

## ÉVALUATION DE L'EFFET CICATRISANT DE *SIDA RHOMBIFOLIA* (MALVACEAE) SUR LES PLAIES CUTANÉES CHEZ LA SOURIS

YOUSSEUF Loutfi<sup>2</sup>, VAVITIANA Dhalia Xavier<sup>3</sup>, RAMA Michela Stephanie<sup>2</sup>,  
RAZAFINDRAMANANA Jeenath Francelline<sup>2</sup>, ROUKIA Djoudi<sup>1,2,3</sup>

(1) Laboratoire de Recherche en Biotechnologie Environnement et Santé (LRBES),

(2) Ecole Doctorale "Génie du Vivant et de Modélisation (EDGVM)",

(3) Faculté des Sciences, de Technologies et de l'Environnement (FSTE), Université de Mahajanga.

Email : [Yousseouloutfi.94@gmail.com](mailto:Yousseouloutfi.94@gmail.com)

Tel : +261 32 64 295 15/ +261 34 99 679 28

### Résumé

*Sida rhombifolia* est une plante utilisée empiriquement à Madagascar pour soulager certains maux dont la fatigue, les furoncles, les ulcères et les plaies cutanées, L'objectif du travail est d'évaluer l'effet de *Sida rhombifolia* sur la cicatrisation des plaies ouvertes créées expérimentalement chez des souris en l'appliquant sous forme de pommade contenant 10% d'extrait. Pour étudier l'activité de l'extrait de la plante sur la cicatrisation, des plaies de 10 mm ont été créées sur la partie dorsale des souris, les différentes étapes de la cicatrisation ont été observées dans chaque lots et comparées avec les autres lots tous les jours à la même heure depuis la création des plaies jusqu'à sa fermeture. La surface et la vitesse de contraction ont été mesurés par des méthodes planimétriques. La pommade contenant 10% de l'extrait accélère la fermeture des plaies avec une vitesse maximale de  $12,75 \pm 2,28$  mm<sup>2</sup>/jour 4<sup>ème</sup> jour. Le traitement avec la pommade à 10% a permis la fermeture des plaies au bout du 12<sup>ème</sup> jour contre celles traitées avec la vaseline pure qui se ferment au bout du 18<sup>ème</sup> jour. L'extrait a un effet hémostatique, elle diminue de  $17,16 \pm 1,66$  sec le saignement *versus*  $22,5 \pm 1,28$  sec avec celles traitées par la vaseline pure, raccourcit la durée de la phase inflammatoire et accélère la prolifération des granules et des tissus épithéliaux. L'extrait a donc un effet cicatrisant qui pourrait être attribuer aux tanins ou aux alcaloïdes qu'ils renferment en teneur important ou à la synergie des familles chimiques dont la plante renferme. L'extrait foliaire présente une activité cicatrisante importante, son utilisation devrait être encourager afin d'assurer la pérennité de l'espèce.

**Mots clés** : Cicatrisation, inflammation, granulation, plaie et souris.

### Abstract

*Sida rhombifolia* is a plant used empirically in Madagascar to relieve same evils like tiredness, furuncles, ulcers and skin wounds. The objective of this work is to evaluate the cicatrization effect of *Sida rhombifolia* for opening wounds created experimentally in mice. To study the cicatrisation activity, 10 mm of wounds were created on the dorsal part of the mice, the different stages of cicatrization were observed in each batches and compared with the other batches all days at the same time from the creation of the wounds until its closure. The surface and the speed of contraction were measured by planimetric methods. The pomade containing 10% of the extract accelerates the closing wounds with a maximum speed of  $12.75 \pm 2.28$  mm<sup>2</sup> / day on the 4<sup>th</sup> day. The treatment with the pomade allowed the closing wounds at the end of the 12<sup>th</sup> day against those treated with pure petrolatum which closed after the 18<sup>th</sup> day. The extract has a hemostatic effect, it reduces bleeding to  $17.16 \pm 1.66$  sec *versus*  $22.5 \pm 1.28$  sec with those treated with pure petroleum, shortens the inflammation phase and accelerates the proliferation of granules and epithelial tissue. The extract has a cicatrization effect which could be attributed to the tannins, alkaloids or synergy which they contain in high content. The leaf extract has significant healing activity, it's should be use to encourage the sustainability of the species.

