

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Application des substances naturelles dans
les anastomoses nerveuses et évaluation de
leurs effets sur le processus de
régénérescence neuronale**

Présenté par :

AROUN Aldjia & DJOUADI Hassiba

Soutenu le : 26 Juin 2018

Devant le jury composé de :

M ^r GHIDOUCHE.A	(MCB)	Président
M ^{elle} AIT ALI. D	(MCB)	Encadreur
M ^{me} BEDJOU. F	(Pr)	Examinatrice
M ^r HIMEUR.H	(MAHU)	Co-encadreur

Année universitaire : **2017/2018**

Remerciements

*Nous remercions tout d'abord **ALLah** – notre créateur – pour nous avoir guidé et apporté de l'aide tout au long de notre vie.*

Nous tenons à remercier nos parents, qui nous ont aidés dans tous les domaines, qui ont supporté nos caprices. Sans eux, jamais nous n'avions abouti à quoi que ce soit.

*Nos remerciements les plus vifs et chaleureux, vont à notre promotrice M^{elle} **D.AITALI**, à notre co-promoteur Dr **H. HIMEUR** pour leurs aides, leurs orientations judicieuses et leurs disponibilités, aussi pour la patience et la compréhension qu'ils nous ont toujours manifestées. Qu'ils trouvent dans ce travail un hommage à sa haute personnalité.*

*Nous remercions également M^r **OUCHEMOUKH**, et P^r **TLIBA** pour leurs aides et leurs serviabilités.*

*À messieurs et mes dames le jury pour avoir accepté de juger notre mémoire, M^{me} **BEDJOU** et Dr **GHI DOUCHE**, nous sommes sûrs que leurs remarques et leurs interventions éclaireront nos chemins durant nos carrières.*

*Sans oublier également le personnel technique du laboratoire de Biologie Moléculaire : M^{me} **Hakima**, M^{me} **Louisa** ainsi que M^{lle} **Linda** pour avoir mis à notre disposition le matériel nécessaire et leur assistance précieuse dans nos manipulations.*

Enfin mais pas en dernier, nous remercions nos amis et tous ceux qui nous ont apporté leur aide, de près ou de loin, afin de réaliser notre projet de fin d'études.

Dédicaces

*Je dédie ce travail à ma très chère mère, honorable,
aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté
par excellence, l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé
de m'encourager et prier pour moi. ♥*

*A la mémoire de mon père DJOUADI Nacer, ce travail est
le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon
éducation et ma formation. ♥*

*Aucune dédicace ne serait éloquente pour exprimer ce que
vous méritez mes chères parents. ♥*

*Pour mes frères, sœurs et leurs petits enfants : Djamel,
Lamine, yasmine, mon petit cœur Malak, Chaima, Djinan.*

*A mes adorables amies : Werda, Naima, Sonia, Foufa, et
autres. ♥*

Biba ♥

Dédicaces

A Mon très cher papa

A ma très chère maman

Je dédie ce modeste travail pour vous

Qui ont fait de moi ce que je suis et ne cessent de me soutenir

De m'encourager tout mon respect, mon amour

Éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon

Instruction et mon bien être.

J'espère un jour je serais à la hauteur et que je puisse donner une satisfaction à

vos souhaits.

A ma très chère sœur Assia et mes très chers frères Badredine et Kamel

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et

L'affection que je porte pour vous. A mes adorés Malak et Ayoub pour

leur épanouissement.

A une personne chère à mes yeux pour tout son amour, son encouragement et sa

compréhension que dieu la garde.

A mes copines intimes Fayza et Asma, En souvenir de notre sincère et profonde

amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble trouvés ici

l'expression de mes sentiments les plus dévoués et mes vœux les plus sincères.

A tous mes amis que j'apprécies au niveau de la promos génétique avec qui j'ai

passé de bon souvenir, Hassiba, Reda, Akila, Naziha, Chérifa, Sonia, et ceux de

biochimie Farid et Nassim....

A tous les membres de ma famille petits et grands.....

Lydia.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I. Généralités.....	2
I.1. Les nerfs rachidiens.....	2
I.1.1. Nerf sciatique.....	2
I.1.2. Histologie du nerf sciatique.....	3
I.1.3. Neuroplasticité.....	4
I.2. L'influx nerveux.....	4
I.2.1. Propagation de l'influx nerveux.....	4
I.3. La gaine de myéline et la myélinisation.....	5
I.3.1. Structure.....	5
I.3.2. Formation par les cellules de Schwann.....	5
I.3.3. Rôle.....	6
I.4. Dégénérescence du nerf périphérique.....	6
I.5. Régénérescence neuronale.....	7
I.5.1. Mécanisme moléculaire.....	8
I.6. Réparation nerveuse.....	9
I.6.1. Technique d'anastomose Termino-terminale.....	9
I.6.2. La colle de fibrine.....	9
I.7. Molécules bioactives.....	10
I.7.1. Miel.....	10
I.7.1.1. Définition.....	10

I.7.1.2. Composition.....	10
I.7.1.3. Propriétés thérapeutiques.....	10
I.7.1.4. Mécanisme de la cicatrisation des plaies par miel.....	10
I.7.2. L'espèce Pistachier lentisque.....	11
I.7.2.1. Huile de fruit de <i>Pistascia Lentiscus</i>	11
I.7.2.1.1. Définition.....	11
I.7.2.1.2. Composition biochimique.....	12
I.7.2.1.3. Effet cicatrisant.....	12
Chapitre II : Matériels & Méthodes	
II.1. Matériels biologiques	
II.1.1. Modèles animaux.....	13
II.1.2. Substances naturelles.....	13
II.1.3. Matériels et équipements scientifiques.....	14
II.2. Anastomose termino-terminale du nerf sciatique.....	15
II.2.1. Anesthésie.....	15
II.2.2. Phase opératoire.....	16
II.3. Paramètre d'amélioration de régénérescence neuronale.....	17
II.3.1. Index Fonctionnel Sciatique (IFS).....	17
II.3.2. Etude histologique.....	19
Chapitre III : Résultats & discussions	
III.1. Analyse quantitative et qualitatif du matériel neurobiologique.....	21
III.1.1. L'analyse de l'indice fonctionnel sciatique et l'histologie.....	21
III.1.1.1. L'analyse quantitative d'indice fonctionnel sciatique.....	21
III.1.1.2. Etude microscopique et analyse histologique.....	28
Conclusion.....	36
Références bibliographiques	
Résumé	

- ❖ DW : Dégénérescence wallérienne.
- ❖ GABA : Acide gamma-aminobutyrique.
- ❖ IFS : Index fonctionnel sciatique.
- ❖ IP : Intra péritonéale.
- ❖ LNPs : Lésions neuronales périphériques.
- ❖ NP : Neuroplasticité.
- ❖ SNC : Système nerveux central.
- ❖ SNP : système nerveux périphérique.

N°	Figures	Page
1	Représentation schématique postérieur de nerf sciatique.	2
2	Représentation schématique Physiologie du nerf périphérique.	3
3	Représentation schématique de la gaine de myéline.	6
4	Représentation schématique de la dégénérescence Wallérienne.	7
5	Représentation schématique du processus de la régénérescence neuronale.	8
6	Photographie originale d'élevage des souris au sein de l'animalerie.	13
7	Fabrication naturel et échantillons de miel.	13
8	Le fruit de pistascia lentiscus et l'huile de lentisque.	14
9	Photographies originale représentatives des étapes de préparation des souris.	16
10	Photographies originale représentatives des étapes de préparation des souris	17
11	Photographies originales des étapes de réalisation d'anastomose nerveuse de type termino-terminal (X16).	17
12	Application d'une substance bioactive (X16).	17
13	Photographie originales des mesures d'empreintes pour IFS.	18
14	Photo originale technique de mesure des empreintes digitale.	19
15	Photo originale technique de mesure des empreintes digitale.	20
16	Photographies originale représentatives des étapes microtomie, coloration, montage des lames.	20
17	Représentation graphique de la variation d'index fonctionnel sciatique pour trois souris témoin (Pino, Katia et Sonic).	22
18	Représentation graphique de l'évolution d'IFS pour deux souris témoin (Djidji et Zoé).	22
19	Courbes représentatives des valeurs d'IFS des souris traitée au miel (Sissi, Nina, Pepsi et Yan).	23
20	Une courbe représentative l'évolution d'IFS pour une souris traitée avec miel (simou).	24

21	Représentation graphique de la variation d'index fonctionnel sciatique pour chacune des souris traitées pas huile de lentisque (Hoba, Lala et Franklin).	25
22	Index Fonctionnel Sciatique d'une souris traitée par l'huile de Lentisque (Marsilino).	26
23	Evolution des moyennes d'index sciatique fonctionnel pour chaque lot en intervalle de temps.	27
24	photographie représentatives des coupes histologique d'une souris témoin (Katia).	28
25	photographie représentatives des coupes histologique d'une souris témoin (Pino).	28
26	photographie représentatives des coupes histologique d'une souris témoin (Sonic).	29
27	photographie représentatives des coupes histologique d'une souris témoin(Zoé).	29
28	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris témoin (Djidji).	30
29	Photographies représentatives coupe histologique d'une souris traitée avec miel distale 1 (Nina).	31
30	Coupe histologique d'une souris traitée avec miel (Nina) distale 2.	31
31	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec miel (Sissi).	31
32	Photographie représentatives des Coupes histologique d'une souris traité avec miel (Pepsi).	32
33	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec miel (Yan).	32
34	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec miel (Simou).	33
35	Coupe histologique d'une souris traité avec l'huile de lentisque (franklin).	33
36	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec l'huile de lentisque (Hoba).	34
37	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec l'huile de lentisque (Marsilino).	34
38	Photographie représentatives des coupes histologique d'une souris traité a l'huile de lentisque (Lala) grossissement X40.	34

N°	Tableaux	Page
I	Matériels et équipements scientifiques utilisés dans les différentes méthodes.	14
II	Disposition des souris dans des lots distinct.	15
III	Moyennes d'index sciatique fonctionnel pour chaque lot par intervalle de temps avec écarts types (S1 = 1 semaine post-lésion, S2 = 2 semaines post lésion et ainsi de suite).	26

Introduction

Introduction

Les lésions nerveuses périphériques (LPNs) sont l'une des complications du traumatisme affectant les extrémités en altérant les fonctions motrices et sensitives et touchent 3 à 10 % de la population mondiale. Ces blessures traumatiques sont une cause significative d'handicap physique causées essentiellement par les accidents de la voie publique (5% de toutes les blessures des nerfs périphérique) (**Grinsell et Keating, 2014**).

Malgré les améliorations technologiques des 25 dernières années, une récupération complète des lésions post-traumatique des nerfs périphériques reste décevante à ce jour (**Wang et al., 2012**). En effet, la chirurgie est la seule option thérapeutique pour l'amélioration des LNP. Les techniques de réparation du nerf périphérique sont basées sur nos connaissances de la régénération axonale. Les techniques microchirurgicales introduites à la fin des années 1950 sont largement développées au cours de ces 20 dernières années permettent une certaine amélioration de la réparation. Cette méthode traditionnelle de réparation est généralement utilisée pour les nerfs comportant peu de fascicules. La suture épineurale empêche la formation du névrome (**Bell and Haycock, 2012**). Cependant, la récupération fonctionnelle après lésion d'un nerf mixte (nerf sciatique) reste de nos jours encore incomplète.

C'est pour cela nous avons proposé de réaliser une étude sur le phénomène de la régénérescence du nerf sciatique à l'aide d'une technique d'anastomose termino-terminale, sur des lots de souris BALB/C adultes, afin d'évaluer l'efficacité de miel et l'huile de lentisque, dont le but de remplacer potentiellement la colle de fibrine largement utilisé actuellement dans la régénérescence neuronale.

Ce qui nous permettra éventuellement de proposer l'hypothèse du pouvoir cicatrisant neuronale de ces molécules bioactives.

Chapitre I Synthèse bibliographie

I. Généralités :

I.1. Les nerfs rachidiens :

Les nerfs rachidiens font partie du système nerveux périphérique (SNP) correspondant à la partie du système nerveux représenté par l'ensemble des nerfs et ganglions, et dont la fonction principale est de relier le SNC au reste de l'organisme et de véhiculer les informations motrices et sensibles. Chaque nerf spinal émerge de la moelle épinière par une racine ventrale (motrice) rattachée au sillon collatéral ventral et par une racine dorsale (sensitive) rattachée au sillon collatéral dorsal. Chacune de ces racines est en fait constituée de multiples radicules visibles en regard des sillons correspondants.

Globalement, les nerfs rachidiens sont au nombre de 31 paires numérotées de haut en bas, ils se subdivisent unilatéralement en :

- 8 paires nerfs cervicaux ; 12 paires nerfs dorsaux ou thoraciques ; 5 paires nerfs lombaires ; cinq 5 paires nerfs sacrés ; 1 paires nerf coccygien.

Les nerfs vont former par leur réunion des plexus nerveux, dont le plexus sacré d'où émerge le nerf sciatique (**Harold. E, 2006**).

I.1.1. Nerf sciatique :

Le nerf sciatique ou ischiatique, branche terminale du plexus sacré, est le plus volumineux et le plus long des nerfs de l'organisme (Figure 1). C'est un nerf mixte (soit sensitif pour la sensation, soit moteur pour la force musculaire). Avec un fort contingent sympathique, qui contrôle de nombreux muscles : les muscles postérieurs de la cuisse et tous les muscles de la jambe. Il est issu de la réunion du tronc lombo-sacré (région vertébral L4-L5), de la branche antérieure de la région vertébral S1 et d'une partie de la branche antérieure de la région vertébral S2 et S3 (**Peltonen et al., 2013**).

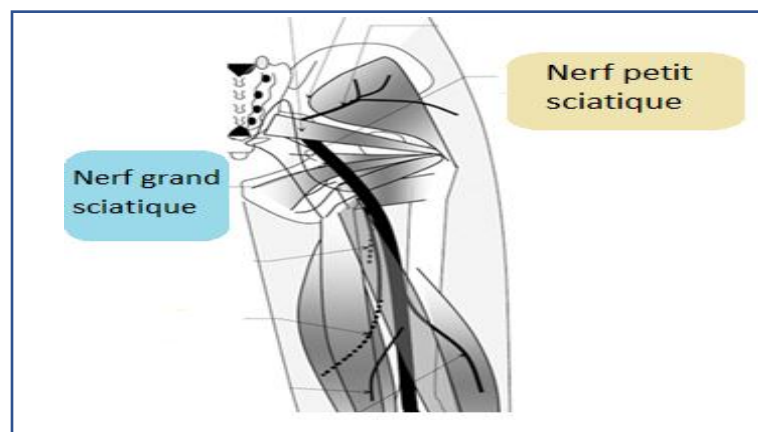


Figure 1 : Représentation schématique vue postérieure de nerf sciatique (**Mellal, 2010**).

Après sa naissance, il sort du bassin par le canal sous-pyramidal de la grande échancrure sciatique, traverse la région profonde de la fesse puis descend dans la loge postérieure de la cuisse. Il se termine à l'angle supérieur du losange poplité en 2 branches : soit le nerf fibulaire commun à la face extérieure du mollet, descendant sur l'avant de la jambe et du pied. Soit le nerf tibial, à l'arrière de la jambe et sous le pied. Il tire ses origines des racines nerveuses reliées au tronc lombo-sacré (L4 –S3) (**Lippincott et al., 2017**).

I.1.2. Histologie du nerf sciatique :

Dans un premier temps nous développons l'histologie du nerf périphérique. Plusieurs enveloppes successives assurent les fonctions de soutien et de nutrition des fibres nerveuses (Figure 2). On peut distinguer trois enveloppes (**Andrés et al., 2010**).

L'épinèvre : c'est un tissu connectif qui réunit les multiples faisceaux d'axones formé un tronc nerveux. C'est une couche externe de tissu lâche, formée de collagène et de fibroblastes. L'épinèvre est suffisamment solide pour permettre les sutures chirurgicales. Cette enveloppe participe à la fixation et au glissement du nerf au sein des structures environnantes (vaisseaux sanguins, faisceaux nerveuses) (**Peltonen et al., 2013**).

