

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	i
LISTE DES FIGURES.....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	iii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	iv
I. INTRODUCTION.....	1
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	4
A. PARTIE CHIMIQUE.....	4
1. Préparation de l'extrait.....	4
2. criblage phytochimique.....	5
B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE.....	7
1. Préparation de la crème de base.....	7
2. Préparation de la crème à 10% contenant l'extrait DTI 4110.....	8
3. Animaux d'expérimentation.....	8
4. Création de la plaie.....	9
5. Etude de l'activité de l'extrait DTI 4110 sur la cicatrisation.....	9
a. Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'hémostase.....	9
b. Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'inflammation.....	10
c. Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la granulation.....	10
d. Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'épithélialisation.....	10
e. Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la variation de la surface des plaies.....	10
C. EXPRESSION ET ANALYSES DES RÉSULTATS.....	11
III. RÉSULTATS.....	12
A. PARTIE CHIMIQUE.....	12
1. Rendement de l'extraction.....	12
2. Criblage phytochimique.....	12
B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE.....	12
1. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'hémostase.....	12
2. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'inflammation.....	13
3. Effet de l'extrait DTI 4110 sur la granulation.....	14
4. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'épithélialisation.....	15
5. Effet de l'extrait DTI 4110 sur la variation de la surface des plaies.....	16
IV. DISCUSSION.....	17
V. CONCLUSION.....	19
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	20

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Les différentes étapes de la préparation de l'extrait.....	5
Figure 2.	La crème de base.....	8
Figure 3.	Aspect des plaies vingt-quatre heures après leur création, avec une rougeur et un œdème au niveau des berges et un exsudat au niveau de la surface des animaux du lot traité avec l'extrait DTI 4110 (a) et chez les rats témoins (b).....	13
Figure 4.	Aspect des plaies après quatre jours de traitement, aucun signe d'inflammation chez les animaux du lot traité avec l'extrait (a) et avec une rougeur et un œdème au niveau des berges des plaies, un exsudat au niveau de la surface des plaies des rats témoins (b)	14
Figure 5.	Aspect des plaies au bout de trois jours du traitement, avec des granules chez les animaux du lot traité avec l'extrait DTI 4110 (a) et plaies en phase d'inflammation chez les animaux du lot témoin (b).....	15
Figure 6.	Plaie avec des granules plus épais après six jours du traitement chez les rats traités avec l'extrait DTI 4110.....	15
Figure 7.	Variation de la surface des plaies des animaux du lot traité avec la crème contenant 10 % de l'extrait DTI 4110 et celle des animaux du lot témoin traités avec la crème de base appliquée par voie topique une fois par jour ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$; n=4 ; P< 0,05).....	16

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Les tests utilisés pour détecter les différentes familles présentes dans l'extrait DTI 4110.....	6
Tableau II.	Composition de 100 grammes de crème de base.....	7
Tableau III.	Les familles chimiques présentes dans l'extrait DTI 4110.....	12

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

al : *Alii*

%: Pourcent

°C: Degré Celsius

cm : centimètre

FeCl₃ : Chlorure Ferrique

g : Gramme

h : heure

HCl: Acide chlorhydrique

H₂SO₄ : Acide sulfurique

J : Jour

LPGPC : Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie

L : Litre

mg : milligramme

ml : millilitre

mm : millimètre

mm²: millimètre carré

n : Nombre d'observation

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de Sodium ou soude

P: Seuil de signification

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

$\bar{\sigma}$: écart type réduit

t: Test t de student

TGF: Transforming Growth Factor

UV : Ultra-Violet

V.E.G.F: Vascular Endothelial Growth Factor

\bar{x} : moyenne

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La peau est le plus grand organe, elle enveloppe le corps entier pour protéger les organes contre l'agression de l'environnement. Elle constitue un réservoir de sang et joue également des fonctions sensorielles et métaboliques telle que la synthèse de la vitamine D. Elle joue aussi un rôle important dans l'homéostasie thermique (KANITAKIS, 2002). Une rupture de son intégrité, suite à une blessure, entrave ses fonctions (VINAY *et al.*, 2013). Il est ainsi indispensable de prendre soins des plaies suite aux accidents ménagers ou de travail.... Les plaies de la face et les plaies au niveau des membres sont les plus fréquentes, elles représentent 13 % des recours aux services d'urgences (MONTEIL, 2010). Selon la durée d'évolution de la plaie, elle est classée en plaie aigue ou chronique. Une plaie aigue est en général causée par une coupure et se cicatrise au bout d'un mois. Une plaie chronique se prolonge dans le temps. Environ 6 millions de personnes à travers le monde souffre d'une plaie chronique (KUMAR *et al.*, 2007). Une infection locale, une lésion importante, la présence de corps étrangers, le diabète, la malnutrition, la deficiencia immunitaire, le vieillissement, une mauvaise circulation... sont les causes les plus fréquentes de cette classe de plaie (SANTALAXME *et al.*, 2012).

La réparation et la régénération des tissus lésés sont des processus dynamiques et complexes qui dépendent de l'état de santé de l'individu, de son environnement, de la profondeur et de la surface de la plaie (AMBUJ *et al.*, 2012 ; KARAMI *et al.*, 2016). La cicatrisation d'une plaie implique différentes phases interdépendantes : l'hémostase, l'inflammation, la formation de tissu de granulation, l'épithélialisation et le remodelage (EMING *et al.*, 2014).

L'hémostase constitue la première phase de la cicatrisation d'une plaie. Elle est initiée par une vasoconstriction locale qui diminue le flux sanguin ; elle a pour but d'arrêter le saignement. Ensuite l'endothélium mis à nu active les plaquettes aboutissant à la formation d'un caillot (COOPER, 1999). Les plaquettes activées produisent des médiateurs vasoactifs et des facteurs chimiotactiques comme les protéases, les cytokines et les facteurs de croissance incluant le PDGF (facteur de croissance dérivé de la plaquette) et le TGF (Transforming Growth Factor). Par ailleurs, le caillot protège les tissus mis à nus, et en même temps constitue une matrice extracellulaire provisoire favorisant la migration des cellules inflammatoires vers le site lésé, il sert aussi de réservoir de facteurs de croissance et de cytokines libérés par la dégranulation des plaquettes activées (BROUGHTON *et al.*, 2006).

L'inflammation appelée aussi phase de détersion succède à l'hémostase. Elle a pour objectif d'éliminer les débris des tissus endommagés et les microorganismes sur la plaie. Elle est initiée par les cytokines provenant des mastocytes et macrophages qui se trouvent au niveau de la plaie (GHARAEI *et al.*, 2001 ; LI *et al.*, 2007). Pendant cette phase, les médiateurs vasoactifs, l'histamine et les prostaglandines, dilatent les vaisseaux sanguins de la plaie, augmentant ainsi leur perméabilité ce qui entraîne l'exsudation du plasma et des polynucléaires neutrophiles. Ces derniers sont attirés vers le centre de la plaie pour assurer sa détersion (COHEN *et al.*, 1992).