**Key words**: Cicatrization, inflammation, granulation, wound and mouse.

## Introduction

Depuis des décennies, l'homme utilise les plantes pour se soigner, elles agissent par l'ensemble de ses principes actifs. Elles sont utilisées pour leurs vertus médicinales. Selon l'OMS, la médecine traditionnelle couvre les besoins en soins de santé primaires de 80% de la population mondiale (Farnsworth & Soejarto, 1985).

Les produits d'origines naturelles occupent une place importante dans la découverte des médicaments, 60% des remèdes sont d'origine végétale. Mais, ces ressources restent encore insuffisamment exploitées. Seul 10% des espèces végétales ont été étudiées pour leurs activités biologiques (Balunas & Kighorn, 2005).

Or, les plaies sont parmi les problèmes de santé publique couramment rencontrées. La plaie est une interruption dans la continuité d'un tissu. Elle constitue l'une des causes de consultation et d'hospitalisation d'urgence. Il est estimé que presque 6 millions d'individus souffrent des plaies chroniques, et le double de cet effectif souffrent de plaies aiguës (Perrier, 2012).

D'un côté, Madagascar est l'un des pays en voie de développement avec une infrastructure sanitaire précaire. De plus, la population a peu d'accès aux médicaments modernes face à leurs coûts élevés. Par conséquent, beaucoup de gens ont eu recours à l'utilisation des plantes médicinales (Gyre, 2014) telles que *Centella asiatica* (APIACEAE) pour désinfecter les brûlures et les plaies (Boiteau, 1986). D'après les enquêtes ethnopharmacologiques effectuées à Mahajanga, les feuilles de *Sida rhombifolia* sont utilisées pour soigner les plaies.

Par ailleurs, l'objectif de ce travail est d'évaluer l'activité cicatrisante des feuilles de *Sida rhombifolia* utilisées empiriquement. Il s'agit de faire des observations de l'effet de l'extrait hydro-alcoolique de cette plante sur des plaies expérimentales pratiquées chez les souris tout en notant les variations et la vitesse de cicatrisation.

## Matériels et méthodes

### Matériel végétal

La partie aérienne de la plante a été récoltée à Ankazomborona, Région Boeny en février 2018. Elle a été séchée à l'ombre et dans une salle aérée, à la température ambiante pendant trois à quatre semaines.

### Matériel Animal

Des souris de souche SWISS âgées de trois mois pesant en moyenne 20 à 30 g ont été utilisées. Elles ont été élevées dans l'animalerie du Laboratoire de Recherche en Biotechnologie, Environnement et Santé (LR-BES) de l'Université de Mahajanga en suivant le rythme circadien naturel et à la température ambiante. Elles ont été nourries avec de la provende granulée LFL et ont eu accès libre à l'eau.

### Préparation de l'extrait

Cinq cent grammes de feuilles séchées ont été broyées, la poudre obtenue a été macérée dans deux litres de mélange éthanol-eau (80:20), à la température ambiante, pendant 24h. Le mélange a été agité pendant 10 minutes. Le macérât est ensuite filtré à l'aide d'un coton hydrophile et le filtrat a été évaporé à l'aide d'un rotavapeur sous pression réduit à 40°C.

### **Criblage phytochimique**

Un criblage phytochimique a été effectué sur l'extrait brut pour mettre en évidence les différentes familles chimiques présentes en suivant la méthode décrite par Fong et al. (1977).

### **Préparation de la pommade**

La vaseline pure a été utilisée en tant que crème de base. Pour préparer 5g de pommade à 10%, 0.5g d'extrait a été incorporé dans 4.5g de la crème de base (Adamski et al., 2015).

### **Création de plaies**

La région dorsale des souris a été rasée puis nettoyée avec du coton imbibé d'eau distillée. Ensuite, elles ont été anesthésiées par inhalation d'éther diéthylique, puis deux plaies circulaires ont été créées sur la région rasée à l'aide d'un dispositif tranchante circulaire de 10mm de diamètre. Les animaux du lot traité avec la vaseline pure (Témoin) seront comparés par rapport au lot traité avec la pommade à 10% d'extrait (Traité) (Karami et al, 2016).

