

EVALUATION DE L'ACTIVITE CICATRISANTE D'UN ONGUENT TRADITIONNEL DE LA REGION DE CONSTANTINE SUR LES PLAIES D'EXCISION CHEZ LE RAT

Reçu le 15/Mai 2007 – Accepté le 06/11/2007

Résumé

Le processus cicatriciel est un phénomène biologique qui est automatiquement et immédiatement mis en œuvre par l'organisme dès qu'il y a un dommage physique de quelque tissu que ce soit à l'exception des cellules nerveuses. Il existe de nombreux produits cicatrisants dont l'efficacité est largement reconnue mais il ya parfois des échecs thérapeutiques.

Nous avons essayé d'évaluer les propriétés cicatrisantes d'un onguent traditionnel de la région de Constantine sur des plaies d'excision chez le rat. L'étude a porté sur trois lots de trois rats chacun, le premier est traité (RTT), avec l'onguent testé, le second ne recevra aucun traitement et servira de témoin négatif (RT-) et le troisième lot recevra une application quotidienne de vaseline officinale et représentera le témoin positif (RT+). L'évaluation des plaies est faite par une étude planimétrique, les mensurations sont effectuées tous les trois jours pendant quinze jours. L'onguent traditionnel a montré une action positive sur la cicatrisation avec une contraction plus importante qui s'accélère entre le sixième et le douzième jour, pour atteindre au quinzième jour, 93,7% de la surface initiale pour le lot traité contre 84% et 85 % respectivement pour les lots témoins négatif et positif.

Il apparaît donc que l'onguent traditionnel a une activité cicatrisante évidente qui concorde avec l'efficacité qui lui est reconnue dans la médecine populaire de sa région d'origine.

Mots clés : cicatrisation, onguent traditionnel, plaies.

Abstract

The scar process is a biological phenomenon which is automatically and immediately put to action by the organism as soon as there is a physical damage of some tissue except nervous cells. Many scarring products whose efficacy is well known, but there are sometimes some therapeutics failures. We have tried to evaluate scarring properties of a traditional onguent used in Constantine region, on excision wounds in rats. The study has been carried out on three groups of rats separately. The first one is treated (RTT) with the tested onguent, the second one will have no treatment and will serve as a negative witness (RT-), and the third one will receive a daily officinal vaseline application and will represent the positive witness (RT+). The evaluation of scars is done by a planimetric study. Mensurations are done every three days during a period of fifteen (15) days. The traditional onguent has shown a positive action on scars with a very important concentration, and which become quicker between the 6th and the 12th day, to reach 93.7% of the initial surface on the 15th day for the part treated; against 84% and 85% respectively for positive and negative witness parts.

It seems then, that the traditional onguent has an evident scarring activity that has a close link with its well known efficacy in popular medicine of its original region.

Keywords : Scars, Traditionnal onguent, Wounds

A. BENSEGUENI¹
A. BELKHIRI²
N. BOULEBDA²
G. KECK³

¹ Département des sciences vétérinaires Université de Constantine Algérie

² Institut National des Sciences médicales, université de Constantine. Algérie

³ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, Ecole nationale vétérinaire de Lyon. France

ملخص

إن التئام الجروح و زوال آثارها ظاهرة بيولوجية. و تتم بصورة آلية و سريعة بواسطة العضوية عند تعرض أي نسيج لإصابة أو عطب فيزيائي باستثناء الخلايا العصبية. و توجد الكثير من المركبات التي تعمل على إزالة آثار الجروح، و فعاليتها العلاجية معروفة جدا. غير أنه قد تظهر بعض الحالات التي يفشل فيها هذا العلاج.

و قد حاولنا تقييم بعض خصائص إزالة آثار الجروح و التئامها لمرهم تقليدي من منطقة قسنطينة على جروح ناتجة عن بتر أو استئصال عند الفأر. الدراسة التي تمت كانت على ثلاث عينات من ثلاث فئران لكل واحدة :

الأولى عولجت بواسطة المرهم تحت الدراسة (RTT)

الثانية بقيت بدون علاج و تمثل العينة الشاهد السلبية (RT-)

بينما الثالثة كانت تعالج يوميا، بمرهم "الفازلين" و تمثل العينة الشاهد الموجب (RT+)

تقييم أي التئام الجرح كان باستقصاء مدى تسطحية الطبقات النسيجية و كان ذلك كل ثلاثة أيام خلال 15 يوما.

