REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par :

OUATAS HADJER

MANSOURI SAMIA

Thème :

Développement d'une crème cicatrisante à base de chlorophylle

Soutenue publiquement le : 09/2020. Devant le jury composé de :

Dr. MADANI L	Grade : MCB	Etablissement : UYFM	Présidente
Dr. TASSIST A	Grade : MCA	Etablissement : UYFM	Examinatrice
Dr. ARBIA W	Grade : MCB	Etablissement : UYFM	Encadreur

Année universitaire : 2019/2020

الملخص : الغرض من هذا العمل هو تكوين مستحلب موضعي يستخدم في علاج التئام الجروح، ويتكون هذا المستحلب من منتجات طبيعية (الزيوت والشموع) إضافة إلى العنصر النشط المتمثل في اليخضور من أصل طبيعي الذي يتميز بعدة خصائص علاجية و بيولوجية . نوع المستحلب يستخدم الزيت في الماء من خلال تباين عوامل التركيب بالإضافة إلى متابعة ثبات استقراره لضمان جودة المنتج مع الحفاظ على الخصائص الفيزيائية والكيميائية بعد فترة محددة.

سجلت النتائج المتحصل عليها استقرار فيزيائي لمعظم المستحلبات قبل وبعد التعرض لاختبار الاستقرار.

يبين تحليل الدراسة الإحصائية لمثال تقييم تأثير النبتة الطبية قطابة الجروح أن لها نشاطا شفائيا مهما في التئام اسطح الجروح.

الكلمات المفتاحية : يخضور، التئام، رقابة الجودة، كريم، مستحلب، جرح.

Résumé : Le but de ce travail consiste à former une émulsion topique utilisée dans le traitement de la cicatrisation de plaie. Cette émulsion a été préparée à base de chlorophylle poudre d'origine naturelle qui a de nombreuses propriétés thérapeutiques et biologique avec de produits naturels (des huiles et des cire). Le type de l'émulsion utilisé huile dans eau a été réalisée à travers la variation des facteurs de formulations et l'étude de stabilité pour une garantie de qualité d'un produit avec la conservation des caractères physico- chimique après une période déterminée.

Les résultats obtenus montrent une stabilité physique de la plupart des émulsions avant et après exposition à l'essai de stabilité.

L'analyse d'étude statistique pour l'exemple d'évaluation d'effet cicatrisant de la plante médicinale *Teucrium polium* montre qu'elle a une activité cicatrisante importante sur la contraction des surfaces des plaies.

Mots clés : Chlorophylle, Cicatrisation, Contrôle de qualité, Crème, Emulsion, Plaie.

Abstract : The purpose of this work is to form a topical emulsion used in the treatment of wound healing. This emulsion has been prepared from chlorophyll powder of natural origin that have many therapeutic and biological properties with natural products (oils and waxes). The type of emulsion used oil in water has been achieved through the variation of formulation factors and stability study for a guarantee of product quality with the conservation of the physico-chemical characteristics after a determined period of time.

Recorded the results obtained at the physical stability of most of the emulsions before and after exposure to the stability test.

Statistical study analysis for the example of the healing effect assessment of the medicinal plant *teucrium polium* shows that it has an important healing activity on the contraction of wound surfaces.

Key words : Chlorophyll, Healing, Quality control, Cream, Emulsion, Wound.

REMERCIEMENTS

On remercie ALLAH le Tout Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de ***Dr. W. ARBIA****, que l'on remercie pour sa disponibilité spirituelle malgré les difficultés vécus à cause du COVID-19, mais elle était toujours près de nous, quotidiennement présente avec la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur durant notre préparation de ce projet.*

Nos profond remerciements s'adressent à ***Dr. NABI*** *pour son aide pratique. Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait* ***Dr. L. MADANI*** *en étant présidente du jury et* ***Dr. A. TASSIST*** *d'avoir accepter d'examiner ce travail.*

On remercie également tout nos professeurs pour leurs accompagnements durant notre cursus universitaire.

Hadjer & Samia

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut…
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance…

Je dédie ce mémoire :

À mes chers parents

Grâce à leurs tendresse encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.
Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.
Je prie ALLAH le tout puissant de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils soient toujours fiers de moi.

À mes chèrs sœurs et frères : Fatima Zohra, Amina, Hamza, Yacine et Aboubaker .

À la famille Mansouri

À tous mes professeurs :
Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.

À touts mes amis : Hadjer, Chaimaa, Bouthaina, Nesrine et Youssef.

À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce modeste travail.

Samia

DEDICACES

Avec l'aide de ALLAH le tout puissant qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie avec toute mon affection:

À mes parents mon exemple éternel, source de joie et de bonheur, ceux qui ont toujours sacrifié pour nous voir réussir, que Dieu leurs procure une bonne santé et une longue vie.

À mon très cher oncle maternel Nadir, merci pour vos encouragements et votre soutien qui m'ont toujours été un grand secours, que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes adorables sœurs :Imen et Hiba

À mon petit bout de sucre ; cher frère : Abd El Djalil Abd El Moudjib

À ma nièce ; perle : Serine

Je vous souhaite une belle vie pleine de réussite, que Dieu vous benisse de tout mal.

À la mémoire de mon grand-père maternel qui m'a donné l'amour depuis que j'étais enfant, tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait,

tu es toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu nous rassemble tous dans son Firdaous paradis.

À ma grand-mère maternelle, que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

À mes tantes que je prie Dieu le Miséricordieux pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

À mes cousines et cousins ; je vous souhaite beaucoup de chance j'espère que vous allez suivre les pas de votre cousine.

À ma chère binôme : Samia

À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études. Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.

À tout mes amis
je vous adresse ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Hadjer

SOMMAIRE

Résumé

Remerciement

Dédicaces

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des symboles

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. LA PEAU 03

I.1.1. La structure de la peau 03

I.1.2. Les fonctions de la peau humaine 04

I.2. PLAIE CUTANEE..... 05

I.2.1. Définition……05

I.2.2. Les types de plaies……..05

I.2.3. Classification des plaies……..06

I.2.3.1. Profondeur de la plaie……...06

I.2.3.2. Étendue de la plaie..... 07

I.2.3.3. Nature de la plaie……..07

I.3. LA CICATRISATION CUTANEE……07

I.3.1. Définition……...07

I.3.2. Type de cicatrises…….....07

I.3.3. Les étapes de la cicatrisation..... 08

I.3.4. Les facteurs qui influencent la guérison des cicatrices 10

I.4. LES FORMULATIONS UTILISEES DANS L'APPLICATION TOPIQUE…….....10

I.4.1. Pâte dermique……...…10

SOMMAIRE

I.4.2. Pommade 10
I.4.3. Solution et huiles 11
I.4.4. Crème dermique 11
I.4.4.1. Définition d'émulsion 11
I.4.4.2. Composition des émulsions 12
I.4.4.3. Les différents types d'émulsions 20
I.4.4.4. Stabilité des émulsions 21
I.4.4.5. Caractères des émulsions 24
I.4.4.6. Procédés de préparation des émulsions 25

I.5. LA PENETRATION DANS LA PEAU (L'ABSORPTION) 31

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. MATERIEL 32

II.1.1. Les équipements 32

II.1.2. Matériel biologique 33

II.1.2.1. Le principe actif : la chlorophylle 33
II.1.2.2. Les excipients 33
II.1.2.3. Les animaux 35
II.1.3. Autre matériel 36
II.1.3.1. Crème de référence : Cicatryl-bio 36

II.2. METHODES 37

II.2.1. Formulation de la crème cicatrisante 37
II.2.2. Contrôle de qualité des crèmes préparées 41
II.2.2.1. Propriétés organoleptiques 41
II.2.2.2. Concentration de l'émulsion (taux de rétention) 41
II.2.2.3. Examen microscopique 42
II.2.2.4. Examen physico- chimique 42
II.2.2.5. Le sens de l'émulsion 43
II.2.2.5.1. Méthode par dilution. 43
II.2.2.5.2. Méthodes aux colorants. 43
II.2.2.6. Contrôle de la stabilité 44
II.2.2.6.1. Stabilités à la centrifugation. 44

II.2.2.6.2. Stabilités aux températures. 45
II.2.2.7. Indice de crémage 45
II.2.3. Evaluation de l'activité cicatrisante 45
II.2.3.1. Présentation de la plante 45
II.2.3.2. Procédure expérimentale 46
II.2.3.3. Evaluation de la cicatrisation 49

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. CONTROLE DE QUALITE DES CREMES FORMULEES 52
III.1.1. Caractère organoleptique 52
III.1.2. Concentration de l'émulsion (taux de rétention) 53
III.1.3. Examen microscopique 54
III.1.4. Examen physico- chimique 56
III.1.4.1. Détermination du pH 56
III.1.4.2.Détermination de la conductivité 57
III.1.5. Sens d'émulsion 58
III.1.5.1. Méthode de dilution 58
III.1.5.2. Coloration au bleu de méthylène 59
III.1.6. Etude de la stabilité 60
III.1.6.1. Etude de stabilité accélérée par technique de centrifugation 60
III.1.6.2. Test de stabilité à la température de stockage 61
III.1.7. Calcul de l'indice de crémage 62
III.1.8. Évaluation de l'activité cicatrisante 62
III.1.8.1. Aspect macroscopique 62
III.1.8.2. Etude planimétrique 66

Conclusion générale

Références bibliographiques

Glossaire

Liste des abréviations

HLB	Balance Hydrophile Lipophile
NaCl	Chlorure de sodium
E/H	Emulsion Eau dans Huile
E/H/E	Emulsion Eau dans Huile dans eau
H/E	Emulsion Huile dans Eau
H/E/H	Emulsion Huile dans Eau dans huile
Ø	fraction volumique.
H(T)	hauteur de la couche d'émulsion (totale)
H (aq)	hauteur de la phase aqueuse (la phase inferieur).
h	heure
I-C	Indice de crémage
E	Phase Aqueuse
H	Phase Huileuse
pH	pH-mètre
PA	Principe actif
Φ_{Aq}%	Proportion phase aqueuse
Φ_{Hu}%	Proportion phase huileuse
TA	Tensioactif
Rpm	Tours par minute
UV	Ultraviolet
VD	volume de la phase dispersée
VC	volume de la phase continue

Liste des symboles

Lecture	Désignation	Unité
cm^3	Centimètre cube	(-)
g	gramme	(-)
g/mol	gramme par molle	(-)
m	masse	(g)
mm^2	millimètres carrés	(-)
µm	Micromètre	(-)
µS/cm	microsemence/ centimètre	(-)
%	Pourcentage	(-)
T	Température	(C)
V	Volume	(ml)

LISTES DES FIGURES

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Fig. I.1. Schéma de la peau normale humaine..... 3
Fig. I.2. Les diverses fonctions de la peau.....5
Fig. I.3. Classification des plaies cutanées selon la profondeur…. 6
Fig. I.4. La phase de détersion..... 8
Fig. I.5. La phase de régénération 9
Fig. I.6. La phase de remodelage..... 9
Fig. I.7. Schéma représentatif d'une émulsion 11
Fig. I.8. Schéma représentatif d'une émulsion avec émulsifiant 13
Fig. I.9. Schéma représentatif d'une molécule de tensioactif avec une tête polaire hydrophile soluble dans l'eau et une queue hydrophobe soluble dans l'huile……...13
Fig. I.10. Schéma de positionnement de l'émulsifiant en fonction de type d'émulsion……...14
Fig. I.11. La balance HLB des émulsifiants……....15
Fig. I.12. Structures de la chlorophylle a et de la chlorophylle b……16
Fig. I.13. Les sources principales de chlorophylle (a) la luzerne, (b) le mûrier, (c) l'ortie……17
Fig. I.14. Schéma d'une émulsion directe et inverse (en bleu l'eau, en jaune l'huile)……..20
Fig. I.15. Schéma d'une émulsion multiple de type E/H/E et H/E/H……...21
Fig. I.16. Représentation du système thermodynamique d'une émulsion……21
Fig. I.17. Les différentes formes d'instabilité d'une émulsion…….23
Fig. I.18. Etapes de fabrication d'une émulsion…….....27
Fig. I.19. Différentes géométries de rotor-stator……..29
Fig. I.20. Représentation schématique d'Homogénéisateur à ultrason……30
Fig. I.21. Emulsification par membranes 30

Chapitre II : Matériel et méthodes

Fig. II.1. La structure chimique de la chlorophylle……...33
Fig. II.2. Conditionnement des rats……...36
Fig. II.3. Pommade Cicatryl-Bio 37
Fig. II.4. Les étapes de préparation d'une émulsion 39
Fig. II.5. Préparation et homogénéisation des deux phases (aqueuse et huileuse) 40

LISTES DES FIGURES

Fig. II.6. L'ajout de vitamine E et le conservateur 2 40
Fig. II.7. teucrium polium (KHAYATA) 46
Fig. II.8. Matériel utilisé pour la réalisation des plaies 47
Fig. II.9. Rat placé en décubitus ventral 48
Fig. II.10. Préparation du site opératoire 48
Fig. II.11. Traitement de chaque plaie selon le lot dont elle correspond 49
Fig. II.12. Matériel utilisé pour le prélèvement du lambeau cutané 49

Chapitre III: Résultats et discussion

Fig. III.1. L'apparence des deux crèmes préparées (a) formule (1) (b) formule (2,3,4) 52
Fig. III.2. Observation microscopique au grossissement 40X de la formule (a) témoin (b) avec 1% de chlorophylle (c) avec 2% de chlorophylle (d) avec 3% de chlorophylle ; à 25°C, après 24 heures de préparation. 55
Fig. III.3. La variation de pH en fonction de rapport (ΦA/ΦH) 57
Fig. III.4. La variation de conductivité en fonction 58
Fig. III.5. L'aspect de l'émulsion après dilution (a) dans l'eau (b) dans l'huile d'olive 59
Fig. III.6. Test au bleu de méthylène 59
Fig. III.7. Test de stabilité à la centrifugeuse 60
Fig. III.8. Evolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J3 ... 63
Fig. III.9. Evolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J6. .. 63
Fig. III.10. Histogramme présentant l'évolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J9. 64
Fig. III.11. Histogramme présentant l'évolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J12. 64
Fig. III.12. Aspect des plaies des différents lots 65
Fig. III.13. Histogramme représentatif de la diminution des surfaces des plaies pour chaque lot en fonction du temps. 66
Fig. III.14. Evolution des surfaces moyennes des plaies en fonction du temps……...67

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Tableau I.1. Les facteurs qui influencent la guérison des cicatrices 10
Tableau I.2. Quelques exemples d'ingrédients de la phase huileuse.....12
Tableau I.3. Caractéristiques physico-chimiques des chlorophylles a et b 16
Tableau I.4. Les différents types d'émulsion simple 20
Tableau I.5. Phénomènes et causes des instabilités des émulsions 24

Chapitre II : Matériel et méthodes

Tableau II.1. Les principaux produits utilisés dans la préparation de la crème cicatrisante 34
Tableau II.2. Les ingrédients de préparation de crème 38
Tableau II.3. Les différentes préparations des émulsions 41
Tableau II.4. Représente l'intervalle de taux rétention de l'émulsion..... 42
Tableau II.5. Détermination du sens de l'émulsion par la méthode des colorants 44
Tableau II.6. Critères d'évaluation de l'aspect macroscopique des plaies.....50

Chapitre III: Résultats et discussion

Tableau III.1. Caractère organoleptique des différentes formules 53
Tableau III.2. La concentration et le type de l'émulsion..... 54
Tableau III.3. Les valeurs du pH des différentes formules préparées.....56
Tableau III.4. Les valeurs dela conductivité des différentes formules préparées…..57
Tableau III.5. Etude de la stabilité, par centrifugation, des crèmes préparées à base de chlorophylle après 24h. 60
Tableau III.6. Etude de la stabilité à la température de stockage.....61
Tableau III.7. Effectif des animaux presque totalement cicatrisés au 15ème jour de traitement. 67
Tableau III.8. Tableau des moyennes des surfaces……68
Tableau III.9. Résultats de test post-hoc (tucky)….....69

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Une plaie est définie comme une interruption dans la continuité d'un tissu du corps, celle-ci peut provoquer des problèmes thérapeutiques complexes.

Dès que la plaie subi, un déclenchement d'un processus dynamique coordonné qui fait impliquer la multiplication cellulaire, la migration cellulaire active et la production de matrice extracellulaire, ce processus est désigné sous le nom de « le mécanisme de la cicatrisation ». Ce dernier peut s'influencer négativement par plusieurs facteurs physiopathologiques.

Des formulations médicamenteuses peuvent améliorer la qualité et accélérer la vitesse de la guérison d'une plaie, parmi elles ; on peut citer les émulsions à usage topique.

Les émulsions sont des systèmes formés par la dispersion de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre, elles contiennent ainsi une phase dispersée et une phase continue. Selon la consistance d'une émulsion, on distingue les sticks, les crèmes et les laits, qui ont respectivement des préparations solides, semi-solides (pâteuses) et fluides.

Une crème cicatrisante est une crème dont son principe actif a un effet cicatrisant ainsi que des excipients (stabilisants, colorant et solvant ....) qui facilitent son administration. De nos jours, la recherche des médicaments à molécules bioactives est devenue un but majeur dans le domaine de la recherche pharmaceutique à cause de la nocivité résultante des produits pharmaceutiques à base des matières premières synthétiques sur la santé et l'environnement.

Dans ce fait, nous nous proposons de formuler une émulsion cutanée conforme à l'usage pharmaceutique, de type huile dans l'eau, à base de la chlorophylle afin d'évaluer son effet cicatrisant.

Pour ce faire, nous avons structuré notre travail comme suit :

Le premier chapitre se consacre à revue bibliographique qui se décompose en trois parties :

• Physiologie de la peau et de la cicatrisation ;

• Généralité sur les émulsions cutanées ;

• Présentation de la chlorophylle et ses avantages.

Le deuxième chapitre présente l'expérimentation réalisée qui précise :

• Le matériel et les méthodes de fabrication ainsi que le contrôle physico-chimique des crèmes formulées ;

• Un exemple sur l'évaluation de l'effet cicatrisant de la plante médicinale *Teucrium polium* du moment qu'elle appartienne au règne végétale et contient la chlorophylle.

Le troisième chapitre illustre les résultats obtenus, les interprétations et la discussion.

Enfin, une conclusion générale sera présentée. Elle résumera les principaux résultats obtenus lors de ce travail de fin d'étude et donnera différents perspectives pour les études futures.

CHAPITRE I

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

Généralité

La peau constitue un organe complexe. Cette partie donne un aperçu de la structure des principaux compartiments de la peau et des annexes cutanées. Elle comprend également la structure et les fonctions de la peau, la cicatrisation cutanée.

I.1. La peau

Plus vaste organe du corps humain, avec une surface d'environ 2 m^2 pour un poids moyen représentant 15 % du poids total d'un adulte, la peau assure un rôle essentiel de barrière vitale vis-à-vis de l'environnement extérieur. La lumière, les produits chimiques, les pathogènes ou même les contacts mécaniques sont autant d'agressions qui doivent être arrêtées par cette fine enveloppe. Elle est également en première ligne de défense pour protéger le corps de la déshydratation et joue un rôle dans la thermorégulation. Grâce à la présence de nombreux récepteurs sensitifs, la peau est aussi un site important de perception sensorielle, pouvant réagir à différents stimuli tactiles, thermiques ou douloureux (Fanny, 2009).

I.1.1. La structure de la peau

La peau est composée de trois couches principales, on distingue de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure I. 1).

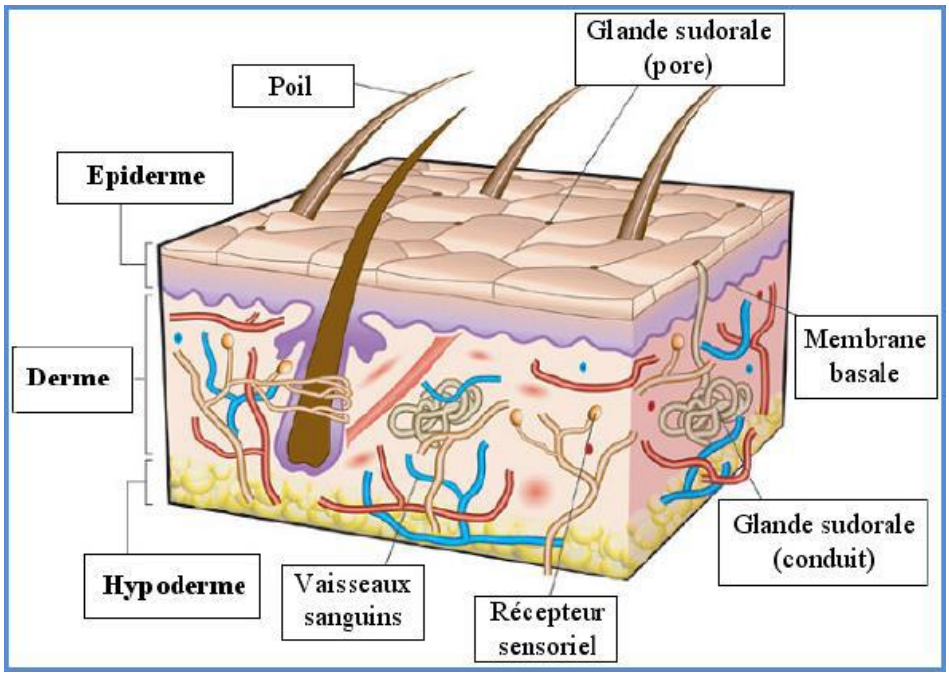


Fig. I. 1. Schéma de la peau normale humaine (El Kaourib, 2015).

A. L'épiderme

C'est un tissu épithélial pluristratifié d'origine ectodermique correspondant à la couche la plus externe de la peau. Une de ses principales fonctions est celle de barrière entre l'organisme et son environnement extérieur (Fanny, 2009).

B. Le derme

Couche moyenne de la peau, séparant le l'épiderme de l'hypoderme. Il assure la solidité de la peau grâce aux fibres de collagène et son élasticité grâce aux fibres d'élastine. Il protège les régions sous cutanées des agressions mécaniques et participe aux échanges thermiques entre le corps et le milieu extérieur en régulant les pertes de chaleur de l'organisme (Yves, 2003).

C. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. C'est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d'élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Elle agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique (Frelichowska, 2009).

