

## Nos connaissances actuelles sur les effets biochimiques des papaines.

P. DUPAIGNE\*

### NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES EFFETS BIOCHIMIQUES DES PAPAÏNES

P. DUPAIGNE (IRFA)

*Fruits*, nov. 1977, vol. 32, n°11, p. 677-696.

RESUME - Cet article n'est pas une mise à jour de nos connaissances sur la constitution et les usages de la Papaïne, car cela dépasserait le cadre de cette revue ; nous n'envisageons ici de façon approfondie que les travaux permettant de mieux connaître la structure stéréochimique des différentes Papaïnes, leurs usages industriels et surtout leurs propriétés particulièrement intéressantes en pharmacie. Ainsi cet article complète le précédent sur les usages de la Broméline paru en 1975, et il resterait maintenant à étudier les propriétés spéciales des Ficines, troisième groupe de protéases végétales faciles à obtenir ; malheureusement les travaux spécifiques sur les Ficines sont très rares.

Depuis la rédaction de notre travail sur les enzymes des fruits, publiée par cette revue en avril 1973, nous avons été sollicité par des lecteurs et des visiteurs nombreux, intéressés par ces métabolites,

- soit en tant que producteurs de fruits désirant valoriser une partie de leurs excédents,
- soit en tant que transformateurs de fruits à la recherche d'une utilisation de leurs sous-produits,
- soit comme industriels fabriquant des agents facilitant le traitement enzymique des aliments,
- soit enfin, comme préparateurs de spécialités pharmaceutiques contenant des enzymes protéolytiques.

Tout ceci indique que ces protéases, bien que connues depuis longtemps, n'ont pas perdu de leur intérêt, même si elles sont concurrencées par d'autres, produites par exemple par cultures microbiennes.

En outre, depuis cette époque, nous avons accumulé et étudié un grand nombre de travaux originaux, articles documentaires, brevets et thèses, sur le sujet, qu'il serait bon que le spécialiste ou l'étudiant connaisse avant de prendre une décision ou de rédiger un rapport.

Pour ce qui concerne les bromélines, enzymes protéolytiques de l'ananas (fruits, tiges et feuilles), cela nous a amené à rédiger en 1975, dans cette même revue, un article spécial sur leur utilisation en thérapeutique ; en 1973 nous avons constaté que la ficine (du latex du figuier) et la papaïne (du latex de la papaye), étaient moins utilisées dans ce domaine, mais depuis, la connaissance de nombreux travaux nous a démontré que les papaines suscitent un regain d'intérêt, quand ce ne serait qu'en sachant qu'il existe en France, en 1976, une quinzaine de spécialités pharmaceutiques renfermant ces protéases.

Pour simplifier les recherches de l'étudiant ou du spécialiste dans le présent travail, nous n'allons pas procéder comme dans le cas de la broméline, où la bibliographie nouvelle

\* - IRFA, B.P. 5035, 34032 MONTPELLIER (France)

était à ajouter à celle déjà citée.

Dans ce texte, pour citer un travail d'après la bibliographie jointe, nous accompagnons toujours la phrase du numéro correspondant ; souvent aussi nous désignons un seul nom, le premier parmi les auteurs du travail : ceci pour simplifier la composition du texte, et nous nous en excusons vis-à-vis des autres co-auteurs de l'article lorsqu'il s'agit d'une équipe.

Tout en simplifiant les premiers chapitres, car on ne peut pas tout citer, nous insisterons sur la partie concernant l'action thérapeutique, afin de présenter un ensemble facile à consulter pour le chercheur, en citant surtout les travaux très récents.

Voici le plan du travail, chaque chapitre possédant sa propre bibliographie :

- Quelques enzymes protéolytiques végétales non citées dans le rapport de 1973.
- Articles généraux sur la papaïne ; marché de la papaïne.
- Brevets, procédés d'extraction, préparation des diverses papaïnes.
- Méthodes d'évaluation du pouvoir enzymatique.
- Action de la papaïne pouvant expliquer sa configuration chimique. Utilisation en immunologie.
- Pouvoir protéolytique de la papaïne utilisable dans diverses industries.
- Inconvénients possibles de son utilisation thérapeutique.
- Application en pharmacologie.

Dans ce dernier chapitre, outre le résumé des travaux cités dans la bibliographie, nous avons ajouté la liste des principales spécialités françaises qui renferment de la papaïne, avec leur posologie, les indications et contre-indications, ce qui montrera pour quelles raisons principales cette papaïne est utilisée, et en quoi son action est différente ou similaire de celle des autres protéases ; enfin une liste des fournisseurs de papaïne brute ou raffinée, qui nous a été obligeamment fournie par le Syndicat national de l'Industrie pharmaceutique, est donnée avec les adresses complètes, dans la conclusion.

#### QUELQUES ENZYMES PROTÉOLYTIQUES VÉGÉTALES

En plus des protéases classiques (ficine du figuier, papaïne de la papaye, broméline de l'ananas), nous avons cité en 1973, l'asclépaïne (*Asclepias speciosa*), l'euphorbaïne (*E. cerifera*), la solanaïne (*S. eleagnifolium*), la pomirine (*Maclura pomifera*) et la mexicaïne (*Pileus mexicanus*), parfois utilisées en raison de leur activité. Naturellement, il en existe beaucoup d'autres, mais depuis ces dernières années, nous avons trouvé quelques articles montrant

que le problème de la digestion partielle ou complète des protéines par les enzymes reste d'actualité pour la préparation d'aliments ou de provendes et la pharmacologie. Par exemple, les fabricants de fromage, quelle qu'en soit la région, éprouvent des difficultés à se procurer de la présure classique et sont tentés d'utiliser des protéases naturelles permettant la coagulation du lait.

BOUDIER a montré, dans un travail de synthèse, quels pouvaient être les succédanés d'origine animale, végétale ou microbienne, utilisables dans ce but (1). Un auteur anglais, BRYCE, a donné une liste des fournisseurs d'enzymes indispensables dans l'industrie : pour les protéases végétales il a cité la Société HUGUES Ltd de Londres (2). Récemment, ESKIN (3), a proposé d'utiliser la protéase contenue dans une cucurbitacée facile à produire (*Benicasa cerifera*) pour coaguler le lait des fromageries. SINGH (4) a étudié en 1973, dans une revue indienne, le pouvoir coagulant pouvant remplacer la présure, d'une petite plante, *Whitania coagulans* (Solanacée), qui donne des baies qu'on trouve sur les marchés ; on peut en extraire un précipité à l'acétone qui permet de fabriquer du fromage de type Cheddar ou de pâtes molles sans utiliser de présure animale, produit rejeté par la population végétarienne ; ce précipité salé à 5 p. cent de NaCl et 1 p. cent d'acide borique, conserve 90 p. cent de son activité après trois mois de chambre froide. Une autre plante proposée par le même auteur est une Urticacée arbustive d'Asie tropicale, *Streblus asper*, mais son extension est plus limitée.

La même année (1973), THOMPSON (5) a prouvé que le rhizome du gingembre, utilisé pour ses propriétés aromatiques, contenait à l'état frais un mélange protéolytique pouvant être également employé dans les régions productrices.

En 1974, dans une revue de laiterie espagnole, VIERA (6) montrait que le chardon frais écrasé sert encore pour l'industrie fromagère en Espagne : nous avons rappelé qu'en France on se servait autrefois, dans les campagnes, du cardon (*Cynara*) qui est de la même famille des Composées, et MOCQUOT l'a fait en 1976 (7 ter).

