

INFLUENCE DE LA VITAMINE E SUR LE PROCESSUS DE GUÉRISON DES BLESSURES. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES LAPINS (*).

FRANCO MARCHESI

(Institut de Pathologie générale de la R. Université de Roma
dirigé par le Prof. GUIDO VERNONI)

RÉSUMÉ DE L'A.

(Avec 6 figg. d. l. t.)

Parmi le plus importantes fonctions des vitamines, communes à la plupart d'entre elles, il faut considérer leur activité sur le processus de développement des divers tissus. Cette connaissance a induit plusieurs AA. à faire une série d'expériences dans ce champ si intéressant, soit du côté purement biologique soit pour la pratique clinique. On a donc fait des recherches sur l'influence des vitamines et surtout des vitamines A et D sur le processus de cicatrisation des blessures. Les recherches cliniques se sont basées exclusivement sur l'action générale, et surtout sur l'action locale d'une plus grande administration de vitamines aux patients blessés; la recherche expérimentale a étudié le comportement du processus de guérison de solutions de continuité, tant dans des animaux soumis préalablement à une diète avitaminique et traumatisés ensuite, que dans des animaux hypervitaminisés; dans ce dernier cas l'effet était obtenu moyennant l'application directe de la vitamine qu'on étudiait, sur la solution de continuité et moyennant l'administration, *per os*, de cette même vitamine.

De l'ensemble de toutes les recherches on est venu à la conclusion que les avitaminoses produisent un ralentissement du processus de cicatrisation des blessures; l'hyperavitaminose générale l'accélère; l'application locale des vitamines A et D, sous forme d'huile de foie de morue, exerce une influence bienfaisante relativement aux processus d'infection qui peuvent se manifester dans une solution de continuité et en active les phénomènes de réparation. Dans la pratique

(*) *Rivista di Patologia Sperimentale*, XV, 213-228, 1935 (XIV), avec 6 figg. d. l. t. - Pour la bibliographie voir la Note complète.

clinique on a conseillé l'emploi de l'huile de foie de morue sous forme d'onguent.

Dans les recherches que j'ai faites, et dont je parle ici, j'ai voulu étudier aussi si le dernier facteur liposoluble connu, la vitamine E, possède un pouvoir excitatif sur le processus de cicatrisation des tissus.

Ces expériences ont été faites dans le double but: I) d'étudier si l'action de la vitamine E sur le processus de cicatrisation est plus, moins, ou également efficace, comparativement à celle des vitamines A et D; cette connaissance aurait eu un grand intérêt d'ordre pratique dans la thérapie; II) d'étudier, à travers ces recherches, si la vitamine E possède vraiment une électivité marquée sur l'activation de la reproduction cellulaire, comme JUHÀSZ-SCHÄFER l'a soutenu, se basant sur des recherches faites sur des cultures *in vitro*.

Cet A. attribue à la vitamine E une influence excitatrice de la multiplication cellulaire des tissus à développement rapide, tels que les tissus embryonnaires et les cellules sexuelles. Mes recherches actuelles me mettent en condition de pouvoir examiner encore une fois si cette supposition correspond à la vérité; en effet, le tissu de réparation possède toutes les caractéristiques des tissus à développement rapide.

Comme contrôle à la vitamine E j'ai employé tautôt la vitamine A, tantôt la vitamine D, et l'huile d'olive simplement; de cette manière j'ai eu aussi la possibilité d'examiner l'action favorable expliquée par les deux vitamines susdites.

Comme animal à expériences je me suis servi du lapin. Je n'ai pas préféré les rats blancs, employés généralement dans les recherches sur les vitamines liposolubles, à cause de leurs petites dimensions; en effet j'avais besoin de produire plusieurs blessures sur le même animal et pour cela je devais disposer d'une zone assez étendue de tissu cutané.

Pour les blessures qu'on voulait produire on choisit deux zones, à droite et à gauche de la colonne vertébrale. Après avoir dépilé la zone avec un dépilatoire, j'ai produit des solutions de continuité, en suivant la technique employée par V. MARINO dans ses expériences sur les chiens.

Après une légère anesthésie locale j'appliquais, sur la peau, un cercle métallique, chauffé à rouge, de manière à délimiter une zone de peau qui fût toujours de la même superficie. Ensuite j'enlevais, avec les ciseaux, la peau et le tissu sous-cutané inscrit dans la brûlure, obtenant ainsi des blessures de la même extension et de la même profondeur.