I.1.2. Les fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme (figure I. 2). Ses fonctions peuvent être divisées principalement en:

A. La fonction de barrière

La peau assure une barrière efficace entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes d'influences externes. Elle prévient la perte en eau et empêche la pénétration des substances toxiques et pathogènes. Elle protège aussi contre les forces mécaniques (la fonction d'élasticité) ;

B. Le contrôle de la température

La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température ; cette dernière est régulée par la transpiration et par le flux sanguin. Le flux sanguin 250-300 $cm^3.min^{-1}$ peut augmenter jusqu'à 6000-8000 $cm^3.min^{-1}$ en réponse à une élévation de la température (Melissopouloset al, 1998) ;

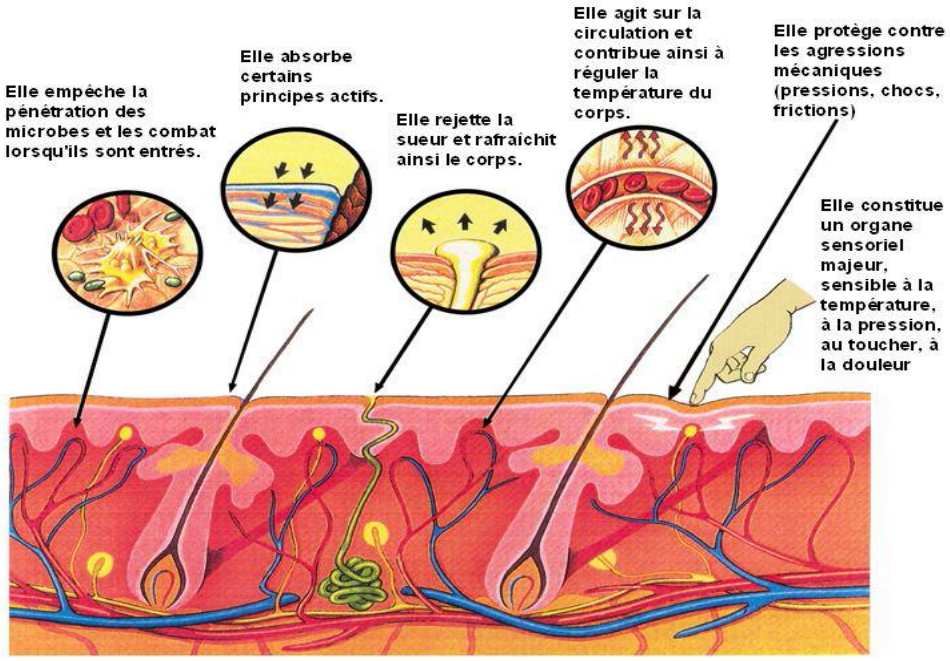


Fig. I. 2. Les diverses fonctions de la peau **(**Adil, 2013).

C. La protection contre les facteurs extérieurs et la réparation

La peau contient des structures qui confèrent la sensibilité au toucher, l'immunité, la protection contre les radiations UV (mélanocytes), la réparation et le métabolisme. Enfin, la peau est un organe vivant en continuelle régénération et réparation. Son renouvellement dure 28 jours. Il est continu et peut être accéléré en cas de blessure (Melissopoulos, 1998).

I.2. Plaie cutanée

I.2.1. Définition

Une plaie normale est définie comme une interruption dans la continuité d'un tissu du corps, une rupture de la barrière cutanée. Outre la lésion d'organes sous-jacents qui peut se produire lors de l'accident, la plaie peut entraîner la pénétration de germes pathogènes dans un organisme et provoquer une infection. Le principal risque pathogène est le tétanos (Fortin, 2005).

I.2.2. Les type de plaies

- **La Plaie chronique**

Une plaie chronique est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé. Une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. Les causes de plaie chronique incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du diabétique et les moignons d'amputation (HAS, 2011).

Les plaies chroniques surviennent généralement sur des tissus déjà cicatrisés. Elles peuvent être favorisées par une mauvaise fixation de l'épiderme sur le derme ou des anomalies vasculaires ou métaboliques. Elles sont souvent caractérisées par une importante quantité de collagène qui réduit la vascularisation et l'apport d'oxygène (Ertzscheid et al, 2004).

- **La plaie aiguë**

La plaie aiguë présente un temps de cicatrisation normal en l'absence de facteur local ou général pouvant retarder la cicatrisation (Battu et al., 2012).

I.2.3. Classification des plaies

Il n'y a pas de classification standard pour les blessures. Cependant, existe un certain nombre de façons différentes de classer les plaies qui sont utiles pour décrire la blessure en vue de son gestion et guérison ultime (figure I. 3). Les facteurs les plus importants de l'évaluation sont: la nature de la blessure causant les blessures, le moment, aigu ou chronique, et la profondeur des lésions de la peau et des tissus sous-jacents (Percival, 2002).

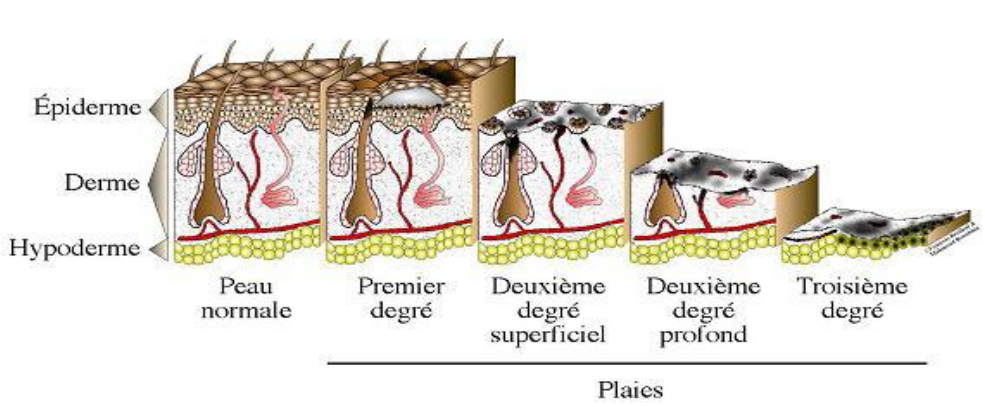


Fig. I. 3. Classification des plaies cutanées selon la profondeur (Lindsay, 1996).

I.2.3.1 Profondeur de la plaie (figure I. 3)

A. Premier degré

Les plaies du premier degré (plaies partielles) ne touchent que l'épiderme. Elles proviennent généralement d'une légère brûlure, d'un coup de soleil ou d'une légère abrasion et demeurent douloureuses pendant quelques jours (Lindsay, 1996 ; Paletzet al., 1996).

B. Deuxième degré

Les blessures du 2nd degré concernent les plaies dont l'épiderme est détruit (superficiel) ainsi qu'une partie du derme sous-jacent (profond) (François, 2014).

C. Troisième degré

Les plaies du troisième degré se caractérisent par la destruction complète de l'épiderme et du derme. Une brûlure importante, une coupure ou une abrasion profonde détruisent les terminaisons nerveuses et rendent ces plaies indolores (Lindsay, 1996).

I.2.3.2 Étendue de la plaie

L'étendue d'une plaie constitue un paramètre majeur lors du traitement d'un blessé. Ainsi, les procédures thérapeutiques de même que la prévention des infections différeront s'il s'agit d'une blessure locale ou d'une lésion qui affecte une proportion importante de la surface corporelle.

I.2.3.3 Nature de la plaie

La nature de l'agression produit une plaie dont les caractéristiques influencent sa présentation, sa guérison naturelle et thérapeutique. À la suite d'une brûlure, la réépithélialisation débute plus tardivement de sorte que la plaie demeure ouverte plus longtemps. Ainsi, seront traitées différemment : une brûlure chaude, froide ou chimique ; une incision ; une éraflure (Winter, 1972).

I.3. La Cicatrisation cutanée

I.3.1. Définition

La cicatrisation cutanée est un phénomène biologique très complexe, dynamique, qui se met en place après une blessure de manière à rétablir le plus rapidement possible l'intégrité et l'homéostasie de la peau. La fermeture correcte d'une lésion est possible grâce à la coopération entre de nombreux médiateurs solubles (facteurs de croissance et cytokines), la mise en jeu de différents types cellulaires (cellules inflammatoires, endothéliales, sanguines, épithéliales et immunitaires) et les interactions avec la matrice extracellulaire (Fanny, 2009).

I.3.2. Type de cicatrises

- **Les cicatrices normales**

Une cicatrisation parfaite donne une cicatrice dite normale, c'est-à-dire souple à la palpation, sans différence de couleur avec la peau avoisinante et presque invisible. Mais de nombreux facteurs peuvent influencer la cicatrisation et favoriser certaines complications, parfois difficiles à traiter.

❖ **Les cicatrices anormales**

Le déroulement anormal des mécanismes de la cicatrisation, peut conduire à des cicatrices pathologiques qui se présentent sous différentes formes. Ainsi, les plaies chroniques, les cicatrices rétractiles et les cicatrices chéloïdes résultent respectivement d'un retard, d'une altération et d'un excès de ce processus de cicatrisation (Ferraq, 2007).

I.3.3. Les étapes de la cicatrisation

La cicatrisation d'une plaie se déroule selon un processus bien défini. Celui-ci se compose de 3 phases principales (figure I. 4) :

A. La phase de détersion (0 à 4 jours)

Elle permet d'éviter l'extension de la plaie par l'association de 2 processus :

- Un processus vasculaire, les saignements s'accumulent pour former un caillot sanguin qui en séchant forme une croûte qui va fermer la plaie et protéger les tissus profonds ;
- Un processus inflammatoire; permet le nettoyage de la plaie par l'élimination des cellules mortes et des microorganismes potentiellement néfastes (Geoffre, 2018).

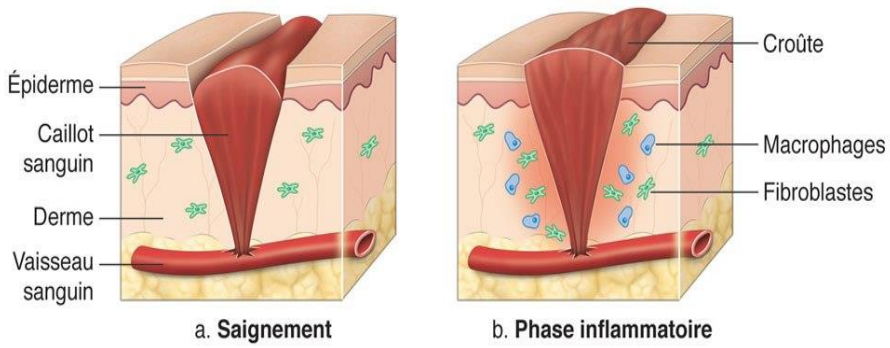


Fig. I. 4. La phase de détersion (https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiinfirmier/plaies,-cicatrisation-et-pansements 21/02/2019).

B. La phase de régénération (2 à 10 jours)

Cette étape est souvent appelée phase de bourgeonnement car elle correspond à la phase de développement du tissu qui comblera la perte de substance (figure. I. 5). Elle aboutit à l'épithélialisation ou re-épidermisation (Geoffre, 2018).

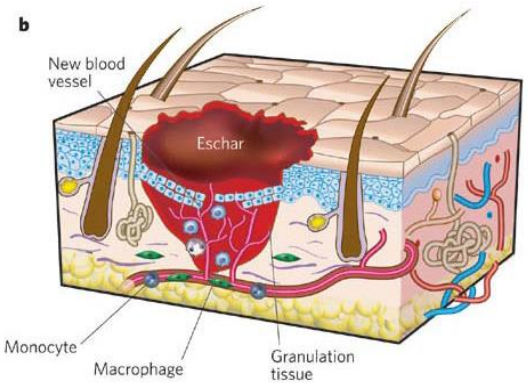


Fig. I. 5. La phase de régénération (Gurtner et al., 2008).

C. La phase de remodelage (3- 6 semaines)

La phase de remodelage débute après fermeture de la plaie (figure I. 6), par un tissu épithélial qui permet l'obtention d'une cicatrice dont le remodelage peut durer quelques mois pour aboutir à la cicatrice dite définitive (Geoffre, 2018).

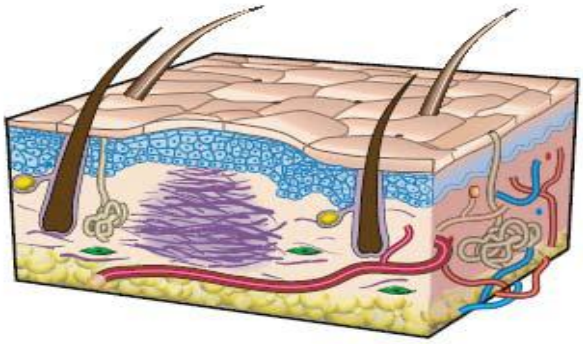


Fig. I. 6. La phase de remodelage (Gurtner et al., 2008).

I.3.4. Les facteurs qui influencent la guérison des cicatrices

Une cicatrice ne sera jamais la même d'une personne à l'autre. Plusieurs facteurs influencent la rapidité et leur degré de guérison (tableau I. 1).

Tableau I.1. Les facteurs qui influencent la guérison des cicatrices (KASSA et al., 2015 ; https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiinfirmier/plaies,-cicatrisation-et-pansements 21/02/2019 ; https://www.bepanthen.ch/fr/a-quoi-sert-bepanthen/cicatrisation/phases-cicatrisation/mauvaise-cicatrisation/2019).

Facteurs locaux	Facteurs généraux
• Localisation, environnement et hydratation de la plaie ; • Degré de contamination de la plaie ; • La présence de corps étrangers (La souillure de la plaie par des corps étrangers peut conduire à une infection de la plaie et empêcher une cicatrisation rapide) ; • Vascularisation de la plaie : une bonne vascularisation est essentielle pour une bonne cicatrisation ;	• **Malnutrition** (carence en albumine, fer, zinc, vitamine C) ; • **Age** (diminution des processus deréparation); • **Diabète:** Dysfonctionnement leucocytaire, à cause de l'hyperglycémie. Risque d'ischémie régionale en raison d'une oblitération vasculaire ou de l'épaississement de la membrane basale des capillaires • **Obésité :** Diminution de la vascularisation du tissu adipeux et augmentation de la tension dans la plaie • **Tabagisme (hypo vascularisation) :** Diminution de l'oxygénation de la plaie et anomalies de la coagulation dans les petits vaisseaux sanguins ;

I.4. Les formulations utilisées dans l'application topique

La "formulation à l'usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes :

I.4.1. Pâte dermique

Préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres (> 50%) finement dispersées dans l'excipient (Wouessi, 2012).Les pâtes sont moins grasses que les pommades étant donné le pouvoir d'adsorption de la poudre pour certains hydrocarbures, mais elles sont également occlusives et hydratent le stratum corneum (Aude, 2006).

I.4.2. Pommade

Les pommades sont des préparations de consistance molle, obtenues par le mélange d'une substance médicamenteuse avec un excipient approprié ; elles sont appliquées sur la

peau soit dans le but d'administrer des médicaments par voie dermique, ou pour obtenir une action locale superficielle (Dembélé, 2011).

I.4.3. Solution et huiles

Les solutions et huiles sont des formes liquides. Les solutions ont une base hydrophile ou alcoolique, tandis que les huiles sont des formes liquides hydrophobes (Racz, 2018).

I.4.4. Crème dermique

Une Crème dermique est une pommade de consistance molle, peu graisseuse et peu épaisse, constituée d'une émulsion H /E ou E/H ; cette composition favorise la pénétration dans les tissus cutanés. Le conditionnement se fait en pot ou en tube (Dridi, 2006).

I.4.4.1. Définition d'émulsion

Une émulsion est un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre, sous une forme plus ou moins stable. Une émulsion est souvent décrite comme une dispersion de gouttelettes de l'une des phases dans l'autre. On distingue donc une phase dispersée et une phase continue (figure I. 7).

Pour que l'émulsion soit durable (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant ou émulsifiant, son rôle est de stabiliser le système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradation. Les tensioactifs, les polymères et les solides divisés sont des agents émulsionnants. Ceux les plus largement utilisés sont les tensioactifs (Pierat, 2010).

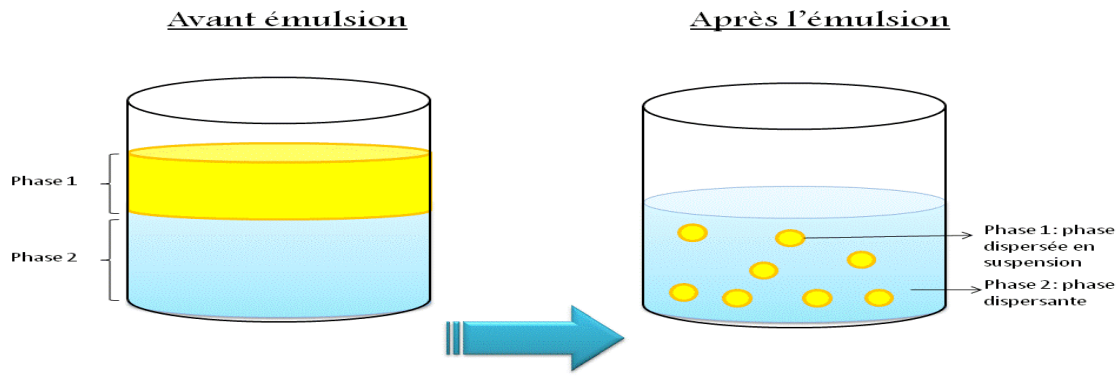


Fig. I. 7. Schéma représentatif d'une émulsion (Laurine et al., 2017).

I.4.4.2. Composition des émulsions

Une émulsion est une dispersion sous forme de gouttelettes de deux liquides non miscibles entres eux. Elle est donc constituée de deux phases (Doumeix, 2011).

A. Phase aqueuse

La phase aqueuse ou phase hydrophile contient l'eau déminéralisée et divers composants hydrosolubles. Les solutés de la phase aqueuse sont de nature diverses : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc. En fonction du type d'émulsion (cosmétique, pharmaceutique), des substances peuvent être ajoutées à l'une ou l'autre phase pour conférer au produit diverses propriétés (augmentation de la durée de conservation, modification de l'aspect, maintien de l'humidité, modifier le comportement rhéologique des formulations, diminuer les risques d'oxydation par la capture et l'immobilisation des espèces ioniques issues des eaux de rinçage, ajuster le pH de la formule, limiter la perte en eau du produit, ...etc.) (Shinodak, 1967).

B. Phase Grasse

La phase huileuse, appelée également phase grasse, phase lipophile ou phase organique, comporte des huiles, des cires et des graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à température ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale. Des substances synthétiques dérivées ou non de substances naturelles sont aussi utilisées. La phase huileuse d'une émulsion est généralement composée d'un mélange d'ingrédients (tableau I. 2).

Tableau I.2. Quelques exemples d'ingrédients de la phase huileuse (Doumeix, 2011).

Origine	Cires	Criasses	Huiles
Animale	Cire d'abeille Blanc de baleine	Lanoline	Huile de baleine, de foie de requin
Végétale	Cire de Carnauba	Beurre de cacao Beurre de karité	Huile d'arachide, d'olive, d'amande, de soja…
Minérale	Paraffine	Vaseline	Vaseline, Paraffine
Synthétique	Esters gras	Esters gras	Esters et alcools gras Huiles de silicone

C. Emulsifiants

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement, en deux phases. On parle de systèmes hors équilibre. En raison de cette instabilité les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, ou émulsionnants, formant un film interracial, ou film mince, ou membrane interraciale, autour des globules de phase dispersée (Figure I. 8).

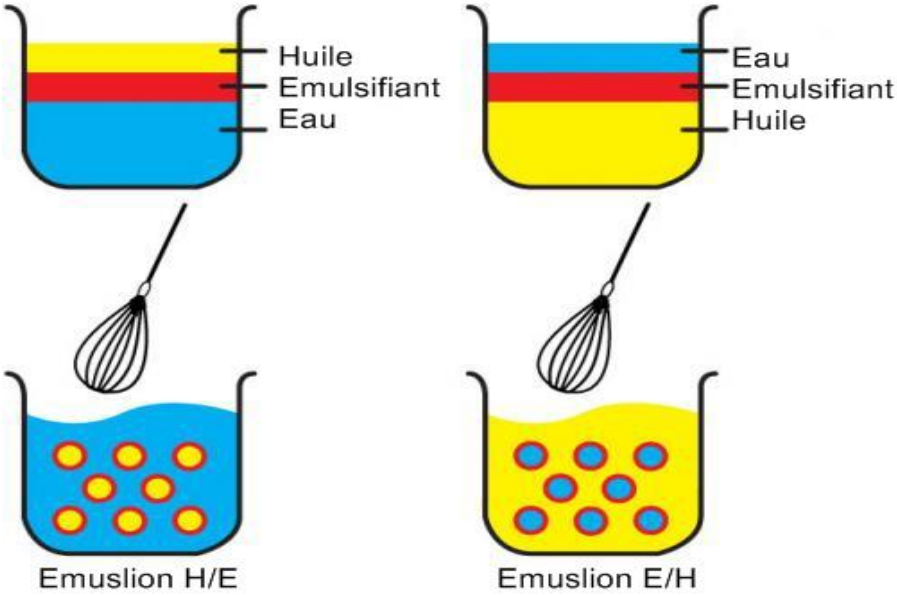


Fig. I. 8. Schéma représentatif d'une émulsion avec émulsifiant (https://www.journal-esthetique.ch/journal/90-des-cosmetiques-sont-des-emulsions/4/01/2016).

- **Les tensioactifs ou surfactifs**

Il s'agit le plus souvent de petites molécules amphiphiles appelées tensioactifs, surfactifs, surfactants ou agents de surface (figure I. 9).

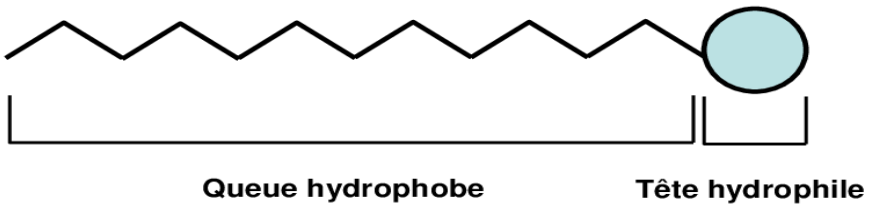


Fig. I. 9. Schéma représentatif d'une molécule de tensioactif avec une tête polaire hydrophile soluble dans l'eau et une queue hydrophobe soluble dans l'huile (El Kass, 2011).

- Une partie apolaire (queue hydrophobe) (figure I. 9) : hydrophobe, lipophile, présentant une affinité pour la phase huileuse (soluble l'huile). Elle est constituée par une ou plusieurs chaines hydrocarbonée(s) aliphatique(s), linéaire(s) ou ramifiée(s), ou aromatique(s),ou encore alkyl aromatique(s). Le caractère hydrophobe de la partie hydrocarbonée varie avec le nombre d'atomes de carbone, le nombre d'instauration et les ramifications.
- Une partie polaire (tête hydrophile) (figure I. 9) : hydrophile, présentant une affinité pour la phase aqueuse (soluble dans l'eau). Elle est constituée par un ou plusieurs groupements polaires, ioniques ou non ioniques.

C'est cette polarisation fonctionnelle qui détermine l'organisation des tensioactifs dans l'émulsion (figure I. 10). Même si elles sont thermodynamiquement instables, les émulsions industrielles peuvent donc présenter une stabilité dans le temps (stabilité cinétique) très important (Doumeix, 2011).