### **Étude de l'activité cicatrisante de l'extrait**

Les différentes étapes de la cicatrisation ont été observées chez le lot traité par la pommade à 10% et comparées avec celle traité par la vaseline pure ou témoin tous les jours à la même heure depuis la création des plaies jusqu'à sa fermeture (Bensegueni et al., 2007). Les mesures de surfaces des plaies ont été prises par planimétrie directe (Sadaf et al., 2006).

### **Étude de l'effet de l'extrait sur la phase hémostatique**

Tout de suite après la création de la plaie, les pommades ont été appliquées et la durée du saignement a été chronométrée dans les différents lots.

### **Étude de l'effet de l'extrait sur la phase inflammatoire**

Les signes de l'inflammation de la berge des plaies (rougeur, gonflement, exsudat) ont été observés ainsi que la quantité et la qualité de l'exsudat au niveau de la surface des plaies.

### **Étude de l'effet de l'extrait sur la phase de granulation**

Le début de la formation de la fibrine et le temps de sa disparition ainsi que la formation de tissu de granulation à l'intérieur des plaies ont été notés. L'abondance et l'aspect de ces granulations ont été observés.

### **Étude de l'effet de l'extrait sur la phase d'épithélialisation**

L'effet de l'extrait pendant cette phase a été étudié en observant les plaies tous les jours et en notant le temps d'apparition de la membrane épithéliale au niveau de la surface des plaies.

### **Étude de l'effet de l'extrait sur la vitesse de cicatrisation**

La vitesse de cicatrisation a été calculée en rapportant la surface des plaies par rapport au temps. Cette surface a été mesurée tous les jours par planimétrie directe et la vitesse de cicatrisation des plaies a été calculée selon la formule :

$$V = \frac{S(n-1) - S_n}{J_n - J(n-1)}$$

Avec, V : vitesse de la cicatrisation de la plaie (mm<sup>2</sup>/j) ;

S(n-1) : surface de la plaie avant n jour ;

S<sub>n</sub> : surface de plaie au jour n

J<sub>n</sub> - J(n-1) : variation du temps entre chaque mesure

### Expression et analyses des résultats

Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart type réduit ( $m \pm \sigma$ ). Les moyennes des surfaces des plaies du lot traité avec la pommade à 10 % de l'extrait ont été comparées avec celles du lot traité avec la vaseline, en utilisant le test *t* de Student, et une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

## Résultats

### Rendement de l'extraction

Après évaporation à sec de l'extrait hydro-alcoolique, 65 g d'extrait ont été obtenus, soit un rendement de 13%.

### Criblage phytochimique

Les groupes chimiques mis en évidence sont des tanins, des alcaloïdes, des

leucoanthocyanes, des flavonoïdes et polysaccharides (Tableau 1).

Tableau 1. Teneurs des différentes familles chimiques présentes dans l'extrait.

FAMILLES CHIMIQUES	TENEURS
TANINS	+++
ALCALOÏDES	++
LEUCOANTHOCYANES	++
FLAVONOÏDES	+
POLYSACCHARIDES	+
ANTHOCYANES	+

(+++): Forte teneur, (++) : Teneur moyenne, (+): Faible teneur

### Évolution de la surface des plaies

Toutes les 24h et à la même heure, la surface des plaies est mesurée par la méthode planimétrique. À partir du 2<sup>ème</sup> jour, la surface des plaies traitées avec la pommade à 10% diminue rapidement par rapport à celle du lot témoin. Au 6<sup>ème</sup> jour, la surface des plaies traitées avec l'extrait est égale à 24.50± 3.20mm<sup>2</sup>, et celle du lot témoin est de 53.00±0.68 mm<sup>2</sup>, les plaies traitées par la pommade à 10% sont complètement fermés au 12<sup>ème</sup> jour alors que celles des témoins au 16<sup>ème</sup> jour (figure 1).