Le périnèvre : elle délimite un faisceau nerveux (groupe de fibres et endonèvre). Il s'agit d'un tissu fibreux, constitué de sept à huit couches de cellules concentriques aplaties. Les cellules sont unies par des complexes de jonction et chaque couche de cellules est entourée par une lame basale. La fonction de la périnèvre est de maintenir une pression intra-fasciculaire et de garantir l'effet de barrière, protégeant ainsi les endonèvres.

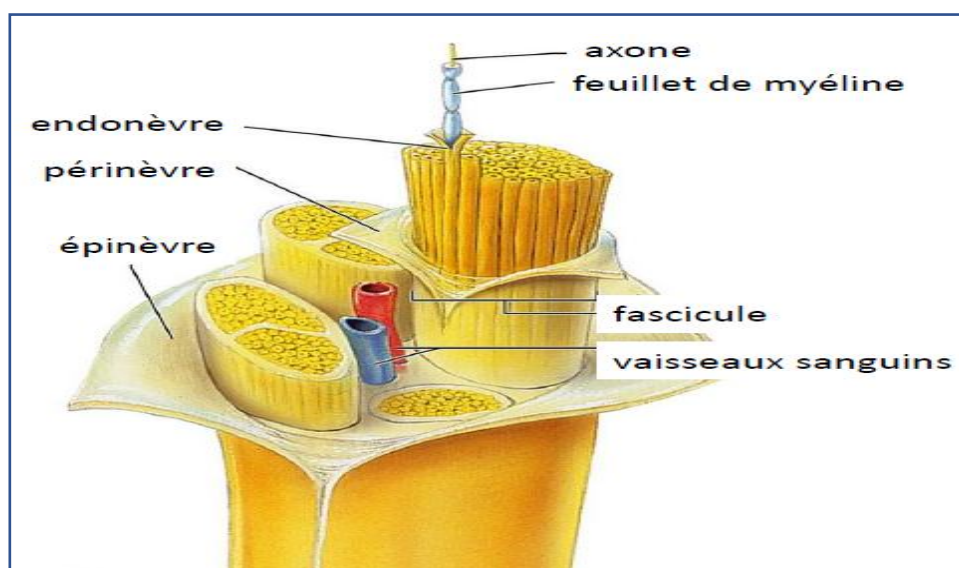


Figure 2 : Représentation schématique physiologie du nerf périphérique (**Marieb., 2006**).

L'endonèvre : Structure de nature perméable, elle correspond à une lamelle tubulée délicate qui entoure directement les cellules de Schwann et contribue à maintenir le milieu intérieur de ces cellules et des axones. (Simon-A. W, 2017).

I.1.3. Neuroplasticité :

La neuroplasticité (NP) correspond à la capacité du système nerveux à s'adapter et à changer tout au long de la vie d'un individu, ou à se modifier, aux changements environnementaux internes et externes.

En 1993, Eugenio Tazi fait l'hypothèse que la plasticité est localisée au niveau des connexions entre neurones, Charles Scott Sherrington a dénommé « synapse » quelque année plus tard (Da-consta and Ribeiro., 2015).

NP essentielle dans le processus de mémoire et d'apprentissage, est rendue possible par la formation de nouveaux neurones (neurogenèse), ainsi que par des remodelages structuraux (modification de la forme des cellules nerveuses) et fonctionnels (modification du réseau connectivité des neurones). NP joue ainsi un rôle crucial dans le développement cérébral. En effet, même si les étapes du développement cérébral (neurogenèse, migration neuronale, maturation, synaptogenèse, élagage synaptique et myélinisation) sont largement programmées sur un plan génétique, la qualité et la stabilité des connexions synaptiques sont régulées par l'expérience et donc influencées par l'environnement. La maturation comportementale. Intellectuelle et émotionnelle est donc étroitement liée à la NP.

Ces processus, bien que plus intenses durant le développement, ne sont pas cantonnés à quelque périodes critiques mais existent au contraire tout au long de la vie (Da-consta and Ribeiro., 2015).

I.2. L'influx nerveux :

C'est un évènement court durant lequel le potentiel électrique d'une cellule notamment le neurone propage tout au long de l'axone. Le rôle fondamental des neurones est donc de recevoir, propager et transmettre le signal nerveux. Sa membrane plasmique possède des propriétés électrochimiques particulières qui font qu'elle peut réagir à un stimulus et propager son action tout le long d'un axone jusqu'à la terminaison nerveuse (Mebarkia *et al.*, 2014).

I.2.1. Propagation de l'influx nerveux :

Lorsque l'axone n'a pas de gaines de myéline, la propagation se fait de proche en proche, relativement lentement, tout le long de l'axone. Mais lorsque celui-ci est myélinisé, la vitesse de propagation est encore beaucoup plus rapide.

La myéline agit comme isolant autour de l'axone et empêche la fuite de charges ioniques. Il n'y a qu'entre les cellules de Schwann que les échanges ioniques peuvent se produire. On nomme ces espaces, les nœuds de Ranvier (**Sherwood et al., 2016**). C'est à ces endroits qu'on retrouve les plus grandes concentrations de canaux sodiques sensibles au voltage. Ceci fait en sorte que l'influx nerveux saute de nœud en nœud (des sauts d'environ 1mm de distance) et se propage très rapidement, jusqu'à 130 m/s. C'est le courant saltatoire.

I.3. La gaine de myéline et la myélinisation :

Cette gaine, encore appelée neurilemme ou neurolemme, est formée de cellules qui entourent les axones des nerfs périphériques. Est une substance lipidoprotéique comprenant 70% de lipides et 30% de protéine, elle forme une gaine isolante autour de certaines fibres nerveuses dites de type myélinisé.

I.3.1. Structure :

La myéline mature se présente sous forme d'un feuilletage constitué par des lames denses concentriques régulières ou lignes périodiques de 3 nm séparées par des intervalles plus clairs d'environ 10 nm. Des lignes denses plus fines de 2 nm d'épaisseur, appelées lignes intra-périodiques, coupent en deux les espaces entre les lignes périodiques. Elle présente des petites fentes ou fissures, s'étendant à travers son diamètre jusqu'à l'axone, que l'on appelle les incisures de Schmidt-Lanterman (**Barral et Croibier, 2014**).

I.3.2. Formation par les cellules de Schwann :

Une fibre nerveuse périphérique myélinisée est constituée par un seul axone, associé à une succession de cellules de Schwann, qui ne myélinise qu'un internode d'une fibre nerveuse périphérique. La gaine de myéline est un enroulement multi-lamellaire résultant d'une spécialisation de la membrane plasmique de la cellule de Schwann. La myélinisation d'un axone forme de petites unités de 1 à 2 mm de longueur, constituées par une cellule de soutien. L'espace séparant chaque unité cellulaire de myéline est appelé nœud de Ranvier. Au niveau de cette structure, les cellules myélinogènes forment des boucles para-nodales de cytoplasme (Figure 3) (**Kidd et al., 2013**).

Astrocytes : sont les cellules gliales les plus abondantes au niveau du SNC et la moelle épinière. Les nombreux prolongements cytoplasmiques partant du corps cellulaire leur confèrent une forme en étoile. Ces cellules multifonctionnelles sont retrouvées près des synapses et des capillaires sanguins. Effectivement, les astrocytes font le lien entre les vaisseaux

sanguins et les neurones formant ainsi une barrière hémato-spinale ou encéphalique pour l'apport de nutriments tels que le glucose et le lactate. Ces cellules ont un rôle dans le processus de réparation et de cicatrisation du cerveau et de la moelle épinière. Cordon suite à des blessures traumatiques (Barat, 2013).

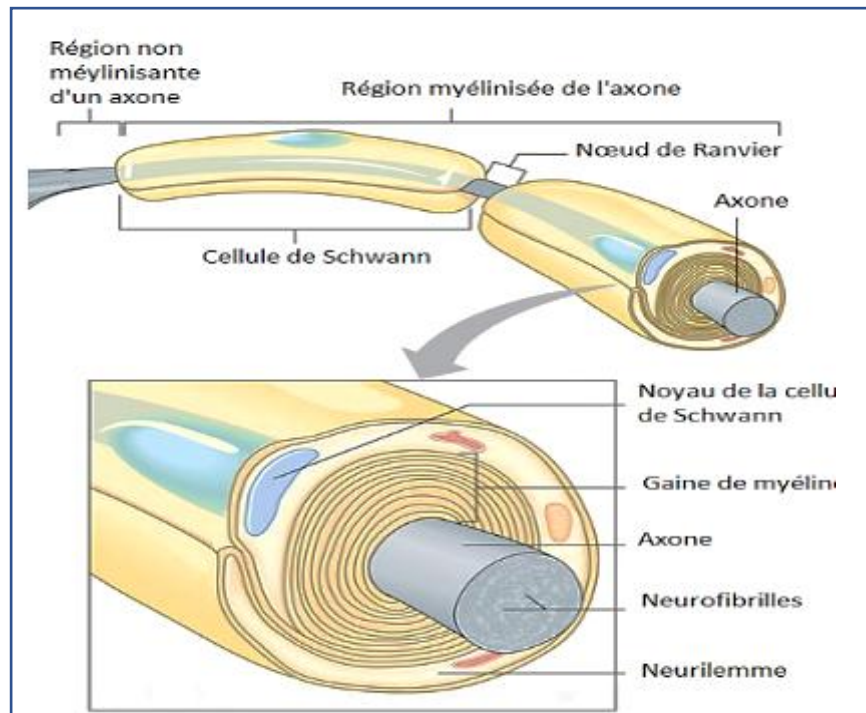


Figure 3 : Représentation schématique de la gaine de myéline (Kidd *et al.*, 2013).

I.3.3. Rôle :

La myéline présente trois avantages principaux : rapidité et fidélité de la transmission nerveuse sur de longue distance, économie d'énergie et économique d'espace (Barral et Croibier, 2014).

I.4. Dégénérescence du nerf périphérique :

La dégénérescence d'un nerf périphérique peut être origine de maladies neurodégénératives, des lésions et même traumatismes des nerfs périphériques sont fréquents et sources de handicaps significatifs. Leur prise en charge aboutit dans certains cas à une récupération fonctionnelle, restant cependant souvent incomplète et aléatoire. Sachant que les premières modifications aboutissent à une fragmentation axonale et myélinique et débutent dans les heures qui suivent le traumatisme. La section d'une fibre nerveuse entraîne la dégénérescence de celle-ci. Dans le cas d'une axotomie, l'axone distal à l'emplacement de la lésion sont déconnecter du corps neuronal et se dégènèrent progressivement. Cette dégénérescence se définit par un

ensemble de modifications physiologiques et métaboliques au sein de la partie proximale de l'axone et du corps cellulaire du neurone.

Ce processus a été étudié pour la première fois par Augustus Volney Waller en 1850, et porte aujourd'hui son nom la dégénérescence Wallérienne (**Grinsell et Keating, 2014**).

Cette dégénérescence provoque plusieurs conséquences en amont et aval du neurone concerné. En effet, les changements morphologiques et métaboliques se produisant au niveau du corps cellulaire affectent les neurones présynaptiques en aval du neurone lésé. Les synapses sont rompues et remplacées par des prolongements gliaux. La perte de contact avec l'axone va stimuler et activer les microglies qui phagocytent les débris de myéline et de fibres en l'espace de 3 à 6 semaines⁵ (Figure 4).

Au cours des lésions traumatiques aiguës ou lors de compressions chroniques n'entraînant pas de rupture de la continuité axonale (post traumatique), on constate comme seule anomalie morphologique, des modifications de la gaine de myéline, commençant par une contusion, s'étendant jusqu'à la région paranodale concernée. Elle peut s'étendre à quelques segments adjacents et engendrer une diminution des vitesses de conduction de l'influx nerveux (**Grinsell et Keating, 2014**).

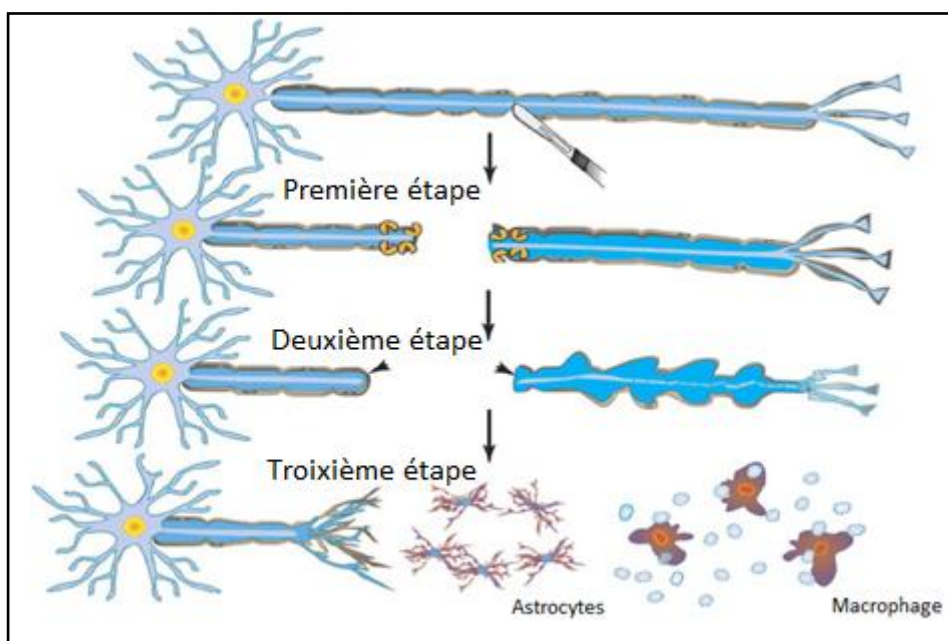


Figure 4 : Représentation schématique de la dégénérescence Wallérienne (**Wang et al., 2012**).

I.5. Régénérescence neuronale :

C'est un processus biologique qui met en place un environnement permissif afin de restaurer l'architecture, le métabolisme et les fonctions du tissu endommagé.

I.5.1. Mécanisme moléculaire :

La régénérescence commence par une phase de réorganisation neuronale visant à rétablir l'intégrité cellulaire, promouvoir et guider l'allongement des axones en direction de la cible et enfin instaurer une néo-synaptogenèse. En amont de l'axotomie, la membrane plasmique va fusionner afin de refermer l'axone. Suite à cela, l'extrémité se structure de façon bourgeonnante ce qui forme les cônes de croissance.

Les filopodes qui composent ces cônes sont des structures à composante sensorielle, mais également à composante motrice. Effectivement, la perception de signaux chimiques (molécules sécrétées ou présentes sur la surface des cellules de Schwann) permet un déplacement global, entraînant l'élongation de l'axone auquel il est attaché. Les fibroblastes et cellules gliales telles que les cellules de Schwann vont sécréter ou présenter différents facteurs neurotrophiques et molécules d'adhérence cellulaire, tels que le (NGF, BDNF, et N-CAM), des facteurs de croissance (b-FGF, IGF) et des cytokines (CNTF, IL-6, TNF- α) afin de guider les cônes de croissance. Ces cônes de croissance avancent ainsi de proche en proche, dépendant des facteurs attractifs ou répulsifs présents au niveau des bandes de Büngner (Figure 5) (Holmberg and Durbeej, 2013).