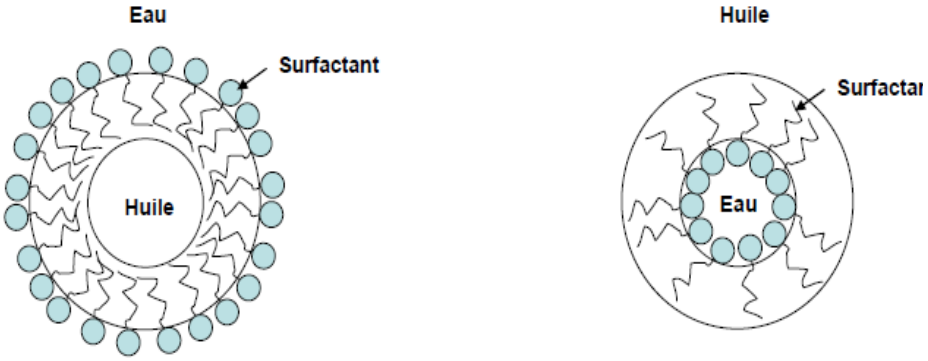


Fig. I. 10. Schéma de positionnement de l'émulsifiant en fonction de type d'émulsion (El Kass, 2011).

- **La balance HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) :**

On choisit les émulsifiants en fonction de leur HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balanceou balance hydrophile lipophileou équilibre hydrophile/lipophile) qui oriente le sens de l'émulsion.La HLB est une grandeur caractéristique d'un tensio-actif (figure I. 11) (Amrouche, 2019).

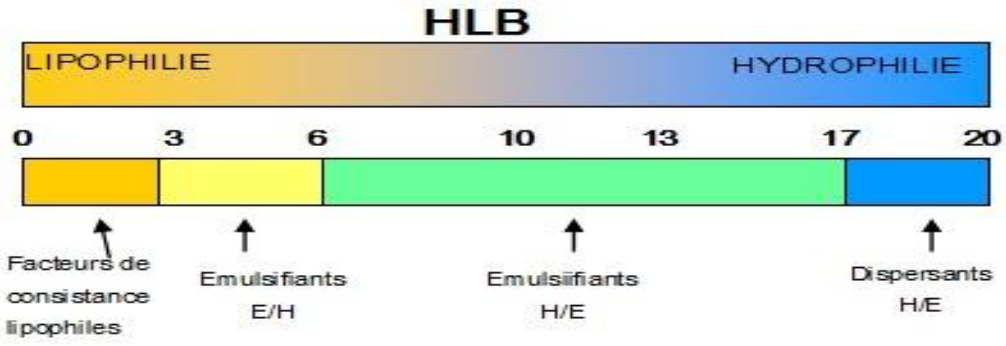


Fig. I. 11. La balance HLB des émulsifiants (http://cosmetolabfr.blogspot.com/2013/06/theorie-de-lemulsion.html).

La HLB est une méthode, qui permet de chiffrer l'équilibre existant entre la partie hydrophile et la partie lipophile de la molécule de tensioactif, équilibre lié à la solubilité dans l'eau. **HLB = 20*Masse molaire (partie Hydrophile)/Masse molaire totale** (Amrouche, 2019).

D. Principe actif (PA)

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs. Le principe actif est une substance douée de propriétés thérapeutiques, il est le support de l'activité pharmacologique (Aiache et al., 1995).

Il existe deux catégories de principes actifs :

✓ Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique).

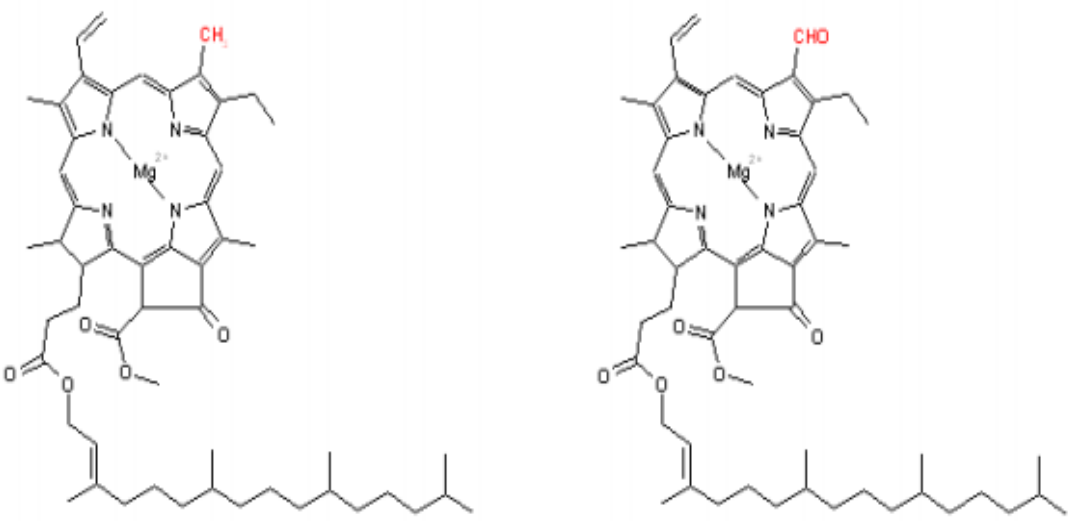
✓ Les substances extraites à partir des produits naturels : (ex : la chlorophylle).

- **Chlorophylle**
  - **Définition**

La chlorophylle (figure I. 12) est un pigment important dans le processus de la photosynthèse et se trouve dans tous les organismes photosynthétiques, notamment les plantes, les algues bleues et les algues eucaryotes. Il s'agit d'un noyau tétrapyrrolique ou chlorine composé contenant un ion Mg^{2+} central et une chaîne latérale phytyle isoprénoïde (Chaturved et al., 2019).

Il existe différentes formes de chlorophylles, dont les seules présentes chez les végétaux supérieurs sont la chlorophylle a et la chlorophylle b. Les autres formes (chlorophylles c et d) présentes chez certaines algues ou bactéries et sortent du cadre de notre étude. Comme le montrent la figure I. 12 et le tableau I. 3, la structure des formes **a** et **b** de la

chlorophylle est quasi identique, à l'exception d'une fonction aldéhyde située sur la chlorine. Toutes les sortes de chlorophylle sont liposolubles (Féret, 2009).



Chlorophylle a Chlorophylle b

Fig. I. 12. Structures de la chlorophylle a et de la chlorophylle b.

Tableau I. 3. Caractéristiques physico-chimiques des chlorophylles a et b (Féret, 2009).

	Chlorophylle a	**Chlorophylle b**
Formule chimique	C55 H72 O5 N4 Mg	C55 H70 O6 N4 Mg
Masse molaire (g.mol−1)	893.5	907.5

.

- **Origine**

Les sources principales des compléments alimentaires intitulés "Chlorophylle" sont des extraits de plantes qui contiennent 80 à 95% de chlorophylle. Parmi ces végétaux, on retrouve la luzerne (alfalfa), le mûrier ou l'ortie.



(a) (b) (c)

Fig. I. 13. Les sources principales de chlorophylle (a) la luzerne, (b) le mûrier, (c) l'ortie. (https://www.agrihebdo.ch/dossiers/la-luzerne-presente-des-atouts 15/03/2019 ; https://www.journaldesfemmes.fr/jardin/encyclopedie-des-plantes/2645115-murier-platane/ 03/07/2020 ; https://www.greenweez.com/magazine/ces-plantes-meconnues-l-ortie-23111/ 22/04/2020).

- **Bienfaits prouvés de la chlorophylle**

Les chlorophylles, que l'on trouve dans les plantes vertes, sont naturelles et solubles dans les graisses (liposolubles) (Chaturvedi.et al., 2019) :

1. Une action cicatrisante étonnante

Appliquée sur la peau ou les muqueuses, la chlorophylle favorise la réparation et la cicatrisation des tissus. En clinique on sait que la chlorophylle active les fibroblastes, et réduit le temps d'épithélialisation. Il a également été observé une augmentation du nombre de capillaires locaux, et une accélération de la circulation sanguine locale, au niveau des plaies d'animaux traités par la chlorophylle.

Des études, ont montré que la chlorophylle est dotée d'activité bactériostatique *In vitro*, en particulier contre les germes gram positifs fréquents dans les plaies infectées. Par ailleurs, la chlorophylle neutralise les toxines bactériennes, comme par exemple celles de Staphylocoque doré, du *Clostridium perfringens* ou des enterotoxines qui retardent particulièrement le processus de cicatrisation.

Enfin la chlorophylle inhibe la coagulation déclenchée par la coagulase staphylococcique, et empêche la bactérie de se protéger par un vernis de fibrine qui lui permettrait alors de résister à la phagocytose. On a ainsi confirmé l'action cicatrisante sur les plaies, en particulier infectées, avec suppression des odeurs liées habituellement à l'infection.

L'action de cette chlorophylle s'accompagne d'un soulagement du prurit et de la sensation de d'irritation, aussi bien dans des lésions post-traumatiques que dans des cas de brûlures.

Les études cliniques ont montré que l'application de chlorophylle s'adaptait à toutes formes de lésions dermatologiques ou muqueuses, y compris dans le traitement des lésions gingivales.

Les lésions ulcéreuses cicatrisant mal présentent une diminution importante de la vascularisation locale, en particulier capillaire, par agglutination érythrocytaire. De plus la formation de tissu fibreux est associée à l'apparition de produits toxiques venant de la nécrose des tissus ulcérés eux-mêmes. Ceci conduit à un retard de cicatrisation, ou à une cicatrisation incomplète avec rechutes ulcéreuses. (https://sante-prevention-sud-ouest.jimdofree.com/nutrition/phyto-nutrition/chlorophylle/1/12 /2012).

2. La chlorophylle stimule la production d'hémoglobine et de globules rouges

Comme son surnom le laisse présager, la chlorophylle est une arme intéressante pour stimuler la production d'hémoglobine et de globules rouges chez les personnes anémiées ou encore les sujets ayant subi des accidents cardiovasculaires (https://www.doctissimo.fr/nutrition/sante-dans-l-assiette/secrets-des-aliments-sante/chlorophylle-sante 15/03/2019 ; Dogna, 2014).

3. La chlorophylle booste les défenses immunitaires

Aujourd'hui, on sait que 80% de notre système immunitaire réside dans notre intestin. C'est pourquoi une flore intestinale équilibrée permettra une meilleure défense immunitaire contre tout type de germes. De plus, le corps sera plus prompt à se défendre grâce à sa meilleure oxygénation, permettant de contenir la prolifération des bactéries. (https://www.doctissimo.fr/nutrition/sante-dans-l-assiette/secrets-des-aliments-sante/chlorophylle-sante 15/03/2019 ; Dogna, 2014).

4. La chlorophylle contre les mauvaises odeurs

La chlorophylle est une très bonne arme contre les mauvaises odeurs. A la base, elle sert effectivement aux végétaux à lutter contre les bactéries et les champignons. Son pouvoir alcalinisant permet de surcroît au corps humain de mieux fonctionner dans son ensemble : produites en moins grande nombre, les toxines vont aussi être mieux évacuées. "Cela va jouer sur les odeurs comme une mauvaise haleine ou la sueur car ces dernières sont causées par un encrassement de toxines au niveau du foie, qui est l'organe central de détoxification du corps. S'il n'est pas surchargé, le foie fonctionnera mieux", précise la nutritionniste. (https://www.doctissimo.fr/nutrition/sante-dans-l-assiette/secrets-des-aliments-sante/chlorophylle-sante 15/03/2019 ; Dogna, 2014).

E. Les additifs

- ✓ **Agents conservateurs antimicrobiens (obligatoires) ;** Ce sont des substances capables de s'opposer au le développement de micro-organismes dans ces produits pharmaceutiques et cosmétiques (Yaëlle et al., 2009). L'efficacité des conservateurs dépend entre autres de leur concentration et du pH de la préparation : Phénol (0.3% ; pH=2-4), Acide benzoïque (0.1% ; pH =2-3) (Le Hir, 1992).
- ✓ **Agents conservateurs antioxydants ;** Leur présence est obligatoire dans la formulation des émulsions contenant des corps gras insaturés qui, sous l'action de l'oxygène de l'air, s'oxydent et provoquent le rancissement et/ou la dénaturation de la préparation, parmi les principaux agents antioxydants rencontrés dans les préparations cosmétiques et pharmaceutiques : acide ascorbique avec une concentration usuelle comprise entre 0.1 à 0.5%,EDTA avec une concentration usuelle comprise entre 0.25 à 0.5% (Toé, 2004).
- ✓ **Agents viscosifiants ;** dont l'utilisation dépend de la consistance de la préparation. Appelés aussi substances épaississantes, ils contribuent à la stabilisation des émulsions, en ralentissant la sédimentation ou le crémage des gouttelettes dispersées. Dans les émulsions H/E, on utilise surtout les polyosides d'origine végétale (alginates, les celluloses et dérivés, les gommes, les pectines, le gel d'aloès) ou synthétique (méthylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, ...) (Le Hir, 1992).
- ✓ **Aromatisants (souvent) ;** les arômes, utilisés à raison de 0,1 à 0,3 %, sont des substances odorantes et volatiles, d'origine naturelle (extraits de fleurs, de feuilles, de fruits, résines, le castoréum, le musc, ...) ou synthétique (vanilline, ...).
- ✓ **Colorants (parfois) ;** Les colorants sont des molécules capables de colorer un support grâce à leur aptitude à absorber une partie de la lumière visible. Les plus utilisés dans les formulations des crèmes sont les colorants hydrosolubles (sels) autorisés par la pharmacopée :
  - Les colorants d'origine végétale: Les chlorophylles (E140), les antl10cyanes (E163), l'indigo (E132), ...
  - Les colorants de synthèse: ils sont très nombreux et appartiennent à une douzaine de familles chimiques différentes. On peut citer le bleu patente V (E 131), le vert acide brillant B5 (E 142) (Le Hir, 1992).

I.4.4.3. Les différents types d'émulsions

Il existe plusieurs types d'émulsions selon la dispersion des phases aqueuses et huileuses.

- **Les émulsions simples**

Une émulsion simple est une émulsion composée d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant (tableau I. 4) (Doumeix, 2011).

Tableau I. 4. Les différents types d'émulsion simple (Doumeix, 2011).

Sens de l'émulsion	Phase dispersée	Phase dispersante	Symbole
Emulsion Huile dans Eau = émulsion de type aqueuse	Lipophile	Hydrophile	H/E, L/H, O/W
Emulsion Eau dans huile = émulsion de type huileuse	Hydrophile	Lipophile	E/H, H/L, W/O

Les émulsions simples sont appelées eau-dans-huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse (figure I. 14) (Pierat, 2010 ; Laurine et al., 2017).

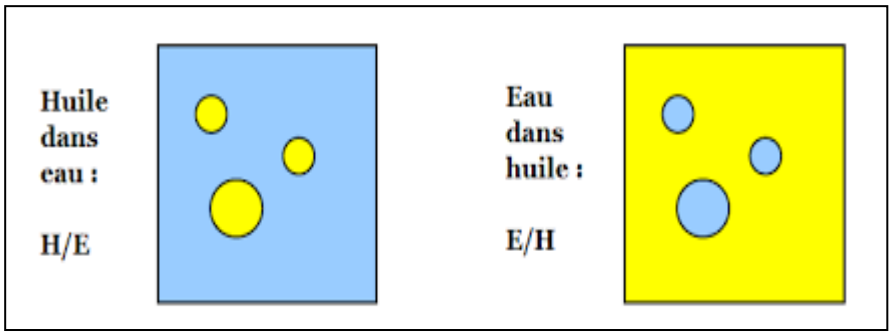


Fig. I. 14. Schéma d'une émulsion directe et inverse (en bleu l'eau, en jaune l'huile) (Laurine et al., 2017).

- **Les émulsions multiples**

Il s'agit d'émulsion ou de dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante :

- La dispersion d'une émulsion H/L dans une phase aqueuse (H) donne une émulsion H/L/H (ou E/H/E ou W/O/W) ;

- A l'inverse la dispersion d'une émulsion L/H dans une phase huileuse (L) donne une émulsion L/H/L.

Ces deux exemples correspondent au cas le plus simple d'émulsions multiples : les émulsions doubles. On y distingue trois phases : interne/ intermédiaire/ externe .Les sphères formées par la phase intermédiaire sont généralement qualifiées des globules, disperses dans la phase externe, et les sphères de la phase interne sont appelées gouttelettes (figure I. 15).

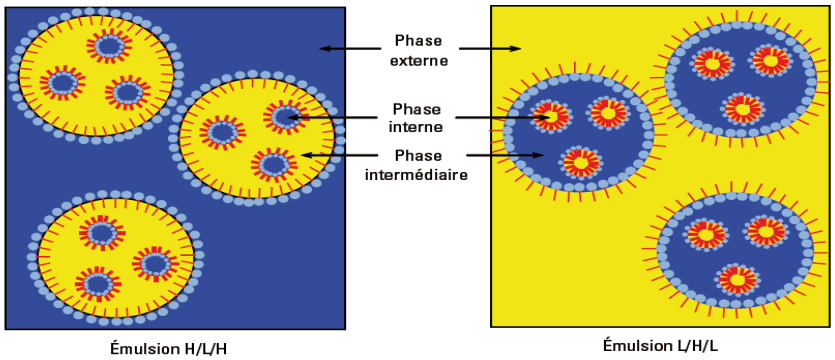


Fig. I. 15. Schéma d'une émulsion multiple de type E/H/E et H/E/H (Doumeix, 2011).

Cette distinction n'existe pas pour les émulsions simples pour lesquelles les sphères de phase dispersée sont appelées indifféremment gouttelettes ou globules (Brochette, 1999).

I.4.4.4. Stabilité des émulsions

Une émulsion est dite stable lorsque le mélange reste homogène, c'est à dire lorsqu'elle ne se sépare pas en ses deux phases constituantes (figure I. 16).

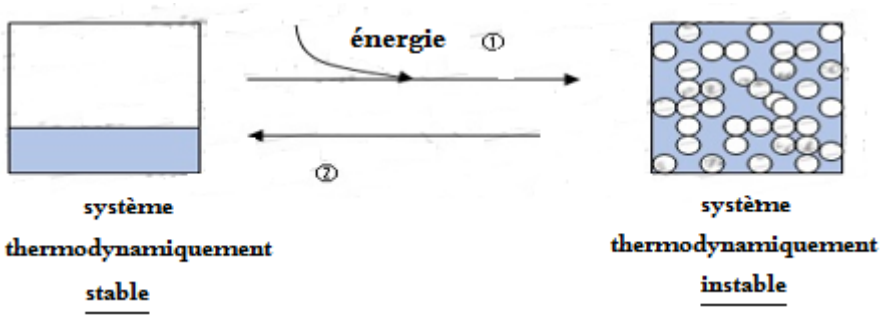


Fig. I. 16. Représentation du système thermodynamique d'une émulsion (Amrouche, 2019).

Les émulsions sont des systèmes thermodynamiquement instables car leur décomposition résulte d'une diminution d'énergie libre. La stabilité des émulsions est donc d'ordre cinétique et est liée à la physico-chimie du système qui peut ralentir voire inhiber les

mécanismes physiques qui conduisent à la démixtion des phases. Il existe plusieurs mécanismes de déstabilisation (Brochette, 1999).

I.4.4.4.1. Instabilité des émulsions

Les mécanismes impliqués dans cette déstabilisation sont de trois types

a. Phénomène d'instabilité d'ordre biologique

Les émulsions étant constituées de deux phases différentes par leur nature constituant souvent un milieu favorable pour le développement des microorganismes, dont les bactéries. C'est la raison pour laquelle la préparation des émulsions nécessite des conditions d'asepsie rigoureuse.

b. Phénomène d'instabilité d'ordre chimique

Des interactions chimiques entre les différents constituants peuvent survenir dans une émulsion récente, ainsi la déstabilisation de ce système : soit par la modification de manière grave la stabilité physique, soit perturber les propriétés applicatives (aspect, couleur, odeur, efficacité). Ces interactions sont le résultat d'incompatibilité entre les ingrédients constituant l'émulsion (Abismail, 1999 ; Brochette, 2013).

c. Phénomène d'instabilité d'ordre physique

Les mécanismes de déstabilisation d'ordre physique peuvent être répartis en deux catégories (figure I. 17) :

1. **Migration de particules ou des gouttes**, met en jeu des phénomènes réversibles. Parmi on cite :

a) Sédimentation et crémage

Ces phénomènes résultent de la différence de densité entre les phases. Sous l'influence de la pesanteur, la phase la plus dense se dirige vers le bas et la plus légère vers le haut. C'est un phénomène réversible, l'interface existe toujours, il suffit d'agiter pour revenir à l'émulsion**.** Pour limiter ce phénomène, on a plusieurs possibilités : i) réduire la taille des gouttes de la phase dispersée, ii) ajouter un agent viscosifiant et, iii) diminuer la différence de densité entre les deux phases (Alberto et al ., 2010 ; Yahoum, 2017).

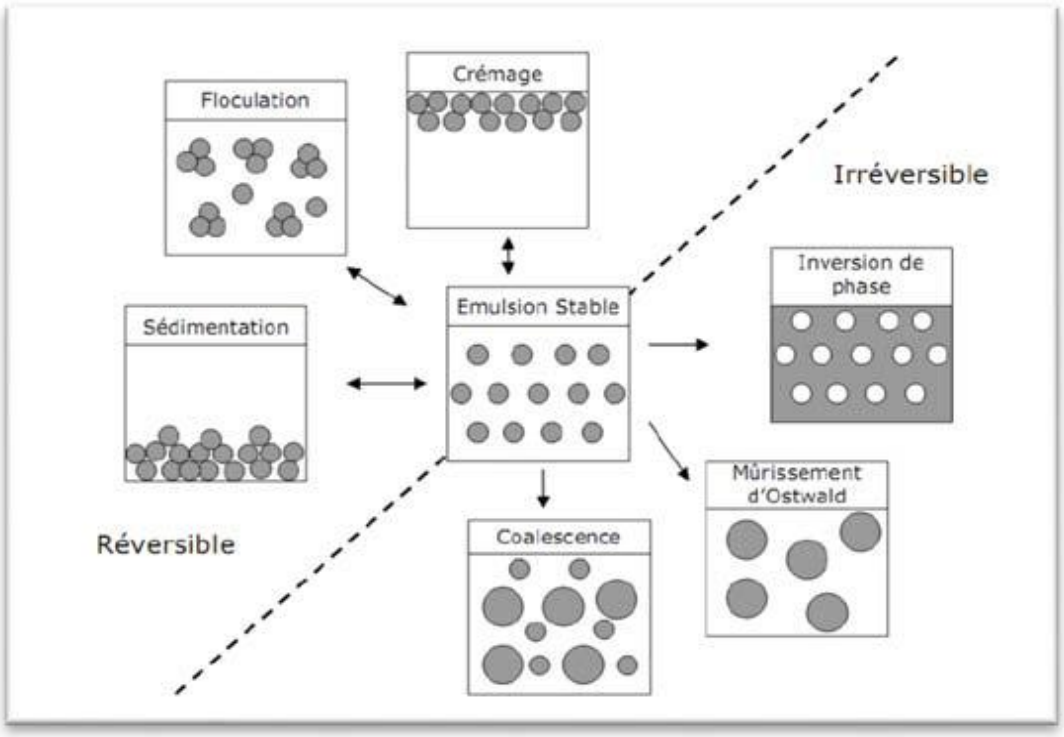


Fig. I. 17. Les différentes formes d'instabilité d'une émulsion (Rodriguez, 2007).

b) Floculation

C'est un phénomène de formation d'agglomérats, générés par les forces d'attraction entre les gouttes. En fonction de la distance entre les gouttes et de la profondeur du puits de potentiel, la floculation peut être réversible ou irréversible.

