

Effets biochimiques des bromélines. Leur utilisation en thérapeutique.

P. DUPAIGNE *

EFFETS BIOCHIMIQUES DES BROMÉLINES.
LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

P. DUPAIGNE (IFAC)

Fruits, sep. 1975, vol. 30, n°9, p. 545-567.

RESUME - Travail destiné à compléter un article précédent publié par cette revue, en avril 1973, montrant pourquoi les bromélines, enzymes protéolytiques des Broméliacées et principalement de l'ananas (fruit, tige et feuilles) présentent un intérêt particulier.

La première partie examine ce que l'on sait sur la constitution chimique de ces enzymes, afin de pouvoir expliquer leur action ; les applications industrielles ou alimentaires sont simplement rappelées, car elles avaient été détaillées antérieurement.

Par contre, la seconde partie examine les résultats de nombreux travaux publiés depuis quelques années dans le monde sur l'utilisation, en général avec association d'autres produits actifs, de spécialités pharmaceutiques contenant des bromélines ; les principaux domaines de l'emploi de ces spécialités sont l'amélioration de la digestion, la médecine et la chirurgie générale, la chirurgie esthétique, l'oto-rhinolaryngologie, la stomatologie, la dermatologie, la phlébologie, l'urologie, la gynécologie, la pneumologie et la gériatrie ; il semble que la cardiologie, la cancérologie et l'ostéologie ne peuvent tirer un profit de l'action des bromélines, sinon indirectement. En somme, il faut savoir que ces enzymes ont principalement pour effet de faciliter la digestion d'une part, de diminuer l'inflammation des tissus d'autre part, pour envisager leur utilisation en thérapeutique.

En 1972-73 nous avons étudié un nombre important de documents afin de montrer qu'une certaine catégorie des métabolites entrant dans la composition des plantes fruitières semblent présenter un intérêt particulier, ou en tout cas peu connu parmi les amateurs de fruits : les enzymes protéolytiques qui existent particulièrement dans le latex, la sève ou simplement en diverses parties de la plante, y compris parfois la pulpe du fruit. D'autres enzymes, très nombreux, existent aussi et président surtout à la construction des molécules principales, comme à leur transformation progressive au cours de l'évolution des fruits, mais si leur rôle est évidemment primordial pour la plante et pour le fruit lui-même, leur extraction n'offre guère qu'un intérêt

théorique pour la connaissance des phénomènes de développement, de maturation et de destruction, observables pendant la vie de chaque fruit.

Des enzymes protéolytiques, ou protéases, ont fait l'objet de recherches peut-être plus nombreuses que les autres, sans doute en raison de leurs propriétés particulières ayant déjà des applications pratiques et des utilisations diverses, après leur extraction, séparation et purification sommaire ; nous avons donné une liste de neuf espèces pour lesquelles on connaît le pouvoir protéolytique relatif du produit extrait : on pourrait ajouter encore le kiwi ou gousse de Chine (*Actinidia chinensis*) que l'on cultive depuis quelques années en France et en Corse et dont la sève coagule le lait sans cependant pouvoir remplacer la présure animale ou certaines protéases de culture microbienne (46).

* - Institut français de Recherches fruitières Outre-Mer (IFAC)
6, rue du Général Clergerie - 75116 PARIS.

Les principales protéases de fruit restent la ficine du figuier, la papaïne du papayer et la broméline de l'ananas. Elles sont connues depuis longtemps et font l'objet d'une extraction commerciale, malheureusement peu importante malgré leurs qualités. Leurs utilisations réelles et surtout potentielles sont très diverses et nous en avons tenté une énumération, certainement incomplète, en avril 1973 (57) ; en raison de leur production commerciale faible (très réduite en ce qui concerne la ficine), leur prix de revient à l'état d'extrait brut ou purifié et, bien entendu, de leurs différences de constitution chimique, subit des fluctuations importantes selon les aléas du marché ; la concurrence de protéases microbiennes est très vive et elle peut diminuer l'intérêt de l'extraction des protéases végétales parfois plus onéreuse : cependant, nous constatons que dans certains domaines ces dernières semblent plus intéressantes car leur action est ménagée et n'aboutit pas toujours à une libération intégrale de tous les acides aminés.

Le but du présent travail n'est pas une révision de notre article de 1973 sur les enzymes de fruits : à vrai dire si ces produits sont mieux connus maintenant, les travaux nouveaux ou les brevets qui concernent leur préparation ne sont pas très abondants, car leurs utilisations commerciales n'ont guère évolué. Cependant, nous voudrions souligner ici l'abondance et la diversité des travaux relativement récents dont nous avons pu avoir connaissance ou que nous avons eu l'occasion de lire, dans un domaine particulier, celui des effets biochimiques des bromélines ; ces dernières, dont la constitution diffère légèrement des protéases végétales telles que la papaïne, la ficine ou l'asclépaïne, montrent dans certains cas des propriétés remarquables, en particulier en thérapeutique. Cela ne retire pas les mérites particuliers de la papaïne dans le domaine médical, bien évidemment, et il faudra sans doute y revenir ; mais la broméline, qui est peut-être plus facile à obtenir en quantités en raison de sa présence à la fois dans le fruit et la plante d'ananas, semble avoir déjà des applications intéressantes par leur diversité.

La documentation adjointe à cet article ne vise pas à l'exhaustivité pour tout ce qui concerne la broméline ; elle ne reprend que certains titres déjà cités dans notre travail de 1973, ceux qui ont un rapport avec une utilisation pour la santé de l'homme et les complète par une quantité de travaux dont le nombre nous a surpris.

Sans doute le lancement presque simultané, de spécialités contenant des bromélines par quelques firmes pharmaceutiques explique-t-il ce grand nombre ; mais on ne peut mettre en doute le sérieux des travaux et, par ailleurs, nous allons voir que les potentialités de la molécule elle-même, expliquées par une connaissance même partielle de sa configuration, peuvent en orienter les utilisations dans des voies très diverses.

DÉFINITION BOTANIQUE

Le terme générique de broméline s'applique à toute

protéase produite par une plante de la famille des Broméliacées, famille unique de la classe des Bromélales, qui comprend environ 4.000 espèces dont l'origine est l'Amérique du sud.

Le nom de cette famille a été donné par LINNÉ, simplement en hommage à BROMEL, médecin suédois du 17^e siècle, qui s'est occupé en particulier de botanique - et pas du tout pour évoquer par une racine latine une odeur désagréable (celle du brome) ou un produit alimentaire (bromatologie). Il est curieux de remarquer, comme le fait un article sur les produits toxiques des fruits (P. DUPAIGNE : Les fruits et leurs produits peuvent-ils présenter un danger pour l'homme ? *Fruits*, jan. 1974, vol. 29, n°1, p. 57-70) que l'ananas a été reconnu comme le fruit courant le plus riche en brome, sans que cette teneur puisse en aucun cas être considérée comme dangereuse.

La plupart des espèces spontanées dans la forêt amazonienne n'offrent d'intérêt que par la vive coloration des fleurs ; c'est pourquoi certaines sont cultivées et propagées en horticulture. D'autres espèces sont cultivées pour la fibre textile, d'autres en faible nombre pour le fruit qui est comestible s'il atteint, par les pratiques culturales, une taille suffisante.

Bien que la recherche systématique des enzymes protéolytiques dans la sève ou les fruits de l'ensemble des Broméliacées reste à faire, pour connaître toutes les bromélines, leur mise en évidence a été donnée pour quelques espèces : en particulier on a proposé d'utiliser les pinguinaïnes tirées de *Bromelia pinguin* L., les bromélaïnes de tige extraites de la sève de divers ananas et, naturellement, les bromélaïnes du fruit le plus courant, *Ananas comosus* (quelle que soit sa variété).

Pour ce qui concerne non pas les études taxonomiques ou purement chimiques, mais les applications pratiques, nous ne trouverons que des travaux concernant les bromélaïnes de tige ou de feuille, ainsi que les bromélaïnes du fruit lui-même, en adoptant systématiquement la dénomination bromélaïne proposée par HEINICKE et réservée à l'espèce ananas, celle de broméline étant plus générique, bien que toujours utilisée en langue allemande ou espagnole pour les protéases d'ananas.

CONSTITUTION CHIMIQUE DES BROMÉLAÏNES

L'étude précise de la constitution chimique et de la formule spatiale des bromélaïnes est commencée depuis quelques années, mais à mesure que les connaissances s'accroissent, en raison du perfectionnement des techniques opératoires, on peut constater des contradictions entre les conclusions des travaux. C'est normal car la connaissance précise de molécules complexes n'est pas facile, d'autant plus que la formule elle-même d'une protéine dépend des conditions d'extraction et de purification. Le plus important pour nous est de mettre en évidence la parenté qui unit les principales protéases végétales, tout en faisant ressortir les différences par lesquelles on pourrait donner une expli-

cation de l'action biochimique de la bromélaïne par rapport à ses homologues.

Les bromélaïnes, enzymes protéolytiques, sont donc elles-mêmes des protéines. Leur purification par chromatographie et électrophorèse a permis de déterminer la séquence des acides aminés, différente d'une protéase à l'autre, qui leur permet d'agir sur des substrats différents ; c'est une des raisons qui font que l'action globale des différents enzymes est plus intéressante, dans la pratique, qu'une action trop spécifique, car les substrats sont en général multiples ; la séparation des protéines extraites globalement a été opérée par ultracentrifugation et absorption sur tamis moléculaire ou électrophorèse et l'on a pu repérer celles qui possèdent une action protéolytique ; en même temps, on a pu évaluer leur poids moléculaire. Celui-ci est difficile à préciser, car les bromélaïnes sont un mélange de plusieurs protéases et les résultats trouvés varient non seulement selon la technique utilisée, mais selon la matière première végétale, la variété et le laboratoire qui a fait les recherches. Par exemple, en 1974, MURACHI (197) proposait un chiffre d'environ 33.000 pour le poids moléculaire de quelque cinq protéases de la sève de l'ananas, que FEINSTEIN (66) a ramené de 16.500 à 20.000 par calcul à partir du poids des acides aminés libérés par l'analyse d'une part et par séparation sur gel d'autre part.

La recherche des acides aminés et leur enchaînement a montré quelques différences d'une protéase à l'autre ; une vingtaine d'acides aminés a pu être mise en évidence, certains d'entre eux se trouvant plusieurs fois répétés dans la chaîne, certains ayant entre eux des liaisons internes ou formant de courtes chaînes latérales. A première vue, l'enchaînement de ces molécules rappelle celui des molécules de papaïne ou de ficine, protéases végétales ayant souvent des propriétés globales voisines (coagulation de la caséine, action protéolytique partielle sur le collagène, etc.). Voici par exemple un schéma représentant l'enchaînement spatial des quelque 200 acides aminés qui constituent avec quelques

groupements prosthétiques non aminés la structure d'une papaïne ; la chaîne comporte quelques ponts sulphydriés et quelques chaînes latérales, comme les autres protéases végétales. (figure 1)

Les bromélaïnes n'ont pas une constitution unique, puisque la sève d'ananas en contient au moins cinq, et le fruit lui-même plusieurs, avec naturellement des différences selon la variété ; mais le schéma ci-contre montre qu'un enzyme dont la masse moléculaire est de l'ordre de 15 à 20.000, n'est pas simple, pas plus que les protéines qu'il se charge de sectionner en résidus plus ou moins importants par hydrolyse des liaisons entre amino-acides.

La digestion ménagée des protéases elles-mêmes a permis de retrouver quelques chaînes polypeptidiques et ainsi de reconstituer, pour chaque cas étudié, l'enchaînement.

Ceux-ci, lorsqu'ils sont isolés, sont relativement faciles à mettre en évidence et à doser, lorsqu'ils ne sont pas détruits ou modifiés par la technique du laboratoire. Les principaux du point de vue pondéral, ont été rapportés par des Japonais et des Américains. Les voici, en ordre décroissant (FEINSTEIN, 66) :

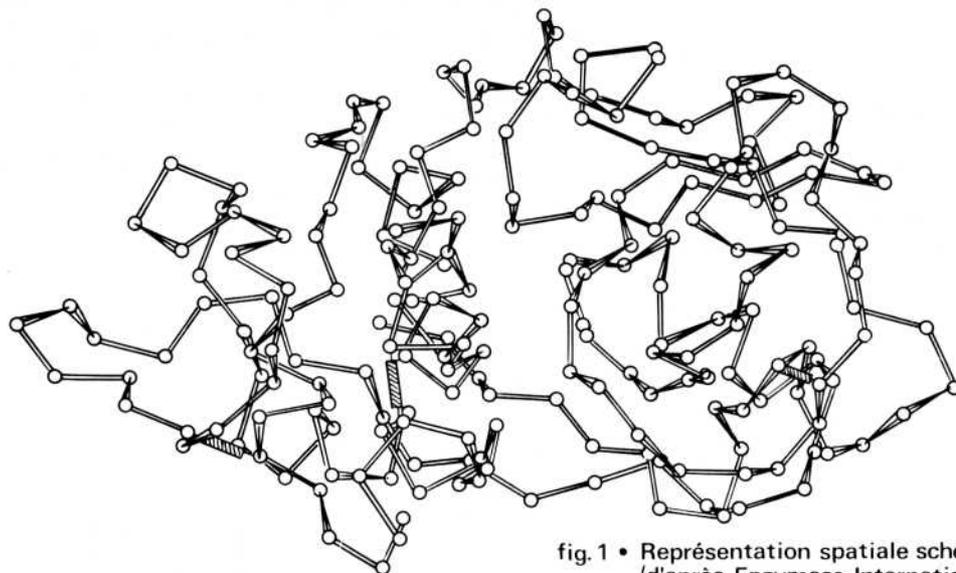
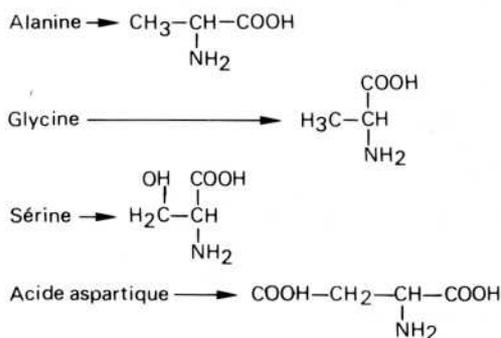


fig. 1 • Représentation spatiale schématique de la papaïne (d'après Enzymase International S.A.).

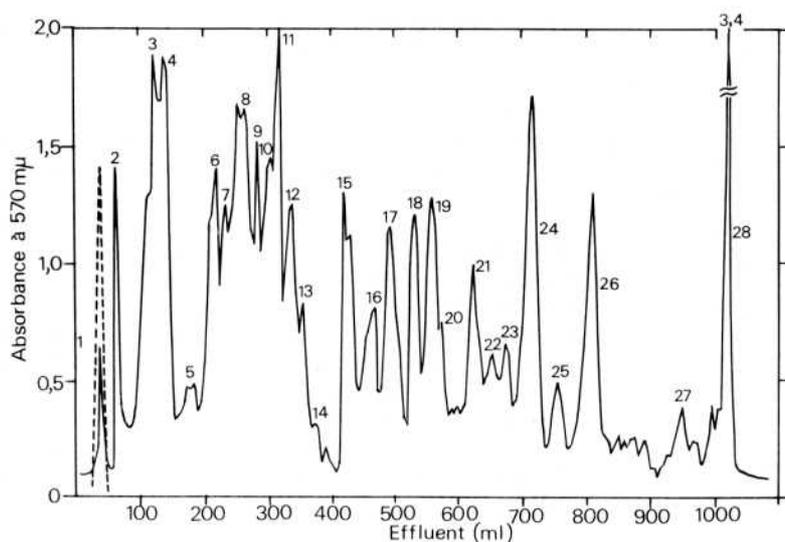
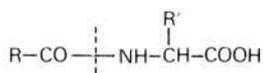


figure 2 • Autodigestion de bromélaïne de tige (réf. 212).

— Acides aminés (ninhydrine).
 ---- Carbohydrate (anthrone).

de la chaîne et possédant un ou plusieurs groupes terminaux α aminés ou α carboxyliques libres. Tout dernièrement, DOI (50) a mis en évidence des carboxypeptidases, comme on en trouve dans le suc pancréatique, dans les bromélaïnes desséchées du commerce ; de poids moléculaire 34.000, elles contiendraient près de 2 mg/g de zinc et leur action peut se schématiser ainsi :



Quant à la cinétique des hydrolyses provoquées par les bromélaïnes, elle a été étudiée par INAGAMI (113), utilisant les substrats différents.