Une Caricacée (donc de la même famille que le papayer) poussant spontanément au Mexique, produit de petits fruits acides à odeur de citron, ainsi que des tubercules amylacés consommés par les populations locales. WILLINGHAM en a récemment donné la description, soulignant que cette plante donne une protéase voisine de la papaïne (7 bis).

Pour clore ce chapitre, il faut citer un ouvrage de WIELAND (7), édité récemment par Noyes Data Corporation, résumant tous les brevets américains parus depuis 1960 sur les enzymes utilisés dans l'industrie alimentaire.

## ARTICLES ET TRAVAUX GÉNÉRAUX SUR LA PAPAÏNE IMPORTANCE DU MARCHÉ

Ce chapitre sera court, car il n'est pas question de donner, dans un article de mise au point décrit à une période déterminée, les cours de la papaïne et les tonnages de sa production ou de son commerce. Chiffres essentiellement fluctuants.

Le spécialiste chargé des questions économiques pourra se procurer tout d'abord un rapport de 17 pages du Centre de Commerce international de Genève, édité en 1959, sur le marché de la papaïne en Europe de l'ouest (8), puis le réactualiser par deux rapports du Tropical Products Institut de Londres, parus en 1966 et 1975 (11, 12).

Des exposés généraux sur l'intérêt de la papaïne se trouvent dans l'article d'ARNON, dans une revue d'enzymologie (9) et celui de BECKER (10) dans la revue *Economic Botany* qui envisage surtout son utilisation pour le traitement des déchets de poisson.

Enfin, rappelons les principaux travaux parus dans notre propre revue : PATRON (17) 1952, HAENDLER (13, 14) 1955-1965, HUET (15) 1965 et surtout LASSOUDIÈRE (16) 1969, qui a traité, dans une suite d'articles, tout ce qui concerne le papayer, son fruit et ses produits. En 1973, nous avons souligné que cette grosse étude ne comportait pas moins de treize pages de références, dont deux sur la papaïne.

L'intérêt de ces travaux est que, contrairement à beaucoup d'autres, ils se basent sur l'expérience personnelle des auteurs, qui appartiennent à notre Institut et connaissent bien le papayer.

## PROCÉDES D'EXTRACTION ET DE PURIFICATION QUELQUES BREVETS

Naturellement de nombreux brevets couvrent les procédés au fur et à mesure de leur découverte. Par exemple, nous avons cité au premier chapitre l'opuscule de WIELAND (7) édité par la Noyes Data Corporation qui signale tous les brevets américains parus depuis 1960 sur les enzymes en alimentation. Nous devons cependant rappeler celui de BEUK en 1969, sur la production de protéases végétales (18), celui de STERN sur la purification de la chymopapaïne (20) et celui de la Compagnie SWIFT sur ce qu'elle nomme « Procédé Proten » (21), par dégradation partielle des protéines par la papaïne. Enfin, une série de brevets pris dès 1969 par BOUDART au nom de la Société ENZYMASE INTERNATIONAL, sur le traitement du latex et les protéases de haute stabilité obtenues après purification (19).

Les articles généraux, en particulier celui de LASSOU-

DIÈRE, déjà cité, mentionnent parfois avec détail les procédés utilisés commercialement et au laboratoire, pour obtenir un bon rendement dans l'extraction du latex et la purification des enzymes protéolytiques extraits du latex.

En 1973, des spécialistes ont montré comment extraire ces enzymes, tout en conservant leur activité en utilisant comme matière première du latex desséché, produit commercial courant de qualité variable. L'année suivante, BURKE (23) a proposé une méthode en deux temps pour cette purification.

En 1968, une étude de sélection consanguine de papayers a été entreprise en Inde dans le but d'améliorer le rendement en papaïne du latex (24). Rappelons le travail d'un agent camerounais de notre Institut, FOYET, sur l'extraction de la papaïne (25), ainsi que deux articles anciens de HINCKEL sur l'influence de la température de séchage et les traitements chimiques préalables lors du séchage du latex (26, 27).

Un travail de JONES en 1974 (figure 1) parle de ce qu'il nomme papaïne raffinée, c'est-à-dire débarrassée d'impuretés du latex (28). Au contraire, en Inde, KRISHNAMURTHY a construit un atelier-pilote pour la préparation de papaïne dite brute (c'est-à-dire non raffinée) à partir du latex extrait de la papaye (29).

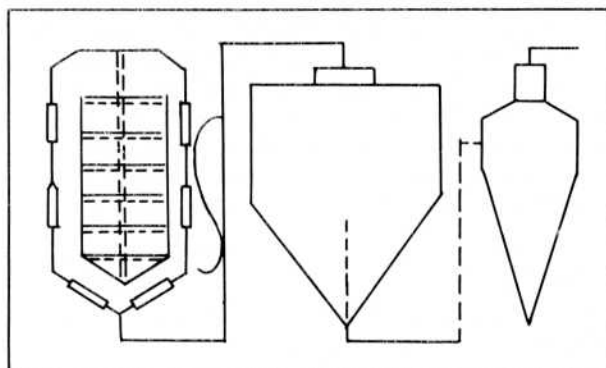


Figure 1 • HYDROLYSE CONTINUE DES PROTÉINES (réf. 28).

Un travail allemand de MANECKE (30) décrit la préparation d'une papaïne active, mais insoluble dans l'eau ; un autre de SHACK (32) montre comment séparer au laboratoire les diverses protéases de la papaïne ; celui de PANE est un exposé destiné aux Polonais (31), celui de TEXEIRA, en portugais, donne l'expérience de l'auteur, de la station agronomique de Campinas (34) ; enfin une thèse de WILLIAMS (35) définit quelques propriétés de la ficine et de la papaïne en soulignant les différences.

## MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE. RESULTATS

Il est malheureusement impossible de décider une fois pour toutes quelle sera la méthode universelle d'évaluation de l'intensité protéolytique de la papaïne : celle-ci, comme nous allons le voir, est un complexe d'enzymes n'ayant pas la même action sur tous les substrats, c'est pourquoi il convient, avant de fournir un résultat chiffré, de préciser exactement le substrat utilisé, et les avis diffèrent sur le choix du substrat.

Un rapport de 1966 de l'Académie nationale des Sciences de Washington proposait une méthode déjà éprouvée (36) ; son élaboration a réuni quelques spécialistes, dont SCRIBAN, professeur à Douai, qui donnait par exemple, pour échantillon de papaïne, une activité correspondant à 589 unités de tyrosine par milligramme et par minute.

Pour l'évaluation des détersifs enzymatiques, un article en italien donne une liste des méthodes possibles, avec indication des incompatibilités (37).

En 1971, nous avons relevé un travail de BRICKEY (38) sur l'extraction préalable des impuretés à partir du latex desséché, afin d'obtenir une évaluation plus précise du pouvoir protéolytique.

L'an passé nous avons reçu la thèse de Melle HOLZHAUER qui, en 1961, préférait utiliser comme substrat la fibrine plutôt que la caséine pour une méthode normalisée (39), car celle-ci était proposée depuis longtemps, par exemple par LAGER en 1951 (40). En 1971, l'auteur précédent reprenait son idée dans un bulletin régional d'une société de pharmacologie (42). Pourtant, tout récemment, des Américains revenaient à la caséine, cette fois immobilisée sur agar, comme substrat destiné à doser l'activité résiduelle de la papaïne dans la bière clarifiée par cet enzyme (43).

Enfin, pour avoir quelques chiffres de référence, bien que l'article ne soit pas très récent, il est bon de connaître les évaluations des papaïnes du commerce indiquées par ZOCH en 1969 (44).