2. Variation de taille des gouttes (changement du nombre de particules), consistante des processus irréversible :

a) Coalescence

C'est un mécanisme de dégradation ultime d'une émulsion. Au cours de ce phénomène, deux ou plusieurs gouttes vont fusionner pour former une goutte plus grosse.

b) Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire

C'est un processus irréversible qui dépend d'une part de la granulométrie et d'autre part de la surpression de Laplace. Les gouttes les plus petites disparaissent au profit des plus grosses par transfert de matière à travers la phase continue (Alberto et al., 2010).

c) Inversion de phase

L'inversion de phase est un phénomène qui traduit par un changement du sens de l'émulsion c'est-à-dire une transformation d'une émulsion E/H en une H/E ou inversement.

L'inversion de phase est aussi liée à d'autres facteurs tels que, la nature de la phase huileuse, la nature et la concentration des sels existant (Brochette, 1999).

D'autres paramètres peuvent jouer un rôle important dans l'instabilité physique des émulsions. Le tableau I. 5, en présente certains.

Tableau I. 5. Phénomènes et causes des instabilités des émulsions (Julie, 2017).

Phénomènes	Causes
Crémage et sédimentation	Différence de densité entre les 2 phases
Floculation	Répulsions insuffisantes entre les gouttelettes
Coalescence	Rapprochement des gouttelettes et rupture du fil inter-facial
Murissement d'Ostwald	Solubilité de la phase dispersée dans la phase dispersante
Inversion de phase	Changement de température provoque des variations de volume de phase

I.4.4.5. Caractères des émulsions

Trois critères principaux permettent de caractériser une émulsion:

- **Nature de la phase continue**

La détermination de la nature de la phase continue d'une émulsion H/E ou E/H est un test très important car, pour une formulation donnée, le type d'émulsion peut changer en fonction du protocole de préparation (température, ordre d'addition des phases,...). Les trois tests cités par AFNOR (1986) sont fondés respectivement sur:

- la coloration de l'une des phases (par exemple, addition d'un colorant hydrosoluble qui permet d'identifier la phase aqueuse) ;
- la dilution par addition d'eau qui montre si ce liquide est compatible ou non avec la phase continue ;
- La conductimètre qui est la méthode la plus fiable et celle conseillée par l'AFNOR. La conductivité des émulsions H/E est nettement au moins 1000 fois plus élevée que celle des émulsions E/H. Des expressions théoriques et empiriques ont été proposées pour

décrire, la conductivité en fonction du pourcentage de la phase interne (Moussaouiet al., 2004).

- **Taille et distribution de la taille des gouttes**

La taille de gouttes est généralement déterminée par granulométrie laser. L'histogramme de répartition des diamètres de gouttes donne la distribution de la taille des gouttes qui est une information importante dans la caractérisation d'une dispersion. Deux émulsions identiques peuvent avoir des comportements différents à cause des différences dans la distribution des diamètres. L'analyse granulométrique peut expliquer le comportement rhéologique et la stabilité d'une émulsion. Le gros inconvénient de cette technique d'analyse est la nécessité d'une dilution par la phase continue, excepté avec la granulométrie à ultrasons. Supposer que la taille des gouttes et la distribution de taille reste inchangées après dilution, constitue une hypothèse parfois hardie (Ferarsa et al., 2011).

- **Rhéologie des émulsions**

La rhéologie des émulsions est une caractéristique très importante qui d'une manière générale, est tributaire des propriétés suivantes :

- La fraction volumique de la phase dispersée ;
- La nature et la concentration de l'agent émulsifiant ;
- La taille moyenne des particules et leur distribution granulométrique ;
- La viscosité de la phase continue et, à un degré moindre, celle de la phase dispersée ;
- La tension interfaciale eau/huile (Ferarsa et al ., 2011).

I.4.4.6. Procédés de préparation des émulsions

Généralement, l'émulsification se décompose en deux étapes successives : d'abord une étape de dispersion-mélange, que l'on appelle pré-émulsification et qui va conduire à une simple mise en suspension des gouttelettes de la phase dispersée vers la phase continue (gouttes de l'ordre de 100 μm), puis une étape dite d'homogénéisation dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer à l'émulsion les propriétés requises et une stabilisation (Pierat, 2010).

La préparation d'une émulsion nécessite un travail bien précis pour réduire la phase en petites gouttelettes et les disperser dans l'ensemble de cette phase. L'addition d'agents émulsifiants non seulement réduit ce travail, mais stabilise également l'émulsion finale (Felton et al., 2013).

1) Emulsification par agitation mécanique

- Etapes de fabrication : les différentes étapes de fabrication d'une émulsion sont données sur la figure I. 18 :

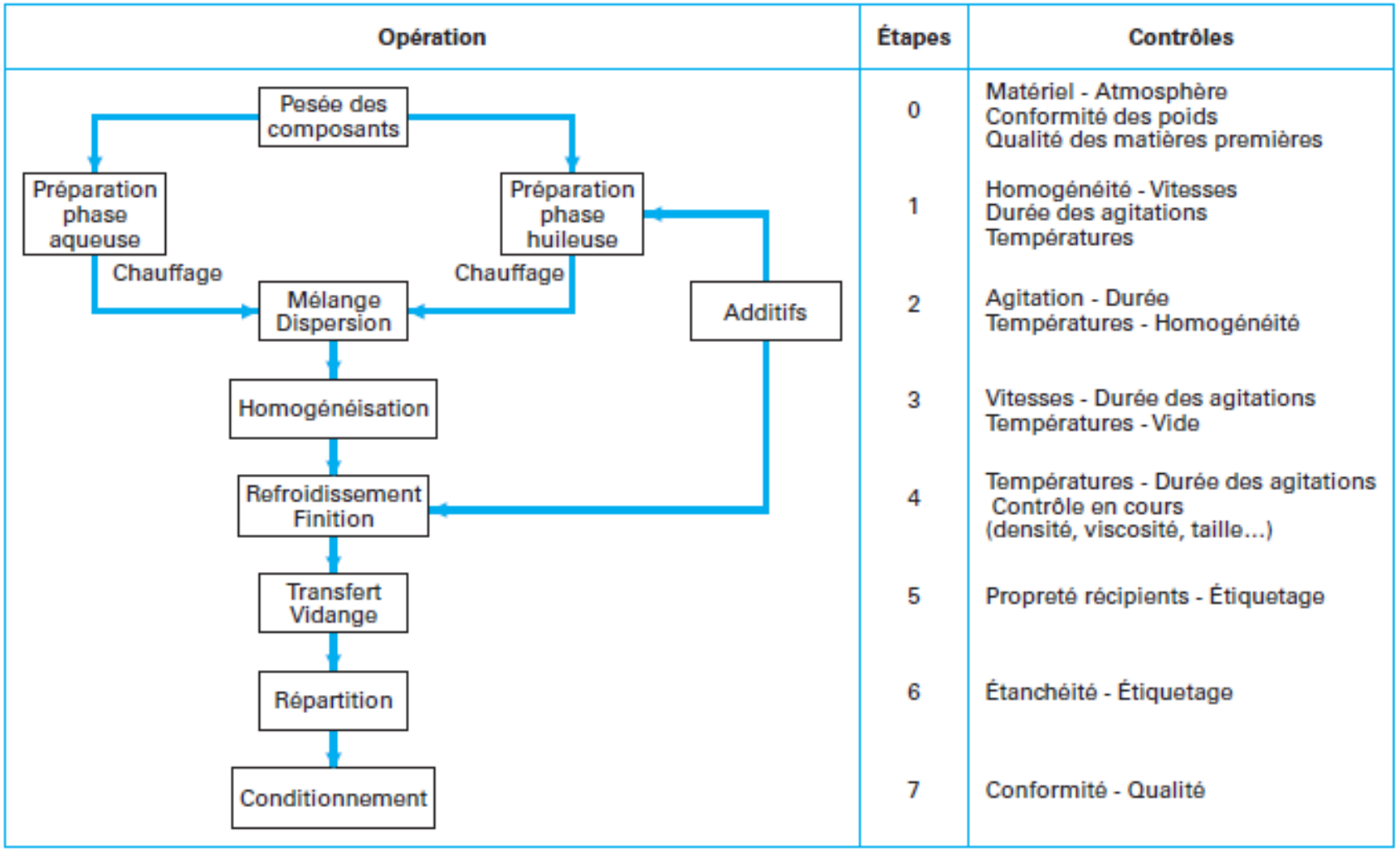


Fig. I. 18. Etapes de fabrication d'une émulsion (Poux et al., 2004).

- **Préparation des phases aqueuse et huileuse**

Le but de cette étape est de conditionner les phases aqueuse et huileuse avant l'émulsification. La phase huileuse, corps gras parfois pâteux ou même solide, doit être chauffée (entre 70 et 90 °C) afin d'atteindre une viscosité permettant de rendre aisée sa manipulation. Le ou les émulsifiants sont ajoutés durant cette étape. L'opération se déroule dans une cuve agitée munie d'une hélice ou d'une turbine, à laquelle on ajoute un mobile permettant d'assurer un bon transfert thermique (ancre, par exemple).

Pour la phase aqueuse, une turbine ou une hélice peut être utilisée à des températures variant de 30 à 90 °C.

✓ **Mélange – Dispersion**

La nature de la dispersion créée dépend de la formulation mais également du mode opératoire et de la façon dont la phase dispersée est introduite dans la phase continue. Cette opération se déroule dans une cuve équipée de mobiles radiaux dont le rôle consiste en la simple mise en suspension des gouttes, ce qui conduit à une granulométrie relativement élevée (autour de 100 µm).

✓ **Homogénéisation**

Cette étape est essentielle pour obtenir une émulsion fine et stable. On recherche alors un cisaillement maximal par l'emploi d'une turbine, d'un système rotor-stator (exemple : moulin colloïdal), d'un homogénéiseur haute pression. On peut aussi mettre à profit les phénomènes de cavitation (exemple : ultrasons).

✓ **Refroidissement – Finition**

Il s'agit d'une étape assez longue où l'échange thermique constitue souvent le facteur limitant. Le choix du système d'agitation est donc de première importance et la durée de l'étape dépendra de l'efficacité de l'échange thermique et, donc, du mobile. C'est au cours de cette étape que l'on va conférer à l'émulsion certaines propriétés ; on va donc pouvoir incorporer des additifs de façon à corriger la viscosité, la brillance, la couleur, etc (Brochette, 2013).

➢ **Disperseurs**

Le but de ces appareils est de créer un bon cisaillement pour favoriser la rupture des gouttes tout en assurant une bonne circulation, afin de fournir une distribution assez étroite car lorsque les gouttes s'éloignent de l'agitateur elles ont tendance à coalescer.

Les mélangeurs à hélice et à turbine qui ont une hélice attachée à un arbre entraîné par un moteur électrique sont pratiques et portables et peuvent être utilisés à la fois pour remuer et émulsifier. Ils sont utiles pour préparer des émulsions (Le Hir, 2001).

- **Homogénéiser**

L'homogénéisation des dispersions doit permettre de conférer au produit fini la granulométrie et la stabilité requise. La taille des gouttes de l'ordre 10 à 100 µm obtenu lors de l'étape précédente est ramenée à une valeur inférieure au micromètre Les appareils utilisés présentent comme caractéristiques communes une géométrie complexe forçant le liquide à passer dans une zone confinée ou il subit de très forts gradients de vitesse (Khalil A, 2011) exemples dispositif rotor stator (figure I.19).

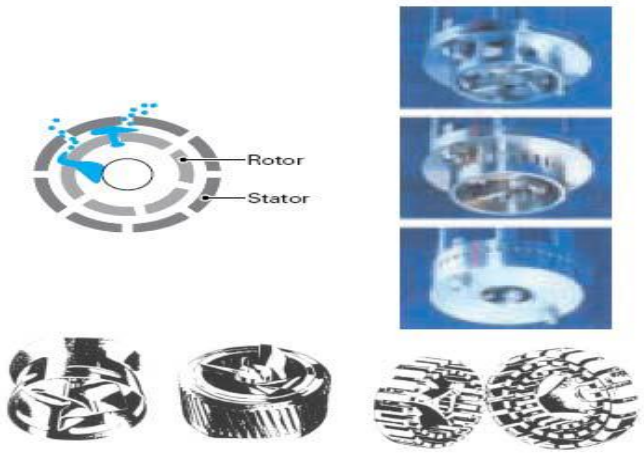


Fig. I. 19. Différentes géométries de rotor-stator (Pierat, 2010).

2) Emulsification par cavitation

- **Homogénéisateurs à ultrasons (figure I. 20): La sonication**

Son principe de fonctionnement est basé sur le fait qu'une haute intensité d'ultrason fournit la puissance nécessaire pour disperser une phase liquide (phase dispersé) en petites gouttelettes dans une seconde phase (phase continue).

L'utilisation d'ondes ultrasonores permet la fabrication d'émulsions grâce au phénomène de cavitation. C'est-à-dire, dans la zone de dispersion, l'implosion des bulles de cavitation provoque des ondes de choc très intense dans le milieu liquide et entraîne la formation de jets liquide à haute vitesse. Au niveau de densité d'énergie approprié, l'ultrason permet

d'atteindre des tailles de gouttelettes inférieures au micron (micro-émulsions) (Mathieu, 2009).



Fig. I. 20. Représentation schématique d'Homogénéisateur à ultrason (Mathieu, 2009).

- **Procédés à membranes**

Ce procédé récent demande peu d'énergie et produit un cisaillement faible, il est donc bien adapté aux produits sensibles au cisaillement. Il consiste à faire passer la phase huileuse ou aqueuse à travers membrane de microfiltration ou d'ultrafiltration, en appliquant une pression et en la dispersant dans un phase continue, qui contient des tensioactifs,. Les gouttes ainsi formées se détachent de la surface de la membrane par l'écoulement de la phase continue (figure I. 21). Un autre procédé consiste à faire passer une émulsion grossière à travers la membrane, de façon à réduire la taille des gouttes (Suzuki, 1998 ; Pierat, 2010).

.

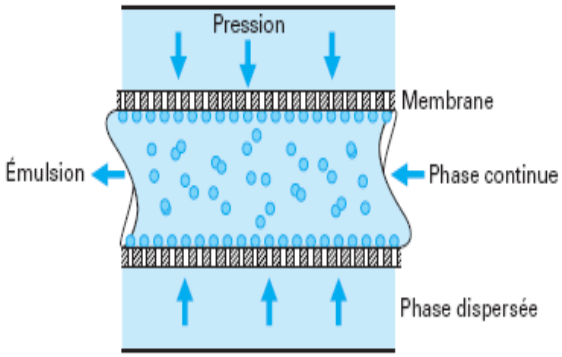


Fig. I. 21. Emulsification par membranes (Pierat, 2010).

I.5. La pénétration dans la peau (l'absorption)

Le phénomène d'absorption correspond au passage du médicament à travers la peau. Il s'agit d'un phénomène passif, c'est-à-dire que le corps n'emploie aucun mécanisme ni aucune énergie. L'absorption est un facteur propre à chaque individu, elle est variable selon :

- ✓ Le type de peau (plus importante dans les plis ou au niveau des organes génitaux externes) ;
- ✓ L'âge (l'absorption est supérieure chez l'enfant et la personne âgée par rapport à un adulte) ;
- ✓ La teneur en eau de la couche la plus superficielle de la peau c'est-à-dire la couche cornée (moyenne = 5-10%) ;
- ✓ La forme donnée au principe actif (sa galénique): crème, lotion,...
- ✓ La technique d'application utilisée ;
- ✓ L'absorption est encore plus importante lors d'applications sur des lésions (où la barrière cutanée est rompue), ce qui accroît le risque d'effets secondaires(Le Hir, 1992 ; Frelichowska, 2009).

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

Notre travail a été réalisé au niveau de laboratoire de la faculté des sciences, du hall technologique et de l'animalerie de l'université de Médéa.

L'objectif de ce travail est de formuler une crème cicatrisante à base de chlorophylle, pour application topique. En utilisant la formulation de l'émulsion (H/E), et faire sa caractérisation sur les plans physicochimiques, ainsi la comparaison des crèmes formulées à différentes quantités du principe actif et encore l'étude en vivo sur les souris.

II.1. Matériel

II.1.1. Les équipements

- **Balance de précision,** la précision des pesées nécessite une balance très précise qui est utilisée pour toutes les expériences ;
- **Bain-marie**;
- **Agitateur mécanique,** utilisé dans notre travail est un bras mixeur;
- **Thermomètre**;
- **pH mètre,** le pH mètre utilisé pour les mesures de pH des formules préparée est de type : METRHOM ;
- **Conductimètre**;
- **Centrifugeuse,** c'est un appareil qui fonctionne avec des vitesses comprises entre 1000 et 10000 tours/minute dans un intervalle de temps choisi selon l'utilisation ;
- **Microscope optique,** l'examen microscopique était réalisé à l'aide d'un microscope optique (Olympus) qui permet un agrandissement jusqu'à 1000 fois ;
- **Etuve,** nous a permis de réaliser l'étude de stabilité thermique des formules que nous avons réalisées ;
- **Verrerie et autres petits matériels,** flacons, baguettes en verre, pipettes jaugées et graduées, pots en plastique, béchers, fioles, erlenmeyers, éprouvettes graduées, entonnoirs en verre, pipettes pasteur, bouteilles propres, spatule en inox, tubes a essais;
- **Trousse de dissection,** regroupant à la fois des ciseaux de dissection, pince de dissection, instruments de découpe comme le scalpel et du matériel divers.

II.1.2. Matériel biologique

Dans chaque formulation, il y a un principe actif et un élément auquel ce principe actif est mélangé (l'excipient). Les principaux produits utilisés pour la réalisation de nos formules sont :

II.1.2.1. Le principe actif : la chlorophylle

La chlorophylle est la substance qui donne sa couleur verte aux plantes. En fait, la chlorophylle, c'est le sang de la plante. D'ailleurs, sa structure chimique ressemble beaucoup à celle de l'hémoglobine de notre sang, mais le noyau de la chlorophylle est composé de magnésium plutôt que de fer (figure II. 1). Elle favorise la réparation et la cicatrisation des tissus avec des capacités antioxydants et anti-inflammatoires.

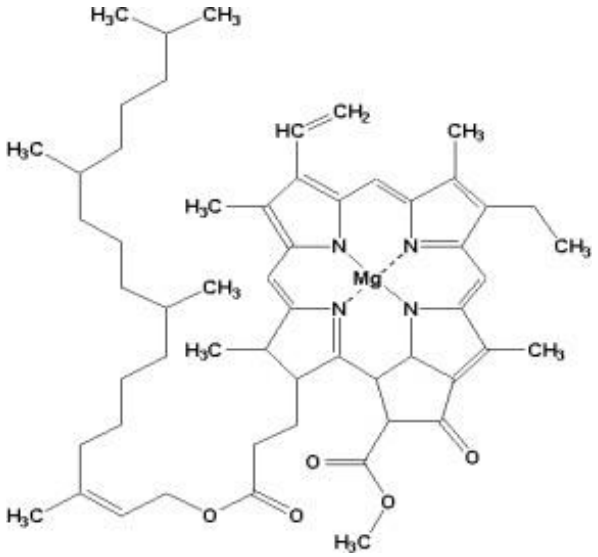


Fig. II.1. La structure chimique de la chlorophylle A (Chaturvedi, 2019).

La chlorophylle est commercialisée sous forme d'une poudre verte très fine, d'origine végétale est extrait de l'alfalfa, également appelé luzerne. Facile à incorporer aux phases aqueuses (chapitre I).

Sa formule brute est $C_{55}H_{72}MgN_4O_5$ avec une masse molaire de 893,489 ± 0,0519 g/mol (Chaturvedi, 2019).

II.1.2.2. Les excipients

L'excipient est le véhicule du principe actif à administrer. Un bon excipient doit contribuer à donner à l'émulsion une consistance convenable qui permet un étalement facile. Aussi :

- ✓ Il doit en général faciliter la pénétration des principes actifs dans les tissus;
- ✓ Il doit être suffisamment stable pour permettre une bonne conservation.

Les différents excipients, huiles végétales, utilisés dans notre travail sont présentés dans le tableau II. 1. Il est à noter que toutes les huiles utilisées ont été choisies soit pour leurs propriétés cicatrisantes, nourrissantes et hydratantes qui permettent une bonne cicatrisation et régénération de la peau.

Tableau II. 1. Les principaux produits utilisés dans la préparation de la crème cicatrisante.

	Produits	Principales Caractéristiques
Phase aqueuse	**Eau distillée**	la bonne eau de fabrication est très douce, au mieux distillée ou déminéralisée, et exempte de germes.
	Glycérine végétale	Le lissage de la peau : la glycérine est dotée de propriétés tensioactives qui lissent la peau -protection et barrière contre les agressions -la restauration des défenses naturelles - Hydratant(le Hir, 2009).
phase huileuse	**Huile de coco**	c'est une huile hydratante, nourrissante et réparatrice. Elle est très facilement absorbée par la peau.
	Huile d'olive	c'est une huile végétale riche en vitamines, notamment A, C et D, qui apportent de l'énergie. Elle hydrate la peau.
	Huile d'argan	C'est une huile végétale riche en antioxydants. Elle a un effet des vertus cicatrisantes. Elle permet également d'apaiser les irritations de la peau.
	Beurre de karité	c'est un beurre végétal qui présente une activité hydratante pour la peau.
	Cire d'abeille	C'est une cire naturelle particulière sécrétée par les abeilles à miel. Elle sert à la fabrication de médicaments à cause de ses

		propriétés antibactériennes.
	Emulsifiants 1,2 et 3	Dans notre travail on a choisi 3 types d'émulsifiant pour augmenter la stabilité de la crème préparer et certains permettent d'épaissir les crèmes et apportent un toucher onctueux et nourrissant.
Les additifs	**Conservateurs 1 et 2**	Ce sont des substances capables de s'opposer au développement des germes bactériens et fongiques qui peuvent se retrouver dans notre formulation.
	Antioxydant	**" la vitamine E''** permet de préserver les huiles végétales du rancissement. L'ajout de vitamine E est donc recommandé dans toute la préparation contenant les huiles sensibles, dont elle prolongera la durée de conservation. En plus, elle présente un rôle très intéressant sur la peau et particulièrement recommandé pour les soins réparateurs après-soleil**.**

II.1.2.3. Les animaux

32 souris Winstar, dont le poids moyen de 210 ± 50 gr et d'âge de 6 à 8 mois. Ils ont été utilisés lors de l'étude in vivo. Ces animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger (figure II. 2).