Généralement on produisait quatre blessures sur chaque animal, deux de chaque côté; j'évitais soigneusement le risque de produire des hémorragies, attendu que le sous-cutané du lapin est riche en gros troncs veineux qui peuvent facilement occasionner des pertes de sang assez considérables.

L'application des vitamines sur les blessures a été faite en les appliquant directement sur la blessure, ou bien en les faisant dissoudre dans de l'huile d'olive, ou en les employant sous forme d'onguent fait avec de l'huile et de la vaseline.

Les vitamines *A* et *D*, fournies par la Maison Glaxo, ont été employées à la dose de 10.000 unités par cc d'huile; la première, dans l'huile d'olive, à la concentration de 40.000 unités par cc, et la seconde, sous forme cristallisée (calciférol); avec celles-ci je préparai les solutions pour mes expériences. Comme source de vitamine *E* j'ai employé l'huile de germe de blé de la Mead Johnson and Company Research Laboratory, non soumise à dilution.

Au lieu de passer tous les jours, sur les blessures, le pinceau imbibé d'huile contenant le médicament, ce qui nous aurait obligés à tenir à découvert les zones blessées, susceptibles de s'infecter facilement, ou d'employer un bandage protecteur pour éviter cet inconvénient, ce qui n'était pas pratique, j'ai adopté la technique suivante: j'appliquais directement sur la blessure une petite couche de gaze stérilisée, imbibée d'huile contenant la vitamine, ou bien j'étendais directement la pommade sur la blessure; ensuite, dans les deux cas, je couvrais avec un disque de gaze stérilisée, tenu en place moyennant une légère couche de collodion. Ce type de pansement qui résistait facilement aux mouvements des animaux, permettait à la vitamine de rester en contact permanent avec la blessure; on renouvelait la médication tous les trois ou quatre jours.

Toutes les opérations étaient faites selon les règles de la plus scrupuleuse stérilisation. En quelques expériences dans lesquelles je voulus faire l'application quotidienne au pinceau, sans appliquer la gaze protectrice, quoique la cicatrisation s'en avantaçât, j'eus à constater plusieurs infections qui dérangèrent l'appréciation exacte de l'expérience.

Pour relever les dimensions des blessures j'ai aussi suivi la technique de V. MARINO; chaque fois que je commençais l'expérience et, ensuite, avant chaque médication successive, j'appliquais sur la blessure un petit verre porte-objets, flambé d'avance, et, par transparence, à l'encre, j'en relevais les contours; avec ce simple expédient je pus, avec la plus grande précision, suivre le comportement du processus de cicatrisation.

On opéra 17 sujets; les blessures de 12 d'entre eux ont été traitées avec la vitamine dissoute dans l'huile; pour les autres 5 on employa l'onguent.

On traitait d'une manière différente les quatre blessures de chaque animal. Les diverses expériences peuvent être groupées de la manière suivante: les blessures ont été soignées:

A) - 1) huile de germe de blé - 2) vitamine *A* dans l'huile d'olive, 3) huile d'olive pure - 4) gaze stérilisée.

B) - 1) huile de germe de blé - 2) vitamine *A* dans l'huile d'olive - 3) huile pure d'olive - 4) gaze stérilisée.

C) - 1) huile de germe de blé - 2) vitamine *A* dans l'huile d'olive - 3) mélange,

en parties égales, d'huile de germe de blé et de vitamine A dans l'huile d'olive - 4) huile pure d'olive.

D) - 1) huile de germe de blé - 2) vitamine D dans l'huile d'olive - 3) mélange, en parties égales, d'huile de germe de blé et de vitamine D dans l'huile d'olive.

E) - 1) mélange, en parties égales, d'huile de germe de blé et vitamine A dans l'huile d'olive - 2) mélange, en parties égales, d'huile de germe de blé et vitamine D dans l'huile d'olive - 3) mélange, en parties égales, d'huile de germe de blé, de vitamine A dans l'huile d'olive et vitamine D dans l'huile d'olive. (Dans ce groupe on ne fit que trois blessures).

Dans les cas où l'on employa l'onguent, les substances qui servirent à la médication ont été expérimentées dans le même ordre et avec la même composition qu'on vient d'indiquer plus haut; seulement on y ajoutait aussi la vaseline (5 gr. pour 2 cc d'huile).