A la fin de la phase inflammatoire, une matrice de tissu conjonctif caractérisée par des granulations se forme (DISCEPOLI *et al.*, 2013). Ce tissu de granulation est constitué par des macrophages, des fibroblastes, des réseaux capillaires et des fibronectines (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2012). Durant cette phase, les facteurs de croissance comme le P.D.G.F (Platelet Derived Growth Factor), T.G.F (Transforming Growth Factor), V.E.G.F (Vascular Endothelial Growth Factor) stimulent la néovascularisation à partir de l'endothélium intact, et la prolifération des fibroblastes qui synthétisent du collagène comblant la perte de substance lors de la lésion cutanée (SCHREML *et al.*, 2010). En même temps, ces facteurs stimulent les kératinocytes de la couche basale qui se trouvent au niveau des lèvres de la plaie. Ces cellules migrent sur la matrice de la plaie jusqu'à ce qu'elles recouvrent complètement la surface de la plaie. C'est le stade d'épithélialisation, il s'arrête lorsque les kératinocytes des berges de la plaie se rencontrent. De plus, la croissance du tissu de granulation s'arrête (SUBHAMOY et AARON, 2016). Par ailleurs, des fibroblastes se différencient en myofibroblastes, qui se contractent pour réduire la surface de la plaie (KIRSNER et EAGLSTEIN, 1993).

La dernière phase de la régénération cutanée est le remodelage. Il débute environ dans les 3 semaines après la lésion et peut durer plusieurs mois. Au cours de cette phase, la production de matrice s'arrête, les fibroblastes sont dégradés et les myofibroblastes entrent en apoptose. Le tissu de granulation devient un tissu composé de fibres de collagène immature de type III, qui est organisé en faisceau parallèle à la surface épidermique. Ainsi, un nouveau fibroblaste issu de la zone lésée va migrer au sein de ce tissu pour redonner un épiderme normal. (BROUGHTON *et al.*, 2006 ; VELNAR *et al.*, 2009). En parallèle, la vascularisation diminue et les fibroblastes remplacent le collagène immature de type III par le collagène mature de type I afin de restaurer l'épiderme du tissu lésé (SUBHAMOY et AARON, 2016).

Pour éviter la chronicité d'une plaie, un traitement adéquat est nécessaire (SANTALAXME *et al.*, 2012). Plusieurs médicaments sont déjà disponibles sur le marché (KHAN *et al.*, 2014).

La prise en charge d'une plaie dépend de sa gravité, d'une simple protection aseptique à l'utilisation de pansement et d'antibiotiques ou de produits qui accélèrent la cicatrisation. Les pansements occlusifs comme l'HYDROCOLLOIDES ® et non occlusif comme les ALGINATES ® sont utilisés dans les traitements des plaies infectées ou non du fait qu'ils maintiennent *in situ* l'exsudat et créent un milieu humide (BORNAND, 2005). L'eau oxygénée est aussi utilisée comme un antiseptique, elle exerce aussi une action hémostatique (JAGGI *et al.*, 2012). L'IALUGEN® à base d'acide hyaluronique augmente l'activité des macrophages, la prolifération des fibroblastes, il active aussi la néovascularisation des plaies (WINTER, 1962).

Les plantes médicinales sont aussi utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter les plaies (OMS, 2002). Par exemple, les feuilles d'*Opilia celtidifolia* (OPILIACEAE) sont utilisées pour soigner les blessures et traiter les dermatoses (DIALLO *et al.*, 2002 ; TOGOLA *et al.*, 2005). A Madagascar, les feuilles de *Cassia occidentalis* (*bemaimbo*) (CESALPINACEAE) sont utilisées sous forme de cataplasme pour traiter les plaies, l'eczéma et la gale ; les feuilles de *Pyrus malus* (*paoma*) (ROSACEAE) sont broyées puis appliquées sur la blessure ; les feuilles d'*Ageratum conyzoides* (*anajazavavy*) (ASTERACEAE) sont aussi utilisées comme cataplasme pour soigner les plaies (RABESA *et al.*, 1986). La décoction des feuilles de cette même plante est utilisée pour nettoyer les plaies infectées et pour traiter l'ulcère de la peau (NICOLAS, 2012), elle possède une propriété cicatrisante, et hémostatique (OLADEJO *et al.*, 2003; SHIRWAIKAR *et al.*, 2003)

Les enquêtes ethnopharmacologiques que nous avons effectuées dans la région d'Alaotra Mangoro, district de Moramanga à Andasibe nous ont permis de sélectionner une plante appartenant à la famille des PROTEACEAE, qui est utilisée par la population locale sous forme de décoction ou en cataplasme pour guérir les plaies. En outre, elle est également utilisée pour traiter les plaies infectées (RABESA *et al.*, 1986). Ce qui permet d'émettre une hypothèse que l'extrait de la plante serait un cicatrisant. L'objectif de ce travail a été d'étudier l'activité de l'extrait hydroalcoolique de cette plante sur la cicatrisation d'une plaie expérimentale chez le rat.

MATÉRIELS
ET
MÉTHODES

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. PARTIE CHIMIQUE

1. Préparation de l'extrait

Les feuilles utilisées pour cette étude ont été récoltées à Andasibe, dans le district de Moramanga, région d'Alaotra Mangoro, au mois de Septembre 2017. Ces feuilles ont été séchées dans un endroit aéré, à l'abri des rayons de soleil, à la température ambiante, pendant cinq semaines. Une fois séchées, elles ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique à marteau (BROOK CROMPTON série 2000) afin d'obtenir une poudre dont deux cent grammes ont été macérées dans 1,5 L d'un mélange éthanol-eau (60 : 40) pendant 72 heures. Le macérât a ensuite été filtré sur du coton hydrophile, puis évaporé avec un distillateur à la température de 80° C et au bain marie à la température de 100° C afin d'obtenir un extrait hydroalcoolique sec (Figure 1).

L'extrait hydroalcoolique sec obtenu a été codé DTI 4110, puis pesé pour calculer le rendement de l'extraction selon la formule ci-après :

$$\text{Rendement en \%} = \frac{\text{masse de l'extrait hydroalcoolique}}{\text{masse de la poudre de la plante}} \times 100$$

