) et en vitamines (notamment la vitamine C), est associée à une réduction de la synthèse de collagène.
- L'âge : Le processus de vieillissement physiologique entraîne une diminution générale de l'efficacité des mécanismes cellulaires de réparation.
- Le diabète : L'hyperglycémie chronique induit un dysfonctionnement des leucocytes, ce qui compromet la réponse immunitaire. Par ailleurs, cette condition prédispose le patient à une ischémie régionale, en raison de la macroangiopathie (caractérisée par une oblitération vasculaire) et de la microangiopathie (se manifestant par un épaissement de la membrane basale des capillaires).
- L'obésité : Cette condition se distingue par une vascularisation réduite du tissu adipeux, ce qui fragilise la zone face aux infections, et impose une contrainte mécanique accrue sur les berges de la plaie.
- Le tabagisme : Cette pratique est un facteur de vasoconstriction périphérique, entraînant une hypo-vascularisation et une hypoxie tissulaire (diminution de l'oxygénation). Elle est également associée à des perturbations de la coagulation au sein de la microcirculation (Ouatas, H., et al. (2020)).

10. Rôle des antioxydants dans la cicatrisation

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) désignent des molécules oxygénées de petite taille, dont la production est principalement le fait de la chaîne respiratoire mitochondriale. On compte parmi elles le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde, ou divers peroxydes (Comino-Sanz, 2021). Une concentration modérée de ces espèces s'avère bénéfique en ce qu'elle contribue à la protection tissulaire face aux infections et à la stimulation de la cicatrisation des plaies, notamment par l'initiation de signaux favorisant la survie cellulaire (Rodriguez et al., 2008).

Les antioxydants désignent des entités chimiques qui se caractérisent par leur capacité à céder des électrons à d'autres molécules, notamment les ROS. Ce mécanisme prévient l'extraction d'électrons par les ROS à partir de macromolécules biologiquement cruciales, telles que les protéines ou l'ADN (Dunnill et al., 2017). Leur classification s'opère généralement en deux catégories, basées sur leur mécanisme d'action : les antioxydants non enzymatiques et les antioxydants enzymatiques. Les premiers, de faible poids moléculaire,

englobent des substances comme les vitamines E et C, le glutathion, ou encore les flavonoïdes. Quant aux antioxydants enzymatiques, ils incluent, parmi d'autres protéines, la superoxyde dismutase, la catalase, diverses glutathion peroxydases, ainsi que les thioredoxines-1 et -2 (**Rahal et al., 2014**). Le rôle des antioxydants consiste à catalyser une série complexe de réactions visant à transformer les ROS en entités moléculaires plus stables, telles que H₂O et O₂, ce qui leur vaut l'appellation de « piègeurs de ROS » (ROS scavengers).

La régulation de l'équilibre redox, obtenue par la modulation des concentrations de ROS et d'antioxydants, constitue une approche prometteuse pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des substances antioxydantes capables de maintenir des concentrations de ROS à des niveaux non toxiques au sein des tissus lésés sont susceptibles de favoriser une meilleure cicatrisation (**Dunnill et al., 2017**).

Chez les patients diabétiques, un déséquilibre redox prononcé est fréquemment observé, lequel contribue à compromettre le processus naturel de cicatrisation. Dans ce contexte, le recours aux extraits végétaux se présente comme une alternative thérapeutique digne d'intérêt. Ces extraits représentent en effet une source substantielle d'antioxydants non enzymatiques, susceptibles de contribuer à la restauration de l'équilibre redox et, par voie de conséquence, au soutien de la régénération tissulaire.

11. Plantes médicinales et leur utilisation dans le traitement des plaies :

Les plantes et leurs extraits présentent un potentiel significatif dans la thérapeutique des plaies. Ces substances favorisent la cicatrisation et la régénération tissulaire, opérant par le biais de multiples mécanismes biologiques. Leurs constituants englobent diverses classes de composés chimiques, incluant notamment les alcaloïdes, les flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes, les saponines et les composés phénoliques. Bien que plusieurs travaux aient documenté les activités antibactériennes, anti-inflammatoires et cicatrisantes de diverses espèces végétales, une part substantielle de leur potentiel demeure à ce jour inexplorée (**Thakur et al. 2011**).

Des espèces telles qu'*Opuntia*, *Citrullus colocynthis* et *Urtica dioica* L. sont reconnues pour leurs propriétés à favoriser le processus physiologique de guérison (**Maiza et al. 1993; Singh et al., 2013; Dar et al., 2013**).

IV. Matériel et Méthodes

I. Matériels :

1. Matériel végétal:

Le matériel végétal utilisé pour cette étude a été collecté en janvier 2026. Il se composait de la pulpe de *Citrullus colocynthis*, prélevée dans la région de Loutaya (Wilaya de Biskra), et des feuilles d'*Urtica dioica*, récoltées dans la région d'Ain Djasser (Wilaya de Batna). Après leur prélèvement, les échantillons ont été acheminés au laboratoire pour y subir une préparation préliminaire. Cette étape impliquait la séparation minutieuse de la pulpe de *C. colocynthis* et des feuilles d'*U. dioica*. Par la suite, ces dernières ont été étalées sur du papier propre avant d'être placées dans une étuve, dont la température était réglée de manière constante à 45 °C. Une période de 24 heures a été observée afin d'assurer une dessiccation complète des échantillons. Ces échantillons desséchés ont ensuite été broyés au moyen d'un broyeur électrique, dans le but d'obtenir une poudre fine et homogène. Cette poudre a été stockée dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière et de l'humidité, jusqu'à son utilisation.



Figure 15: le Matériel végétaux utilisés dans la fabrication de la crème

2. Matériel animal :

L'expérimentation a été conduite en utilisant des rats femelles de souche Wistar. Au commencement de l'étude, leur poids corporel était enregistré entre 126 et 190 grammes.

Les animaux ont été logés individuellement dans des cages transparentes au sein d'une animalerie à environnement contrôlé. Les conditions ambiantes ont été stabilisées, incluant une photopériode régulée de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. De plus, la température et l'humidité ont été ajustées pour répondre aux exigences physiologiques de

l'espèce. L'accès à une alimentation équilibrée et à de l'eau potable était fourni ad libitum, garantissant le maintien du bien-être animal durant toute la durée de l'expérimentation.

II. Méthodes in vitro

1. Extraction :

L'extraction a été initiée par la macération de 5 g de poudre de pulpe de *C. colocynthis* et de 20 g de poudre de feuilles d'*U. dioica*, chaque échantillon étant traité séparément dans 200 mL d'éthanol au moyen de fioles Erlenmeyer. Ces fioles ont ensuite été hermétiquement obturées avec du papier d'aluminium, et le processus de macération s'est déroulé sur une période de 48 heures. Au terme de cette période, les suspensions obtenues ont été soumises à une filtration sur papier filtre (N°1). Les filtrats ainsi recueillis ont été transvasés dans des cristallisoirs et placés dans une étuve à 45°C, en vue de l'évaporation complète du solvant. Finalement, les extraits secs ont été récupérés par raclage, puis conservés en prévision d'analyses ultérieures.

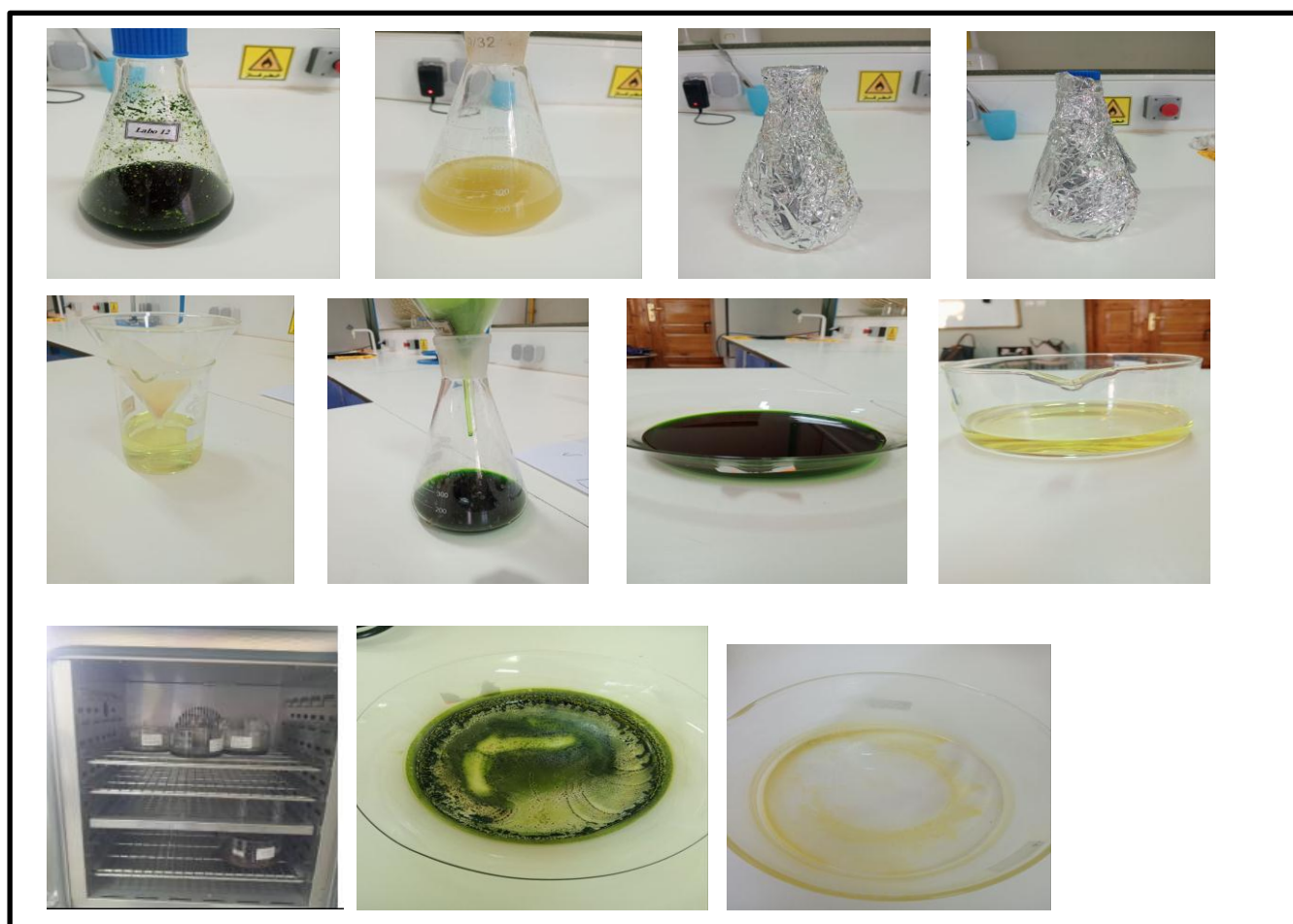


Figure 16: Étapes de l'extraction éthanolique de la pulpe de *C. colocynthis* et des feuilles d'*U. dioica*.

2. Rendement d'extraction

Le pourcentage de rendement a été calculé par la formule suivante (Muniyandi et al., 2019). $\text{Rendement (\%)} = (M1 / M0) \times 100$

M1 : Masse en gramme de l'extrait sec résultant.

M0 : Masse en gramme du matériel végétal à traiter.

3. analyse phytochimiques :

a) Analyse phytochimique qualitative :

Des tests de dépistage phytochimiques ont été effectués pour évaluer la présence ou l'absence de phytoconstituants dans les extraits de *C. colocynthis* et de *Urtica dioica* à l'aide de méthodes standard (Ahmed et al., 2019).

➤ Phénols :

Introduire 5 ml d'extrait dans un tube à essai et ajouter quelques gouttes d'une solution neutre de chlorure ferrique à 5 %. Une coloration vert foncé indique la présence de composés phénoliques.

➤ Alcaloïdes (Test de Wagner) :

Dans un tube à essai, 1 ml de l'extrait aqueux a été mélangé avec 5 gouttes de réactif de Wagner. La formation d'un précipité brun indique la présence d'alcaloïdes.

➤ Flavonoïdes :

Un volume de 2 ml de l'extrait aqueux a été mélangé avec 1 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH, 0,5 M). L'apparition d'une coloration jaune confirme la présence de flavonoïdes dans l'échantillon de plante.

➤ Tanins :

À 2 ml de l'extrait dans un tube à essai, 0,4 ml d'une solution de chlorure ferrique (FeCl₃) à 1 % a été ajouté. Le développement d'une coloration bleu-noir indique la présence de tanins galliques.

➤ **Saponines (Test de la mousse) :**

Dans un tube à essai, 2 ml de l'extrait ont été dilués avec une petite quantité d'eau distillée. Le tube a été agité vigoureusement pendant 15 secondes. La formation d'une mousse persistante durant 20 minutes indique la présence de saponines.

➤ **Terpénoïdes :**

La formation d'une coloration brun rougeâtre indique la présence de terpénoïdes, par l'addition de chloroforme (2 ml) et d'acide sulfurique concentré (3 ml) à 5 ml d'extrait de plante..

➤ **Stéroïdes :**

Pour 1 ml d'extrait de plante, ajouter 0,5 ml de solution d'acide acétique, suivi de 0,5 ml de H₂SO₄ concentré. Si la solution ne donne aucune coloration verte, cela prouve la présence de stéroïdes insaturés. Dans un deuxième tube, le même volume de H₂SO₄ a été ajouté. La présence de la coloration rouge indique la présence de dérivés stéroïdiens.

➤ **Composés réducteurs :**

Ajouter la liqueur de Fehling (1 ml de réactif A et 1 ml de réactif B) à l'extrait et incuber le tout dans un bain-marie bouillant, l'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence

4. Préparation de crème :

Peser 15 g de cire d'abeille et 60 g d'huile d'olive, puis les introduire dans un bécher placé au bain-marie à 70°C jusqu'à fusion totale. Abaisser la température à 40°C, puis incorporer successivement 20 g de miel, 0,1 g d'extrait de pulpe de *Citrullus colocynthis* et 1 g d'extrait de feuilles d'*Urtica dioica* et 0.7 g de quercetine sous agitation constante. Après avoir retiré le mélange du bain-marie, ajouter 0,3 g d'huile essentielle de lavande et 0,5 g de vitamine E. Agiter vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une texture lisse, puis transférer le produit dans des pots en verre stériles pour une conservation à l'abri de la lumière pour les traitements ultérieurs.

5. Contrôle qualité de la crème préparée :**5.1. Caractères organoleptiques :**

L'examen des caractéristiques de la crème requiert une évaluation de son apparence, de son odeur et de sa couleur.

Cette évaluation des attributs de la crème s'étend par ailleurs à l'analyse de sa stabilité. Ces paramètres sont considérés comme fondamentaux pour assurer la qualité intrinsèque du produit, ainsi que pour satisfaire les attentes de l'utilisateur final.

5.2. Teste de Stabilité à la température :

L'identification de la température critique de transition de phase est un prérequis fondamental pour la définition des conditions de conservation optimales. Dans cette optique, des essais de stabilité ont été conduits à trois températures spécifiques : 4 °C, 25 °C et 40 °C.

5.3. Teste de ph :

La mesure du pH d'un échantillon de crème s'opère en dispersant 2 grammes de l'échantillon dans 18 millilitres d'eau distillée, puis en procédant à une homogénéisation complète. L'électrode est ensuite insérée dans la solution ainsi préparée. La valeur du pH est alors directement relevée sur l'afficheur numérique du pH-mètre.

5.4. Teste antioxydant (dpph) :

Évaluation de l'activité anti-radicalaire par le test du DPPH. L'activité antioxydante de la pommade préparée a été évaluée sur la base d'une méthode optimisée de dilution en cascade, afin de mesurer la capacité anti-radicalaire du produit. Un contrôle négatif a été préparé en parallèle en mélangeant 1 mL de méthanol pur avec 1 mL de la solution de DPPH. En contrepartie, le mélange initial (la solution mère) a été préparé en dissolvant 6 mg de la pommade thérapeutique dans 1 mL de méthanol, suivie de l'ajout de 2 mL de la solution de DPPH, ce qui correspond à un volume réactionnel total de 3 mL avec une concentration initiale égale à 2 mg/mL. À partir de ce milieu réactionnel, une série de concentrations finales décroissantes (allant de 2 mg/mL à 0,05 mg/mL) a été préparée par la technique de dilution en cascade dans le méthanol, et ce, en ajustant précisément les volumes de prélèvement du mélange initial entre 200 uL et 800 uL, complétés à chaque étape avec du méthanol pur. Tous les tubes ont été soumis à une incubation à l'obscurité totale et à température ambiante pendant 30 min afin d'éviter la photodégradation du radical

libre. Après cela, la densité optique (l'absorbance) a été mesurée à une longueur d'onde spécifiée à 517 nm. L'activité anti-radicalaire est exprimée en pourcentage d'inhibition (PI%) qui a été calculé selon l'équation standard suivante :

Les résultats obtenus ont été exprimés en pourcentage d'inhibition (I%) et utilisé ensuite pour déterminer IC₅₀ selon la formule suivante :

$$I\% = [(absorbance\ contr\hat{o}le - absorbance\ \acute{e}chantillon) / absorbance\ contr\hat{o}le] \times 100$$

5.5. Teste antibactérienne :

L'activité antibactérienne de la crème expérimentale a été évaluée par la méthode de diffusion en puits sur gélose (*agar well diffusion method*) contre deux souches bactériennes de référence : *Escherichia coli* ATCC 25922, représentant les bactéries à Gram négatif, et *Staphylococcus aureus* ATCC 25932, représentant les bactéries à Gram positif. Cette approche permet d'évaluer l'efficacité antimicrobienne de la formulation dans sa concentration mère et de comparer sa capacité inhibitrice vis-à-vis de deux groupes bactériens présentant des structures pariétales distinctes.

La gélose Mueller–Hinton (MHA) a été utilisée comme milieu standard pour les essais antibactériens. Le milieu a été préparé conformément aux recommandations du fabricant, stérilisé par autoclavage à 121 °C pendant 15 min, puis coulé aseptiquement dans des boîtes de Pétri stériles de 90 mm de diamètre afin d'obtenir une épaisseur uniforme d'environ 4 mm.

Des cultures bactériennes fraîches âgées de 18 à 24 h ont été préparées dans du bouillon Mueller–Hinton. La densité cellulaire de chaque suspension bactérienne a ensuite été ajustée à l'équivalent du standard 0,5 McFarland à l'aide d'une solution saline stérile (NaCl 0,9 %), correspondant approximativement à $1,5 \times 10^8$ UFC/mL.

Les surfaces des boîtes de gélose ont étéensemencées par écouvillonnage en trois passages croisés afin d'obtenir une croissance bactérienne homogène. La crème expérimentale a été homogénéisée soigneusement avant utilisation afin d'assurer une répartition uniforme des composés actifs dans la matrice galénique. Pour améliorer sa diffusion dans le milieu gélosé, la formulation a été légèrement dispersée dans de l'eau distillée stérile tout en préservant sa stabilité physicochimique.