Par brièveté je ne ferai pas la description des résultats obtenus dans chaque lapin, mais je donnerai un compte-rendu des résultats de chaque groupe d'expériences.

Dans trois lapins, les blessures desquels ont été traitées selon le schéma A (c'est-à-dire avec vitamine E, vitamine A, huile pure d'olive et gaze stérilisée), le processus de réparation de chaque blessure ne présenta pas le même rythme; dans les blessures, traitées avec les vitamines A et E, il fut particulièrement accéléré, mais il n'y eut guère de différence sensible entre les deux blessures. Dans le 1^{er} et dans le 2^d lapin le processus de cicatrisation a été plus actif dans les blessures soignées avec la vitamine E, tandis que, dans celles qui ont été soignées avec huile pure ou avec gaze stérile, la guérison s'opéra plus lentement. L'influence de l'huile pure ne différa guère de celle du pansement à sec, même si dans quelque cas le processus de cicatrisation résulta légèrement avantage. L'action des vitamines ne se manifesta pas après la première médication, mais après un certain nombre de jours. En général, la guérison complète des blessures qui se cicatrisèrent les premières eut lieu entre le 10^{ième} et le 13^{ième} jour (voir fig. 1).

J'ai obtenu des résultats analogues des lapins traités selon le schéma B (c'est-à-dire avec vitamine E, vitamine D, huile d'olive et gaze stérilisée). Dans les deux sujets, sur lesquels j'ai expérimenté, les blessures traitées avec la vitamine A et celles qui ont été traitées avec la vitamine D, se cicatrisèrent plus rapidement que celles qui avaient été soignées avec huile pure ou avec gaze. Pour ces deux lapins le temps nécessaire à la cicatrisation de toutes les blessures a été plus long que

celui du lot précédent. Selon moi ce fait doit être mis en rapport avec la diverse capacité de réaction de chaque sujet; ce fait peut aussi être relevé en d'autres expériences (voir fig. 2).

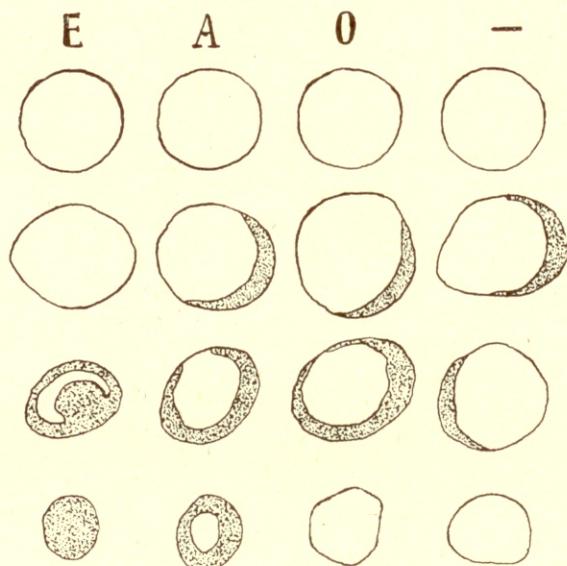


Fig. 1 - *Lapin n. 1* - Blessures soignées avec: huile de germe de blé (E); vitamine A dans l'huile d'olive (A); huile pure d'olive (O); gaze stérilisée (-). Le contour extérieur marque l'étendue de la blessure; les zones pointillées représentent le tissu régénéré, non encore complètement réépithélisé. Elles ont la même signification aussi dans les figures qui suivent.

Dans un lapin traité comme les précédents, mais auquel on n'avait pas pratiqué la protection des blessures avec la gaze, maintenue *in situ* par le collodion, il y eut immédiatement des foyers de suppuration qui dérangerent sensiblement le processus de cicatrisation et la médication quotidienne avec l'huile de germes de blé et avec la vitamine D n'arrêta pas le processus infectif, même si celui-ci ne se manifesta pas aussi violent que dans les blessures non traitées avec les vitamines.

Dans les expériences des groupes C et D on employa 4 lapins, à deux desquels on pratiqua la médication avec vitamine A, vitamine E, mélange en parties égales d'huile de germe de blé et d'huile

contenant la vitamine A, huile pure; les autres deux lapins furent soignés avec vitamine D, vitamine E, mélange en parties égales d'huile de germe de blé et d'huile contenant la vitamine D; huile pure.