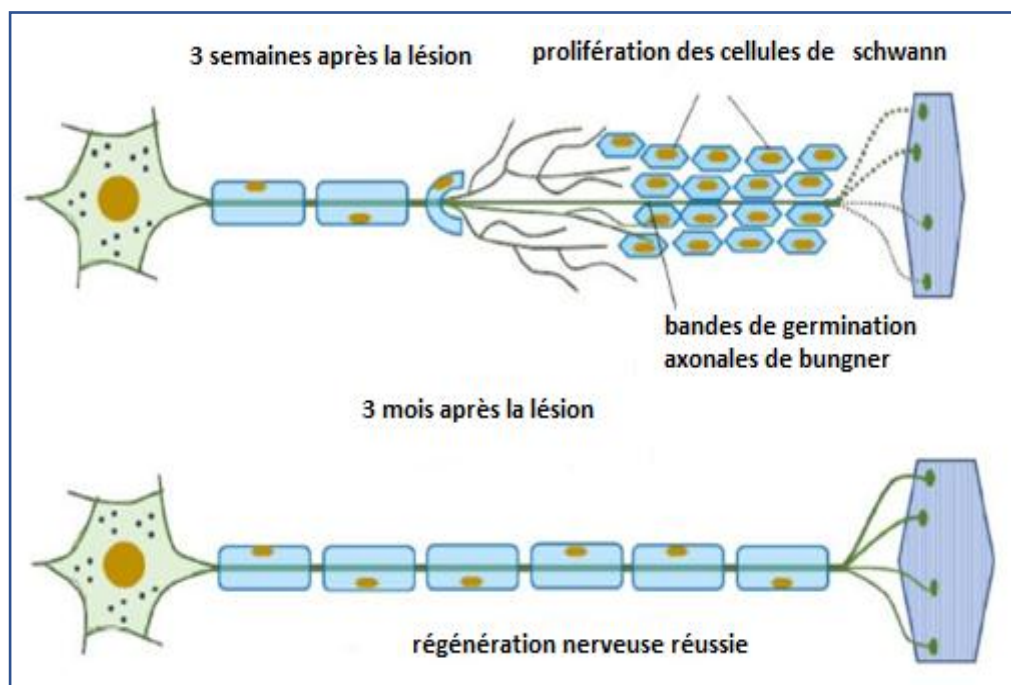


Figure 5 : Représentation schématique du processus de la régénérescence neuronale (Holmberg and Durbeej, 2013).

L'étape finale de la régénération cellulaire se traduit par une néosynaptogénèse distale afin de substituer le conduit de remplacement créé par les cellules de Schwann, une remyélinisation des axones de gros diamètre et le rétablissement de la transmission de l'influx nerveux à sa cible. Lors de la formation de bandes de Büngner, les cellules sécrètent aussi des molécules reconnues par les fibroblastes qui à leur tour prolifèrent et migrent vers le site lésé (**Fex-Svennigsen and Dahlin, 2013**).

I.6. Réparation nerveuse :

Toutes les applications de réparation n'ont qu'un seul et unique but, permettre aux fibres nerveuses de régénérer afin de permettre le rétablissement de la transmission fonctionnelle de l'influx nerveux.

I.6.1. Technique d'anastomose Termino-terminale :

Cette technique microchirurgicale introduites à la fin des années 1950 permet d'améliorer la réparation.

Cette technique consiste en une connexion entre deux structures (neurone), permettant de rendre compte d'une stabilité fonctionnelle en partie indépendante des incertitudes du vivant. Quand la distance entre les tronçons proximaux et distaux est petite (pas plus que 0,5-2cm chez l'homme), la coaptation des extrémités de nerf (du bout en bout) peut être résolu par la suture épineural directe, tant que la réparation tension libre est possible. Après élimination de la partie marquée du tissu blessé, les modèles en trousseau et les navires extérieurs longitudinaux aideront à garantir la réorganisation précise en suturant différents fascicules (**Bell and Haycock, 2012**). Cette technique nécessite aussi l'utilisation d'une colle biologique appelé colle de fibrine.

I.6.2. La colle de fibrine :

Il s'agit de solution dérivée du plasma préparée par addition de deux composants (protéine de coagulation, thrombine du chlorure de calcium. (**Dubrana et Pasquier, 2013**).

La colle de fibrine a été appliquée à l'épinèvre des tronçons proximaux et distaux du nerf. La colle de fibrine peut être une bonne alternative pour la réparation périphérique de nerf dans des cas sélectionnés. Elle peut être employée efficacement en cas de blessures périphériques multiples de nerf, dans les cas qui ont besoin des greffes multiples de nerf de câble et d'ailleurs dans les situations où l'application de sutures est difficile ou impossible pour des raisons techniques. (**Breshah et al., 2013**).

Enfin, elle est également pro-cicatrisante, puisque la fibrinof ormation est la première étape de la cicatrisation. Donc les colles de fibrine par leurs propriétés d'adhésivité, d'hémostase et cicatrisantes, représentent un outil très intéressant dans les sutures (**Dubrana et Pasquier, 2013**).

I.7. Molécules bioactives :

I.7.1. Miel :

I.7.1.1. Définition :

La réglementation définit le miel comme suit : Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment et combinent avec des matières spécifiques propres emmagasinées et laissées murir dans les rayons de la ruche. Cette denrée peut être fluide, épaisse ou cristallisée (**Ouchemoukh, 2012**).

I.7.1.2. Composition :

Le miel se compose principalement de sucres, d'eau et diverses autres substances telles que les protéines (enzymes), les acides organiques, la matière azotée les vitamines, les minéraux, les composés phénoliques etc. Ainsi que des particules solides dérivées de la récolte de miel (**Da Silva et al., 2015**).

I.7.1.3. Propriétés thérapeutiques :

Plusieurs auteurs ont prouvé l'efficacité du miel dans le traitement des plaies infectées. Des pansements (permettent d'accélérer la cicatrisation, la stérilisation des plaies et également limite les problèmes esthétiques) imprégnés du miel manuka, sont disponibles en Nouvelle-Zélande et Australie (**Dunford et al., 2000**).

I.7.1.4. Mécanisme de la cicatrisation des plaies par miel :

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré les mécanismes cicatrisants du miel commencent à être élucidés. Au contact d'une plaie, le miel réalise une barrière physique et contribue à maintenir un milieu humide.

Lors de la dégradation du glucose (du miel) en présence d'eau et d'oxygène par la glucose-oxydase, il y a formation d'acide gluconique et d'eau oxygénée. L'eau oxygénée, outre ses propriétés antiseptiques, joue un rôle très important dans les processus de cicatrisation. En effet,

au contact des tissus et du sang, elle se décompose en eau et en oxygène créant un nettoyage mécanique de la plaie (détersion). De plus, l'eau oxygénée favorise la prolifération des fibroblastes in vitro et l'angiogenèse in vivo. En fait, dans le miel, de nombreux composants semblent stimuler la multiplication cellulaire et sont capables, au cours de la cicatrisation, de moduler la réaction inflammatoire. Le miel stimule notamment la croissance des fibroblastes et des cellules épithéliales qui participeront à la réparation tissulaire. Dans le même temps, il favorise le développement d'une néo-vascularisation dans le tissu cicatriciel. Le miel induit également la synthèse de collagène en activant vraisemblablement le Transforming Growth Factor- β 1 (qui présente un puissant pouvoir réparateur) et favorise la formation du tissu de granulation en augmentant sa contraction. À cela s'ajoutent des pouvoirs antioxydants et globalement régulateur de l'inflammation (Al-Waili., et Salom ,2011).

I.7.2. L'espèce Pistachier lentisque :

Pistacia lentiscus est une plante connue depuis longtemps par les humains, Pistachier lentisque est connu sous l'appellation de : Tidekth en kabyle, darou, en arabe local, et lentisk en Anglais, appartient à la famille des Anacardiacees, est fortement ramifié à partir de la base à odeur résineuse forte (Maamari et al.,2012). C'est un arbre spontané qui pousse sur tout le bassin méditerranéen. Cette espèce est caractérisée par branche ; feuilles ; fleurs ; mastic ; fruit.

Fruits : ont l'aspect de petites amandes ou de grosses graines de poivre, est une baie globuleuse de 2 à 3 mm, monosperme, remplie par nucléole de la même forme, d'abord rouge, il devient brunâtre à sa maturité en automne (Belfadel, 2009).

I.7.2.1. Huile de fruit de *Pistascia Lentiscus* :

I.7.2.1.1. Définition :

L'Huile de lentisque est extraite à partir du fruit comestible (dont les baies peuvent fournir 20 à 25 % de leur poids), est de couleur vert foncé ; elle n'est entièrement liquide qu'à la température de 32 à 34 C° ; en-dessous, elle laisse déposer une matière blanche, susceptible de cristallisation, qui bientôt envahit la totalité de l'huile et la solidifie complètement. Cette huile est couramment utilisée pour l'alimentation, l'éclairage et elle entre aussi dans la confection de savons. Cette huile est produite en Algérie, surtout dans le nord-est du pays où l'espèce abonde (Abdeldjelil et al., 2014).

I.7.2.1.2. Composition biochimique :

L'huile de lentisque est constituée majoritairement par des acides gras insaturés (mono et polyinsaturés) et acides gras saturés, accompagnés de substances lipidiques auxiliaires dites constituants mineurs, tels que les tocophérols, les phytostérols et des composés phénoliques (anthocyanes, flavonoïdes, tannins). Avec une présence modérée des mucilages et une absence totale des saponosides, des sénosides, et des alcaloïdes (**Arab et al., 2014**).

I.7.2.1.3. Effet cicatrisant :

Pistacia lentiscus est connu pour ses propriétés médicinales depuis l'antiquité. En Algérie, l'huile fixe extraite des fruits mûrs est employée comme remède d'application externe locale sous forme d'onguent pour soigner les brûlures et les petites blessures (**Bammou et al., 2015**).

Cette huile a un effet astringent (elle assèche les tissus et facilite leur cicatrisation), cicatrisante. **Abdeldjelil et** ces collaborateurs, souligne que l'ensemble des herboristes et pharmaciens interrogés connaissent les utilisations thérapeutiques majeures de cette huile à savoir son utilisation comme une application topique pour traiter les affections cutanées telles que brûlures, plaies et eczéma (**Abdeldjelil et al., 2014**).

Chapitre II Matériels et Méthodes

II.1. Matériels biologiques

II.1.1. Modèles animaux :

Afin de bien mener notre étude, nous avons utilisé des souris mâles et femelles de souche albinos BALB/c consanguines (Institut Pasteur d'Alger), âgées de six à huit semaines et dont le poids varie entre 27-45g. Les souris sont élevées dans des cages spéciales (Figure 6), sont maintenues à une température de 25-28°, avec cycle obscurité/lumière de 12h. Les animaux ont un accès libre à une alimentation de type bouchon (Ets ONAB El Kseur, Bejaia) dont la composition est citée dans l'Annexe I, et à de l'eau de robinet contenant de la pénicilline. La litière (sciure) est renouvelée quotidiennement.



Figure 6 : photographie originale d'élevage des souris au sein de l'animalerie.

II.1.2. Substances naturelles :

Dans cette étude deux (02) substances naturelles ont été utilisées, le miel et l'huile de lentisque tout deux gracieusement fournies respectivement par Dr OUCHEMOUKH et Pr TLIBA. L'extrait de miel brut utilisé a été récolté en juillet 2017, dans la région de Yakouren, Tizi Ouzou (Figure 7A, B).

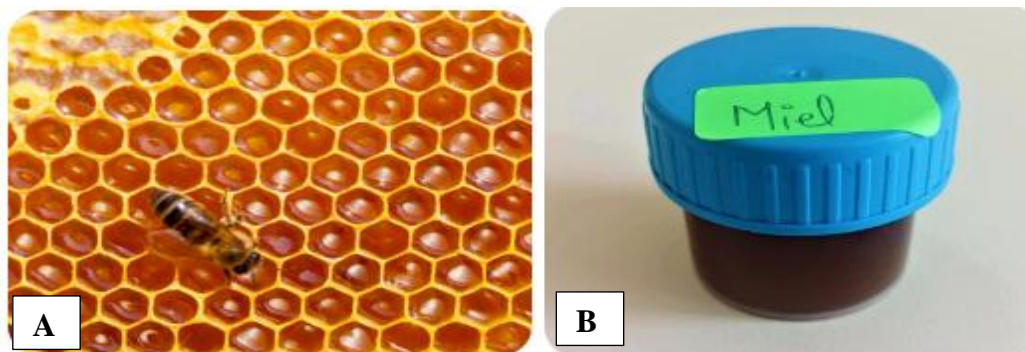


Figure 7 : Fabrication naturelle et échantillons de miel. A) La ruche d'abeilles, B) Photographie originale d'échantillons de miel utilisé.

L'échantillon d'huile de Lentisque (*Pistascia lentiscus* L.) est extrait à partir des fruits de pistachier récoltés à maturité en 2017 en Tunisie (Figure 8 C, D). Les cultures sont réalisées loin de la pollution et ceci pour écarter toute modification dans la composition chimique de la plante. L'huile est extraite par une méthode traditionnelle (voir, **Annexe II**) laquelle est conservée au frais protégée de la lumière jusqu'à utilisation.



Figure 8 : le fruit de pistascia lentiscus et l'huile de lentisque. C : Fruit d'une plante de genre *Pistascia* (Abdeljalil, 2014), D : Photographie originale huile de fruit de *Pistascia Lentiscus*. L.

II.1.3. Matériels et équipements scientifiques :

La réalisation de notre travail a nécessité l'utilisation d'une fiche technique (**Annexe III**), et de différents équipements et matériels scientifiques présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau I**) :

Tableau I : Matériels et équipements scientifiques utilisés dans les différentes méthodes.

NB : L'appareillage utilisé pour la réalisation de nombreuse expérimentation n'est mentionné qu'une seule fois.

Méthodes	Matériels
Chirurgie	Seringue 1ml, Compresses stériles, lames de scalpel, aiguilles et fils à suture 4/0, 9/0, gants chirurgical, balance électronique, plan dur en liège, tendeuse, boîte à dissection, kétamine, xylazine, xylocaïne, désinfectant stéranios 20% bétadermines 10%, eau physiologique (Na Cl 0,9 %).
Histologie	Automate de déshydratation, microtome, station d'enrobage, lames, lamelles, histo-cassettes, microscope de dissection, étuve, tube à essai, bain marie, xylène, éthanol, hématoxyline, éosine, formol 10%, paraffine, eau de robinet, huile d'immersion, l'eukitt.
IFS	Règle graduée (cm).
Euthanasie	Chloroforme, boîte en plastique, papier absorbant.

II.2. Anastomose termino-terminale du nerf sciatique :

Le protocole expérimental utilisé dans cette étude est conforme aux recommandations d'usage en matière de soins pour animaux utilisés dans la recherche et l'enseignement (NRC, 1996).

Les souris ont été réparties en trois lots différents comportant chacun quatre à cinq souris (Tableau II) :

Tableau II : Disposition des souris dans des lots distinct.

N° du lot	Nombre de souris	Type d'anastomose	Substance bioactive
Lot N°1 Témoin	Cinq Souris	Termino-terminale	–
Lot N°2	Cinq Souris	Termino-terminale	Miel
Lot N°3	Quatre Souris	Termino-terminale	L'huile de Lentisque

II.2.1. Anesthésie :

Les souris sont pesées et marquées avant de subir une anesthésie générale qu'il s'agit de potentialiser l'activité des canaux de type inhibiteur GABAergique (récepteur à l'acide gamma-amino-butyrique de type A). Plusieurs essais d'anesthésie ont été testés afin d'aboutir au meilleur protocole concernant les doses à administrer par voie intra péritonéale (IP) (Figure 9a) selon les protocoles suivants :

- Anesthésie générale par injection IP d'une solution de kétamine à 120-140 mg.kg⁻¹ et à raison de 0,09 ml de solution, suivie d'une anesthésie locale une injection sous cutanée d'une xylocaïne à 5mg.kg⁻¹ à raison de 0,01 ml de solution.
- Anesthésie générale par injection IP d'un mélange de kétamine à 120-140mg.kg⁻¹ et de xylazine à 4mg.kg⁻¹ à raison de 0,01 ml.

NB: Les doses à administrer sont calculées selon le poids corporel de l'animal.

Après avoir reçu l'anesthésie les souris sont complètement sédattées, au bout de deux à sept minutes (Figure 9b). La patte droite de chaque animal est rasée de la colonne lombaire jusqu'à la cheville, à l'aide d'une tondeuse (Figure 9c).



Figure 9 : photographies originales représentatives des étapes de préparation des souris.
 (a) *Injection de kétamine + (xylazine ou xylocaïne)*, (b) *Sédation des souris*,
 (c) *Rasage de patte droite*.