Comme d'autres protéases sulphydrilées, les bromélines peuvent voir leur activité accrue par addition de cystéine, H_2S , cyanure de sodium et au contraire inhibée par les ions mercuriques et l'argent (161, 210) ; cependant, contrairement aux papaïnes, leur activation n'est pas nécessaire dans tous les cas (158), ce qui permet à HEINICKE (94) de dire que les bromélines ne sont pas des protéases sulphydrilées.

OPHER (211) a prouvé que l'acide ascorbique, antioxydant qui inhibe les groupements sulphydrilés dans les protéases végétales, ne le fait pas pour les bromélaïnes, à moins que ce soit en présence de cuivre ; on s'explique ainsi la coexistence des activités protéolytique et vitamini-que C des jus d'ananas ; la même année MURACHI a publié un travail montrant que les bromélaïnes pouvaient être inhibées par des dérivés de phényl-alanine ou de lysine.

L'action des bromélines a été comparée à d'autres sur des substrats bien déterminés afin d'évaluer cette activité protéolytique selon le but recherché (23, 132) en identifiant les peptides libérés ; il faut aussi pouvoir chiffrer cette activité pour la comparer à d'autres protéases ou la doser dans les préparations commerciales. On peut le faire à l'aide de substrats synthétiques, d'hémoglobine ou de caséine,

mais avant de chiffrer l'activité protéolytique, il faut préciser le substrat utilisé (23). MARCILLAT (156) a récemment montré que les bromélaïnes du fruit étaient très différentes dans la pulpe et dans le cylindre central, dans lequel il a mis en évidence six protéases différentes, alors qu'en 1963, EL GHARBAWI (74) en séparait cinq parmi les protéines des tiges et feuilles, en 1964 TORO GOYO (82) n'en trouvait qu'une dans la pinguinaïne, et en 1969 OTA (215) en trouvait trois dans la bromélaïne de tige. En somme, l'habileté de l'analyste, l'équipement du laboratoire et le procédé de purification, sont des facteurs à prendre en considération, autant que l'espèce, le cultivar et l'origine géographique de la plante.

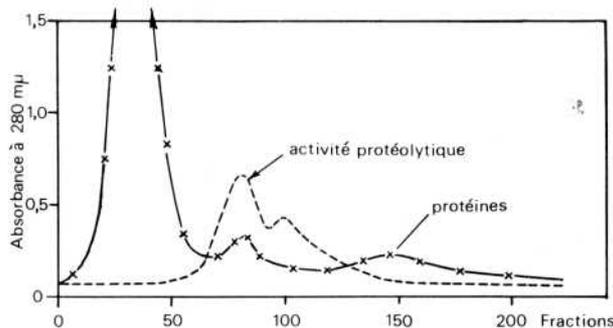


fig. 3 • Chromatographie sur DEAE cellulose de la broméline du fruit. (réf.156)

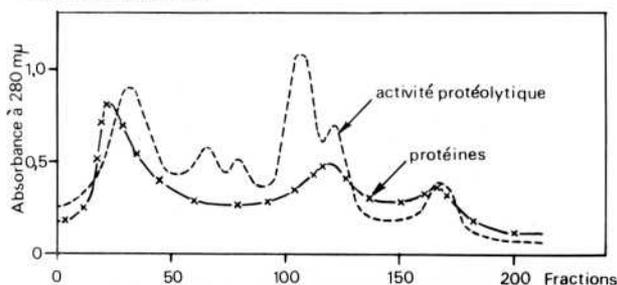


fig. 4 • Chromatographie sur DEAE cellulose de la broméline du cylindre central. (réf. 156)

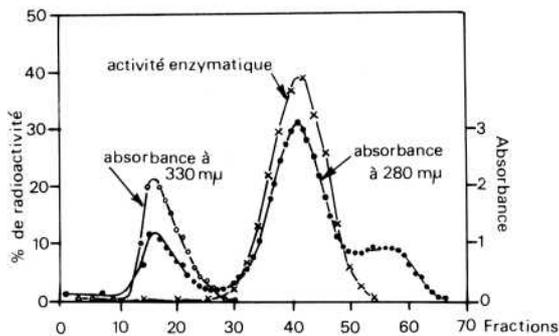


fig. 5 • Activité enzymatique. (réf. 82)

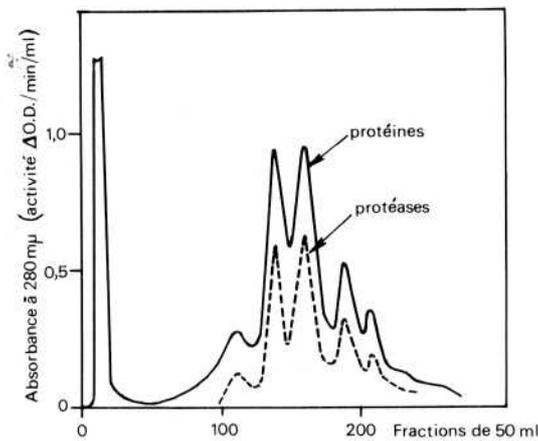


fig. 6 • Chromatographie de la broméline brute de tige. (réf. 74)

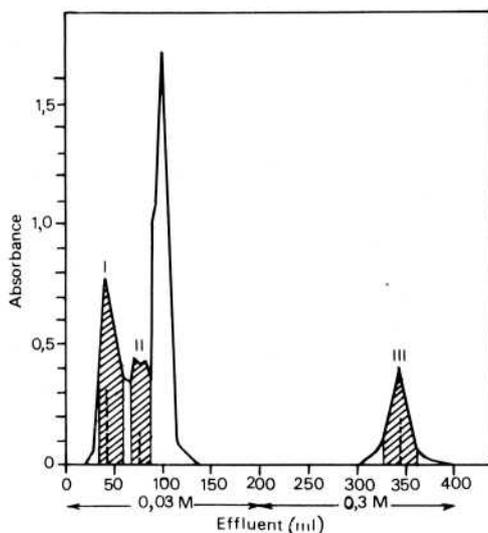


fig. 7 • Protéases des bromélines de tige. Trois parmi quatre pics séparés par électrophorèse. (réf. 215)

ORIGINALITÉ DE L'ANANAS EN CE QUI CONCERNE LES PROTÉASES

Les enzymes des fruits et arbres fruitiers participent au développement, à la maturation et à la sénescence des parties de la plante, puisque leur rôle dans le déclenchement et l'activation des réactions biochimiques commence à être bien connu ; en 1973 nous en avons donné une liste, mettant en relief l'intérêt des protéases. Mais le cas de l'ananas est spécial : la moitié des protéines de la pulpe, soit presque 1 g/kg, est constitué par ces protéases ; leur activité n'apparaît que trois mois avant la pleine maturité, mais très brusquement, puis décroît tout aussi vite. Le cas de l'ananas est unique, car les autres protéases des fruits disparaissent avant la maturité, et d'ailleurs, les plus connues, la ficine et la papaïne, se trouvent uniquement dans le latex, sève élaborée, les protéases provenant des cellules laticifères (55).

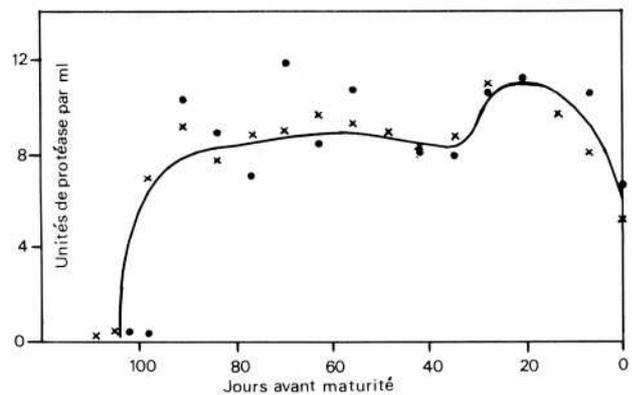


fig. 8 • Activité en fonction de la maturité. (réf. 97)

Les protéases jouent certainement un rôle important dans le processus de maturation et en particulier le développement des arômes sulfhydrylés qui apparaissent à la fin de la maturation sans doute à partir de la méthionine, acide aminé important de la partie non enzymatique des protéines. Mais les protéases du fruit lui-même ne sont plus guère extraites commercialement : bien que la récupération des déchets du fruit frais (écarts de triage, peau, résidus de parage) soit à l'ordre du jour dans les conserveries, ce sont plutôt les protéases de tige, extraites de la sève des tiges et extrémités de feuilles, que l'on purifie plus ou moins complètement pour en tirer des produits utilisables, car il est évident que l'on dispose avec la plante, après la récolte des fruits, d'un matériel abondant duquel on peut obtenir très simplement un liquide qu'il suffit d'épurer sommairement avant d'en précipiter les matières protéiques. Ces matières sont simplement séchées, à moins qu'une purification plus ou moins grossière permette d'en retirer le complexe enzymatique ; ce n'est qu'à l'étape suivante, pour les études de laboratoire, que l'on tentera d'isoler chaque protéase, par exemple par tamis moléculaire. Pour les applications pratiques, on se contente d'utiliser le complexe protéasique, dont le spectre d'action est justement plus

recherché car il est plus large que ne le serait celui d'une protéase unique. C'est ce qui nous a été rapporté par exemple pour le traitement des déchets de poisson (1973), et c'est ce qui semble évident pour beaucoup d'applications thérapeutiques comme nous allons le voir ; l'action solubilisante sur les boues des effluents des usines de conserves végétales s'explique en partie par la présence, dans les bromélaïnes brutes du commerce, d'une cellulase, ce qui a été démontré par SUZUKI en 1972 (263) ; d'ailleurs HEINICKE (97) lui-même n'a pas caché qu'elles contiennent aussi des phosphatases et de l'amylase (1957).

UTILISATION DU FRUIT LUI-MÊME POUR SON POUVOIR PROTEOLYTIQUE

La consommation de l'ananas a dès l'origine été associée aux deux facteurs qui semblaient les plus intéressants : son arôme délicieux, ses effets sur la digestion, tout en sachant que « l'action corrosive » du fruit sur la peau est intéressante pour nettoyer les plaies à condition de les laver après solubilisation des débris et des sanies.

La plus ancienne relation que nous avons trouvée sur les bienfaits de l'ananas date de 1658 (231) ; la figure ci-après en reproduit le titre ainsi que le texte en rapport avec l'action bénéfique, tout au moins à cause de la sensation de bien-être qui suit une digestion facilitée.

L'allusion à l'action corrosive de l'extrait des racines est peut-être la première constatation de la présence des protéases de la sève, qui se trouve aussi bien dans les racines que dans les tiges et les feuilles.

Ensuite, il faut attendre la fin du siècle dernier pour voir MARCANO (155) démontrer que le jus d'ananas possède un effet protéolytique (3, 23, 158) et CHITTENDEN précipiter les bromélaïnes par le sulfate d'ammonium, le sulfate de magnésium ou le chlorure de sodium (malheureusement nous n'avons pu retrouver le travail de MARCANO, la référence étant incomplète).

Dès que l'ananas a été cultivé, puis exporté dans les pays occidentaux, c'est-à-dire au début de ce siècle, on a mis en relief son utilité, grâce à la présence des protéases, pour faciliter les digestions pénibles (296, 297).

Cependant, en 1968, des diététiciens anglais (34) se demandaient s'il était sage de fournir à des malades des repas contenant des ananas, frais ou en conserve. Ils ont constaté que, exception faite de quelques cas faciles à prévoir (ulcères d'estomac par exemple), une ration journalière contenant 300 g de fruit frais et 150 g de jus ou tranches, était parfaitement supportée et n'entraînait aucun désordre digestif.

On sait d'ailleurs que les procédés de conservation entraînent la destruction rapide de la plupart des composés enzymatiques présents dans le fruit frais, et ceci dans le but délibéré d'éviter les altérations pendant le stockage. Une altération de l'arôme des ananas en conserve était courante,

voici une trentaine d'années, lorsque les procédés de pasteurisation du jus ou appertisation des tranches au sirop ne pouvaient que garantir la stabilisation par destruction des micro-organismes à prolifération rapide (levures, moisissures), sans donner une certitude quant à l'inactivation totale des enzymes ni de bactéries pouvant à la rigueur se développer lentement (thermophiles) : c'était en particulier l'apparition d'une odeur de fromage, que l'on attribuait à une fermentation bactérienne et qui a sans doute son origine dans une dégradation partielle des matières azotées.

UTILISATION DES BROMÉLAÏNES SÉPARÉES DU FRUIT OÙ DE LA SÈVE ET PLUS OU MOINS PURIFIÉES

Nous ne reviendrons pas ici sur les brevets protégeant les divers procédés d'extraction et de purification, ni sur la description sommaire des ateliers où ces opérations sont mises en oeuvre, ni sur l'intérêt financier de cette production qui varie considérablement d'une année à l'autre, en raison de la conjoncture économique et de la concurrence de produits de fermentation. La bibliographie adjointe les cite simplement (1, 2, 3, 10, 11, 15, 38, 55, 94, 111, 168, 169, 277).

Nous ne reprendrons que les travaux montrant que les bromélaïnes peuvent être employées avec succès pour l'attendrissement des viandes et la récupération de déchets de viande ou de poisson, en raison de leur activité protéolytique ménagée ou progressive (11, 25, 105, 171, 218, 231, 280) qui pourra expliquer en partie ce que l'on constate avec l'emploi de spécialités pharmaceutiques qui en contiennent.

Pour la viande, on peut utiliser les bromélaïnes (ainsi que les papaïnes) suivant deux techniques différentes :

a) par saupoudrage d'un mélange enzymatique desséché accompagné par exemple de sel et d'épices, à la surface des tranches de viande crue préparée pour la cuisson ; le sel fait exsuder la viande qui s'imprègne peu à peu de protéase ainsi solubilisée, et en quelque temps, l'enzyme produit son effet attendrisseur en dégradant partiellement les fibres de collagène. Bien entendu, dès la cuisson, toute action protéolytique est arrêtée et la viande ne risque pas de perdre toute consistance ni de se liquéfier partiellement.

Ce procédé n'est pas interdit en France, puisque la responsabilité en est laissée à l'utilisateur qui peut acheter le mélange enzymatique et l'employer comme il veut ; par contre, il est interdit aux détaillants de présenter comme qualité supérieure une viande préalablement attendrie par un procédé quelconque, mécanique ou enzymatique.

b) on obtient des résultats beaucoup plus nets, avec une économie de consommation d'enzyme, en injectant directement une solution de protéase dans un vaisseau irrigant le quartier de viande à attendrir : la solution se répartit d'elle-même en profondeur et peut agir dans des conditions choisies de température et de durée. Mais, pour que les vaisseaux sanguins ne soient pas obstrués, il faut agir dès l'abattage et le découpage des quartiers.

HISTOIRE
NATURELLE ET MORALE
DES
ILES ANTILLES
DE L'AMERIQUE

*Enrichie de plusieurs belles figures des Raretés les plus
considerables qui y sont d'écrites.*

Avec vn Vocabulaire Caraïbe.

*Par le Sr de Rochefort- ministre a Rotterdam,
et auparavant Religieux Carme.*



A ROTTERDAM,
Chez ARNOULD LEERS,

M. D. C. L. V. I. I. I.

(Réf. 231)

(Chapitre 10
article VI, page 105)

On a mangé assés long tems de ce fruit, sans remarquer les rares usages qu'il a dans la Medecine; Mais à présent l'expérience à fait connoistre que son suc a une vertu admirable pour recréer les esprits, & relever le cœur abbatu, on l'employe aussi heureusement pour fortifier l'estomac, chasser les dégouts, & rétablir l'appetit. Il soulage aussi merveilleusement ceus qui sont affligez de la gravelle, ou de suppression d'Urine, & même il détruit la force du poison. Au defaut de ce fruit, sa racine produit les mêmes effets. L'eau que l'on en tire par l'Alambic, fait une operation plus prompte & plus puissante; mais à cause qu'elle est trop corrosive, & qu'elle offense la bouche, le palais & les vaisseaus uretaires, il en faut user en bien petite quantité, & par l'avis d'un sàvant Medecin, qui s'aura donner un correctif à cette acrimonie.

Un procédé plus élégant, sinon plus agréable pour l'animal, consiste à injecter directement la solution dans le flux sanguin de grosses artères juste avant l'abattage : le sang qui la transporte se charge d'irriguer les muscles choisis dans les meilleures conditions. Comme on va le voir, les bromélaïnes, soit injectées directement, soit absorbées par l'intestin et passant dans le sang, n'en modifient guère les caractéristiques et ne risquent pas de favoriser l'apparition de caillots, au contraire.