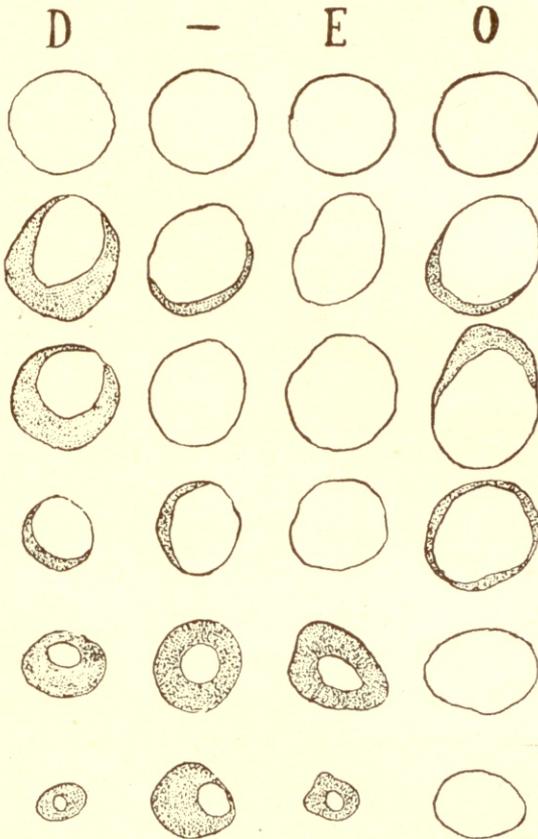


Fig. 2 - *Lapin n. 4* - Blessures soignées avec: vitamine D dans l'huile d'olive (D); gaze stérilisée (—); huile de germe de blé (E); huile pure d'olive (O). On n'a pas maintenu dans toutes les expériences la même disposition dans le pansement des blessures pour être sûrs que le processus de cicatrisation ne fût soumis à des variations inhérentes au siège où il avait lieu.

Dans le processus de guérison des blessures traitées avec les diverses vitamines, tant simples qu'associées, on n'a point eu des différences bien marquées; on a eu une cicatrisation plus rapide dans les blessures traitées avec les vitamines A E ou D E associées, mais ces

différences ont été insignifiantes comparativement aux blessures traitées avec chaque vitamine en particulier (voir les figg. 3 et 4).

Dans un lot de 2 lapins, au lieu de pratiquer 4 blessures, on en a

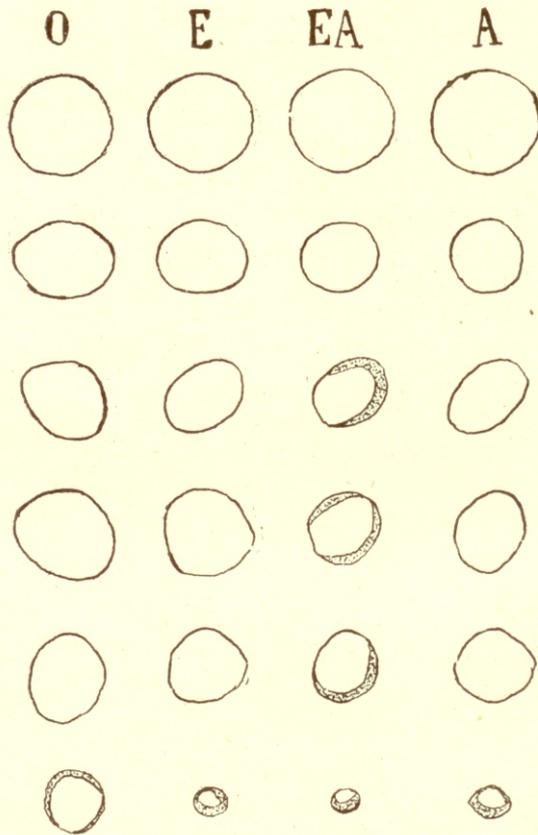


Fig. 3 - *Lapin n. 7* - Blessures soignées avec: huile pure d'olive (O), huile de germe de blé (E); mélange en parties égales d'huile de germe de blé et de vitamine A dans l'huile d'olive (EA); vitamine A dans l'huile d'olive (A). Après la 3^{ème} médication, les blessures, au lieu de réduire leur superficie, s'étendirent; ce qui est dû à la cessation de l'infiltration et de la tuméfaction des bords qui, en un premier temps, les faisaient sembler plus petites.