المرهم التقليدي أظهر تأثيرا إيجابيا على التئام و زوال آثار الجرح. و بتفاعل مهم جدا، و بتسارع واضح بين اليومين السادس و الثاني عشر، ليصل عند اليوم الخامس عشر % 93.7 من المساحة الابتدائية للجرح

بالنسبة للعينة المعالجة مقابل % 84 و % 85 على التوالي، بالنسبة للعينتين الشاهدين سلبي و إيجابيا و يتضح الآن أن المرهم التقليدي قد أظهر فعالية واضحة في التئام و زوال آثار الجرح. و يتوافق ذلك تماما مع الفعالية المعروفة بها في الطب الشعبي بمنطقته الأصلية.

الكلمات المفتاحية : التئام الجرح مرهم تقليدي الجرح

Le processus cicatriciel est un phénomène biologique qui est automatiquement initié par l'organisme dès qu'il y a un dommage physique de quelque tissu que ce soit à l'exception des cellules nerveuses.

Les mécanismes et les phases de l'évolution d'une plaie vers la guérison sont immuables et se déroulent en un temps qu'aucune substance médicamenteuse ne peut raccourcir lorsqu'ils ne sont pas influencés par des facteurs internes ou externes qui perturbent leur évolution et retardent par conséquent la réparation tissulaire [4, 10, 11].

On peut distinguer deux modes principaux de cicatrisation des plaies suivant les conditions de traumatisme et du traitement.

Les plaies sans pertes de substances avec affrontements des lèvres bords à bord cicatrisent rapidement et sans contraction par première intention ou processus adhésif. Les plaies avec perte de substance cicatrisent moins rapidement et par deuxième intention ou processus prolifératif avec contraction de la plaie qui est la conséquence d'un mouvement centripète du revêtement cutané autour de la plaie sans formation de nouvelle peau [3, 7, 16].

Au cours de ce mode de cicatrisation, les phases de réparation tissulaire à savoir la détersion, la formation de tissu de granulation, la régénération de l'épithélium et la contraction de la plaie [5, 12, 21, 23] sont nettes et facilement observables.

Dans les conditions naturelles, la contraction est la principale voie de cicatrisation. C'est un phénomène naturel qui facilite grandement le traitement des plaies cutanées étendues, elle se poursuit jusqu'à ne laisser qu'une cicatrice réduite [2, 14, 26, 27]. Elle constitue donc un critère d'appréciation macroscopique de l'évolution de la plaie d'une part et est la conséquence des phénomènes microscopiques qui la sous-tendent d'autre part [8, 9, 16, 27].

En effet, la contraction de la plaie est due aux myofibroblastes du tissu de granulation qui possèdent des caractères des muscles lisses.

L'étude planimétrique autorise donc une évaluation quantitative directe par le calcul de la surface de la plaie et de son évolution dans le temps et par déduction une appréciation de la qualité du tissu de granulation [6, 7, 9, 12, 22]. Malgré l'existence d'une multitude de produits cicatrisants dont l'efficacité est établie, il n'en demeure pas moins que de nombreux auteurs testent l'activité cicatrisante de produits nouveaux, le plus souvent choisis dans les patrimoines éthno-pharmaceutiques [6, 7, 9, 17, 19, 22, 24].

L'efficacité reconnue d'un onguent traditionnel de la région de Constantine utilisé dans le traitement des plaies chez l'homme a retenu notre attention. Il nous a semblé

intéressant d'évaluer ses propriétés cicatrisantes sur des plaies expérimentales chez le rat.

Matériels et méthodes

Choix des animaux :

9 rats albinos de souche WISTAR, pesant entre 200 et 230 grammes.

L'onguent traditionnel :

C'est une pommade utilisée traditionnellement dans la région de Constantine dans le traitement des plaies chez l'homme. Sa composition est la suivante :

| | |
|----------------|-------|
| Gemme de pin | 200 g |
| Oignon | 100 g |
| Armoise | 50 g |
| Cire d'abeille | 50 g |
| Beurre frais | 500 g |

Vaseline officinale :

Elle a été choisie pour le fait qu'elle soit dépourvue de propriétés thérapeutiques et pour sa texture semblable à celle de l'onguent testé.