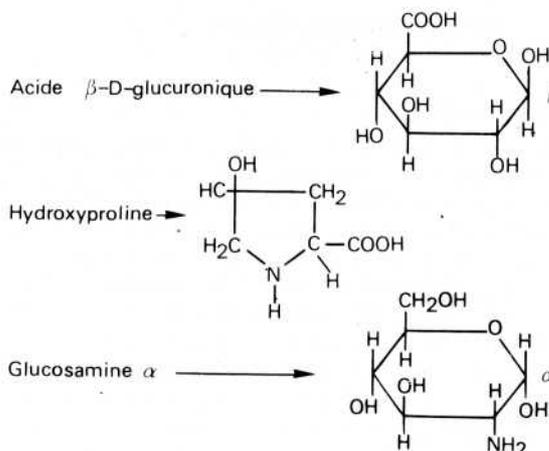
L'analyse du mécanisme de l'attendrissement de la viande a été publiée en 1968 par l'équipe de WANG (275), de l'Institut de la Viande de Chicago, qui a comparé les actions de préparations enzymatiques d'origines diverses : protéases et amylases bactériennes et fongiques, protéases de l'ananas, de la papaye et du figuier, enzymes pancréatiques, sur des muscles dorsaux de boeuf. Le sarcolemme et l'enveloppe fibreuse du muscle sont attaqués tout d'abord, plus vite par la ficine que par la bromélaïne ; l'extensibilité du tissu musculaire est réduite, ce qui améliore la facilité de mastication ; les fibres d'élastine sont peu attaquées, mais surtout le collagène dont les fibres présentent après quelques minutes d'action des protéases végétales (uniquement) l'aspect d'une cuisson de trente minutes dans l'eau bouillante. WANG montre que l'activité protéolytique dépend du substrat et qu'il est illogique de l'évaluer par une action sur certaines protéines bien déterminées, comme l'hémoglobine ou la caséine, lorsqu'il s'agit d'une viande dont la structure est complexe.

Malgré tous ces avantages, l'attendrissement enzymatique des viandes post-mortem ou sur pied n'est pas autorisé en France, sans doute en raison de la taxation différente des quartiers et de la difficulté de mettre en évidence un traitement ante-mortem.

Avant de passer à l'action des bromélaïnes sur l'organisme humain, rapportons quelques autres expériences tentées sur l'animal, qui pourront aider à en saisir le mécanisme.

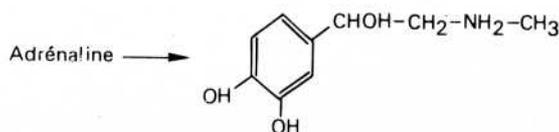
C'est en particulier le travail de PONTON en 1969 (224) dont la thèse de médecine vétérinaire porte sur la guérison par les bromélaïnes des oedèmes chez le chien ; nous verrons souvent traiter ce sujet pour l'homme : il est établi que la protéase améliore la perméabilité du tissu conjonctif et facilite le drainage des régions lésées ainsi que leur régénération par une circulation améliorée. Dans un ordre d'idées différent, BOTAN en 1960 (31) a traité des peaux fraîches de bovins par les bromélaïnes ainsi que des phosphatases et amylases, en vue de faciliter leur nettoyage ; par ce moyen ont été libérés de l'acide hexuronique et de l'hexosamine provenant des mucopolysaccharides et des mucoprotéines des follicules pileux, ainsi que de l'hydroxyproline provenant du collagène partiellement hydrolysé, et les peaux étaient facilement épilées complètement et proprement.

Quant aux autres essais sur animal, ils ont été réalisés simplement pour élucider ou vérifier nos connaissances dans le domaine médical. On peut citer par exemple deux groupes d'essais, peut-être cruels, mais dont on a pu tirer



des enseignements, sur le débridement et la cicatrisation des brûlures de la peau par les bromélaïnes ; après KLEIN en 1964 (129), l'équipe de LEVENSON en 1973 (143) a utilisé des porcs, des chiens et des lapins portant, après rasage, des brûlures artificielles ; celle de LEVINE (144, 145), l'année suivante, commençait par brûler localement des porcs, par application de cylindres de cuivre sortant de l'eau à 80°C, puis soignait après quelques jours les plaies avec un onguent à la bromélaïne. Les plaies se nettoyaient parfaitement à l'eau chaude et la cicatrisation pouvait prendre place en quelques jours.

De même, le rôle anti-oedémateux des protéases végétales, et en particulier celles de l'ananas, était déjà vérifié pour l'homme mais quelques chercheurs ont voulu l'expérimenter sur l'animal (rat, lapin, cobaye), dont l'organisme avait été artificiellement perturbé par un facteur externe précisé : l'oedème du poumon provoqué par une injection d'adrénaline a été soigné par absorption orale de bromélaïnes chez le lapin, par ENOMOTO en 1968 (61), puis MINESHITA en 1970 (182) ; chez le rat par SHIGEI en 1967 (250) ; et par pulvérisation d'aérosols chez le lapin par BENNETT en 1970 ; auparavant, MARTIN en 1953 ayant réussi à supprimer l'oedème provoqué par le blanc d'oeuf avec une injection de trypsine et d'hespéridine, a travaillé avec SMYTH en 1967 (256) sur la suppression de l'inflammation locale, chez le rat, provoquée par des corps étrangers : coton ou carraghénate, qui induisaient des granulomes. Enfin, l'oedème pulmonaire provoqué par une injection d'épinéphrine (ou adrénaline) chez le rat, était supprimé, selon SAKUMA en 1964 (237) car la bromélaïne active à la fois les échanges circulatoires et respiratoires en supprimant les obstructions et en améliorant le drainage, ce qui est nécessaire étant donné l'augmentation de pression sanguine due à l'accélération du rythme et à l'accroissement de l'onde systolique.



UTILISATION DES BROMÉLAÏNES EN PHARMACOLOGIE

Produits commerciaux.

Il est toujours aléatoire de fournir une liste de spécialités pharmaceutiques avec leur nom utilisé en divers pays et l'usine ou le laboratoire qui les produisent, car en ce domaine, l'évolution est très rapide. En général, les travaux scientifiques désignent le fournisseur de bromélaïne ou le nom de la spécialité utilisée, mais ces dénominations varient et un article datant de quelques années ne permet pas toujours de savoir exactement de quoi il s'agit, surtout lorsque la spécialité associe plusieurs composés actifs à l'enzyme. Voici cependant quelques noms très souvent cités dans la littérature que nous avons pu étudier :

Aux États-Unis, en Amérique latine et en Grande Bretagne, il s'agit souvent de l'**ananase**, fabriquée par W.H. RÖRER de Philadelphie, à partir du fruit extrait aux Hawaï. Mais le produit porte d'autres noms dans d'autres pays ; par exemple : **extranase** en France de RÖRER-TORAUDE ; **roerisan** en Allemagne de RÖRIG-PFIZER à Karlsruhe ; **tornacin** de MERK en Espagne ; **deazin** au Brésil ; **B.D.Zin** de BIO-INDUSTRIA en Italie ; **traumanase** de RÖRER en Allemagne ; **tetranase** de RÖRER en France (avec des tétracyclines) ; **kimotal** au Japon.

Mexase de CIBA en France, ou **meksasa** en Pologne, est une spécialité combinant plusieurs corps actifs, de même que **nutrizyme** de MERK-CLEVENOT (ou **nutrizym** en Allemagne et Angleterre), **esberizym**, **biotabol**, contenant aussi des vitamines, **gerontabol** de TORAUDE, **bromacycline**, **enzycone** qui associe bromélaïne et lysopaine (ZIZINE), etc.

Notons cependant que dans certaines expérimentations cliniques et travaux de base sur le mécanisme de l'action des bromélines, son absorption par l'organisme humain, sa dégradation, les auteurs citent simplement le fournisseur de la matière première considérée comme produit chimique pur pour analyse.

Innocuité des bromélaïnes.

La molécule de bromélaïne, protéine dont le poids moléculaire est élevé comme nous l'avons vu, peut-elle entraîner des accidents lorsqu'elle est absorbée soit par voie orale, soit par voie parentérale ? Avant d'examiner quels sont ses effets à court ou long terme, à dose réduite ou élevée, notons d'abord que la poudre, la pastille ou la solution contenant l'enzyme, ne sont pas forcément atoxiques. IVANITZKI a montré, dans une revue russe de 1975, que les préparations enzymatiques pouvaient renfermer des produits dangereux très divers, non pas en raison de la présence de l'enzyme qui est recherché, mais entraînés par les procédés technologiques d'extraction et de purification (sans compter la présence de l'excipient) ; pour les préparations d'origine fermentaire, on doit chercher la présence d'antibiotiques ou de mycotoxines qui seraient entraînés par l'extraction ; pour toute préparation on doit vérifier l'absence de solvants et de métaux potentiellement

dangereux. Mais ceci est un problème général pour toutes les spécialités pharmaceutiques ; simplement, il faut en tenir compte avant d'utiliser des enzymes (60).

Indépendamment de cette question, peut-on dire que les bromélaïnes par elles-mêmes ne présentent aucun danger pour l'homme ? Il semble qu'effectivement ce soit le cas, tout au moins par la voie orale. Certains auteurs ont prescrit des doses élevées pendant longtemps, sans observer aucun inconvénient, à condition bien entendu que les muqueuses en contact ne soient ni blessées ni ulcérées (37, 64). De même, pour l'expérimentation sur animal. La conclusion unanime est toujours : bonne tolérance de l'organisme envers les bromélaïnes, les seuls signes négatifs étant sans doute provoqués par les produits associés dans certaines spécialités, antibiotiques, sédatifs, autres enzymes, vitamines, etc.

Par ingestion, les bromélaïnes se comportent comme d'autres protéines : elles sont partiellement digérées et au niveau de l'intestin, passent directement dans le sang qui irrigue rapidement l'ensemble des organes (136) ; si elles sont protégées par une capsule ou une couche externe (de cire avec de l'amidon), la pastille qui les contient traverse sans dommage l'estomac et le duodénum et leur effet est prolongé (LANG) ; ensuite, il s'atténue, sans provoquer aucun trouble sanguin.

On a utilisé des colorants fluorescents associés pour constater leur présence, liée avec la bromélaïne, en divers organes où elle peut exercer son action (175). Si cependant, l'enzyme n'est pas protégé, son séjour dans l'estomac permet de commencer la digestion de la viande ; HEINICKE en 1967 (98) estime qu'il faut 30 à 40 minutes pour réduire de moitié son activité, et la simple ingestion d'ananas ou de jus frais facilite la digestion de la viande de bœuf, OPPER en 1967 (211) arrive à la même conclusion, après expérience sur la viande et sur la gélatine.

Action sur le sang.

Nous venons de voir que les bromélaïnes, absorbées par l'intestin, passent dans le sang et de là dans tout l'organisme ; par ailleurs, lorsque ces produits sont directement injectés par une piqûre, que se passe-t-il ? On sait que souvent l'injection de protéines provoque la formation d'anticorps, des modifications hémodynamiques, parfois des coagulations locales ou la formation d'embols. Cette question a été largement étudiée, d'autant plus qu'une utilisation importante des bromélaïnes en biologie humaine est l'immuno-hématologie (84, 202, 222, 223, 228).

L'un de nos correspondants d'outre-mer les emploie dans un laboratoire d'hôpital pour traiter les hématies dans la recherche des agglutinines irrégulières, et les travaux ne manquent pas dans ce domaine, mais nous les laisserons de côté pour étudier surtout les applications cliniques.

L'action directe des bromélaïnes sur le sang a été étudiée en détail par CIRELLI en 1963 (43), SMYTH en 1962 (254), LANG en 1969 (136), qui n'ont pas constaté de

grandes différences dans les constantes physiques : temps de coagulation, viscosité, sédimentation, aspect des globules et plaquettes, etc. DIDISHEIM (48) les a utilisées en parallèle avec des venins de serpents, pour leur trouver un certain pouvoir fibrinolytique ; GRAY (84) et USCAVAGE (281) ont montré que le sérum réagissait cependant par l'apparition d'anticorps, comme avec beaucoup d'autres protéines ; NEUBAUER (204) enfin a comparé les trois groupes de protéases végétales classiques : la ficine coagule la fibrine, la papaïne produit un effet de choc gênant, seule la bromélaïne semble utilisable en quantité sans apporter de perturbation.

En outre, d'après MILLER (178), puis O'PHER (210), la bromélaïne possède un effet plasminogène, permettant la formation de plasmine qui est un enzyme protéolytique peu spécifique ayant le pouvoir de dégrader un caillot sanguin rétracté, ce qui est important et explique en partie son pouvoir anti-inflammation indéniable.

En résumé, quelques-uns des facteurs principaux qui semblent à la base des applications très diverses des bromélaïnes que nous allons décrire, sont un large spectre d'action entre les pH acides et la neutralité (SAN JOSE, 238 propose comme limites 3 et 8), alors que les autres protéases ont une zone d'action plus réduite, une relativement bonne stabilité vis-à-vis des sucs digestifs qui leur permet de diffuser dans le sang tout en conservant leur pouvoir protéolytique, une très faible action sur l'hématocyte et le sérum n'entraînant pas, aux doses usuelles, de réactions allergiques du sang.

Afin d'apporter quelque clarté à l'examen que nous allons faire, les travaux cités seront classés en deux grandes catégories : ceux qui mettent en relief l'activité protéolytique vis-à-vis du bol alimentaire dans le but de faciliter la digestion, et ceux qui utilisent cette activité lorsque l'enzyme passe à l'intérieur du corps humain.

LES BROMÉLAÏNES, PROTÉASES FACILITANT LA DIGESTION DES ALIMENTS

Certaines spécialités sont composées afin de supplémer ou de remédier à la carence des protéases digestives naturelles ; elles contiennent parfois, outre une bromélaïne ou un extrait complexe d'ananas (jus du fruit ou sève), d'autres protéases, lipases, amylases et des produits améliorants ou des vitamines. Mais d'abord, citons quelques travaux permettant la comparaison de produits différents ou concurrents.

En 1969 BERNDT (23) ainsi que MULLER-WIELAND (192) ont publié des travaux permettant d'évaluer le pouvoir digestif de vingt spécialités contenant des enzymes, destinées à remplacer ou supplémer celles qui nous sont fournies normalement par l'organisme, en particulier par le pancréas (α -amylase, lipase, trypsine, chymotrypsine, carbopeptidases A et B). Parmi ces spécialités, les deux qui contiennent des bromélines avaient indiscutablement un pouvoir protéolytique (mesuré par l'hémoglobolyse) plus

important que les autres, ainsi qu'une forte activité de carbopeptidase A et B et de chymotrypsine (mesurées au moyen de substrats synthétiques). Le choix des spécialités sera fonction de l'affection à traiter : insuffisance exocrine du pancréas ou suite de pancréatectomie, gastro-entéroctomie ou résections intestinales.

En 1975, déjà, HENNRICH (99) pensait que, parmi les protéases végétales, les bromélines pouvaient être considérées comme des produits de substitution des protéases pancréatiques, de même que KUGENER (134) utilisait une spécialité composite ; GOBELL (78), en 1969, a comparé les valeurs de trois produits du commerce, dont l'un contient les enzymes suivants : lipase, trypsine, chymotrypsine, carbopeptidase et amylase ; le produit mixte bromélaïne-pancréase était le meilleur.

KNILL-JONES, en 1970 (130), a comparé seulement deux spécialités composées l'une de pancréatine, mélange enzymatique destiné à pallier une insuffisance du suc pancréatique, l'autre un mélange similaire entouré d'une couche lui permettant de traverser l'estomac, puis de bromélaïne de tige d'ananas ; sur les douze malades traités, dix ont vu leur état amélioré par le deuxième traitement.

Maintenant, comment aborder les nombreux travaux, tous très documentés et descriptifs, mettant en relief les avantages des spécialités contenant des bromélaïnes ? On pourrait faire une statistique donnant les pourcentages de bons ou très bons résultats observés, par rapport aux cas rapportés : elle donnerait des chiffres allant de 65 à 80 p. cent, mais que peut-elle signifier puisque les cas ne sont pas comparables ? D'autre part, les spécialités ne contiennent pas uniquement des bromélaïnes, mais d'autres produits dont l'efficacité a été reconnue ; par exemple, DUTSCH (59) a étudié sur 37 cas l'influence de deux produits composant le mexaform, l'iodochloroxyquinoléine et la phénanthrolinequinone, qui sont des antiparasitaires et régularisent la flore intestinale. Depuis, une spécialité plus complexe, contenant en outre de l'acide déhydrocholique, des enzymes pancréatiques et des bromélaïnes, a été proposée au corps médical qui l'a utilisé avec 60 à 80 p. cent de bons résultats. ZAWODSKY (304) détaille 184 observations MARTIN (163) 67, FELIX (67) 60, GALLEY (72) 90, DE ANDRADE (6) 45, FLORKIEVICZ (69) 34, etc.