## CONFIGURATION CHIMIQUE. ACTIONS POUVANT EXPLIQUER CETTE CONFIGURATION, EN PARTICULIER EN IMMUNOLOGIE

Les protéases du latex de papaye ont fait l'objet de très nombreux travaux ayant pour but d'élucider leur structure chimique et les principaux sites qui expliquent leur activité. Ces travaux ont débuté dès que le pouvoir protéolytique a été établi, et continuent à se poursuivre à mesure que l'on trouve de nouvelles utilisations à ces protéases, notamment en immunologie.

Ici, il n'est pas question de reprendre tous ces travaux, car ce n'est pas l'objet de l'article ; nous donnerons simplement un aperçu des procédés permettant de séparer les protéases de la papaïne et de connaître approximativement leur configuration chimique, et une liste des travaux les plus récents montrant qu'ils sont surtout orientés vers l'immunologie et - qui sait - vers la destruction sélective des cellules cancéreuses, la bibliographie jointe à ce chapitre est donc très sommaire, sauf pour les deux dernières années.

### Séparation et constitution chimique des protéases.

Vers les années 1950, les travaux montraient que le latex de papaïne contient trois fractions enzymatiques à activité protéasique. Peut-être convient-il d'examiner d'autres parties de la plante et d'autres variétés que celles qui sont sélectionnées pour le meilleur rendement, mais ce ne serait qu'un travail fondamental sans intérêt économique immédiat. Ces trois fractions ont été appelées à mesure de leur découverte chymopapaïne en 1941, papaïne cristalline en 1954 et lysozyme en 1955. La figure 2 est un exemple de leur obtention pratique à partir du latex desséché et broyé du commerce, selon CAYLE en 1964 (107), par purification successive à divers pH et précipitation au sulfate d'ammonium (S.A.) ou d'échange d'ions sur amberlite.

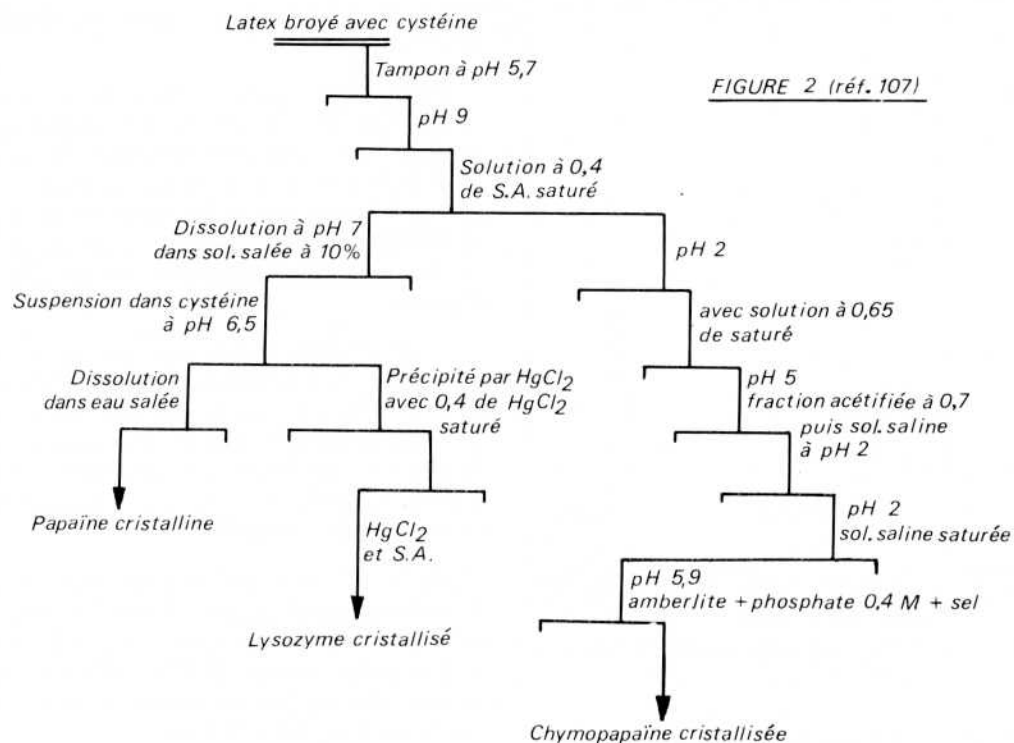
Depuis peu le laboratoire de M. SCRIBAN à Douai a montré que la papaïne commerciale contient plus de trois protéases ainsi que d'autres enzymes, ce qui explique son rôle complexe dans le traitement des aliments (bière, viande, poisson, végétaux) et parfois son intérêt (133).

Ces papaïnes, de même que les ficines et bromélines, sont des protéines comprenant un grand nombre d'acides aminés (plus d'une centaine comme on va le voir), dont plusieurs sulphydriques, dont l'enchaînement est partiellement identique (figure 3), comme l'a montré un schéma de KATO en 1974 (65), schéma repris par une Société belge de production de papaïne tel qu'il est reproduit dans notre revue dans l'article récent sur les bromélines. La cystine et l'histine interviennent dans les sites actifs de ces protéases.

Voici par exemple, le nombre des divers acides aminés libérés par hydrolyse à partir des trois papaïnes purifiées : (tableau page suivante).

### Travaux récents (parus depuis 1974).

Cette énumération fastidieuse, classée par ordre alphabétique, est donc limitée à deux ans. Par inactivation partielle de la papaïne au moyen de la radiation, on a constaté que les résidus contenant du tryptophane et de la cystéine sont essentiels à l'activité enzymatique (46, 89). ALECIO (47) a tenté d'expliquer la spécificité du site partiel S1 envers divers substrats ; les radiations UV de la lumière expliquent



	papaïne	chymopapaïne	lysozyme
acide aspartique	17	23	22
thréonine	7	17	13
sérine	11	22	16
acide glutamique	17	25	11
proline	9	14	18
glycine	23	39	26
alanine	13	19	21
valine	15	21	8
méthionine	0	1	4
isoleucine	10	9	11
leucine	10	16	12
tyrosine	17	18	13
phénylalanine	4	7	12
histidine	2	4	3
lysine	9	27	10
arginine	10	7	13
tryptophane	5	4	7
1/2 cystéine	8	10	8
total :		286	228

en partie la diminution progressive d'activité de la papaïne commerciale selon un travail de BAUGHER (50), de même que l'irradiation  $\gamma$  par le cobalt 60 d'après LIN (70 bis).

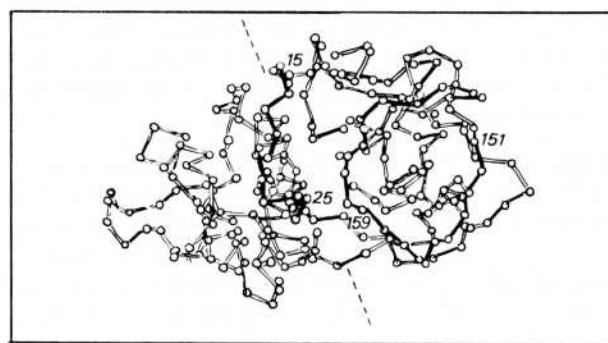


Figure 3 • STRUCTURE DE LA PAPAÏNE SELON KATO (65). Les traits foncés joignent les aminoacides communs à trois protéases: papaïne, broméline, ficine. Les aminoacides 25 et 159 correspondent à la cystine et à l'histidine des sites actifs de la papaïne.

Dans un travail très récent, CAREY (51 bis) a prouvé, en utilisant la spectrographie de résonance Raman, que le site actif de la papaïne se réorganise au bout d'un certain temps après son action sur un substrat protéique.