II.2.2. Phase opératoire :

L'anastomose termino-terminale du nerf sciatique est pratiquée par le Dr HIMEUR du service de neurochirurgie du CHU de Bejaia. L'opération chirurgicale débute d'abord par une préparation de tout le matériel ainsi que les instruments nécessaires cités ultérieurement. Les instruments chirurgicaux sont désinfectés en utilisant du stéraniol à 20% pendant 20 min, puis rincé avec de l'eau physiologique (Na cl 0,9%).

Lorsque l'animale est totalement sédaté, il est déplacé sur un plan dur en liège recouvert d'un champ stérile le tout est déposé sur une table opératoire, des points de repères du nerf sciatique sont réalisés (Figure 10d) avant de badigeonner la patte de l'animal à la Bétadine iodée (Figure 10e).



Figure 10 : Photographies originales des étapes, identification, dissection
 (d) *Identification des points de repères*, (e) *badigeonnage par le betadermine*, (f) *dissection cutanée*.

Une fois que le nerf sciatique est identifié il est sectionné à l'aide de ciseau (Figure 11g, h) puis une anastomose termino-terminal est pratiquée et enfin la suture est réalisée avec un fil de suture 9,0 (Figure 11i).



Figure 11 : Photographies originales des étapes de réalisation d'anastomose nerveuse de type terminal (X16). (g) *nerf sciatique*, (h) *réalisation de la coupure*, (i) *réalisation de l'anastomose*.

Pour finir, deux gouttes de miel équivalents à 0,20 g (Figure 12j), ou 0,1cc d'huile de lentisque sont déposées au niveau du site d'anastomose (Figure 12k) puis la plaie est refermée en réalisant suture cutanée (Figure 12l).



Figure 12 : Application d'une substance bioactive (X16) , (j) *application de miel*, (k) *application de l'huile de lentisque*. (l) *souris post opératoire*.

II.3. Paramètre d'amélioration de régénéscence neuronale :

II.3.1. Index Fonctionnel Sciatique (IFS) :

Il existe une variété de méthodes d'évaluation de la régénération nerveuse. Le but ultime de la recherche de blessures de nerfs périphériques est d'obtenir une récupération fonctionnelle. Il est donc primordial qu'une évaluation fiable de la récupération fonctionnelle soit faite.

En 1982, de Medinaceli et collègues ont initié l'utilisation de l'index sciatique fonctionnel (IFS) puis Shen et collègues (1995) ont réévalué l'IFS afin de déterminer la fiabilité. Leur étude démontre que l'IFS est positivement corrélé à d'autres indices de récupération fonctionnelle tel le potentiel d'action musculaire, ainsi que l'épaisseur de la couche de myéline entourant les axones régénérés. Plusieurs études ont confirmé la fiabilité de cette technique pour l'évaluation de la récupération après une blessure du nerf sciatique chez le rongeur.

Celui-ci est mesuré à l'aide d'une règle graduée en utilisant les empreintes digitales au cours de la récupération sciatique. Cette dernière reflète la fonction coordonnée des muscles du membre inférieur.

Pour le calcul de l'IFS par intervalle de temps (6-8 semaines) : trois (3) empreintes du côté non opéré (N), et expérimental (E) pour chaque souris sont choisis de façon aléatoire (Figure 13).

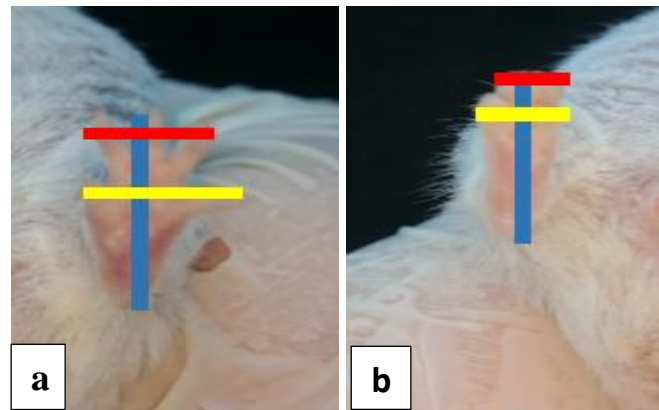


Figure 13: Photographies originales des mesures d'empreintes pour IFS. Exemple de mesure prise pour IFS (PL: bleu, TS: jaune, IT: rouge) d'une patte de souris .(a) sans lésion nerveuse sciatique, (b) expérimentale.

Ces mesures sont ensuite introduites dans la formule modifiée par Bain *et al* (1989) afin d'obtenir la valeur de l'IFS :

$$IFS = -38,3 \left(\frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109,5 \left(\frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13,3 \left(\frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8,8$$

IFS: Index Fonctionnel Sciatique.

PL: la distance entre le premier bout du plus long orteil et le talon.

TS: la distance entre le premier et le dernier orteil.

IT: la distance entre le 2^{ème} et 4^{ème} orteils.

Celui-ci est mesuré en utilisant les empreintes digitales, et afin de les obtenir nous avons procédé à l'utilisation d'une règle graduée (Figure 14).



Figure 14 : Photo originale technique de mesure des empreintes digitales.

Les mesures qu'on doit obtenir, dont IFS normal est représenté par une valeur numérique se rapprochant de zéro indiquant une récupération fonctionnelle, et les valeurs négatives croissantes (-30 à -100) indiquant un dysfonctionnement neuronal.

II.3.2. Etude histologique :

Sept à huit semaines post-chirurgie les souris sont euthanasiées puis disséquées. Les extrémités distales et proximales du nerf sciatique sont prélevées et préparées pour l'analyse microscopique. Pour ce faire, le protocole suivant a été suivi:

➤ La fixation:

Les échantillons neuronaux sont prélevés et transférés dans des tubes à essai stériles contenant du formol 10% puis conservés à 4°C pendant 48h. Cette étape a été réalisée dans le but de conserver les tissus nerveux (maintenir leurs structures histologiques) (Figure 15 A).

➤ La déshydratation et éclaircissement

Les prélèvements de tissus nerveux sont transférés dans des histo-cassettes identifiées, puis mis dans un automate de déshydratation qui contient (08) bains d'éthanol (Figure 15B). Les cassettes contenant les tissus vont être plongées pendant 15-20 min dans des bains de concentrations croissantes d'éthanol allant de 70-100%, dans le but d'éliminer le formol. Dans l'étape suivante les cassettes sont immergées dans deux bains de xylène et d'hématoxyline pendant 30 min, puis dans deux bains de paraffine fondue pendant 1h30min.

➤ Étape d'enrobage

Les échantillons sont enrobés avec de la paraffine grâce à un appareil appelé station d'enrobage. Cette étape favorise l'évaporation des solvants utilisés et ainsi obtenir des blocs contenant les tissus (Figure 15 C).

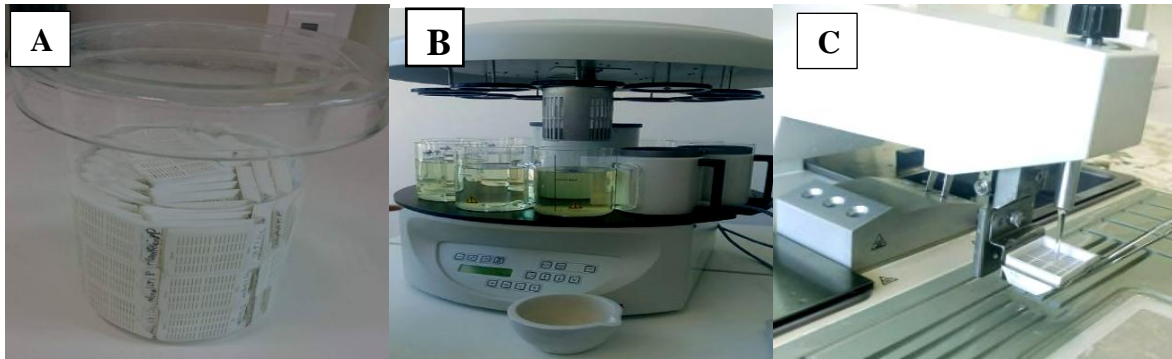


Figure 15 : Photographies originales représentatives des étapes de fixation, déshydratation et enrobage. A : Fixation au formol, B : Automate de déshydratation, C : Enrobage à la paraffine.

➤ Étape de coupure par microtome

Des coupes fines transversales d'une épaisseur de 2-3 μm sont réalisées grâce à un microtome, puis étalées sur des lames référencées. Ces dernières sont incubées dans un bain marie, ensuite déparaffinées à l'étuve pendant une nuit à 70°C (Figure 16D).

➤ Etape de coloration

Cette opération poursuit par transfère des lames dans différents bains, l'éthanol, éthanol/xylène, xylène (Figure 16 E).

Les coupes sont transférées dans un bain d'hématoxyline, un colorant basique permettant la coloration des noyaux. Pour mettre en évidence le cytoplasme, l'éosine un acide qui favorise sa coloration est utilisé. Le montage des lames se fait par la fixation à l'EUKITT.

➤ Observation sous microscope :

Le montage se fait par l'ajout de l'EUKITT en recouvrant les lames par des lamelles. Enfin l'observation est réalisée au microscope optique à un grossissement 20X, 40X et 100X en ajoutant l'huile à immersion (Figure 16F).

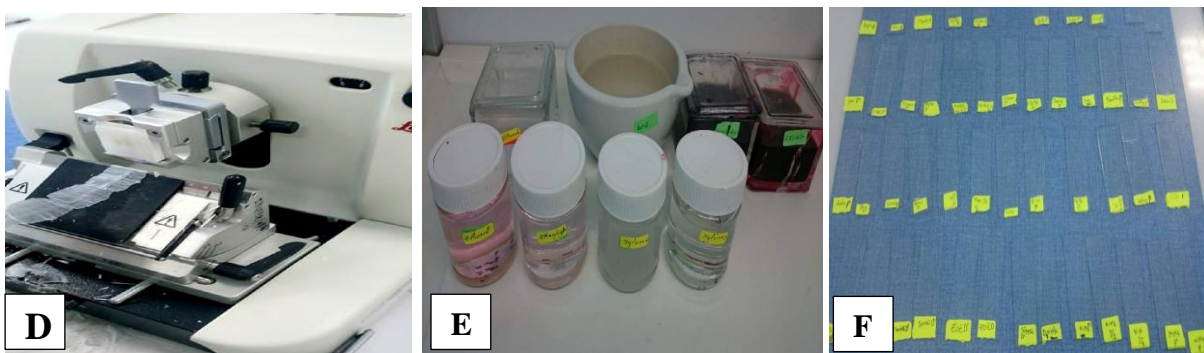


Figure 16 : Photographies originale représentatives des étapes microtomie, coloration, montage des lames. D : la microtomie, E : étapes de colorations, F : montage des lames.

Chapitre III Résultat et Discussion

III.1. Analyse quantitative et qualitatif du matériel neurobiologique :

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact de la technique de réparation du nerf sciatique « anastomose termino-terminale » et l'application de substances bioactives sur la régénérescence neuronale. Pour ce faire, deux approches méthodologiques ont été utilisées sur trois (03) lots à savoir cinq (05) souris du groupe témoin, cinq (05) souris du groupe traité au miel et quatre du groupe traité avec de l'huile de Lentisque. Toutes les souris ont survécu sauf une qui a périé à la 5^{ème} semaine. Aucun animal n'a présenté aucune infection.

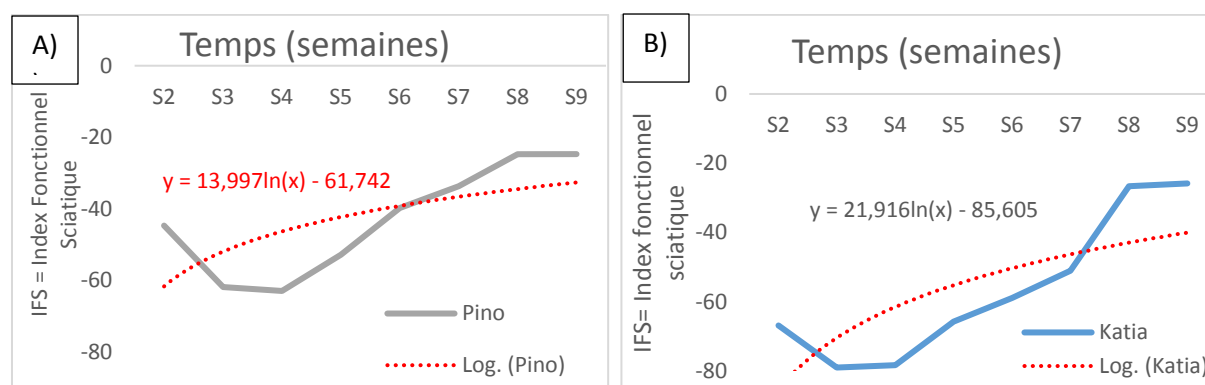
III.1.1. L'analyse de l'indice fonctionnel sciatique et l'histologie :

III.1.1.1. L'analyse quantitative d'indice fonctionnel sciatique :

Les mesures d'empreintes digitales ont été analysées et comparées entre les trois (03) lots.

- **Lot témoin :**

Les valeurs d'IFS allant de -30 à -100 révèlent des souris ne présentant aucune amélioration alors qu'un IFS se rapprochant de zéro indique une récupération fonctionnelle. De façon générale, nos résultats montrent que les animaux (Pino, Katia) ne présentent pas d'amélioration fonctionnelle au cours des sept premières semaines post lésion (PL). Néanmoins, les valeurs d'IFS à partir de la huitième semaine PL passent le seuil des -30 aux valeurs plus exactement -24,73 et -25,84 pour ces mêmes animaux (Pino et Katia) suggérant une récupération fonctionnelle (Figure 17 A et B). Tandis que l'IFS de l'animal (Sonic) augmente progressivement jusqu'à -30,10 de la neuvième semaine PL montrant un rétablissement fonctionnel de la patte opérée (Figure 17 C).



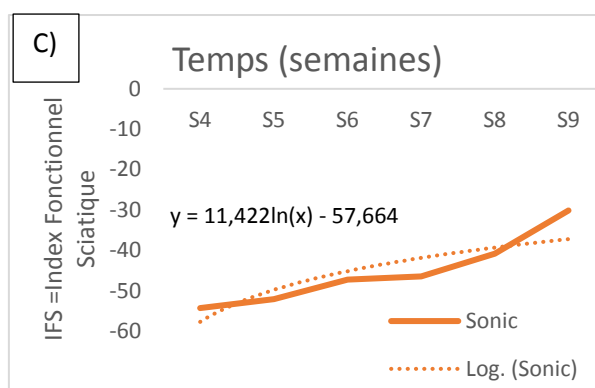


Figure 17 : Représentation graphique de la variation d'index fonctionnel sciatique pour trois souris témoin. A) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Pino, B) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Katia, C) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Sonic.

De façon intéressante, la différence entre deux (02) souris témoins par rapport aux trois (03) souris précédentes, c'est que les animaux (Djidji et Zoé) ne présentent pas une amélioration fonctionnelle $-51,56$ au cours de la septième semaine avec des complications opératoires (inflammation des membres inférieurs). Sachant que Zoé est morte à la seizième semaine PL (stade de dégénérescence neuronale) (Figure D et E).

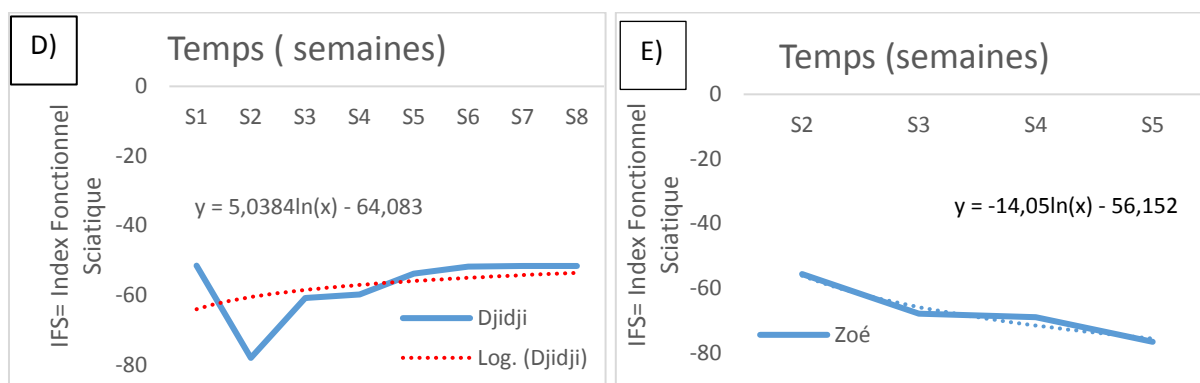


Figure 18 : Représentation graphique de l'évolution d'IFS pour deux souris témoin. D): les mesures d'ifs de souris Djidji , E): les mesures d'ifs de souris zoé.