Les indications pour ce médicament complexe sont les colopathies, les pancréatites, les dyspepsies des obèses et des éthyliques, l'insuffisance biliaire, les troubles du transit intestinal, les gastrectomies ; les contre-indications sont les tumeurs et l'amibiase aiguë.

Une autre spécialité associe les bromélaïnes au suc pancréatique, contenant protéase, lipase et amylase, et l'extrait de bile de boeuf, qui a pour but de stimuler les sécrétions biliaire et pancréatique ; elle a donc pour effet de pallier une insuffisance digestive consécutive, soit à une opération, soit à une colite acide ou post-amibienne. Les ulcères et cancers évolutifs sont évidemment des contre-indications, cependant les séquelles d'opérations entraînant une insuffisance gastrique ou biliaire ont été améliorées par

le médicament.

Pour reprendre simplement quelques résultats statistiques (par ordre alphabétique), BALMES (17) a rapporté 31 réussites sur 38 malades, F. BARDET (19) 23 sur 40, CAROLI (37) un pourcentage important mais variable suivant les troubles observés sur 82 malades, CORNILLOT (44) 42 sur 57 cas, DUPERIE (58) 30 cas d'affections gastriques, hépatiques, pancréatiques et coliques ; dans certaines insuffisances pancréatiques, un traitement à fortes doses était parfaitement supporté ; HARDY (91) rapporte 31 succès sur 38 observations, avec un seul échec absolument certain sur une dyspepsie ; JANET (121) détaille l'évolution de 30 malades, améliorés rapidement pour 24 d'entre eux ; MONGES (186) annonce 76 p. cent de réussite pour 46 observations ; PARIS (217) 25 sur 32 cas, les échecs étant dus à la présence d'un ulcère peptique après gastrectomie et à une pancréatite chronique ; QUIN-TON (227) 22 sur 30 ; TETE (274) 34 succès sur 52 malades traités.

Il ne s'agit là que d'observations en France ; à l'étranger on retrouve à peu près les mêmes conclusions et les mêmes pourcentages (62, 80, 78, 70, 86, 87, 88, 130, 142, 190, 240, 288). Par ailleurs, les produits vendus ou fabriqués sous des noms divers, mais contenant des bromélaïnes, sont utilisés dans le même but ; malnutrition, troubles digestifs, dyspepsies, achlorhydrie, colites, météorisme, hépatites (13, 184). Le reorisan qui renferme, outre des bromélaïnes, de la glutamine chlorhydrique, est indiqué pour les dyspepsies avec hypo ou même achlorhydrie (264, 275, 298).

UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES NON DIGESTIVES

Étant donné ce que nous avons précisé quant à l'absorption intestinale des bromélaïnes, leur passage dans le circuit sanguin ou l'absorption par la peau des crèmes aux bromélaïnes, ou même l'injection par voie parentérale, nous savons que ces enzymes ont un effet anti-inflammatoire par solubilisation de fibrine et amélioration de la circulation capillaire ; leurs indications sont très diverses et nous allons les examiner successivement.

Certains travaux mettent l'accent sur cette action anti-inflammatoire et diverses hypothèses sur le mécanisme de cet effet : dépolymérisation des mucoprotéines précipitées, fibrinolyse activée, perméabilité plus grande des tissus conjonctifs facilitant l'expulsion des liquides accumulés et la cicatrisation par les apports capillaires, etc. (28, 41, 42, 53, 54, 55, 65, 244) et ils donnent parfois des résultats d'observations cliniques ; mais celles-ci sont plutôt du domaine des spécialistes.

Bien que la médecine générale ne soit pas encore, en France, une spécialité, une docteure de Zurich (90) a publié les résultats de son expérience des bromélaïnes, absorbées sous forme de comprimés par 54 malades souffrant de 17 troubles divers : elle a obtenu 81 p. cent d'améliorations nettes, surtout dans les domaines des hématomes, entorses, arthrites, bronchites et phlébites.

À Paris, un service de médecine générale ayant à traiter des ulcères variqueux, phlébites et affections broncho-pulmonaires, a obtenu aussi de bons résultats, pour 22 cas observés, tout en soulignant que la protéase n'agit pas comme antibiotique (51).

À ce sujet, les avis sont assez partagés, car les doses de produits antimicrobiens peuvent être réduites si elles sont associées à des bromélaïnes, ce qui a fait penser à un effet synergique alors qu'il n'y a sans doute qu'un effet de facilitation de l'action des corps vraiment antimicrobiens par solubilisation des protéines précipitées et amélioration des échanges.

ISHIKAWA (115) a donné dans un travail récent la preuve que la bromélaïne combinée à un antibiotique protège mieux les souris des infections expérimentales dangereuses : streptocoque hémolytique, diplocoque de pneumonie, pseudomonas, etc. Auparavant, NEUBAUER en 1961 (204) rapporte une quantité d'affections qui peuvent bénéficier d'une association des bromélaïnes avec un antimicrobien choisi en fonction de l'infection : ulcères, thrombophlébites, traumatismes post-opératoires, abcès tuberculeux, furoncles, etc. ; KATAURA (125) associe la bromélaïne avec un antibiotique, l'érythromycine, pour combattre les sinusites ; SMYTH (1969) améliore par ce moyen l'action antibactérienne du chlorure de cétylpyridinium ; SEKULES (243) la diffusion et l'action de l'éthambutol contre le bacille de Koch ; RENZINI (229) le passage dans le sang de la tétracycline associée aux bromélaïnes dans un médicament oral.

TAKANO (267) enfin donne les courbes expérimentales de la concentration dans le sérum sanguin de quatre antibiotiques courants : pénicilline, tétracycline, érythromycine et chloramphénicol (figure 9), lorsqu'ils sont seuls ou au contraire associés à la bromélaïne : on voit que leurs teneurs sont plus élevées, sauf celle de la tétracycline qui disparaît en moins d'une heure dans les deux cas. Après leur séjour dans le sang, les antibiotiques passent facilement dans le rein et sont excrétés par l'urine.

UTILISATIONS EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

Étant données ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oedémateuses, ainsi que l'amélioration qu'elle entraîne pour l'action des agents antimicrobiens, il est naturel d'utiliser la broméline seule ou en association, par voie orale ou parentérale ou par application locale sous forme de solution ou de crème. Naturellement, il est difficile de distinguer nettement la chirurgie générale de la médecine générale, car les malades une fois opérés se retrouvent parfois en médecine générale ; cependant CAMPO (36) à Montpellier notait, après 28 expériences, que l'action anti-inflammatoire fibrinolytique était d'autant meilleure que les bromélaïnes agissent plus tôt, donc dès l'arrivée du malade vu juste après l'intervention.

ROURE (233) ayant la charge d'un dispensaire médico-

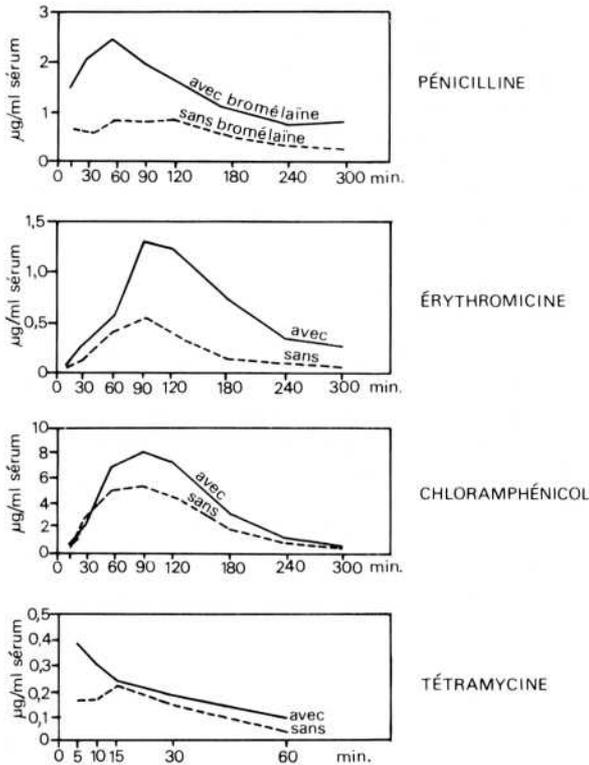


fig. 9 • Teneurs, dans le sérum sanguin, de quatre antibiotiques, en fonction du temps. (réf. 267)

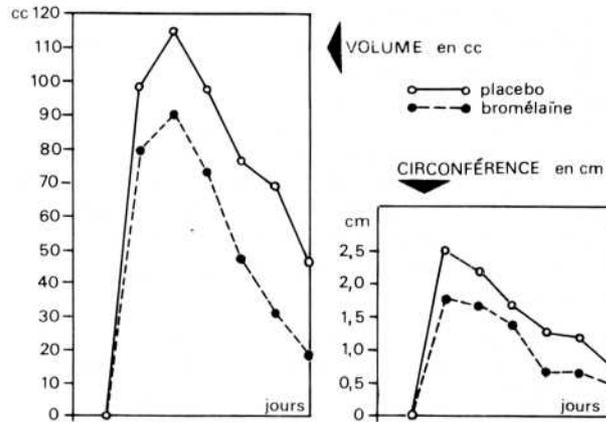


fig. 10 • Evolution des hématomes de la cavité oculaire. (réf. 299)

permet de suivre dans le temps la disparition progressive d'hématomes produits sur des volontaires par injection de 10 à 70 ml de leur propre sang dans l'orbite (ce qui donne un magnifique «œil au beurre noir», douloureux seulement aux fortes doses (figure 10). Les volontaires étaient des pensionnaires de la prison d'État de Salt Lake City ; on sait que l'expérimentation humaine est admise aux USA à condition que le prisonnier soit volontaire, et dans ce cas, il perçoit quelques avantages. En France, nous en restons à l'expérimentation sur animal, qui n'est pas forcément extrapolable à l'homme, ou sur l'inventeur lui-même d'une thérapeutique nouvelle ... mais est-ce bien la meilleure solution ?

UTILISATION EN CHIRURGIE ESTHÉTIQUE

Que l'opération soit faite à la demande expresse de l'opéré ou à la suite d'une maladie ou d'un accident, la technique opératoire reste la même avec cette différence que le chirurgien a plus de temps pour la préparer ; il peut donc prévoir l'utilisation rapide des bromélaïnes pour prévenir ou soulager des oedèmes, hématomes ou chocs opératoires. MERCIER en 1966 (172) les a prescrites, en général avant l'opération, puis pendant quelques jours, pour 35 interventions maxillo-faciales, surtout des rhinoplasties, réduisant la période de convalescence, qui dure de une à trois semaines, à seulement trois ou huit jours.

VOGT-SUTER (294) de Zurich rapporte 107 bons résultats pour 119 opérations, cette fois surtout des ridec-tomies, des améliorations du pavillon de l'oreille, des reconstructions du sein, etc. Les seuls inconvénients constatés étaient d'ordre digestif, ce qui est facilement explicable.

UTILISATION EN ORL

Bien que cette région ait fait l'objet d'une partie des principaux rapports déjà cités, nous trouvons un nombre

social a pu prescrire l'ingestion orale de bromélaïnes dans 80 cas, aussi bien en traumatologie qu'en chirurgie, phlé-bologie, stomatologie, ORL et diverses sortes d'infections. On doit citer aussi en France la thèse de ZAFARI (302) sur les utilisations des bromélaïnes en traumatologie et petite chirurgie.

A l'étranger, nous avons les travaux de GYLLING (89) et NAGAYAMA (201), FATINI (64). Ce dernier rapporte 60 cas ; mais c'est surtout MARTIN qui, en plusieurs articles (157, 158), décrit sommairement les effets des bromélaïnes en chirurgie, selon l'organe atteint, et annonce entre 65 à 90 p. cent de bons résultats pour un total de 1.035 cas examinés.

Les oedèmes proviennent, soit d'un choc, soit d'un déséquilibre circulatoire rénal ou hormonal, ou sont consécutifs à une opération. Ils sont résorbés rapidement, en même temps que disparaît la douleur, par absorption orale de bromélaïne (41,42,160). SELZER (246, 247) aux USA, MORRISSON (189) au Royaume Uni, ont traité avec succès les oedèmes post-opératoires de la face, qui sont en général douloureux et spectaculaires, ainsi que l'articulation du genou en traumatologie. BAUMGARTNER (21) en Suisse rapporte 36 cas de résolution des hématomes résultant d'une opération. Enfin, un travail expérimental de WOOLF (299)

important de spécialistes qui ont utilisé avec succès les bromélaïnes. En France, ce sont particulièrement BOURDIAL en 1964 (33) qui a obtenu 100 p. cent de bons résultats pour 50 cas analysés ; parmi eux six cancers évolutifs, traités par radiations ou par aiguilles de radium, sans bien entendu être guéris directement par ces bromélaïnes, étaient néanmoins bien supportés. Puis, JASSAUD à Bordeaux en 1970 (122), TARRIS (269) à Paris mais uniquement en ophtalmologie, enfin VALLANCIN (283) sur plus de 30 malades, parfois associant bromélaïnes et antibiotiques.

A l'étranger, nous trouvons les rapports de HOPEN (106) et JENKINS (124) aux USA ; MAMMARELLA (153), SCIALDONE (241) et TOMAINO (276) en Italie ; RUHL (234) en Allemagne ; ITAKURA (116), IWASAWA (118), MINE (181), OKOMURA (208) et YAMASAKI (300) au Japon.

Les sinusites s'accompagnent de douleurs et d'inflammation locale ; elles ont été soulagées (la guérison étant le fait des antibiotiques) par les bromélaïnes selon HINE (104), RYAN (236) et TAUB (271).

UTILISATION EN STOMATOLOGIE

Voici encore un domaine où les affections en général microbiennes, parfois résultant de traumatisme ou d'opérations chirurgicales, provoquent souvent des inflammations locales, de l'œdème et en conséquence une douleur. Naturellement, les bromélaïnes trouvent là aussi leur utilité. Elles peuvent être administrées par voie orale, avant une opération pénible, ou par application locale sous forme de petits cônes à laisser sur place, par exemple dans l'alvéole après extraction dentaire. Cette dernière technique a été décrite par VIELLEFOSSE en 1968 (290) et CHAPUT (40) en France après VITENBERG (291, 292, 293) ; à l'étranger on trouve les travaux publiés par BOMBAGHO (29), GRABER (83), MAGNES (151), TASSMAN (270) et VESPA (289).

UTILISATION EN DERMATOLOGIE

En dehors des blessures superficielles et des chocs qui entraînent hémorragies, hématomes, œdèmes, infections locales, avec bien entendu douleurs plus ou moins vives, et qui sont justiciables d'un traitement accompagné de bromélaïnes (dont nous avons lu les relations dans les travaux déjà cités pour la médecine ou la chirurgie générale), certaines affections de la peau peuvent bénéficier de ce traitement car elles sont accompagnées d'une inflammation parfois douloureuse. C'est évidemment le cas des furoncles et des abcès à staphylocoques, qui se résorbent plus vite à condition toutefois que l'agent causal soit détruit.

De même pour beaucoup d'autres affections douloureuses de la peau, y compris les piqûres d'insectes qui sont à craindre en pays tropical. VASCONCELOS (287) les a

étudiées au Brésil. Dans un autre ordre d'idées, BAKER (14) propose de traiter une affection bien commune, l'acné, par un mélange de bromélaïne et d'antigène de staphylocoque, et tout dernièrement, en 1975, LARREGUE (140) par un mélange bromélaïne-tétracycline.

Ne quittons pas le domaine de la dermatologie sans rappeler que les brûlures profondes peuvent être nettoyées par une application de crème contenant des bromélaïnes, ce qui entraîne une cicatrisation beaucoup plus rapide avec une cicatrice moins visible (143, 144, 145).

UTILISATION EN PHLEBOLOGIE

Les affections inflammatoires des vaisseaux sanguins peuvent bénéficier d'un traitement comprenant la présence de bromélaïnes. Ce sont par exemple les ulcères variqueux, parfois si tenaces car le tissu conjonctif dermique se régénère difficilement. DUNANT (56) en Suisse, FILHO (68) au Brésil, GIACA (76) en Italie, les ont étudiés.