Des puits de 6 mm de diamètre ont été réalisés aseptiquement dans la gélose solidifiée à l'aide d'un emporte-pièce stérile. Un volume de 50 μ L de la crème testée a été déposé dans chaque puits à l'aide d'une micropipette calibrée. Une crème témoin dépourvue de principe actif a été utilisée comme contrôle négatif afin d'exclure tout effet inhibiteur lié à la base galénique.

Les boîtes ont ensuite été incubées à 37 °C pendant 24 h dans des conditions aérobies. Après incubation, l'activité antibactérienne a été déterminée par la mesure du diamètre total des zones d'inhibition (mm), incluant le diamètre du puits, à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Des diamètres supérieurs à 6 mm ont été considérés comme révélateurs d'une activité antibactérienne, tandis que des valeurs inférieures ou égales à 6 mm ont été interprétées comme une absence d'effet inhibiteur de la formulation testée (Sovová et al., 2023).

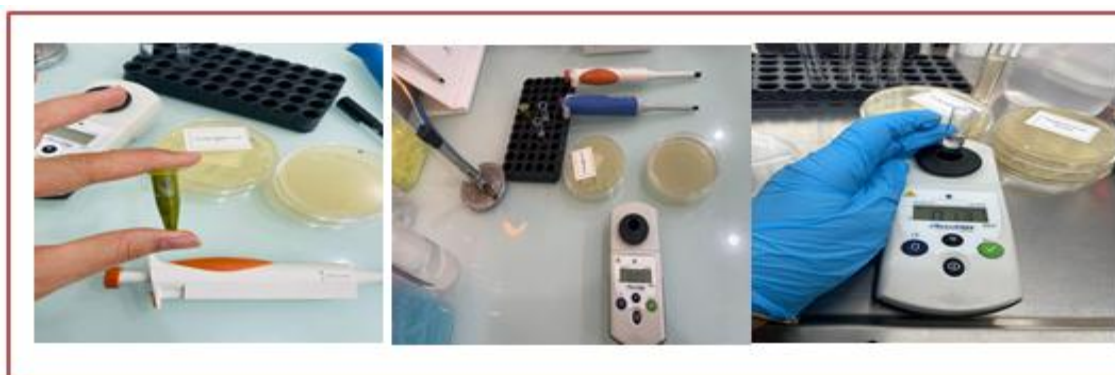


Figure 17 : Etapes de manipulation

5.6. Teste d'allergie :

Une étude d'irritation cutanée a été conduite sur des rats dans le but d'évaluer la sécurité dermatologique de la crème formulée. La zone d'application a été préparée par le rasage des poils sur une surface délimitée de 3 cm² dans la région dorsale. Ultérieurement, une quantité déterminée de la crème a été appliquée sur cette zone cutanée et maintenue en contact pendant 24 heures. Les observations des animaux ont été réalisées à 24 heures et 72 heures suivant l'application.



Figure 18 : Teste d'allergie application de la crème sur la zone épilée du rat

III. Méthodes in vivo

1. Répartition des lots :

L'identification individuelle des rats a été réalisée par un marquage caudal au moyen d'un marqueur indélébile, et les cages ont été distinguées par une étiquette. (Le diabète a été induit chez trois groupes de rats, totalisant 15 animaux, par une injection d'Alloxane. L'administration de cette substance visait à simuler les conditions de cicatrisation ralentie typiques des sujets diabétiques.)

1. Les animaux ont été répartis en 4 lots comportent chacun 5 rats :

- Lot 1 : Témoin, Rats non diabétiques, avec plaie, ne recevant aucun traitement (Témoin négatif).
- Lot 2 (Témoin Diabétique) : Rats diabétiques, avec Plaie, ne recevant aucun traitement.
- Lot 3: Rats diabétiques traités avec une pommade de référence (Fucidine).
- Lot 4: Rats diabétiques traités quotidiennement avec la crème formulée à base de nos extraits végétaux

2. Induction du diabète expérimental chez les rats :

Après un jeûne nocturne, le diabète a été induit chez des rats par injection intrapéritonéale d'une solution fraîchement préparée d'alloxane monohydraté (Sigma) à une dose de 150 mg/kg de poids corporel (**Madubunyi et al., 2012**). L'alloxane est dissous dans une solution physiologique (NaCl 0,9 %). Les groupes de rats sains ont reçu le même volume de tampon par voie intrapéritonéale (NaCl 0,9 %). Après l'injection, les biberons d'eau ont été remplacés par des biberons contenant 20 % de la solution de glucose le premier jour et 5 % de la

solution de glucose les deuxième et troisième jours, afin de contrer l'hypoglycémie causée par l'alloxane. Cette hypoglycémie peut être fatale pour les rats. 72 heures après l'injection, le diabète a été confirmé chez les rats par la mesure de la glycémie à l'aide d'un glucomètre (Vital-Check ; TECO Diagnostics, Corée). Seuls les rats présentant une glycémie supérieure à 14 mmol/l ont été considérés comme diabétiques et conservés pour cette expérience.

3. Réalisation des plaies expérimentales

Le protocole expérimental mis en œuvre pour cette étude s'est conformé aux directives éthiques en vigueur. La création des lésions cutanées a été scindée en deux phases distinctes :

- A. Après l'induction d'une anesthésie adéquate, la région dorsale de chaque animal a été préparée par épilation. Cette première étape a été réalisée à l'aide d'une tondeuse électrique adaptée.
- B. Par la suite, la zone dorsale a été méticuleusement rasée au moyen d'une lame pour garantir une dépilation complète. Une incision cutanée précise a alors été pratiquée dans cette région, en utilisant une pince et un bistouri stériles.

L'ensemble de cette procédure chirurgicale s'est déroulé sous la supervision d'un médecin vétérinaire. Cette supervision visait à garantir à la fois la précision technique de l'intervention et le respect scrupuleux du bien-être animal.

4. Traitements utilisés :

Traitements utilisés dans notre expérience Nous avons utilisé deux types pour comparer l'efficacité de l'extrait de plante interdit.

- **Crème à base d'extrait Mettre sur lot 4**
- **Produit de référence Mettre sur lot3**

Le lot témoin positif a été traité avec la pommade Fucidine

5. Application des traitements

Dès l'induction des plaies, les animaux appartenant aux lots traités ont bénéficié d'une intervention immédiate visant la cicatrisation. Cette phase a été initiée par l'application directe du produit spécifique à chaque modalité thérapeutique sur le site lésionnel, et le traitement a été maintenu de manière continue pour une durée de dix jours.

6. Évaluation de l'aspect macroscopique

L'évaluation du processus de cicatrisation a été réalisée par une observation macroscopique quotidienne de la lésion, avec une attention particulière portée à la cinétique de contraction et aux modifications de son état général. Afin d'assurer une documentation précise de ces phases, des clichés numériques ont été réalisés de manière systématique à intervalles définis, au moyen d'un appareil photographique à haute résolution.

7. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes :

Après le traitement, les rattes, réparties en quatre lots, ont été soumises à un jeûne d'une durée de seize heures. Elles ont ensuite été euthanasiées par décapitation. Le sang a été prélevé immédiatement après l'euthanasie, réparti en deux tubes par animal. Un tube contenait de l'EDTA, un anticoagulant, et l'autre de l'héparine. Les prélèvements sanguins ont été conservés sur glace et acheminés sans délai au laboratoire de l'hôpital pour analyse. Le tube contenant l'EDTA était destiné à l'analyse des paramètres hématologiques (GR, GB, HB, LYM, PLA), tandis que celui avec l'héparine servait au dosage des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine).

Après l'euthanasie, les animaux ont été pesés, puis une dissection a été réalisée en vue du prélèvement d'organes spécifiques : le foie, le cœur, la peau et les reins. Ces organes ont ensuite été pesés. Chaque organe a été subséquentement divisé en deux sections ; la première section a été immergée dans une solution de formol à 10 % pour l'examen histologique, tandis que la seconde section a été cryoconservée en vue de l'évaluation des marqueurs de stress oxydatif (GST, GSH, catalase, GPx, MDA).

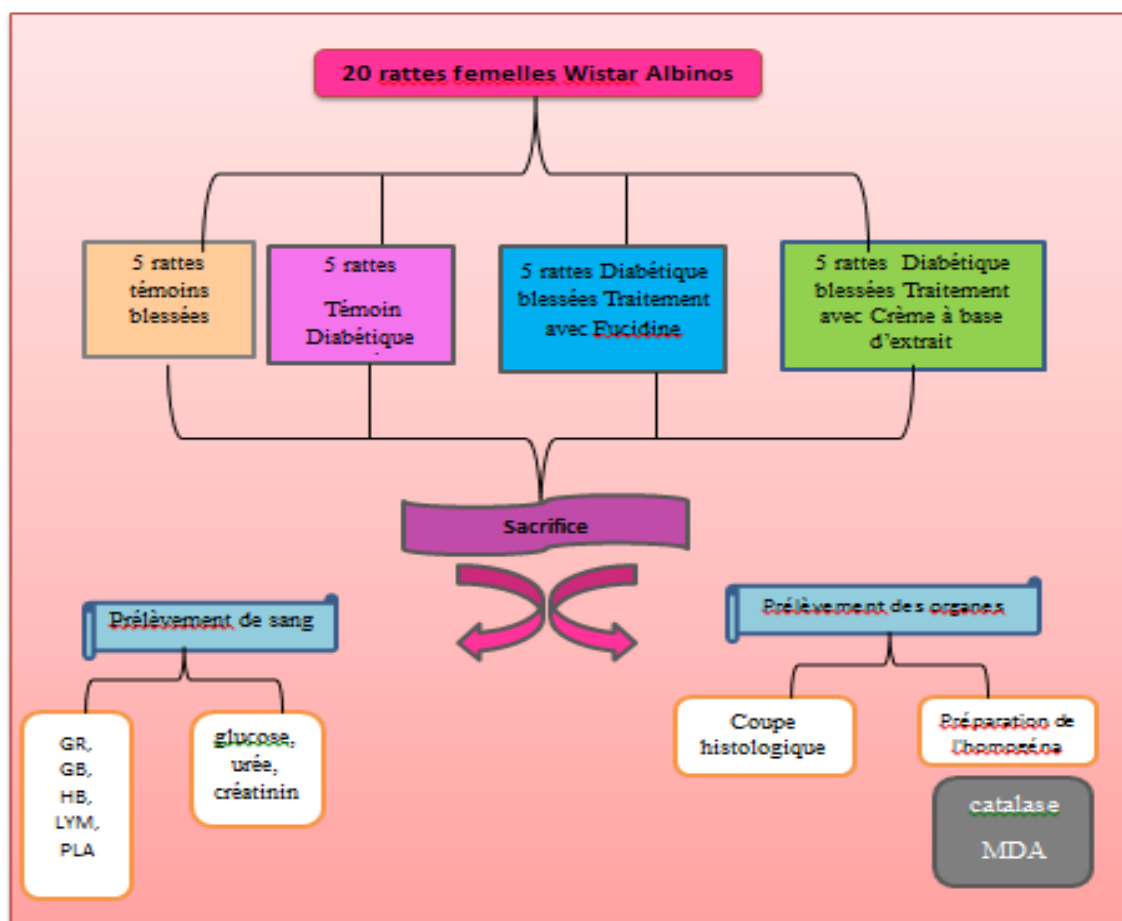


Figure 19: Protocol expérimentale de l'étude.

8. Paramètres d'analysés et méthodes :

8.1 Méthode de dosage des paramètres hématologiques et biochimiques sérique

Tous les lots subissent une analyse de sang après cicatrice et traitement. Des échantillons de sang ont été prélevés pour mesure paramètres biologiques tels que FNS (formule numérique du sang) et glucose, urée, créatinie, ALT, AST

8.2 Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatif :

8.2.1 Préparation de l'homogénats des organes :

Pour préparer l'homogénats, un gramme de tissu (Foie, peau, cœur, reins) est broyé dans la solution de TBS (Tris 50 mM. NaCl 150 m M. pH 7.4) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène pour chaque rat. L'homogénat est centrifugé à 3000 t/min pendant 15minutes. Le surnageant obtenu est récupéré puis conservés à -20°C. Cette surnageant est utilisé pour le dosage des paramètres de stress oxydatif.

8.2.2 Méthode de dosage des Malondialdéhyde (MDA) tissulaires :

➤ **Principe :**

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm (Yagi, 1976).

➤ **Réactif: Pour 100 ml de réactif :**

Acide trichloroacétique (TCA) 20% P/V: Acide thiobarbiturique (TBA) 0,375% P/V: Butylhydroxytoluène (BHT) 0,01% P/V: Chlorure d'hydrogène (HCl) 1 N. 375 mg de TBA, 20 g de TCA, 0,01 g de BHT, 25 ml de HCl 1 N et 50 ml d'eau distillée ont été introduit dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain Marie jusqu'à dissolution complète du TBA, puis transférée dans une fiole de 100 ml et le volume complété à l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

➤ **Mode opératoire**

Pipeter dans les tubes à essai en verre et à vis. 100 µl d'échantillon. 400 µl de réactif TBA et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain Marie à 100 °C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

➤ **Expression des résultats :**

La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA (à 1,53 10⁵ M⁻¹ cm⁻¹). Les résultats ont été exprimés en nmol/L.

$$\text{MDA (nmol/mg de prot)} = (\text{Do échantillon} / 1.53 \times 10^5) / \text{mg de tissu} .$$

8.23. Méthode de dosage de l'activité enzymatique du catalase :

➤ **Principe :**

Un mélange est constitué de 1 ml de tampon phosphate (KH₂PO₄, 0.1 M. pH 7.2), 0.975 ml de H₂O₂ fraîchement préparé (0.091 M) et de 0.025 ml de la source d'enzyme(homogénat).

L'absorbance est lue à 560nm chaque minute pendant 2 minutes (Aebi., 1984).

➤ **Calcule :**

L'activité enzymatique est calculée en terme d'unité internationale par minute et par Gramme de protéine (UI/min/g de protéine), selon la formule:

$$\text{UI/g} = (2.3033/T) \times (\log A1/A2)/\text{g de tissu}$$

-A1: Absorbance à la première minute.

-A2: Absorbance à la deuxième minute.

-T: Intervalle de temps en minute.

8.3 Technique histologique :

L'analyse histologique a été réalisée au niveau d'une clinique privée de Touggourt. La Technique utilisée est celle décrite par (Houlot., 1984) qui comporte les étapes suivantes:

8.3.1 Fixation des échantillons :

Après sacrifice des ratte, les reins et le foie sont immédiatement introduisent pendant 12 heures dans le formol à 10% permettant l'immobilisation et la fixation des structures et constituants cellulaires puis mise de ces échantillons tissulaires dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage du Bouin alcoolique (26ml Formol, 7ml Acide acétique, 45ml Acide picrique 1% dans l'éthanol à 95% et 22ml eau distillée) et sont coupés à l'aide de couteaux tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm² et une épaisseur de 1.5 mm.

8.3.2 Déshydratation :

Les échantillons sont ensuite déshydratés à l'aide d'un appareil automatique pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 80%, 90% et 100%). La déshydratation peut être accélérée par l'agitation rapide grâce à des automates spécieux.

8.4 Inclusion :

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en

se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion »

8.3.3 Confection des coupes histologiques :

Les blocs de paraffine sont préalablement taillés avant de subir des coupes au microtome de 4 à 5 μm . Les rubans de paraffine obtenus sont étalés sur des lames porte-objet, puis dépliés et fixés par une eau gélatineuse chauffée à 40 °C. Les lames sont ensuite séchées dans une étuve à 100 °C pendant 1 heure.

8.3.4 Colorations :

Assure la fixation permanente du colorant sur des groupements acides ou basiques des constituants cellulaires (à un pH donné) (Coloration HES (hématéine / Eosine / Safran)

-Réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation.

-Les coupes doivent d'abord subir une réhydratation (**Gérard., 2012**). -Après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 95°, 70°) puis dans l'eau distillée.

-Afin de distinguer les différents tissus, on peut avoir recours à différents colorants.

8.3.5 Montage et observation :

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une préparation microscopique (appelée « lame ») prête à être observée les résultats par l'agrandissement x 40 au microscope optique (MO)

8.4 Méthode d'analyse statistique :

Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne de cinq répétitions pour chaque groupe ($\pm$ écartype moyen), et pour mieux visualiser les résultats on utilise la représentation graphique, les histogrammes, en utilisant EXCEL 2007. Aussi, On utilise Test T de student à un facteur, avec $\alpha \leq 0.05$ pour les analyses significatives des

résultats, et pour les comparaisons des moyennes en utilisant logiciel MINITAB (Version 13Fr). Si NC $p \geq 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ comparaison avec le groupe témoin. il y a des différences significatives entre les moyennes et on rejette l'hypothèse d'égalité.

V. Résultats & Discussion

I. Etude in vitro

1. Rendement de l'extrait sec :

a) *Urtica dioica* L :

Après évaporation, l'extrait d'*Urtica dioica* L a été pesé afin de déterminer sa masse sèche, laquelle a ensuite été exprimée en pourcentage de la masse du résidu sec par rapport à la poudre sèche initiale. Le tableau 5 suivant présente les rendements obtenus pour cet extrait.

Tableau 5 : Rendement d'extraction alcoolique de *Urtica dioica* L

Plante	<i>Urtica dioica</i> L
Extraits	alcoolique (éthanoliques)
Masse de poudre (g)	20
Masse d'extrait (g)	0.69
Rendement (%)	3.45

Après avoir effectué le calcul, nous obtenons un taux de rendement alcoolique d'*Urtica dioica* L de 3.45%.

L'*Urtica dioica* L., communément exploitée au sein de la pharmacopée traditionnelle algérienne, constitue une plante médicinale dont l'abondance en molécules bioactives a été attestée par diverses études. Ces investigations ont notamment permis de caractériser ses propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles se distingue une activité antioxydante significative (Derradji et al., 2020).

Dans le cadre de cette étude, une analyse qualitative et quantitative de certains composés bioactifs d'*Urtica dioica* L. a été entreprise, en parallèle avec l'évaluation de l'activité antioxydante des extraits éthanoliques obtenus à partir des feuilles de cette espèce.

Initialement, après l'obtention des extraits éthanoliques d'ortie par macération, le rendement d'extraction a été quantifié en se basant sur 20 g de matériel végétal déshydraté et réduit en poudre. Ce rendement, exprimé en pourcentage, a été établi à 3,45 %.

En comparaison, des travaux antérieurs menés par Akrab et Mouhadi (2019) ainsi que Sidaoui et al. (2015) ont révélé que les extraits aqueux des feuilles d'*Urtica dioica* L. présentaient un rendement de 1,9 %. Parallèlement, les extraits hydroéthanoliques affichaient un taux considérablement plus élevé, s'établissant à 7,5 %.

S'agissant des extraits éthanoliques, les recherches de **Nadia et Zahira (2016)** ont mis en évidence un rendement de 16 %, une valeur qui excède notablement celle que nous avons mesurée dans la présente étude (3,45 %). D'après **Daudi et al. (2015)**, une telle divergence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, tels que l'origine géographique de la plante, la méthodologie d'extraction, la saison de récolte, le stade de croissance, ou encore les conditions de séchage.

b) *Citrullus colocynthis* :

Après évaporation, l'extrait de *Citrullus colocynthis* a été pesé afin de déterminer sa masse sèche, laquelle a ensuite été exprimée en pourcentage de la masse du résidu sec par rapport à la poudre sèche initiale. Le tableau 6 suivant présente les rendements obtenus pour cet extrait.