NB : Il est important de noter que la différence significative d'une souris à l'autre est les semaines post lésion pendant les mesures ont eu lieu .

Des résultats néfastes sur le rallongement des plaies lors des premiers jours post chirurgicale, peuvent être expliqués par une période inflammatoire de la cicatrisation de nerf sciatique au site d'anastomose termino-terminale.

Les auteurs concluent que la méthode expérimentale d'évaluation fonctionnelle par l'index fonctionnel sciatique chez les rats est entièrement reproductible et fiable une fois appliquée après la deuxième semaine des dommages produits par des lésion du nerf (**Monte-Raso2006**).

- **Lot traité au miel :**

Le groupe d'animaux (Nina, Yan et Pepsi et Sissi) traité au miel montre une augmentation progressive des valeurs d'IFS à partir de la huitième semaine PL dont les valeurs -23,46 / -20,23/ -15,50 suggérant, plus précisément l'IFS de l'animal Sissi passe au seuil de -8,8 tend à supposer que c'est un maximum de récupération fonctionnel (Figure 19 A, B, C et D).

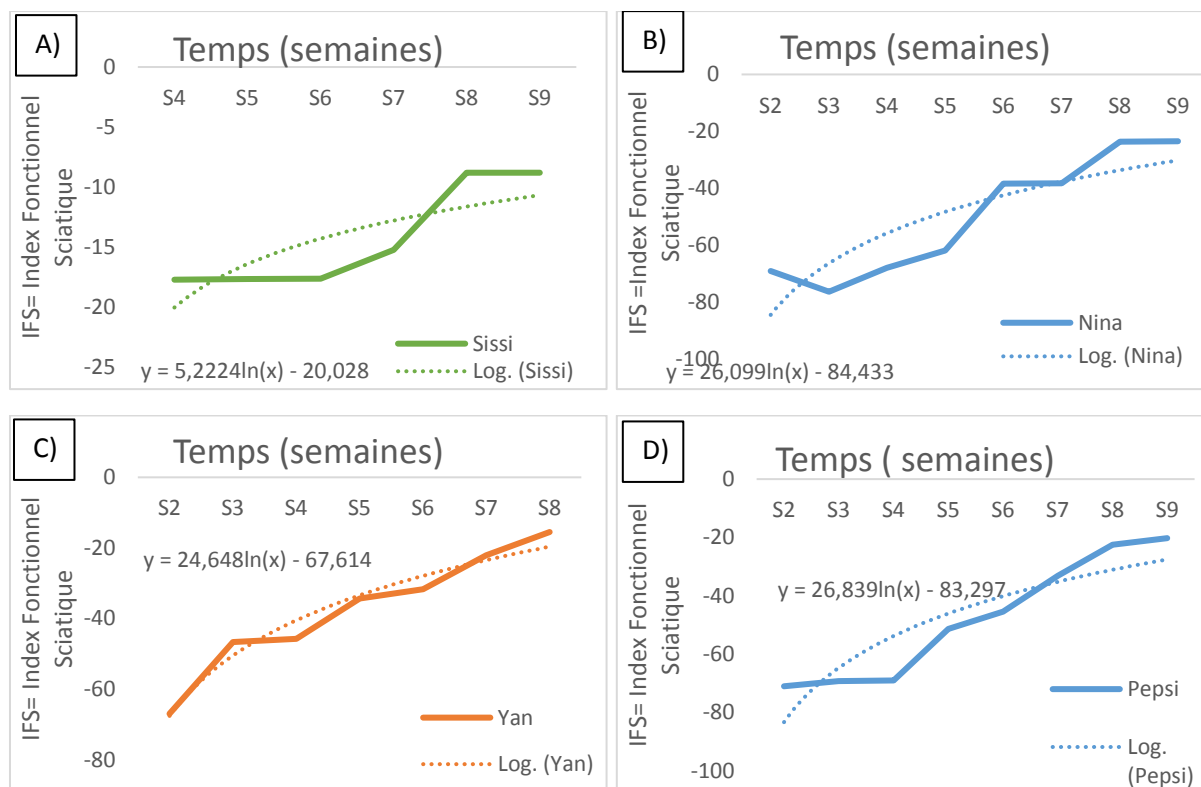


Figure 19 : courbes représentatives des valeurs d'IFS des souris traitées au miel. A) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Sissi, B) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Nina, C) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Pepsi, D) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Yan.

Malgré un effet négatif sur la rétraction des plaies lors des premiers jours post chirurgicale, correspondant à la période inflammatoire de la cicatrisation, le miel a permis un raccourcissement significatif de la période d'épithélialisation grâce à un effet cicatrisant marqué en période proliférative de la cicatrisation. (Martini, 2006). Ces performances suggèrent l'accélération des phénomènes cicatrisants de neurone

Il est important de noter qu'en 2011, une étude rétrospective a démontré et comparé l'efficacité d'utilisation de pansement au miel dans la cicatrisation des brûlures du 1^{er} et 2^{ème} degré par rapport à des pansements classiques à base de sulfadiazine d'argent (SSD). Au travers de ces rapports, l'efficacité du miel face aux traitements traditionnels a donc été clairement établie sur 51 patients (Kouechler, 2015).

L'efficacité du miel dans le traitement des plaies s'explique par sa viscosité qui empêche la contamination par les bactéries, et sa pression osmotique élevée crée un milieu humide autour des plaies. Par conséquent, la croissance cellulaire n'est pas retardée, et le pansement n'adhère pas à la plaie. En plus, le miel stimule l'angiogenèse (formation de nouveaux capillaires sanguins) et la synthèse de collagène. Le peroxyde d'hydrogène du miel dilué stimule la croissance cellulaire en activant certaines enzymes (protéases à sérine, métallo-protéases) et le récepteur de l'insuline (**Kouechler, 2015**).

L'effet cicatrisant de miel révélé dans notre étude, pourrait être attribué aux différentes propriétés physico-chimiques de ce produit. On suggère que d'après ces propriétés lui confèrent un effet de barrière favorisant la cicatrisation neuronale. Par ailleurs, le miel est connu pour ses effets antimicrobiens et anti-inflammatoires utiles au cours de la cicatrisation (**Kouechler, 2015**).

D'après les résultats obtenus une seule souris Simoun qui ne représente pas une récupération fonctionnelle, sa valeur d'IFS atteint -38,83 au bout de la huitième semaine (Figure 20)

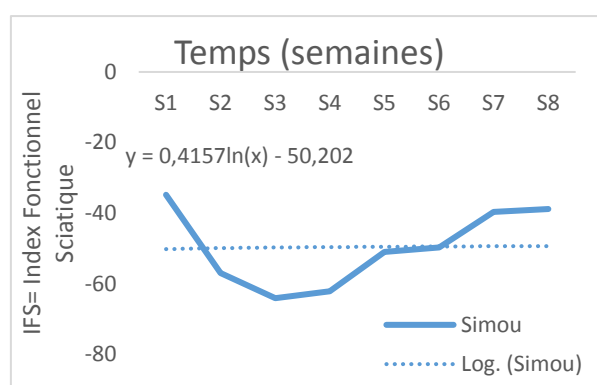


Figure 20 : une courbe représentative l'évolution d'IFS pour une souris traitée avec miel (Simou).

- **Lot traité avec huile de lentisque :**

Nos résultats montrent que les animaux (Franklin, Hoba et Lala) ne présentent pas d'amélioration fonctionnelle au cours des six premières semaines post lésion (PL). Cependant, les valeurs d'IFS à partir de la septième semaine PL passent le seuil des -30 aux valeurs de -20,70 et -24,66 et -24,26 pour ces mêmes animaux suggérant une récupération fonctionnelle (Figure 21 A, B et C).

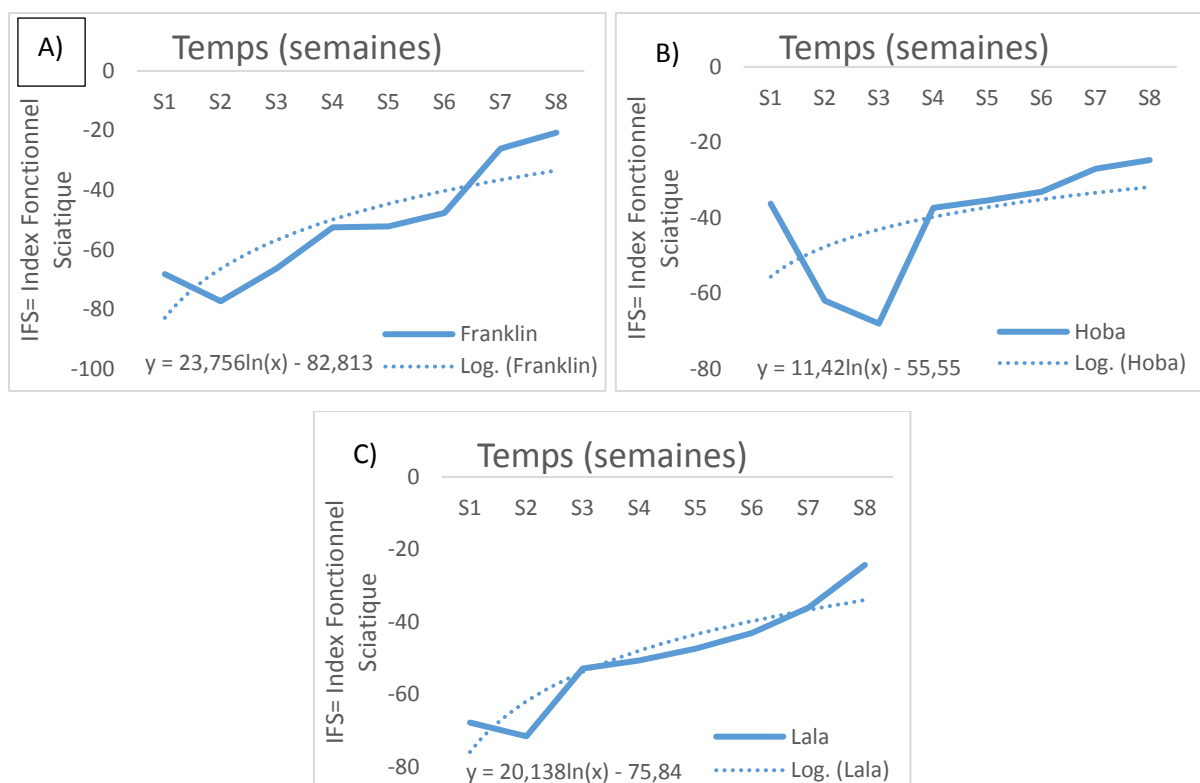


Figure 21 : Représentation graphique de la variation d'index fonctionnel sciatique pour trois souris traitées par huile de lentisque. A) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Franklin, B) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Hoba, C) : évolution des valeurs d'IFS pour l'animal Lala.

Comme tout produit naturel l'effet cicatrisant de l'huile de lentisque utilisée est attribuable au diverses constituants phytochimiques entrant dans sa composition.

En effet, l'utilisation thérapeutique de l'huile de fruit de lentisque, notamment pour le traitement des problèmes cutanés semble n'être rapportée que par la pharmacopée traditionnelle des régions d'Afrique du Nord, dans les zones allant de l'est de l'Algérie à la Tunisie (**Boulebda et al., 2009**).

D'après la littérature, des chercheurs locaux ont également investigué l'innocuité de cette huile, dont l'utilisation topique serait légèrement irritante pour la peau des lapins. Concernant, l'utilisation interne de cette huile, le test de toxicité itérative à doses répétées par voie rectale durant six semaines consécutives montre que cette huile est bien tolérée et n'entraîne pas d'effets toxiques sur les fonctions rénales ou hépatiques, chez le model lapin. La toxicité aiguë de cette huile est également faible ($DL_{50} = 37$ ml/kg de poids corporel par voie orale ; $DL_{50} = 2.52$ ml/kg poids corporel par voie intra péritonéale) (**Djerrou et al., 2013**).

Nos résultats d'IFS pour la souris Marsilino ne présentent pas d'amélioration fonctionnelle au cours des six premières semaines post lésion (PL), comme c'est le cas à la huitième semaine a une valeur de -38,35 qui n'indique toujours pas de récupération fonctionnelle (Figure 22).

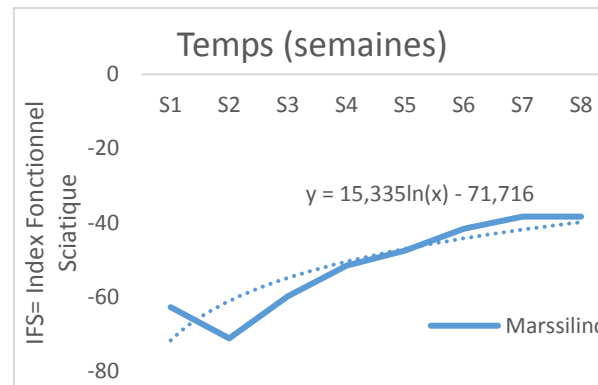


Figure 22 : Index Fonctionnel Sciatique d'une souris traitée par l'huile de Lentisque (Marssilino).

Analyses comparatives des trois (03) lots :

Nos résultats montrent l'IFS moyen des trois lots. Nous observons à une semaine post-lésion, une chute de la valeur de l'index sciatique fonctionnel dans tous les groupes expérimentaux, indiquant une perte de fonction. Au cours de la huitième semaine PL, nous constatons une amélioration fonctionnelle progressive pour tous les groupes (tableau III):

Tableau III : Moyennes d'index sciatique fonctionnel pour chaque lot par intervalle de temps avec écarts types (S1 = 1 semaine post-lésion, S2 = 2 semaines post lésion et ainsi de suite).

Moyen index fonctionnel sciatique									
Lots / Semaines	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
Témoin	-51,54	-61,33	-67,41	-64,89	-60,23	-49,44	-45,71	-35,95	-26,89
Miel	-38,83	-66,50	-69,15	-52,7	-45,52	-36,32	-31,75	-23,15	-21,36
Lentisque	-58,69	-70,42	-61,68	-47,98	-45,57	-41,32	-31,83	-24,06	

Les valeurs moyennes d'IFS démontrent une repartition des lots dans le processus de récupération fonctionnel au cours de la huitième semaine, à savoir le miel de valeur -21,36 l'huile de lentisque -24,06 et témoin (suture épineural) -26,89.

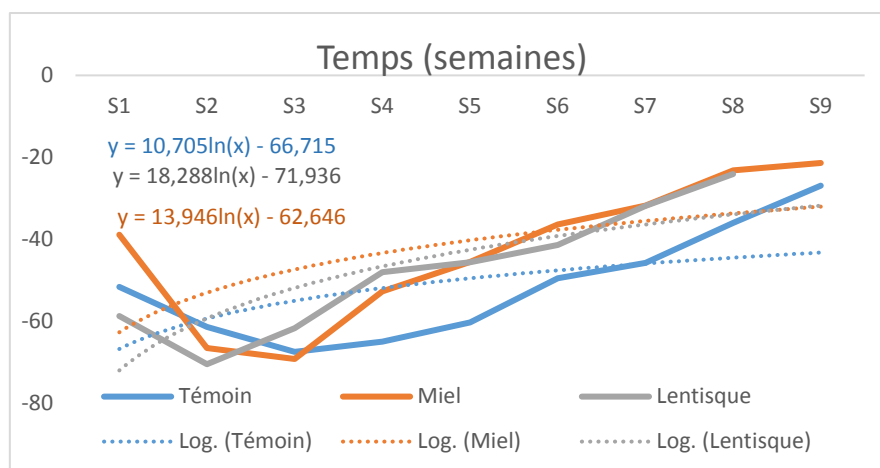


Figure 23 : Evolution des moyennes d'index sciatique fonctionnel pour chaque lot en intervalle de temps.