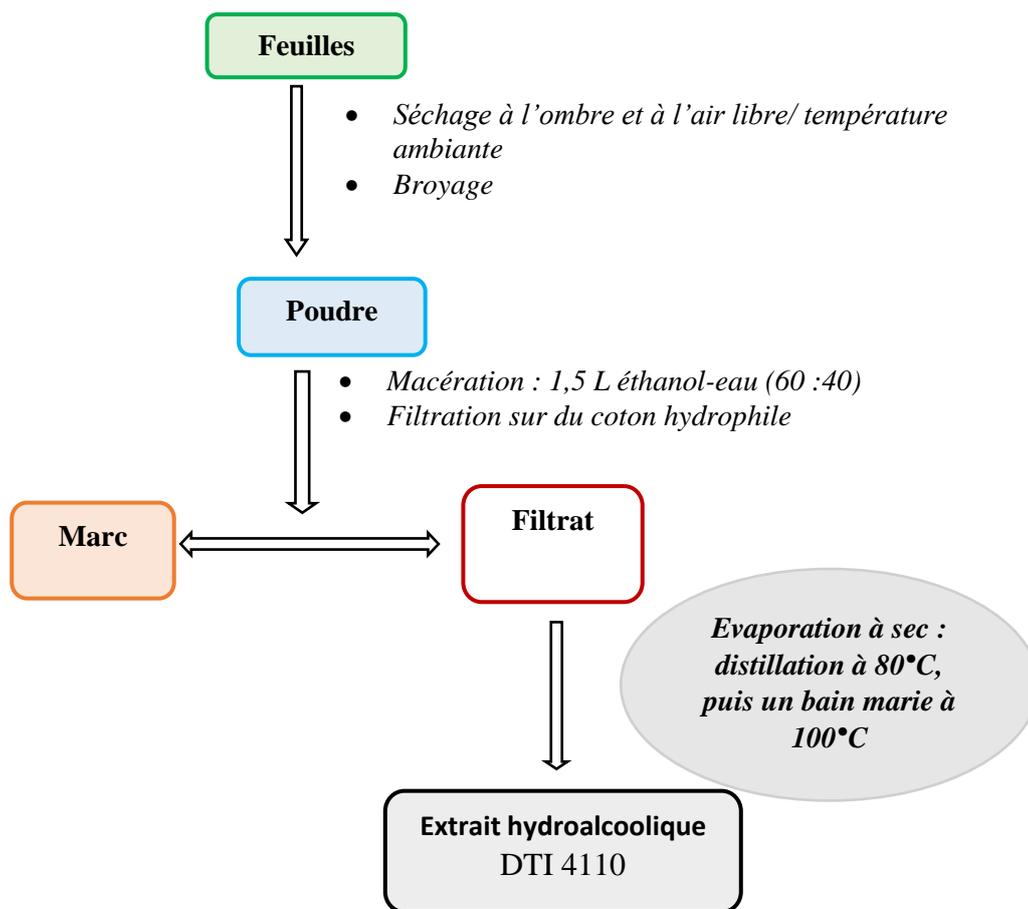


Figure 1. Les différentes étapes de la préparation de l'extrait DTI 4110

2. Criblage phytochimique

Cette manipulation a eu pour but de déterminer les familles chimiques présentes dans l'extrait DTI 4110. Elle est basée sur des réactions de précipitation et de coloration en utilisant des réactifs spécifiques pour chaque famille chimique (Tableau I). La présence d'une famille chimique est caractérisée par le changement de coloration ou la formation d'un précipité (FONG *et al.*, 1977).

Pour quantifier la présence des familles chimiques présentes dans l'extrait DTI 4110, les signes suivants ont été utilisés :

- : absence
- ± : présence en très faible teneur
- + : présence en faible teneur
- ++ : Présence en teneur moyenne
- +++ : Présence en forte teneur

Tableau I . Les tests utilisés pour détecter les différentes familles présentes dans l'extrait DTI 4110 (FONG *et al.*, 1977)

Familles chimiques	Tests	Réactifs	Observations
ANTHOCYANES	BATH-SMITH	HCl à froid	Coloration rouge
LEUCOANTHOCYANES		HCl concentré + bain marie	Coloration rouge violacée
SAPONINES	MOUSSE	HCl + Agitation	Persistance d'une mousse (3cm d'épaisseur) après 30mn
SUCRES RÉDUCTEURS		Liqueur de Fehling+ Bain-marie	Précipitation rouge brique
POLYSACCHARIDES		+ 3Volumes d'éthanol	Trouble
COUMARINES		NaOH 10 %	Fluorescence à l'UV
ALCALOÏDES		DRAGENDORFF, MAYER, WAGNER	Précipitation
TANINS		Gélatine + NaCl	Précipitation verte
		Gélatine + FeCl ₃ Méthanol	Précipitation Bleue
COMPOSÉS PHÉNOLIQUES		Gélatine 1 %	Précipitation
FLAVONOÏDES	WIL-STATER	Ruban de Mg + HCl concentré	Coloration rouge
STÉROÏDES ET TRITERPÈNES	LIERMAN BURCHARD	Anhydride acétique + H ₂ SO ₄	Coloration violette
	BADGET KEDDE	Acide picrique	Coloration rouge
	SALKOWSKI	H ₂ SO ₄	Anneau de séparation rouge

B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE

1. Préparation de la crème de base

Pour faciliter l'application de l'extrait sur les plaies, il a été incorporé dans une crème eau dans huile (DALLY *et al.*, 2007). L'eau et le bicarbonate de sodium constituent la phase aqueuse, tandis que l'huile de tournesol et la cire d'abeille constituent la phase grasse (Tableau II).

Tableau II. Composition de 100 grammes de la crème de base (DALLY *et al.*, 2007).

	Constituants	Fonctions	Quantité
PHASE AQUEUSE	Eau distillée	Solvant de la phase aqueuse	75 ml
	Bicarbonate de sodium	Conservateur	25 g
PHASE GRASSE	Cire d'abeille blanche	Emulsionnant et épaississant	15 g
	Huile de tournesol	Solvant de la phase huileuse	150 ml

La phase aqueuse et la phase huileuse ont été préparées séparément au bain marie dans deux récipients chauffés à la température de 80° C.

Pour préparer la phase grasse, la cire a été blanchie. Deux cent grammes de cire d'abeille jaune ont été râpées puis fondues au bain marie à la température de 80° C. Ensuite, elle a été lavée avec 0,5 L d'eau de javel quatre fois de suite, puis séchée au soleil. Une fois séchée 15 g de cire blanchie ont été fondues dans un récipient placé au bain marie à la température de 80° C.

Pour préparer la phase aqueuse, 25 g de bicarbonate de sodium ont été dissouts dans 75 ml d'eau distillée. Cette solution a ensuite été versée dans un récipient placé dans un bain marie à la température de 80° C.

Lorsque les deux phases ont atteint la même température de 80° C, la phase aqueuse a été versée petit à petit dans la phase grasse sans arrêter de fouetter afin d'obtenir un mélange homogène stable. Le mélange a été fouetté jusqu'à ce qu'il se refroidisse, à la température ambiante (DALLY *et al.*, 2007) (Figure 2).



Figure 2. La crème de base

2. Préparation de la crème contenant 10 % d'extrait DTI 4110

Pour préparer cette crème, 10 g de l'extrait DTI 4110 ont été mélangés avec 90 g de crème de base. Cette crème a été conservée dans un récipient bien fermé et placé dans un endroit frais, à l'abri de la lumière pour éviter les réactions d'oxydation provoquées par les rayons lumineux.

3. Animaux d'expérimentation

Des rats mâles de race Wistar, âgés de quatre mois, pesant entre 180 et 200 g ont été utilisés dans cette expérimentation. Ils ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie (LPGPC) dans des conditions de 12 /12 heures d'obscurité et de lumière et à la température ambiante. Ils ont été nourris avec de la provende LFL 1420 et ont eu accès à de l'eau à volonté. Les animaux ont été répartis en deux lots de quatre rats : un lot témoin traité avec la crème de base, et un lot traité avec la crème contenant 10 % de l'extrait DTI 4110 (LOPES *et al.*, 2005).

4. Création de la plaie

Les poils du dos des animaux ont été tondu avec une tondeuse électrique (NOVA[®]). La partie tondu a été nettoyée avec de l'eau savonneuse, puis après 24 h, les animaux ont été anesthésiés par inhalation d'éther diéthylique (SURGUNA *et al.*, 1996). Ensuite, deux plaies circulaires de 1 cm de diamètre ont été créées au niveau de la zone scapulaire de chaque rat, de part et d'autre de la ligne médiane de la colonne vertébrale. Un dispositif circulaire comportant une lame tranchante de 1 cm de diamètre et 1 mm de profondeur a été utilisé pour créer les plaies (DELEAGE, 2011). Durant toute l'expérience, les animaux ont été placés dans des cages individuelles.

Tout de suite après la création de la plaie, et une fois par jour à une heure fixe jusqu'à la fermeture complète de la plaie, 10 mg de la crème ont été appliqués sur chaque plaie, tout en laissant la plaie ouverte (MANJUNATHA *et al.*, 2005).

Avant l'application de la crème et durant tout le traitement, la zone autour des plaies a été nettoyée avec de l'eau savonneuse, puis la croûte a été enlevée. Pour ce faire, elle a été humectée avec un coton imbibé d'eau, une fois la croûte enlevée, la surface de la plaie a été séchée à l'aide d'un papier buvard.