Tableau 6 : Rendement d'extraction alcoolique de *Citrullus colocynthis*

Plante	<i>Citrullus colocynthis</i>
Extraits	Alcoolique
Masse de poudre (g)	5
Masse d'extrait (g)	0.76
Rendement (%)	15.2

Après avoir effectué le calcul, nous obtenons un taux de rendement alcoolique de *Citrullus colocynthis* de 15.2%.

Le rendement de l'extrait éthanolique, tel que documenté par **Ahmed et al. (2019)**, s'établit à 7,15 %. Cette valeur se révèle inférieure au rendement de 15 % obtenu dans le cadre de notre investigation.

En revanche, les travaux de **Gowtham et al. (2012)** ont mis en évidence un rendement atteignant 18,4 % pour *Citrullus colocynthis*, un chiffre qui excède nos propres résultats.

La variabilité du rendement d'extraction est attribuée à l'influence de plusieurs paramètres essentiels lors du transfert des polyphénols de la phase solide à la phase liquide. Ces éléments englobent, d'une part, des facteurs techniques tels que le type de solvant employé, la température, le rapport entre la masse de poudre et le volume du solvant, ainsi que la méthodologie d'extraction retenue (**Louli et al., 2004**). D'autre part, des conditions environnementales spécifiques, comprenant les saisons, l'âge de la plante, les parties du fruit

utilisées et la lignée génétique, jouent également un rôle déterminant dans ces fluctuations (Al-Nablsi et al., 2022).

2. analyse phytochimiques

Le but de la mise en place des tests est de révéler les différentes familles de substances bioactives existant dans les feuilles d'*Urtica dioica* L et de la pulpe de coloquinte. Les résultats des tests phytochimiques réalisés sont regroupés dans le tableau 7 suivant.

Tableau 7: Résultats des tests phytochimiques

Tests de	Résultats d' <i>Urtica dioica</i> L	Résultats de coloquinte
Saponosides	+	+
Tanins	+	-
Flavonoïdes	+	+
Alcaloïdes	+	-
Composés réducteurs	-	-
Polyphénols	+	-
Steroides	+	-
Terpénoïdes	+	+

NB : + présent ; - Absente

L'analyse phytochimique qualitative des extraits d'*Urtica dioica* L a mis en évidence une composition riche en tanins, saponosides, flavonoïdes, alcaloïdes, polyphénols, stéroïdes et terpénoïdes. Parallèlement, l'absence de Composés réducteurs a été constatée.

Ces résultats correspondent à l'étude de **Kukić et al. (2006)**, qui ont montré la présence massive des Polyphénols, Flavonoïdes et Tanins dans les feuilles de cette plante. De même, nos résultats concordent également avec l'étude menée par **Farzami et al. (2003)**, qui a mis en évidence la richesse d'*Urtica dioica* L. en Alcaloïdes et Saponosides, leur attribuant une puissante activité biologique.

L'analyse phytochimique d'*Urtica dioica* L. indique qu'elle représente une source conséquente de divers métabolites secondaires, tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins. Ces composés sont réputés pour opérer en synergie, participant ainsi aux propriétés

antioxydantes, cicatrisantes et antidiabétiques de la plante, comme le soulignent **Agyare et al. (2014)**.

En revanche, l'absence de Composés réducteurs dans notre analyse se distingue de l'étude de **Belilet et al. (2021)**, qui ont signalé la présence de ces dérivés dans d'autres extraits d'ortie.

Selon **Kamiloglu et al. (2013)**, ces différences de résultats entre notre étude et la littérature peuvent être dues aux facteurs agro-écologiques (nature du sol, altitude), génétiques (variété ou chémotype de la plante) et aux méthodes d'extraction utilisées (choix du solvant, température).

D'un autre côté, **Fernando et al. (2012)** estiment que les conditions météorologiques (pluviométrie, ensoleillement) et l'influence de la région de culture (Nord ou Sud de l'Algérie), ainsi que la période de récolte des feuilles, pourraient avoir une influence majeure sur les résultats, influençant ainsi la présence, l'absence ou la concentration de diverses substances biologiquement actives dans les feuilles d'*Urtica dioica* L.

Les résultats ont montré que les échantillons sont riches en saponines, flavonoïdes, alcaloïdes, terpénoïdes et stérols, avec l'absence des tannins, des stéroïdes et des sucres réducteurs.

Ces résultats concordent avec l'étude de **Shehzadi et al. (2025)**, qui a mis en évidence la présence de flavonoïdes, de saponines, de terpénoïdes, d'alcaloïdes, de stérols et de phénols.

De même, cette étude est en accord avec celle de **Chaouch et al (2019)**, qui a révélé l'absence de stéroïdes et de tannins.

Notre étude corrobore également celle de **Thamer et al. (2023)** concernant l'absence de sucres réducteurs, en revanche, l'absence de stéroïdes et de tannins dans notre travail ne concorde pas avec leur étude qui a, au contraire, démontré leur présence.

Ces divergences dans les résultats pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux et génétiques, ainsi qu'aux méthodes d'extraction appliquées. D'autre part, les conditions climatiques pourraient influencer les résultats en affectant la présence ou l'absence de diverses substances bioactives dans la pulpe de *Citrullus colocynthis*

3. Contrôle qualité de la crème préparée :

3.1. Caractères organoleptiques :

Les résultats de contrôle des caractéristiques organoleptique de la crème formulée, sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8: Caractères organoleptique de la crème formulée

	Couleur	L'odeur	Apparence	Avant application	pénétration	Après Application
Crème	Vert	Odeur Agréable (huile de lavande)	Épaisse, légère, brillante au toucher doux	Non collant	Humide, s'étale facilement et rapidement absorbée par la peau	Une texture plutôt légère avec une bonne sensation d'hydratation Fraîche après Etalement

La couleur de cette crème présente une teinte verte, ce qui s'explique par la nature intrinsèquement claire ou translucide des autres composants formulés. Ces éléments n'occultent par conséquent pas la pigmentation native, permettant ainsi que la couleur finale du produit soit principalement déterminée par l'extrait *d'Urtica dioica L.*

L'huile de lavande possède une caractéristique distincte et forte, c'est pourquoi elle confère à la crème un parfum unique et plaisant, sans nécessité d'incorporer d'autres senteurs.

La préparation présente une consistance lisse et crémeuse. Cette consistance idéale découle d'une affinité appropriée entre les différentes phases, témoignant d'une remarquable stabilité physique de la crème.

3.2. Test de stabilité à la température

L'examen de la stabilité à diverses températures a révélé que la crème maintenait intégralement ses caractéristiques physiques et organoleptiques à 4 °C ainsi qu'à 20 °C. Ces observations suggèrent une stabilité satisfaisante tant en conditions de réfrigération qu'à température ambiante. Néanmoins, lorsque la température fut portée à 40 °C, l'émulsion

conserva son homogénéité, sans qu'aucune séparation de phases ne soit détectée. Il convient cependant de signaler un ramollissement perceptible de sa texture.

3.3. Mesure de Ph :

Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante, exprimés en pourcentage d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations de la crème formulée, sont illustrés par la Figure 20.



Figure 20: Mesure de pH de la crème

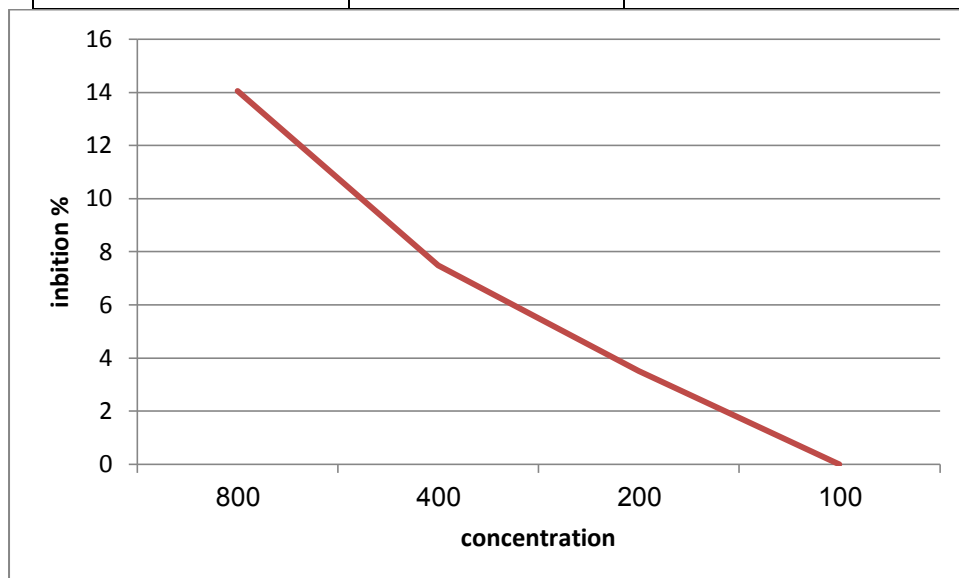
Le pH de la crème a été déterminé à 6,49. Cette valeur, se situant à proximité de la neutralité tout en manifestant une légère acidité, est jugée appropriée pour une application topique. En effet, bien que le pH physiologique de la peau soit communément compris entre 5 et 6, une valeur avoisinant 6,5 est généralement admise au regard des standards cosmétiques, ce qui contribue à garantir une tolérance dermatologique satisfaisante et à minimiser les risques d'irritation.

3.4. Teste antioxydant (dpph)

Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante, exprimés en pourcentage d'inhibition du radical DPPH en fonction des différentes concentrations de la crème formulée, sont illustrés par la Figure 20 ci-dessous.

Tableau 9 : Evaluation l'activité antioxydante dans la crème

Concentration	absorbance	inbition ic 50%
100	0.442	0
200	0.412	3.51
400	0.395	7.49
800	0.367	14.05

**Figure 21:** Pourcentage d'inhibition de la crème

Le graphique présenté ci-dessus (Figure 21) démontre le taux d'inhibition du radical DPPH en relation avec les diverses concentrations de la crème préparée (100, 200, 400 et 800 mug/mL). L'analyse de ce graphique montre une allure linéaire descendante de la gauche vers la droite. Cependant, l'échelle des concentrations s'élevant de droite à gauche, cela met en évidence une relation dose-dépendante directe entre la concentration de la formulation et son pouvoir anti-radicalaire. En effet, la capacité de piégeage du radical commence à un niveau nul pour la concentration la plus faible (100 mug/mL), puis augmente de façon progressive et régulière à mesure que la concentration de la crème s'élève. L'effet inhibiteur maximal est atteint au sommet de la courbe (14%) pour la concentration la plus forte testée (800 mug/mL). Graphiquement, il est évident que la courbe ne croise pas la ligne des cinquante pourcent d'inhibition, ce qui confirme visuellement que la valeur de l'IC50 est supérieure à la concentration maximale de la gamme expérimentale étudiée.

L'allure dose-dépendante de la courbe est parfaitement en accord avec les cinétiques classiques de piégeage des radicaux libres par les antioxydants naturels. Lorsque la concentration de la crème dans le milieu réactionnel augmente, la quantité de molécules bioactives (phénols et flavonoïdes) disponibles pour interagir avec le DPPH s'accroît, ce qui renforce la décoloration du radical (Kukić et al., 2006).

D'un point de vue physiologique, bien que la courbe montre un effet modéré *in vitro*, cette cinétique d'action progressive est idéale pour une application topique sur la plaie des rats diabétiques. Une libération massive et soudaine d'antioxydants pourrait rompre violemment l'équilibre redox local. En revanche, une activité modérée et continue, favorisée par l'excipient de la crème, permet de réguler le stress oxydatif sans bloquer totalement les fonctions physiologiques bénéfiques des radicaux libres à faible dose, nécessaires au déclenchement initial de la cascade de cicatrisation (Maritim et al., 2003 ; Wild et al., 2010).

Par ailleurs, l'incapacité de la formulation à atteindre le seuil de l'IC50 (IC50 > 800µg/mL) est attribuée à la dilution des principes actifs de l'extrait d'*Urtica dioica* L. dans la matrice galénique de la crème (huiles, miel, émulsionnants). Cela confirme que la formulation nécessite des plages de concentrations plus élevées *in vitro* pour exprimer pleinement son potentiel anti-radicalaire, tout en restant parfaitement efficace et protectrice *in vivo* sur le tissu cutané (Navarro et al., 1993).

3.5. Teste antibactérienne :

Les résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne de la crème expérimentale (Tableau et Figure ci- dessous) révèlent un pouvoir inhibiteur sélectif vis-à-vis des deux souches bactériennes testées.

Tableau 10 : Résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne de la crème expérimentale contre *Escherichia coli* ATCC 25922 et *Staphylococcus aureus* ATCC 25932.

Souche bactérienne	Zones d'inhibition (mm)	Contrôle négatif
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	9	NI
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25932	14	NI

NI = aucune inhibition observée.

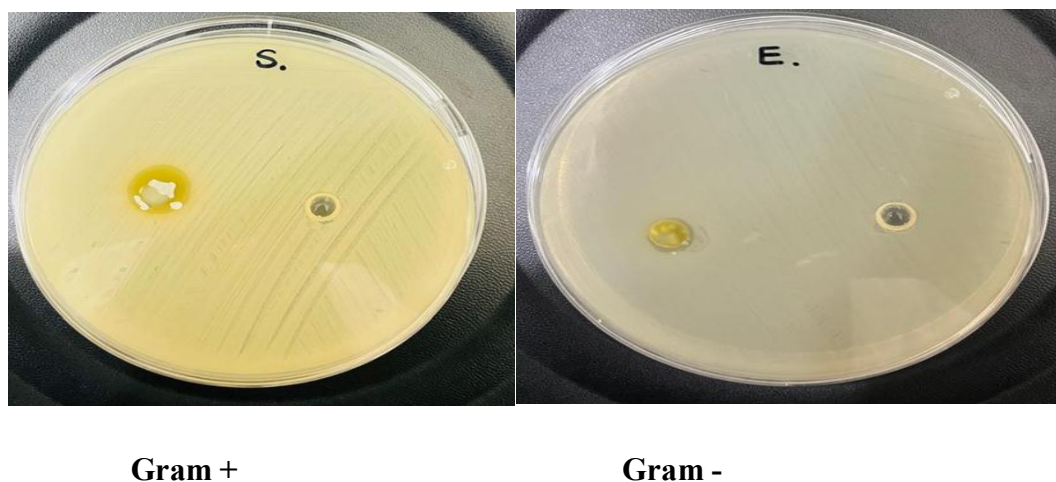


Figure 22: L'observation des résultats de l'activité antibactérienne

Dans les deux souches, l'application de la crème induit autour des puits une zone d'inhibition nette, témoin de la diffusion des principes actifs de la crème dans le milieu de culture. Il y a beaucoup plus de sensibilité chez la souche à Gram positif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25932) que chez la souche à Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922). À l'inverse, le contrôle négatif n'affiche aucune zone d'inhibition (NI) pour les deux bactéries, confirmant que l'effet inhibiteur dépend strictement des composants actifs de la préparation.

L'activité antibactérienne mise en évidence par la crème expérimentale constitue un avantage thérapeutique majeur, notamment pour la cicatrisation des plaies chez les sujets diabétiques. Ces lésions cutanées sont constamment exposées à des surinfections bactériennes qui retardent la phase inflammatoire et bloquent le processus de réparation tissulaire (**Wild et al., 2010**).

La plus grande sensibilité de **Staphylococcus aureus** comparée à **Escherichia coli** trouve son origine dans les différences structurales inhérentes à leur paroi cellulaire :

La souche Gram positive (*S. aureus*) est entourée d'une paroi épaisse constituée principalement de peptidoglycane, parente aux molécules hydrophobes et aux métabolites secondaires présents dans la crème (**Nikaido, 2003**).

La souche Gram négative (*E. coli*) possède naturellement une plus grande résistance puisqu'elle est entourée d'une membrane externe lipopolysaccharidique complexe. Cette double membrane agit comme une barrière hydrophobe de perméabilité sélective, limitant ainsi la diffusion et l'action des composés antibactériens à travers le périplasme (**Vaara, 1992**).

Du point de vue phytochimique, cette activité antibactérienne est directement liée à la présence des métabolites secondaires identifiés lors du screening (Polyphénols, Flavonoïdes, Tanins et Alcaloïdes). Les composés phénoliques et les flavonoïdes perturbent l'intégrité de la membrane plasmique bactérienne, ce qui entraîne la fuite des constituants intracellulaires et inhibe la synthèse des acides nucléiques (Cushnie & Lamb, 2005). En outre, les tanins accentuent cette action en complexant les protéines membranaires et les enzymes bactériennes, ce qui prive les microorganismes de leurs nutriments essentiels (Agyare et al., 2014).

Staphylococcus aureus étant le principal agent pathogène opportuniste responsable des infections des plaies cutanées et des ulcères du pied diabétique, l'action de votre crème sur cette souche assure une protection locale optimale contre la septicémie cutanée et crée les meilleures conditions pour une épithélialisation rapide (Dryden, 2010).

3.6. Teste d'allergie :

La figure 22 montre le dos du rat Wistar sans aucune réaction cutanée, où l'indice d'irritation est égal à zéro après 24 h et 72 h de l'application de la crème sur le dos du rat.

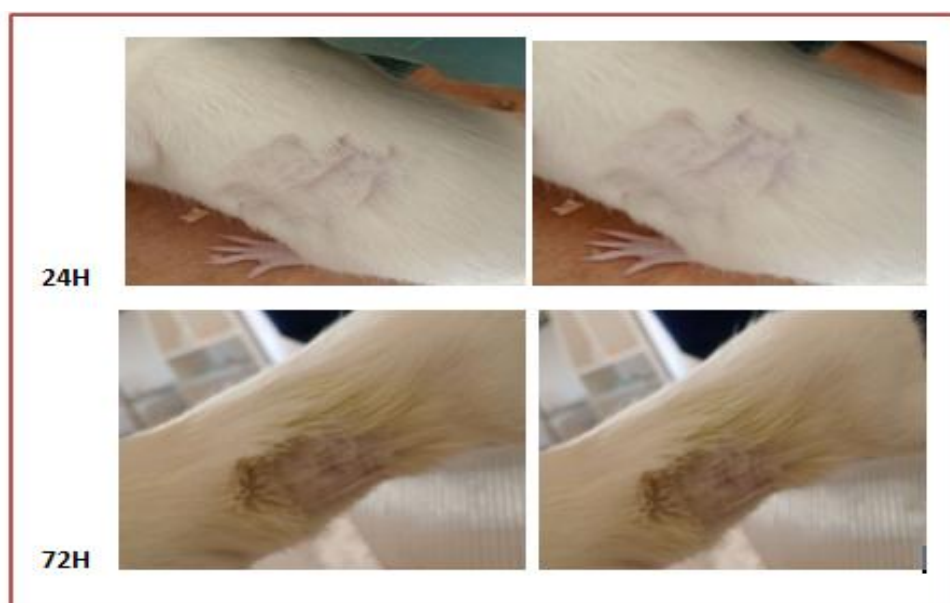


Figure 23: Résultats du test d'allergie cutanée de la préparation topique chez les rats Wistar à 24h et 72 h.