Une neuraminidase de la papaïne modifie le comportement des globules blancs : on doit en tenir compte dans l'interprétation des textes de cytotoxicité ; c'est la conclusion qu'en a tiré BUBE (51) dans une revue allemande.

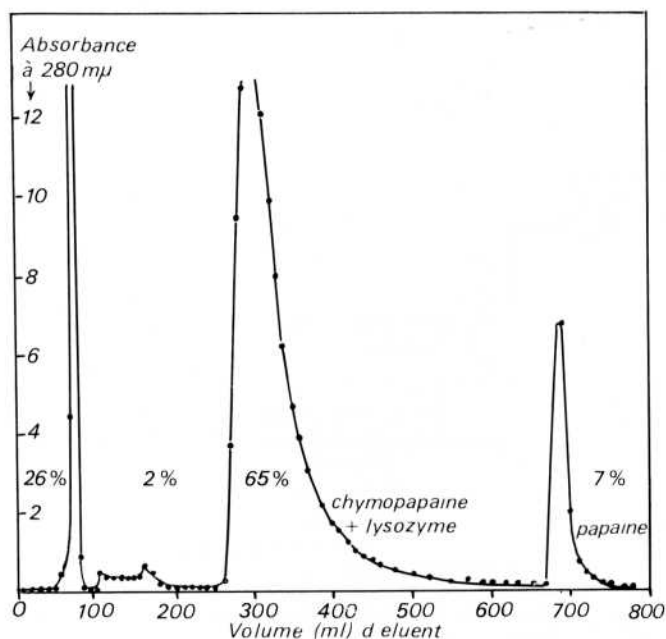


Figure 4 • CHROMATOGRAPHIE DE PAPAÏNE BRUTE SUR CARBOXYMÉTHYL-CELLULOSE (réf. 57).

CRESSWELL (54) a obtenu deux glycoprotéines de P.M. 30.000 et une protéine de P.M. 11.000, à partir d'antigènes traités par une papaïne solubilisée : les lymphocytes traités par la papaïne voient leur potentiel diminuer provisoirement, puis se rétablir ensuite, en immunologie (55) ; on a constaté aussi que ce traitement a démasqué les récepteurs contenus dans les membranes ayant la capacité de former les rosettes d'érythrocytes (59).

GOODMAN (60) a montré, par l'action ménagée de la papaïne, que la  $\gamma$ -globuline du lapin était complexe. La papaïne et la ficine ont été utilisées par HALL (61) pour montrer une inactivation temporaire par la proflavine ; dans un ordre d'idées différentes, la papaïne a permis à JONES (63) de détecter les auto-anticorps des globules rouges dans l'anémie hémolytique auto-immune du chat et du chien.

Avec des auteurs japonais, nous apprenons que la papaïne a permis d'isoler deux antigènes à partir de l'antigène AG-B (64), et d'autres nous ont donné des schémas des sites actifs comparés de la papaïne, la ficine et la broméline (65) ; l'interaction entre globules blancs monocytes, globules rouges et immuno-globine G, a été étudié par KENNA (66) ; la dégradation de cette dernière vient de faire l'objet d'un compte-rendu de LABBE (70) à l'Académie des Sciences.

Les protéases combinées avec de l'acide formique ou succinique conservant leur activité peuvent avoir leur intérêt (71, 72) ; la papaïne peut libérer les hydrolases liées dans certaines parties de l'intestin, ce qui expliquerait son

action dans la digestion, d'après un travail récent de LOUVARD (74).

LOWE (75) a entrepris une recherche biochimique au moyen d'une papaïne modifiée et McILROY (76) a examiné la protéolyse de l'immunoglobine M du lapin. Pour MICUSAN (79) cette hydrolyse appliquée à la chèvre, permet la caractérisation des classes d'immunoglobines G, et MUHLFELD (80) a envisagé l'influence de la papaïne sur les propriétés antigéniques des globules rouges de l'homme.

Le travail d'une équipe japonaise sur divers procédés d'hydrolyse est purement biochimique (81), de même que celui de OARA (84) sur les sites actifs de la papaïne, ainsi que celui de OKADA (85) sur l'action d'une antipapaïne sur l'enzyme, puis l'exposé de OKAMURA (86) montrant la photo-oxydation des résidus de papaïne contenant de l'histidine et du tryptophane.

PETERMAN (87) vient d'indiquer que les antitoxines de diphtérie, grippe, thyphoïde, qui sont des  $\gamma$ -globulines, sont fractionnées en quarts par voie enzymatique (papaïne ou broméline), alors que SHIPTON (91) a fait un rapprochement entre les systèmes histidine-cystéine communs à la papaïne, la broméline et la ficine.

Les antigènes T-L ont donné, sous l'action d'une papaïne solubilisée, des fragments de protéine étudiée par STANTON (95) ; un travail de TANG (96) aux Hawaï a prouvé que dans le papayer lui-même se trouve parfois, naturellement, de l'isothiocyanate de benzyl, qui est un inhibiteur de la papaïne.

Le travail expérimental de TURNER (99) sur des cellules lymphoblastoïdes humaines en culture, a permis de purifier des antigènes libérés de membranes cellulaires ; celui de WHARTON (100) a comparé les vitesses d'hydrolyses du même substrat par la papaïne et la broméline. Enfin en juin 1975, nous trouvons dans une revue d'immunologie, un article de WILSON (102) montrant que des globules rouges traités avec la papaïne, chez le cobaye, présentent plus d'affinité pour les cellules et les globules blancs du thymus, que les érythrocytes non traités.

#### UTILISATION DANS L'INDUSTRIE DU POUVOIR PROTÉOLYTIQUE DE LA PAPAÏNE.

Le chapitre pourrait facilement être développé, quand ce ne serait qu'en étudiant les travaux anciens ; mais ce n'est pas exactement l'objectif de l'article, aussi nous rappellerons simplement quelles sont les principales utilisations pratiques de la papaïne, en citant seulement une trentaine d'articles.

Déjà en 1960, le service de la Répression des Fraudes devait être au courant de l'utilisation des enzymes en alimentation, c'est ce qui ressort d'un exposé général de BOIDIN (106) ; en particulier l'attendrissement des viandes par la papaïne ou la broméline est autorisée pour le consommateur mais interdite pour le vendeur qui pourrait ainsi valoriser sans le dire des viandes de catégorie inférieure.

Les travaux les plus abondants concernent justement cette amélioration de la qualité de la viande. BALINT (105) en Hongrie, a étudié la digestion progressive de la myosine du muscle ; CLEGG (108) a comparé les effets de la papaïne à ceux de la ficine sur le rognon de porc : seule cette dernière faisait apparaître une amertume notable, par libération d'acides aminés.

Le brevet allemand pris par FIEFFE en 1970, spécialiste marseillais décédé depuis peu, concerne les viandes (106) ; depuis lors FIEFFE s'occupait surtout des déchets de poisson valorisés par digestion enzymatique partielle pour produire un lait artificiel pour bovins.

L'activation de la papaïne en vue des traitements des viandes a montré son intérêt, selon GOTTSALL (110) ; pour HALEM (112) c'est la papaïne brute, polyenzymatique, qui donnait de meilleurs résultats sur la viande des volailles. HARRAR (113) aussi dans une revue spécialisée sur les jus de fruits a montré l'intérêt du traitement des viandes par la papaïne et suggéré que le jus de la viande facilite la digestion : encore faudrait-il que ce jus ne soit pas inactivé par cuisson.