- ✓ **Conditions d'élevage**

Les rats sont placés dans des cages en plastique recouverte d'une grille en acier inoxydable munis de buvettes avec une couche de sciure déposée au fond. Les rats sont exposés à la lumière du jour.

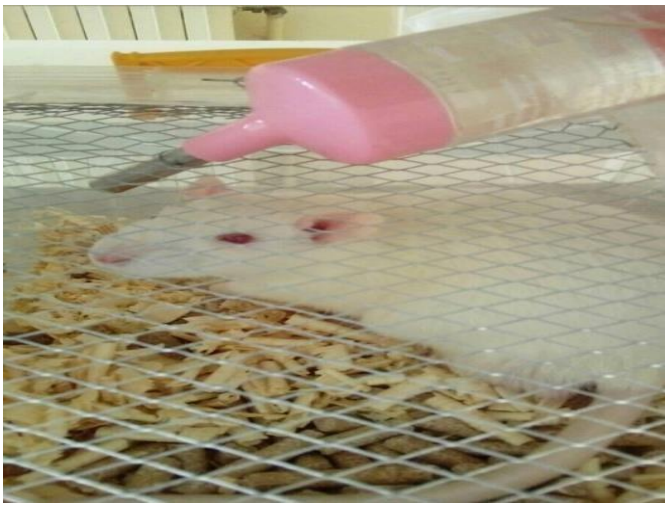


Fig. II. 2. Conditionnement des rats (originale, 2020).

- ✓ **Alimentation**

Les rats sont nourris avec une alimentation sous forme granulés fournis par Sarl, production locale à Bouzaréah. Cette alimentation est composée d'orge, de maïs, de son, de remoulage et de soja. Ils ont accès libre à l'eau de robinet et ils ont bénéficiés d'une période d'adaptation de 7 jours avant leur utilisation.

II.1.3. Autre matériel

II.1.3.1. Crème de référence : Cicatryl-bio

Cicatryl-bio est une pommade homogène et lisse, de couleur bleue. Utilisée comme adjuvant de la cicatrisation pour les plaies et les brûlures et qui contient :

-Principes actifs: Allantoïne, Guaïazulène, Parachlorométacrésol , Alpha-tocophérol acétate ;

-Excipients à effets notoires: Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Sorbitol (solution à 70%), Mélange de : Cétostéarylique alcool (90%), Mélange de : Cétostéarylique alcool (70%);

- **Autres excipients**: paraffine liquide légère, Vaseline officinale, Glycérol monostéarate, Macrogol glycol 400, Eau purifiée, Sodium cétylstéaryl sulfate (10%), Sodium cétylstéaryl sulfate (10%), Acide gras éthoxylé d'origine organique (20%) (https://www.doctissimo.fr/medicament-CICATRYL.htm29/06/2020).



Fig. II. 3. Pommade Cicatryl-Bio (Boutaleb, 2014).

II.2. Méthodes

La formulation de la crème est effectuée suivant les étapes décrites sur la figure II. 4. Le mode opératoire suivi est effectué sous les conditions d'hygiène et les bonnes pratique de fabrication de façons à garantir une crème de bonne qualité hygiénique exempte de contaminants microbiologiques. La phase aqueuse est formée des ingrédients hydrophiles dans la quelles les agents humectant ont été ajoutés. Tandis que, la phase huileuse est composée d'un mélange d'huile, beurre et cire d'abeille pour donner une bonne consistance, de l'onctuosité et la douceur de la crème, des agents émulsifiants, agents antimicrobiens pour la conservation et un antioxydant.

II.2.1. Formulation de la crème cicatrisante

Mode opératoire

Peser les ingrédients et préparer les deux phases dans deux récipients séparés (Tableau II. 2).

- **Préparation de la phase aqueuse**

Dans un bécher, la quantité, requise, d'eau distillée est mélangée avec la glycérine et le conservateur 1. Ce mélange est chauffé dans un bain marie.

- **Préparation de la phase huileuse**

Dans un autre bécher, on a mis les composants suivants (huile de coco, huile d'olive, huile d'argan, beurre de karité, cire d'abeille et les émulsifiants 1, 2 et 3). Ce mélange est chauffé jusqu'à la fonte totale de tous les ingrédients.

Tableau II. 2. Les ingrédients de préparation de la crème.

	Composantes	**Quantité (g)**
Phase aqueuse	Eau distillée	57,9
	Glycérine	03,0
	Conservateur 1	0.4
phase huileuse	Huile de coco	10
	Huile d'olive	13
	Huile d'argan	3
	Beurre de karité	2
	Cire d'abeille	02,0
	Emulsifiant 1	3.5
	Emulsifiant 2	2.5
	Emulsifiant 3	2
Les additifs	Conservateur 2	0.6
	Vitamine E	0.2
Principe actif	Chlorophylle	0 (crème 1)
		1 (crème 2)
		2 (crème 3)
		3 (crème 4)

A l'aide d'un thermomètre, on contrôle la température des deux phases. Après la fonte de la cire d'abeille et dès que la température des deux phases atteigne 70°C, on mélange les deux phases en incorporant la phase huileuse dans la phase aqueuse (figure II.4).

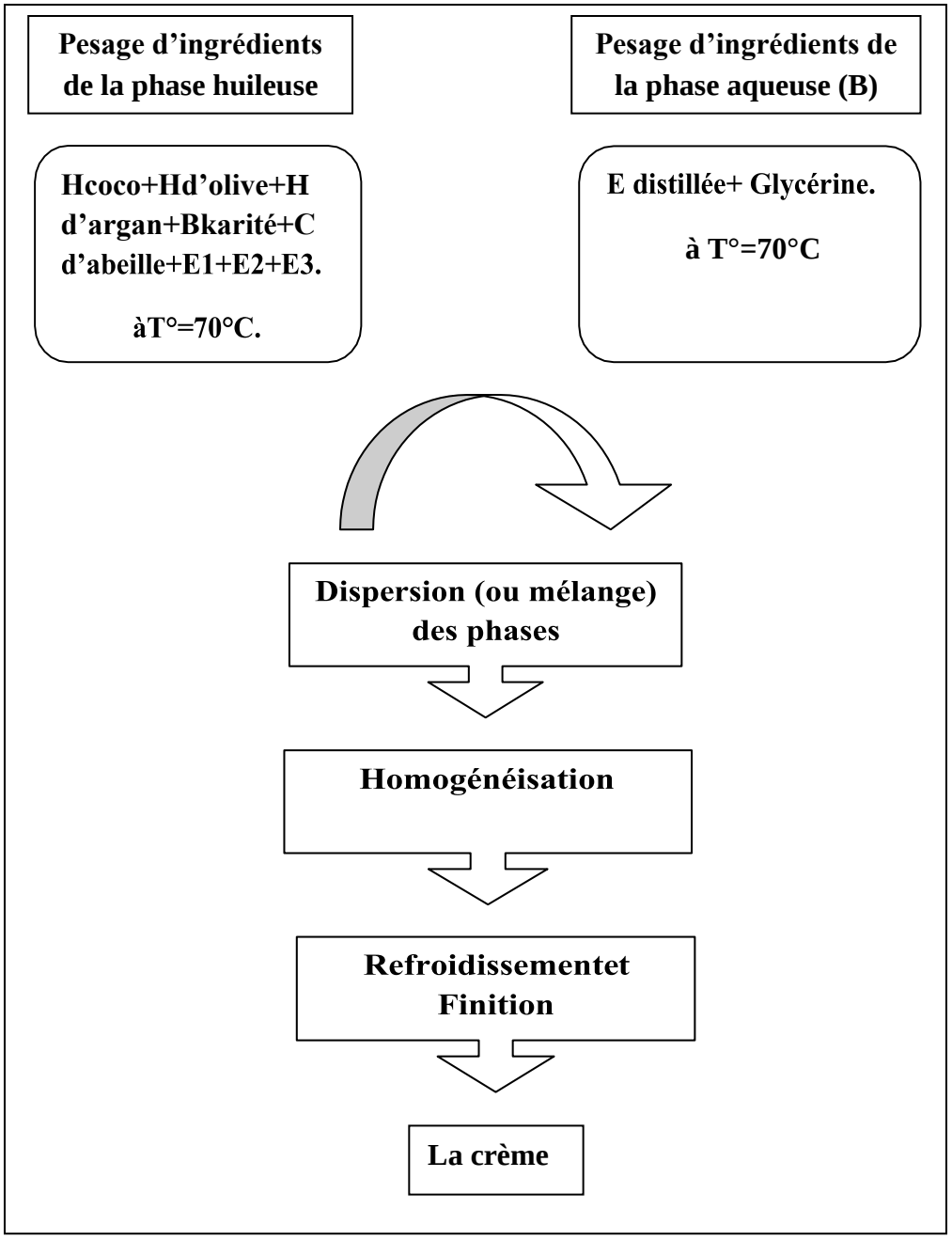


Fig. II.4. Les étapes de préparation d'une émulsion.

On procède alors à l'émulsification en agitant vigoureusement, à l'aide d'un bras mixeur, jusqu'à le refroidissement et l'épaississement de la crème (figure II.5).



Fig. II. 5. Préparation et homogénéisation des deux phases (aqueuse et huileuse) (originale, 2020).

Après le refroidissement (45°C), on ajoute le conservateur 2 et la vitamine E et le conservateur 2 (figure II. 6), on mélange bien, puis on ajoute la chlorophylle à différentes quantités (tableau II. 3) et continue l'agitation jusqu'à l'obtention d'une émulsion homogène et opaque.



Fig. II. 6. L'ajout de vitamine E et le conservateur 2 (originale, 2020).

Les crèmes ainsi préparées seront mises dans des pots de contenance de 40g et seront conservées pour une caractérisation et analyse ultérieure.

Tableau II. 3. Les différentes préparations des émulsions.

Formulation	**formule 1(témoin)**	**formule 2**	**formule 3**	**formule 4**
Proportion de $\Phi_{aq}\%$	61.23%	60.6%	60.03%	59.45%
Proportion de $\Phi_{hu}\%$	38.76%	38.37%	38%	37.63%
Proportion de PA %	0%	1%	2%	3%

II.2.2. Contrôle de qualité des crèmes préparées

Après 24h, on procède à la caractérisation physicochimique des crèmes préparées. Dans notre travail, différentes quantité de chlorophylle ont été testées afin de déterminer la formule optimale qui donne la meilleure et la plus rapide cicatrisation et la régénération des tissus.

Le contrôle de qualité est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit préparé est conforme ou non à des spécifications ou exigences préétablies en incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

II.2.2.1. Propriétés organoleptiques

L'observation macroscopique des émulsions est un des tests d'acceptabilité de l'utilisateur. L'examen est pratiqué à l'œil nu directement sur les émulsions préparées. Les principaux caractères observés sont: la couleur, les aspects physiques, la consistance et l'homogénéité de la préparation (Moussaoui et al., 2004)**.**

Pour cela, nous avons procédé à une description détaillée de chaque émulsion obtenue (Légère, épaisse, opaque, couleur et odeur).

II.2.2.2. Concentration de l'émulsion (taux de rétention)

Mesurer la concentration de l'émulsion (concentration de la phase dispersée) en calculant le taux de rétention.

VD : volume de la phase dispersée

VC : volume de la phase continue

Φ : fraction volumique ou taux de rétention

$$\Phi = VD / (VD + VC)$$

Ce paramètre est important car il influe sur la stabilité de l'émulsion, sa fabrication et ses propriétés macroscopiques. Le tableau ci-dessous donne les valeurs seuils communément admises (Doumeix, 2011) :

Tableau II. 4. Représente l'intervalle de taux rétention de l'émulsion (Doumeix, 2011).

Φ= Volume de la phase dispersée / Volume total	**Type de l'émulsion**
< 0,02	Emulsion diluée
0,3 < Φ < 0,74	Emulsion concentrée
> 0,74	Emulsion très concentrée

II.2.2.3. Examen microscopique

La microscopie optique est une technique très utile pour l'étude des émulsions. Il constitue un excellent moyen pour suivre la stabilité de ces systèmes lors du vieillissement.

La microscopie optique est une méthode d'analyse usuelle pour la multiplicité des systèmes, cette méthode permet d'avoir une idée sur la taille des globules aqueux internes souvent de l'ordre du micromètre (Mathieu, 2009).

C'est un contrôle physique et fondamental. Il a pour objectifs :

- ✓ de déterminer la taille, la forme et l'homogénéité de la répartition.
- ✓ de vérifier l'absence de particules anormales en suspension ou la présence de bulles d'air.
- ✓ de vérifier la présence de phénomène d'instabilité, par ex. floculation, coalescence.
- ✓ Le changement de phase d'émulsion.

II.2.2.4. Examen physico- chimique

II.2.2.4.1. Détermination de pH

Ce contrôle n'est pas spécifique. Cette détermination se fait avec des réactifs colorés ou à l'aide d'un pH mètres (Rasnani, 2011).

Mode opératoire

- Une fois l'appareil étalonné, on rince les électrodes à l'eau distillée;
- Verser une quantité suffisante de l'échantillon dans le récipient de mesure;

- Introduire l'électrode dans cette émulsion;
- Lire la valeur du pH sur l'écran de l'appareil.

II.2.2.4.2. Détermination de la conductivité

La conductivité électrique de l'émulsion est celle de sa phase aqueuse. Une émulsion du type H/E est plus conductrice que sa phase aqueuse tandis que celle du type E/H est beaucoup moins conductrice. La conductivité de la préparation a été mesurée à température ambiante (environ 25°C) en utilisant un conductimètre et elle est exprimée en micro-Siemens (µS/cm) (Le Hir., 1992).

II.2.2.5. Le sens de l'émulsion

Le sens de l'émulsion est déterminé par les méthodes suivantes :

II.2.2.5.1. Méthode par dilution

Elle consiste à introduire dans un tube à essai 1ml de la préparation et on ajoute 9 ml de l'eau distillée. Si l'émulsion forme avec l'eau une dispersion homogène, il s'agit d'une émulsion à phase continue aqueuse. Si l'émulsion ne se mélange pas, il s'agit d'une émulsion H/E (Amrouche, 2019).

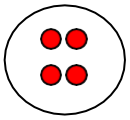
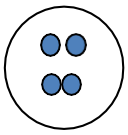
II.2.2.5.2. Méthodes aux colorants

On peut aussi utiliser la méthode des colorants, c'est-à-dire qu'on ajoute à l'émulsion un colorant liposoluble en poudre (du soudan III par exemple) : si l'émulsion est du type E/H, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type H/E, elle ne s'étend pas (tableau II.5).

Mode opératoire

- Prendre 0.1 g de poudre de bleu de méthylène avec 100 ml de l'eau distillé;
- Mettre une goutte de mélange sur une quantité de l'émulsion;
- Observer la couleur de la phase dispersée ou la phase continu.

Tableau II. 5. Détermination du sens de l'émulsion par la méthode des colorants (Amrouche, 2019).

	Bleu de méthylène aqueux	**Rouge soudan lipophile**	**conclusion**
Cas N°1			Gouttelettes lipidiques dispersées dans une solution aqueuse : Émulsion de type **L/H.**
Cas N°2			Gouttelettes aqueuse dispersées dans une solution lipidique: Émulsion de type **H/L.**

II.2.2.6. Contrôle de la stabilité

La stabilité d'une émulsion peut être appréciée dans une éprouvette graduée, par l'observation à intervalles réguliers de la sédimentation, de crémage, de la coalescence et de la séparation de phase. Pour une étude comparative, on obtient des résultats beaucoup plus rapidement en soumettant l'émulsion à des vitesses de centrifugation. Le contrôle de la stabilité est complété par des essais de conservation à l'étuve à différentes températures (Marty et al., 1996).

II.2.2.6.1. Stabilités à la centrifugation

Cette détermination est utilisée comme test prévisionnel de stabilité des émulsions par de nombreux auteurs, fixant une limite d'un certain nombre de tours/minute pour lesquelles aucun phénomène d'instabilité n'est apparu (déphasage ou crémage) (Ferarsa et al., 2011).

Mode opératoire

- Mettre 20g de l'émulsion préparée dans un tube à essai;
- Mettre le tube à essai dans la centrifugeuse, pendant un temps fixe (15 min) à déférentes vitesses de 1000, 3000 et 6000tr/min.
- Observer la présence ou de l'absence des phénomènes de crémage, de sédimentation ou dedéphasage.

II.2.2.6.2. Stabilités aux températures

Les échantillons sont stockés à des températures et pendant des durées définies suivant une procédure bien établies Les températures du stockage varient généralement entre 5 et 55°C pendant des périodes allant de 1 mois, 3 mois , 6mois , 1an , et peuvent aller jusqu'à 4 ans (Ferarsa et al.,2011).

II.2.2.7. Indice de crémage

L'indice de crémage donne de l'information indirecte sur l'état de floculation d'une émulsion. Pour l'estimation de l'indice de crémage, on met des échantillons dans des tubes à essai, et gardé à la température de chambre, pour contrôler leur stabilité. Les émulsions instables sont identifiées par observation d'une séparation de leurs phases quantifiée par un paramètre qui est l'indice de crémage. Ce dernier a pour formule:

$$\mathbf{I.\ C}=\frac{\mathbf{H(aq)}}{\mathbf{H(T)}}\times\mathbf{100\%}$$

I-C : l'indice de crémage.

H (aq) : la hauteur de la phase aqueuse (la phase inferieur).

H(T) : hauteur de la couche d'émulsion (totale) (Rodica, 2005).

II.2.3. Evaluation de l'activité cicatrisante (Boutaleb, 2014).

Cette évaluation était prévue réaliser au sein de l'animalerie de la faculté des sciences (Médéa), dont le but est de vérifier le pouvoir cicatrisant de la chlorophylle et comparer son effet avec un autre produit de référence sur des rats Albinos.

À cause du confinement imposé à cause de la pandémie COVID-19, on n'a pas pu terminer notre travail, et pour qu'on puisse bénéficier au maximum de notre stage de fin d'étude on a repris des résultats d'un travail réalisé par (Boutaleb, 2014) au niveau de l'Université de Constantine 1. Dans ce travail, l'auteur s'est intéressé au pouvoir cicatrisant d'une plante, *Teucrium polium* (KHAYATA).

II.2.3.1. Présentation de la plante

●Nom commun

Mountain germander (Anglais), pouliot de montagne, germandrée tomenteuse, germandrée blanc-grisâtre (Français) ; poliot, camendrio di montagna, timobianco, polio primo (Italien), j'ada, khayata, Katabet ledjrah (Arabe).



Fig. II. 7. *Teucrium polium* (KHAYATA) (Boutaleb, 2014).

● **Nomscientifique**

Teucrium polium L, synonymes *: Teucrium tomentosum, Teucrium gnaphalodes, Teucrium chamaedrys et Teucrium capitatum.*

● **Préparation de la plante**

- ✓ Séchage des parties aériennes de la plante à l'ombre pendant deux semaines;
- ✓ Broyage des parties aériennes à l'aide d'un mortier;
- ✓ Tamisage du broyat obtenu de la plante;
- ✓ La poudre de la plante obtenu d'une couleur vert-foncée est utilisée pour le traitement des plaies.

II.2.3.2. Procédure expérimentale

II.2.3.2.1. Formation des lots

Les 32 rats utilisés dans cette étude, sont répartis en 4 lots expérimentaux (Boutaleb, 2014) :

• Chaque lot est constitué de 8 rats pour l'évaluation de l'aspect macroscopique ainsi que l'évolution de la surface desplaies.

• Les quatre lots sont traités pendant 15 jours comme suit (Boutaleb, 2014):

- ✓ **Lot TMN**: sert d'un témoin traité par l'eau physiologique (placebo);
- ✓ **Lot CCT**: traité avec Cicatryl-bio (médicament standard);
- ✓ **Lot TP1**: traité par la plante une fois par jour;
- ✓ **Lot TP2**: traité par la plante 2 fois par jour.

II.2.3.2.2. Création des plaies

Avant le début des expériences, un examen clinique rapide des rats est effectué. Il permet de vérifier l'absence de jetage, ou de blessure quelconque de façon à s'en assurer de la bonne santé des animaux utilisés. Aucune restriction hydrique ou alimentaire n'est réalisée durant la phase préopératoire.

Le matériel utilisé pour la création des plaies des animaux sont présentés dans (figure II. 8).



Fig. II. 8. Matériel utilisé pour la réalisation des plaies (Boutaleb, 2014).

II.2.3.2.3. Anesthésie et préparation du site opératoire

Les rats sont anesthésiés par une injection intramusculaire de ZOLETIL® 50 (Tilétamine + Zolazépam ; sous forme de chlorhydrate) à raison de 20 mg/kg. L'anesthésie est complétée par une infiltration à base d'un anesthésique local xylocaïne à 2%.

Une fois l'animal anesthésié, il est placé en décubitus ventral sur la table (figure II. 9). Il y est maintenu en position à l'aide de ruban adhésif à l'extrémité des membres antérieurs et postérieurs.

La région dorsale est ensuite nettoyée à l'aide d'un savon (savon Marseille). Le savon facilite le rasage effectué avec une lame de rasoir maintenue entre les mors d'un clamp. L'utilisation de la lame de rasoir doit être très précautionneuse afin d'éviter les lésions cutanées.

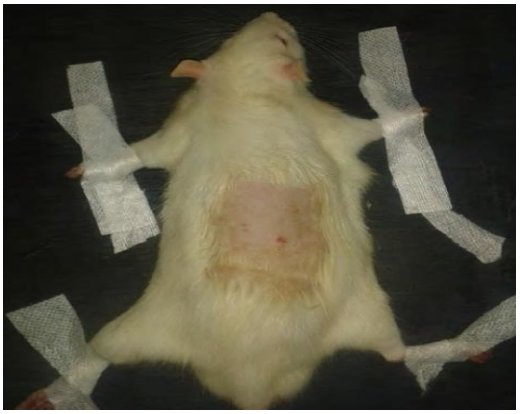


Fig. II. 9. Rat placé en décubitus ventral (Boutaleb, 2014).

La peau est ensuite désinfectée à l'aide de l'alcool chirurgical 70° et d'une solution antiseptique à base de povidone iodée (Bétadine solution ND), appliquée avec des compresses (figure II. 10).

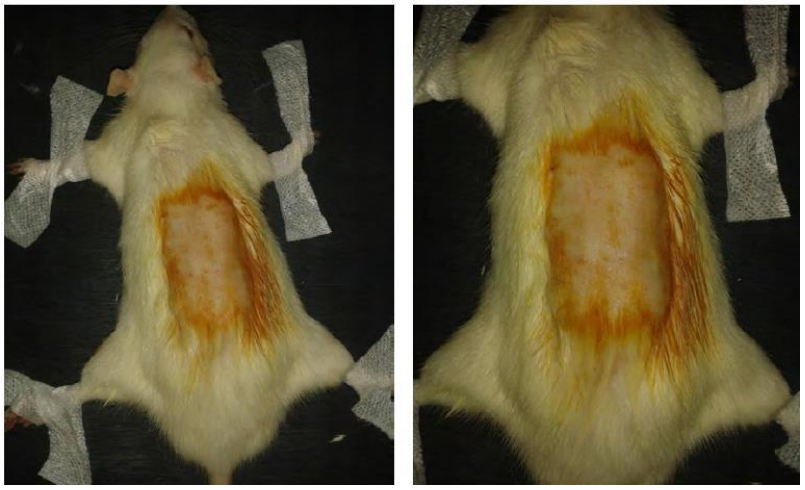


Fig. II. 10. Préparation du site opératoire (Boutaleb, 2014).