fait seulement 3, d'un côté, le long de la colonne vertébrale. On les soigna, l'une avec un mélange à parties égales d'huile de germe de blé et de huile d'olive contenant la vitamine A, l'autre avec un mélange

à parties égales d'huile de germe de blé et d'huile contenant la vitamine *D* et la 3^{ème} avec un mélange à parties égales d'huile de germe de blé, d'huile contenant la vitamine *A* et d'huile contenant la vitamine *D*. Dans tous les deux animaux le processus de guérison se déve-

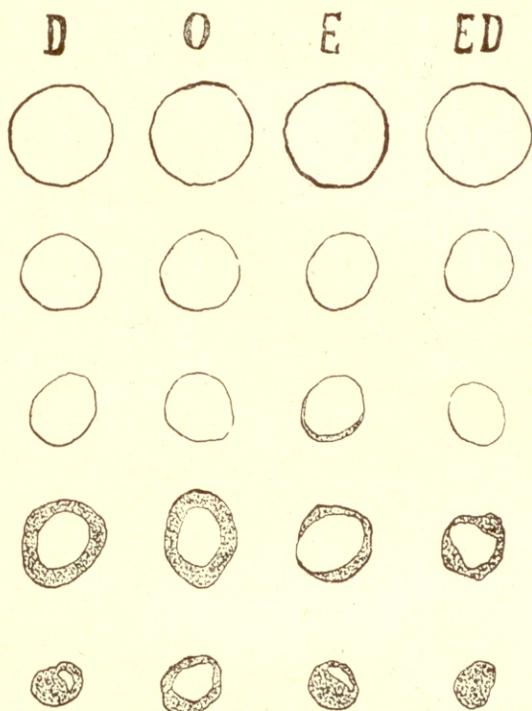


Fig. 4 - *Lapin n. 9* - Blessures soignées avec: vitamine *D* dans l'huile d'olive (*D*); huile pure d'olive (*O*); huile de germe de blé (*E*); mélange, en parties égales, d'huile de germe de blé et vitamine *D* dans l'huile d'olive (*ED*). Dans ce cas aussi, après la 3^{ème} médication, les blessures semblaient légèrement agrandies comparativement aux précédentes. Ce fait doit être expliqué comme le fait analogue de la fig. précédente. Toutefois le processus de régénération est très actif.

loppa d'abord avec le même rythme dans toutes les blessures; dans les derniers stades s'avantagea la blessure traitée avec le mélange des trois vitamines, mais, dans ce cas aussi, très légèrement (v. fig. 5).

Enfin, au lieu d'employer les vitamines dissoutes dans l'huile, j'ai fait un autre groupe de recherches sur des lapins, et j'ai soigné leurs blessures avec l'onguent fait avec de l'huile et de la vaseline dans les

proportions susdites. J'ai essayé les diverses combinaisons expérimentées dans les autres groupes avec traitement à l'huile et les résultats ont été identiques (v. fig. 6).

De l'ensemble de toutes les recherches on peut tirer les déductions suivantes.

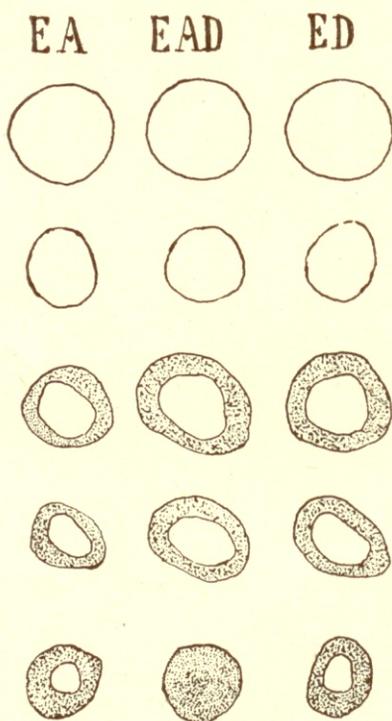


Fig. 5 - *Lapin*^{n. 11} - Blessures soignées avec: mélange, à parties égales, d'huile de germe de blé et vitamine *A* dans l'huile (EA); mélange, à parties égales, de vitamine *A* dans l'huile d'olive, vitamine *D* dans l'huile d'olive et huile de germe de blé (EAD); mélange, en parties égales, de vitamine *D* dans l'huile d'olive et huile de germe de blé (ED).