Quant aux phlébites, infections microbiennes des veines entraînant une inflammation douloureuse, elles ont été traitées par MEDEIROS (167), SELIGMAN (244) et TESLER (273).

UTILISATION EN UROLOGIE

Dans ce domaine, nous pouvons citer trois travaux japonais qui semblent être indépendants car ils utilisent des spécialités différentes. En 1965, IMADA a proposé d'employer l'ananas en urologie, en tant qu'anti-inflammatoire et décongestionnant ; ensuite, SUGITA (262) associe la bromélaïne à un antiseptique dérivé du nitrofurane pour traiter les infections.

Plus récemment, MORI (187) a traité 28 malades souffrant de cystite aiguë ou chronique avec des pastilles de kimotal, contenant de la bromélaïne et un peu de trypsine, en même temps que des pastilles de chloramphénicol. Par ce moyen, la dose d'agent antimicrobien peut être réduite car les protéases, par leur effet fibrinolytique et mucolytique, facilitent sa diffusion et son action directe sur les foyers d'infection.

UTILISATION EN GYNECOLOGIE

Les travaux que nous avons trouvés ne traitent que des améliorations que l'on peut attendre des bromélaïnes pour faciliter la guérison ou soulager la douleur provoquée par l'accouchement ou par le chirurgical : hématomes, déchirures, infections, etc.

Dans un article publié en 1970, COWLE (45) montre l'intérêt de la bromélaïne qui, en dépolymérisant la fibrine, restaure le drainage et facilite l'irrigation sanguine, donc la cicatrisation des déchirures ; il rappelle un travail de PECKOLT datant de 1888 sur l'emploi de l'ananas en médecine

indigène.

HUNTER (108) travaillant avec HEINICKE entrevoit des applications des bromélaïnes en obstétrique ; HOWARD (102) plus récemment, montre que les épisiotomies peuvent être soulagées et réparées plus rapidement, de même que MÄDER (150) et auparavant ZATUCHNI (303).

Le travail de MÄDER à Bâle, est systématique : c'est une comparaison chiffrée portant sur 297 femmes souffrant d'une épisiotomie médiolatérale, en général infectée ; 99 d'entre elles ont reçu des bromélaïnes orales (traumanase), 99 autres un anti-inflammatoire, l'oxyphénylbutazone (tandéil) et les 99 restantes un placebo, du lactose. Les deux premiers groupes ont vu effectivement leur oedème s'atténuer plus rapidement que le dernier, mais la différence est insensible entre les deux premiers groupes ; ensuite, il a fallu donner des analgésiques à plus de femmes des deux derniers groupes. Le rapport ne dit pas si les patientes étaient volontaires pour ce test ; il est curieux de constater que les 2/3 environ étaient des immigrées pour 1/3 de Suissesses.

UTILISATION EN PULMOLOGIE

L'oedème pulmonaire, sa résolution par fluidification des sécrétions bronchiques facilitant l'expectoration, donc intéressant les sujets encombrés, avec l'emploi d'enzymes protéolytiques tels que la papaïne ou la trypsine, les inflammations microbiennes du poumon ou des bronches, voici encore un large domaine d'action pour les bromélaïnes. Nous avons déjà parlé de l'expérimentation sur animal ; LIMBER (147) a pu supprimer des oedèmes pulmonaires par respiration d'un aérosol contenant de la trypsine, mais en général l'amélioration est aussi spectaculaire par l'absorption orale de bromélaïnes, qui, nous l'avons souligné, passent dans la circulation sanguine en quelques minutes et conservent longtemps leur pouvoir mucolytique. C'est ce qu'ont prouvé en particulier divers travaux orientés principalement sur les bronchites aiguës ou chroniques (12, 76, 77, 148, 220).

La chirurgie pulmonaire a été traitée par AKIYAMA (4) ; quant à la tuberculose pulmonaire, elle a fait l'objet au Brésil d'une étude de De ANDRADE (5) qui utilisait une spécialité locale à base de bromélaïnes, la deazin. Rappelons aussi le travail de SEKULES (243) en Italie sur l'intérêt des bromélaïnes pour faciliter l'action de l'éthambutol, antibactérien détruisant le bacille de Koch en dégageant son passage à travers les alvéoles pulmonaires plus ou moins obstrués par des mucosités et en facilitant par la suite son élimination par le rein.

UTILISATION EN GÉRIATRIE

Beaucoup d'affections chez les personnes âgées peuvent se ramener à quelques grandes catégories de troubles : mentaux, cardiaques, circulatoires, rhumatismaux, respira-

toires ou digestifs. Il ne semble pas que les bromélaïnes puissent avoir un effet direct sur les deux premières ; par contre, pour les autres, nous en avons déjà la preuve par ce qui a été dit antérieurement, BONACORSO (30) s'occupe surtout d'améliorer l'absorption des nutriments en facilitant la digestion des vieillards ; GHIRINGHELLI (75) évite l'anoxie en traitant la bronchite chronique des vieillards ; PAETZEI (216) considère les bromélaïnes comme une thérapeutique efficace en gériatrie ; HIEBER (103) les utilise avec succès en rhumatologie ; le travail de MOSS (191) sur la goutte explique comment les bromélaïnes ont une activité de dépolymérisation, ou facilitent l'action des dépolymérases. En Inde, PRASAD (226) obtient même par une dépolymérisation trop poussée une arthrite expérimentale chez le lapin, par injection directe de bromélaïne dans les articulations : ce qui prouve que ces enzymes comme tout autre produit actif ne doivent être utilisés qu'à bon escient.

Enfin, en ce qui concerne le cancer, une affection polyvalente, mais qui atteint beaucoup de vieillards, il semble établi que les bromélaïnes, comme d'autres protéases, n'ont aucune action oncolytique spécifique (73). Cependant, comme nous l'avons déjà établi, leur pouvoir anti-inflammatoire peut rendre bien des services en cancérologie, quand ce ne serait que pour diminuer les inconvénients des interventions chirurgicales, des radiations, de la chimiothérapie et améliorer le confort du malade qui, s'il est âgé, peut supporter pendant longtemps son cancer.

CONCLUSION

Au vu d'une telle quantité de travaux qui établissent, avec preuves à l'appui, le bien-fondé d'une thérapeutique utilisant des bromélaïnes, le lecteur sceptique pensera que tous ces travaux sont orientés vers une réponse positive, donc manquant de rigueur scientifique, et que simplement des travaux fournissant une réponse négative ou nulle ne sont pas publiés ou n'ont même pas été entrepris.

Le lecteur naïf pensera au contraire que l'ananas est un miracle de la nature et que les bromélaïnes devraient être plus largement employées.

A l'examen approfondi de la plupart des publications, nous devons d'abord souligner que, même si les faits rapportés ne sont pas assez nombreux pour établir des statistiques pour chaque expérience, ces travaux sont l'oeuvre de scientifiques, donc indépendants de toute partialité. Peut-être effectivement manquent-ils dans cette liste des travaux établissant avec sérieux l'inutilité ou même le danger des bromélines ; mais qui les entreprendra puisque l'on sait déjà que, même absorbées à haute dose par l'homme, elles n'ont pas d'inconvénient (à part quelques troubles digestifs) ? Les organismes scientifiques qui établissent le bien-fondé du lancement des nouvelles spécialités ont un travail plus urgent ; les bromélaïnes ne menacent pas l'humanité, au contraire. Ceci est tellement vrai que, pour terminer, voici deux informations qui prouvent irréfutablement que nous avons besoin des bromélaïnes.

L'une est bien anglo-saxonne : il s'agit de la boxe. On sait qu'elle a pour but de mettre l'adversaire knock-out aussi spectaculairement que possible, en lui infligeant des coups qui provoqueront certainement des oedèmes, le feront souffrir et entraîneront des luxations et parfois des fractures. BLONSTEIN (26) en 1969, a fait bénéficier des boxeurs plus ou moins abîmés d'une médication toute simple contenant des bromélaïnes qui les remettaient sur pied en quelques jours seulement, avec un visage réparé ; des photos (avant-après) montrent les progrès acquis, à tel point que les boxeurs qui en ont bénéficié ne demandaient qu'à recommencer.

L'autre correspond mieux aux habitudes françaises, tout au moins celles qu'on imagine traditionnellement. C'est un médecin militaire, GRILLASCA (85) en 1965, qui annonce que l'emploi des bromélaïnes est un excellent moyen pour réduire le temps d'indisponibilité des jeunes soldats en cours d'entraînement sportif. Effectivement, il donne beaucoup d'exemples très divers : 34 cas de traumatologie, 12 cas de lésions infectées, 4 cas de piqûres d'insectes et oedèmes divers, soignés avec succès par les bromélaïnes sous forme orale. Du coup, la durée moyenne d'indisponibilité au cours de deux stages de formation sportive s'est trouvée réduite de 15 à 8 jours. Mais soulignons surtout que les 50 soldats soignés par ce moyen ont beaucoup moins souffert de leurs diverses affections (choes, luxations foulures, elongation des tendons, petites blessures infectées, abcès, piqûres) et n'en ont pas gardé de traces gênantes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La liste ne vise aucunement à l'exhaustivité ; en particulier elle ne fournit que quelques travaux relatifs à l'utilisation des bromélaïnes en immunologie et rien sur les utilisations potentielles dans l'industrie, pour insister sur ceux qui peuvent expliquer leur pouvoir protéolytique et surtout leur emploi en thérapeutique, spécialement en entérologie et en traumatologie.

La plupart des travaux cités ont été photocopiés ou étudiés sur place, dans différentes bibliothèques ; quelques uns ont été simplement rapportés selon les travaux des auteurs lus, et en général il est facile de les différencier car leurs références ne sont pas complètes (souvent seul le premier auteur est désigné, le numéro ou la date exacte de la revue sont omis, le titre est abrégé ou traduit) ; c'est le cas évidemment pour certains articles japonais ou russes.

1. Anonyme.
Bromelain, a protein digesting enzyme from pineapple is a product with promising market.
Food Manuf., nov. 1957, 32, 11, p. 526.
2. Anonyme.
New product from pineapple.
Food Eng., oct. 1957, 29, 10, p. 155.
3. Anonyme.
Ananas.
Bull. Madagascar, notice 33, oct. 1968, n°269, p. 833-845.
4. AKIYAMA (S.) et coll.
Clinical study of a protease, bromelain, in pulmonary surgery.
Iryo, 1966, 20, p. 1162-1169.
5. DE ANDRADE (J.M.).
O impiego do Deazin em pacientes portadores da tuberculose pulmonar com finalidade anticarral e antitussigena.
Rev. Brasil. Med., jun. 1967, 24, 16, p. 453-456.
6. DE ANDRADE (J.M.).
Contribucao terapeutica ao problema des enterocolopatas funcionais.
O Hospital, jun. 1970, 77, 6, p. 239-246.
7. ANDRE (W.).
Therapie intestinaler Störungen mit Mexase.
Münch. Med. Wochenschr., 17 nov. 1967, 109, 46, p. 2429-2433.
8. Mc ANELLY (J.), WARNER (K.) et WILLIAM (G.).
Preparing Bromelain solutions for antemortem injection to effect meat tenderization.
US Pat., 25 aug. 1966, n°3,446-626.
9. ARIAS VALLEJO (E.) et coll.
Tratamiento de las alteraciones cronicas del tracto intestinal con un compuesto de Vioformo, Entobex, acido dehidrocolico y fermentos digestivos.
Med. Clin., nov. 1969, (E), 9, 99, p. 136-140.
10. ASENJO (C.F.).
A new protease from Bromelia pinguin.
Science, 1942, 95, 2454, p. 48-49.
11. ASENJO (C.F.) et FERNANDEZ (C.C.).
Uses, preparation and properties of Pinguin, the protein-splitting enzyme of the Maya fruit.
J. Agr. Univ. Puerto Rico, avr. 1945, 29, 2, p. 35-46.
12. ASSUMPCAO (I.T.).
O misto enzima-antibiotico espectorante no tratamento da bronchita.
Revist. Bras. Med., dec. 1971, 28, p. 659-663.
13. BAIOCCHI (R.M.).
Experiencia clinica con un preparado enzimatico (tornacin) en el tratamiento de las dispepsias.
Rev. Clin. Española, 15 jul. 1970, 118 (1), p. 67-72.
14. BAKER (A.).
Acne vulgaris, treatment with oral Bromelain and parenteral Staphylococcus antigens.
Pennsylv. Med. J., 1962.
15. BALLS (A.), THOMPSON (R.) et KIES (M.W.).
Bromelin : properties and commercial production.
Ind. Eng. Chem., jul. 1941, 33, 7, p. 950-953.
16. BALLS (A.K.).
Protein digesting enzymes from Papaya and Pineapple.
USDA., Circ. 631, dec. 1941, Washington.
17. BALMES (J.C.) et CAYROL (B.).
Essai thérapeutique d'un complexe enzymatique.
Vie Med., fev. 1971, 22, 3.
18. BALTHROP (E.) et HICKS (L.).
Southern Med. J., 1953, 85, 376.
19. BARDET (F.) et PERIER (E.A.).
Etude clinique en thérapeutique digestive d'un complexe polyenzymatique.
Progr. Med., mai 1970, 98, 9-10, p. 183-186.
20. BARTOLI (W.).
Contribution à l'étude des traitements endocanalaux.
Inf. Dent., 21 sept. 1972, 54, 38, p. 3391-3399.
21. BAUMGARTNER (P.).
Erfahrungen mit traumanase bei postoperativen Hamatomen.
Praxis, 10 fev. 1970, 59, 6, p. 217-219.
22. BENNETT (J.E.).
The spreading enzymes and localized edema in the rabbit.
J. of Trauma., mars 1970, 10, 3, p. 240-248.
23. BERNDT (W.), HOFFMANN (U.) et MULLER WIELAND (K.).
Über die Eigenschaften des Bromelins.
Z. Gastroenterol., jun. 1968, 6, 3, p. 185-195.
24. BERNDT (W.), PRIES (K.) et MULLER WIELAND (K.).
Die Wirkung von Bromelin auf Stuhlfettausscheidung.
Z. Gastroenterol., 1971, 9, 9, p. 651-658.