Les résultats des tests de tolérance cutanée ont mis en évidence une bonne acceptation du produit chez les rats étudiés.

La sélection de ce modèle animal est justifiée par sa proximité évolutive et immunitaire avec l'espèce humaine, outre la simplicité de sa manipulation expérimentale (**Bryda, 2013**).

Le protocole d'évaluation de la tolérance cutanée consistait à rechercher toute manifestation potentielle d'irritation cutanée induite par le baume. Aucune réaction irritante n'ayant été observée, le baume est donc considéré comme un produit non-irritant pour la peau.

Ces conclusions s'expliquent par l'innocuité avérée des composants. Des études antérieures ont en effet démontré que les extraits aqueux et alcooliques de *Citrullus colocynthis* et d'*Urtica dioica*, aux concentrations employées, ne provoquent pas de toxicité cutanée aiguë (**Hadizadeh I et al., 2009; Marzouk et al., 2011**). De surcroît, l'excipient intégré a manifesté une action synergique avec les principes actifs végétaux, contribuant au maintien de l'hydratation cutanée sans entraîner d'obstruction des pores ou de phénomène de sensibilisation. Les rats traités n'ont présenté aucun signe d'allergie ou de récurrence, confirmant ainsi une tolérance cutanée complète.

II. Etude in vivo :

1. Induction du diabète expérimental chez les rats :

Le tableau 11 présente les valeurs de la glycémie et du poids des rats après l'induction par l'alloxane. Les résultats montrent une augmentation remarquable des taux de glucose chez un nombre déterminé de rats.

Tableau 11 : Évaluation des paramètres physiologiques (glycémie et poids) chez les rats Wistar après l'induction du diabète par l'alloxane

Groupe	Poids	Glycémie
1	157.6±5.381	196.4±29.987
2	159.6±8.352	246±63.725
3	164.6±7.991	341.6±94.724
4	136±2.915	271.2±82.638

L'analyse des données présentées dans le tableau, consécutives à l'injection d'alloxane, met en évidence la capacité de ce composé à induire un état de diabète chez les rats Wistar. Le groupe 1 (témoin) a enregistré une valeur physiologique normale et stable de 196.4 ± 29.98 mg/dl. En revanche, l'injection d'alloxane a entraîné une élévation notable des taux de glucose sanguin chez les autres groupes, culminant à 341.6 mg/dl dans le groupe 3, et atteignant 271.2 mg/dl dans le groupe 4.

Des variations hétérogènes du poids corporel ont été observées, où les groupes 1, 2 et 3 ont enregistré des moyennes de poids stables et homogènes (comprises entre 157.6 g et 164.6 g), de même qu'une diminution du poids a été observée dans le groupe 4, enregistrant la moyenne la plus basse à 136 ± 2.91 .

L'élévation de la glycémie (Hyperglycémie) observée dans les groupes 2, 3 et 4 est due à la capacité destructrice de l'alloxane ; car ce composé cible les cellules bêta du pancréas et les détruit à grande échelle. Cette destruction structurelle du pancréas entraîne un déficit total de la sécrétion de l'hormone insuline, ce qui empêche les cellules et les tissus périphériques d'absorber le glucose, provoquant ainsi son accumulation dans le sang et entraînant un état de diabète aigu.

En parallèle, la perte de poids remarquable (particulièrement dans le groupe 4) est due à ce trouble métabolique global ; en raison de l'absence d'insuline et de la privation des cellules de l'organisme du glucose sanguin comme source principale d'énergie, l'organe vital est contraint d'activer les voies du catabolisme spontané. Le corps recourt ici à la dégradation excessive des graisses stockées et au catabolisme des protéines musculaires pour les utiliser comme alternatives énergétiques, ce qui se traduit physiologiquement par une émancipation et une perte de la masse corporelle de l'animal.

Cet état d'hyperglycémie et le stress oxydatif qui l'accompagne, ainsi que le retard de la cicatrisation des plaies chez les rats atteints qui en découle, constituent le terrain fertile sur lequel sera testée l'efficacité thérapeutique de la pommade préparée

2. Évaluation de l'aspect macroscopique :

L'évaluation de l'efficacité de la cicatrisation a reposé sur un suivi quotidien des quatre lots, mené sur une période s'étendant de J1 à J12, afin de documenter l'évolution des plaies.

- Phase inflammatoire (J1-J4) :

Au Jour 1, toutes les plaies affichaient des caractéristiques similaires et des signes inflammatoires identiques. Au Jour 4, les plaies traitées avec la crème expérimentale (Lot 4)

ont montré une progression de la guérison plus favorable comparativement au Lot 3 (traité par la Fucidine), suivi par le Lot 1 (non diabétique et non traité). Une dessiccation hétérogène des plaies et un début de formation des croûtes ont été observés. Par contraste, le Lot 2 (diabétique et non traité) a manifesté un retard dans l'initiation de la croûtifcation.

- Phase de contraction (J4-J8) :

Au cours de cette phase, une réduction de la surface des plaies a été observée, coïncidant avec l'achèvement de la formation des croûtes et l'établissement graduel du tissu de granulation. Ce tissu, majoritairement constitué de fibroblastes et de myofibroblastes produisant du collagène, marque le début du processus de réparation tissulaire. Dans le Lot 2, les plaies des rats affichaient une contraction moins marquée comparativement aux autres lots. Cette observation est vraisemblablement imputable à la lenteur de la formation des croûtes, elle-même liée à la condition diabétique et à l'absence de traitement, par opposition au Lot 1 qui, bien que non traité, n'était pas diabétique.

- La phase d'épithélialisation (J8-J10) :

Au cours de cette étape, une variabilité dans les degrés de contraction des plaies a été notée. La contraction des plaies s'est poursuivie, caractérisée par l'initiation de la formation du tissu épithélial. Ce processus a été observé en premier lieu chez les rats du Lot 4, suivi par les autres lots.

- Phase de maturation (J10-J12) :

Au cours de cette phase, la cicatrisation des plaies chez les rats diabétiques ayant reçu la crème expérimentale a progressé plus rapidement, aboutissant à une fermeture complète de la plaie, en comparaison avec les autres groupes. La crème a ainsi révélé une capacité de guérison supérieure par rapport au lot diabétique traité par la Fucidine et au premier lot. Par ailleurs, un retard de maturation a été constaté chez le lot diabétique non traité. L'ensemble de ces données suggère une efficacité précoce de la crème thérapeutique dans le processus de cicatrisation des plaies.

Jour s	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
J 1				
J 2				
J 3				
J 4				
J 5				
J 6				

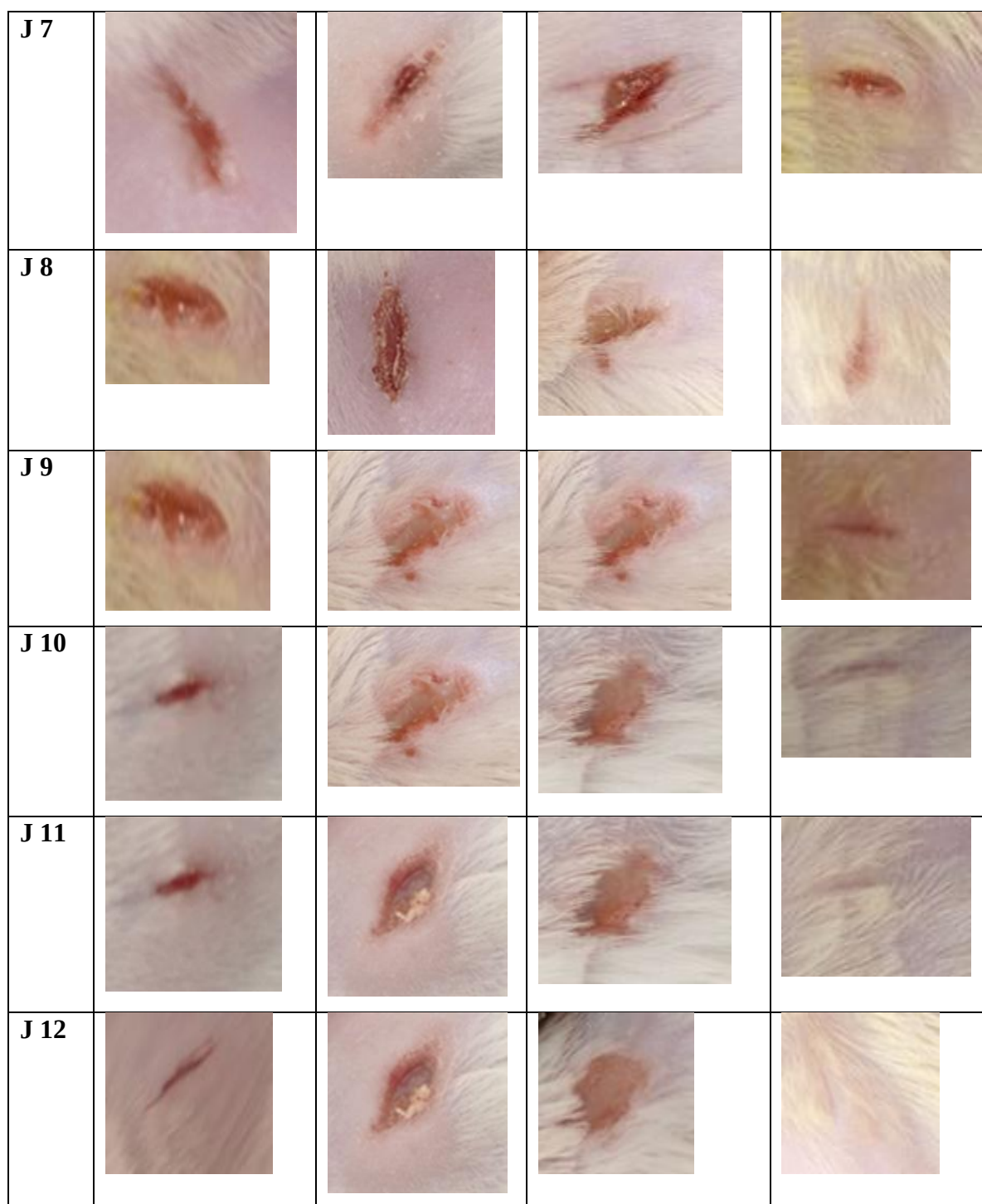


Figure 24: Chronologie de la cicatrisation des plaies chez les rats (Photo originale)

Chez les animaux étudiés, le processus de cicatrisation des plaies se manifeste par une réduction progressive de la longueur de la lésion. Il a été établi qu'une contraction plus rapide de la plaie est associée à un délai de guérison plus court.

La prise en charge des plaies a pour objectif d'accélérer la guérison tout en minimisant les dommages tissulaires et en réduisant les facteurs de risque qui entravent la cicatrisation et le taux d'infection. Une diminution de la surface non cicatrisée au cours du traitement est

signalée par la contraction de la plaie ; il est donc attendu qu'une thérapie efficace favorise une guérison plus rapide.

Un traitement adéquat ne se limite pas à accélérer la guérison ; il contribue également à l'instauration d'un processus de régénération tissulaire satisfaisant.

L'évaluation de la cicatrisation des plaies s'appuie sur des critères d'ordre visuel. Au sein de cette étude, les photographies des plaies (Figure 23) mettent en évidence l'évolution de l'état cutané ainsi que l'accroissement du pourcentage de cicatrisation chez les différents rats expérimentaux.

Dans les Lots 1, 2, 3 et 4, la formation de croûtes à la surface des plaies a été documentée entre le 3ème et le 5ème jour, ce qui correspondait au Score 4. Des variations ont été observées par lot par la suite : Pour le Lot 3, la contraction de la plaie a débuté au 8ème jour (Score 3), tandis que l'amorce de la formation tissulaire est apparue au 11ème jour (Score 2). Le Lot 1 a également présenté une contraction de la plaie dès le 8ème jour (Score 3), avec un degré de cicatrisation atteignant le Score 1 au 12ème jour. Dans le Lot 2, la contraction a commencé plus tardivement, au 10ème jour, également classée Score 3. Le Lot 4 a montré la contraction la plus précoce, se manifestant dès le 6ème jour (Score 3), et la cicatrisation de la plaie y était presque achevée au 9ème jour (Score 1). Finalement, dans ce même Lot 4, une cicatrisation complète de la plaie et une réparation des tissus ont été confirmées entre le 11ème et le 12ème jour.

Les résultats ont mis en évidence que la contraction de la plaie la plus rapide a été observée au sein du cinquième groupe (Lot 4). Ceci suggère l'efficacité de la crème formulée dans l'accélération des processus de guérison et de cicatrisation.

3. Étude des paramètres hématologiques :

L'évaluation des paramètres hématologiques est un pilier fondamental pour juger de l'état systémique, de la réponse immunitaire et de la sécurité d'un produit thérapeutique en contexte de diabète associé à une plaie cutanée. L'induction de la blessure et l'application des différents traitements ont marqué des fluctuations notables sur le profil hématologique des rats des différents lots expérimentaux. la figure 24 représente les paramètres hématologiques sanguins.

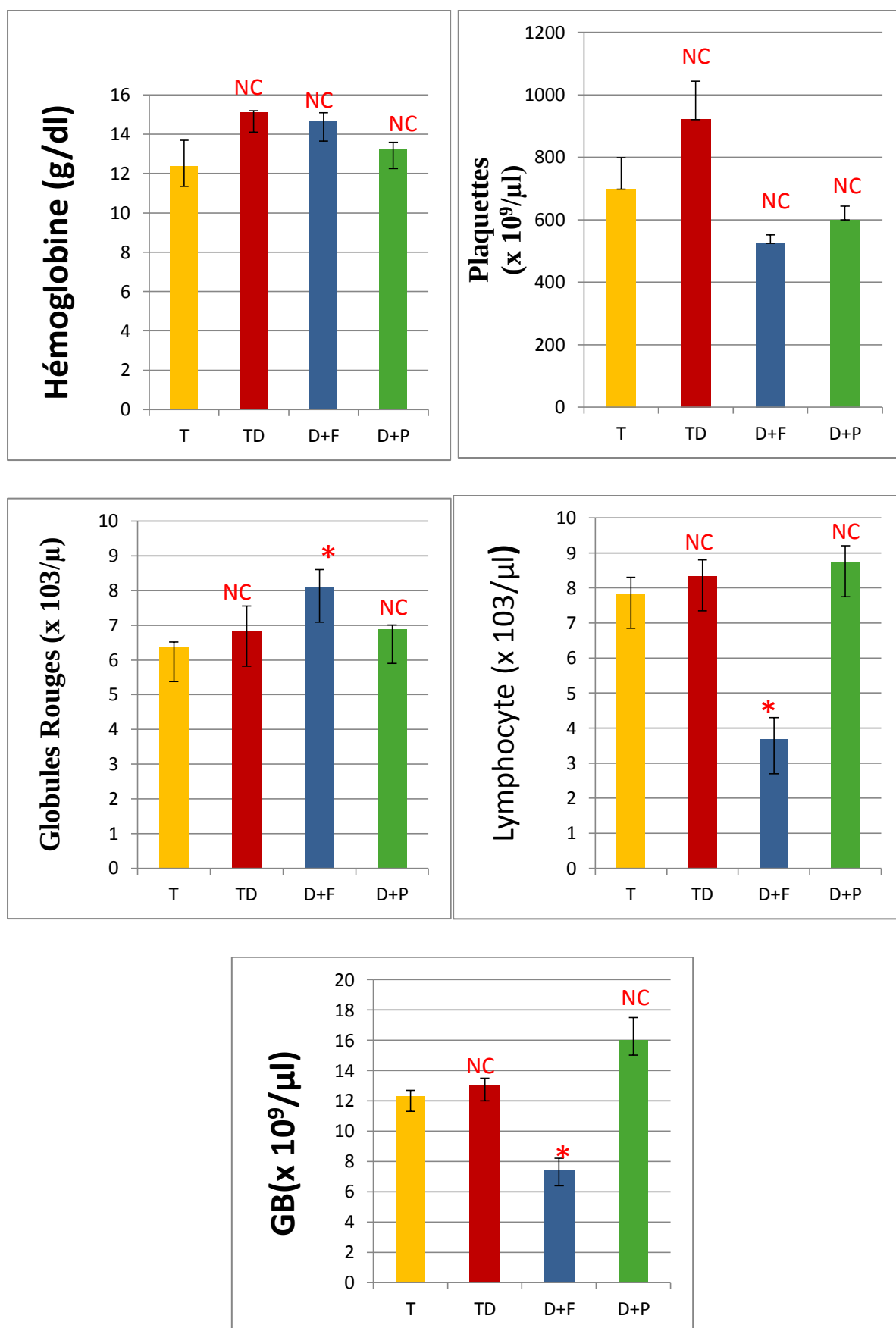


Figure 25: Paramètres hématologiques chez le groupe témoin et les groupes traités

Moy $\pm$ S.E.M de 02 rattes de chaque groupe.

NC $p \geq 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ comparaison avec le groupe témoin.

L'hémoglobine est légèrement augmentée dans le groupe pathologique (TD) ainsi que dans les groupes traités (D+F et D+P) par rapport au groupe témoin (T). Cette variation n'est toutefois pas statistiquement significative (NC). et les Globules Rouges ont noté Une augmentation hautement significative ($P < 0.05$) du nombre de globules rouges a été observée spécifiquement dans le groupe traité avec la formulation D+F en comparaison avec le groupe témoin (T). À l'inverse, les valeurs du groupe D+P sont restées stables et proches de celles du lot témoin. Le groupe TD présente une thrombocytose (augmentation des plaquettes) par rapport au témoin (T), mais celle-ci n'est pas significative (NC).

Le traitement D+F a permis une réduction très marquée du nombre de plaquettes, se rapprochant ainsi de la valeur du groupe témoin (T), suivi par l'effet de la formulation D+P.

Les Globules Blancs (GB) ont constaté Le traitement D+F a provoqué une diminution très marquée et hautement significative ($P < 0,05$) du nombre total de leucocytes par rapport aux autres groupes. Le groupe D+P présente au contraire une augmentation des GB, jugée non significative (NC). et les lymphocytes Le traitement D+F a fait baisser de façon significative (*) le taux de lymphocytes, en parfaite corrélation conjointe avec les GB. Les lots TD et D+P ont conservé des taux lymphocytaires stables, non significatifs d'un point de vue statistique (NC) par rapport au témoin (T).

L'augmentation des érythrocytes et de l'hémoglobine chez les rats diabétiques non traités (TD) est le marqueur classique d'hémoconcentration par déshydratation systémique. En effet, la polyurie osmotique induite par la glycosurie sévère réduit le volume plasmatique et augmente ainsi artificiellement la densité cellulaire sanguine (**Maritim et al, 2003**). La normalisation progressive notée dans le lot D+P suggère que votre produit expérimental exerce un effet régulateur sur le métabolisme hydrique ou réduit la sévérité du profil diabétique, en corrigeant ainsi la volémie. Par ailleurs, le fait que ces taux restent strictement dans des limites physiologiques témoigne de l'innocuité hématologique globale du produit, écartant tout risque d'anémie aplasique ou d'effet hémolytique secondaire (**Akbarzadeh et al, 2007**).