Le processus de cicatrisation des blessures, produites dans les lapins, a suivi, dans tous les sujets, quel qu'ait été le traitement subi, le rythme normal de régénération propre des parties de tissus; c'est-à-dire, tandis que, en un premier temps, il a commencé avec une certaine lenteur, après la 2^{ième} et après la 3^{ième} médication, le processus de prolifération a été plus rapide; c'est dans cette période que se sont

manifestées le plus évidemment les actions bienfaisantes des diverses vitamines.

J'ai pu constater que le traitement des blessures avec huile ou avec pommade, contenant la vitamine *D*, produit effectivement une amélioration dans le décours de la guérison des blessures. L'huile de germe de blé possède aussi cette propriété et son association avec les vitamines *A* ou *D* améliore, quoique légèrement, l'action expliquée par ces mêmes vitamines; elle est encore plus accentuée, si on y associe contemporanément les trois vitamines.

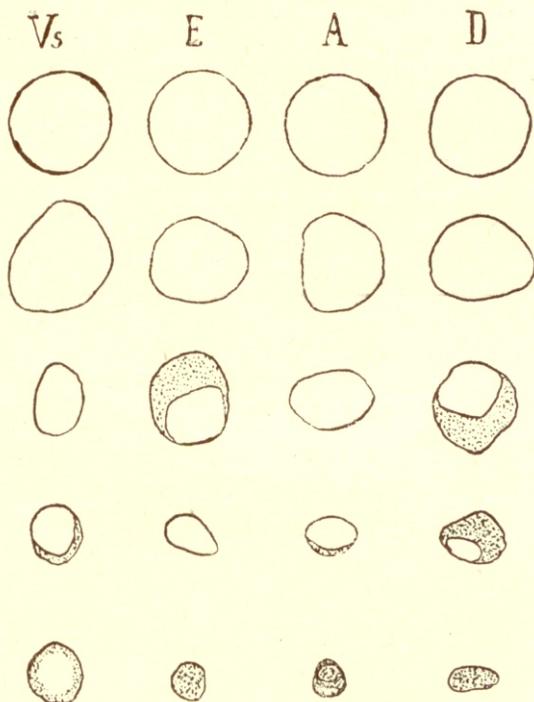


Fig. 6 - *Lapin n. 14* - Blessures soignées avec: vaseline pure (*Vs*); huile de germe de blé et vaseline (*E*); vitamine *A* dans l'huile d'olive et vaseline (*A*); vitamine *D* dans l'huile d'olive et vaseline (*D*).

Les avantages, à peine sensibles, obtenus souvent dans les blessures traitées avec l'huile de germe de blé, c'est-à-dire avec une substance très riche en vitamine *E*, comparativement aux vitamines *A* et *D*, ne

peuvent pas nous permettre d'affirmer que la vitamine *E* possède une action plus active que les autres vitamines.

En effet, on ne peut pas assurer que l'huile de germe de blé, tout en étant la substance la plus riche en vitamine *E*, soit complètement exempte de toute fraction éventuelle de vitamines *A* et *D*; et nous ne sommes pas encore à même de produire un composé qui contienne, sûrement, la vitamine *E* pure. Il s'en suit qu'on ne peut pas conclure que toute l'action expliquée par l'huile de germe de blé puisse être attribuée exclusivement à la vitamine *E*.

On peut seulement affirmer que la vitamine *E* possède, comme la vitamine *A* et la vitamine *D*, une action bienfaisante sur l'activation des processus de reproduction cellulaire. Il n'est pas encore possible de calculer l'intensité de cette action, mais on peut être sûrs qu'elle n'est pas supérieure à celle des vitamines *A* et *D*. Son association à de fortes quantités de vitamine *A* et *D* produit un effet plus intense que l'emploi d'une seule de ces substances.

Relativement aux buts que je m'étais proposé d'atteindre dans mes recherches actuelles, je peux conclure que: s'il n'est pas inutile d'étudier l'action de l'huile de germe de blé dans la pratique thérapeutique, on peut prévoir que les résultats ne seront certainement pas supérieurs à ceux qu'ont obtenus avec l'association des vitamines *A* et *D*.

Si l'on considère le problème par rapport à son intérêt biologique, on a une confirmation qu'on ne peut pas admettre complètement que la vitamine *E* soit, selon la supposition de JUHÁSZ-SCHÄFFER, électivement spécifique pour activer les processus reproductifs des tissus à développement rapide et à caractère embryonnaire.