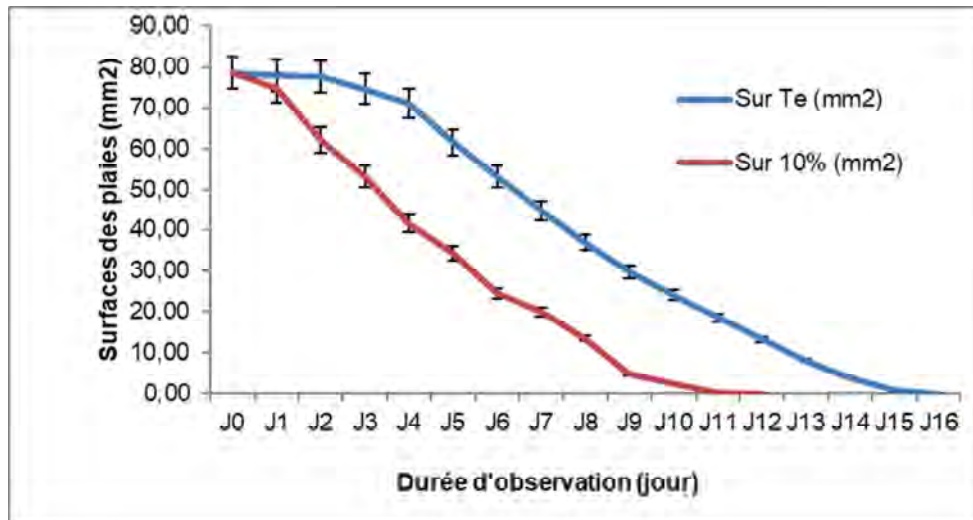


Figure 1. Variation de la surface des plaies (mm<sup>2</sup>) traitées avec la crème de base (■) et celle avec la pommade à 10 % d'extrait (■) en fonction du temps ( $m \pm \sigma$ ; n=4; p< 0,05).

**Effets de l'extrait sur chaque phase de la cicatrisation**

**Effet de l'extrait sur l'hémostase**

L'application de la pommade à 10% sur la surface des plaies juste après sa création diminue le temps de saignement par rapport à celui des plaies traitées avec la crème de base. On enregistre une moyenne de  $22,5 \pm 1,28$  sec pour le lot traité avec la crème de base *versus*  $17,16 \pm 1,66$  sec pour le lot traité avec la pommade à 10%.

**Effet de l'extrait sur la phase inflammatoire**

L'application journalière de la pommade à 10 % de l'extrait diminue la durée de la phase inflammatoire, 24 h après l'incision (J1), toutes les plaies présentent une rougeur, œdème au niveaux de leurs berges, et une exsudation au niveau de leurs surfaces. Au quatrième jour d'application (J4), l'inflammation disparaît chez les plaies traitées avec la pommade à 10% tandis qu'elle persiste encore avec un œdème et une rougeur des berges ainsi qu'une exsudation au niveau des plaies traitées par la vaseline pure jusqu'au 6ème jour (figure2).

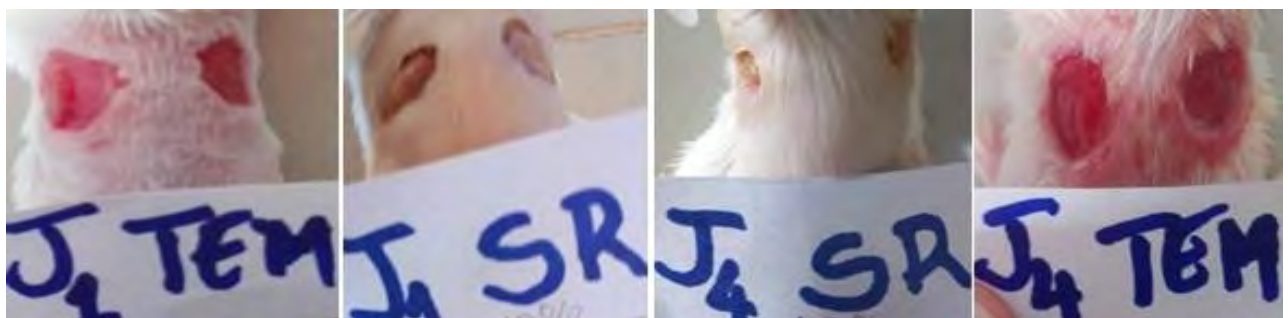


Figure 2 : Aspect des plaies 24 h après leur création (J1) et au quatrième jour (J4) d'observation

**Effet de l'extrait sur la phase de granulation**

Au cinquième jour (J5) d'application des produits, des petits granules apparaissent sur

la surface de plaies traitées avec la pommade à 10%. Par contre, les granulations apparaissent au 8<sup>ème</sup> jour (J8) avec les lots témoins alors qu'au 8<sup>ème</sup> jour, les plaies

traitées avec le pommade à 10% commence à se contracter.