Méthodologie :

L'onguent est préparé selon la méthode en usage en respectant sa composition. Les propriétés cicatrisantes sont testées sur des plaies d'excision sur des rats comme réalisées par de nombreux auteurs [1, 18, 20]. Les rats sont anesthésiés par une injection intramusculaire de chlorhydrate de kétamine à raison de 15 mg.kg⁻¹. L'anesthésie est complétée par une infiltration à base d'un anesthésique local [xylocaïne à 2%]. Sur le lieu de l'excision. Un lambeau de peau large d'environ 5 mm et long d'environ 15 mm est excisé.

Les rats sont répartis en 3 lots.

Le premier lot ainsi que le troisième sont respectivement traités avec l'onguent et la vaseline officinale. Les applications de l'onguent et de la vaseline sont faites à raison d'une fois par jour pendant quinze [15] jours. Enfin les plaies du deuxième lot ne recevront aucun traitement et serviront de témoin négatif. Les plaies ne sont pas protégées par un pansement.

Technique :

Une étude planimétrique est mise en œuvre pour évaluer l'activité cicatrisante de l'onguent. Les longueurs et largeurs des plaies d'excision des différents lots sont mesurées tous les trois jours pendant quinze jours au moyen d'une jauge. Les mesures relevées sont mentionnées jusqu'au quinzième jour, ensuite les moyennes des surfaces et les écart-types sont calculés. Le test d'analyse statistique utilisée est le test de Student applicable aux petits échantillons pour comparer le lot traité aux témoins positif et négatif.

Résultats

Le tableau 1, [constitué de 6 sous-unités de A à F] répertorie l'évolution des dimensions des surfaces des plaies, leur moyennes et écart-type durant toute la période d'expérimentation [de J0 à J15].

On constate une réduction des surfaces moyennes des plaies dans les trois lots mais de façon inégale.

L'interprétation du tableau 1 nous donne les résultats ci-après :

A J0, les surfaces moyennes des plaies sont très hétérogènes. Celles du lot traité est nettement supérieure à celles des lots témoins. Elle est respectivement plus élevée de 25,3 mm² et 17,3 mm² par rapport aux témoins, négatif et positif (tableau 1-A).

Tableau 1 : Evaluation des dimensions et de la surface des plaies durant la période expérimentale

| A | | | | | | J 0 | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|----|-------------------|------------|-----|---|---|-------------------|------------|---|---|---|-------------------|------------|--------|
| RTT | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 17 | 15 | 16 | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | 7 | 6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 136 | 105 | 96 | | | | | | 112,3 | | | | | | | ± 20,9 |
| RT- | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 15 | 16 | 15 | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 | 6 | 6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 75 | 96 | 90 | | | | | | 87,0 | | | | | | | ± 10,8 |
| RT+ | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 15 | 15 | 15 | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | 7 | 6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 90 | 105 | 90 | | | | | | 95,0 | | | | | | | ± 8,6 |

Des différences proportionnellement égales à celles des plaies initiales se maintiennent durant les six premiers jours de l'expérimentation entre les plaies traitées et les témoins respectivement 18,2 mm² et 14,2 mm² à J3 et 18,7 mm² et 10,5 mm² à J6 (tableaux 1-B et 1-C).

| B | | | | | | J 3 | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|-------------------|------------|-----|---|---|-------------------|------------|---|---|---|-------------------|------------|--------|
| RTT | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 15,2 | 14 | 15 | | | | | | | | | | | | | |
| | 6,2 | 5,7 | 5,5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 93,3 | 80,5 | 82,5 | | | | | | 85,4 | | | | | | | ± 6,8 |
| RT- | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 14,7 | 14,7 | 14 | | | | | | | | | | | | | |
| | 4,5 | 4,7 | 4,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 66,3 | 68,8 | 66,5 | | | | | | 67,2 | | | | | | | ± 1,4 |
| RT+ | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 14 | 13,5 | 13,2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 4,5 | 6,5 | 4,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 63,0 | 87,7 | 62,9 | | | | | | 71,2 | | | | | | | ± 14,3 |

| C | | | | | | J 6 | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|-------------------|------------|-----|---|---|-------------------|------------|---|---|---|-------------------|------------|--------|
| RTT | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 13,7 | 13 | 13,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | 4,7 | 4,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 82,5 | 61,7 | 65,3 | | | | | | 69,8 | | | | | | | ± 11,0 |
| RT- | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 13,7 | 13,2 | 13 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,7 | 4 | 3,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 51,5 | 53 | 48,7 | | | | | | 51,1 | | | | | | | ± 2,1 |
| RT+ | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 13,2 | 12,5 | 12,5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 4,2 | 5,7 | 4 | | | | | | | | | | | | | |
| | 56,3 | 71,8 | 50 | | | | | | 59,3 | | | | | | | ± 11,2 |