Le diabète, en présence d'une plaie ouverte, maintient l'organisme dans un état inflammatoire chronique dépendant des leucocytes (**Geerlings et al, 1999**). La mobilisation

immunitaire face au retard de cicatrisation est traduite par l'élévation modérée des GB et des lymphocytes dans le lot TD. La forte baisse des cellules immunitaires observée sous traitement de référence (D+F) pourrait témoigner soit d'un effet immunosuppresseur, soit d'une toxicité médicamenteuse transitoire au niveau de la moelle osseuse, altérant ainsi son fonctionnement physiologique.

À l'inverse, le profil du lot D+P est très intéressant : l'augmentation des globules blancs et des lymphocytes (sans toxicité cellulaire) traduit une stimulation active du système immunitaire. Dans le cadre de la cicatrisation cutanée, cette prolifération de lymphocytes et de leucocytes est essentielle pendant la phase proliférative pour nettoyer la plaie, libérer les cytokines importantes (telles que le TGF- β) et protéger localement contre les infections opportunistes, fréquentes chez les personnes diabétiques (**Wild et al., 2010**).

L'hyperactivité plaquettaire et la thrombocytose constituent des complications hématologiques majeures bien documentées chez les sujets diabétiques (Lot TD). L'hyperglycémie active la mégacaryopoïèse au niveau de la moelle osseuse et favorise l'apparition de microthromboses vasculaires, perturbant la microcirculation périphérique et bloquant l'apport en oxygène de la plaie (**Kurnik et al., 2007**). La diminution spectaculaire du taux de plaquettes dans le lot D+P ($600 \times 10^9/\mu\text{L}$), qui rejoint le profil du lot témoin, montre que votre produit expérimental a des propriétés régulatrices sur l'homéostasie plaquettaire. En réduisant cette thrombocytose anormale, le produit peut améliorer la fluidité du sang et la perfusion des tissus locaux, deux facteurs essentiels pour accélérer la guérison cutanée (**Noguera et al., 2011**).

L'hémogramme tout entier confirme la supériorité physiologique de la formulation ou de l'extrait testé (D+P). Tout en garantissant une innocuité hématologique absolue, le produit testé maintient une immunité active nécessaire à la cicatrisation, corrige l'hémoconcentration liée au diabète et jugule la thrombocytose pathologique, contrairement au produit de référence (D+F) qui montre des signes d'immunosuppression (leucopénie).

4. Étude paramètres biochimiques sérique :

L'évaluation des biomarqueurs plasmatiques métaboliques, hépatiques et rénaux chez les différents lots expérimentaux a révélé des variations significatives induites par l'application des différents traitements. Les résultats ont été regroupés dans la figure 25.

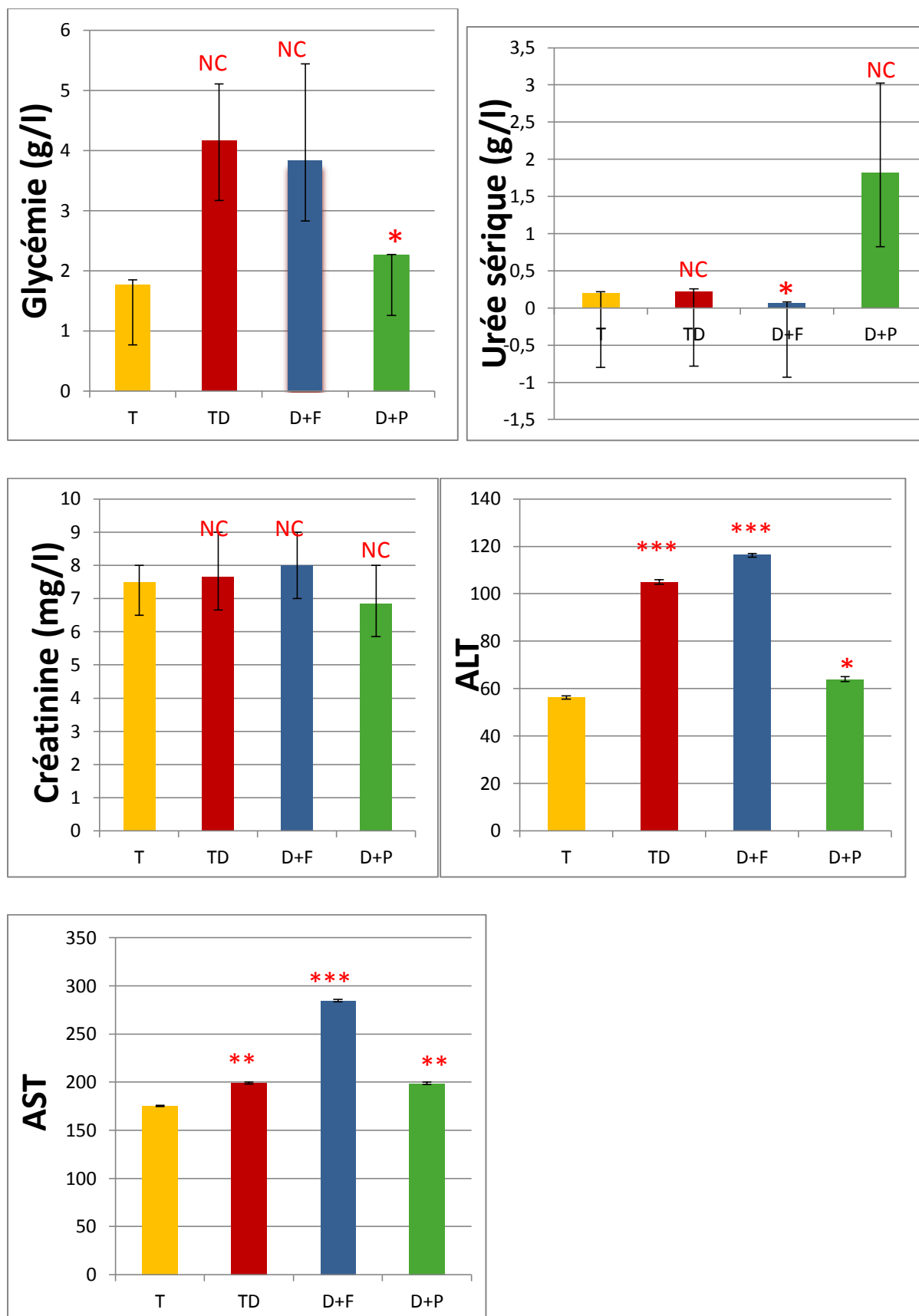


Figure 26: Concentration sérique du glucose, urée, créatinine, ALT, AST chez le groupe témoin et les groupes traités.

Moy $\pm$ S.E.M de 02 rattes de chaque groupe.

NC $p \geq 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ comparaison avec le groupe témoin.

L'induction du diabète expérimental provoque une augmentation de la glycémie chez les rats non traités (TD) par rapport aux témoins sains (T), bien que cette augmentation ne soit pas statistiquement significative. Le traitement de référence (D+F) maintient cette hyperglycémie à un niveau élevé. À l'inverse, l'administration du lot expérimental (Lot D+P) induit une diminution significative ($P < 0,05$) du taux de glucose sanguin, tendant à ramener la glycémie vers des valeurs proches de celles du lot témoin sain.

L'évaluation des enzymes hépatiques révèle une augmentation hautement significative ($P < 0,001$ ou $P < 0,01$) des taux sériques d'ALT et d'AST chez les rats diabétiques non traités (TD) par rapport au groupe témoin (T). L'application du traitement de référence (D+F) aggrave cette situation en provoquant une augmentation encore plus marquée et hautement significative de ces deux transaminases. À l'inverse, le lot traité par le produit expérimental (Lot D+P) provoque une réduction marquée et statistiquement significative des taux d'ALT ($P < 0,05$) et d'AST ($P < 0,01$), stabilisant ces enzymes à des valeurs très semblables à celles du lot témoin sain.

En ce qui concerne la fonction rénale, le taux de créatinine sérique reste stable et ne présente aucune variation statistiquement significative entre tous les groupes expérimentaux (T, TD, D+F, D+P). Pour l'urée sérique, le lot diabétique (TD) présente une valeur comparable au lot témoin. Le traitement de référence (D+F) entraîne une baisse statistiquement significative de l'urée, alors que le lot traité avec le produit testé (Lot D+P) présente une hausse du taux d'urée, bien que cette variation reste non significative ($P > 0,05$) du fait de la forte variabilité individuelle.

Le lot TD présente une hyperglycémie qui atteste de l'efficacité du modèle d'induction du diabète (généralement induit par la streptozotocine ou l'alloxane), qui détruit partiellement les cellules bêta des îlots de Langerhans (**Akbarzadeh et al.2007**). La baisse importante de la glycémie provoquée par le lot D+P montre que votre produit expérimental a des propriétés antidiabétiques / hypoglycémiantes très importantes. Cet effet pourrait être expliqué par une stimulation de la sécrétion d'insuline résiduelle, une amélioration de la sensibilité périphérique au glucose ou une inhibition de la néoglucogenèse hépatique (**Maritim et al.2003**). Ce contrôle glycémique est essentiel, car la normalisation du glucose sanguin

constitue le facteur limitant pour accélérer la phase de prolifération cellulaire lors de la cicatrisation cutanée chez le sujet diabétique.

Dans le diabète, l'hyperglycémie et le stress oxydatif chronique altèrent les membranes des hépatocytes et provoquent la fuite dans la circulation des enzymes intracellulaires, d'où l'élévation d'ALT et d'AST dans le lot TD (**Larcan et al. 1979**). Une hausse excessive du lot D+F témoigne d'une hépatotoxicité secondaire ou d'une surcharge métabolique liée au traitement de référence. Le résultat le plus frappant se trouve dans le profil du lot D+P : la baisse importante des transaminases montre la puissante action hépatoprotectrice de votre produit expérimental. En défendant l'intégrité de la membrane cellulaire hépatique contre la peroxydation lipidique (en parfaite corrélation avec la baisse du MDA observée précédemment), le produit prévient la cytolysé hépatique et confirme son innocuité viscérale totale (**Navarro et al. 1993**).

La stabilité des taux de créatinine observée dans l'ensemble des lots indique que, tant le diabète à son stade actuel que les traitements mis en œuvre, n'ont pas altéré la filtration glomérulaire de base. Cette observation confirme par ailleurs l'absence de néphrotoxicité aiguë (**Noguera et al, 2011**). En ce qui concerne les variations de l'urée, celles-ci, relevées dans le groupe D+P, bien qu'elles n'atteignent pas le seuil de significativité statistique, pourraient néanmoins s'expliquer par des modifications transitoires du catabolisme protéique ou, potentiellement, par une adaptation des mécanismes d'excrétion urinaire. Il convient de souligner que cette observation ne saurait être interprétée comme une manifestation d'insuffisance rénale, la créatinine, indicateur reconnu comme le plus spécifique de la fonction rénale, demeurant rigoureusement normale (**Almdal et al, 1988**).

L'analyse des profils biochimiques a permis de confirmer l'efficacité thérapeutique du composé expérimental (D+P) dans le cadre d'une globale. Outre son action hypoglycémisante, jugée cruciale pour la gestion du diabète, ce composé manifeste un effet hépatoprotecteur notable, caractérisé par une normalisation des taux de transaminases. Cette observation est en divergence avec les signes de toxicité hépatique relevés avec le traitement standard (D+F). De surcroît, sa capacité à maintenir l'intégrité de la fonction rénale a été constatée, suggérant ainsi un profil de sécurité rénale favorable. L'ensemble de ces propriétés positionne ce composé comme un candidat thérapeutique doté d'un profil de sécurité et d'efficacité prometteur.

5. Etude paramètres de stress oxydatif :

1. Etude Malondialdéhyde tissulaires (MDA) :

Les variations du taux de malondialdéhyde (MDA) au niveau du tissu cutané des différents lots expérimentaux, ainsi que leur analyse statistique, sont représentées dans le graphique de la figure :

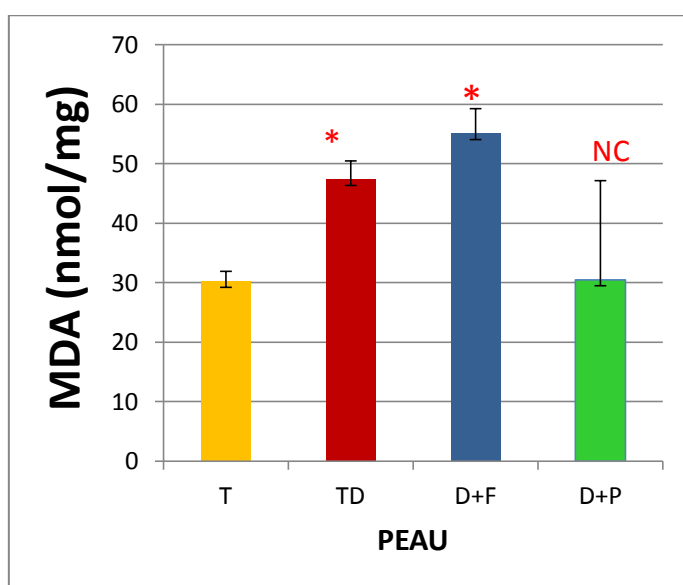


Figure 27 : Concentrations tissulaires de malondialdéhyde (MDA) chez le groupe témoin et les groupes traités. Comparaison avec groupe témoin (T)

Moy $\pm$ S.E.M de 02 rattes de chaque groupe.

NC $p \geq 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ comparaison avec le groupe témoin.

L'analyse de ces résultats révèle que l'induction du diabète expérimental chez les rats non traités (TD) provoque une augmentation statistiquement significative ($P < 0,05$; noté par *) du niveau de MDA cutané comparativement au groupe témoin sain (T). Le traitement pharmacologique de référence (D+F) accentue encore plus cette peroxydation lipidique, avec une augmentation également significative ($P < 0,05$; noté *) et actuelle du stress oxydatif le plus élevé parmi tous les lots.

À l'inverse, l'application topique de la crème expérimentale (Lot D+P) entraîne une diminution importante du taux de MDA cutané. L'analyse statistique montre que cette baisse ramène le biomarqueur à un niveau non significativement différent (N) du profil des animaux témoins sains (T), témoignant ainsi d'une restauration complète du profil oxydatif cutané basal.

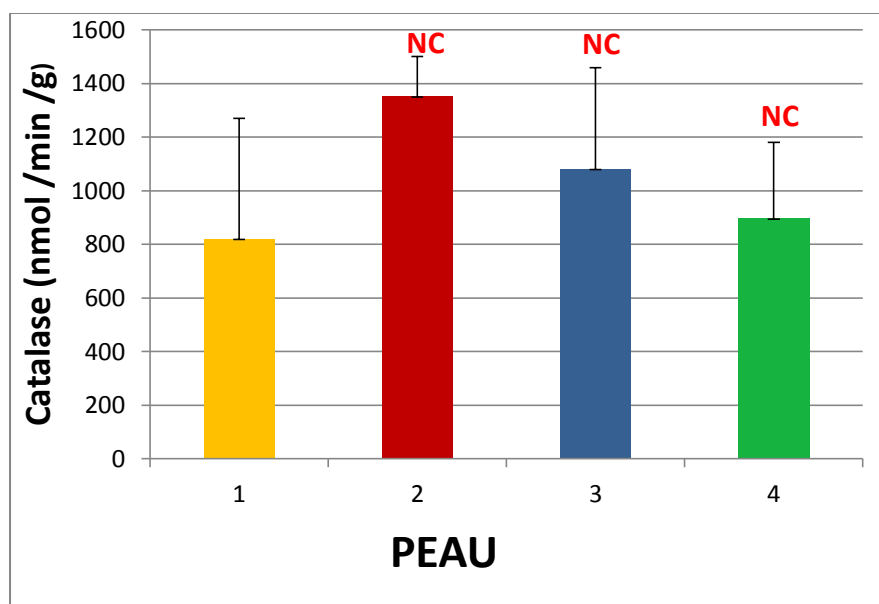
Le malondialdéhyde (MDA) constitue un produit final stable résultant de la dégradation, par les radicaux libres, des acides gras polyinsaturés présents dans les membranes cellulaires. Sa quantité dans le tissu cutané (Figure 26) est le reflet direct de l'intensité des dégâts oxydatifs locaux (**Maritim et al., 2003**). L'augmentation du taux de MDA dans le lot diabétique non traité (TD) est statistiquement significative ($P < 0,05$) et confirme que l'hyperglycémie chronique sature les défenses antioxydantes endogènes. Cette situation déclenche la formation de quantités importantes de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), qui agissent sur les lipides de la membrane cellulaire, bloquant ainsi la fermeture de la plaie en maintenant le tissu dans une phase inflammatoire destructrice (**Wild et al., 2010**).

De même manière, l'augmentation marquée dans le groupe D+F souligne la lenteur du traitement de référence à réguler les dommages locaux causés par les radicaux libres dans les tissus cutanés., soulignant une persistance délétère du stress oxydatif. Le résultat important de cette étude est le profil du lot D+P. Le fait que le niveau de MDA redescende à un niveau statistiquement non significatif (NC) par rapport au lot témoin sain (T) est une preuve rigoureuse de l'effet antioxydant protecteur absolu in vivo de votre crème expérimentale. Cette efficacité concorde parfaitement avec les résultats du screening phytochimique qui a mis en évidence la richesse de l'extrait d'*Urtica dioica* L. en Polyphénols et en Flavonoïdes (**Kukić et al., 2006**).

Ces composés bioactifs, lorsqu'ils sont libérés par la formulation topique, jouent au niveau local un rôle de piège à radicaux libres (comme le démontre le test DPPH in vitro). Ils se lient à ces DRO et leur cèdent des électrons, avant qu'ils n'attaquent les lipides des membranes cellulaires (**Navarro et al., 1993**). En bloquant la cascade de peroxydation lipidique cutanée, votre crème préserve l'intégrité structurelle des kératinocytes et des fibroblastes contre la cytolysse et l'apoptose oxydative. C'est ce contrôle strict du stress oxydatif local qui est le facteur clef pour rétablir la plasticité cellulaire, stimuler la synthèse du collagène et donc accélérer de façon significative la cascade de cicatrisation tissulaire chez le rat diabétique (**Agyare et al., 2014**).

2. Etuda de l'activité enzymatique de la catalase :

Les variations de l'activité de la catalase (CAT) au niveau du tissu cutané des différents lots expérimentaux sont illustrées dans le graphique de la figure 27



NC $p \geq 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ comparaison avec le groupe témoin.

Figure 28 : Activités tissulaires de catalase, CAT chez le groupe témoin et les groupes traités.

L'analyse de ces résultats montre que l'induction du diabète expérimental chez les rats non traités (Lot 2) provoque une augmentation de l'activité enzymatique de la catalase par rapport au lot témoin sain (Lot 1), bien que cette variation ne soit pas statistiquement significative (NC). Chez les animaux traités avec le produit de référence (Lot 3), on observe que cette activité reste à un niveau intermédiaire.