5. Étude de l'activité de l'extrait DTI 4110 sur les différentes phases la cicatrisation

Le but de cette expérience a été d'étudier l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la cicatrisation des plaies ouvertes expérimentales chez le rat. L'étude est basée sur deux critères, la durée de la cicatrisation et l'évolution de la surface des plaies pendant les différentes phases de la cicatrisation (OUAFIS et BOUGUEDORA, 2009).

Une observation macroscopique de la plaie a été faite tous les jours jusqu'à la cicatrisation complète (SANDEEP *et al.*, 2014), et la surface de la plaie a été mesurée une fois par jour à la même heure par planimétrie directe (BENSEGUENI *et al.*, 2007).

a) Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'hémostase

L'effet de l'extrait sur l'hémostase a été étudié en chronométrant la durée de saignement des plaies (PANDITH *et al.*, 2012). Tout de suite après la création des plaies, 10 mg de crème de base ont été appliquées sur chaque plaie des animaux témoins, et 10 mg de crème contenant 10 % de l'extrait DTI 4110 sur les plaies des animaux du deuxième lot. Tout de suite après, la durée de saignement a été chronométrée.

b) Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'inflammation

L'étude de l'effet de l'extrait durant cette phase, a été effectuée en observant les signes de l'inflammation au niveau de chaque plaie, leur intensité ainsi que la durée de l'inflammation. Ces dernières ont été notées et celles observées sur les plaies du lot témoin ont été comparées avec celles des plaies traitées avec la crème contenant l'extrait (SANDEEP *et al.*, 2014).

c) Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la granulation

Afin d'étudier l'effet de l'extrait sur cette phase, le temps d'apparition des granulations à la surface des plaies a été observé puis enregistré. Le nombre de granule a été compté et comparé avec celui du témoin.

d) Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur l'épithélialisation

La phase d'épithélialisation est marquée par l'apparition d'une membrane couvrant la surface de la plaie. L'effet de l'extrait sur cette phase de la cicatrisation a été évalué en observant le temps d'apparition de ce tissu afin sur les plaies des animaux des deux lots (RASHED *et al.*, 2003)

e) Étude de l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la variation de la surface des plaies

L'effet de l'extrait sur la contraction des plaies a été étudié en mesurant la surface des plaies, une fois par jour, à la même heure, par planimétrie directe. Cette méthode consiste à tracer le contour de la plaie à l'aide d'un crayon à pointe fine sur un papier millimétré transparent posé sur la plaie. La surface des plaies a été mesurée tous les jours juste après leur création et jusqu'à leur fermeture complète. La surface et le temps de fermeture des plaies des animaux traités avec l'extrait ont été observés et comparés avec celui des animaux du lot témoin (BENSEGUENI *et al.*, 2007). Le temps de cicatrisation à 50 % (TC₅₀) des animaux traités avec l'extrait a été déterminé graphiquement et comparé avec celle des plaies témoins.

C. EXPRESSION ET ANALYSES DES RÉSULTATS

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type réduit ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$). Le test «t» de Student a été utilisé pour comparer les moyennes entre les deux lots d'animaux. Une valeur de P inférieure à 5 % ($P < 0,05$) a été considérée comme significative (EMAMI *et al.*, 2006).

RÉSULTATS

III. RÉSULTATS

A. PARTIE CHIMIQUE

1. Rendement de l'extraction

La macération de 200 grammes de poudre des feuilles de la plante dans 1,5 L d'un mélange éthanol-eau (60 : 40) donne 10 g d'extrait sec DTI 4110 après évaporation à sec, soit un rendement de 5 %.

2. Criblage phytochimique

Le criblage phytochimique réalisé sur l'extrait DTI 4110 révèle la présence de sucres réducteurs et de triterpènes en forte teneur. Les tanins, composés phénoliques et les stéroïdes sont présents en teneur moyenne, tandis que les alcaloïdes sont présents en faible teneur. Enfin, les anthocyanes sont présents en très faible teneur dans l'extrait.

Tableau III .La teneur respective des familles chimiques présentes dans l'extrait

FAMILLES CHIMIQUES	TENEUR
Sucres réducteurs	+++
Triterpènes	+++
Tanins	++
Composés phénoliques	++
Stéroïdes	++
Alcaloïdes	+
Anthocyanes	±

B. PARTIE PHARMACOLOGIQUE

Les observations quotidiennes de l'évolution des plaies chez les rats nous permettent de suivre l'évolution des plaies traitées avec l'extrait, par rapport aux plaies témoins dans les différentes phases de cicatrisation.

1. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'hémostase

L'application par voie topique de la crème contenant 10 % de l'extrait DTI 4110, juste après la création des plaies diminue la durée du saignement des plaies des rats traités avec l'extrait par rapport à celle des plaies des rats témoins. Les plaies des rats traités avec l'extrait saignent pendant $19,5 \pm 5,36$ secondes, contre $124 \pm 8,60$ secondes chez les plaies des rats témoins

traités par la crème de base ($P < 0,05$). On en déduit que l'extrait possède un effet hémostatique.

2. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'inflammation

L'application de la crème à 10 % de l'extrait DTI 4110 sur les plaies des rats diminue la durée de la phase inflammatoire. Vingt-quatre heures après la création des plaies, toutes les plaies présentent des signes inflammatoires caractérisés par une rougeur et un œdème au niveau de leur berge, un exsudat au niveau de leur surface (figure 3). Ces signes sont moins visibles et disparaissent rapidement chez les plaies traitées avec l'extrait DTI 4110 par rapport aux plaies des rats témoins ayant reçu la crème de base. Ils disparaissent après quatre jours d'application de l'extrait DTI 4110, contre 7 jours chez les plaies des rats témoins. Les plaies des rats traités sont sèches, par contre celles des rats témoins sont humides et présentent du pus (figure 4). Cela montre que l'extrait réduit la durée de la phase inflammatoire.

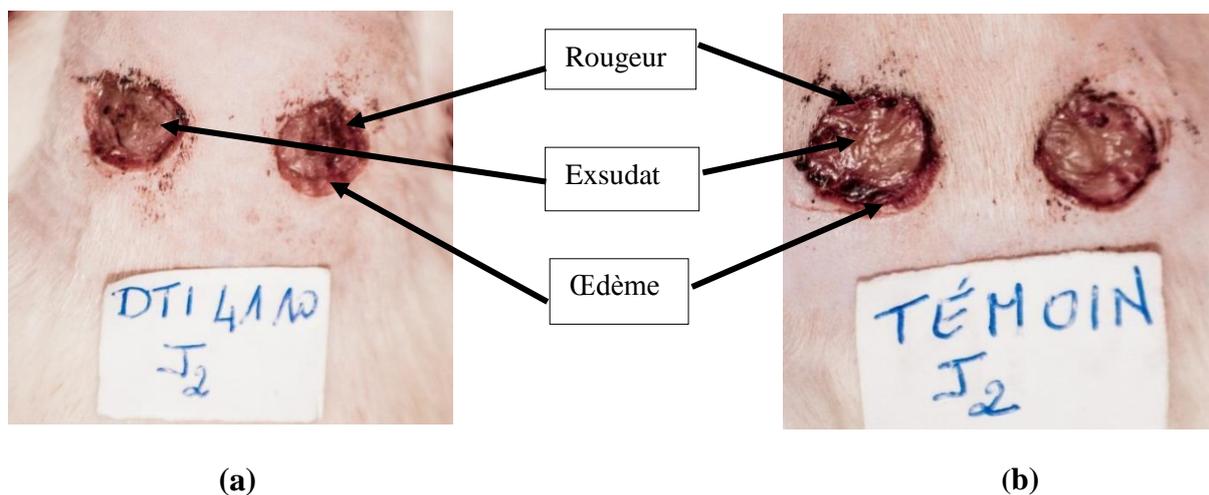


Figure 3. Aspect des plaies vingt - quatre heures après leur création, avec une rougeur et un œdème au niveau des berges et un exsudat au niveau de la surface des animaux du lot traité avec l'extrait DTI 4110 (a) et les plaies témoins (b).