25. BEUK (J.F.) et SAVICH (A.L.).
Method of tenderizing meat.
US Pat. n°2,903.362, sept. 1959.
26. BLONSTEIN (J.L.).
Control of swelling in boxing injuries.
The Practitioner, aug. 1969, 203, 8, p. 206-212.
27. BODI (T.).
Effects of oral bromelains on tissues permeability to antibiotics and pain response to bradykinin. Double blind studies on human subjects.
Clin. Med., 1966, 73, 8, p. 61-62 et 64-65.
28. BODI (T.).
Modifications of tissus permeability of orally administeter proteolytic enzymes in man.
Exp. Med. Surg., 1966, 23, suppl. p. 51-62.
29. BOMBAGHO (G.).
Estudie cliniche nell'impiego de una enzima vegetale proteolytica, Bromelina, in odontologia.
Rassegna Trimest. Odontoiatr., oct. 1970, 51, 3, p. 183-189.
30. BONACORSO (O.) et TAMMARO (A.E.).
Terapia di reconstituzione generale dell'anziano ; applicazione cliniche de una preparazione di associazione.
Clinica Terap., 31. jan. 1969, 48, 2, p. 171-179.
31. BOTAN (E.A.) et BROTHER (T.B.).
Liberation of hexuronic acid, hexesamine and hydroxyproline from steer hide by stem bromelain.
Nature, 23 avr. 1960, 186, 4721, p. 314-315.
32. BOTTARI (G.).
Nota clinica sull'attivit  fluidifiante delle secrezioni bronchiale da parte di un enzima vegetale.
Gaz. Intern. Med. Chir., 1965, 70, 17, p. 1455-1470.
33. BOURDIAL (J.) et NATALI (R.).
L'extranase en ORL.
Gaz. Med. de Fr., 2 oct. 1964, 71, 12, p. 3340-3341.
34. BURROUGHS (S.E.) et CALLOWAY (D.M.).
Gastrointestinal reponse to pineapple.
J. Am. Diet. Assn., 1968, 53, 4, p. 336-341.
35. CACHIN (M.) et coll.
Etude d'un nouvel eupeptique, la Mexase.
Rev. Inform. Corps méd., 1970, 29, p. 33-38.
36. CAMPO (A.).
La bromélaïne en chirurgie.
Gaz. Med. Fr., 2 apr. 1964, 71, p. 1627-1634.
37. CAROLI (J.).
Efficacité et tolérance du LC 9066.
Gaz. Med. Fr., 20 mars 1970, 77, 9, p. 2063-2065.
38. CAYLE (T.).
Stabilized aqueous enzyme solutions.
US Pat. 3.296.094, jan. 1967.
39. CHAO (L.P.) et LIENER (I.E.).
Sequence of amino-acids in the vicinity of the reactive thiol group of stem bromelain.
Biochem. Biophys. Res. Com., 1967, p. 100-106.
40. CHAPUT (A.) et GABOLY (G.).
Enzymoth rapie locale ; expérimentation clinique d'une nouvelle th rapie dentaire.
Inform. Dent., 19 jan. 1967, 49, 3, p. 210-214.
41. CIRELLI (M.L.).
Treatment of inflammation and edema with Ananase.
Delaw. Sta. Med. J., 1962, 34, 6, p. 159.
42. CIRELLI (M.L.).
Cura dell'inflamazione e dell'edema con la Bromelina.
Minerva Med., 8 d c. 1964, 55 (98), p. 3953-3957.
43. CIRELLI (M.L.) et SMYTH (R.D.).
Effect of bromelain-antiedema therapy on coagulation, bleeding and Prothrombin time.
J. New Drugs, jan. 1963, 3, 1, p. 37-39.
44. CORNILLOT (R.), GILG (P.) et LEVASSEUR (J.P.).
Essais cliniques du LC 9066.
Gaz. Med. Fr., 15 d c. 1970, 77, 33, p. 7147-7149.
45. COWLE (D.M.), FAIRWEATHER (D.V.) et NEWELL (D.J.).
A doubleblind trial of Bromelain as an adjunct to vaginal plastic repair operations.
J. Obstet. Gynaeco. Brit. Com., avr. 1970, 77, 4, p. 365-368.
46. CREAMER (L.).
Chinese gooseberry protease.
N.Z. J. Dairy Sci. Techn., jan. 1972, 7, 1, p. 23.
47. DELMONT (C.).
Essais chimiques de la Mexase sur l'insuffisance digestive vraie ou fonctionnelle.
Marseille Med., 1972, 109, 1, p. 87-90.
48. DIDISHEIM (P.) et LEWIS (J.H.).
Fibrinolytic and coagulant activities of certain snake venom and proteases.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., oct. 1956, 93, 1, p. 10-13.
49. DILLEY (D.R.).
Enzymes.
In AC. Hulme, Biochemistry of fruits, Acad. Press. NY,
50. DOI (E.), OHTSURU (C.) et MATOBA (T.).
Carboxypeptidase in commercial Bromelain powder ; partial purification and some properties of pineapple carboxypeptidase.
J. Biochem., mai 1974, 75, 5, p. 1063-1071.
51. DUBOIS (C.) et BARSAMIAN (L.).
Les bromélaïnes dans un service de médecine générale.
Gaz. Med. Fr., 4 juin 1964, 71, p. 2453-2455.
52. DUBOIS-PREVOST (R.).
Lait anti-inflammatoire pour l'alimentation infantile.
Brevet français 2.118.857 B, 23 dec. 1970.
53. DUBOIS-PREVOST (R.).
Sucre anti-inflammatoire.
Brevet français 2.121.470, 15 jan. 1971.
54. DUBOIS-PREVOST (R.).
Dentifrice anti-inflammatoire.
Brevet français 2.122.301 B, 19 jan. 1971.
55. DULL (G.G.).
The pineapple.
In Hulme A.C. : Biochemistry of fruits Acad. Press. NY, 1972, 2, p. 303-324.
56. DUNANT (J.H.) et WAIBEL (P.P.).
Zur Hamatomprophylaxie in der Varizenchirurgie.
Praxis, jul. 1972, 61, 28, p. 950-951.
57. DUPAIGNE (P.).
Quelques applications industrielles des produits entrant dans la composition des fruits - Enzymes.
Fruits, avr. 1973, 28, 4, p. 305-318.
58. DUP RI  (M.J.).
Traitement des dyspepsies par une nouvelle médication polyenzymatique.
Bordeaux Med., 8 avr. 1970, 3, 4, p. 1157-1158.
59. DUTSCH (L.).
Die Behandlung dysbiotischen Darmstarungen mit Mexaform.
Med. Welt., 17 jul. 1965, 6, 29, p. 1660-1663.
60. ENGST (R.).
Appréciation des aspects hygiéniques et toxicologiques de l'emploi des enzymes.
CIIA, 13e symp. Emploi des enzymes, Paris, 14-16 fev. 1974.
61. ENOMOTO (T.) MINESHITA (S.) et SHIGEI (T.).
Protective effect of stem bromelain against adrenaline pulmonary edema, and its dependance on the proteolytic activity.
Jap. J. Pharmacol., jun. 1968, 18, 2, p. 260-265.
62. ESQUIVEL (R.F.).
Diarrea cr nica. Tratamiento sintom tico con un compuesto enzimático-antis ptico.
Medicina (MEX), 10 sept. 1973, 53, 1163, p. 407-410.
63. EVANS (R.T.), BARRETT (J.T.).
Immunologic studies with Bromelain.
Fed. Proc., 1964, 23, 246.

64. FATINI (G.), GALLENGA (G.C.) et VELTRONI (A.).
Un nuovo enzima vegetale nelle terapie chirurgica.
Minerva Chir., 31 jul. 1967, 22, 14, p. 814-817.
65. FAYARD (P.), DOURDON (F.) et HAMBOURG (M.).
Un enzyme anti-inflammatoire original : l'Extranase.
Sud-Est Med., mai 1964, 5, p. 160-163.
66. FEINSTEIN (G.) et WHITAKAR (J.R.).
On the molecular weights of the proteolytic enzymes of stem bromelain.
Biochemistry, aug. 1964, 3, 8, p. 1050-1054.
67. FELIX (M.H.).
Intérêt de la Mexase en pathologie digestive.
J. Med. Lyon, fev. 1970, 51, 1182, p. 663-678.
68. FILHO (L.N.).
O uso da Bromelina nos ulcères crônicas de membros inferiores.
Revist. Bras. Med., jul. 1970, 27, 7, p. 373-378.
69. FLORKIEVICZ (H.).
Ocena Kliniczna preparatu Meksaza.
Polski Tygodnik Lekarski, 1970, 25, 31, p. 1178-1179.
70. FRANCK (R.A.).
Fermentos digestivos y eubiosis en la corrección de los trastornos digestivos.
Sem. Med. (RA), 4 sept. 1969, 135, 20, p. 680-683.
71. FUKAURA (S.).
Some therapeutic effects of proteolytic enzymes.
Hokkaido Igaku Zasshi, 1966, 41, p. 113-121.
72. GALLEY (P.).
La Mexase en pathologie digestive.
Gaz. Med. Fr., 25 fev. 1970, 77, 6, p. 1378-1380.
73. GERARD (G.).
Thérapeutique anticancéreuse et bromélaïne.
Agressologie, 1972, 13, 4, p. 261-274.
74. EL GHARBAWI (M.) et WHITAKER (J.R.).
Fractionation and partial characterization of stem bromelain.
Biochemistry, 1963, 2, 3, p. 476-481.
75. GHIRINGHELLI (F.), LOCATELLI (G.R.) et MAZZI (C.).
Sull'impiego della Bromelina sul trattamento delle bronchiti cróniche senili.
Settimana Med., 15 jul. 1965, 53, 13, p. 13-26.
76. GIACA (S.).
Esperienze cliniche sull'azione della Bromelina nelle affezioni venose periferiche e negli stati bronchitici crónici.
Minerva Med., 8 dec. 1964, 55 (supp. 98), p. 3925-3928.
77. GIOVANNI (L.) et RICHIER (J.L.).
L'extranase dans le traitement des bronchopathies.
Ouest Med., 25 jun. 1964, 17, 12, 758-763.
78. GOBELL (H.) et BODE (C.).
Untersuchungen zur Substitutionsbehandlung mit Pankreasenzympräparate.
Medic. Welt, 12 avr. 1969, 6, 15, p. 877-885.
79. GOMEZ (D.M.).
Essayo clínico con Mexase en desordenes digestivos.
Mex. Med., 1967, 2, 10, p. 363.
80. GOODCHILD (M.C.), SEGARO (E.), BROWN (G.A.), CRUCHLEY (P.M.).
Comparative trial of Pancrex V Forte and Nutrizym in treatment.
81. GORTNER (W.A.) et SINGLETON (V.L.).
Chemical and physical development of pineapple.
III. Nitrogen and enzym constituents.
J. Food Sci., 1965, 30, p. 24-29.
82. GOYO (E.T.) et MATOS (M.).
Purification of Pinguinain by gel filtration.
Nature, jul. 1964, 203, 4390, p. 82-83.
83. GRABER (G.).
Essais cliniques d'une spécialité enzymatique en chirurgie dentaire.
Schw. Monatsch. Zahnheilk., nov. 1970, 80, p. 1206-1212.
84. GRAY (M.P.).
Use of bromelain in blood typing.
J. Lab. Clin. Med., jul. 1959, 54, 1, p. 155-157.
85. GRILLASCA (G.).
Réduction du temps d'indisponibilité au cours de l'entraînement sportif sous l'action d'un anti-inflammatoire oral.
Rev. des Corps de Santé, jun. 1965, 6, 3, p. 395-404.
86. GRITTINI (J.J.).
Fermentos digestivos y corrección de la flora intestinal en los trastornos digestivos.
Dia Med. (RA), 24 mar. 1969, 41, 11, p. 268-269.
87. GRUSCHINSKE (G.).
An enzymatic preparation containing Bromelain used in Romheld disease and other digestive disorders.
D. Medic. J., 5 aug. 1967, 18, 472-475.
88. GUZMAN PEREDO (M.).
Investigación clínica de un preparado enzimático eubiótico en síndromes gastrointestinales diversos.
Sem. Med. Mex., 25 jun. 1971, 67, 12, p. 373-375.
89. GYLLING (U.) et coll.
The effect of a proteolytic enzyme combine (bromelain) on the postoperative oedema by oral application. A clinical and experimental study.
Acta. Chir. Scand., 1966, 131, p. 193-196.
90. HALASZ (I.).
Erfahrung mit Traumanase in der Allgemeinpraxis.
Praxis, mai 1970, 59, 19, p. 712-714.
91. HARDY (M.).
Essais thérapeutiques du LC 9066.
Gaz. Med. Fr., 5 avr. 1970, 77, 11, p. 2484-2485.
92. HAUSAMEN (T.U.).
Bromelin.
D. Mediz. Wochenschr., 15 fev. 1974, 99, 7, p. 315-316.
93. HAWKEY (C.).
Orally induced fibrolysis; critical assessment of pineapple proteolytic enzyme.
Thromb. Diath. Haemorrh., 31 dec. 1964, 12, p. 382-390.
94. HEINICKE (R.M.).
Stem bromelain as a pineapple by-product.
Res. Rep. Pineapple Res. Inst., n°42, fev. 1956, Honolulu, 80 p.
95. HEINICKE (R.M.).
Extraction of stem bromelain.
US Pat. 3.002.891, 1958.
96. HEINICKE (R.M.).
Effect of bromelain on clinical laboratory tests.
Jap. Heart. J., nov. 1971, 12, p. 517-522.
97. HEINICKE (R.M.) et GORTNER (W.H.).
Stem bromelain. New protease from pineapple plant.
Econ. Bot., jul. 1957, 11, 3, p. 225-234.
98. HEINICKE (R.M.), LEVAND (O.), SURGAL (R.) et LARSEN (C.).
Supplementary proteases and gastric digestion.
Exp. Med. Surg., jun. 1967, 25, 2-4, p. 156-168.
99. HENNRICH (N.), HOFFMAN (A.) et LANG (H.).
Eignung des Pflanzenprotease Bromelin für die Substitutionstherapie von Verdauungstörungen.
Arzneimittel Forschung, 1965, 15, 4, p. 434-437.
100. HENNRICH (N.), KLOCROW (N.H.) et LANG (H.).
Isolation and properties of bromelin protease.
FEBS Letters, 1969, 2, 5, p. 278-280.
101. HENRY (M.).
Enzyme et tendreté des viandes.
C.R. 13e Sympos. CIIA, Enzymes dans les aliments, 14-16 fev. 1972.
102. HEYNEN (U.).
Fermenttherapie mit Mexase.
Z. Allgemeinmed., mai 1970, 46, 9, p. 482-484.
103. HIEBER (F.).
Therapy of degeneration bone and joint disease with the aid of proteolytic enzymes.
Med. Week., 1967, 35, p. 2058-2060.
104. HINE (S.) et coll.

- Clinical use of bromelain in chronic rhinosinusitis.
Otolaryngology (Tokyo), 1966, 38, p. 1123-1125.
105. HOGAM (F.M.).
Enzymzubereitung zur Verbesserung der Zartheit von Fleisch.
Brevet allemand 1.492.682, 1969, 22 p.
106. HOPEN (J.M.) et CAMPAGNA (F.N.).
(Ophtalmol.)
J. Philadelphia, Gen. Hosp., 1954, 5, p. 20.
107. HOWARD (R.C.).
Effect of Bromelain therapy on epistomy wounds.
Am. J. Obstet. and Gynaecol. Br. Commonw., oct. 1972, 79, p. 951-958.
108. HUNTER (R.G.), HENRY (G.W.) et HEINICKE (R.M.).
(Gynecol.)
Am. J. Obstetrics and Gynecol., 1957, 75, p. 867.
109. HUSEIN (S.S.) et LOWE (G.).
Evidence for histidine in the active sites of ficin and stem bromelain.
Biochem. J., nov. 1968, 110, 1, p. 53-57.
110. HUSEIN (S.S.) et LOWE (G.).
Aminoacid sequence around the active site cysteine and histidine of stem bromelain.
Biochem. J., 1970, 117, 2, p. 341-346.
111. HWANG (P.T.) et HSU (R.S.).
Seperation of bromelain from pineapple stem with tannic acid.
Chung Kuo Nung Yem Hua 1970, 8, 1, p. 1-7.
(*Chem. Abstr.*, 1971, 74, 21, p. 30).
112. INADA (T.) et coll.
Clinical evaluation of ananase in urological field.
Acta Urol. Jap., 1965, 11, p. 794-799.
113. INAGAMI (T.) et MURACHI (T.).
Kinetic studies of bromelain catalysis.
Biochemistry, nov. 1963, 2, 6, p. 1439-1444.
114. ISAKA (K.I.), YAMADA (M.), KAWANO (T) et SUYAMA (T.).
Gastrointestinal absorption and anti-inflammatory effect of Bromelain.
Pharmacol., aug. 1972, 22, 4, p. 519-534.
115. ISHIKAWA (H.).
Protective effect of Stem Bromelain in combination with antibiotics on experimental infection of mice by *Streptococcus haemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, etc.
Jap. J. Antibiotics, avr. 1974, 27, 4, p. 118-121.
116. ITAKURA (S.) et coll.
Clinical use of ananase for post-tensilectomy treatment.
Otolaryngology (Tokyo), 1966, 38, p. 439-442.
117. IVANITSKY (A.M.).
Toxicité des préparations enzymatiques utilisées dans les industries alimentaires.
Voprosy Pitanya, 1973, 4, p. 39-46.
118. IWASAWA (T.).
Clinical significance of proteolytic enzymes, and bromelain in acute and chronic paranasal sinusitis.
Otolaryngology (Tokyo), 1968, 40, p. 165-177.
119. IWASE (N.).
Studies on bromelain agglutinins in chicken blood group.
Jap. J. Zootechn. Sci., jun. 1970, 41, 6, p. 278-306.
120. JAFFARIAN (P.A.), RODRIGUES (L.G.) et VILEBA (M.P.).
Estudio clínico da actividade de un novo preparado na terapêutica des enterocolopatias crônicas.
Folha Med., nov. 1968, 57, 5, p. 731-746.
121. JANET (A.).
Essai clinique du Nutrizyme.
Bordeaux Med., fev. 1971, 4, 2, p. 571-576.
122. JASSAUD (P.).
Etude chimique d'un nouvel antibiotique en ORL
Rev. Laryng. oto. Rhino, Bordeaux, nov. 1970, 91, p. 1039-1042.
124. JENKINS (B.).
Etude chimique d'un nouvel antibiotique en ORL.
J. Med. Assoc. Georgia, 1956, 45, p. 431.
125. KATAURA (A.).
Treatment of chronic sinusitis by the combined use of bromelain and antibiotic (erythrocin).
Otolaryngology (Tokyo), 1965, 37, p. 381-385.
126. KAUFMANN (E.).
Intérêt de la Traumanase en gynécologie et obstétrique.
Praxis, nov. 1971, 60, p. 1579-1581.
127. KEMPKEN (W.).
Therapie von Verdauungsstörungen mit einer neuen Fermentkombination.
Aerztl. Prax., 12 dec. 1967, 19, 99, p. 3792-3793 et 3796.
128. KESLER (J.) et coll.
Ensayo clínico con un preparado de combinación.
Sem. Med. (RA), 12 dec. 1968, 133, 49, p. 1653-1655.
129. KLEIN (G.K.).
Enzymatic debridment of third degree burns in animals with bromelains. A preliminary report.
J. Maine Med., 1964, 55, p. 169-171.
130. KNILL-JONES (R.P.), PEARCE (H.) et BATTEN (J.).
Comparative trial of Nutrizym in chronic pancreatic insufficiency.
Brit. Med. J., 3 oct. 1970, 4, 1, p. 21-24.
131. KOHRLOF (B.).
Bromelain, a proteolytic enzyme.
Scand. Plast. Reconstr. Surg., 1969, 3, p. 27-28.
132. KORT (A.A.), HINDS (J.A.) et ZERNER (B.).
Specificity and pH dependance of ficin-catalysed hydrolyses ; comparisons with bromelain specificity.
Biochem., 1974, 13, 10, 2029-2037.
133. KRUEGER (G.A.W.).
Die Verdauungsinsuffizienz und ihre Behandlung mit einem neuen Dreistufen-Fermentpraeparat.
Landarzt (G), 1968, 44, 24, p. 1156-1161.
134. KUGENER (H.), BERGMANN (D.) et BECK (K.).
Zur Wirksamkeit des Bromelins bei pankreatogener Verdauungsinsuffizienz.
Z. Gastroenterol., dec. 1968, 6, 6, p. 430-433.
135. LANDON (A.).
Les enzymes : vers une utilisation spécifique en thérapie dentaire.
Inf. Dent., 22 dec. 1966, 48, 51, p. 5153-5156.
136. LANG (H.), BREDDIN (K.) et RICK (W.).
Zur Resorption oral verabreichten Bromelains.
Klin. Wochenschr., 15 jan. 1969, 47, 2, p. 106-107.
137. LANG (H.) et coll.
Combined effect of bromelin and pancreas enzymes in substitution therapy.
Gastroenterologia (Basel), 1967, 107, p. 203-208.
140. LARREGUE (M.).
Action de la Tétranase sur l'acné.
Gaz. Med. Fr., 20 jun. 1975, 82, 23, p. 2853-2855.
141. LAVIADA (F.A.).
Investigación clínica con un compuesto enzimático eubiótico.
Sem. Med. Mex., 6 aug. 1971, 68, 5, p. 139-141.
142. LECHNER (H.J.) et coll.
Untersuchungen zur lipolytischen Aktivitaet von Fermentsubstitutionspraeparaten.
Z. Gastroent., 1969, 7, p. 323-329.
143. LEVENSON (S.M.), DORINNE (K.), GRUBER (C.) et CROWLEY (L.V.).
Chemical debridment of burns.
Ann. Surg., oct. 1974, 180, 4, p. 670-705.
144. LEVINE (N.), SEIFTER (E.) et LEVENSON (S.M.).
Enzymatic debridment of burns.
Rev. Surg., 1973, 30, 1, p. 72-73.
145. LEVINE (N.), SEIFTER (E.) et CONNERTON (C.).
Debridment of experimental skin burns of pigs with Bromelain.
Plastic and Reconstructive Surg., sep. 1973, 52, 3, p. 413-423.