Par contre, l'application topique de la crème expérimentale (Lot 4) provoque une baisse de l'activité de la catalase, ramenant ce paramètre enzymatique à des valeurs de base très proches et non significativement différentes (NC) de celles observées chez les rats témoins sains (Lot 1).

La catalase (CAT) est une enzyme majeure du système de défense antioxydant endogène. Its principal function is to catalyze the dismutation of hydrogen peroxide (H_2O_2), a very cytotoxic reactive oxygen species (ROS), to water and molecular oxygen, thus protecting cellular components from oxidative stress (Kirkman et al , 2007)

Chez les rats diabétiques non traités (Lot 2), l'augmentation de l'activité de la catalase est la traduction d'une réponse adaptative et compensatrice de l'organisme face à la production massive et chronique de radicaux libres induite par l'hyperglycémie et l'état inflammatoire de la plaie ouverte. Les cellules cutanées synthétisent de façon excessive leurs enzymes

antioxydantes pour tenter d'éliminer le flux toxique de H_2O_2 (Johansen et al., 2005). Cette surproduction enzymatique endogène reste toutefois insuffisante pour inhiber complètement les dégâts tissulaires, comme le prouve le taux élevé de MDA cutané observé en parallèle sur ce même lot.

Le profil que donne le lot traité par votre crème expérimentale (lot n° 4) présente un intérêt scientifique majeur. La baisse du niveau de la catalase et son retour à l'état basal du lot témoin sain (Lot 1) ne signifient pas une inhibition de l'enzyme, mais reflètent plutôt un effet d'économie enzymatique (Enzyme-sparing effect) (Sies, 1997).

En effet, cette normalisation est due à la richesse de la crème en métabolites secondaires antioxydants, notamment les Polyphénols et les Flavonoïdes d'*Urtica dioica* L., confirmée par le criblage phytochimique. En application topique sur la plaie, ces antioxydants exogènes imitent l'action des enzymes de défense en piégeant directement et efficacement les radicaux libres in situ (comme le montre le test DPPH in vitro).

En neutralisant directement les ROS, les molécules bioactives de la crème diminuent de façon drastique la charge oxydative globale qui pèse sur les cellules dermiques. Ainsi, les kératinocytes et les fibroblastes n'ont plus besoin de surexprimer leur activité de synthèse de la catalase endogène. Ce mécanisme d'économie épargne les ressources énergétiques cellulaires et s'accorde parfaitement avec la réduction spectaculaire de la peroxydation lipidique (baisse du MDA cutané), confirmant que votre formule rétablit avec succès l'équilibre redox local indispensable pour relancer une cicatrisation saine et rapide (Schafer et al, 2008)

6. Etude histologique des coupes :

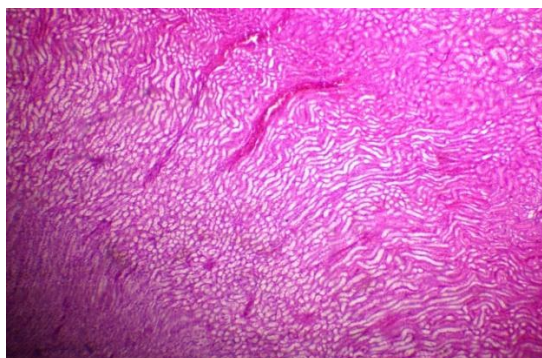


Figure 29: Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Témoin sain

La coupe montre un derme bien structuré avec des faisceaux de collagène denses, réguliers et disposés en strates ondulées parallèles, caractéristiques d'un tissu en phase avancée de cicatrisation normale. L'architecture générale est homogène, sans infiltrat inflammatoire notable ni désorganisation matricielle. Ces observations correspondent à une cicatrisation physiologique efficace, conforme aux descriptions de Singer et Clark (1999, *New England Journal of Medicine*) qui définissent les trois phases successives de la réparation cutanée : inflammation, prolifération et remodelage.

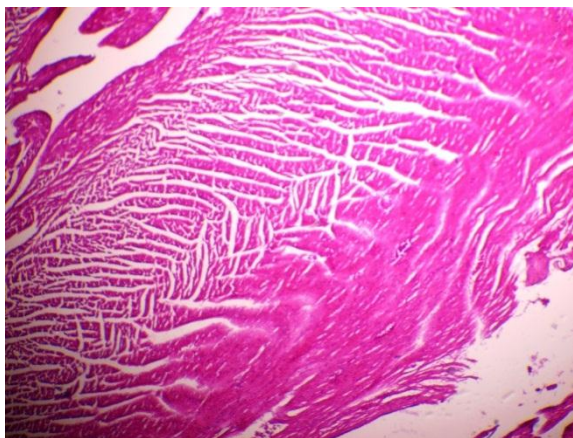


Figure 30 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Témoin diabétique

On observe une désorganisation marquée de l'architecture dermique : les faisceaux de collagène sont épaissis, fragmentés et perdent leur orientation normale. Les espaces interfasciculaires sont largement élargis, évocateurs d'un œdème persistant et d'une dégradation de la matrice extracellulaire. Ces altérations reflètent le retard cicatriciel bien documenté dans le diabète. En effet, l'hyperglycémie chronique induit une accumulation de produits de glycation avancée (AGEs) qui altèrent la structure et la fonction du collagène dermique, comme le décrivent Peppas et al. (2003, *Journal of Diabetes and Its Complications*). Par ailleurs, la dysfonction des macrophages, la réduction des facteurs de croissance (PDGF, TGF- β) et l'ischémie microvasculaire contribuent collectivement à ce tableau d'altération sévère, selon Brem et Tomic-Canic (2007, *Journal of Clinical Investigation*).

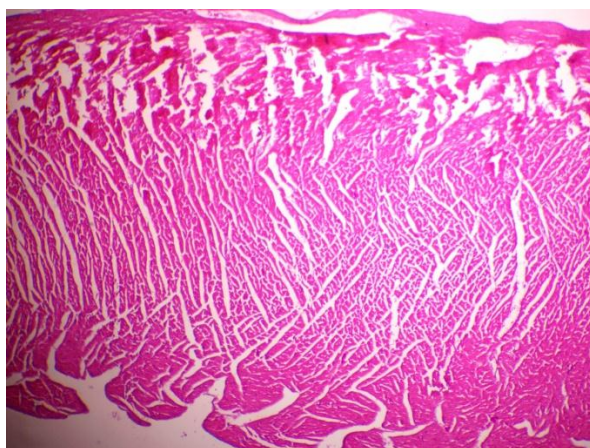


Figure 31 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Diabétique traité avec pommade Fucidine

La coupe révèle une amélioration structurale partielle par rapport à G2 : les faisceaux de collagène présentent une réorganisation progressive avec une orientation plus linéaire, et les espaces lacunaires, bien que persistants, sont notablement réduits. On peut identifier des zones de remodelage actif avec une densification fibreuse, suggérant une stimulation de la phase de prolifération-remodelage. La Fucidine, formulation pharmaceutique topique généralement à base d'agents antiseptiques et/ou régénérants, semble favoriser la fermeture de la plaie sans toutefois normaliser complètement l'architecture dermique dans ce contexte diabétique. Cette amélioration partielle est cohérente avec les limites des traitements conventionnels face au déficit cicatriciel induit par le diabète, tel que souligné par Falanga (2005, *Lancet*).

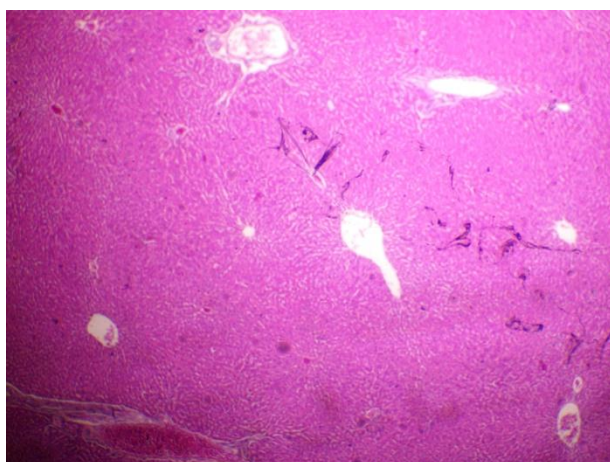


Figure 32 : Observation microscopique d'une coupe histologique de peau de groupe Diabétique traité avec pommade naturelle

Cette coupe présente le profil le plus favorable parmi les groupes traités : la matrice dermique apparaît homogène, les faisceaux collagéniques sont bien réorganisés et les espaces lacunaires sont nettement réduits comparativement à G2 et G3. On note une cellularisation accrue du tissu, compatible avec une activation des fibroblastes et une synthèse matricielle intense. Les dépôts granulaires observés pourraient correspondre à des résidus de principes actifs végétaux ou à des cellules inflammatoires résidentes en phase de résolution. L'ensemble de ces observations témoigne d'une efficacité cicatrisante supérieure à celle de la Ficidine dans ce modèle.

Citrullus colocynthis contient des cucurbitacines, des flavonoïdes et des composés triterpéniques aux propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Marzouk et al. (2010, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*) ont démontré que ses extraits réduisent significativement les marqueurs du stress oxydatif et l'infiltrat inflammatoire dans les tissus lésés. De plus, Nmila et al. (2000, *Phytotherapy Research*) ont mis en évidence ses propriétés hypoglycémiantes, qui constituent un avantage supplémentaire dans le contexte diabétique en améliorant le microenvironnement tissulaire.

Urtica dioica est riche en polyphénols, lectines et acides organiques aux propriétés anti-inflammatoires, hémostatiques et stimulantes de la prolifération cellulaire. Dar et al. (2017, *Journal of Ethnopharmacology*) ont montré que ses extraits favorisent la migration des fibroblastes et accélèrent la synthèse du collagène dans les modèles expérimentaux de cicatrisation. Gulsel Kavalali (2003, *Urtica: Therapeutic and Nutritional Aspects*) souligne également ses effets anti-infectieux qui préviennent la surinfection des plaies, problème particulièrement fréquent dans le diabète.

La combinaison de ces deux plantes crée vraisemblablement un effet synergique : action antioxydante réduisant les dommages liés à l'hyperglycémie, effet anti-inflammatoire modulant la phase inflammatoire prolongée caractéristique des plaies diabétiques, et stimulation directe de la fibroplasie et du dépôt de collagène.

Conclusion

Les plaies cutanées chez les patients diabétiques représentent un défi sanitaire et clinique complexe, en raison de la lenteur de leur cicatrisation et de la difficulté de régénération des tissus endommagés par les perturbations métaboliques et l'accumulation du stress oxydatif aigu.

Bien que de nombreux traitements chimiques soient connus pour le soin des plaies diabétiques, chacun d'eux présente des effets secondaires indésirables. Ainsi, les plantes médicinales et les substances naturelles émergent comme une alternative thérapeutique prometteuse dotée d'un immense potentiel biologique, en raison de leur richesse en molécules bioactives et en métabolites secondaires capables de stimuler les mécanismes d'auto-guérison et d'atténuer les dommages cellulaires.

Dans la première partie de cette étude, nous avons démontré que le rendement d'extraction de l'extrait de feuilles d'**Urtica dioica** s'élève à 3,45 %, tandis que celui de l'extrait de **Citrullus colocynthis** atteint 15,2 %. L'analyse phytochimique a révélé la richesse de cette plante en métabolites secondaires, mettant en évidence une forte teneur en flavonoïdes, en polyphénols, en tanins, en saponines et en alcaloïdes. Cette diversité moléculaire constitue le socle pharmacologique fondamental expliquant la parfaite synergie d'actions biologiques et systémiques observée tout au long des phases *in vitro* et *in vivo*. Bien que l'activité anti-radicalaire face au DPPH se soit révélée modérée *in vitro* en raison de l'effet matrice de la base galénique qui induit une cinétique de libération progressive, l'efficacité antioxydante *in vivo* s'est avérée spectaculaire. La formulation a provoqué une baisse du taux de MDA cutané, protégeant les cellules dermiques contre la peroxydation lipidique, tout en induisant un effet d'épargne enzymatique sur la catalase cutanée. De plus, les résultats obtenus ont démontré la capacité de l'onguent à exercer une puissante activité antibactérienne contre les souches de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), un agent pathogène majeur des surinfections qui bloquent habituellement le processus de réparation tissulaire chez le sujet diabétique.

Dans la deuxième partie, notre étude des plaies a déterminé l'effet thérapeutique de l'onguent préparé à base de pulpe de *Citrullus colocynthis* et de feuilles d'*Urtica dioica*, enrichi d'adjuvants. Cette étude a mis en évidence les résultats obtenus ainsi que l'évolution thérapeutique des rats diabétiques traités avec l'onguent pendant une période minimale de 12 jours, révélant une guérison rapide. Les résultats ont été comparés entre les rats traités avec l'onguent de référence et ceux n'ayant reçu aucun autre traitement. Cela démontre l'impact

significatif et l'efficacité de l'onguent dans l'accélération du processus de guérison et de cicatrisation des plaies. Le groupe G2 confirme le retard cicatriciel induit par le diabète avec une désorganisation profonde du derme. Le traitement à la Ficidine (G3) apporte une amélioration partielle mais insuffisante. La pommade à base de *Citrullus colocynthis* et d'*Urtica dioica* (G4) se distingue par une restauration histologique nettement supérieure, approchant l'architecture observée chez le témoin sain. Ces résultats valident l'hypothèse d'un effet cicatrisant synergique de cette association phytothérapeutique dans le contexte du diabète expérimental, et justifient des investigations complémentaires incluant des analyses immunohistochimiques (expression de TGF- β , VEGF, collagène de type I et III) et des dosages biochimiques de l'activité antioxydante tissulaire pour caractériser précisément les mécanismes d'action impliqués.

Sur le plan métabolique et fonctionnel, l'évaluation des biomarqueurs plasmatiques a révélé un effet hépatoprotecteur puissant, matérialisé par la normalisation des transaminases sériques (ALT et AST), ce qui contraste nettement avec la toxicité hépatique secondaire et la surcharge métabolique induites par le traitement de référence. Parallèlement, la stabilité stricte des taux de créatinine a confirmé l'absence totale de néphrotoxicité aiguë, garantissant ainsi une parfaite innocuité viscérale et systémique de la formulation préparée. Sur la base des résultats obtenus, il est possible de valoriser les feuilles d'*Urtica dioica* et la pulpe de *Citrullus colocynthis* dans le domaine pharmaceutique. Notre étude a mis en lumière l'utilisation d'un onguent à base d'extraits d'ortie et de colocynthe pour le traitement des plaies chez les patients diabétiques, domaine dans lequel nous avons prouvé son efficacité. Nous préconisons la réalisation d'études futures pour vérifier l'efficacité de ce composé dans le traitement d'autres types de pathologies dermatologiques.

Cet onguent thérapeutique préparé pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement de formulations pharmaceutiques naturelles dotées d'une efficacité thérapeutique similaire. Il est crucial de mener des études approfondies supplémentaires afin d'élucider son rôle précis ainsi que son mécanisme d'action moléculaire dans le traitement de diverses affections cutanées et des complications des plaies chroniques.

Références

A

- Abou-Mejdad, N. M. J. (2009). Evaluation of antimicrobial activity of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad extracts against some pathogenic microorganisms. *Basrah Journal of Science*, 27(1), 88-99.
- Abudayeh, Z.H., H.A. Al-Sarayreh, M.S. Al-Lataifeh, N.S. Abudayeh and M.Y. Al-Abiad. 2016. Phytochemical screening and antioxidant activities of *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schrad. *International Journal of Pharmaceutical and Phytochemical Research*, 8: 1823-1828.
- Adam, S.E., M.A. Al-Yahya and S.A. Al-Farhan. 2001. Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits, *Cymbopogon proximus* leaves or their mixture. *Small Ruminant Research*, 40: 239-244.
- Aebi., (1984). Catalase. In L. Pacher (ED). *Méthod in enzymology* académie press. Oelamode, 105: 121-126
- Ageel, A. M., Mossa, J. S., Al-Yahya, M. A., Al-Said, M. S., & Tariq, M. (1987). Phytochemical and Biological Screening of Saudi Medicinal Plants. Notes on Saudi Medicinal Plants. King Saud University Press, Riyadh, Saudi Arabia. Agglutinin Is a Complex Mixture of Isolectins 1. *Plant Physiology*. 86(2):598-601..
- Agyare, C., Asase, A., Lechtenberg, M., Niehues, M., Daa-Gyimah, A., & Hensel, A. (2014). Ethnopharmacological survey and in vitro antioxidant, antimicrobial and wound-healing activities of *Urtica dioica* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(1), 244-256.
- Agyare, C., et al. (2014). Tannins and wound healing: an overview. *Phytotherapy Research*, 28(12), 1743-1751.
- Ahmad, S., Khan, K. A., & Ansari, M. J. (2024). Evaluation of *Citrullus colocynthis* leaf extracts as eco-friendly biopesticides in sustainable agriculture. *Journal of Cleaner Production*, 412, 137-145.
- Ahmed, A., Nasir, N., Murtaza, G., & Hussain, A. (2019). Phytochemical screening, total phenolic and flavonoids contents and antioxidant activities of *Citrullus colocynthis* L. and *Cannabis sativa* L. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 41(04), 696-703.
- Ahmed, M., Ji, M., Qin, P., Gu, Z., Liu, Y., Sikandar, A., Iqbal, M. F., & Javeed, A. (2019). Phytochemical screening, total phenolic and flavonoids contents and antioxidant

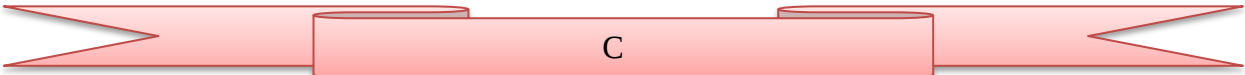
- activities of *Citrullus colocynthis* L. and *Cannabis sativa* L. *Applied Ecology and Environmental Research*, 17(3), 6961-6979
- Ait haj Said A., El Otmani I., Derfoufi., Benmoussa A. (2016). Mise en valeur du potentiel phytochimique et des activités biologiques d'*Urtica dioica* L. de la flore marocaine. *Journal de Pharmacognosie et de Phytothérapie Appliquée*, 5(2), 88-97.
 - Akbarzadeh, A., et al. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), 60-64.
 - Akrab, C., & Mouhadi, Z. (2019). Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits de feuilles d'*Urtica dioica* L. Mémoire de Master : Biochimie de la Nutrition. : Constantine, Université Frères Mentouri.
 - Ali, M. A., Al-Snafi, A. E., & Hussain, F. (2021). Antidiabetic and antioxidant clinical efficacy of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. in type 2 diabetic patients: Role of cucurbitacin E. *Phytomedicine*, 84, 153-162.
 - Almalki, A.M. and A. Mohammed. 2016. In vitro antibacterial, antifungal, antibiofilm and antioxidant potentials of isopimpinellin recovered from *Citrullus colocynthis*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8: 117-122.
 - Almdal, T., & Vilstrup, H. (1988). Exogenous hypercortisolemia increases urea excretion and hepatic amino nitrogen clearance in rats. *Diabetes*, 37(11), 1463-1466.
 - Al-Nablsi, S., El-Keblawy, A., Ali, M. A., Mosa, K. A., Hamoda, A. M., Shanableh, A., & Soliman, S. S. (2022). Phenolic contents and antioxidant activity of *Citrullus colocynthis* fruits, growing in the hot arid desert of the UAE, influenced by the fruit parts, accessions, and seasons of fruit collection. *Antioxidants*, 11(4), 656.
 - Amroune, M. (2018). Phytochimie et évaluation des activités antioxydante et antimicrobienne des extraits de quelques plantes médicinales de la flore algérienne (Thèse de doctorat). Université de Batna 1, Algérie.
 - Angiosperm Phylogeny Group [APG III]. (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161(2), 105-121.
 - Angiosperm Phylogeny Group [APG]. (1998). An ordinal classification for the families of flowering plants. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 85(4), 531-553.