Figure 3 : Aspect de plaie en phase de granulation (à gauche : Début de formation des granules (J8) pour le lot témoin ; au milieu : Début de formation des granules (J5) et à droite : Contraction des berges des plaies traitées avec la pommade à 10%)

**Effet de l'extrait sur la phase**

**d'épithélialisation**

Les plaies traitées avec l'extrait sont totalement recouvertes de tissu épithélial au neuvième jour (J9). L'épithélialisation des

plaies du lot témoin prend 4 jours de retard, elles se ferment au seizième jour (J16) tandis que, la fermeture des plaies se fait au douzième jour chez les traitées avec l'extrait (Figure 4), l'extrait accélère donc l'épithélialisation des plaies.



Figure 4 : Aspect des plaies en phase d'épithélialisation.

**Effet de l'extrait sur la vitesse de**

**cicatrisation**

La vitesse de cicatrisation de la surface de plaies traitées avec l'extrait est supérieure à celle des lots témoins. La différence se met en évidence au deuxième jour (J2), et elle est très importante au quatrième jour (J4) avec une vitesse de cicatrisation de  $12,75 \pm 2,28$  mm<sup>2</sup>/jour chez les plaies traitées versus  $3,5 \pm 0,84$  mm<sup>2</sup>/jour chez les témoins (figure 5). L'application de la crème à 10 % d'extrait augmente donc la vitesse de contraction des plaies.

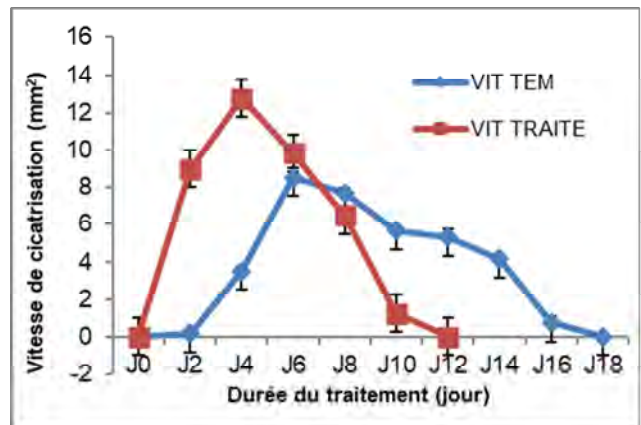


Figure 5. Variation de la vitesse de cicatrisation des plaies traitées avec la pommade à 10 % de l'extrait (■) et celles des traitées avec la crème de base (■)( $m \pm \sigma$ ;  $n=4$ ;  $p < 0,05$ ).

## Discussion

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'activité cicatrisante de *Sida rhombifolia* utilisée empiriquement pour soigner les plaies. Pour se faire, une extraction hydro-alcoolique a été effectuée à partir des feuilles de cette plante. L'extrait obtenu a été préparé sous forme de pommade à 10 %, puis elle a été appliquée sur des plaies ouvertes expérimentales chez la souris.

Le criblage phytochimique de l'extrait a révélé la présence des tannins en forte teneur, des alcaloïdes et des leucoanthocyanes en moyenne teneur, et des flavonoïdes, des polysaccharides, des anthocyanes en faible teneur. Pour cela, l'effet de la plante sur l'accélération des différentes phases de la cicatrisation serait favorisé par l'un de ces familles chimiques ou par leurs synergies.