II.2.3.2.4. Excision de la peau

Avant l'excision de la peau, la profondeur de l'anesthésie est évaluée par : la disparition des différents reflexes (comme le reflexe podal), la disparition des mouvements volontaires, ainsi que la disparition des réponses lors de stimulation douloureuse, comme le pincement des espaces interdigités, ou de la base de la queue.

Un gabarit a été utilisé pour marquer un rectangle large de 15 mm et long de 20 mm sur le dos de l'animal (figure II. 11). Ensuite sur le lieu de l'excision marqué;

un lambeau de peau est excisé. Il s'agit d'une incision dermique profonde ou « full thickness ». Les plaies ne sont pas protégées par un pansement :



Fig. II. 11. Excision d'un lambeau cutané (Boutaleb, 2014).

Après la réalisation de la plaie ; celle-ci est traitée selon le lot qui correspond (figure II. 12) et le rat est placé dans une cage individuelle, dans un endroit calme et chaud et laissé rétablir de l'anesthésie.



Fig. II. 12. Traitement de chaque plaie selon le lot dont elle correspond (Boutaleb, 2014).

II.2.3.3. Evaluation de la cicatrisation

II.2.3.3.1. Evaluation de l'aspect macroscopique

L'aspect macroscopique a été évalué aveuglément par un score d'évaluation (Qiu, 2003). Les caractéristiques de la plaie permettent d'apprécier son état et son évolution. La fermeture de la plaie est évaluée par mesure des dimensions de la plaie ;

l'inflammation est évaluée par la tuméfaction, la rougeur et l'exsudat (Boutaleb, 2014).

Une note de 0 à 3 a été donnée pour déterminer chaque paramètre (dimension, tuméfaction, exsudat, rougeur) puis les quatre notes sont additionnées. Un score de 0 indique une meilleure évolution de la plaie ; un score maximal de 12 indique le pire (Boutaleb, 2014).

Tableau II.6. Critères d'évaluation de l'aspect macroscopique des plaies (Boutaleb, 2014).

Critère	Score	Signification
Tuméfaction	0	Absente
	1	Faible
	2	Modérée
	3	Importante
Surface	0	Réduction importante
	1	Réduction modérée
	2	Réduction faible
	3	Absence de réduction
Exsudat	0	Absent
	1	Faible
	2	Modéré
	3	Important
Rougeur	0	Absente
	1	Faible
	2	Modérée
	3	Importante

II.2.3.3.2. Etude planimétrique

Dans les conditions naturelles, la contraction est la principale voie de cicatrisation. C'est un phénomène naturel qui facilite grandement le traitement des plaies cutanées étendues, elle se poursuit jusqu'à ne laisser qu'une cicatrice réduite. Elle constitue donc un critère d'appréciation macroscopique de l'évolution de la plaie d'une part et est la conséquence des phénomènes microscopiques qui la sous-tendent d'autre part. L'étude planimétrique autorise donc une évaluation quantitative directe par le calcul de la surface de la plaie et de son évolution dans le temps.

Les longueurs et largeurs des plaies d'excision des différents lots sont mesurées périodiquement. Les mesures sont effectuées chaque 2 jour pendant 15 jours. Ensuite, les moyennes des surfaces et les écart-types sont calculés.

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de ce travail est la formulation d'une crème cicatrisante pour application topique à base de produits naturels y compris l'émulsifiant et le conservateur. Chaque formule a été caractérisée pour déterminer ses propriétés physicochimiques. Les résultats obtenus sont représentés dans ce chapitre en suivant l'ordre des contrôles entrepris et sont suivi par des interprétations.

III.1. Contrôle de qualité des crèmes formulées

La stabilité des produits cosmétiques est l'un des paramètres clé pour une garantie de qualité d'un produit et la satisfaction du consommateur. De plus, la grande variété de formes des produits dans ce domaine (lait, crème, mousse, …etc.), la diversité des propriétés d'usage ainsi que les conditions de stockage rendent les tests de stabilité longs et fastidieux. De plus, le nombre important de composants dans ces produits conduit à une interprétation complexe des données obtenues par les techniques analytiques classiques.

III.1.1. Caractère organoleptique

Les résultats du contrôle macroscopique des formulations obtenues sont résumés dans la figure III.1, ainsi que le tableau III. 1.



(a) (b)

Fig. III. 1. L'apparence des crèmes préparées (a) formule (1) (b) formule (2,3,4) (original, 2020).

Tableau III. 1. Caractère organoleptique des différentes formules **.**

	Formule 1	**Formule 2**	**Formule 3**	**Formule 4**
Couleur	blanc	vert	vert +	vert ++
L'odeur	Odeur d'huile d'olive			
Apparence (forme et brillance)	Aspect crémeux blanc homogène épais, onctueux, Brillante au toucher doux et soyeux.	Aspect crémeux, vert homogène, épais, onctueux, Brillante au toucher doux et soyeux.		
Application ou pénétration	Humide, s'étale facilement et rapidement absorbée par la peau			
Après application (immédiatement)	Une texture plutôt légère avec une bonne sensation d'hydratation fraîche après étalement pour toutes les formules préparées.			

L'étude d'analyse macroscopique basée sur une visualisation à l'œil nue a été réalisée. Elle consiste à observer l'aspect des émulsions formulées. Les émulsions formulées (F2, F3 et F4) présentent un aspect crémeux, vert homogène épais et onctueux, de toucher soyeux et doux et lisse. Sauf l'émulsion F1 qui a une couleur blanche.

III.1.2. Concentration de l'émulsion (taux de rétention)

Les résultats de la concentration de l'émulsion (concentration de la phase dispersée) sont présentés dans le tableau III. 2.

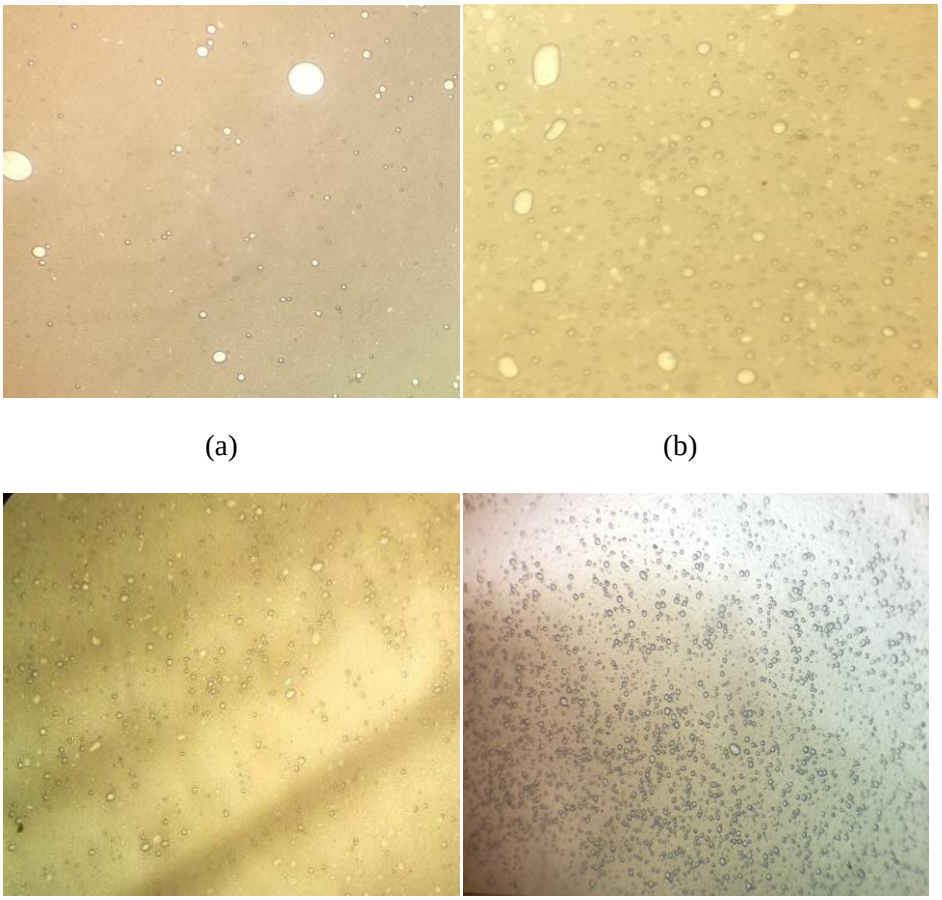
Tableau III. 2. La concentration et le type de l'émulsion

Volume des phases	Φ	Type de l'émulsion
VD$_{38.76\%}$/**VT** (VD$_{61.23\%}$ + VC$_{38.76\%}$)	0.38	Emulsion concentrée
VD$_{38.37\%}$/**VT** (VD$_{60.6\%}$ + VC$_{38.37\%}$)	0.38	
VD$_{38\%}$/**VT** (VD$_{60.03\%}$ + VC$_{38\%}$)	0.38	
VD$_{37.63\%}$/**VT** (VD$_{59.45\%}$ + VC$_{37.63\%}$)	0.38	

Le tableau III. 2, montre que toutes les formules préparées ont un facteur de rétention (Φ) de 0,38. Selon le tableau II. 4 (voir chapitre matériel et méthodes), les émulsions préparées dans notre travail est de type concentré (Φ > 0,3) sachant que les émulsions concentrées présentent des interactions non-négligeables entre les gouttelettes, ce qui leur confère des propriétés rhéologiques particulières. Les gouttelettes ne sont alors plus sphériques mais facettées (Doumeix, 2011).

III.1.3. Examen microscopique

L'examen microscopique a été réalisé à l'aide d'un microscope optique avec un agrandissement X40 fois directement après formulation. Pour une meilleure dispersion de l'émulsion, l'échantillon a été placé entre une lame et lamelle. Les observations microscopiques des formulations sont représentées dans la figure III.2.



(a) (b)

(c) (d)

Fig. III. 2. Observation microscopique au grossissement 40X de la formule (a) témoin (b) avec 1% de chlorophylle (c) avec 2% de chlorophylle (d) avec 3% de chlorophylle ; à 25°C, après 24 heures de préparation (original, 2020).

L'examen microscopique montre que la distribution de tailles est certes hétérogène mais les globules d'huile sont bien dispersées, provoque des instabilités des émulsions 1 et 2. Par contre pour la formule 3, 4 représentent une bonne dispersion des globules d'huile dans la phase continue. Les particules présentent une taille homogène. Ce qui confirme la stabilité de la crème.

L'ajout de la chlorophylle améliore la dispersion des globules huileux grâce à son rôle épaississant et viscosifiant (Le Hir, 1992). En augmentant la viscosité de la phase aqueuse, empêche ainsi les gouttelettes huileuses de se rapprocher.

Plusieurs types de particules peuvent être utilisés pour la stabilisation des émulsions de Pickering : oxyde de fer, hydroxydes métalliques, silice, argiles, carbone. Les particules stabilisantes ne sont pas obligatoirement solides. Une stabilisation efficace a été observée avec des particules de

microgels, des cristaux liquides, mais aussi avec des particules naturelles telles que des bactéries et des spores. Les émulsions de Pickering sont des dispersions de deux liquides non miscibles stabilisées par des particules solides. L'effet de stabilisation des émulsions par des particules fines est connu depuis environ un siècle (Frelichowska, 2009).

III.1.4. Examen physico- chimique

III.1.4.1. Détermination du pH

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. Il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel, ou sur celle d'un principe actif, ou modifier les caractéristiques rhéologiques ou l'activité des conservateurs.

Enfin, le pH des préparations à usage dermique doit être compris entre 4 et 7 pour les soins appliqués sur la peau (Lambers et al., 2006).

La mesure directe du pH des émulsions E/H n'est pas possible à cause de leur structure colloïdale. Avant de le mesurer, il faut séparer les différentes phases. Pour cela nous avons effectué une dilution des différentes formulations (F1, F2, F3 et F4), 1g d'émulsions dans 100ml d'eau distillée. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III. 3.

Tableau III.3. Les valeurs du pH des différentes formules préparées

	Formule 1	**Formule 2**	**Formule 3**	**Formule 4**
pH	4.49	4.65	5.12	6.34
rapport (ΦA/ΦH)	61.23/38.76	60.6/38.37	60.03/38	59.45/37.63

Ce tableau montre que les émulsions formulées dans ce travail ont des valeurs de pH légèrement acide comprises entre 4.49 et 6.34 à température ambiante après 24h de conservation. Les résultats de mesure de pH des crèmes préparées montre qu'ils sont proche du pH cutané, donc nous pouvons dire nous avons pu obtenir des crèmes avec le pH adéquat.

L'évolution des valeurs du pH en fonction du rapport (ΦA/ΦH) est présentée dans la figure III. 3.

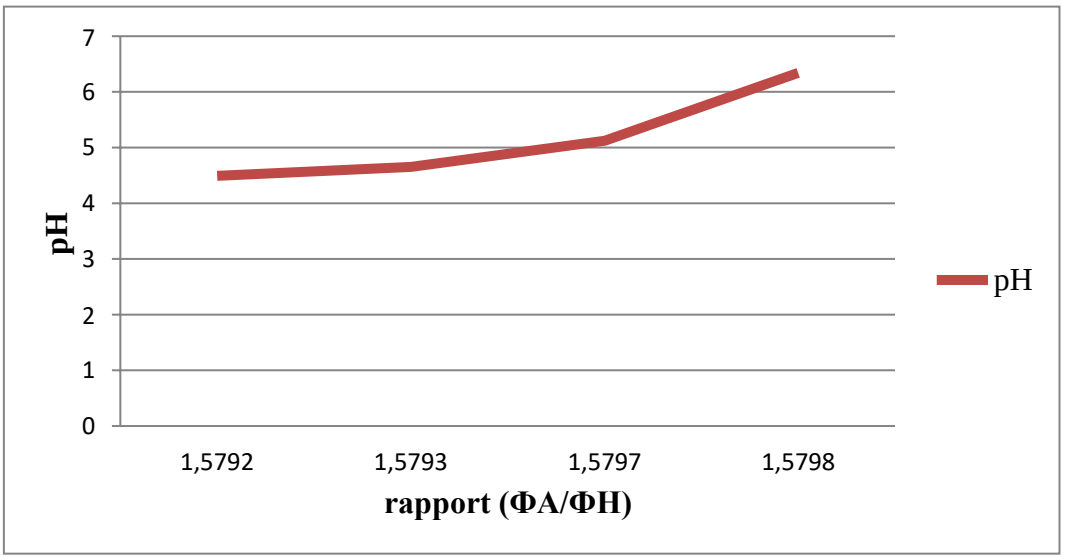


Fig. III. 3. La variation de pH en fonction de rapport (ΦA/ΦH).

Nous avons remarqué que le pH augmente en fonction de rapport (ΦA/ΦH) cela peut être expliqué par le fait que la chlorophylle est de caractère basique et a tendance à faire augmente le pH des crèmes formulées.

III.1.4.2. Détermination de la conductivité

La conductivité d'une émulsion est directement liée à la conductivité de la phase continue. Les résultats de mesure de la conductivité électrique obtenus sont représentés dans (tableau. III. 4).

Tableau III. 4. Les valeurs de la conductivité des différentes formules préparées.

la formule	**Formule 1**	**Formule 2**	**Formule 3**	**Formule 4**
La conductivité (µS/cm)	116.3	120.95	134,6	168.2
rapport (ΦA/ΦH)	61.23/38.76	60.6/38.37	60.03/38	59.45/37.63

Ce tableau montre que les valeurs de conductivité sont élevées, ce qui montre que toutes les émulsions préparées sont des émulsions directes, c'est-à-dire, de type huile dans l'eau.

L'évolution des valeurs de la conductivité en fonction du rapport (ΦA/ΦH) est présentée dans la figure III. 4.

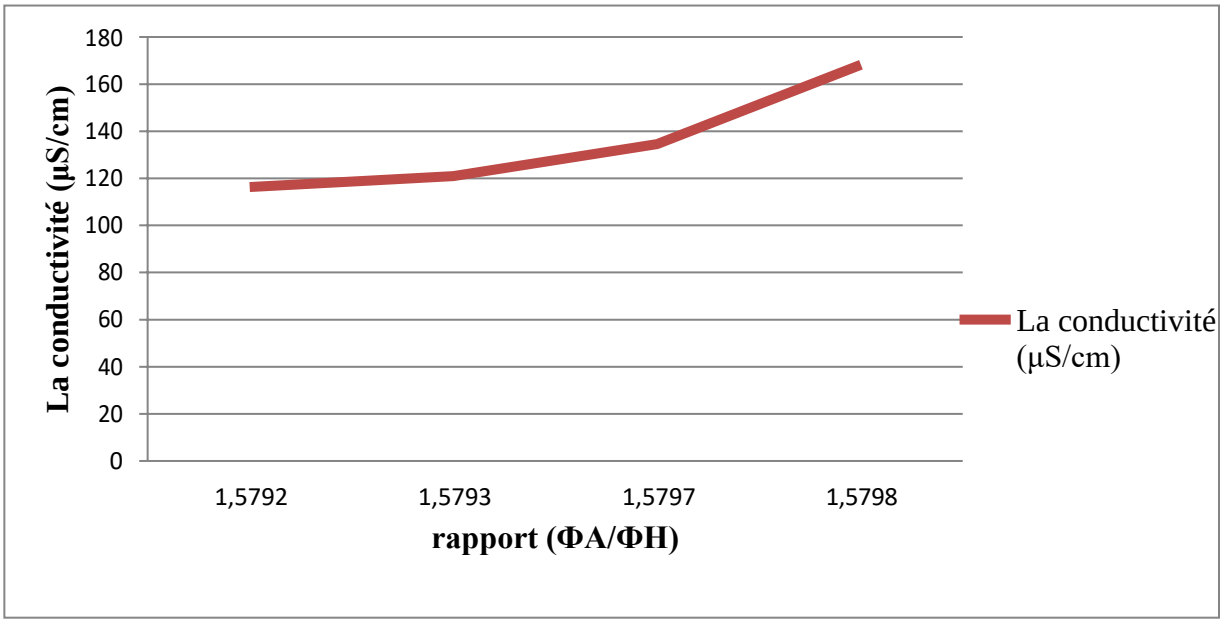


Fig. III. 4. La variation de conductivité en fonction du rapport (ΦA/ΦH).

La figure III. 4, montre que la conductivité augmente en fonction de l'augmentation du rapport (ΦA/ΦH), cela peut être explique par l'augmentation de la quantité de la chlorophylle qui à son tour améliore fortement la stabilité de la crème.

III.1.5. Sens d'émulsion

Deux méthodes ont été utilisées pour détermine le sens d'émulsion :

III.1.5.1. Méthode de Dilution

Chaque émulsion qui doit être obligatoirement uniforme est diluée à 10% en volume avec de l'eau distillée et 10% en volume avec huile d'olive. On mélange et on observe le comportement une heure après sans bouger la boite (figure III. 5.).



(a) (b)

Fig. III. 5. L'aspect de l'émulsion après dilution (a) dans l'eau (b) dans l'huile d'olive (originale, 2020).

La figure III. 5, montre une dispersion facile de l'émulsion dans l'eau et une immiscibilité dans l'huile ce qui conforme que la phase continue est aqueuse, pour toutes les formulations.

III.1.5.2. Coloration au bleu de méthylène

Ce test a été réalisé sur toutes les formules préparées. Le résultat obtenu est présenté dans (figure III. 6).

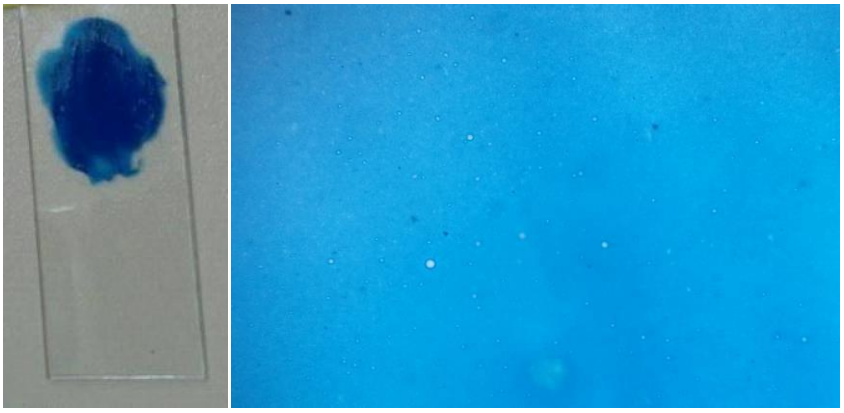


Fig. III. 6. Test au bleu de méthylène (originale, 2020).

La figure III. 6, montre une bonne solubilisation du colorant dans l'échantillon étudié. On remarque également que la coloration est homogène, ce qui nous permis de conclure que la phase continue des crèmes obtenues sont aqueuses.

III.1.6. Etude de la stabilité

III.1.6.1. Etude de stabilité accélérée par technique de centrifugation

Le test de la centrifugation montre que toutes les formules sont stables (pas de séparations des phases) à une vitesse de centrifugation allant de 1000, 3000 et 6000 tours/minute pendant 15 minutes. Les résultats obtenus sont représentés sur le tableau III.5.

Tableau III.5. Etude de la stabilité, par centrifugation, des crèmes préparées à base de chlorophylle après 24h.

Vitesse de Centrifugation	**Formulation**			
	F1	**F2**	**F3**	**F4**
1000 tr/min	Stable	Stable	Stable	Stable
3000 tr/ min	légère séparation	Stable	Stable	Stable
6000 tr/ min	légère séparation	légère séparation	Stable	Stable

Le tableau III.5, montre que toutes les formules préparées sont stables à une vitesse de centrifugation de 3000 tr/min pendant 15minutes sauf la formule témoin (F1) (tableau III.5) et seulement les formules 3 et 4 qui sont stable à une vitesse de 6000 tr/min pendant 15min. Ces résultats sont également montrés par la figure III. 7.