- Ara, A., Islam, M. S., & Islam, M. A. (2020). Phytochemical screening and evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of *Citrullus colocynthis* L. fruit extracts. *Journal of Bio-Science*, 28, 65-73.
- Arbia, A. B. 2013. L'anaphore pronominale en français classique et en français moderne: rapports anaphoriques ambigus vs rapports anaphoriques non-ambigus. *Studii de gramatică contrastivă*, (19), 8-19
- Ayoub, S.M. and L.K. Yankov. 1981. On the constituents of the peels of *Citrullus colocynthis*. Part 1 and 2. *Fitoterapia*, 52: 9-16.

B

- Badgujar, S. B., Patel, V. V., & Bandivdekar, A. H. (2014). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Urtica dioica* L.: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(11), 4642-4658.
- Baka, M. (2017). Screening phytochimique et étude de l'activité biologique d'extraits d'*Urtica dioica* L. de la région de l'Est algérien (Mémoire de Master). Université Mohamed Chérif Messaadia, Souk Ahras, Algérie.
- Baraibar C, Broncano F.J, Lazaro-Carrasco M.J, Rubuelta M, Villanua L. Acute and chronic toxicity studies on nettle (*Urtica dioica* L.). *An Bromato* 1983;35:99-103.
- Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. 2002. Nettle. In: Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. Ed. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals*. Pharmaceutical Press, London:360–364
- Barzegar, M.H., M. Ghalbi, M. Jafari and M. Rezaei. 2017. Effect of *Citrullus colocynthis* hydro-alcoholic extract on hormonal and folliculogenesis process. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 15: 661-668.
- Belilet, A., et al. (2021). Phytochemical screening and antioxidant activity of *Ficus carica* caprifig (ramos) extracts. *Journal of Natural Products and Biomedical Research*, 5(2), 142-150.
- Beloued A. 2005. *Plantes médicinales d'Algérie*. 6ème Edition N°: 4276 ed: Office des publications Universitaires
- Beloued, A. (1998). *Plantes médicinales d'Algérie* (1re éd.). Office des Publications Universitaires (OPU).

- Benelmadjat, H., Zeriouh, S., & Boumerdassi, S. (2020). Évaluation de l'usage des plantes médicinales en médecine traditionnelle face à l'émergence des résistances bactériennes en Algérie. *Revue Algérienne de Sciences Médicales*, 4(2), 112-125.
- Bennouar Yousra ,Chekakta Sihem 2017 : Etude phytochimique et biologique chez l'espèce *Urtica dioica* au niveau des deux parties : racinaire et aérienne. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine 1
- Bernard, F. (2010). L'ortie dans les sociétés rurales indo-européennes : Usages textiles, alimentaires et thérapeutiques à travers les âges. *Revue d'Ethnobotanique Appliquée*, 14(2), 112-125.
- Bertrand B. (2002). Les secrets de l'Ortie. Collection Le Compagnon Végétal. 7ème.
- Bertrand, B., & Jeanne, G. (2000). Les secrets de l'ortie : Histoire, vertus et recettes (2e éd.). Éditions de Terran.
- Bnouham M., Merhfouf F.Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M., & Legssyer A. 2003. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003;74:677-81.
- Brem H, Tomic-Canic M (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1219–1222.
- Bruneton, J. (1996). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales (2ème éd.). Technique et Documentation - Lavoisier, Paris, France.
- Bryda, E. C. (2013). The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Missouri medicine*, 110(3), 207



C

- Camille, D, Christine, O., (2009). L'ortie dioïque *Urtica dioica*. Guide de valorisation, propriétés et usages thérapeutiques. Éditions du Phénix
- Candais, C. 2019. Le retour à la nature avec la cueillette de plantes sauvages alimentaires bienfaits ou dangers : étude bibliographique [thèse de doctorat en pharmacie Université de Nantes.
- Carmeliet P, Jain RK. 2011. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 473: 298-307

- Carvalho, A. R., Costa, G., Figueiredo, I. V., Santos, A. E., & Batista, M. T. (2017). *Urtica dioica* L. and *Urtica urens* L.: Morpho-anatomical and phytochemical comparative study and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 229, 642-651.
- Cazin, F.-J. (1997). *Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes* (Rééd. de 1868 enrichie de notes contemporaines). Éditions de l'Envol.
- Celik, I., & Tuluce, Y. (2007). Determination of toxicity and antioxidant effects of *Urtica dioica* L. infusion on trichloroacetic acid-induced tissue damage in rats. *Journal of Hazardous Materials*, 142(1-2), 190-197.
- Chaouch, N., & Dada Moussa, B. (2019). Screening phytochimique *Colocynthis vulgaris* (L.) Schrader récolté à Oued N'sa (Région de Ouargla). *Algerian Journal of Arid Environment*, 9(1), 71-79.
- Cheng, X., Qin, M., Chen, R., Jia, Y., Zhu, Q., Chen, G., ... & Rong, W. (2023). *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.: a promising pharmaceutical resource for multiple diseases. *Molecules*, 28(17), 6221
- Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, & al. 1997. Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine* .4 : 105–108.
- Cieur, M., & Cieur, J. (2012). *Guide de phytothérapie éco-responsable : Synergie des plantes et totum végétal*. Équilibre Naturel.
- Cinar C., Mesut E. Odabaş, Gülçin A., & Işık B. 2012. « Antibacterial Effect of a New Haemostatic Agent on Oral Microorganisms ». *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 4 (3): e151 55. doi:10.4317/jced.50750.
- Collectif (1981). *Secrets et vertus des plantes médicinales. Sélection du Reader's Composition and Analysis*. 2003;16(2):111-119
- Comino-Sanz, I. M., López-Franco, M. D., Castro, B., & Pancorbo-Hidalgo, P. L. (2021). The Role of Antiseptics on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3558.
- Crémer S, Knoden D, Stilmant D. & Luxen P., (2008) - Le contrôle des Cruz M.T., Batista M.T. (2017) d'action et intérêt thérapeutique - de l'Ail à la Vigne rouge. *Alpen, France*. 528p.d'herboristerie. Delachaux et Niestlé. 215.
- Cronquist, A. (1988). *The Evolution and Classification of Flowering Plants* (2nd ed.). New York Botanical Garden Press, New York.

D

- Dane, F., Liu, J., & Zhang, C. (2007). Phylogeny and molecular taxonomy of *Citrullus*. In: Cucurbitaceae 2007 Proceedings, Raleigh, North Carolina, USA.
- Dar SA, Ganai FA, Yousuf AR, Balkhi MH, Bhat TM, Shah P (2017). Medicinal value of stinging nettle (*Urtica dioica*): An experimental approach: Pharmacology of *Urtica dioica*. *Journal of Ethnopharmacology*, 203, 115–122.
- Dar, S. Ahmad, F. A. Ganai, A. R. Yousuf, M.U.H. Balkhi, T. M. Bhat, & P. Sharma. 2013. «Pharmacological and Toxicological Evaluation of *Urtica Dioica* ». *Pharmaceutical Biology* 51 (2):170 80.
- Daudi, M., Mghalu, J. M., & Mwangi, E. M. (2015). Factors influencing extraction yield and phytochemical profile of medicinal plants: A review on environmental and methodological variables. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(3), 112-119
- De Smet, P. A., Keller, K., Hansel, R., & Chandler, R. F. (1997). Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol. 3. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg Delachaux et Niestlé. 256 p.
- Delazar, A., S. Gibbons and A.R. Kosari. 2006. Flavone C-glycosides and cucurbitacin glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14: 109-114.
- Delazar,A.; Gibbons, S.; Kosari, A.R.; Nazemiyeh, H.; Modarresi, M.; Nahar, L.; Sarker, S.D. Flavone C-glycosides and cucurbitacin glycosides from *citrullus colocynthis*. *Daru* 2006, 14, 109–114.
- Derino, M. (2009). Physiologie et biologie de la barrière cutanée : Mécanismes de défense face aux agressions environnementales. Éditions Médicales Universitaires.
- Derradji, L., Saidi, O. & Hadeif. Y. (2020). Evaluation of the antioxidant activity of the bioactive components in an aqueous extract of *Urtica dioica* L leaves from eastern Algeria. *GSC Online Press*
- Desmoulière A. 1995. Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Biol Int* 19: 471-476.
- Dhakad, P. K., Sharma, P. K., & Kumar, S. (2017). A Review on Phytochemical Studies and Biological Potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. (Cucurbitaceae). *Bioengineering and Bioscience*, 5(4), 55-64.
- Dhouibi R., Affes H., Ben Salem M., Hammami S., Sahnoum Z., Zeghal K.M., Ksouda K. 2020. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress*

- in Biophysics and Molecular Biology, 150 : 67-77 Digest éd. Paris, Montreal, Zurick.
- dioica infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats. *Phytother Res.* 21 (11)
- Dou, X., Krutmann, J., & Fuchs, J. (2023). Honey-based formulations in topical dermatological therapy: Mechanisms of action on tissue remodeling and anti-aging properties. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(4), 1089-1102.
 - Doukani, K., Tabak, S., & Bouhenni, H. (2017). Screening phytochimique et valorisation pharmacologique de quelques plantes médicinales de la flore algérienne. *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 4(1), 234-245.
 - Drouin, P., Blickle, J. F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P. J., Plouin, P. F., & Sauvanet, J. P. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 25, 72-83.
 - Dryden, M. S. (2010). Skin and soft tissue infection: the laboratory and clinic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36, S35-S40.
 - Duke, J. A. (1983). *Handbook of Energy Crops*. Purdue University, Center for New Crops & Plant Products. édition de Terran. 128p.
 - Dunnill, C.; Patton, T.; Brennan, J.; Barrett, J.; Dryden, M.; Cooke, J.; Leaper, D. Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: The functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int. Wound J.* 2017, 14, 89–96
 - Duron F. (2006). *Endocrinologie*, université pierre et marie curie : France : p: 311.

E

- Eidi, S., Azadi, H. G., Rahbar, N., & Mehmannaavaz, H. R. (2015). Evaluation of antifungal activity of hydroalcoholic extracts of *Citrullus colocynthis* fruit. *Journal of Herbal Medicine*, 5(1), 36-40
- El Fennouni, M. (1985): Les plantes réputées abortives dans les pratiques traditionnelles d'avortement au Maroc. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V. Casablanca, Maroc.
- Ergul, M., Bakir, M., & Topcu, G. (2019). Cucurbitacins and glycosidic compounds from *Citrullus colocynthis*: Isolation, characterization, and antimicrobial profiles. *Phytochemistry Letters*, 32, 145-152.

F

- Falanga V (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736–1743.
- Farahpour M R, Khoshgozaran L. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of hydroethanolic extract of *Urtica dioica*. *Int J Biol Pharm Allied Sci* 2015;1:160-70.
- Farzami, B., Ghafghazi, T., & Fatemi, S. J. (2003). Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfusion of rat pancreas. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(1), 47-53.
- Fernando, I. T., Seneviratne, R., & Gunawardena, G. A. (2012). Influence of agro-ecological regions and meteorological conditions on the production of secondary metabolites in medicinal plants. *Journal of Agricultural Science*, 4(3), 112-120.
- Flohe., et Gunzler., (1984). Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, Vol. 05: 114-121
- Forbes JM, Fotheringham AK. 2017. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia* 60: 2129-2138.

G

- Gebhardt, R. (2003). Antioxidative, antiproliferative, and biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in context of its traditional hepatoprotective use. *Phytotherapy Research*, 17(5), 491-496.
- Geerlings, S. E., & Hoepelman, A. I. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 26(3-4), 259-265.
- Gérard, A., (2012). *Histologie en Pratique*, Faculté de Médecine .p :14
- Ghedira, K., Goetz, P., & Le Jeune, R. (2009). *Urtica dioica* L. (Urticaceae) : Ortie dioïque. *Phytothérapie*, 7(4), 232-237.
- Golebiewska EM, Poole AW. 2015. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* 29: 153-162
- Gowtham, R., Akilandeswari, S., Valarmathi, R., Rose, A. J. M., & Sreeranjani, K. (2012). In vitro antibacterial activity of fruit extract of *Citrullus colocynthis*. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(1), 224-227.
- Grimaldi A. (2000) ; *Traité de diabétologie* 2ème édition ; Medecine-Science, Edition Flammarion p: 142.

- Grimaldi A. (2009). Traité de diabétologie, 2ème édition Flammarion p: 1044.
- Guarner, F., Khan, M. T., & Sanders, M. E. (2017). Biostimulant and osmotic properties of natural honey in wound management: A clinical review. *International Wound Journal*, 14(3), 498-507.
- Guerin-Dubourg A. (2014). Etude de la modification structurale et fonctionnelle de l'albumine dans le DT2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation de facteurs de risque de complication vasculaire. Thèse de doctorat en Biochimie. Université de la Réunion, France : 371
- Guerra A, Belinha J, Jorge RN. 2018. Modelling skin wound healing angiogenesis: A review. *J Theor Biol* 459: 1-17.
- GUESSOUM Djaber et LECHEHEB Hassan ,2015 : Contribution à l'étude phytochimique des flavonoïdes Chez *Urtica dioica* L. et évaluation de leur Pouvoir antibactérien, Mémoire de Master ,Université des Frères Mentouri Constantine
- Gülçin, İ., Küfrevioğlu, Ö. İ., Oktay, M., & Büyükokuroğlu, M. E. (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90(2-3), 205-215.
- Gupta, S.C., M.S. Kasar and G.K. Jani. 2018. Phytochemical investigation, antioxidant and wound healing activities of *Citrullus colocynthis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8: 418-424.

H

- Habig H., Pabst MJ., Jacobi WB.1974. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J.Biol Chem* 249:7130-7136.
- Hadizadeh I., Peivastegan B., Kolahi M. 2009. Antifungal activity of nettle (*Urtica dioica* L.),colocynth (*Citrillus colocynthis* L. Schrad), oleander (*Nerium oleander* L.) and Konar (*Ziziphus spina-christi* L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pack J. Biol. Sci. Jan.* 12 (1): 58-63.
- Hatam, N.A., A.S. Al-Rawi and A.H. Al-Zubeidi. 1990. Lipids and sterols of *Citrullus colocynthis*. *International Journal of Crude Drug Research*, 28: 183-184.
- Hong, M., Choi, Y., & Kim, J. (2024). Mechanisms of impaired wound healing in diabetic patients: Role of oxidative stress and bacterial colonization. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 894-912.

- Houlot R., (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. Ed. Maloine. 1921, 225-227
- Hsouna, A.B. and A.S. Alayed. 2012. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis and in vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Citrullus colocynthis* (L.) roots. *African Journal of Biotechnology*, 11: 10753-10760.
- Hussain, A. I., Rathore, H. A., Sattar, M. Z. A., Chatha, S. A. S., Sarker, S. D., & Gilani, A. H. (2014). *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (Cucurbitaceae): A review of its phytochemistry, traditional uses, pharmacology and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 54-66.
- Hussain, F., Khan, M. A., & Zaidi, S. (2021). Modern clinical applications of *Citrullus colocynthis* pulp in the management of type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 35(8), 4321-4330

I

- Idelman S et Verdeti J. (2000). Endocrinologie et communications cellulaires. EDP sciences : Grenoble p: 587.
- Iftikhar, N., Hussain, A. I., Fatima, T., Alsuwayt, B., & Althaiban, A. K. (2023). Bioactivity-Guided Isolation and Antihypertensive Activity of *Citrullus colocynthis* Polyphenols in Rats with Genetic Model of Hypertension. *Medicina*, 59(10), 1880
- immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L., *Phytother. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical science*, 7(10):8-14.

J

- J. Delattre , M. Gardès², D. Jore² .2001. Stress oxydant et diabète sucré. *Journal de la Société de Biologie*, 195 (4), 375-376 (2001)
- Jeeb, M. A., Al-Mansoor, N. A., & Hussain, K. S. (2016). Isolation and structural identification of sesquiterpene acids from the aerial parts of *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry Letters*, 15, 88-93.
- Jing, M., G.W. Chen and J.M. Lu. 2012. A new flavone C-glycoside from *Citrullus colocynthis*. *Chinese Herbal Medicines*, 4: 1-3.
- Johansen, J. S., et al. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*, 4(1), 1-11.

K

- Kalantari Meybodi, M. S. (2020). A Review on Pharmacological Activities of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Asian Journal of Research and Reports in Endocrinology*, 3(1), 25-34.
- Kalhor, M.A., S.A. Kapadia and S. Badaruddin. 2002. Pharmacochemical studies of the oil, aerial parts, pulp and peel of *Citrullus colocynthis*. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 24: 274-276.
- Kamiloglu, S., & Capanoglu, E. (2013). Investigating the effects of agro-ecological factors and processing methods on plant phenolics. *Industrial Crops and Products*, 49, 203-209.
- Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12(4), 390-401.
- Kapoor M, Kaur N, Sharma C, Kaur G, Kaur R, Batra K and Rani J. *Citrullus colocynthis* an Important Plant in Indian Traditional System of Medicine. *Pharmacog Rev.* 2020;14(27):2
- Kavalali G.M. 2003. *Urtica*. Therapeutic and Nutritional Aspects of Stinging Nettles.
- Khan, M., et al. (2023). Diversity of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad Seeds Extracts: Detailed Chemical Profiling and Evaluation of Their Medicinal Properties. *Plants*, 12(3), 567.
- Khatri, S., Faizi, S., Fayyaz, S. and Iqbal, E., 2021. *Citrullus colocynthis*: A treasure of phytochemical, pharmacological, pesticidal and nematicidal compounds. *Pakistan Journal of Nematology*, 39(2): 122-150.
- Kirkman, H. N., & Gaetani, G. F. (2007). Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in Biochemical Sciences*, 32(1), 44-50.
- Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. 2017. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1864: 2220-2227
- Kukić, J., et al. (2006). Antioxidant and antimicrobial activity of *Urtica dioica* L. extracts. *Acta Pharmaceutica*, 56(2), 209-217.
- Kumar, S., D. Kumar and M. Saroha. 2008. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. methanolic fruit extract. *Acta Pharmaceutica*, 58: 215-220.

- Kunkele U & Lobmeyer T.R, 2007, Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition parragon Books L tol: 33 _ 318.
- Kurnik, R., et al. (2007). Platelet count and function in diabetes mellitus and its microvascular complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 78(2), 190-195.