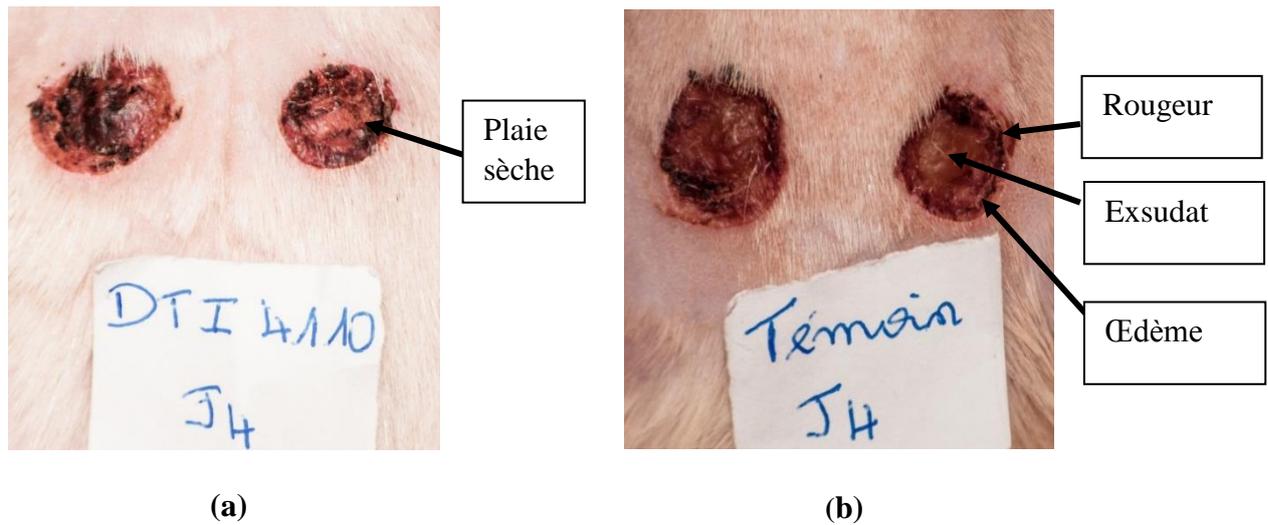


Figure 4. Aspect des plaies après quatre jours de traitement, aucun signe d'inflammation chez les animaux du lot traitées avec l'extrait (a) et une rougeur et un œdème au niveau des berges, un exsudat au niveau de la surface des plaies témoins (b).

3. Effet de l'extrait DTI 4110 sur la granulation

Les granules sur la surface des plaies des rats traités avec l'extrait DTI 4110 apparaissent plus tôt par rapport aux plaies des rats témoins. Ils sont présents à la surface des plaies dès le 3^{ème} jour d'application de la crème contenant 10 % de l'extrait, contre six jours chez les témoins. En plus, le nombre des granules sur les plaies traitées avec l'extrait est supérieur à celui des plaies témoins. Chez les rats traités avec l'extrait DTI 4110, le nombre des granules est égal à $131,25 \pm 12,31$ au bout de trois jours de traitement alors que les plaies des rats témoins présentent encore des signes d'inflammation (figure 5). Après six jours d'application, ces granules sont épais et comblent la surface des plaies traitées avec l'extrait, elles sont au nombre de $96,25 \pm 2,6$ chez les plaies traitées avec l'extrait DTI 4110 contre $40 \pm 4,54$ granules chez les plaies témoins ($P < 0,05$) (figure 6). Cela nous permet de dire que l'extrait accélère et favorise la formation des granules.

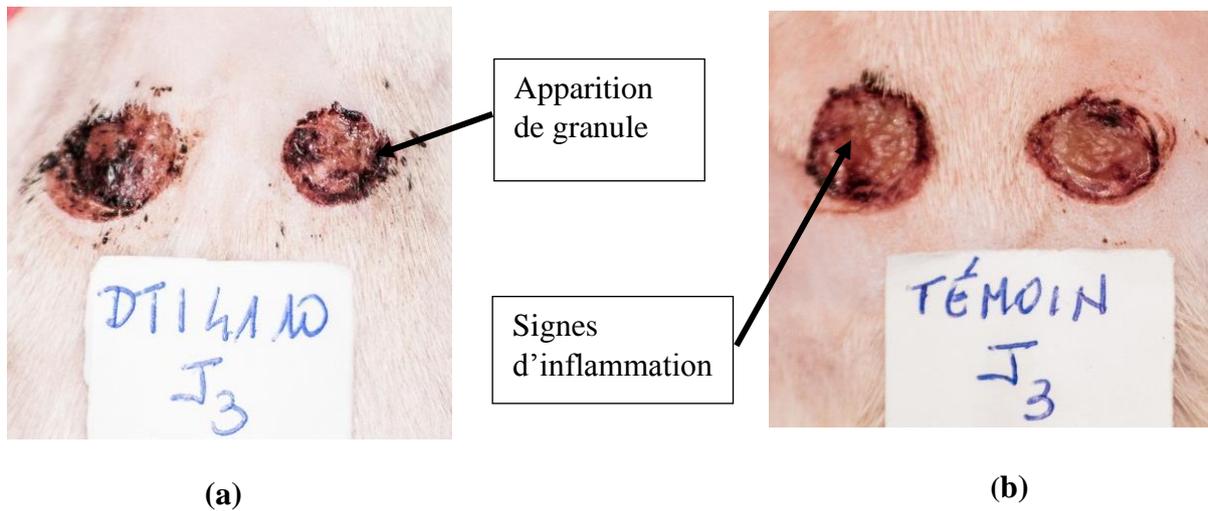


Figure 5. Aspect des plaies au bout de trois jours de traitement, apparition de granule chez les plaies traitées avec l'extrait DTI 4110 (a) et plaies en phase d'inflammation chez les animaux du lot témoin (b).

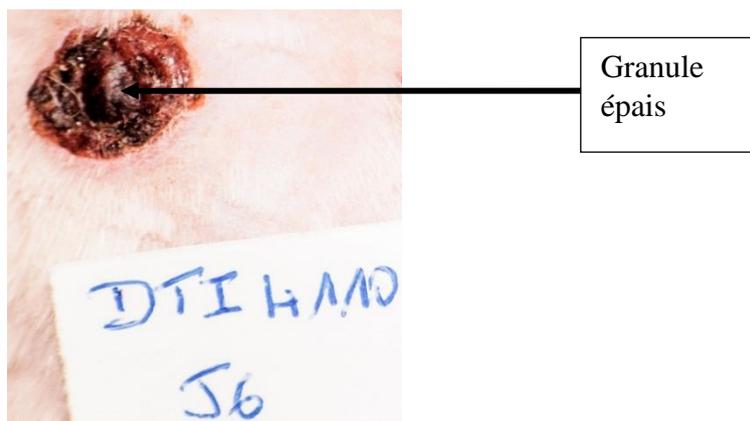


Figure 6. Plaie avec des granules plus épaisses après six jours de traitement chez les rats traités avec l'extrait DTI 4110.