L'IFS moyenne de la cicatrisation lot Témoin et celui traité avec huile lentisque, montre une différence expressive à l'avantage du lot traité par du miel, qui présente un pouvoir cicatrisant neuronal plus rapide que les autres lots.

En effet, d'après la littérature divers onguents contenant du miel ont été utilisés pour le traitement des brûlures dont le pansement au miel améliore la cicatrisation, raccourci le temps de stérilisation des plaies et donne de meilleurs résultats en termes d'incidence de cicatrices hypertrophiques. (Gupta et al., 2011) ainsi que d'autres problèmes cutanés tels que : eczéma chronique ; cicatrisation de site donneur de greffe de peau. L'étude a porté sur 40 malades suivis sur une période de 12 mois, présentant des plaies d'étiologies diverses : chirurgicale, accidentelle, infectieuse et trophique et des brûlures essentiellement du deuxième degré superficielles et profondes. L'étendue, l'aspect et la profondeur sont appréciés dès le début du traitement et consignés dans le dossier. Une fois par semaine, une appréciation détaillée de tous les éléments est effectuée.

L'évolution, suivie quotidiennement au moment des soins et apprécié objectivement par la mesure de la plaie tous les huit (08) jours, a montré que la vitesse maximale de cicatrisation est acquise après deux semaines et la guérison au bout de cinq (05) à (06) semaines en moyenne. La durée est obtenue plus rapidement que celles des plaies infectées, après 14 et 46 jours respectivement. La quantité du miel utilisée pour obtenir la cicatrisation ne dépasse pas 500 grammes.

Les résultats obtenus suggèrent les utilisations médicales de l'huile de lentisque rapportées par nos études. Ces résultats sont également en accord avec d'autres études qui ont prouvé l'effet cicatrisant de cette huile pour le traitement des brûlures et le traitement des plaies. A noter cependant, que c'est la première fois que cet effet cicatrisant soit comparé avec miel dans

le domaine de la régénéscence neuronale en appliquant la technique d'anastomose termino-terminale.

Il y avait différence expressive entre les deux groupes au sujet du temps effectif en faveur de groupe d'huile de lentisque mais avec un coût sensiblement plus élevé par rapport au groupe témoin. En suggérant que l'huile lentisque a un effet important dans le processus de régénéscence axonale.

III.1.1.2. Etude microscopique et analyse histologique :

- **Analyse histologique de lot témoin :**

Suite à la lecture des coupes histologiques au microscope optique aux différents grossissements, nous avons constaté une apparition de régénéscence neuronale chez cette souris témoin (Katia) qui est indiquée par des flèches (Figure 24), les fibres dégénérées commencent à disparaître au fur et à mesure sont indiquées par des cercles en rouge. Par contre chez Pino et sonic un début d'apparition de la régénéscation est observé puisque la plupart des fibres dégénérées ont été dégradées par les microglie (figure 25 et 26).

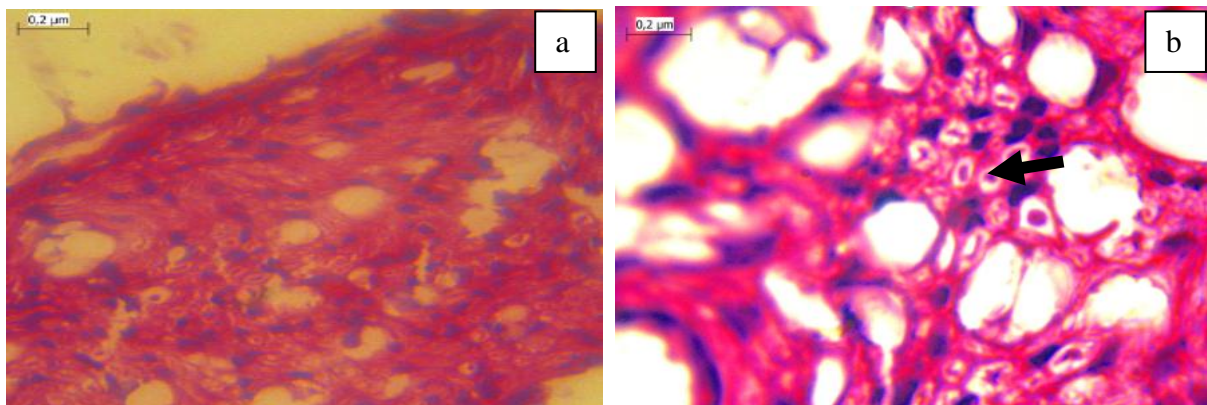


Figure 24: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris témoin (Katia). a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

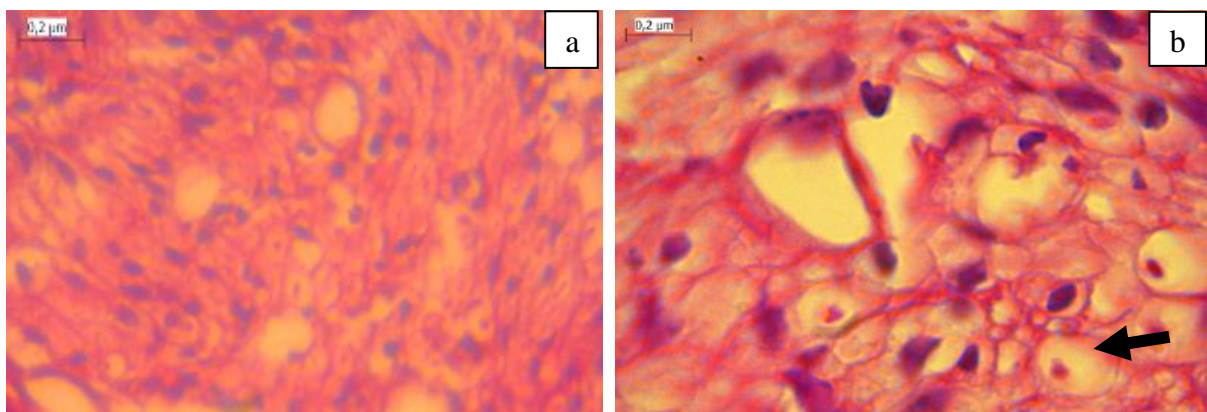


Figure 25: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris témoin (Pino). a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

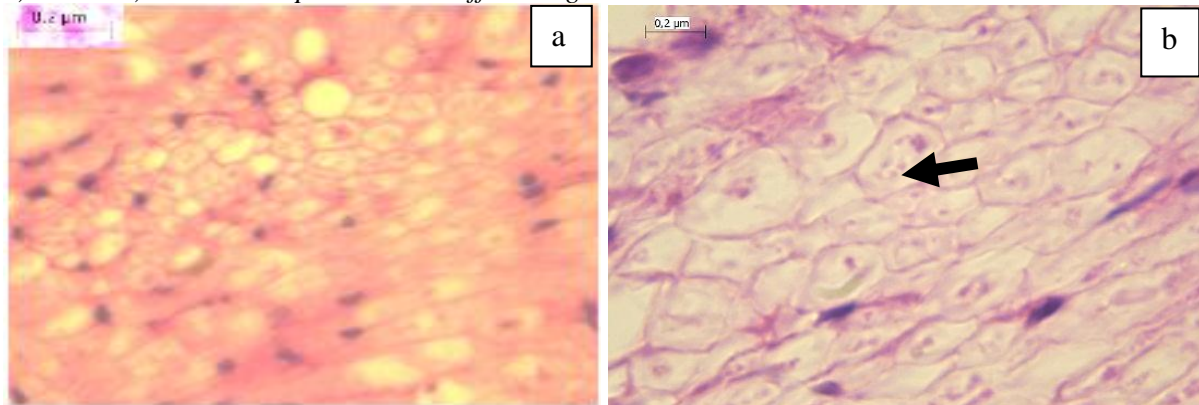


Figure 26: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris témoin (Sonic). a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

En accord avec nos résultats et suggestion précédentes, les dommages de nerf surévalué beaucoup de problèmes qui sont vus avec des dommages pointus, massif trauma, ou traction grave causant la rupture du nerf. Là est la perte de continuité de tronc de nerf avec une complète rupture de tous les éléments de soutien alors que la reinnervation ne se produit pas sans anastomose de chirurgie avec suture epineurale est l'une des normes pour la réparation d'un nerf blessé (Campbell, 2008).

Les résultats obtenus montrant une dégénérescence remarquable chez ces souris témoins (Djidji et Zoé) donc il y a l'existence d'une dégénération axonale massive, où les fibres dégénérées sont plus abondantes ci-dessous indiquées par des cercles en rouge (Figure 27 et 28).

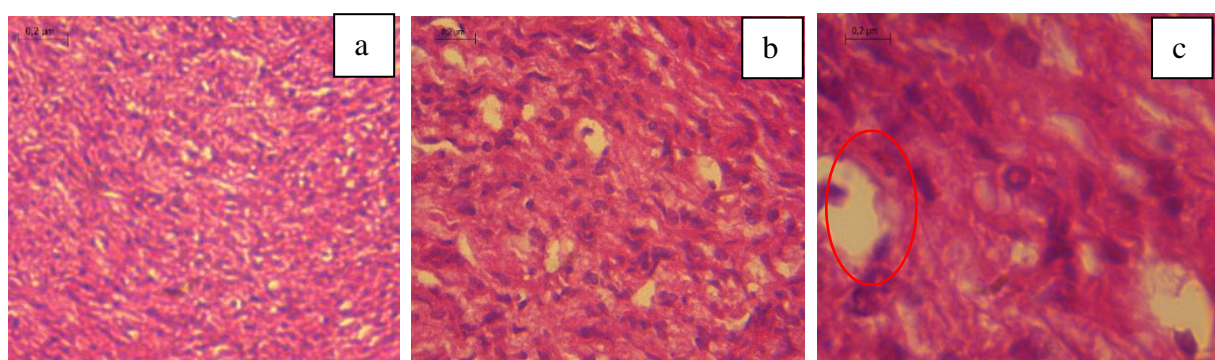


Figure 27: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris témoin (Zoé). a) X20 & b) X40 c) X100 correspondent aux différents grossissements.

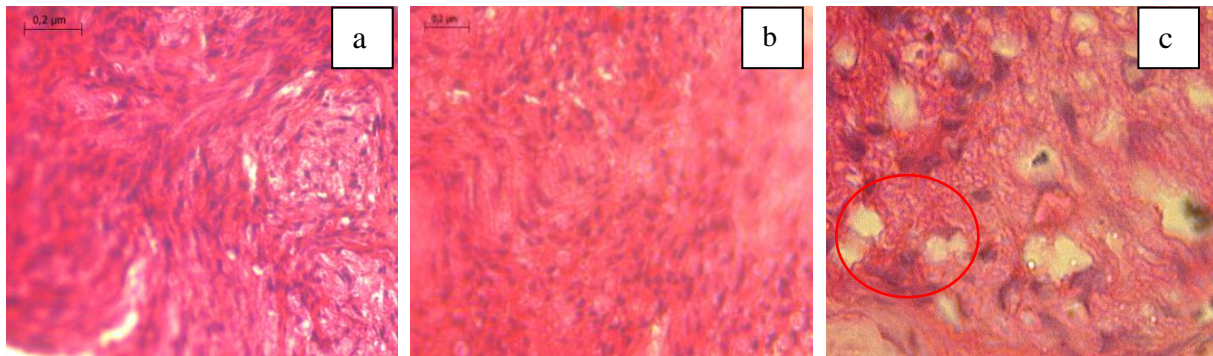


Figure 28 : Photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris témoin (Djidji). a) X20 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

Le fait qu'il n'y avait pas eu de régénérescence, est probablement lié à la technique opératoire, il y a toujours un pourcentage dans lequel les fibres de régénérescence ne dépassent pas le site d'anastomose, défaut de coaptation nerveuse. D'après la littérature, une étude d'anastomose termino-terminale de type épineurale a été réalisée sur trois (03) groupes de rats dont le premier groupe témoin, groupe deux en utilisant une substance chimique qui est le n-butyl-2-cyanoacrylate et le troisième a été traité à la colle de fibrine. L'évaluation du rétablissement de nerfs a été faite fonctionnellement et histologiquement plus de trois mois post-opératoire. L'étude a montré que la régénération était meilleure dans le groupe traité avec la colle de fibrine en le comparant aux deux (02) autres groupes à savoir le groupe témoin et celui traité par le n-butyl-2-cyanoacrylate (Breshah et al., 2013).

- **Analyse histologique de lot traité au miel :**

Les résultats histologiques montrent que la régénérescence est meilleure dans le groupe traité avec le miel en le comparant au groupe témoin et le groupe traité avec l'huile de lentisque. Dans le groupe miel nous avons constaté qu'il y a un commencement de la régénération, ainsi qu'un nombre élevé de faisceaux à régénérer lesquelles sont indiquées par des flèches, et pratiquement le nerf sciatique devient normal car les fibres dégénérées ont été dégradées par les microglies et l'apparition des faisceaux de régénération. Cette dernière avance la réparation des axones de nerf sciatique, pour les souris Sissi, Yan, Pepsi tandis que pour Nina ce phénomène est remarquable beaucoup plus dans la partie distale 2 du nerf comme indiqué par des flèches (Figure 29, 30, 31, 32 et 33).

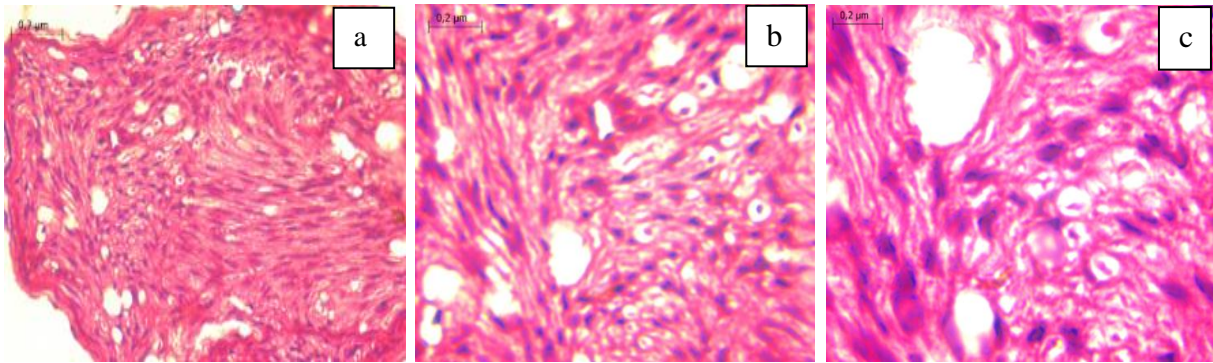


Figure 29 : photographies représentatives coupe histologique d'une souris traitée avec miel distale 1 (Nina). a) X20, b) X40 & c) X100 correspondent aux différents grossissements.

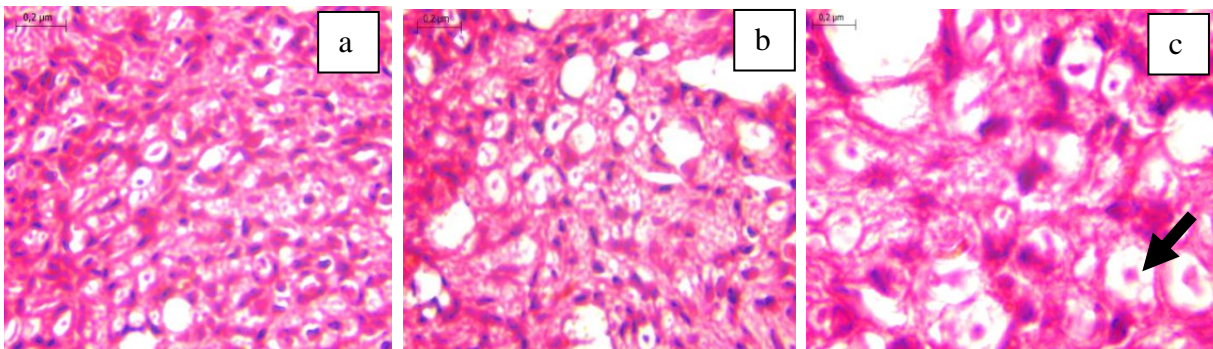


Figure 30 : Coupe histologique d'une souris traitée avec miel (Nina) distale 2. A) X20, b) X40 & c) X100 correspondent aux différents grossissements.