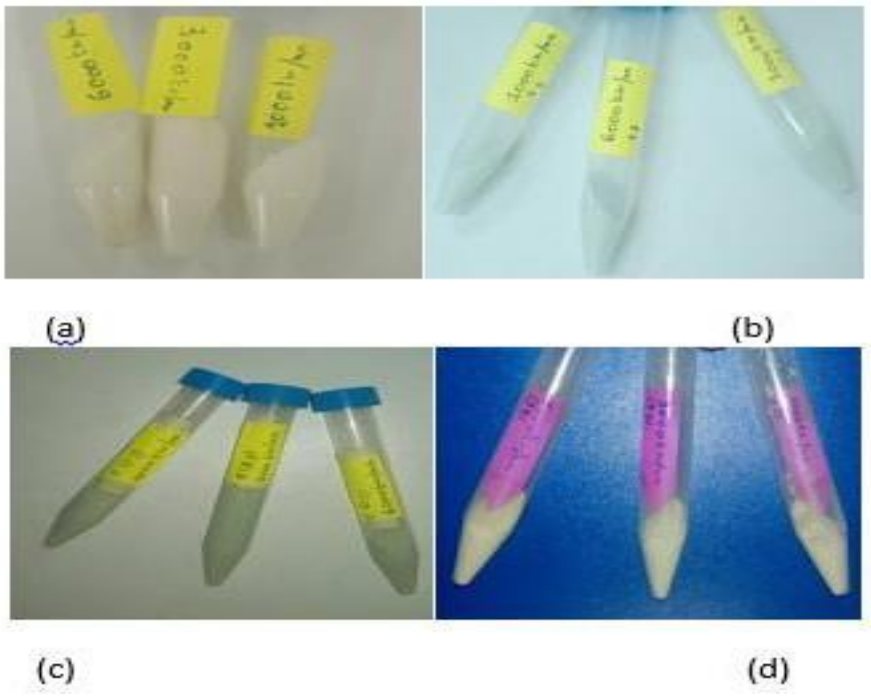


Fig. III. 7. Test de stabilité à la centrifugeuse (originale, 2020).

III.1.6.2.Test de stabilité à la température de stockage

III.1.6.2.1. Étude de stabilité accélérée

Le but de cette étude est le suivi de la stabilité de la crème préparée, à différentes température de stockage en fonction de temps. Pour réaliser ce test, des échantillons de chaque formule ont été soumis à différentes températures de stockage 4°C ,23°C, 25°C, 30°C, 45°C 30 pendent 15 jours.

Le contrôle de la stabilité au cours du temps est réalisé en suivant deux paramètres : le pH et la conductivité et la stabilité mécanique (test de centrifugation).

- ✓ **Le pH**

La mesure de pH des crèmes préparées à différentes concentrations de chlorophylle (1%, 2%, et 3%) (Après 15 jours), montre que le pH varie entre 4.90 et 7.03 pour toutes les crèmes à des températures T=4°C, T=23°C, T=25°C, T=30°C, T=45°C ;

- ✓ **La conductivité**

Les préparations dermiques sont des émulsions huile dans eau, donc ont une conductivité supérieure à zéro. Le suivi de la variation de la conductivité au cours du temps montre que cette dernière varie entre 95 et 221 µs/cm, pour toutes les crèmes à des températures T=4°C, T=23°C, T=25°C, T=30°C, T=45°C ;

- ✓ **Le test de centrifugation**

Le test de centrifugation réalisé sur les crèmes stockées aux différentes températures nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le tableau III. 6.

Tableau III. 6. Etude de la stabilité à la température de stockage.

	formule 1	**formule 2**	**formule 3**	**formule 4**
T ambiante	légère séparation	légère séparation	stable	stable
4°C	instable	instable	instable	instable
23°C	légère séparation	légère séparation	stable	stable
30°C	légère séparation	légère séparation	stable	stable
45°C	instable	instable	instable	instable

L'observation macroscopique de la crème stockée à température ambiante durant une semaine, a montrés la crème reste compacte et stable.

Le tableau III. 6, montre que toutes les formules présentent un déphasage à 4°C et 45°Cet perdent leurs aspects brillant et. Par contre elles conservent leurs propriétés à 23°C et 30°C, et elles ont montré une très bonne stabilité physique –chimique à température ambiante.

III.1.6.2.2. Influence de l'air

Après exposition du produit formulé à l'air pendant une semaine, on observe qu'il n' y'a ni altération ni développement des moisissures.

Au vu des résultats obtenus, la crème préparée dans notre travail résiste bien à l'action mécanique, à la température (4°C < température de stockage < 45°C) ainsi qu'à l'oxydation et au développement des moisissures.

III.1.7. Calcul de l'indice de crémage

L'indice de crémage est une grandeur déterminée à partir des observations macroscopique des émulsions préparées à température de stockage 25°C pondent 24h.

Après la centrifugation, prenez le tube ou s'est produit le déphasage et mesurez, à l'aide d'une règle, la phase aqueuse (la phase inferieure) et diviser sur la hauteur totale de l'émulsion.

On mesure l'indice de crémage des formules (1) et (2) qui présentent un déphasage est approximation égale zéro. L'indice de crémage de formule (3) et (4) égale zéro (l'absence de déphasage), plus la valeur de **I-C** est proche de 0 cela indique une bonne émulsion.

III.1.8.Évaluation de l'activité cicatrisante (Boutaleb, 2014)

III.1.8.1. Aspect macroscopique

Selon l'auteur de ce travail, Boutaleb (2014), l'aspect macroscopique a été évalué par un score d'évaluation (Qiu, 2003).

Les résultats des scores d'évaluation au cours du temps (troisième jour (J3), sixième jour (J6), neuvième jour (J9) et douzième jour (J12)) ont été présentés sous forme d'histogramme.

À J3 (figure III. 8), la variation de scores moyens des plaies est entre 7.37 et 9.87.

D'après la comparaison des moyennes des scores des lots traités avec celle du lot témoin montre qu'il y a une différence significative ($p<0.05$).

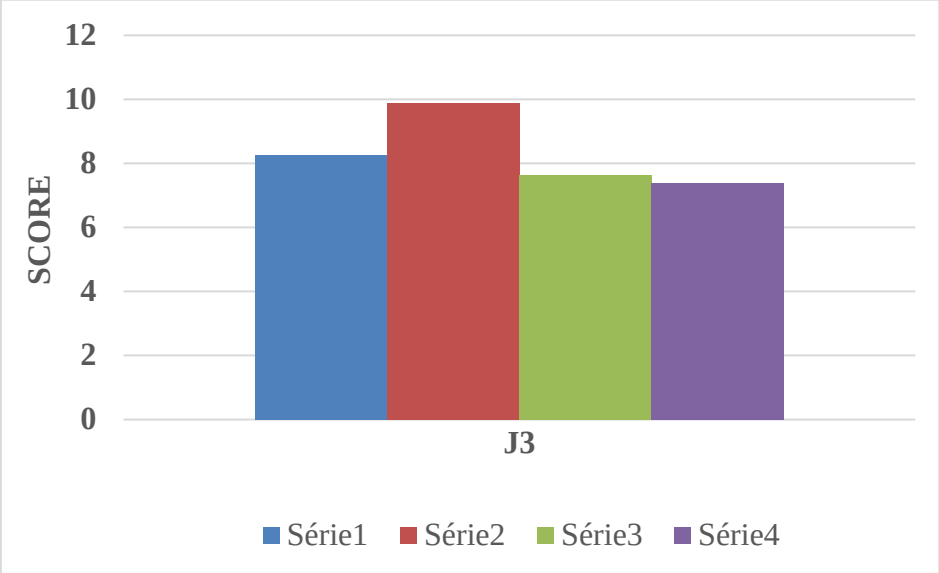


Fig. III. 8. Evolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J3.

▪ À J6 (figure III. 9), la variation de scores moyens des plaies est entre 8.62 et 5.87. D'après la comparaison des moyennes des scores des lots traités avec la moyenne du lot témoin montre qu'il y a une différence significative ($p<0.05$).

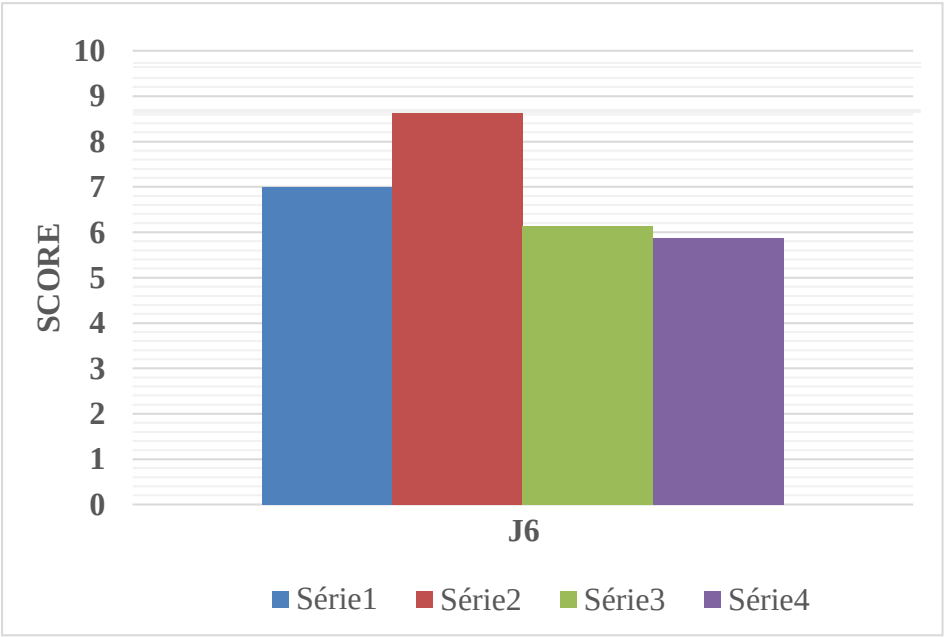


Fig. III. 9. Evolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J6.

▪ À J9 (figure III. 10), la variation de scores moyens des plaies est entre 4.12 et 5.75. D'après la comparaison des moyennes des scores des lots traités avec la moyenne du lot témoin montre qu'il y a une différence significative ($p<0.05$).

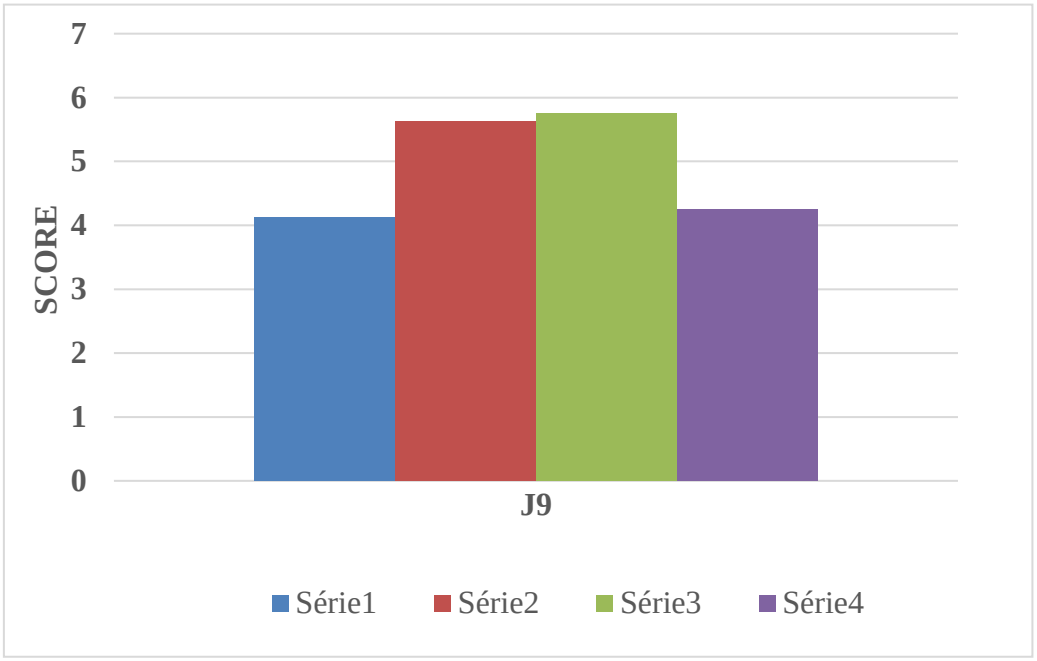


Fig. III. 10. Histogramme présentant l'évolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J9.

▪ À J12 (figure III. 11), la variation de scores moyens des plaies est entre 1.1 et 2.25. D'après la comparaison des moyennes des scores des lots traités avec la moyenne du lot témoin montre qu'il y a aucune différence significative ($p>0.05$).



Fig. III. 11. Histogramme présentant l'évolution de la moyenne des scores en fonction du traitement pour J12.

L'évolution de la plaie au cours des temps (J3, J6, J9 et J12) a été suivi à l'œil nu. Le résultat obtenu est présenté dans la figure III. 12.

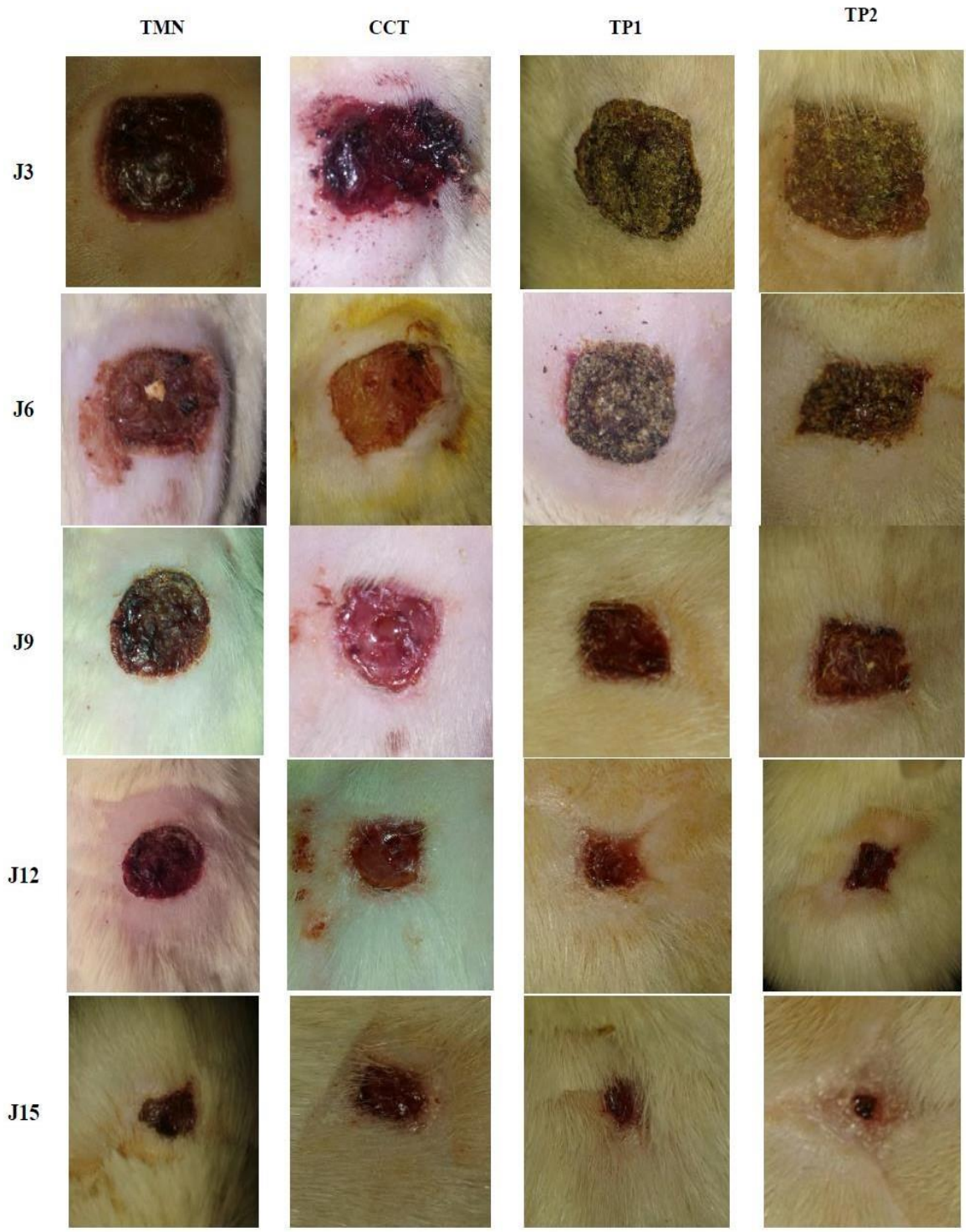


Fig. III. 12. Aspect des plaies des différents lots (Boutaleb, 2014).

D'après l'évaluation et la succession de l'aspect macroscopique ainsi que la taille des plaies :

• A 3J ainsi qu'à 6J les deux lots traités avec la plante ne démontrent aucun signe d'infection ou d'inflammation contrairement aux plaies traitées avec Cicatryl-bio et le lot témoin qui ont montré d'importantes quantités de fluides, on remarque aussi un érythème et une inflammation marqués surtout au niveau des bords des plaies pour ces deux derniers lots. Ces constatations sont traduites par un meilleur score des lots traités avec *Teucrium polium* par rapport aux autres lots.

• A partir du 9ème jour les signes d'inflammation du lot témoin et du lot traité avec Cicatryl-bio sont diminués et on remarque une amélioration des scores qui se rapprochent des scores des lots traités avec la plante.

III.1.8.2. Etude planimétrique

Pour faciliter l'interprétation des résultats obtenus après l'application des traitements, nous avons calculé les moyennes des surfaces des plaies pour chaque lot (8 essais pour chaque lot).

▪ Après le traitement des plaies des rats de chaque lot (TP1, TP2, TMN et CCM), nous avons remarqué une diminution progressive des surfaces des plaies durant les 15 jours de traitement (figure III. 13).

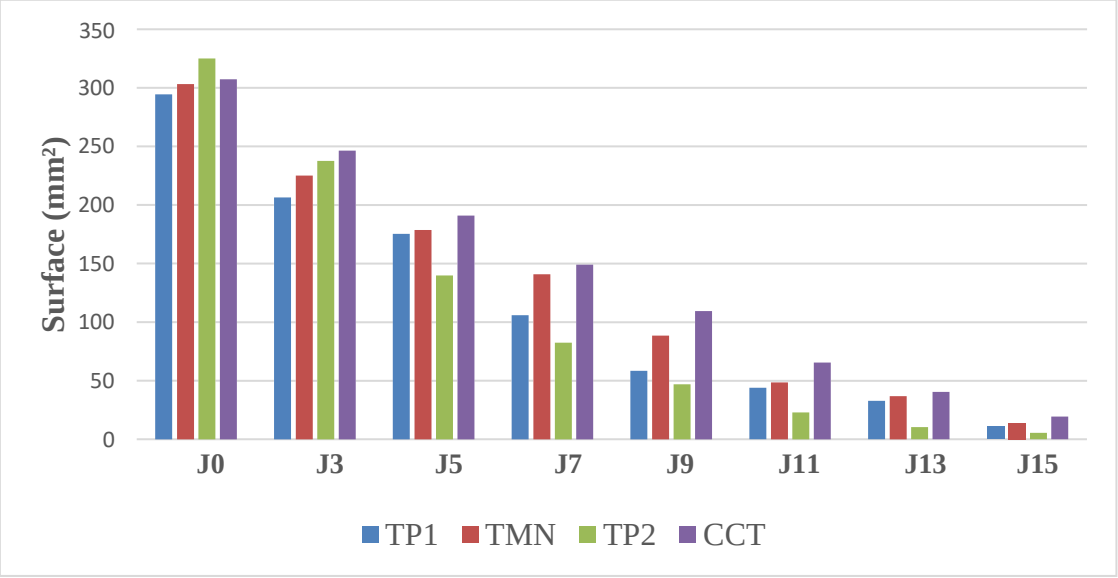


Fig. III. 13. Histogramme représentatif de la diminution des surfaces des plaies pour chaque lot en fonction du temps.

L'évolution de la cicatrisation présentée par le pourcentage de réduction de la surface des plaies pendant la période de traitement, montre que les valeurs obtenues pour l'application de la poudre de la plante *Teucrium polium* une fois par jour et deux fois par jour sont importantes que celle

obtenues par l'application du Cicatryl-bio et du placebo. Ces valeurs ont atteint respectivement 96,294%, 97,975%, 93,315% et 94,256%. Le pourcentage de contraction des plaies a été calculé selon la formule suivante :

$$Pourcentage\ de\ contraction\ de\ plaie = \frac{surface\ initiale\ (j0) - surface\ (jx)}{surface\ (j0)} \times 100$$

Son évolution au cours du temps est présentée dans la figure III. 14.

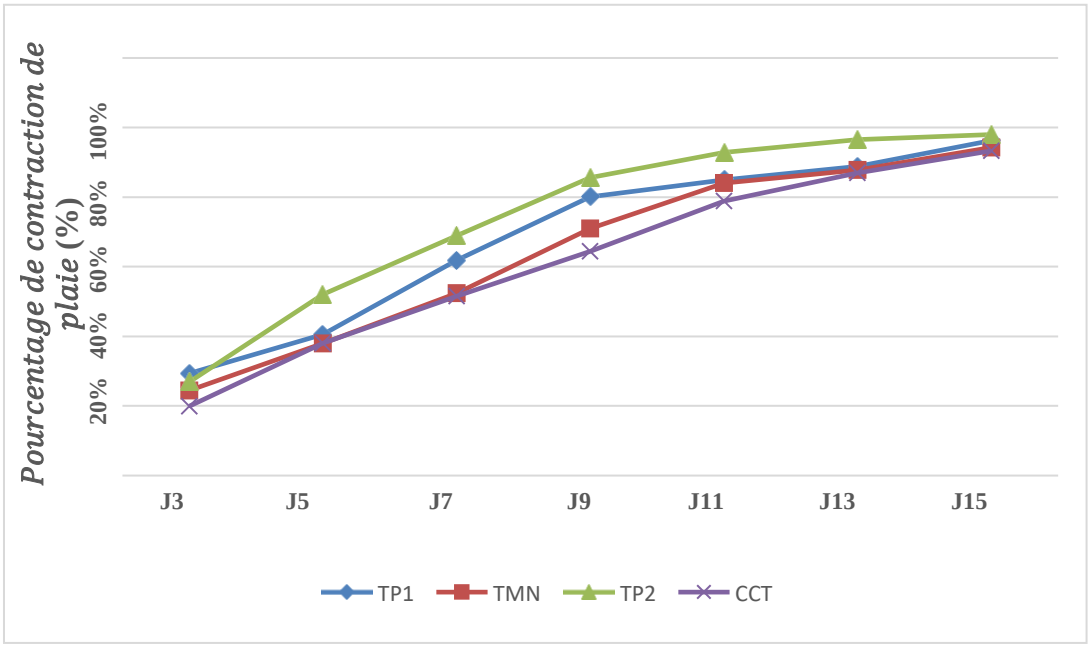


Fig. III. 14. Evolution des surfaces moyennes des plaies en fonction du temps.

La détermination de nombre des rats ayant cicatrisé, par lot, est présenté dans le tableau III. 7.

Tableau III. 7. Effectif des animaux presque totalement cicatrisés au 15ème jour de traitement.

	TN	CCT	TP1	TP2
Nombre/lot	**02**	**01**	**05**	**08**

Le tableau présente le nombre total d'animaux ayant des blessures, presque, totalement cicatrisées au 15ème jour dans chaque lot, dont la surface de la blessure restante ne dépasse pas 10mm².