Deux travaux de HINCKEL ont montré l'intérêt d'une mesure de l'activité de l'enzyme employé sur les viandes, soit *post-mortem*, soit *in vivo* sur l'animal (115, 116) : ces deux procédés sont pris en considération pour le veau et le boeuf (117, 118) ; JOSEPH en 1970 a proposé d'oxygéner la papaïne avant de l'injecter dans la veine jugulaire du boeuf (119) (figure 5) ; en 1974, un article de KANG (120) fournit une bibliographie sur l'attendrissement des viandes, et RODES (126) proposait d'améliorer la viande d'agneau par injection *in vivo*, ainsi que SMITH (135) pour le boeuf ; enfin WANG (138) a utilisé toute une série de protéases d'origines différentes : végétale, fongiques et pancréatiques ; naturellement le résultat n'est pas le même.

Pour le poisson, le but n'est pas le même : il ne s'agit pas d'attendrir la viande pour la rendre consommable par l'homme, mais de rendre consommable pour le bétail les déchets ou résidus trop résistants à l'état frais, tout en conservant leur pouvoir nutritif. L'action enzymatique devra donc être ménagée ou arrêtée à temps : quelques articles peuvent être examinés, outre celui de M. FIEFFE (109), spécialiste de boissons protéiques destinées aux veaux, et celui de LODER (181) qu'on verra dans le dernier chapitre, sur la dissolution des piquants de poulpe ingérés par erreur. Un brevet récent (109 bis) montre que l'hydrolyse enzyma-

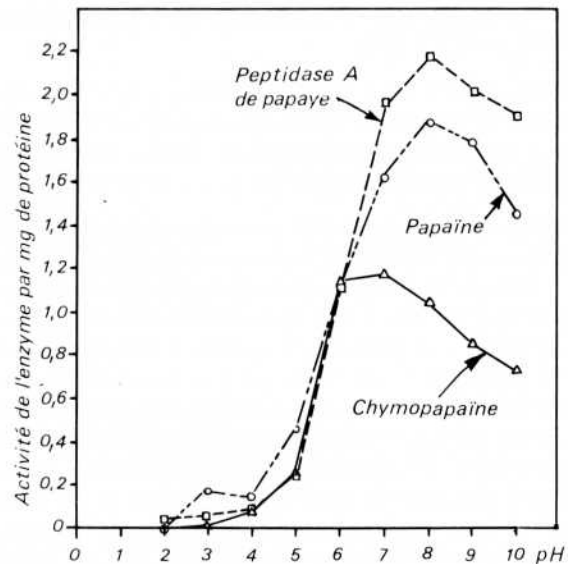


Figure 5 • EFFETS DU pH SUR L'HYDROLYSE DE LA CASÉINE (réf. 119).

tique des protéines de poisson reste d'actualité.

En 1969, HALE (111) a pu établir, en comparant diverses protéases, que pour le poisson, à pH 7 et à 40°C, la ficine est la plus active, les enzymes d'origine microbienne étant moins utilisables ; par contre, un mélange papaïne plus pancréatine donne de bons résultats tout en étant moins onéreux.

Le brevet américain pris par RUTMAN (27) concerne les provendes riches en protéines à partir de déchets de poisson traités par papaïne ou broméline, et SANTOS (128) proposait aux agriculteurs des Philippines des hydrolysats de poisson à haute valeur nutritive ; SEN (154) dès 1962, étudiait la cinétique de cette hydrolyse par la papaïne, afin de stopper cette réaction avant liquéfaction complète.

Une autre industrie alimentaire qui fait classiquement usage des protéases, parmi lesquelles la papaïne, présente une action assez large pour être intéressante, c'est la clarification de la bière par solubilisation des protéines du malt avant leur précipitation au froid en combinaison avec des polyphénols ; ces troubles se rencontrent aussi, d'après notre expérience, dans de nombreux jus de fruits, tels les jus de pomme ou de raisin obtenus à partir de concentrés, mais on préfère les clarifier par adsorption des complexes sur poudres de polyamides.

Les diverses protéases de la papaïne ne présentent pas la même action : CAYLE (107) a montré que la papaïne cristalline et la chymopapaïne sont utilisables, par contre la lysozyme purifiée n'a aucun effet.

Mais c'est surtout SCRIBAN, spécialiste de brasserie et professeur à Douai, qui est la personne la plus qualifiée

pour parler des traitements enzymatiques de clarification de la bière (127 à 133).

Tout dernièrement, un travail indien (137) a montré l'intérêt de l'emploi de membranes de collagène sur lesquelles est complexée une papaïne et qui conserve 56 p. cent de son activité protéasique après cinq mois d'utilisation.

On pourrait rapprocher ce travail de celui de MONSAN (123) qui, à l'ENSAT de Toulouse, a imaginé un réacteur de 1 litre contenant de la papaïne fixée sur silice et qui a pu fonctionner un mois à 30°C pour traiter la bière, en gardant ses propriétés. Quelques autres genres d'utilisation industrielle des papaïnes ont été proposés en raison de leur effet protéolytique ; par exemple KILPADI (121) a pris en 1969 un brevet sur l'accélération programmée de la maturation des fromages : effectivement la caséine et les autres protéines sont dégradées en molécules plus légères et en acides aminés libres plus rapidement que dans la pratique, mais des goûts désagréables apparaissent, dus aux acides aminés ; le brevet indique que ces goûts sont évités par simple lavage de la surface des fromages.

En 1973, LIM (122), a prouvé que la dégradation de la caséine pure par la papaïne donnait en premier lieu un peptide à goût amer, d'ailleurs il est connu que les méthodes d'évaluation de l'activité enzymatique d'une papaïne par la caséine fournissent des résidus amers.

Les protéines végétales sont aussi, bien entendu, susceptibles d'être dégradées ou scindées par action protéolytique ; ainsi à Milan, un traitement enzymatique des olives broyées permettait d'améliorer le rendement et la qualité de l'extraction de l'huile (124) : il s'agissait non seulement de ramollir les membranes cellulaires et de détruire le ciment pectique, mais de solubiliser les colloïdes protéiques par la papaïne. Enfin, un travail récent sur les protéines de soja, produit alimentaire de haute valeur, nous a montré que la papaïne pouvait avoir une action sur la tenue de ces aliments (125), en augmentant la proportion des groupes aminés libres, la gélification est empêchée, mais par contre, la stabilité de l'émulsion est diminuée ; l'action enzymatique est donc à contrôler.

#### INCONVÉNIENTS ÉVENTUELS DE L'UTILISATION DE LA PAPAÏNE PAR L'HOMME

Tout d'abord, il faut mettre en garde l'utilisateur contre

- soit des antibiotiques produits par voie microbienne et extrait en même temps que les enzymes,
- soit des résidus de solvants,
- soit des contaminations métalliques.

Tout ceci est évident et assez général pour les industries de transformation ou extraction ; pour la papaïne qui n'est pas un produit de fermentation, mais de séchage direct du latex et éventuellement de purification, il suffit d'insister sur les impuretés résiduelles provenant de la matière première, des emballages, des produits d'extraction.

Naturellement, il n'est pas question d'utiliser des sels de métaux lourds pour une purification, sinon pour une recherche de laboratoire.

Notons aussi la possibilité de fraude par adjonction à une papaïne broyée et séchée de produits étrangers, pratique assez fréquente autrefois.