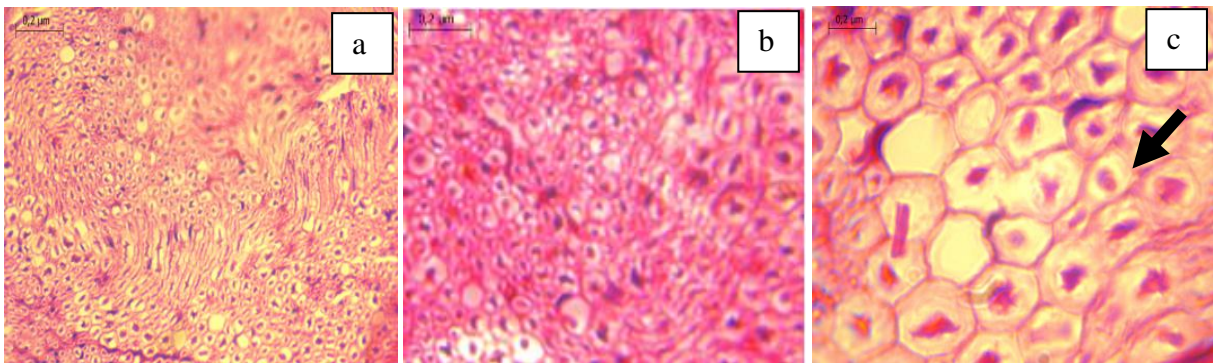


Figure 31: photographies représentatives des coupes histologique d'un nerf d'une souris traité avec miel (Sissi). a) X20, b) X40 & c) X100 correspondent aux différents grossissements.

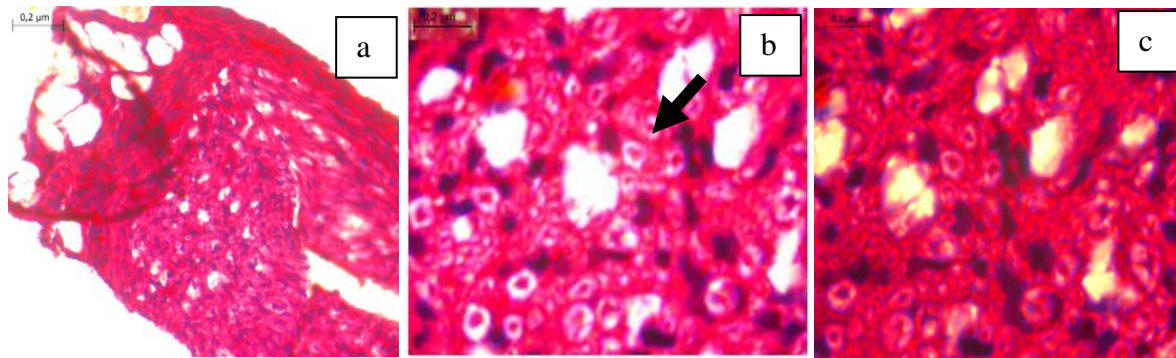


Figure 32: Photographies représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec miel (Pepsi). a) X20, b) X40 & c) X100 correspondent aux différents grossissements.

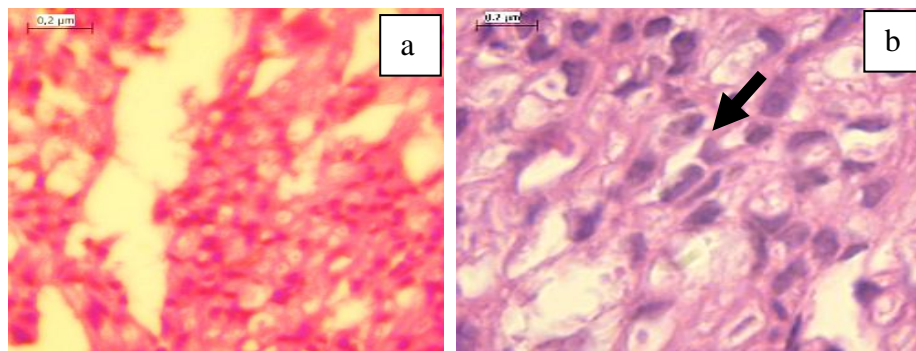


Figure 33: Photographies représentatives des coupes histologique d'une souris traitée au miel (Yan) . Les a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

Nos résultats nous permettent de suggérer le pouvoir cicatrisant neuronal par le miel, en accord avec la littérature. Depuis plusieurs années, le CHU de Limoges utilise le miel comme cicatrisant des plaies. De 1984 à 2009, le Pr Descottes et son équipe, ont utilisé le miel de thym sur 3012 patients pour traiter des lésions diverses (brulures, ulcères, escarres, etc.), des kystes *Sacrococcygiens*, des fermetures pariétales après ablation de stomies et des désunions cicatricielle post-chirurgie. Durant la période de l'étude expérimentale, la surface et le volume des plaies prises en charge ont été enregistrés d'après une étude réalisée en 1988 qui comparait la vitesse de cicatrisation du miel à celle de la BIOGAZE et du DEBRISAN pour des plaies de taille égale en moyenne à 8,5 cm². La BIOGAZE est un pansement gras protecteur composé d'une compresse imprégnée d'huiles essentielle de niaouli et de thym, et de lanoline. Le DEBRISAN dextranomere est un pansement osmotique utilisé pour la détersion des plaies chroniques existant sous forme de poudre ou plâtre. Cette étude a permis de mettre en évidence une vitesse de cicatrisation beaucoup plus importante avec le miel (0,78 cm² par jour) qu'avec l'autre traitement (0,39 cm²) par jour pour la BIOGAZE et 0,47 cm² pour le DEBRISAN. La vitesse moyenne de cicatrisation variait de 21 jours des plaies non infectées et de surface

inférieure ou égale à 10 cm² à 75 jours pour des nécrosés pariétales supérieurs à 30cm² (Le bihan, 2016).

L'histologie de l'animal Simou qui, lui représente des fibres de dégénération sont indiquées par un cercle qui occupent 25% de l'espace endoneurial (Figure 34).

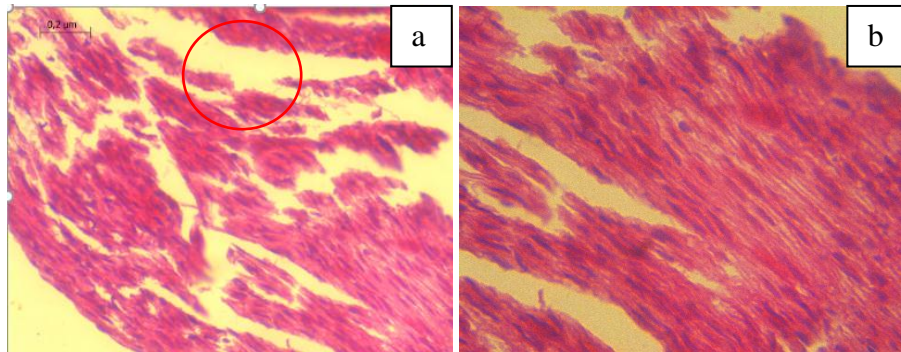


Figure 34: Photographies représentatives des coupes histologique d'une souris traité avec miel (simou). Les a) X20 & b) X40 correspondent aux différents grossissements.

L'echec d'aboutissement de processus de la régénérescence peut être causé par le fait que lors de l'euthanasie, on a remarqué la partie proximale était plus longue et se régénère d'un seul coté.

- **Analyse histologique de lot traité par l'huile de lentisque :**

Pour le groupe lentisque on remarque un début d'une régénération faible indiquée par des flèches pour franklin, lala et hoba puisqu'il y a toujours présence des fibres dégénérées, par contre il n'y a pratiquement aucun signe de régénérescence pour marssilino représenté par un cercle (Figure 35).

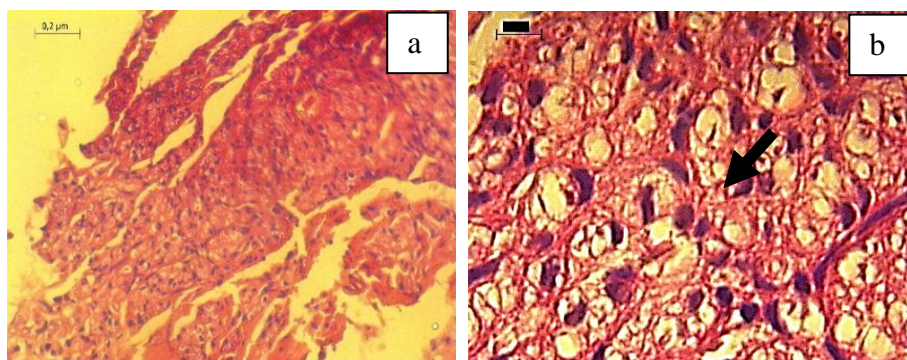


Figure 35: coupe histologique d'une souris traitée avec l'huile de lentisque franklin a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

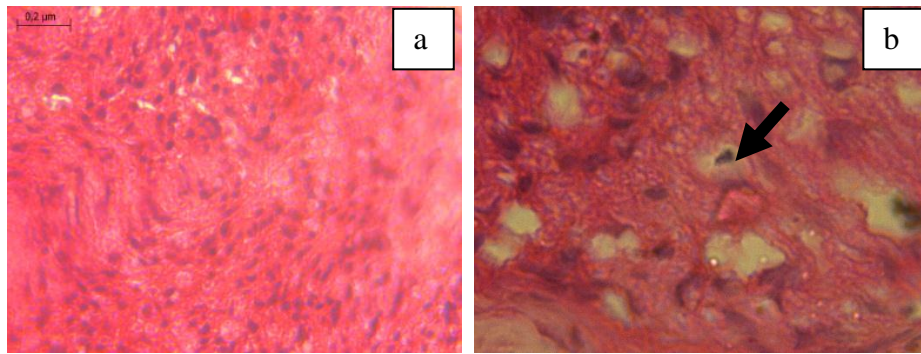


Figure 36: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris traité avec l'huile de lentisque (Hoba). a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

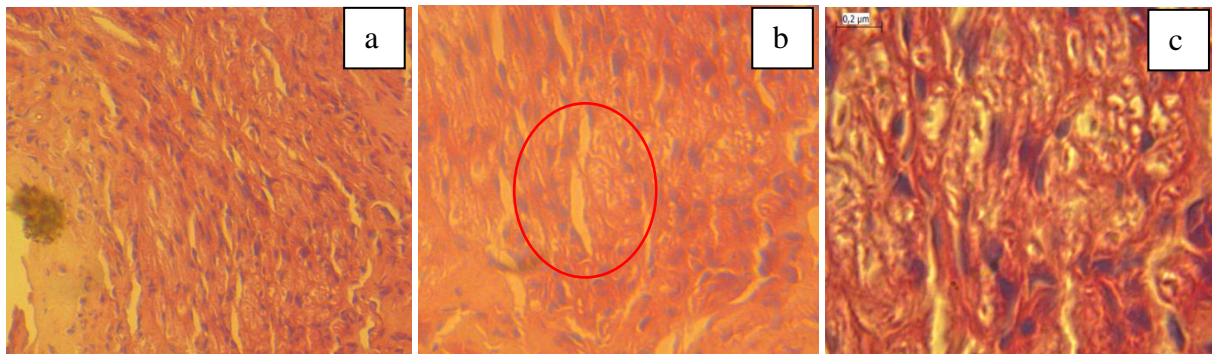


Figure 37: photographies représentatives des coupes histologiques d'une souris traitée avec l'huile de lentisque (Marsilino). a) X40 & b) X100 correspondent aux différents grossissements.

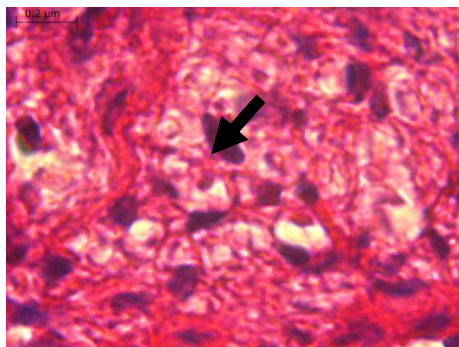


Figure 38: photographie représentative d'une coupe histologique d'une souris traitée à l'huile de lentisque (Lala) grossissement X40.

L'effet cicatrisant de l'huile de lentisque a été plus marqué durant la phase proliférative de la cicatrisation où les plaies de lot utilisant des rats ont présenté des réductions de taille très importantes. Ces résultats ont trouvé un effet plus marqué de cette huile au cours de la période inflammatoire. A noter cependant, que ces chercheurs ont utilisé le lapin comme model expérimental au lieu du rat, ce qui pourrait expliquer les différences constatées. Ces dernières

seraient liées aux propriétés différentes des peaux des deux espèces notamment en matière de perméabilité transcutanée qui est supérieure pour la peau du lapin.

Les produits naturels cicatrisants manifestent leurs effets grâce à l'un des mécanismes suivant effet antimicrobien, anti-inflammatoire, antioxydant, stimulation de la synthèse du collagène, de la prolifération cellulaire et effets angiogéniques. Dans le cas de l'huile de *Pistacia lentiscus* sa richesse en produits bioactifs tels que les acides gras, triglycérides, phytostérols, tocophérol pourrait expliquer l'effet cicatrisant constaté. Les différents constituants de cette huile agiraient par divers mécanismes (**Mammeri et al., 2012**).

Conclusion

CONCLUSION

Les blessures traumatiques telles que les lésions périphériques sont une cause significative d'handicap physique causées essentiellement par les accidents de la voie publique, ce qui a mené à l'utilisation des sutures microchirurgicales à savoir la technique temino-terminale, associée à des substances naturelles tel que le miel et l'huile de lentisque.

Les résultats de cette technique chez les souris et l'application des différentes substances naturelles à permis de tirer les conclusions suivantes :

- Le groupe traité avec miel montre une meilleure régénérescence, c'est ce qui a été montré par le calcul d'index fonctionnel sciatique et les différents résultats histologiques, en les comparant avec le groupe témoin et celui traité au l'huile de lentisque.
- L'IFS et les analyses histologiques ont révélés un effet cicatrisant réel de l'huile de lentisque ; cet effet cicatrisant était plus au mois remarquable que celui de témoin.
- Et pour les souris qui ne présentent pas de processus de régénérescence, on suggère qu'il y a défaut de coaptation des névromes, sur les sites d'anastomose, car il y a un pourcentage dont lequel quelques fibres ne dépassent pas le site d'anastomose.

En termes de perspective et afin de compléter et d'approfondir la présente étude, qui ouvre de nouvelles voies de recherches, notamment :

- ✓ L'utilisation d'un mélange de l'huile de lentisque avec miel.
- ✓ Effectuer des injections d'une solution du miel ou l'huile de lentisque durant la période post-chirurgical dans le but d'aboutir à un phénomène de la régénérescence neuronale à court terme.
- ✓ Réaliser test de fonctionnalité, par exemple parcourir de longues distances 60 cm environ, ascensionner.
- ✓ D'utiliser un logiciel pour calculer l'IFS afin de mener plus de précision, et opter pour d'autres paramètres d'évaluation tels que l'angle de décollement, et la neuro-électrophysiologie.