L

- Lahmadi, A., Cherif, A., & Benahmed, M. (2019). Cartographie et potentiel thérapeutique de *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. dans les régions arides d'Algérie. *Revue des Zones Arides (RZA)*, 17(1), 45-56.
- Landen NX, Li D, Stahle M. 2016. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 73: 3861-3885
- Langlade, V. 2010. L'ortie dioïque, *Urtica dioïca* L. : étude bibliographique [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Nantes].
- Larcan, A., et al. (1979). Function and histopathology of the liver in diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 5(2), 103-112.
- Liao, J. C., Wei, Z. X., Ma, Z. P., Zhao, C., & Cai, D. Z. 2016. Evaluation of a root extract gel from *Urtica dioica* (Urticaceae) as analgesic and anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 781-785. London, New York: Taylor & Francis; p. 47-55 38
- Lloyd, J. U., & Cincinnati, O. (1898). *Citrullus colocynthis*. (Généralement publié dans les bulletins du *Lloyd Library and Museum* ou des rapports sur les drogues végétales de l'époque
- Luc Fontaine, *Urtica dioica*, Guide de production sous régie biologique, Bibliothèque et Archives nationales du Québec, février 2010.
- Luoli, V., Ragoussis, N., & Magoulas, K. (2004). Recovery of phenolic antioxidants from wine industry by-products. *Bioresource Technology*, 92(2), 201-208.

M

- Maatooq, G.T., S.H. El-Sharkawy and M.S. Afifi. 1997. C-p-Hydroxybenzoyl-glycoflavanones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 44: 187-190.

- Madubunyi, I. I., Obi, P. E., & Nwaogu, I. C. (2012). Induction of experimental diabetes mellitus in rats using alloxan monohydrate: Protocol optimization and management of fatal hypoglycemia. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 65(2), 114-121
- Mahmoud, D. (2015). Effet de différents traitements sur les mécanismes de cicatrisation des plaies cutanées chez le lapin (Mémoire de magister en sciences vétérinaires, option chirurgie des petits animaux). Université de Tiaret.
- Maiza K., Brac de la Perrière R. A., Hammiche V., 1993. Pharmacopée traditionnelle saharienne : Sahara septentrional. Médicaments et aliments : l'approche ethnopharmacologique : 169-171
- Manon Desgagnés, L'Ortie dioïque, Guide de production sous régie biologique, Bibliothèque nationale du Québec, Octobre 2005.
- Manorajani, M., P. Krishna and P.S. Rao. 1999. Chemical examination of *Citrullus colocynthis* roots. *Indian Journal of Chemistry*, 38B: 1148-1150.
- MAOUEL Sabrina, MAHFOUF Fatima 2016 : Les métabolites primaires et secondaire à activité biologique d'*Urtica dioica* *Urtica dioica*(la grande ortie) et Contrôle de qualité de quelques produits alimentaires commercialisés. , Mémoire de Master, UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI -OUZOU.
- Maritim, A. C., et al. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24-38.
- Marzouk B, Marzouk Z, Fenina N, Bouraoui A (2010). Analgesic and antiinflammatory activities of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1), 15–19.
- Marzouk, B., Marzouk, Z., Fenina, N., Bouraoui, A., & Aouni, M. (2011). Toxicity and variation of LD50 values of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. extracts according to geographical origin and plant organs. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 2415-2422.
- Marzouk, B., Marzouk, Z., Haloui, E., Fenin, N., Bouraoui, A., Aouni, M. (2010). Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 15-19.
- Meena, M.C. and V. Patni. 2008. Isolation and identification of flavonoid quercetin from *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schrad. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 22: 137-142.

- Mittman, P. 1990. Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergie rhinitis. *Planta Med*, 56:44-47.
- Mme Belabbas Meryem ,2020 : Composition chimique et propriétés biologiques des extraits d'*Urtica dioica* L. et évaluation de leur potentiel thérapeutique (Thèse de doctorat). Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), Alger, Algérie.
- Modarresi-Chahardehi A, D. Ibrahim, S. Fariza-Sulaiman, & L. Mousavi. 2012. « Screening Antimicrobial Activity of Various Extracts of *Urtica Dioica* ». *Revista De Biología Tropical* 60 (4):156776.
- Mor, A., Koh, E., Weiner, L., Rosenwasser, S., Sibony-Benyamini, H., & Fluhr, R. 2014. Singlet oxygen signatures are detected independent of light or chloroplasts in response to multiple stresses. *Plant Physiology*, 165(1), 249-261.
- Mosser DM, Edwards JP. 2008. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 8: 958-969
- MOURDI Malak, GUEROUI Marwa , BELHAOUES Selsabil 2023 : Etude de l'activité anti-inflammatoire de feuilles l'Ortie *Urtica dioica* L, Mémoire de Master ,Université 8 Mai 1945 Guelma
- Moutsie. (2008). Reconnaître et utiliser les plantes sauvages comestibles et médicinales (2e éd.). Éditions de l'Aube
- Moutsie. 2002. L'ortie: une amie qui vous veut du bien. Utovie éd Nettles. London, New York: Taylor & Francis; p. 47-55 38
- Muniyandi, K., George, E., Sathyanarayanan, S., George, B. P., Abrahamse, H., Thamburaj, S., & Thangaraj, P. (2019). Phenolics, tannins, flavonoids and anthocyanins contents influenced antioxidant and anticancer activities of *Rubus* fruits from Western Ghats, India. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 73-81

- Nadia, K., & Zahira, F. (2016). Évaluation du rendement d'extraction et criblage phytochimique d'*Urtica dioica* L. de la flore locale (Mémoire de Master). Université de Constantine 1, Algérie..

- Navarro, C. M., et al. (1993). Free radical scavenger and antihepatotoxic activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytotherapy Research*, 7(2), 98-102.
- Navarro, C. M., et al. (1993). Free radical scavenger and antihepatotoxic activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytotherapy Research*, 7(2), 98-102.
- Nikaido, H. (2003). Molecular co-transporters and outer membrane permeability in Gram-negative bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593-639
- Niroumand, M. C., Farzaei, M. H., & Amin, G. (2016). Medicinal properties of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.: A review of traditional and modern uses. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 36(3), 263-271
- Nisha, P., Singhal, R. S., & Pandit, A. B. 2011. Kinetic modelling of colour degradation in tomato puree (*Lycopersicon esculentum* L.). *Food and Bioprocess Technology*, 4(5), 781-787.
- Nmila R, Gross R, Rehid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Risa H, Sauvaire Y (2000). Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Phytotherapy Research*, 14(8), 600–604.
- Noguera, M. A., et al. (2011). Hematological profiles in diabetic rats and the effect of natural extracts. *Phytomedicine*, 18(11), 950-956.

O

- Olatunya, A. M., Oloyede, G. K., & Oladosu, I. A. (2019). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of the seed oil of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 25(3), 234-245.
- Ouatas, H., & Mansouri, S. (2020). Développement d'une crème cicatrisante à base de chlorophylle. Mémoire de master, Spécialité: Chimie pharmaceutique, Faculté des Sciences, Université de Médéa.
- Owoade, A.O., A. Adetutu and O.S. Olorunnisola. 2018. The in vitro antioxidant properties and phytochemical constituents of *Citrullus colocynthis* methanolic extract. *Elixir Applied Botany*, 112: 51556-51562.

P

- Pacifici F., Arriga R., Sorice G.P., And Al.(2014). Peroxiredoxin 6, A Novelplayer In The Pathogenesis Of Diabetes ; 63: 3210-3220

- Pence BD, Woods JA. 2014. Exercise, Obesity, and Cutaneous Wound Healing: Evidence from Rodent and Human Studies. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 3: 71-79.
- Peppia M, Uribarri J, Vlassara H (2003). Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications. *Current Diabetes Reports*, 3(6), 461–464.
- Pourahmadi M, Jashni H K, Bagheri M, Jahromi A S. The effect of hydro-alcoholic extract of *Urtica dioica* root on testes in adult rats. *Life Sci J* 2014; 11:420-4.

R

- Rahal, A.; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Dhama, K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 761264
- Ramtin, M., Massiha, A., Khoshkholgh-Pahlaviani, M. R. M., Issazadeh, K., Assmar, M. (2012). In vitro antimicrobial activity of *Urtica dioica* L. seed, stem and leaf extracts against some pathogenic bacteria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(20), 3631-3635.
- Randall, C.F., Randall, H., Dobbs, F., Hutton, C. & Sanders H. 2000. Randomized rats. *Food Chem Toxicol.* 47 (2): 418-424.
- Reaume, T., (2010). Stinging nettle *Urtica dioica* urticaceae-nettle family. *Nature Rennes: Éd. Ouest-France*, 104-105.
- Robinson R-W, Decker_walters.D.S(1997): *Cucurbits_CABI*, Wallingford, Oxfordshire.
- Rodriguez, P.G.; Felix, F.N.; Woodley, D.T.; Shim, E.K. The role of oxygen in wound healing: A review of the literature. *Dermatol. Surg.* 2008, 34, 1159–1169.
- Roja, G., Rao, K. S., & Raju, A. J. S. (2012). Eco-pharmacological profiling of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Journal of Phytology*, 4(2), 22-27.
- Roschek B., Ryan C. Fink, Matthew McMichael, & Randall S. Alberte. 2009. « Nettle Extract(*Urtica Dioica*) Affects Key Receptors and Enzymes Associated with Allergic Rhinitis ». *Phytotherapy Research: PTR* 23 (7): 920 26. doi:10.1002/ptr.2763
- Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. 2019. Extracellular matrix contribution to skin wound reepithelialization. *Matrix Biol* 75-76: 12-26.
- Roy, R. K., Thakur, M., & Dixit, V. K. (2007). Effect of *Citrullus colocynthis* on hair growth activity of albino rats. *Archives of Dermatological Research*, 299(8), 355-359.

S

- Sain, M., Meghwal, P. R., & Soni, A. K. (2004). Colocynth: A medicinal plant for arid regions. *Indian Horticulture*, 49(1), 21-23.
- Saini, S. (2023). Antioxidant activity and the estimation of total phenolic content of *Citrullus colocynthis* stem. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 13(03),163_169.
- Salama, A. M. (2012). Isolation of a new methylated flavanone from the extracts of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. growing in arid zones. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50(1), 45-49.
- Salehzadeh A., L. Asadpour, A.S. Naeemi, & E. Houshmand. 2014. « Antimicrobial Activity of Methanolic Extracts of *Sambucus Ebulus* and *Urtica Dioica* against Clinical Isolates of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* ». *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines* 11 (5): 38 40.
- Schafer, M., & Werner, S. (2008). Oxidative stress in tissue repair and fibrosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(8), 628-638.
- Schaffner, W., (1992). Les plantes médicinales et leurs propriétés. Manuel d'homéopathie et de phytothérapie. Éditions Delachaux et Niestlé.
- Selvaraj, M. and M. Mosses. 2016. Appraisal of important bioactive phytoconstituents in leaf and pod samples of *Citrullus colocynthis* (L.) Schard. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4: 1314-1326.
- Shehzadi, S. A., Ashraf, M. A., Shafiq, N., Rida, F., Javed, A., Younas, F., Waqar-Un-Nisa, & Younus, W. (2025). Biochemical Screening, In-vitro and In-silico Characterization of *Citrullus colocynthis* Fruit Extracts: A Combined Experimental and Computation Study. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 26(9), 1392-1416.
- Sidaoui, F., Belghith Iguel, S., Barth, D., Trabelsi-Ayadi, M. & Cherif, J.K. (2015). Study of Tunisian Nettle Leaves (*Urtica dioica* L.): Mineral Composition and Antioxidant Capacity of their Extracts Obtained by Maceration and Supercritical Fluid Extraction.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295.
- Singer AJ, Clark RAF (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 738–746.

- Singh, R., Hussain, S., Verma, R., & Sharma, P. (2013). Criblage antimycobactérien de cinq plantes médicinales indiennes et purification partielle d'extraits actifs de *Cassia sophera* et d'*Urtica dioica*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6 (5), 366-371.
- Sovová, S., LACA MEGYESI, Š., Mudroňová, D., Mudroň, P., Harvanová, J., Rendošová, M., Goga, M., Tkáčiková, Ľ., & Vargová, Z. (2023). Antibacterial activity, quality and stability study of creams with new potential silver (I) complexes and in vivo case report. *Acta Pharmaceutica*, 73(2), 311-323.
- Spichiger, R. E., Savolainen, V.V., Figeat, M., Jeanmoned, D. (2002): Botanique systématique des plantes à fleur. Presses polytechniques et Universitaires romandes, CH Lausanne. stinging nettle (*Urtica dioica*). Histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clinical and Experimental Dermatology*;16(1):1-7

T

- Tannin-Spitz, T., Bergman, M., & Grossman, S. (2007). Growth inhibitory activity of cucurbitacin glucosides isolated from *Citrullus colocynthis* on human breast cancer cell lines. *Biochemical Pharmacology*, 73(1), 56-67.
- Tekin M, Özbek H, Him A. Investigation of Acute Toxicity, Anti-inflammatory and Analgesic Effect of *Urtica dioica* L. *Pharmacologyonline* 2009;1:1210-5.Terran. 222p
- Tenenbaum , M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
- Thakur, R., Jain, N., Pathak, R., Singh, S. (2011). Practices in Wound Healing Studies of Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* : 1-17.
- Thamer, F. H., Thamer, N., Alhamzi, A., Al-Ansi, N., Al-Sadi, S., & Al-Shibeh, A. (2023). Antioxidant Capacity, Total Phenol Contents and Phytochemical Screening of *Citrullus colocynthis* Crust, Pulp and Seeds Extracts. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 19(1), 12-19
- Tissier Y. 2011. Les vertus de l'ortie. Tredaniel. Paris: Le Courrier du Livre. 160 p

U

- Uma, C., & Sekar, K. G. (2014). Phytochemical analysis and a review on the pharmacological activities of *Citrullus colocynthis*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(8), 21-25.
- Upton Roy (R.H. DAYU)., (2013). Stinging nettles leaf (*Urtica dioica*L.): *Urtica dioica* L. *J. Agric. Food Chem.* 56: 9127–9132.
- URPS Pharmaciens Grand Est, & ARS Grand Est. (2024). Fiche thématique : Plaies et cicatrisation. Le tour de mon diabète en 300 secondes.

V

- Vaara, M. (1992). Agents that increase the permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Microbiological Reviews*, 56(3), 395-411.
- Valérie, Langlade, (2010). L'Ortie dioïque, *Urtica Dioica* L, Etude bibliographique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Nante- France., France
- Valnet, J. (1983). *Phytothérapie : Traitement des maladies par les plantes* (5e éd.). Maloine.

W

- Wagner, H., Willer, F., & Samtleben, R. (1994). In vitro inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by caffeic acid derivatives and flavonoids from *Urtica dioica* L. leaves. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*, 44(1), 47-51.
- Weckbercker, G., & Cory, J.G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer Letters*., 40(3), 257-264.
- Werner S, Grose R. 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83: 835-870
- Wichtl M., Anton R. 2003. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 1^{ère} édition française par R. Anton Paris: éd. Tee & Doc; Cachan: éd. Médicales Internationales, 692p..
- Wichtl, M., & Anton, R. (1999). *Téedrogen und Phytopharmaka: Plantes médicinales et phytothérapie - Avant-propos et monographies* (3e éd.). Medpharm GmbH Scientific Publishers / Tec & Doc - Lavoisier.

- Wild, T., et al. (2010). Basics in dermatological wound healing and the role of immune cells in diabetic ulcers. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 14(4), 221-227.
- Wild, T., et al. (2010). Basics in dermatological wound healing and the role of immune cells. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 14(4), 221-227.
- Witte MB, Barbul A. 1997. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 77: 509-528

x

- Xue M, Jackson CJ. 2015. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4: 119-136.

Y

- Yagi, K., (1976). Simple fluorometric assay for lipo-peroxide in blood plasma. *Biochem. Med.*, 15, 212-216. doi:10.1016/0006-2944(76)90049-1
- Yaniv, Z., Shabelsky, E., Schafferman, D. (1999): Colocynth: Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. *Journal of Janich(ed) Perspectives on new crops and new uses*, J. Janick (ed.). ASHS Press, Alexandria, VA. pp: 257-p261.
- Yankov, L. K., & Hussein, S. M. (1975b). Structural elucidation of citrullonol, a new triterpene alcohol isolated from *Citrullus colocynthis* L. seeds. *Comptes Rendus de l'Académie Bulgare des Sciences*, 28(2), 209-212.
- Yoshikawa, M., Morikawa, T., Kobayashi, H., Nakamura, A., Matsuhira, K., Nakamura, S., Matsuda, H. (2007): Bioactive saponins and glycosides. XXVII. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis*. *Chem. Pharm. Bull.*, 55: 428-434.
- Yoshikawa, M., T. Morikawa and H. Kobayashi. 2007. Bioactive saponins and glycosides. XXVII. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55: 428-434.
- Yousef, H., Alhajj, M., Fakoya, A. O., & Sharma, S. (2024). *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. StatPearls Publishing.

Z

- Ziyyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., Dassouli, A., Serhrouchni, M., & Benjelloun, W. (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58(1), 45-54

Webographie

Site n°3 : <https://www.supersmart.com/data/images/blog/grande-ortie-urtica-dioica.jpg>

Site n°6 : <https://naturealpha.skyrock.com/3225619209-L-ortie.html>

Site n°5 : <https://cultivetarue.fr/wp-content/uploads/2019/04/poil-urticant.jpg>



Annexe01: Analyse phytochimique qualitative



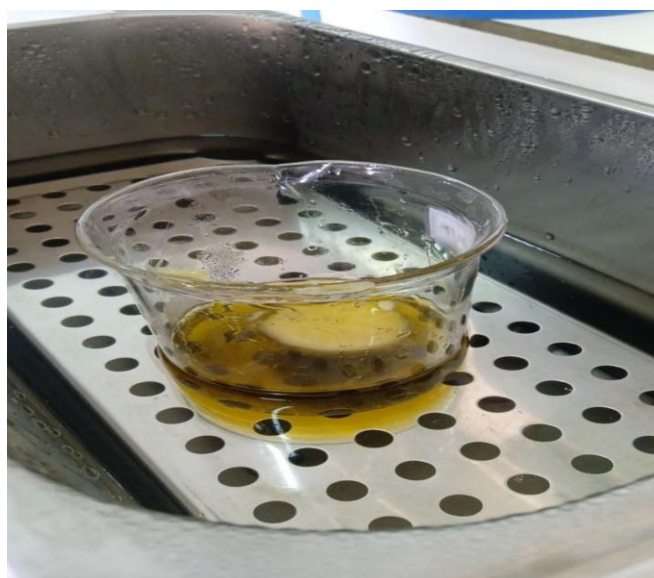
Annexe02: Les rats albinos de souche Wistar dans leur cage d'élevage (Animalerie)



Annexe03 : Spectrophotomètre UV-Visible utilisé pour la mesure de l'absorbance des échantillons.



Annexe 04: Centrifugeuse de laboratoire utilisée pour la séparation des échantillons tissulaires et sanguins.



Annexe 05: Étape de fusion de la cire d'abeille et de l'huile d'olive au bain-marie (70°C) pour la préparation de la crème.



Annexe 06 : Armoire de stockage sécurisée des produits chimiques



Annexe 07: Opération de dissection d'un rat Wistar et exposition des organes internes pour prélèvement