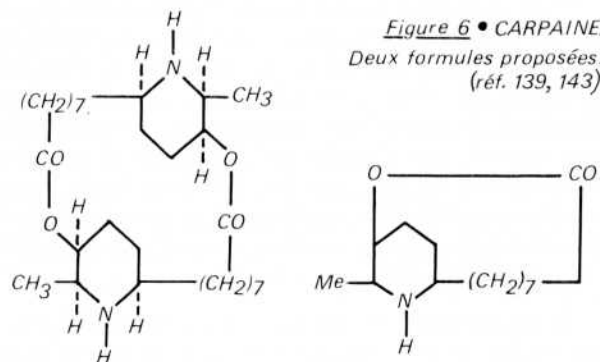
Un autre point qui doit retenir l'attention et qui provient de la constitution chimique de la papaye et non de produits étrangers, est l'action sur la peau et les voies respiratoires : l'asthme provoqué chez les personnes sensibles par l'inhalation des poussières de papaïne séchée et broyée ; pratiquement c'est un accident de travail évitable par le port d'un masque ou mieux par épuration de l'atmosphère de l'atelier de broyage ou d'emballage (138) ; l'emphysème du poumon induit par la papaïne chez l'animal a été étudié par JOHANSON (144) car c'est une technique pratique pour la recherche des moyens de guérison.

Les Indiens savent par expérience que le papayer lui-même (comme parfois d'autres plantes telles que celles dont nous avons parlées dans notre exposé sur la toxicité éventuelle des fruits : manguier, anacardier), provoque chez les agriculteurs sensibilisés, une allergie grave ; et toutes les parties de l'arbre en sont responsables (152), mais l'allergène lui-même est encore inconnu.

Bien que la pulpe comestible du fruit ne soit pas comparable au latex qui, seul fournit la papaïne commerciale, on sait qu'elle contient en faible quantité d'alcaloïdes : carpaïne et pseudo-carpaïne, légèrement némoleptiques, mais sans danger pratique dans le jus, les conserves, les confitures de papaye (139, 143), (figure 6).

L'utilisation abusive ou l'injection de papaïne peut présenter évidemment des inconvénients, quand ce ne serait que par un affaiblissement des tissus conjonctifs cartilagi-





La seule contre-indication qui vient à l'esprit est l'interdiction de l'usage par voie orale ou même par injection de protéases pour les personnes qui présenteraient un ulcère ou un cancer de l'estomac ou du tube digestif ; l'injection permet de mieux localiser l'effet protéolytique, mais on sait que cette activité demeure pendant un certain temps dans le courant sanguin.

Les véritables inhibiteurs de la papaïne sont connus, en général extérieurs à l'organisme animal ou végétal ; GOLDSTEIN (142) a cependant montré qu'un inhibiteur général de ficine, papaïne, broméline, chymopepsine et pancréatine existe réellement dans les graines de *Bauhinia* sous la forme d'une protéine dont le poids moléculaire est de l'ordre de 24.000 : il est possible qu'il s'en trouve ailleurs.

### APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Dans ce domaine, les travaux sont nombreux, plus même que pour les applications dans le domaine alimentaire.

Il n'est pas question de reprendre toute la liste des références dont nous avons eu connaissance, d'ailleurs certaines sont fort anciennes et les méthodes utilisées pour vérifier le bien-fondé d'une médication n'avaient sans doute pas la rigueur actuelle ; les plus anciennes comme celles basées sur la renommée d'un produit dans un pays primitif ressortent plus d'une pharmacopée locale (parfois fort intéressante de toutes façons à connaître) que d'une expérimentation sérieuse. C'est pourquoi ici nous n'avons repris qu'une cinquantaine d'articles, parmi lesquels la moitié sont récents. Nous n'allons pas les examiner, comme dans les chapitres précédents, par ordre alphabétique, mais en essayant de les grouper par les effets obtenus. En même temps nous indiquerons les spécialités pharmaceutiques françaises destinées à obtenir ces effets.

Avec leurs indications et contre-indications, étant donnée la réglementation qui interdit toute publicité pharmaceutique à des revues qui ne sont pas exclusivement réservées aux médecins et pharmaciens, nous désignerons le nom de la

spécialité par un numéro et le nom du producteur par une lettre.

### Généralités.

Dans ce paragraphe pourraient être examinés les articles qui envisagent toutes les applications de la papaïne, ainsi que sa préparation, sa purification et ses propriétés ; par exemple, le travail de notre collègue LASSOUDIERE (16) fait allusion aux propriétés thérapeutiques et cite un certain nombre d'articles antérieurs ; il existe aussi des thèses sur ces propriétés, mais en fin de compte, nous ne parlerons ici que du travail monumental publié en 1951 sur la papaïne par les Annales de l'Académie des Sciences de New York, qui se présente sous la forme d'un numéro spécial groupant onze articles, parmi lesquels celui de HWANG et IVY intitulé «Revue de littérature sur la signification thérapeutique potentielle de la papaïne» (176). Cet article est basé sur la discussion de 330 références, la plus ancienne datant de 1750 et le plus grand nombre étant antérieur à 1945.

Sans doute a-t-on fait des progrès depuis dans la connaissance et les applications possibles des papaines brute ou purifiée ; cependant, après avoir étudié les conditions d'action, d'activation ou d'inhibition, l'article envisageait les points suivants, qui restent d'actualité : utilisation de la molécule de papaïne pour réaliser des synthèses, action sur le fibrinogène sanguin, destruction d'autres enzymes, traitement vomicide contre le taenia et l'ascaris, action antivirale et antitoxique, allergies, aide digestive, traitement des adhérences post-opératoires, etc.

Seule l'action vermifuge semble être abandonnée, au profit de molécules plus actives telles que les dérivés de la pipérazine, l'essence de pyrèthre, le violet de gentiane ou même les sels d'étain, d'antimoine, de mercure ou de lithium ; inutile de préciser que certains de ces produits sont très actifs et que la dose indiquée ne doit pas être dépassée, surtout par un enfant.

### Immunologie.

Là encore, nous n'allons pas détailler cette partie car si elle est très importante pour la recherche médicale, elle n'a pas beaucoup d'applications en thérapeutique. Nous avons relevé quelques articles caractéristiques sur le sujet dans le chapitre «Configuration chimique, actions pouvant expliquer cette configuration en particulier en immunologie» (54, 55, 60, 63, 64, 65, 66, 70, 76, 78, 79, 87, 88, 95, 99), car la connaissance de l'action de la papaïne sur d'autres protéines, comme les immunoglobulines, permet de mieux comprendre comment elle agit, en particulier sur les lymphocytes chez l'animal et chez l'homme.

Les applications pratiques ne sont pas à dédaigner (comme c'est le cas pour les bromélines) ; on peut citer par exemple le simple tube renfermant de la papaïne qui sert à

décèler le groupe rhésus auquel appartient la personne qui l'utilise (196).

#### **Action sur le poumon.**

Il est connu depuis longtemps qu'une inhalation involontaire de poussière de papaïne, ou qu'une injection directe de solution de papaïne, provoque chez le mammifère une irritation des alvéoles pulmonaires, puis un suintement qui va jusqu'à l'emphysème. Nous l'avons d'ailleurs souligné dans le chapitre sur l'éventualité d'un danger de traitement ou de manipulation de papaïne, surtout chez les individus prédisposés à une allergie. Les effets physiologiques et anatomiques d'une injection de papaïne ont été étudiés sur le poumon du lapin (163) ; dans un article précédent, nous avons relevé qu'un accident, ou une maladie professionnelle, consistant en une imprégnation massive et dangereuse du poumon des ouvriers manipulant de la poudre d'oxyde de titane avait été guéri simplement en provoquant artificiellement un emphysème du poumon par la papaïne, ce qui amènerait un désencombrement des alvéoles par le suintement du sérum et du mucus plus complet que par un lavage délicat et pénible (172). Ce procédé pourrait s'appliquer dans bien des cas.

Quant à GARDINER (173), ses expériences récentes sur le chien ont prouvé qu'un emphysème expérimental par un aérosol à la papaïne, en augmentant la perméabilité de la paroi pulmonaire, pouvait avoir un autre avantage : celui d'améliorer l'introduction par voie respiratoire de composés chimiques actifs, par exemple sur la bronchite ou la tuberculose, à condition que ces drogues ne soient pas liposolubles.