Le saignement des plaies traitées avec la pommade à 10% s'arrête beaucoup plus vite par rapport aux traités par la crème de base. Or l'hémostase dépend du processus de coagulation ou de vasoconstriction (Ganong, 2005). La vasoconstriction locale vise à diminuer le débit sanguin sur le site endommagé entraînant la réduction de la perte de sang. Elle favorise aussi l'accumulation des plaquettes sanguines qui se collent sur la paroi du vaisseau sanguin pour former un bouchon qui arrête le saignement (Adolf et al., 2006). Nos résultats ont permis d'en déduire que l'extrait possède une activité hémostatique, qui pourrait être due à une vasoconstriction locale qu'il provoque ou à l'accélération du processus de coagulation. Des études effectuées sur l'extrait méthanolique des feuilles de *Aspilia africana* (Compositae) sur des plaies expérimentales ont montré qu'il accélère l'arrêt du saignement d'où l'extrait possède une

activité hémostatique (Okoli et al., 2007). Ces auteurs ont également rapporté que cette activité était due aux tanins qui précipitent les protéines pour arrêter le saignement. En effet, le criblage phytochimique de l'extrait de *Sida rhombifolia* montre qu'il renferme une forte teneur en tanin. Nous pouvons avancer l'hypothèse que l'activité hémostatique de l'extrait pourrait être due aux tanins qu'il renferme.

Vingt-quatre heures après création des plaies, toutes les plaies présentent des signes d'inflammation qui disparaissent rapidement chez le lot traité avec l'extrait par rapport au témoin traité par la vaseline pure. D'après les travaux effectués par Mota et al. (1985) sur l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'*Anacardium occidentale L.*, ils ont attribué cette activité aux tanins qu'il contient. Par ailleurs, Riviere (2009) a étudié l'activité des feuilles de *Toddalia asiatica* et il a conclu que les alcaloïdes contenus dans les feuilles possèdent une activité anti inflammatoire. Comme l'extrait renferme ces familles chimiques, l'hypothèse émise sur l'activité anti-inflammatoire de *Sida rhombifolia* pourrait être due à la présence soit des alcaloïdes ou des tanins.

L'observation journalière de l'état des plaies nous a permis de constater que l'extrait réduit la durée de la phase inflammatoire et accélère l'apparition des granules ainsi que des tissus épithéliaux. Nous avons constaté que l'apparition de la phase de granulation chez les plaies traitées avec l'extrait est plus rapide par rapport au témoin. En effet, le raccourcissement de la phase inflammatoire pourrait être expliqué par l'apparition de granulation plus tôt chez les plaies traitées avec l'extrait de *Sida rhombifolia* par rapport

au témoin, car la phase granulation ne peut avoir lieu que lorsque les plaies sont bien nettoyées (Diane, 2012). L'apparition de cette granulation pourrait être obtenue par la stimulation de la prolifération des fibroblastes produisant du collagène (Martini, 2006). Or les granules renferment des myofibroblastes, capables de se contracter et sont responsables du rapprochement des berges des plaies. L'accélération de la fermeture des plaies traitées avec la pommade à 10% d'extrait pourrait être due non seulement par le nombre élevé de granules au niveau de la surface des plaies traitées, mais aussi par la réduction de nombre des jours de la phase inflammatoire.

En outre, ces granules renferment des néo vaisseaux qui apportent des nutriments et de l'oxygène nécessaires aux divisions des cellules souches pour l'épithélialisation ; ce qui explique l'apparition de cette phase plus tôt chez les plaies traitées rapport aux lots témoins. D'après les travaux de Djemai (2009), l'extrait de la plante *Zizyphus lotus* stimule l'angiogenèse et possède une propriété cicatrisante, et il a attribué cet effet aux tanins que renferme l'extrait. Étant donné que l'extrait renferme des tanins et des alcaloïdes, cela nous permet d'avancer que grâce à la dominance de ces familles chimiques, l'extrait posséderait un effet hémostatique, anti-inflammatoire et favoriserait l'angiogenèse. Ce qui traduirait l'accélération de la fermeture des plaies traitées avec l'extrait.

Nos résultats ont montré que l'extrait de *Sida rhombifolia* possède une activité hémostatique, il réduit la phase inflammatoire, intervient dans la phase de granulation et accélère la fermeture des plaies. D'autres

études approfondies et des analyses au niveau du tissu cicatriciel et surtout la purification de l'extrait seraient nécessaires afin d'expliquer le mécanisme d'action de l'extrait sur la cicatrisation des plaies.