A partir du neuvième jour, s'amorce une réduction importante de la moyenne des surfaces des plaies traitées. Sa valeur est légèrement supérieure à celle des témoins négatifs (3,4 mm² en plus) et sensiblement inférieure à celle des témoins positifs (7,9 mm² en moins) (Tableau 1-D)

| D | | | | | | J 9 | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|-------------------|------------|-----|---|---|-------------------|------------|---|---|---|-------------------|------------|--------|
| RTT | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 12 | 10,7 | 9,2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,5 | 4,2 | 2,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 42,0 | 43,5 | 25,4 | | | | | | 36,9 | | | | | | | ± 10,0 |
| RT- | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 9,7 | 12,2 | 11 | | | | | | | | | | | | | |
| | 2,2 | 3,5 | 3,2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 21,9 | 42,8 | 35,7 | | | | | | 33,5 | | | | | | | ± 10,0 |
| RT+ | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | L | L | L | Surfaces moyennes | Ecart-type | |
| | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| | S | S | S | | | | | | | | | | | | | |
| | 11,2 | 10,5 | 10,7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,7 | 5,2 | 4 | | | | | | | | | | | | | |
| | 36,5 | 55,1 | 43 | | | | | | 44,8 | | | | | | | ± 9,4 |

Au douzième et quinzième jour, la moyenne des surfaces des plaies traitées est d'environ de moitié inférieure à celle des plaies témoins (15,3 mm² contre 28,3 mm² et 22,6 mm² à J12, tableau 1-E; et 7,1 mm² contre 14,0 mm² et 14,3 mm² à J15, tableau 1-F).

Par ailleurs, lorsqu'on compare les moyennes des surfaces finale et initiale de chaque lot, on constate qu'au quinzième jour, les surfaces moyennes des plaies ne représentent que 7,1/112,3 mm² (soit 6,3 %), pour le lot traité; 14,0/87 mm² [soit 16 %] pour les témoins négatifs et 14,3/95 mm² (soit 15 %) pour les témoins positifs des surfaces moyennes initiales, ce qui signifie que les plaies se sont contractées respectivement de 93,7 %, 84% et 85 %, pour les lots traité, témoin négatif et témoin positif.

| E | | | | | |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------|
| J 12 | | | | | |
| RTT | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 7,7 2,7 21,3 | 5,7 2,2 12,9 | 6,7 1,7 11,8 | 15,3 | ± 5,1 |
| RT- | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 8,2 2 16,5 | 12,7 3 36,7 | 9 3,5 31,5 | 28,2 | ± 10,5 |
| RT+ | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 10 3 30,0 | 5,7 3,7 21,5 | 8,2 2 16,5 | 22,6 | ± 6,8 |

| F | | | | | |
|------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------|----------------|
| J 15 | | | | | |
| RTT | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 6,7 1,7 10,9 | 3,7 1,7 6,5 | 4 1 4,0 | 7,1 | ± 3,5 |
| RT- | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 7,2 1,7 12,6 | 10,2 2 20,5 | 4,5 2 9,0 | 14,0 | ± 5,8 |
| RT+ | L 1 | L 1 | L 1 | Surfaces moyennes | Ecart- type |
| | S | S | S | | |
| | 8,5 2 17,0 | 4,7 3 14,2 | 6,7 1,7 11,8 | 14,3 | ± 2,5 |

Cette régression des surfaces moyennes des plaies est plus facilement observable sur la figure 1.