Références bibliographiques

- **Abdeldjelil. MC, A.Bensegueni, A.Messa, A. et Agabou,H. Benazzouz. (2014).** Medicinal use of Pistacia lentiscus fixed oil in Constantine province, north-east. “PADESCA” Research Laboratory, Institute of veterinary science, University of Constantine 1. Algeria 4(1) : 48-51.
- **Al-Waili. N, et Salom.k et Al-Ghamdi. A.A. (2011).** Honey for wound healing, ulcers, and burns data supporting its use in clinical practice. *Scientific world journal*, 11 :766-787.
- **Andrés J., Reina M., López A., Blanch X. et Prats A. (2010).** Blocs nerveux périphériques, paresthésies et injections intra neurales. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 14(4), 213-221.
- **Arab. K., Bouchenak.O., et Yahiaoui.K. (2014).** Etude phytochimique et évaluation de l’activité antimicrobienne et antioxydante de l’huile essentielle et des composés phénoliques du pistachier lentisque (*Pistacia lentiscus L.*). *J. Fundment. App Sci*, 6 (1) :79-93.
- **Barral. J-P., et Croibier.A. (2014).** *Manipulation des nerfs périphérique*. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson. P17.
- **Barat. E., (2013).** Etude des interaction entre neurones et astrocytes au sein de la substance noire réticulée. Thèse pour obtenir le grade de docteur. Neurosciences neurobiologie. Université de Grenoble.P57.
- **Bammou M., Daoudi A., Slimani I., Najem M., Bouiamrine E. H., Ibjibijen J. et Nassiri L. (2015).** Valorisation du lentisque « *Pistacia lentiscus L.* » : Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Biosciences*, 86: 7966– 7975.
- **Bell. JH., Haycock. JW. (2012).** Next generation nerve guides: materials, fabrication, growth factors, and cell delivery, *Tissue Engineering Part B*. 18(2): 116-128.
- **Belfadel. F-Z. (2009).** Huile de fruits de Pistacia lentiscus caractéristique physico chimiques et effets biologiques (effet cicatrisant chez le rat). Thèse de magister en chimie organique. Université Mentouri Constantine, Faculte des sciences exactes. P37.

- **Boulebdia, N., Belkhiri, A., Belfadel, F.Z., Bensegueni, A., et Bahri, L. (2009).** Dermal wound healing effect of Pistacia Lentiscus fruits's fatty oil. *Pharmacognosy Research*,1(2):66-71.
- **Breshah. M.N., Sadakah.A.A., Eldrieny.E.A et Saad.K.A., (2013).** Functional and histological evaluation of rat sciatic nerve anastomosis using cyanoacrylate and fibrin glue. *Tanta Dental Journal*, (10) : 67-74.
- **Campbell WW. (2008).** Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*, 119 :1951-1965.
- **Da Silva P.M., Gauche C., Gonzaga L.V., Oliveira Costa A. C., et Fett. R. (2015).** Honey: Chemical composition, stability and authenticity, *Food Chemistry*, 196: 309-323.
- **Dunford C.,Cooper R.A., Molan P. and White R. (2000).** The use of honey in Wound management. *Nursing Standard*, 15 (11), 63-68.
- **Dubrana.F., et Pasquier.P. (2010).** *Ligatures et suture chirurgicales : Techniques chirurgicales*. Berlin Heidelberg New York: Springer Science and Business Media. 110p.
- **Da-consta. Z and Ribeiro. S. (2015).** Sleep deprivation and gene expression in sleep, Neuronal plasticity and brain function, eds Meerlo P., Benca R. M., Abel., *editors. (Berlin: Springer-Verlag), 10: 65-901.*
- **Djerrou, Z., Djaalab, H., Riachi, F., Serakta, M., Chettoum, A., Maameri, Z, Boutobza, B., Hamdi-Pacha, Y. (2013)** Irritantcy potential and subacute dermal toxicity study of Pistacia lentiscus Fatty oil as a topical traditional remedy. *Afr. J. Trad. Complement Altern Med.* 10, (3): 480-489.
- **Fex Svernigsen. A., et Dahlin L.B. (2013).** Repair of the Peripheral Nerve- Remyelination that Works. *Brain Sciense*, 3(3) : 1182–1197.
- **Grinsell. D and C. P. Keating (2014).** Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. *BioMed Research International*,3(2):1155-1170.

- **Gupta, SS., Singh, O., Bhagel, P.S., Moses, S., Shukla, S., et Mathur, R.K. (2011).** Honey dressing versus silver sulfadiazene dressing for wound healing in burn patients: a retrospective study. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 4(3) :183-187.
- **Harold. E. (2006).** Anatomy of the spinal nerves and dermatomes. *anesthesia and care medicine*, 11(7):405-406.
- **Holmoberg. G and Durbeej.M. (2013).** Laminin-211 in skeletal muscle function. *Cell adhesion and migration*, 7:111-121.
- **Koechlar. S (2015).** Le miel dans la cicatrisation des plaies : Un nouveau médicament ? thèse le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine. P78.
- **Kidd. G.J., Ohno. N et Trapp. BD. (2013).** Biology of Schwann cells. *Handb Clin Neurol*, 115: 55-79.
- **Le Bihan.A. (2016).** *Les pansements au miel dans la cicatrisation des aiguës et chroniques.* Thèse en vue d'état de diplôme de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie Université de Rennes1. Faculté de pharmacie. P79.
- **Lippincott William and Wilkins. (2017).** *Traité d'ostéopathie.* Louvain-la Neuve : Boeck Supérieur s.a, P126.
- **Maameri, Z., Beroual, K., Djerrou, Z., Habibatni, S., Benlaksira, B. Serakta, M. Mansour-Djaalab, H., Kahlouche-Riachi, F., Bachtarzi, K., et Hamdi Pacha. Y. (2012).** Preliminary study to assess cicatrizing activity of honey and Pistacia lentiscus fatty oil mixture on experimental burns in rabbits. *Int. J. Med. Arom. Plants.* 2, (3): 476-480.
- **Marieb. EN. (2006).** Human anatomy and physiology. *Benjamin Cummings.*P56.
- **Martini M.C. (2006)** « *Excipients* » en cosmétologie. *EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique.* Paris : Elsevier Masson SAS, P50.

- **Mebarkia.K , Raïs El'hadi Bekka., Aicha Reffad., et Catherine Disselhorst-Klug. (2014).** Fuzzy MUAP recognition in HSR-EMG detection basing on morphological features. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 24 (4): 473–487.
- **Mellal. A. (2010).** *Application pratique de l'anatomie humaine : Appareils de relation*. Saint-Denis: Publibook. 223.
- **Monte-Raso. V.V., Barbier C.H et Mazzer. N. (2006).** Sciatique functional index Smashing Inguries of rats sciatic nerves. Evaluation of method reproducibility among examiners. *Acta Ortop Bras*, 14(3):133-136.
- **National Research Council (US), Institute of Laboratory Animal Resources (1996).** Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 7th edition Washington (DC): National Academies Press (US). traumatisme cérébral P20, 24.
- **Ouchemoukh. S. (2012).** Caractérisation physicochimique, profils polliniques, glucidiques et phénoliques et activité antioxydantes de miels Algériens. Thèse Doctorat, Biochimie. Université Abderrahmane Mira de Bejaïa, P.162.
- **Peltonen.S, Maria Alanne and Juha Peltonen. (2013).** Barriers of the peripheral nerve. *Tissue Barriers*, 1(3): e24956.
- **Simon-A. W. (2017).** *Basic sciences for dental students*. Rayaume-uni: Wiley Blackwell. 76p.
- **Sherwood.L., Klandorf.H., and Paul H. Yancey. (2016).** *Animal physiology: From Genes to Organisms*. Louvaine-la-Neuve: de Boeck Supérieur s.a. P126. Supérieur s.a.68p.
- **Wang J.T., Medress Z.A et Barres B.A., (2012).** Axon degeneration: Molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J. Cell Biol.* 196, 7–18.

Annexes

ANNEX I

Tableau : composition d'aliments de souris.

Composition	Supplément
Mais, Tourteaux de soja, Issues de Meunerie, Calcaires, Phosphates, Sel, Acides Aminés, Oligo-éléments, Poly-vitamines, Antioxydant.	Antioxydant : BHT Vitamines : A, E, D3

ANNEX II

Méthode d'extraction de l'huile de Pistacia Lentiscus en Tunisie :

- Récolte des baies de lentisque : la récolte a été faite pendant le mois de novembre. Le choix a été porté sur des arbustes dont le stade de pigmentation (Maturité) des baies était semi-noir ou noir en évitant le stade vert ou rouge.
- Effeuillage : Cette opération a été effectuée manuellement dans le but de se débarrasser des rameaux et des feuilles récoltés avec les fruits.
- Lavage : les baies ont été lavées avec de l'eau courante.
- Séchage : les baies lavées ont été égouttées et en suite séchées dans un endroit aéré à l'abri de la lumière.
- Broyage et malaxage : les baies de lentisque ont été ensuite écrasées, y comprises les enveloppes et les graines, et malaxées pour les transformer en une pâte.
- Décantation : le mélange obtenu a été versé dans une jarre contenant de l'eau froide. Dans cette étape l'huile a été séparée de l'eau et des déchets par décantation naturelle. L'huile remonte naturellement à la surface puisque sa densité est inférieure à celle de l'eau.
- Stockage : L'huile obtenue a été stockée dans des bouteilles en verre bien remplies et fermées hermétiquement. Elles étaient gardées au frais à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation.

ANNEX III

Souris	
Surnom	
Sexe	
Poids	

intervention chirurgicale	
Date de l'intervention :	
Durée sédation	
Type d'anastomose nerveuse	
Utilisation substance bioactive	
Complication post opératoire immédiate	

Evolution				
	01 sem.	02 sem.	03 sem.	04 sem.
<u>empreintes digitales</u>				
la longueur de l'empreinte(PL)				
l'écartement des orteils(TS)				
l'écartement des orteils intermédiaires (IT)				
la valeur de l'Index Fonctionnel Sciatique (IFS).				

$$IFS = -38,3 \left(\frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109,5 \left(\frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13,3 \left(\frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8,8$$

processus de l'euthanasie		
Date :		
Methode :		

Etude histologique		
Analyse quantitative		

Etude Expérimentale

Animal :

Souris

- Race : swiss-albinos
- Sexe : mâle et femelle
- Nombre : 20 souris réparties en 04 groupes de 5 :
 - o 1) anastomose termino-terminale;
 - Avec miel
 - Sans miel
 - o 2) anastomose latero-terminale;
 - Avec miel
 - Sans miel
- Poids : entre 20-50 g
- Âge : entre 4-6 semaines

Matériels :

Instruments :

- Substance anesthésiantes : Kétamine + Xylazine
- Seringue (1cc),
- Betadermine à 10%,
- Compresse stériles.
- Tendeuse
- Fils a suture : 9/0, 4/0
- 1 paire de ciseaux forts 14cm à embouts pointu/arrondi pour débiter la dissection.
- 1 paire de ciseaux fins 11cm à embouts pointu/pointu pour les étapes nécessitant une grande dextérité.
- pince Dumont n°5 très fine, idéale pour les travaux de précision.
- pince fine 11cm à embouts courbés et crantés pour étirer la peau de votre souris (adson forceps)
- jewelers forceps curved
- lames de scalpel
- Épingles pour dissection
- Plan dur en liège
- substance bioactive : miel
-

Désinfection à l'aide du stéraniol 20% pendant 20min, puis rincé avec de l'eau physiologique.

Protocole :

Anesthésie :

- substance anesthésiantes utilisées : Kétamine + Xylazine
- voie d'administration : intra péritonéale

- Dose respective : 120mg/kg ; 5mg/kg
- Délai d'action

Les souris sont anesthésiées et placées sur une couverture chauffante afin de prévenir l'hypothermie.

Préparation de la souris :

- La jambe droite est rasée de la colonne lombaire à la cheville.
- Position : l'animal est placé en décubitus ventral avec la jambe droite angulée à 45° de l'axe longitudinal du corps.
- badigeonnage à la bétadine iodée

Chirurgie :

« Dr Himeur »

- Dissection plan par plan.
- Repérage et exposition du nerf sciatique
- Section du nerf sciatique
- Réparation Nerveuse : Méthode :
 - o Termino-terminale : Epineural; Fascicular
 - o Latero-terminale : Epineural; Fascicular
- Avec ou sans l'utilisation substance bioactive

RÉSULTATS

Processus de l'euthanasie:

Comparaison des deux méthodes

Clinique: Observations comportementales

Étude histopathologique: Analyse quantitative des axones régénérés

Résumé :

Les lésions nerveuses périphériques notamment de nerf sciatique sont l'une des complications post-traumatisme altérant les fonctions motrices et sensibles. Le ressort de cette étude, est la réparation du nerf sciatique par une technique microchirurgicale «anastomose termino-terminale». Expérimentalement, la technique d'anastomose nerveuse a été appliquée en ajoutant des substances naturelles telle que le miel ou l'huile de *Pistascia Lentiscus*, qui ont été choisies et comparées entre elles, afin d'évaluer leurs pouvoir cicatrisant et accélération de phénomène de la régénérescence du nerf périphérique. La stimulation transcutanée a été également bénéfique à la réinnervation musculaire fonctionnelle démontrée par une amélioration significative de l'IFS à temps environ sept à huit semaines, sachant que les souris BALB/C traité par miel son IFS passe le seuil -8,8, ensuite le deuxième paramètre qui est l'analyse histologique qui nous permettra une analyse morphologique des nerfs régénérés. Notre étude rejoint les données de la littérature en termes de suggérer le pouvoir cicatrisant des substances naturelles utilisées.

Mots clés : Nerf périphérique, Réparation, Régénérescence de l'axone, Lésion nerveuse périphérique, *Pistascia Lentiscus*, Nerf sciatique, Miel, Anastomose termino-terminale, Index fonctionnel sciatique, microchirurgicale.

Abstract:

The peripheral nervous lesions in particular of nerve sciatic nerve are one of the complications post-traumatism deteriorating the driving and sensitive functions. The spring of this study, is the repair of the nerve sciatic nerve by a technique microsurgery "end to end anastomosis". In experiments the technique of nervous anastomosis was applied by adding natural substances such as the honey or the oil of pistachio lentisk, which were chosen and to compare between them, in order to evaluate their healing capacity and acceleration of phenomenon of the rejuvenation of the peripheral nerve. Transcutaneous stimulation was also beneficial with the functional muscular reinnervation shown by a significant improvement of the SFI has time approximately seven to eight weeks, knowing that the BALB/C mice treated by honey its SFI pass the threshold -8,8, then the second parameter which is the histological analysis which will allow us a morphological analysis of the nerves to regenerate. Our study joined the data of the literature in term to suggest the healing capacity of natural substances used.

Key words: Peripheral nerve, Repair, Rejuvenation of the axon, peripheral nervous Lesion, pistachio lentisk, Nerve sciatic nerve Honey, end to end anastomosis, functional Index sciatic nerve, microsurgery.

ملخص :

الأفات العصبية والمحيطية خاصة العصب الوركي العصبي هي واحدة من المضاعفات ما بعد الصدمة التي تتسبب في تدهور وظائف القيادة والحساسية. ربيع هذه الدراسة، هو إصلاح العصب الوركي العصبي عن طريق الجراحة المجهرية" نهاية إلى نهاية مفاغره". في التجارب تم تطبيق تقنية الفاغرة العصبية عن طريق إضافة مواد طبيعية مثل العسل أو زيت الضرو، والتي تم اختيارها والمقارنة بينها، من أجل تقييم قدرتها على الشفاء وتسارع ظاهرة تجديد العصب المحيطي.

كان التحفيز عبر الجلد مفيدا أيضا مع عودة العضلات الوظيفية التي أظهرها تحسن كبير في وم ا لديه الوقت ما يقرب من سبعة إلى ثمانية أسابيع، مع العلم أن الفئران ب ل ب /س تعامل من قبل العسل لها وم ا تمرير العتبة -8.8. ثم المعامل الثاني الذي هو التحليل النسيجي الذي سيسمح لنا بإجراء تحليل مورفولوجي للأعصاب لتجديد. انضمت دراستنا إلى بيانات الأدبيات في مصطلح تشير إلى قدرة الشفاء من المواد الطبيعية المستخدمة.

الكلمات المفتاحية: العصب المحيطي، الإصلاح، تجديد المجرى العصبي، أفة عصبية محيطية، طفيلية منتجة، عصب العصب الوركي عسل، مفاغره نهاية إلى نهاية، العصب الوركي الوراثة، الجراحة المجهرية.