D'autres expériences de MARKORAMA, très récentes aussi (77), ont été conduites sur le hamster.

#### **La papaïne considérée comme aide digestive.**

Étant donné la richesse du latex de la papaye en enzymes divers (3 à 5 protéases, lipase, amylase, hyaluronidase, selon HWANG (176), ce fruit lui-même, et surtout son latex desséché, ont toujours été utilisés pour faciliter la digestion par l'homme de ses aliments. Dans notre précédent article sur les bromélines, nous soulignons que l'ingestion d'ananas frais à la fin des repas était préconisée dès le 17<sup>e</sup> siècle : on peut dire la même chose pour la papaye. Les voyageurs venant d'Afrique ou d'Amérique du sud surtout, savent que les habitants ont l'habitude d'envelopper les morceaux de viande dans une feuille de papayer fraîche étroitement serrée, et enveloppée elle-même dans une feuille de bananier, par exemple. Ce n'est pas une feuille quelconque de papayer qui est choisie, mais une feuille intermédiaire (ni trop jeune, ni trop âgée) car il s'est révélé qu'elle possède plus de latex. Lors de son flétrissement en atmosphère humide, elle laisse passer ses protéases dans la viande qui est ainsi non seulement plus tendre, mais plus facile à digérer.

Avant d'examiner les travaux sur l'utilisation de la papaïne en tant qu'aide digestive, nous devons rapporter un travail réalisé au Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Broussais, par Melle CAMBIER (164), montrant qu'une fraction de la papaïne brute provoque chez le lapin à jeun, par injection, une hyperlipémie augmentant le taux des lipides totaux du sang ainsi que les lipoprotéines ; cette fraction contenait, il est vrai, une forte proportion d'oses et d'acide siatique (acide neuraminique acylé), outre la protéine à action enzymatique.

De même, l'action de la papaïne sur le foie engraisé naturellement ou artificiellement a été étudié en Inde en 1970 par VAISHAWANA dans deux revues de biochimie (200, 201).

On pourrait rapprocher cette action sur les lipides de la spécialité N°1 du Laboratoire A, laquelle, outre la papaïne, contient des acides déshydrocholique et déshydrooxycholique, de la méthionine, du bitartrate de choline et de l'extrait de boldo, indiqué pour les insuffisances hépatiques, les cholécystites et les séquelles d'ictères.

Pour en revenir à l'aide digestive apportée par la papaïne dans l'assimilation des viandes, poissons ou légumineuses riches en protéines, connue depuis longtemps, en plus de trois anciennes références citées par l'article de HWANG et IVY en 1951 (176), nous avons noté le travail expérimental de WYZAN sur le chien, paru dans le même opuscule (206) et surtout le nombre des spécialités pharmaceutiques qui renferment de la papaïne :

- le N°2 du laboratoire B contient de la pepsine, de la pancréatine, de l'amylase, de la papaïne et un extrait de levure ;  
il est indiqué pour les digestions difficiles, les excès de table et les insuffisances enzymatiques, en particulier dans la vieillesse ;
- le N°3 de la société C contient aussi un mélange enzymatique ainsi que des teintures de fève de calabar et de jusquiame ;  
il est présenté comme régulateur neuro-végétatif en cas d'insuffisance de sécrétions digestives ;
- le N°4 de la société D, une autre médication de la digestion, allie les enzymes naturels, dont la papaïne qui favorise la dégradation des protéines depuis l'estomac jusqu'au duodénum, avec des stimulants hépatiques végétaux : boldo, extrait d'artichaut et valériane, le rôle de cette dernière étant de réduire les spasmes digestifs ;
- Par contre, le N°5 des laboratoires E, constitué d'un mélange enzymatique ainsi que de charbon activé et de teinture de noix vomique, est destiné à combattre les dyspepsies, les fermentations intestinales et les insuffisances digestives.
- le N°6 des laboratoires F, seul, ne contient que de la

papaïne qui est indiquée contre toutes les dyspepsies ainsi que la gastro-entérite chez les nourrissons, car elle agit quel que soit le pH du milieu, aussi bien acide qu'alcalin ;

- le N° 7 du laboratoire G n'est qu'un mélange de la papaïne et de pancréatine, et peut aussi être utilisé par l'enfant en cas d'insuffisances gastrique, pancréatique ou intestinale, lorsque l'ingestion de la viande lui occasionne quelques difficultés digestives.
- Pour le N° 8, les laboratoires H présentent deux formules possibles, l'une pour les adultes, l'autre pour les nourrissons ; il s'agit d'un mélange enzymatique assez complexe : papaïne, amylase, cellulase, gastérase, qui permet de digérer des aliments divers à la suite d'une cholécystectomie ou d'une gastrectomie.

#### La papaïne facilitant l'assimilation de composants utiles.

C'est par exemple, la fixation du fer par les organismes qui en ont besoin ; déjà en 1971, LUCKING (182) avait constaté que l'enzyme favorisait l'absorption des sels ferreux d'une spécialité allemande destinée aux anémies, et un médicament français, le N° 9 des laboratoires I contient aussi un sel ferreux, le protoxalate de fer, dont l'oxydabilité est freinée par la présence d'acide ascorbique et l'absorption par le nourrisson ou l'adolescent anémié est améliorée par la vitamine C, ainsi que la papaïne ; la vitamine B12 est là aussi pour catalyser la fixation du fer en cas d'anémie ferriprive ou nutritionnelle et d'anorexie.

#### La papaïne favorisant l'action locale de molécules actives.

Là nous trouvons un grand nombre de travaux ; nous ne reprendrons que les plus récents, prouvant que la papaïne, en préparant le terrain, peut multiplier l'action de certains produits indispensables pour toutes sortes de traitements, mais comme ces travaux sont le fait de spécialistes, nous les retrouverons dans les paragraphes suivants.

Notons en passant un brevet français de 1974, montrant l'utilité des enzymes protéolytiques associés à des antibiotiques ou antiseptiques pour soigner des blessés présentés avec un certain retard (154). En 1975, BRISOU a parlé d'une potentialisation des antibiotiques par l'usage d'enzyme protéolytique tel que la papaïne (161), et JOULIA (177) montrait dès 1955 le bien fondé d'une association papaïne-pénicilline.

RIGAUD, avec le même BRISOU déjà cité, utilisent ces propriétés pour les thérapeutiques locales (192), et ROUY également pour guérir des ulcères atones (193).

Une spécialité, pommade anti-inflammatoire agissant par sa phénylbutazone sur les rhumatismes divers, présentée par les laboratoires J sous un nom N° 10 indiquant son pouvoir pénétrant aidé par la papaïne, est utilisé par massage de la

zone enflammée, mais ne doit pas entrer dans une plaie ouverte, à cause du pouvoir protéolytique ; par contre, le produit N° 11 du laboratoire K, associe simplement la papaïne avec un antibiotique, la bacitracine, la première assurant la détergence des plaies et leur nettoyage avant de favoriser l'action de la seconde ; le produit peut s'utiliser sous forme de poudre, de pommade, de liquide à pulvériser en aérosol sur les plaies franches ou contuses, fraîches ou déjà infectées, les escarres, les brûlures ou gelures, en évitant de le mettre en contact des muqueuses trop fines ou des plaies articulaires.

A propos de pommades à la papaïne, un travail indien (180) assez récent a montré que l'excipient avait une grande importance sur la tenue de l'activité protéolytique en fonction du temps ; avec du laurylsulfate, on peut améliorer la diffusion de la papaïne sur les plaies, et sa stabilité est meilleure avec un peu de métabisulfite qui est antioxydant.