## Conclusion

L'extrait de *Sida rhombifolia* agit en diminuant le saignement, en raccourcissant la phase inflammatoire, en accélérant l'apparition de granulations et le temps de fermeture des plaies. Cette activité cicatrisante pourrait être due soit à la présence des tanins, des alcaloïdes ou par synergie des molécules présentes dans l'extrait. Le faible pouvoir d'achat ainsi que le moindre effet secondaire des plantes médicinales, compte tenu des difficultés des populations des pays en voie de développement d'accéder aux médicaments de la nouvelle génération, de tels travaux de recherche permettent de mieux appréhender l'utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Afin de mieux comprendre le mode de fonctionnement de l'activité cicatrisante de cette plante, il serait intéressant de continuer ce travail de recherche afin d'isoler la (ou les) molécule(s) responsable(s) de cette activité et d'étudier le mécanisme d'action.

## References bibliographiques

- Adamski, H., Benkalfate, L., Dupuy A. (2015). Allergie de contact au produit de protection solaire : pensez au décyl glucoside ; Elsevier, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, **142**(12) :597-598.
- Adolf, F., Sprumont, P., Michael, S. (2006). *Le corps humain: anatomie – physiologie*. Ed. De Boeck Supérieur, Amazone, 5ème Ed., France. 200-202.
- Balunas, M., Kighom, A., (2005). Drug discovery medicinal plant. *Life Science* : 431- 41p.



- Bensegueni, A., Belkhiri, A., Boulebda, N., Keck G. (2007). Évaluation de l'activité cicatrisante d'un onguent traditionnel de la région Constantine sur les plaies d'excision chez le rat. *Science et Technologie*, **26** : 83-87.
- Boiteau, P. (1986). *Précis de matière malgache. Plantes médicinales de Madagascar*. Ed. KARTHALA, Amazon, France, 37-61.
- Diane, S. C. (2012). Soins des plaies, l'hyper granulation, un obstacle à la cicatrisation des plaies. Ed. DIANE St-Cyr. *Perspective infirmière*. Montréal, Canada, 51-53.
- Djemai, Z. S. (2009). Étude de l'activité biologique des extraits du fruit de zizyphus lotus. Thèse de doctorat. Faculté des Sciences de la Vie, école doctorale neurosciences. Université de Louis Pasteur (Strasbourg), 20 - 22.
- Farnsworth, N.R. and Soejarto, D.D., (1985). Potential consequence of plant extinction in the United States on the current and future availability of prescription drug. *Economic Botany*, **39** : 231-240.
- Fong, H.H.S., Tin-Wa, M., Farnsworth, N.R. (1977). *Phytochemical Screening*. College of Pharmacy, University of Illinois, Chicago, (USA): 6-7.
- Ganong, F. W. (2005). *Physiologie Médicale*. Ed. Boeck Supérieur, Amazon, 2ème Ed., France, chp31: 562-564.
- Gyre, A. (2014). Médecine traditionnelle : Un recours de plus 80% des Malgaches. Review La gazette, Agir avec Madagascar.
- Karami, M., Yazdani, D., Jalali, M.R.N., Geravand, S. (2016). In vivo wound healing activity of a herbal ointment in rat. *Res. J. Pharmac.*, (RJP) **3** (3): 9-16.
- Martini, M. (2006). Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. 2ème Edition., Elsevier Masson (France) (20-25) : p34-38.
- Mota, M.L., Thomas, G., Barbosa, F. J.M. (1985). Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. *J. Ethnopharmacol.*, **1**: 289-300.
- Okoli, C. O., Akah, P. A., Okoli, A. S. (2007). Potentials of leaves of *Aspilia africana* (Compositae) in wound care: an experimental evaluation.
- Perrier, P. (2012). Prise en charge des plaies, prévention et prise en charge des cicatrices. Ed. Université de Genève, 1-38.
- Riviere, M. (2009). Les plantes médicinales du Piton Mont-Vert. Ed. A.P.L.A.M.E.D.O.M. (Association pour les Plantes Aromatiques et Médicales de la Réunion). *Espace naturel sensible*. Réunion-2, Sainte-Clotilde, 4.
- Roupe, K. M., Nybo, M., Sjobring, U. (2010). Injury is a major inducer of epidermal innate immune responses during wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, **130**: 1167-1177.
- Sadaf, F., Saleem, R., Ahmed, M., (2006). Healing potential of cream containing extract of *Sphaeranthus indicus* on dermal wounds in Guinea pigs. *Journal Ethnopharmacol.*, **107** : 3-161.