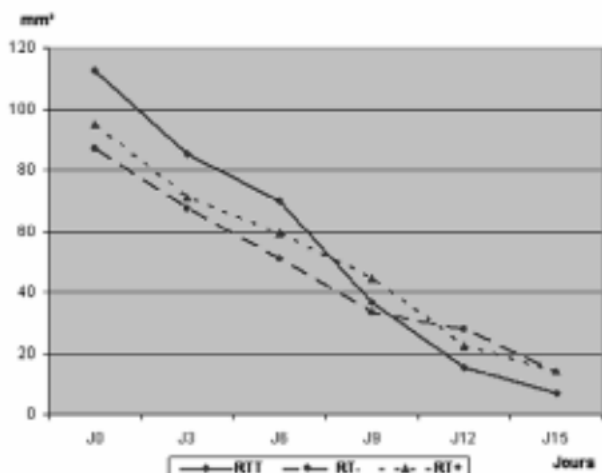


Figure 1 : Courbes représentatives de la diminution des surfaces moyennes des plaies en fonction du temps.

Les plaies traitées, témoins négatifs et témoins positifs se contractent toutes mais à des vitesses légèrement différentes, un peu plus rapides pour les plaies traitées.

Discussion :

À la fin de l'expérimentation, les plaies traitées ont montré une meilleure évolution que les plaies témoins négatifs et témoins positifs [valeur hautement significative, $P < 0,01$, $F = 1,97$, $dff = 2$]. En effet, leur surface moyenne au quinzième jour est d'environ 50% inférieure à celles des moyennes des plaies témoins. Par ailleurs, elles se sont contractées respectivement de 93,7%, 84% et 85%, il y a un avantage de 9,7% en faveur des plaies traitées. Cette différence aurait pu être plus importante si les surfaces des plaies initiales étaient plus homogènes. Les propriétés cicatrisantes s'avèrent être supérieures à celle d'un lyophilisat de levure [*Metschnikovia pulcherima* [22]] et à celles d'extraits placentaires [9] qui ne donnent une cicatrice complètement fermée respectivement qu'au 19^{ème} et 21^{ème} jour. Par contre, les propriétés cicatrisantes du collagène microcristallisé [15] donnent une fermeture complète des plaies au 16^{ème} jour, délai sensiblement égal à celui nécessaire pour l'onguent. Cela nous laisse supposer que son action sur les plaies est plus proche de celle du collagène.

L'analyse et l'interprétation des courbes de la figure 1 nous permet par déduction de supposer que le tissu de granulation des plaies traitées est probablement plus important et de meilleure qualité que celui des plaies témoins négatif et positif. En effet, les courbes représentatives de la diminution des surfaces moyennes des plaies en fonction du temps présentent des pentes semblables et peuvent être divisées en trois segments qui correspondent :

- A la phase de détersion pour la période J0-J6. Elle semble identique pour les trois lots.
- A la phase de formation du tissu de granulation pour la période de J6 à J12. Celle-ci montre une pente plus importante en ce qui concerne le lot traité. Elle traduirait l'activité de l'onguent à ce stade de la cicatrisation ce qui laisse supposer qu'il y aurait une action favorable sur la néovascularisation et la migration fibroblastique comme le baume de Pérou [13], ou une action antithromboxane comme l'extrait d'*Aloé vera* [24, 25].
- A la phase d'épithélialisation pour la période de J12 à J15. Les segments des courbes redeviennent parallèles, la pente de celui des plaies traitées est la plus élevée ce qui serait dû à un glissement épithélial plus facile sur un tissu de granulation de bonne qualité.

CONCLUSION

À la lumière des résultats de cette expérimentation, il ressort que l'onguent traditionnel a une activité cicatrisante évidente complètement en accord avec l'efficacité qui lui est reconnue dans la médecine populaire dans sa région d'origine.

Il a une action marquée sur la phase de formation du tissu de granulation. Des travaux futurs apporteront sans doute plus de précisions quant à ses mécanismes véritables sur le processus cicatriciel par une étude histologique du tissu de granulation pour constater son action sur les néocapillaires, l'importance des fibroblastes et leur migration et ses éventuelles propriétés antithromboxane.