4. Effet de l'extrait DTI 4110 sur l'épithélialisation

L'apparition d'un tissu épithélial de couleur rose sur la surface des plaies caractérise la phase d'épithélialisation. Elle a lieu au bout de huit jours d'application de la crème contenant l'extrait DTI 4110 contre quinze jours chez les plaies traitées avec la crème de base ($P < 0,05$)

5. Effet de l'extrait DTI 4110 sur la variation de la surface des plaies

Juste après leur création, la surface initiale des plaies est de 113 mm². Les plaies traitées avec l'extrait sont complètement fermées au bout de 15 jours d'application contre 22 jours chez les plaies témoins. Le temps de cicatrisation à 50 % ou le temps nécessaire pour avoir la moitié de la cicatrisation (TC₅₀) est égal à 7 jours chez les plaies des rats traitées avec l'extrait DTI 4110 contre 13 jours chez les rats témoins (P < 0,05) (Figure 7).

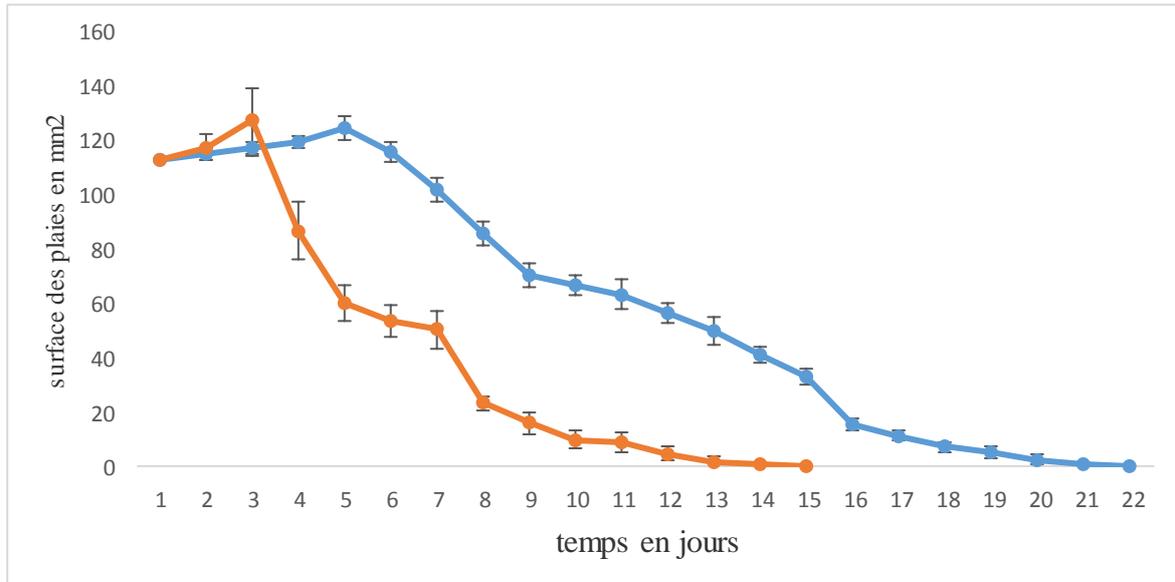


Figure 7 : Variation de la surface des plaies traitées avec la crème contenant 10% de l'extrait DTI 4110 (—) et celle des plaies traitées avec la crème de base (—), appliquées par voie topique une fois par jour ($\bar{x} \pm \bar{\sigma}$; n=4 ; P < 0,05)

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Les résultats de nos études ont montré que l'extrait DTI 4110 possède un effet hémostatique, il réduit la durée de l'inflammation et accélère l'apparition de granulation au niveau de la surface des plaies, la prolifération des cellules épithéliales ainsi que la fermeture des plaies.

L'activité hémostatique de l'extrait DTI 4110 pourrait être due à son action vasculaire et/ou à son action sur le processus de la coagulation sanguine (WONKRAJANG *et al.*, 1990). Les travaux effectués par PANDITH et ses collaborateurs (2012) sur l'extrait éthanolique de *Chromolaena odorata*, (ASTERACEAE) ont rapporté que les tanins et les alcaloïdes favorisent l'arrêt du saignement, les tanins forment une mousse avec le sang, et cela arrête le saignement. Par ailleurs, les alcaloïdes provoquent une vasoconstriction localisée permettant d'arrêter la perte du sang et la réduction du flux sanguin (JOHN AFRICA et ABOH, 2015). Nous émettons aussi une hypothèse que des tanins ou des alcaloïdes contenus dans l'extrait DTI 4110 pourraient être les responsables de son activité hémostatique.

En ce qui concerne l'effet de l'extrait DTI 4110 sur la phase inflammatoire, l'absence d'infection sur les plaies traitées avec l'extrait expliquerait son action dans la détersion des plaies (DEMARCHEZ, 2014). Selon CHIKA et ses collaborateurs (2012) ainsi que EPA et ses collaborateurs (2015), l'activité anti-inflammatoire de *Bulchhozia coriacea* (CAPPARIDACEAE) est liée aux composés phénoliques et aux terpènes présents dans l'extrait. Les composés phénoliques précipitent les protéines des tissus lésés créant une couche protectrice qui isole la plaie vis-à-vis de son environnement, réduisant aussi la perméabilité et l'exsudation de la plaie. Outre leurs propriétés anti-inflammatoires ils possèdent aussi un effet antimicrobien comme les terpènes (SCHULZ *et al.*, 2002 ; LOPES *et al.*, 2005). Par ailleurs, MOHTAR et ses collaborateurs (1998) ont rapporté que cette activité antimicrobienne pourrait être un facteur clé dans la cicatrisation, car cela inhibe l'infection et accélère le processus inflammatoire ainsi que la cicatrisation de la plaie.

Le raccourcissement de la phase inflammatoire accélère la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes, à l'origine de la formation de tissu de granulation (FLANAGAN, 2000). Ces granules sont composés de nouveaux vaisseaux sanguins couverts par du collagène. Ce nouveau réseau vasculaire améliore l'apport en oxygène et en nutriments nécessaires pour la prolifération cellulaire (ABDULLA *et al.*, 2010). D'après les résultats que nous avons obtenus, l'extrait DTI 4110 favorise la prolifération cellulaire. On en déduit, qu'il stimule la néovascularisation et la prolifération des fibroblastes (BENSEGUENI *et al.*, 2007). Les études effectuées par ORYAN et ses collaborateurs (2010) ont montré que les composés phénoliques d'*Aloe vera* stimulent la prolifération des

fibroblastes et la synthèse de collagène. Ainsi, nous avançons une hypothèse que des composés phénoliques contenus dans l'extrait DTI 4110 ont accéléré l'apparition des granules. Non seulement, ce tissu de granulation comble le vide, mais il participe aussi à la fermeture de la plaie. En effet, les myofibroblastes issus de la transformation des fibroblastes assurent la contraction des berges des plaies, favorisant ainsi sa fermeture (RAPHAELLE, 2011). Et cette contraction est d'autant plus rapide que le nombre de granules est élevé (MALVIYA et JAIN, 2009). Cela explique la fermeture des plaies traitées avec l'extrait avant celle des plaies témoins.

Enfin, la prolifération des kératinocytes assure l'épithélialisation. L'action de l'extrait sur la phase proliférative explique le fait que les plaies traitées soient épithélialisées avant les plaies témoins. Cette épithélialisation se fait de manière centripète, elle commence au niveau des berges de la plaie. Il se pourrait que des terpenoïdes contenus dans l'extrait DTI 4110 favorisent la prolifération des kératinocytes, comme le cas des terpenoïdes dans l'extrait de *Berberis lyceum* Royale (BERBERIDACEAE) (ASIF *et al.*, 2007). Les recherches effectuées sur cet extrait montrent que les terpenoïdes qu'il contient contribuent à la formation des cellules épidermiques et augmentent la migration des cellules épithéliales pour restaurer l'épiderme lésée (ASIF *et al.*, 2007).