Dans l'ensemble, il a été observé la cicatrisation presque complète dans le lot recevant le traitement avec *Teucrium polium* 2fois/jr application topique, soit un pourcentage de guérison de 100%. La cicatrisation était presque complète chez 5 rats dans le lot traité par *Teucrium polium* 1fois/jr, soit un pourcentage de cicatrisation de 62.5%. Le traitement des blessures par le témoin a induit la guérison presque complète de deux rats. La pommade de référence cicatryl-bio a provoqué la guérison presque complète d'un seul rat, soit un pourcentage de cicatrisation presque complète de 12.5%.

- **Bilan général sur l'évaluation de l'activité cicatrisante**

D'après l'étude analytique des résultats obtenus, on s'est mis d'accord que : l'application topique de la poudre de la plante *Teucrium polium* (Khayata) n'a pas provoqué d'irritation de la peau scarifiée. Cette poudre en application topique a inhibé assez rapidement l'érythème, l'exsudat, les mauvaises odeurs ; l'ensemble de ces phénomènes explique l'augmentation de la vitesse et du temps de cicatrisation qu'elle provoque. La réduction de l'érythème et de l'exsudat confirme que cette plante pourrait agir sur la phase inflammatoire. Sur les plaies par excision, la poudre de *Teucrium polium* (Khayata) induit une cicatrisation presque complète chez 100% des rats contre 12.5% avec la pommade Cicatryl-bio. Le traitement des plaies avec *Teucrium polium* avec les deux posologies (1fois/jr et 2fois/jr) s'avère être différent.

Ces résultats montrent bien que par rapport au témoin, *Teucrium polium* (Khayata) est capable d'accélérer la cicatrisation.

Pour confirmer ces résultats on a effectué le test ANOVA one way qui nous permet de comparer les moyennes de réduction des surfaces des plaies (tableau III. 8) traitées par les quatre traitements le 15ème jour. Pour faire connaitre si la différence entre les valeurs citées précédemment est significative ou non.

Tableau III. 8. Tableau des moyennes des surfaces des plaies.

Lot	TMN	CCT	TP1	TP2
Pourcentage moyen (%)	95,13	93,315	96,294	97,975

Le test de l'ANOVA réalisé à l'aide du logiciel statistique SPSS a montré qu'il existe une différence très significatiove (p=0,0000) entre les moyennes des surfaces des plaies résultant des quatre traitements effectués sur les rats du laboratoire.

Afin de repérer lequel des quatre traitements est le plus efficace, nous avons effectué le test post-hoc (tucky) avec le logiciel statistique SPSS. Les résultats obtenus par ce test sont résumés dans le tableau III. 9.

Tableau III. 9. Résultats de test post-hoc (tucky).

		p	**Significativité**
Groupe 1	TMN *vs* CCT	0,105	NS
Groupe 2	TMN *vs* TP1	0,493	NS
Groupe 3	TP1 *vs* TP2	0,149	NS
	TMN vs TP2	0,005	Significative ($msp_{TP2} > msp_{TMN}$)
	CCT vs TP1	0,003	Significative ($msp_{TP1} > msp_{CCT}$)
	CCT vs TP2	0,000	Significative ($msp_{TP2} > msp_{CCT}$)

NS : non significative

msp : moyennes des surfaces des plaies

On constate, qu'il y a trois groupes qui se sont formés :

Groupe 1 : le lot témoin (TMN) et lot traité par cicatryl (CCT)

Groupe 2 : le lot témoin (TMN) et lot traité par la plante 1fois par jour (TP1)

Groupe 3 : le lot traité TP1 et le lot traité TP2

On remarque l'absence de différence significative intergroupe et l'existence d'une différence très significative ($p<<<<0.05$) intragroupe. Donc : $msp_{TP2} > msp_{TP1} > msp_{CCT} > msp_{TMN.}$

De cette analyse, on peut conclure que le traitement par la poudre de *Teucrium polium* deux fois par jour est le meilleur cicatrisant.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Après avoir choisir la substance faisant objet de notre étude à savoir la chlorophylle, on s'est intéressé à la formulation d'une crème dans le but d'une administration topique pour la cicatrisation des plaies.

Le type de l'émulsion étudiée, dans notre travail, est de type huile dans l'eau (H/E) aux différentes concentrations de principe actif. La formule préparée a été caractérisée et étudiée pour vérifier sa stabilité physico-chimique.

A partir de notre étude nous pouvons conclure que :

- Les formulations obtenues ont une consistance crémeuse verte d'odeur d'huile d'olive, humide, s'étale facilement et rapidement absorbée par la peau.
- L'examen physico-chimique a montré que toutes les crèmes préparées ont un pH légèrement acide (4.49-6.34) adapté au pH de la peau, avec une conductivité comprise entre 116.3 et 168.2 (µs/cm).
- Le test de stabilité a montré que les formules 3 et 4 sont stables, homogènes et résistent bien à l'action mécanique, à la température (4°C < température de stockage < 45°C) ainsi qu'à l'oxydation et au développement des moisissures.
- Le temps de conservation (15 jours) était insuffisant pour avoir des constatations plus sure et plus robuste. Toute conclusion était basée sur ces 15 jours de conservation.

Pour compléter notre travail inachevé à cause de la pandémie, on a repris des résultats d'un travail réalisé par Boutaleb (2014), qui s'est intéressé au pouvoir cicatrisant d'une plante, *Teucrium polium* (KHAYATA), qui contient bien évidemment de la chlorophylle. Il ressort que la plante a une activité cicatrisante évidente complètement en accord avec l'efficacité qui lui est reconnue dans la médecine traditionnelle.

L'étude statistique, avec laquelle on a complété le travail, a montré que l'application de la poudre de *Teucrium polium* deux fois par jour, présente le meilleur traitement cicatrisant par apport à l'utilisation de cicatryl bio (crème commerciale).

En perspectives, on propose de

- Réaliser les tests de cicatrisation avec les coupes histologiques pour suivre l'évolution de la cicatrisation et pour prouver l'efficacité réelle de la chlorophylle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. **Abismaïl B., Canselier J., Wilhelm A. ., Delmas H., et Gourdon C. (1999).** Emulsification by ultrasound : drop size distribution and stability. Ultrasonics Sonochemistry, 6(1-2), p 75–83.
2. **Adil O. (2013).** Cicatrisation et plaie cutanée chez l'enfant. Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Soussi Rabat.
3. **AIACHE J.M., AIACHE S., et RENOUX R. (1995).** Initiation à la connaissance des médicaments. Masson, Paris. 2ème édition, p 2.
4. **Alberto E., Paruta T. (2010).** Émulsions inverses très concentrées formulation, comportement rhéologique et modélisation. Thèse de doctorat , université Nancy.
5. **Amrouche F. (2019).** L'émulsification: la fabrication d'émulsion. Génie Alimentaire.
6. **Aude F. (2006).** Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. Sciences pharmaceutiques.
7. **Battuet V., Brischoux S. (2012).** Les plaies : définitions et étiologie. Actualités Pharmaceutiques, 51(518), p 14–19.
8. **Bouab H. (2018).** Les Cytokines. Les cours d'immunologie. Université de constantine 3.
9. **Boutaleb H. (2014).** Evaluation des effets cicatrisants de *Teucrium polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat. Thèse de magister, université Constantine 1, Algérie.
10. **Brochette P. (1999).** Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l'ingénieur, traité génie des procédés J2150, p 1-18.
11. **Brochette P. (2013).** Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l'Ingénieur J 2 150.
12. **Chaturved D., Chaturvedi., Singh K., Singh VK. (2019).** Therapeutic and pharmacological aspects of photodynamicproductchlorophyllin. Malacology Laboratory, Department of Zoology, D.D.U. Gorakhpur university, Gorakhpur, Uttar Pradesh, 273 009, India.
13. **Clatin N. (2007).** Méthodes de mesure et d'analyse: conductimétrie.
14. **Dembélé D. (2011).** Formulation de pommade antalgique et anti-inflammatoire à base de Securidaca longepedunculata Fresen (Polygalaceae). Thèse de doctorat, université de Bamako, Mali.
15. **Dogna M. (2014).** La chlorophylle, efficace de la bouche au rectum. Paris.
16. **Doumeix O. (2011).** Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1 : Les Émulsions. CRDP d'Aquitaine, p 10-11-12.
17. **Dridi F. (2006).** Extraction et analyse de l'huile essentielle de cumin, formulation d'une pommade décongestionnante. Thèse de magister, Université M'hamed Bougarra, Boumerdes.

18. **El Kaourib BA. (2015).** Le vieillissement cutané : mécanismes biochimiques et aspects clinique. Thèse de doctorat, université de Casablanca.
19. **El Kass M. (2011).** Nanocristaux optiquement non linéaires pour des applications en imagerie biologique : synthèse et caractérisations d'iodate de fer en microémulsions. Autre. Université de Grenoble. Français.
20. **Ertzscheid MA., Senechal H. (2004).** Hygiène des plaies et pansements. CLIN-Ouest C. Chu de rennes- Pontchaillou 2.
21. **Fanny C. (2009).** Fonction et régulation des peptidyl-arginine désiminases dans l'épiderme et au cours de la cicatrisation cutanée. Thèse de doctorat, Université de Toulouse III- Paul Sabatier.
22. **Felton L. (2013).** Remington. Essentials of pharmaceutics. Philadelphia. Pharmaceutical Press; 2013, p 448- 449.
23. **Ferarsa S., Bouchaaba H. (2011).** Étude de la stabilité des émulsions multiples au moyen des mélanges proteines/biopolymeres. Mémoire de master, université de Médéa.
24. **Férat JB. (2009).** Apport de la modélisation pour l'estimation de la teneur en pigments foliaires par télédétection. Thèse de doctorat, université Pierre et Marie de Curie, Paris.
25. **Ferraq Y. (2007).** Développement d'un modèle de cicatrisation épidermique après une des épidémisation laser. Thèse de doctorat, université Toulouse III-Paul Sabatier Toulouse U. F. R médecine.
26. **Fortin V. (2005).** Étude de régénération de la membrane basilaire au cours de la guérison de plaies cutanées humaines. Université Laval, Canada.
27. **François A. (2014).** Conception et évaluation d'un pansement multicouche antibactérien pour le traitement des plaies chroniques. Thèse de doctorat, université du droit et de la santé de Lille.
28. **Frelichowska J. (2009).** Émulsions stabilisées par des particules solides: études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée. Thèse de doctorat, université Claude Bernard – Lyon I, France.
29. **Geoffre CS. (2018).** Plaies chroniques: des soins dirigés pour une efficacité optimale. Diplôme universitaire infirmier(ère) référent(e) et coordinateur (trice) en Ehpad et en Ssiad. Université Paris Descartes.
30. **Gurtner GC., Werner S., Barrandon Y., Longaker MT. (2008).** Wound repair and regeneration. Nature 453: p 314-21.
31. **HAS. (2011).** Bon usage des technologies médicales. Les pansements. Indications et utilisations recommandées. France.

32. **Julie D. (2017).** Procédés microfluidiques d'émulsification: Potentiel pour la pharmacie. Thèse de doctorat, université de Lille 2, France.
33. **Kassa LM., Benkhider H. (2015).** Elaboration et caractérisation d'une pommade cicatrisante à base de matières premières locales. Mémoire de master, université Abderrahmane Mira de Bejaia.
34. **Khalil A. (2011).** Étude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : application au distéarate d'éthylène glycol. Alimentation et Nutrition. Université Claude Bernard – Lyon I. France.
35. **KOHLER C. (2012).** Les épithéliums. Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). Université médicale Virtuelle Francophone.
36. **Lambers H., Piessens S., Bloem A., Pronk H et Finkel P. (2006).** Natural skin surface pH is on averagebelow 5, whichisbeneficial for itsresidentflora. Int J Cosmet Sci. 28(5), p 359-370.
37. **Laurine C., Alexandra D S., Geoffrey K., Margaux R et Marie S. (2018).** Les émulsions alimentaires et cosmétiques projet professionnel, p 6-7.
38. **Le Hir A. (1992).** Pharmacie galénique. 6eme édition. Paris : Masson, p 377.
39. **Le Hir A. (2001).** Pharmacie galénique-bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Abrégés MASSON, France. 8e édition, p 158-167.
40. **Lindsay DT. (1996).** The integument. In functional human anatomy (Smith, J. M., Ed) pp, p 345-375, Mosby-Year Book, St-Louis.
41. **Marty J., Guy R. (1996).** Les forms topic (chap 18, p466), edition londres, New York.
42. **Mathieu ZW. (2009).** Etude de l'oxydation des huiles de poisson microencapsulées par DSC sous pression. Filière technologies du vivant. Orientation chimie analytique. Diplôme.
43. **Mélissopoulos A., Levacher C. (2012).** La peau : structure et physiologie, Editions Médicales internationales, Tec & Doc, Lavoisier SAS, Paris.
44. **Melissopoulos A., Levacher Ch. (1998).** La peau : structure et physiologie, Editions Médicales internationales, Tec & Doc, Lavoisier.
45. **Moussaoui H., Ghezal F. (2004).** Optimisation d'une émulsion huileuse en vue d'obtention d'une émulsion multiple à usage pharmaceutique. Mémoire ingénieur, université de Blida.
46. **Paletz JL., Morris SF. (1996).** Burn care : outpatient management. Can. J. Diag. 13, p 64-75.
47. **Percival NJ. (2002).** Classification of Wounds and their Management. Surgery (Oxford), 20(5), p 114–117.
48. **Pierat N, (2010).** Préparations d'émulsions par inversion de phase induite agitation. Thèse de doctorat, université Henri Poincare- Nancy, p 7-8-32-35-36.

49. **Poux M., Canselier JP. (2004).** Procédés d'émulsification. Techniques et appareillage. Techniques de l'ingénieur J2153.
50. **Racz A. (2018).** Comment favoriser la pénétration des actifs cosmétiques : de la formulation galénique à la cosmétique instrumentale. Thèse de doctorat, université Toulouse.
51. **Rasnani NM., Mirhosseini H., Sham Bin B. Baharin., Chin PT. (2011).** Effect of pH on physicochemical properties and stability of sodium caseinate-pectin stabilized emulsion, journal of food, agriculture & environment.
52. **Rodica S. (2005).** Interactions fer-caseines dans les emulsions alimentaires h/e. Université technique de Moldova, Chisinau.
53. **Rodriguez MP. (2007).** Emulsification en cuve agitée. Thèse de doctorat l'I.N.P de Toulouse, France.
54. **Shinodak H. (1967).** The effect of phase volume on the phase inversion température of emulsions stabilized with non-ionic surfactants, Journal of colloid Interface Sciences, p 25, 429-431.
55. **Suzuki K., Fujiki I., Hagura Y. (1998).** Preparation of Corn Oil/Water and Water/Corn Oil Emulsions Using PTFE Membranes. Food Science and Technology International, Tokyo, 4(2), p 164–167.
56. **TOÉ S. (2004).** Essais de mises au point de formulation de crèmes et laits corporels a base du beurre de karité du Burkina Faso. Thèse de doctorat : Unité de formation et de recherche en sciences de la sante, université de Ouagadougou.
57. **Winter GD. (1972).** Epidermal regeneration studied in domestic pig. In Epidermal Wound Healing (Maibach, H. I., and Rovee, D. T., Eds) pp, 71-113, Year Book MedicalPublishing, Chicago.
58. **Yaëlle C., Chloé G. (2009).** Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétique "biologiques". Sciences pharmaceutiques.
59. **Yahoum MM. (2017).** Formulation et caractérisation de fluides à structure complexe : application aux dispersions. Thèse de doctorat, université de Médéa.
60. **Yves M. (2003).** Derme, petit Larousse de la médecine. France, p 248.

Références bibliographiques

Sites internet

1. http://cosmetolabfr.blogspot.com/2013/06/theorie-de-lemulsion.html).
2. http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie/polyortho/POLY.Chp.19.3.html 12/09/2000.
3. https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2509028-cellule-epitheliale-nombreuses-frottis-infection/ 26/03/2019.
4. https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/50257-cellules-endotheliales-definition 30/01/2015.
5. https://sante-prevention-sud-ouest.jimdofree.com/nutrition/phyto-nutrition/chlorophylle/ 1/12 /2012.
6. https://www.agrihebdo.ch/dossiers/la-luzerne-presente-des-atouts 15/03/2019.
7. https://www.bepanthen.ch/fr/a-quoi-sert-bepanthen/cicatrisation/phases cicatrisation/mauvaise-cicatrisation/ 2019).
8. https://www.doctissimo.fr/medicament-CICATRYL.htm 29/06/2020.
9. https://www.doctissimo.fr/nutrition/sante-dans-l-assiette/secrets-des-aliments-sante/chlorophylle-sante 15/03/2019.
10. https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiinfirmier/plaies,-cicatrisation-et-pansements 21/02/ 2019.
11. https://www.greenweez.com/magazine/ces-plantes-meconnues-l-ortie-23111/ 22/04/2020
12. https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours/cours-ifsi-biologie-fondamentale-homeostasie.html 29/07/13.
13. https://www.journaldesfemmes.fr/jardin/encyclopedie-des-plantes/2645115-murier-platane/ 03/07/2020.
14. https://www.journal-esthetique.ch/journal/90-des-cosmetiques-sont-des-emulsions/ 4/01/2016).
15. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cicatrice-cheloide Décembre 2018.
16. http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=exsudat 2018.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Épithélial pluristratifié (stratifiés)

Plusieurs couches de cellules; seule la plus profonde (couche basale) repose sur la lame basale. Cette couche assure le renouvellement de l'épithélium.

Ces épithéliums ont un rôle de protection des organes vis à vis du milieu extérieur. Cette protection est assurée par le nombre de couches de cellules et est renforcée par les systèmes de jonction (desmosomes) existant entre les cellules ou par l'existence éventuelle de kératine dans les couches superficielles (Kohler, 2012).

L'homéostasie

L'homéostasie est donc un processus physiologique maintenant constant l'équilibre de son milieu intérieur, malgré les variations du milieu extérieur, permettant ainsi le fonctionnement de l'organisme (https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours/cours-ifsi-biologie-fondamentale-homeostasie.html 29/07/13). L'équilibre est assuré par l'action d'hormones antagonistes ; if fait intervenir souvent un mécanisme de contrôle rétroactif, selon lequel, par exemple, un taux sanguin excessif d'une substance inhibe la stimulation hormonale de sa production. Parfois, les mécanismes homéostatiques fonctionnent mal. Dans le cas du diabète par exemple, c'est le mauvais fonctionnement de la production d'insuline qui entraine une augmentions du taux de sucre dans le sang (Yves,2003).

Cytokines

Ce sont des protéines ou des glycoprotéines de faible poids moléculaire (8 à 50 k Da).

Les cytokines sont produites pendant les phases d'induction et effectrice de l'immunité naturelle et spécifique et servent à médier et réguler les réponses immunitaires et inflammatoires. Certaines jouent aussi un rôle très important en tant que facteur de croissance.

La sécrétion est brève ; elle est quasi-toujours denovo.

De nombreuses cytokines sont produites par plusieurs types de cellules.

Deux propriétés essentielles des cytokines :

- **La Redondance** : Des cytokines différentes peuvent avoir des actionsidentiques.
- **La Pléiotropie** : Une cytokine donnée peut agir sur plusieurs types cellulairesdifférents.

: Une cytokine donnée peut avoir des effets différents en agissant sur une cellule donnée.

Les fonctions des cytokines sont nombreuses et importantes :

- Régulation des réactions immunitaires;
- Réactions inflammatoires ;

GLOSSAIRE

- Croissance et maturation des cellules sanguines;
- Survenue et développement des tumeurs et des maladies auto-immunes (Bouab, 2018).

Cellule épithéliale

L'épithélium correspond au tissu cellulaire recouvrant soit la surface externe de l'organisme, peau et muqueuse, soit les cavités internes. Celui-ci est composé de cellules épithéliales, de formes et de dimensions très variées. La muqueuse du vagin est donc également composée de cellules épithéliales. (https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2509028-cellule-epitheliale-nombreuses-frottis-infection/ 26/03/2019).

Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont celles qui tapissent la face interne des vaisseaux. Ce sont donc des cellules qui sont en contact direct avec le sang et qui assure l'intégrité des vaisseaux. Ces cellules sont capables de s'adapter à de fortes pressions, notamment en ce qui concerne les cellules proches de la région cardiaque. Néanmoins, ces cellules sont aussi en mesure de laisser passer les petites molécules (et les globules blancs qui sont capables de s'étirer) et l'eau afin de permettre l'alimentation des cellules. (https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/50257-cellules-endotheliales definition30/01/2015).

Cicatrices rétractiles

Ces rétractions anormales sont souvent le résultat d'une plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions cutanées. Elles sont fréquentes après des brûlures profondes. Dans certains cas, elles peuvent avoir des répercussions fonctionnelles notamment au niveau de la mobilité des membres. Le phénomène physiologique sous tendant ces rétractions est encore mal connu. (http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie/polyortho/POLY.Chp.19.3.html 12/09/2000).

Cicatrice chéloïde

Une cicatrice chéloïde est le résultat d'un processus cicatriciel bien spécifique au niveau du derme. Alors qu'une cicatrice reste relativement plane en temps normal, la cicatrice chéloïde se développe en relief. Au début, on constate le développement d'une petite boule dure de coloration brun-rouge. Ce nodule se développe, s'épaissit et s'élargit. La cicatrice chéloïde peut s'étendre sur quelques millimètres à plusieurs centimètres. (https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cicatrice-cheloide Décembre2018).

GLOSSAIRE

Ischémie

Diminution ou arrêt de la circulation artériel dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'untissu.

Une ischémie entraine un défaut d'apport en oxygène et une altération du métabolisme (Yves, 2003).

Oblitération vasculaire (dénombrables et indénombrables, oblitérations plurielles)

L'annulation de la fonction, de la structure ou des deux d'un vaisseau ou d'un organe ; par exemple, l'occlusion de la lumière d'un conduit, d'un vaisseau sanguin ou d'un vaisseau lymphatique, qu'elle soit uniquement fonctionnelle (comme lorsqu'elle est comprimée par un effet de masse ou une inflammation à proximité) ou à la fois structurelle et fonctionnelle (comme lorsqu'elle est obstruée par un thrombus, une embolie ou une fibrose).

Les graisses

Qui sont semi-solides à température ordinaire, elles ont un point de fusion plus faible. (Amrouche, 2019).

Tuméfaction

Augmentation de volume ou gonflement d'un organe ou d'une partie du corps, quelle que soit sa cause.

Exsudat

Ensemble des éléments figurés et liquidiens qui, ayant traversé la paroi vasculaire au cours du processus inflammatoire, s'accumulent dans le tissu conjonctif, créant un œdème, ou dans une cavité séreuse créant un épanchement. La composition de cet exsudat, séro-albumineux, fibrineux, fibrinoleucocytaire ou purulent, varie en fonction du stade et de l'origine de l'inflammation. Il se caractérise toujours par sa richesse en protéines qui l'oppose au transsudat (http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=exsudat 2018).