REFERENCES

- [1]- ABRENHAUS, JJ. " Collagen shifts as a dressing for large excised areas ". *Surg. Forum.*, 1965, **16**, 477-478.
- [2]- ABERCOMBIE, M. JAMES , DW. NEWCOMBE, JF. " The role of contraction in the repair of excised wound of skin "; *In wound heal inf. Ed. Pergamon press London .*, 1961, 207-222.
- [3]- ANDERSON, D. " wound management in small animal practice "; *In practice, march* 1996, 115-128.
- [4]- ARCHIBALD, J. " La cicatrisation. Traumatologie canine " *Ed. l'expansion scientifique Paris*, 1976, 5-16.
- [5]- BALLER, MS. AIKEN, S. " The healing of open wounds ", *Seminars in veterinary medicine and surgery*, 1989, **4**, 268-276.
- [6]- BERNOLIN, B. " Le collagène: activité hémostatique et cicatrisante ", *Th. Doct. Vet. Lyon*, 1985.
- [7]- BERTHE, T. " Contribution à l'étude du traitement des plaies à l'aide d'un hydrogel d'amidon " *Th. Doct. Vet. Toulouse*, 1983.
- [8]- BILLINGHAM, R.E. MEDAWAR, P.B. " Contractive and intissuceptive growth in healing of extensive wounds in mammalian skin . " *J. Anat.*, 1959, 89-114.
- [9]- CARLIER, A. " Contribution à l'étude de la cicatrisation des plaies, action d'un extrait placentaire. " *Th. Doct. Vet. Lyon*, 1980.
- [10]- CLARE, R.G. " Wounds healing and influencing factors ". *Manual of canine and feline wound management and reconstruction. Ed. Fowler Canada*, 1999, 15-23.
- [11]- DISS, N. " La cicatrisation et ses complications. Chirurgie plastique et reconstructrice ". *Unité de pathologie de chirurgie ENVLyon* , 11-14.
- [12]- FAYOLLE, P. " Cicatrisation des plaies cutanées " . *Le point vétérinaire*, 1992, **24**, 409-422.
- [13]- JOHN, M.W. " Open wound management ". *Manual of canine and feline wound management and reconstruction. Ed. Fowler Canada*, 1999, 37-39.
- [14]- JOHNSTON, DE. " The process in wound healing in the horse. The role of wound contraction. *Equine Vet. J.*, 1972, **4**, 93-97.
- [15]- LORENZETTI, OJ. " Influence of microcrystalline collagen on wound healing ", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, **140**, 896-906.
- [16]- MILNE, DW. " Wound healing and management ". *Proceedings of the 24th annual convention of the Am. Ass. of equine practionners Missouri*, 1979, 343-349.
- [17]- MOORE, AO. SMITH, LA. CAMPBELL, F. SEERS, K. Mc QUAY, HJ. MOORE, RA. " Systematic review of the use of the honey as a wound dressing ". *Complementary and alternative medicine*, 2001, **1:2** , 1-6.
- [18]- MORTON, JJP. MALONE, MH. " Evaluation of vulnerary activity by an open wound procedure in rats ". *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1972, **196**, 117-126.
- [19]- NAYAK, S. NALABOTHU, P. SANDIFORD, S. HOGADI, V. ADOGNA, A. " Evaluation of wound healing activity of *Allamanda cathaitica* and *Lorus mobilis* extracts on rats ". *Complementary and alternative medicine*, 2006, **6:12** , 1-6.
- [20]- PADRAS, A.M. " The evaluation of collagen film applied to skin defects in mice ". *Surg. Forum.* 1959, **10**, 844-846.
- [21]- PERRON-LEPAGE, M.F. " La cicatrisation des plaies cutanées ". *Prat. Vet. Equine* , 2000, **32**, [126], 7-13.
- [22]- SALMON, H. " La cicatrisation des plaies cutanées : action de la levure *Metschnikowia pulcherima* ". *Th. Doct. Vet. Alfort*, 1970.
- [23]- SILVER, A. " Basic physiology of wound healing in the horse ". *Equine Vet. J.*, 1982, **14**, [1], 7-15.
- [24]- SWAIM, SF. LEE, AH. " Topical wound medication. A review ". *J.A.V.M.A.*, 1987, **190**, [12], 1580-1593.
- [25]- SWAIM, SF. " Wound dressing materials and topical medication. Small animal wound management. " *2nd Ed; Williams and Wilkins Ed.* , Baltimore [USA], 84-85.
- [26]- SWAIM, SF. " Trauma to the skin and subcutaneous tissue of dogs and cats veterinary clinics of North America ". *Small Animal Practice*, 1980, **10**, [3], 599-618.
- [27]- WALTON, G.S. NEAL, P.A. " Observations on wound healing in the horse. The role of wound contraction. " *Equine Vet. J.*, 1972, **4**, [2], 93-97.