Il serait nécessaire de purifier l'extrait et d'isoler la molécule responsable de son activité afin de préciser son mécanisme d'action.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

D'après les résultats de cette étude, l'extrait hydroalcoolique DTI 4110 possède une activité cicatrisante. Il réduit la durée de saignement des plaies et de l'inflammation. Il accélère l'apparition du tissu de granulation et épithélial. Enfin il accélère la fermeture des plaies. Il contient des tanins, des alcaloïdes, des triterpènes et de composés phénoliques. Et une molécule appartenant à l'une de ces familles chimiques serait à l'origine de cette activité.

BIBLIOGRAPHIE

VI. BIBLIOGRAPHIE

ABDULLA M. A., AHMED K. A., ABU-LUHOOM F. M., MUHAMID, M. (2010).
Role of *Ficus deltoidea* extract in the enhancement of wound healing in experimental rats.
Biomed. Res., **21** (3): 241-245.

AMBUJ N., NILESH G., Umesh K. J. (2012).
Evaluation of wound healing activity of *Tinospora cordifolia* wild.
Der. Pharm. Sinica, **3** (1): 126-130.

ASIF A., KABUB G., MEHMOOD S., KHUNUMUR R. (2007).
Wound healing activity of *Berberis lyceum* royale in rats.
Phytother. Res., **21**: 589-591.

BENSEGUENI A., BELKHIRI A., BOULEBDA N., KECK G. (2007).
Evaluation de l'activité cicatrisante d'un onguent traditionnel de la région de Constantine sur
les plaies d'excision chez le rat.
Sci. Technol., **26** : 83-87.

BROUGHTON G., JANIS J. E., ATTINGER C. E. (2006).
Wound healing an overview.
Plast. Reconstr. Surg., **117**: 1-32.

CHIKA E., MOSES I., CHIGOZIE U., OLISA A., MICHAEL A., CHARLES E. (2012).
Evaluation of anti-bacterial activity of the leaves extracts of *Buchholzia coriacea*.
Sci. Phar. Biol. Res., **2** (4): 204-208.

COHEN I. K., DIEGELMANN R. F., LINDBLAD W. J. (1992).
Wound healing: biochemical and clinical aspects.
Plast. Reconstruc. Surg., **216** (5): 613-620.

COOPER D. M. (1999).

Wound healing new understandings.

Nurse. Pract. Forum, **10**: 74-86.

DALLY L.I., COULIBAY S., ANGNIMEL L.H., BAMBA M. (2007).

Formulation, controle galenique, toxicology et essai biogalenique d'une crème à activité cicatrisante à base de feuilles fraîches de *Baphia nitida* (PAPILONACEAE).

J. Sci. Pharm. Biol., **8** (1): 33-40.

DELEAGE A. (2011).

Mise en évidence de l'effet d'un peptide sur l'épidermisation dans un modèle expérimental de cicatrisation chez le porc.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire, Université Claude-Bernard. Lyon. 31-51.

DIALLO D., SOGN C., SAMAKE F. B., MICHAELSON T. E., KEITA A. (2002).

Wound healing plants in Mali, the Bamako region. An ethnobotanical survey and complement fixation of water extract from selected plants.

Pharm. Biol., **40**: 117-128.

DISCEPOLI N., VIGNOLETTI F., LAINO L., DE SANCTIS M., MUNOZ F. (2013).

Early healing of the alveolar process after tooth extraction: an experimental study in the beagle dog.

J. Clin. Periodontol., **40**: 638-644.

EMAMI S. H., ESMAELLI N., FOROUZANNIA S. K., AMANPOU S., RABBANI S., ALIZEDEH A. M., MOHAGHEGHI M. A. (2006).

Effect of bentonite on skin wound healing experimental study in the rat model.

Acta. Med. Iran., **44** (4): 237.

EMING S. A., MARTIN P., TOMIC CANIC M. (2014).

Wound repairing and regeneration: mechanisms, signaling and translation.

Sci. Transl. Med., **6**: 265-266.

- EPA C., ELION I., ETO O., ATTIBAYEBA, ONGOKA P. R., ABENA. (2015).
Effet anti-inflammatoire et cicatrisant des extraits aqueux et éthanoliques des écorces du tronc de *Buchholzia coriacea* Eng (CAPPARIDACEAE).
J. Appl. Biosci., **94**: 8858-8868.
- FLANAGAN M. (2000).
Physiology of wound healing.
J. wound Care, **9**: 299-300.
- FONG, H. H., TINWA, M., & FARNSWORTH, N. R. (1977).
Manual for phytochemical screening.
Rev. University of Illinois, 275-277.
- GHARAE K. M., PHAN S. H. (2001).
Role of cytokine and cytokine therapy in wound healing and fibrotic disease.
Curr. Pharm. Dess., **7**: 1083-1103.
- JOHN-AFRICA L.B., ABOH M. (2015).
Evaluation of the haemostatic activities of *Sida corymbosa* in rats.
Br. J. Pharm. Res., **5** (6): 431-436
- KANITAKIS, J. (2002).
Anatomy, histology and immuno histochemistry of normal human skin.
Eur. J. Dermatol., **12** (4): 390-401.
- KARAMI M., YADZANI D., JALALI NADOUSHAN M. R. (2016).
In vivo wound healing activity of herbal ointment in rat. *Res.*
J. Pharmacognosy, **3** (3): 9-16.
- KHAN A. A., KUMAR V., SINGH B. K. (2014).
Evaluation of wound healing property of *Terminalia cattapa* on excision wound models in wistar rats.
Int. J. Phytomed., **64**: 225-228.

KIRSNER R. S., EAGLSTEIN W. H. (1993).

The wound healing process.

Dermatol. Clin., **11**: 629-640.

KUMAR B., VIJAYAKUMAR M., GOVINDARAJAN R., PUSHPANGADAN P. (2007).

Ethnopharmacological approaches to wound healing exploring medicinal plants of India.

J.Ethnopharmacol., **114**: 103-113.

LI J., CHEN J., KIRSNER R. (2007).

Pathophysiology of acute wound healing.

Clin. Dermatol., **25**: 9-18.

LOPES G. C., SANCHES A., NAKAMURA C. V., DIAS FIDLO B. P., HERNANDES L. (2005).

Influence of extract of *Stryphnodendron polyphyllum* mart and *Stryphnodendron obovatum* benth on the cicatrisation of cutaneous wounds in rats.

J. Ethnopharmacol., **99**: 265-272.

MALVIYA N. , JAIN S. (2009).

Wound healing activity of aqueous extract of Radix paeoniae root.

Acta. Pol. Pharm. Drug. Res., **66** (5): 543-547.

MANJUNATHA B. K., VIDYA S. M., RASHMI K. V., MANKANI K. L., SHILPA M. J., SINGH J. S. (2005).

Evaluation of wound healing potency of *Vernonia arborea*.

Ind. J. Pharmacol., **37**: 223-226.

MOHTAR M., SHAARI K., NAM A., AM A. (1998).

J.Trop. Forest prod., **4**: 199-206.

MONTEIL J.P. (2010).

Plaies de la face.

Ed.Amplifion (Paris) : 1-8.

NICOLA J. P. (2012).

Plantes médicinales du Nord de Madagascar. Ethnobotaniques Antakarana .

Ed. Jardin du monde (France), 1-14.

OLADEJO O. W., IMOSEMI, I. O., OSUGAWA F. O., OYEDELE O. O., OLUWADARA O. O., EKPO O. E., AIKU A. (2003).

A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*.

Afr. Med. Sci., **32** (2): 193-196.

OMS. (2002).

Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005.

Ed. Organisation mondiale de la santé Genève 1-4.