146. LILOV (L.), DIMKOV (R.) et GROSDANOV (A.).
Einfluss von Ficin, Papaïn and Bromelain auf der Zytochromoxydaseaktivität der Lebermitochondrien.
Europ. Meet. Meat Research Workers, 1969, 15, p. 389-396.
147. LIMBER (C.R.), REISER (H.G.) et ROETTIG (L.C.).
Enzymic lysing of respiratory secretions by aerosol Trypsin.
J. Am. Med. Assoc., jun. 1952, 149, 1, p. 816.
148. LONGHINI (I.), FREGNA (G.) et SIMONI (L.).
Utilità degli enzimi proteolitici nella terapia delle broncopatie acute e cróniche.
Min. Med., 25 aug. 1969, 60, 67, p. 3060-3061.
149. LOOMIS (W.D.) et BATAILLE (J.).
Plant phenolic compounds and their isolation of plant enzymes.
Phytochem., 1966, 5, 3, p. 423-438.
150. MÄDER (H.).
Vergleichender Untersuchung zwischen Bromelin und Oxy-phenylbutan auf ihre Wirkung bei Epistomie Schmerzen.
Praxis, 22 aug. 1973, 62, 35, p. 1064-1067.
151. MAGNES (G.).
Proteolytic enzymes in oral surgery.
J. Am. Dental Assn., jun. 1966, 72, p. 1420-1425.
152. MALOT (J.) et coll.
Essai de prophylaxie de diarrhées dites de voyages.
Rev. Inform. Cps Med., 1971, 31, p. 11-16.
153. MAMMARELLA (E.).
Osservazione clinica sulla possibilità di impiego in oculistica della Bromelina.
Minerva Med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3935-3936.
155. MARCANO (V.).
Apotheke Z., 15 mai 1891, 33.
156. MARCILLAT (G.).
Contribution à l'étude de la Broméline de l'ananas.
DEA Biochim., Univ. Sci. Techn. Languedoc, Montpellier, jul. 1974.
157. MARTIN (G.J.).
La Bromelina, una protease di Ananas ad azione antiédema.
Minerva med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3937-3945.
158. MARTIN (G.J.), EHRENREICH (J.) et ASBELL (N.).
Bromelain, a protease with antiedema activity.
Exp. Med. Surg., sep. 1962, 20, 3, p. 227-247.
159. MARTIN (G.J.), BOGNER (R.L.) et ELDERMAN (A.).
Effet des injections parentérales de Trypsine et d'Hespéridine phosphorylée.
Arch. Internat. Pharmacodyn. Thérap., 1953, 96, p. 124.
160. MARTIN (G.J.), SMYTH (R.D.) et LAMBERT (R.).
Blood enzyme levels and permeability as modified by bromelains.
Amer. J. Pharm., jul. 1964, 136, 4, p. 147-151.
161. MARTIN (G.J.), MOSS (J.) et SMYTH (R.D.).
Cystein potentiation of the in vivo bromelain antiinflammatory antiedema effect.
Am. J. Pharm., dec. 1963, 135, 12, p. 434-437.
162. MARTIN (G.J.), MOSS (J.N.) et SMYTH (R.D.).
Vasopression potentiation and stimulation by bromelain.
Arch. Intern. Pharmacodyn., dec. 1964, 152, 3-4, p. 445-449.
163. MARTIN (A.L.).
Valoración clínica de «Mexase»
Sem. Med. Mex., 4 aug. 1967, 53, 687, p. 368-370.
165. MATSUO (N.) et coll.
Studies on the elementary particles of the lamellae of the visual cell outer segments. 1. On the effects of a few proteolytic enzymes and digitonin.
Folia Ophthal Jap., 1966, 17, p. 292-299.
166. MAZZEI (E.J.) et coll.
Valoración de un preparado con enzimas y químioterápicos en trastornos digestivos.
Dia. Med., 25 mar. 1971, 43, 12, p. 282.
167. MEDEIROS (A.) et RIBEIRO (A.P.).
A bromelina, terapeutica angioliática.
Angiopatiás Brasil, jan. 1968, 8, 1, p. 1-7.
168. MEHRLICH (F.P.).
Pineapple juice.
in : TRESSLER, *Fruit and Vegetable Juice Processing Technol. Avi. Pub. Co., West port, Conn.*, 2e ed. 1971, 155-185.
169. MELROSE (G.).
Biochemical and industrial applications of enzymes.
44th ANZASS Congr., 14-18 aug. 1972,
Johnson and Johnson Pty Ltd., Sydney 1972.
170. MENCHIKOV (F.K.).
Utilisation de la spécialité Meksasa dans l'entérocolite chronique.
Ter. Arkh., jul. 1972, 44, p. 85-87.
171. MENSALVES (F.S.) et MADLSACORY
Effect of fresh pineapple juice on tenderization and flavor of ham ans sausages.
Philipp. J. Animal Ind., 1968, 24, 1, p. 11-17.
172. MERCIER (J.), LARGER (J.) et ROURE (H.).
Broméline en chirurgie plastique.
Ann. Chir., fev. 1966, 20, 3.4, p. 266-271 (supp. Clin. Hôpit.)
173. METAIS (P.), BIETH (J.) et WARTER (J.).
Inhibiteurs de protéases.
Probl. actuels de Bioch. appliquée, 2e série, 1968, Masson, p. 220-296.
174. METAIS (P.) et BIETH (J.).
Inhibiteurs naturels des protéases.
Gaz. Med. Fr., 30 avril 1971, 78, 17, p. 2693-2732.
175. MILLER (J.M.).
Objective criteria of efficacy in clinical enzymology.
Exp. Med. Surg., 1965, supp. 23, p. 26-35.
176. MILLER (J.M.) et OPHER (A.W.).
Increased proteolytic activity of blood serum after oral administration of Bromelain.
Exp. Med. Surg., 1964, 22, 4, p. 277-280.
177. MILLER (J.M.) et OPHER (A.W.).
The Isoenzymes of Bromelain.
Exp. Med. Surg., 1970, 28, 3, p. 270-273.
178. MILLER (J.M.) et OPHER (A.W.).
The activation of human plasminogen.
Exp. Med. Surg., jun. 1964, 22, 2-3, p. 246-254.
179. MILLER (J.M.), GINSBERG (M.) et Mc ELFATRICK (G.C.).
The administration of Bromelain orally in the treatment of inflammation and edema.
Exp. Med. Surg., 1964, 22, 4, p. 293-299.
180. MINAMI (Y.), DOL (E.) et HATA (T.).
Fractionation, purification and properties of proteolytic enzymes from stem bromelain.
Agr. Bio. Chem., 1971, 35, 9, p. 1419-1430.
181. MINE (T.) et coll.
Clinical study on the effect of ananase (a new oral plant protease) on the ocular diseases.
Folia Ophthal. Jap., 1966, 17, p. 688-694.
182. MINESHITA (S.) et SHIGEI (T.).
Prevention of adrenalin-induced pulmonary edema by stem bromelain in rabbits.
Jap. J. Pharmacol., sep. 1970, 20, 3, p. 373-381.
183. MINICONI (P.) et coll.
Etude clinique d'une association médicamenteuse nouvelle en pathologie digestive.
Rev. Inform. Cps Med., 7, 32, p. 57-66, 1971.
184. MIRANDA (B.R.).
Expériences cliniques avec une nouvelle préparation enzymatique (Tornacin) dans le traitement des dyspepsies.
Rev. Clin. Esp., 15 juin 1970, 118, p. 67-72.
185. MONANGE (C.) et coll.
Utilisation de la Mexase en pathologie digestive.
Santé publ., 1972, n°340, p. 30-34.
186. MONGES (H.), LAFON (J.) et BLANOUET (F.).
Etude clinique du Nutrizyme chez 46 malades.
Corse Médit. Méd., dec. 1970, 180, 2, p. 76-78.

187. MORI (S.), OJIMA (Y.) et HIROSE (T.).
The clinical effect of proteolytic enzyme containing Bromelain and Trypsin on urinary tract infection.
Acta Obstet. Gynecol. Jap., 1972, 19, 3, p. 147-153.
188. MOROSOV (K.A.).
Utilité thérapeutique de Mexaform, Mexase et Festal dans l'entérocolite chronique.
Vrach. Delo., mai 1974, 5, p. 97-100.
189. MORRISON (A.W.) et coll.
Bromelain, a clinical assesment in the post-operative treatment of arthrotomies of the kness and facial injuries.
Brit. J. Clin. Pract., 1964, 19, p. 207-210.
190. MOSHAL (M.G.).
Nutrizym as a pancreatic enzyme replacement.
S. Afric. Med. J., 20 jul. 1974, 48, p. 1489-1490.
191. MOSS (J.N.), FRAZIER (C.V.) et MARTIN (G.J.).
Bromelain, pharmacology of the enzyme.
Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie, jan. 1963, 145, 1, p. 166-189.
192. MULLER-WIELAND (K.) et BERNDT (W.).
Vergleich der enzymatischen Aktivitaet verschiedener Pankreasfermentpraeparate in vitro.
Dtsch. Med. Wschr., 12 sep. 1969, 94, 37, p. 1870-1872.
193. MURACHI (T.).
Structure and activity of stem bromelain.
Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 9, p. 899-919.
194. MURACHI (T.) et KATO (K.).
Inhibition of stem bromelain by the chloromethyl ketone derivs of N-tosyl-L-phenyl-alanine and N-tosyl-L-Lysine.
J. Biochem., nov. 1967, 62, 5, p. 627-629.
195. MURACHI (T.) et NEURATH (H.).
Fractionation and specificity studies of stem bromelain.
J. Biol. Chem., jan. 1960, 235, 1, p. 99-107.
196. MURACHI (T.), YASHI (M.) et YASUDA (Y.).
Purification and physical characterization of stem bromelain.
Biochemistry, jan. 1964, 3, 1, p. 48-55.
197. MURACHI (T.).
Amino-acid composition of stem bromelin.
Biochemistry, jul. 1964, 3, 7, p. 932-934.
198. MURACHI (T.).
Proteases of plant origin.
Tampakush. Kakus. Koso, 1966, 11, 5, p. 335-341.
199. MURACHI (T.) et KATO (K.).
Inhibitions of stem bromelain by the chloromethyl derivatives of N-Tosyl-L-Phenylalanine and N-Tosyl-L-Lysine.
J. Biochem., nov. 1967, 62, 5, p. 627-629.
200. MURACHI (T.).
Bromelain enzymes.
Methods in Enzymology, dec. 1970, 19, p. 272-285.
201. NAGAYAMA (H.) et coll.
Clinical application of plant protease (kimotal) in the surgical field.
Arch. Jap. Chir., 1966, 35, p. 395-406.
202. NAHAMIAS (J.).
Director Bromelintest bei ABO Unverträglichkeit.
Nat. Z. Basel 1969, Thèse Méd. Bâle 1969.
203. NAVA (M.) et CELESTINO (S.).
El tratamiento de la diarrea con un eubiótico de actividad enzimatica.
Prensa Med. Mexic., jan.-fev. 1968, 33, 1-2, p. 57-58.
204. NEUBAUER (R.H.).
Plant proteases for potentration of antibiotics.
Exp. Med. Surg., jun. 1961, 19, 2, p. 143-160.
205. NEUBAUER (R.H.).
Una proteasa vegetale per il potenziamento e per una possibile sostituzione degli antibiòtici.
Minerva Med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3946-3953.
206. NICOLAY (K.).
Die Behandlung der unspezifischen intestinalen Beschwerden mit dem neuen Kombinations-präparat Mexase.
Med. Welt., 1 jul. 1967, 18, 26, p. 1579-1584.
207. NUSSER (E.) et DONATH (M.).
Klinisch Therapeutische Erfahrungen mit Mexase.
Med. Klin., 26 jan. 1968, 63, 4, p. 142-146.
208. OKUMURA (H.) et coll.
Clinical effect of ananase for stagnation mastitis.
Sanfugin Jissai, 1966, 15, p. 369-371.
209. OLIVIER (G.) et BLANC (P.).
Etude expérimentale des bromélines sur les sutures digestives du chien.
Trav. Lab. Chir. Exp. Fac. Montpellier, 1963-64 et 1964-65.
210. OPHER (A.W.) et MILLER (J.M.).
The enzymatic properties of Bromelain.
Exp. Med. Surg., dec. 1964, 22, 4, p. 281-292.
211. OPHER (A.W.) et MILLER (J.M.).
The inhibition of bromelain.
Exp. Med. Surg., jun. 1967, 25, 2-4, p. 185-191.
212. OTA (S.).
Autodigestion of the main proteolytically active components of the stem bromelain.
J. Biochem., avr. 1968, 63, 4, p. 494-500.
213. OTA (S.).
Fractionation and properties of the active components of Bromelains in the stem and the fruit of pineapple plant.
J. of Biochem., mai 1972, 71, 5, p. 817-830.
214. OTA (S.), MOORE (S.) et STEIN (W.H.).
Preparation and chemical properties of purified stem and fruit bromelains.
Biochemistry, fev. 1964, 3, 2, p. 180-185.
215. OTA (S.), HORIE (K.) et HAGINO (F.).
Heterogeneity of bromelain of the pineapple stalk.
J. of Biochem., sep. 1969, 66, 3, p. 413-414.
216. PAETZEI (F.).
Moderne Therapie in Geriatrie.
Landarzt., 30 avr. 1968, 44, p. 609-610.
217. PARIS (J.).
Effet d'une préparation enzymatique et biliee sur divers troubles digestifs.
Vie Med., jun. 1970, 21, 1, p. 3201-3204.
218. PARK (Y.) et DRAETTA (Y.).
Applicao de varios enzimos proteoliticos no amaciamento de carnes.
Coletanea Inst. Tecn. Alim. Campinas, 1970, 3, p. 29-40.
219. PARODI (H.A.).
Comentarios sobre el síndrome de maladigestión y su tratamiento.
Pren. Med. Argent., 21 jan. 1972, 59, 3, p. 119-123.
220. PEREGALLI (P.F.).
Impiego della bromelina nel trattamento degli edemi ed ematomi nella pratica ortopedica traumatologica.
Min. Med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3932-3935.
221. PERIER (E.A.).
Expertise chimique de la spécialité Nutrizyme.
(Tiré à part).
222. PETERMAN (M.L.).
The splitting of human globulin antibodies by Papain and Bromelain.
J. Am. Chem. Soc., jan. 1946, 68, 1, p. 106-113.
223. PIROFSKY (B.) et MANGUM (M.E.).
Use of Bromelin to demonstrate erythrocyte antibodies.
Proc. Exp. Biol. Med., 1959, 101, p. 49.
224. PONTON (D.).
Utilisation de la Broméline dans l'oedème inflammatoire du chien.
Thèse Med. Vétérin., Ecole Toulouse, 1969, n 34.
225. POPOV (K.).
Uloga preparata Mexaform i Mexase u saniranju patoloske crevne flore kao uzročnika urinarne infekcije.
Saopćenja (YU), 1972, 14, 4, p. 179-185.
226. PRASAD (G.C.) et SINGH (R.H.).
The ananase induced degenerative arthritis and the effect of an indigenous drug.