ORYAN A., NAEINI A.T., NIKAHVAL B., GORJIAN E. (2010).

Effect of aqueous extract of *Aloe vera* on experimental cutaneous wound healing in rat.

Vet. Archi., **80** (4): 509-5022.

PANDITH H., THONGPRADITCHATE S., WONGKRAJANG Y., GRITSANAPAN W. (2012).

In vivo and in vitro hemostatic activity of *Chromolaena odorata* leaf extract.

J. Pharm. Biol., **50** (9): 1073-1077.

RABESA Z. A. , ANDRIANASOLO S. ? RANDRIAMIZANA J.P.(1986).

Pharmacopée d'Alaoatra.

Ed. CIDST (Antananarivo). imprimerie Tantsinanana, 17,21,167-200.

RASHED A. N., AFIFI F. U., DISI A. M. (2003).

Simple evaluation of wound healing activity of a crude extract of *Portuloca oleraceae* Linn.in

Mus musculus.

J. Ethnopharmacol., **88**: 131-136.

RODRIGUEZ-MERCHAN E. C. (2012).

Surgical wound healing in bleeding disorders.

Haemophilia, **18**: 487-490.

SANDEEP K., SWAPAN K. M., KUMAR N., BALWADA K., RAVINDRON A., ASHOK K., DAYAMAN D. M. (2014).

Effect of medical grade chitosan powder in full thickness skin wound healing in rat model.

Adv. Anim. Vet. Sci., **2** (5): 270-276.

SANTALAXME V., SHANKA, J., KUSHHA R., VIGNESH M. (2012).

Assessment of in vitro wound healing activity of the *Tinospora crisa* extracts.

Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol.,(IJPPT), **1** (2):1-5.

SCHREML S., SZEIMIES R. M., PRANTL L., KAREER S., LANDTHALER M., BABILAS P. (2010).

Oxygen in acute and chronic wound healing.

Br. J. Dermatol., **163**: 257-268.

SCHULZ V., HANSEL R., TYLER V. E. (2002).

Fitoterapia racional um guia de fitoterapia para ciencias da saude.

4th. Ed. Sao Paulo: Manole. 1-40.

SHIRWAIKAR A., BHILEGAONKAR P. M., MALIN S., KUMAR J. J. (2003).

The gastroprotective activity of ethanol extract of *Ageratum conyzoides*.

J. Ethnopharmacol., **86** (1): 117-121.

SUBHAMOY D., AARON B. (2016).

Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing.

Front. Bioeng. Biotechnol., **4** (82): 1-20.

SURGUNA L., SIVAKUMMAR P., CHANDRAKASAN G. (1996).

Effects of *Centella asiatica* extract on dermal wound healing in rats.

Ind. J. Exp. Biol., **34**: 1208-1211.

TOGOLA A., DIALLO D., BARSETT H., PAULSEN B. S. (2005).

Ethnopharmacological survey of different uses of seven medicinal plants in Mali(west Africa).

J. Ethnobiol. Ethnomed., **1**: 1-7.

VELNAR T., BAILEY T., SMRKOLJ V. (2009).

The wound healing process; an overview of the cellular and molecular mechanisms.

J. Int. Med. Res., **37**:1528-1542.

VINAY K., AHMED, A., KANDASAMY N. (2013).

Animals models for the evaluation of wound healing activity.

Int. Bull. Drug. Res., **3** (5): 93-107.

WINTER G. D. (1962).

Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wound in the skin of the young domestic pigs.

Nature, **193**: 293-294.

WONKRAJANG Y., MUAGKLUM S., PEUNGVICHA P., OPARTKIATTIKUL N. (1990).

Eupatorium odoratum L. an enhancer of hemostasis.

Mahidol. J. Pharm. Sci., **17**: 9-13.

WEBOGRAPHIE

BORNAND C. (2005).

<http://docplayer.fr/19816911-Caracteristiques-pharmaceutique-des-differents-traitements-déstinés-aux-plaies-chroniques.html>.

DEMARCHEZ M. (2014).

Biologie de la peau : regeneration et cicatrisation de la peau.

<http://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique42>.

JAGGI K., TARTEAUT M. H., MARIONETTI S., BLAL L., SZEWCZYK M. (2012).

Principe généraux pour les soins de la plaie.

<http://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/principe-generaux-pour-les-soins-de-plaie>.

OUAFIS S., BOUGUEDORA N. (2009).

Recherche de l'activité cicatrisante des composés phénoliques des feuilles de *Balanites aegyptiaca*.

<http://www.lzra.usthb.dz/spip.phparticle55>.

RAPHAELLE B. (2011).

Physiologie de la cicatrisation.

<http://www.roneos2010.totah.com>.

ÉTUDE DE L'EFFET DE L'EXTRAIT DTI 4110 SUR LA CICATRISATION DES PLAIES OUVERTES CHEZ LE RAT

Auteur: RASOAMBOLATIANA Sitrakiniaina Manampisoa
Adresse : Lot SSO 119 Soamanandray
Ambohidratrimo
Contact : 0341260947
E-mail : sitrakinainarasoambolatiana@gmail.com
Année : 2016-2017
Rapporteur : Pr. RANDRIANAVONY Patricia

Laboratoire de Pharmacologie Générale, de
Pharmacocinétique et de Cosmétologie
Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo
BP : 8357
E-mail : frandimbi@gmail.com

RÉSUMÉ

Le but de ce travail a été d'étudier l'activité de l'extrait hydro alcoolique codé DTI 4110, appliqué sous forme de crème 10 % chez le rat Wistar. L'effet de l'extrait a été étudié sur les différentes phases de la cicatrisation, et la variation de la surface des plaies. Les résultats montrent que l'extrait diminue la durée de saignement des plaies de $124 \pm 8,60$ secondes chez les plaies témoins, contre $19,5 \pm 5,36$ secondes chez les plaies traitées avec l'extrait ($P < 0,05$). Les signes inflammatoires disparaissent au bout de 4 jours chez les plaies traitées contre 7 jours chez les témoins. Le tissu de granulation apparaît au bout de 3 jours de traitement, contre 6 jours chez les témoins. L'épithélialisation a lieu au bout de 8 jours chez les traitées, contre 15 jours chez les témoins. Les plaies traitées sont complètement fermées au bout de 15 jours de traitement contre 22 jours chez les plaies témoins avec un TC₅₀ de 7 jours, contre 13 jours chez les témoins. Ces résultats montrent que l'extrait DTI 4110 accélère la cicatrisation. Cela pourrait être dû à l'effet des tanins, composés phénoliques, des alcaloïdes et/ou des triterpènes présents dans l'extrait.

Mots clés : plaies ouvertes, cicatrisation, rat.

ABSTRACT

The aim of this work is to study the wound healing effects of DTI 4110 10% ointment on wound models in WISTAR strain rats. Its effect on different phases of wound healing was observed. The results show that DTI 4110 reduces hemostasis duration at 19.5 ± 5.36 second, versus 124 ± 6.5 second in the control group ($P < 0.05$). It also reduces the inflammatory duration from 7 days in the control group to 4 days ($P < 0.05$). Granulation tissue happen in 3 days to treated group, versus 6 days in the control group. Epithelialization happens within 8 days in the treated group, versus 15 days in the control group ($P < 0.05$). Wound treated with DTI 4110 closes in 15 days, versus 21 days in the control group ($P < 0.05$). 50 % of closure is observed in 7 days of treatment, versus 13 days in the control group ($P < 0.05$). These results show the wound healing activity of DTI 4110, which might be due to tannins, phenolics compounds, alkaloids or triterpenes.

Keys words: opened wound, wound healing, rat