- Ind. J. Med. Res.*, 1969, 57, 6, p. 1095-1102.
227. QUINTON (A.), BANCOS (J.) et DUBARRY (J.J.).
Une nouvelle préparation polyenzymatique : le nutrizyme.
Vid. Med., dec. 1970, 51, 38, p. 5263-5266.
228. REALI (G.).
Prime esperienze con l'impiego della bromelina.
La Trasfusione del Sangue, 1960, 5, 2, p. 129-134.
229. RENZINI (G.) et VARENDI (M.).
Die Resorption von Tetracyclin in Gegenwart von Bromelinen bei orales Applikation.
Arzneim. Forschn., fev. 1972, 22, 2, p. 410-412.
230. RIBET (A.) et DUFFAUT (M.).
Intérêt du LC 9066 dans le traitement de certains troubles fonctionnels digestifs.
Rev. Med. Toulouse, 1970, 6, 5, p. 695-700.
231. DE ROCHEFORT (C.).
Histoire naturelle et morale des Iles Antilles.
Ed. A. Leers, Rotterdam, 1658, p. 102-105.
232. ROSSET (R.).
Problèmes enzymatiques des viandes.
Art. Nutrit. Alim., 1968, 22, 2, p. 443.
233. ROURE (H.) et FOURNIER (P.).
Utilisation des bromélaines dans un dispensaire médico-social.
Med. et Collectivité, 1965, 1, 2, p. 93-97.
234. RUHL (F.), OTTO (M.).
Oraler Therapie des Posttraumatischoedermen mit Bromelin
Therapiewoche, 1965, 15, 11, p. 555-559.
235. RUSSO (G.).
False incompatibility in interactions with bromelin added to cold agglutinins.
Riv. Emoter. Immunoemat., 1963, 10, p. 251-258.
236. RYAN (R.E.).
A double-blind clinical evaluation of bromelains in the treatment of acute sinusitis.
Headache, 1967, 7, p. 13-17.
237. SAKUMA (A.), NISHIWAKI (T.) et SHIGEI (T.).
Protective effect of bromelains against epinephrine edema in rats.
Jap. J. Pharmacol., dec. 1964, 14, 4, p. 479-481.
238. SAN JOSE (G.).
Expériences cliniques avec une préparation de ferments de conception nouvelle.
Praxis, 15. sep. 1970, 59, 37, p. 307-310.
239. SASAKI (I.M.).
Mechanism of inhibition of stem bromelain.
J. Biochem., fev. 1973, 73, 2, p. 367-375.
240. SCHULTIS (K.) et WAGNER (E.).
Zur Zneymsubstitution nach Pankreatectomie und bei Insuffizienz der exokriner Pankreas.
D. Med. Wochenschr., 6 sep. 1968, 93, 36, p. 1685-1691.
241. SCIALDONE (D.) et coll.
Clinical research on the action of bromelin in ocular therapy.
Minerva Ophtal., 1966, 8, p. 24-27.
242. SCOCCA (J.) et LEE (Y.C.).
Composition and structure of the carbohydrates of pineapple stem bromelain.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 18, p. 4852-4863.
243. SEKULES (G.), QUERZOLA (F.) et MINI (A.).
Influenza di un enzima proteolitica sull'assorbimento e sul metabolismo dell'etambutolo.
Boll. Chim. Pharm., fev. 1969, 108, 2, p. 119-127.
244. SELIGMAN (D.).
Bromelain : an anti-inflammatory agent.
Angiology, nov. 1962, 13, 11, p. 508-510.
245. SELZER (A.P.).
Riduzione dell'edema post-operatorio e dell'ecchimosi per mezzo di un enzima orale.
Minerva Med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3958-3960.
246. SELZER (A.P.).
Curtaiment of postoperative edema and ecchymose by the use of an oral enzima preparation.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1962, 4, p. 813-817.
247. SELZER (A.P.).
A double - blind study of bromelains in the treatment of edema and ecchymose following surgical and non surgical trauma to the face.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1964, 43, p. 54-57.
248. SELZER (A.P.).
Adjunctive use of bromelains in sinusitis : a controlled study.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1967, 46, p. 1281-1288.
249. SEYFADEH (H.).
Behandlung postchirurgischer Verdauung mit Mexase.
Mediz. Welt., 5 dec. 1970, 49, p. 2122-2124.
250. SHIGEI (A.) et AKTRA (S.).
Protective effect of Bromelain and pineapple proteases against adrenalin-pulmonary edema in rats.
Jap. Heart J., 1967, 8, 6, p. 718-720.
251. SHISOKA (T.).
Decrease of molecular weight of cytoplasmic DNA. Polymerase on treatment with Bromelain.
J. Biochem., jun. 1974, 75, 6, p. 1399-1401.
252. SIRTORI (C.M.).
Sperimentazione clinica della Ananasa.
Minerva Med., 8 dec. 1964, 55, 98, p. 3928-3932.
253. SMYTH (R.D.), BRENNAN (R.M.) et MARTIN (G.J.).
The systemic absorption of an orally administrated proteolytic enzyme Bromelain.
Am. J. Pharmacy, aug. 1961, 133, 8, p. 294-298.
254. SMYTH (R.D.), BRENNAN (R.M.) et MARTIN (G.J.).
Systemic biological changes following the oral administration of Bromelain.
Arch. Int. Pharmacodyn., fev. 1962, 136, 1-2, p. 230-236.
255. SMYTH (R.D.), BRENNAN (R.M.) et MARTIN (G.J.).
Studies establishing the absorption of Bremelain from the gastrointestinal tract.
Exp. Med. Surg., mars 1964, 22, 1, p. 46-59.
256. SMYTH (R.D.), MOSS (J.N.), BRENNAN (R.), HARRIS (J.C.) et MARTIN (G.J.).
Biochemical studies on the resolution of experimental inflammation in animals treated with Bromelain.
Exp. Med. Surg., jun. 1967, 25, 2-4, p. 229-235.
257. SMYTH (R.D.) et BURMAN (R.).
The effect of proteolytic enzyme (Bromelain) on the antibacterial activity of cetylpyridinium-chloride.
Enzymologia, 1968, 34, 2, p. 129-137.
258. SORIA (F.).
Enzimoterapia y disbacteriosis.
Sem. Med., 11 mar. 1971, 139, 9, p. 297-299.
259. DE SOUZA (A.H.).
Bromelina.
Rev. Soc. Brasil Quim., 1948, 17, p. 67-80.
260. SPAEYH (G.L.).
The effect of bromelains on the inflammatory response caused by cataract extraction : a double - blind study.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1968, 47, p. 634-639.
261. STAYMAN (J.W.) et STIFFEL (G.).
A clinical evaluation of a new plant proteolytic enzyme.
J. Germantown Hosp., 1961, 2, p. 79.
262. SUGITA (A.) et coll.
A combination treatment with P-6224 a chemotherapeutic agent of nitrofur derivative and bromelain for the inflammation of the urinary bladder.
Acta Urol. Jap., 1967, 13, p. 621-627.
263. SUZUKI (H.).
Some properties of cellulases of pineapple stem.
Bot. Mag. Tokyo, 1972, 84, 996, p. 389-397.

264. TABABAI (A.).
Behandlung der Hypo und Achlorhydrie mit Roerisan.
Med. Welt., 7 nov. 1968, 9, 45, p. 2476-2477.
265. TAKAHASHI (N.) et YASUDA (Y.).
Amino-acid sequence of glycopeptides from Bromelains.
nov. 1969, n°5, p. 659-667.
266. TAKAHASHI (N.), YASUDA (Y.), GOTO (K.), MIYAKE (T.)
et MURACHI (T.).
Multiple molecular form of stem bromelain.
J. Biochem., fev. 1973, 74, 2, p. 355-373.
267. TAKANO (T.).
Accelerating effect of Bromelin to increase blood level of
antibiotics given intraduodenally.
Jap. J. Antibiot., 6 avr. 1973, 26, 2, p. 154-156.
268. TAPPEL (A.L.) et DILLARD (C.J.).
Retinol inhibition of some proteolytic enzymes (bromelain).
Lipids, 1968, 3, 3, p. 221-224.
269. TARRIS (J.) et MORAX (P.V.).
Utilisation des bromélaïnes en ophtalmologie.
Gaz. Med. Fr., 25 fev. 1965, 72, 4, p. 785-787.
270. TASSMANN (G.C.).
J. Dent. Med., 1965, 20, 2, p. 51.
271. TAUB (S.J.).
The use of ananas in sinusitis. A study of 60 patients.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1966, 45, p. 96.
272. TAUB (S.J.).
The use of bromelains in sinusitis : a double - blind clinical
evaluation.
Eye Ear Nose Throat Monthly, 1967, 46, p. 361-362.
273. TESSLER (L.).
Les bromélaïnes en phlébologie.
Phlébologie, jun. 1965, 18, 2, p. 137-141.
274. TETE (R.) et SAMBIN (P.).
Un traitement polyenzymatique (Nutrizyme) en pathologie
digestive.
Cah. Med. Lyonnais, 47, 3, p. 213-215.
275. THOMAE (U.).
Erfahrungen mit einem neuen Fermentsäure - Präparat bei der
Magensaftsubstitution.
Ther der Gegenwart, jun. 1970, 109, 6, p. 894-898.
276. TOMAINO (A.) et coll.
The action of bromelain in rhinoplasty operations.
Clinical experiences.
Minerva Chir., 1967, 22, p. 1072-1074.
277. TORRES DE CASTRO (L.F.).
Enzimas do ananas.
Univ. Tecn. Lisboa, Inst. Sur. Agron., Lisboa, 1970, 191.
278. TORSIGLIERI (W.) et MELICONI (F.).
Sull'uso del test in bromelina nelle provedi compatibilità
pretrasfuzionali e nei casi di isoimmunizzazione materno fetale.
Min. Med., 3 fev. 1965, 56, 10, p. 479.
279. UHLMANN - BULOW (I.).
Artzl. Praxis, 1966, 18, p. 48.
280. UNDERKOFER (L.A.).
Meat tenderizer.
US PAT., sep. 1959, 2, 904, 442.
281. USCAVAGE (J.P.), GILMAN (M.) et MARTIN (C.I.).
Antibody production following the oral administration of
proteolytic enzymes.
Exp. Med. Surg., dec. 1966, 24, 4, p. 244-257.
282. VABUSEK (M.) et coll.
Mexase kod gastrointestinalnih oboljenja.
Saopcenja (YU), 1969, 12, 2, p. 61-66.
283. VALLANCIN (B.).
Intérêt en ORL des bromélaïnes, enzymes protéolytiques d'origine
végétale.
Gaz. Med. Fr., 2 dec. 1964, 71, 24, p. 4304-4305.
284. VALLE ECHENIQUE (A.).
Mexase para el control del síndrome diarreico del paciente vaguec-
tomizado.
Sem. Med. Mex., 2 mai 1969, 60, 769, 3.
285. VALLE ECHENIQUE (A.).
Mexase en la terapéutica de las disbiosis y procesos disenzimáticos
digestivos.
Sem. Med. Mex., 12 avr. 1968, 56, 720, p. 149-150.
286. VAN DE KRAMER (J.M.), HUINICK (H.T.) et WEYENS (H.A.).
Bromelin.
J. Biol. Chem., 1949, 177, p. 347.
287. VASCONCELOS (W.).
Intérêt d'un mélange enzyme-antibiotique pour le traitement des
affections cutanées.
Rev. Bras. Med., oct. 1969, 26, p. 616-619.
288. VELARDE GUTIERREZ (V.M.).
Nuevo principio terapéutico en el tratamiento de la disenzimosis
digestiva.
Sem. Med. Mex., 18 jun. 1971, 67, 11, p. 334-338.
289. VESPA (N.).
Estudia chimica della tetranasa nell'stomatologia.
Minerva Stomatol., mai 1972, 21, p. 120-126.
290. VIELLEFOSSE (R.) et ROUSSIN (E.).
Les enzymes en thérapeutique dentaire ; mécanisme d'action.
Rev. Fr. Odontostomatol., jan. 1968, 15, 1, p. 91-96.
291. VITEMBERG (J.).
Utilisation d'une association enzymatique anti-inflammatoire en
odonto-stomatologie.
Rev. Fr. Odontostom., août 1964, 11, 8, p. 1272-1277.
292. VITEMBERG (J.).
Rapport sur l'utilisation des bromélaïnes en odonto-stomatologie.
Inf. Dent., 1964, 46, 48, p. 4385-4387.
293. VITEMBERG (J.).
Les bromélaïnes en odonto-stomatologie.
Rev. Fr. Odonto-stomatol., fev. 1965, 12, 2, p. 215-222.
294. VOGT-SUTER (T.).
Die Beeinflussung von postoperativen Oedemen und Hämatomen
in kosmetische Chirurgie durch Behandlung mit Traumanase.
Praxis, mai 1970, 59, 19, p. 712-713.
295. WANG (H.), WEIER (C.E.), BIRKENER (M.L.) et GINGER (B.).
Studies on enzymatic tenderizing of meat - II.
Food Res., oct. 1958, 23, 5, p. 423-438.
296. WILLIAMS (B.G.).
The therapeutic possibilities of the juice of fresh pineapple.
Med. Rec. NY, 1910, 77, p. 924.
297. WINGRAVE (W.).
The pineapple as a digestive aid.
Lancet, 1902, 1, 1852.
298. WODSACK (H.).
Intragastral Saurenachweis nach Gabe von Roerisan.
Medizinische Welt, 28 aug. 1971, 22, 35, p. 1341-1343.
299. WOOLF (R.M.), SNOW (J.W.) et BROADBENT (T.R.).
Resolution of an artificially induced hematoma and the influence
of a proteolytic enzyme.
J. of Trauma, jul. 1965, 5, 4, p. 491-494.
300. YAMAZAKI (H.).
Clinical use of ananase in the field of otolaryngology.
Otolaryngology (Tokyo), 1965, 37, p. 481-486.
301. YOUNG (M.M.) et WARNER (W.D.).
Process for purifying Bromelain.
US Pat., mai 1969, n°3, 442, 764.
302. ZAFARI (I.).
De l'action thérapeutique des bromélines en traumatologie et
petite chirurgie.
Thèse Méd. Fac. Paris, 1904, 489, 35.
303. ZATUCHNI (G.J.) et COLOMBI (D.).
Bromelain therapy for the prevention of episiotomy pain.
Obstet. and Gynecol., fev. 1967, 29, 2, p. 275-278.
304. ZAWODSKY (L.).
Behandlungsergebnisse mit Mexase bei unspezifischen
Darmstoerungen.
Wien. Med. Wschr., 1 fev. 1969, 119, 5, p. 95-98.