#### Utilisation en ORL.

Le pouvoir particulier de la papaïne a été mis en relief par CHAROKI en 1966 (166), utilisant un complexe enzymatique-antibiotique, comprenant, entre autres, la papaïne, un lysozyme purifié et de la bacitracine, fabriqué par les laboratoires K cité plus haut sous le N° 12. Il a noté le pouvoir détersif de la papaïne sur les formations nécrotiques et purulentes, ses propriétés antitoxiques et bactériostatiques, la favorisation du bourgeonnement des tissus sains ainsi nettoyés, donc de la cicatrisation des plaies d'une façon étonnamment rapide. Trente-trois malades ayant subi une intervention chirurgicale dans la bouche et le larynx, ont bénéficié de ce traitement. La chirurgie de la cavité buccale a été étudiée la même année par MAGNES (84), ainsi que le traitement des érosions muqueuses en Tchécoslovaquie (187).

En ce qui concerne les yeux, un travail russe de 1970 (183) a montré que des adhérences survenues dans l'orbite pouvaient être éliminées par une injection locale de papaïne et, un autre, plus récent (186), a fait également appel à cet enzyme pour résorber les hémorragies dans le corps vitré ; actuellement ces accidents, s'ils ne sont pas diabétiques, peuvent être résolus par l'emploi d'un économiseur de consommation d'oxygène des cellules vivantes, le piridoxilate (186 bis) produit de la condensation de vitamine B6 et d'acide glyoxylique. Pourrions-nous suggérer une association piridoxilate-papaïne pour les hémorragies d'origine diabétique ?

Indiquons encore ici une autre spécialité N° 13 des laboratoires L, qui contient un ammonium quaternaire fongicide, un virulicide, le lysozyme considéré comme lytique membranaire, la papaïne comme trophique cicatrisant et l'acide  $\beta$ -glycyrrhétinique, tiré de la réglisse et considéré comme anti-oedémateux et anti-algique ; en comprimés à laisser

fondre sur la langue, ce médicament est indiqué à la fois pour les angines, les laryngites et les stomatites.

Un article russe de STARKOV, que nous n'avons malheureusement pas pu lire car il est trop récent, montre que, par électrophorèse, la papaïne rend des services dans les affections oculaires (196 bis) ; il serait utile de savoir quel est l'effet de cette électrophorèse.

Sortant nettement de la sphère ORL, nous pouvons cependant signaler ici que la résolution des adhérences abdominales, par exemple à la suite d'une opération, pouvait parfois être obtenue sans faire de nouvelles incisions par une injection locale de papaïne, étant donné son pouvoir lytique.

Cela avait été mis en évidence dans la revue générale de HWANG en 1951, mais DONALDSON (170) avait montré qu'une action préventive, afin d'éviter la formation de ces adhérences, n'avait pu être vraiment prouvée.

#### Guérison des piqûres et blessures.

Nous avons souligné dans les paragraphes précédents que la papaïne permettait de faciliter la reconstitution des tissus blessés par un nettoyage en profondeur des plaies, en dissolvant les débris détachés, les caillots sanguins, les impuretés déjà contaminées et mêmes infectées. C'est pourquoi, ainsi que d'autres protéases telles que la broméline ou la ficine, elle améliore la qualité et la rapidité de la guérison de blessures au moins superficielles. Les produits N° 11 et 12 sont utilisés, ainsi que d'autres spécialités, à l'étranger.

Un Américain, GLASSER (175) a même prouvé que dans le traitement des plaies infectées, en association avec des antiseptiques, la papaïne avait l'avantage de supprimer les odeurs putrides.

Une piqûre d'insecte ou d'araignée est vite soulagée par une simple application de crème à la papaïne (156) et LODER a montré en 1973 (181), que pour éviter les blessures infectées à la suite de l'ingestion des piquants cartilagineux de l'épiderme des poulpes, un onguent à la papaïne avait le même effet que ce que préconisaient les Portugais dès 1850 : avaler aussitôt après des morceaux de papaye fraîchement coupée.

Certaines plaies, comme les escarres provenant d'une pression ou du frottement d'une partie du corps mal irriguée, ou des plaies variqueuses, ou des ulcères dits tropicaux dont l'infection est difficile à guérir, peuvent bénéficier aussi du pouvoir détersif et cicatrisant de la papaïne. RAVINA en 1957 a donné, à la suite des résultats de ses propres essais, une abondante bibliographie (190).

ulcères tropicaux, leur disparition à l'acide de la papaïne a été étudiée par BOIVIN (180), CASTELLANI (165) et COLOMBETTI (167). Ces ulcères de la jambe sont dus au manque de protéines et à l'infection par de nombreux microorganismes d'une petite plaie locale, et le dernier auteur a pu obtenir de bons résultats en brousse par une simple application de pulpe de papaye pendant 8 à 10 jours.

Pour des ulcères variqueux souvent diabétiques, BURKE (162) a obtenu de bons résultats avec une crème papaïne-urée-chlorophylline, préparée par une Compagnie américaine M sous le nom N° 14, et une guérison dans les vingt sept cas étudiés.

#### Guérison de brûlures.

Les brûlures sévères par leur surface occasionnent, outre des douleurs souvent aiguës, des lésions graves surtout en raison des infections secondaires qui se déclarent rapidement étant donné la nécrose des tissus brûlés ; c'est pourquoi les premiers soins aux brûlés (si l'atteinte n'est pas trop grave) consistent à désinfecter l'épiderme puis le protéger par une pommade adoucissante, antiseptique et analgésique.

Bien entendu, on a pensé à la papaïne, comme à la broméline et autres protéases, en raison de son action de détergence sur les tissus morts et d'aide à la cicatrisation. Dans un travail de COOPER (168), déjà rapporté par HWANG, six bébés gravement brûlés ont été traités avec une solution contenant du salicylate de sodium, de la papaïne et un activateur : les tissus nécrosés s'enlevaient par plaques après 24 heures, faisant place nette pour la reconstitution du derme sous-jacent.

Un travail du même genre réalisé en 1973 par SHAPIRA (194), cette fois en chirurgie esthétique, a montré également qu'une solution aqueuse contenant de la papaïne facilitait le nettoyage des plaies par brûlure et la reconstitution de l'épiderme tout en diminuant la visibilité des cicatrices.

#### Pulmologie.

Dans un chapitre précédent, nous avons déjà fait remarquer que la respiration de particules ou l'injection de solution de papaïne peut provoquer un emphysème par altération de la surface interne des bronchioles et du tissu respiratoire. Il faut cependant que la papaïne soit active, ou activée, et qu'il y en ait suffisamment.

En 1971, CALDWELL a fait ses essais sur le lapin, dans le but de vérifier quelles étaient les actions physiologiques et même anatomiques, au moyen de coupes, de cet enzyme (163).

abondante puis une expectoration du mucus entraînant les particules.

Pourrait-on utiliser cette technique pour des ouvriers atteints de silicose, ou respirant de la poussière d'amiante dans les mines ou les usines ? A priori, il semble que non, car ces particules se trouvent alors sous forme de fins cristaux implantés dans les cellules pulmonaires.

Le travail de GARDINER, très récent (173), montre inversement qu'en produisant un emphysème expérimental avec la papaïne, chez le chien, la perméabilité des cellules du poumon était augmentée, comme le prouve l'emphysème, mais cette propriété avait l'avantage de faciliter l'entrée dans ces cellules de molécules actives permettant la guérison d'affections pulmonaires courantes : tuberculose ou bronchite par exemple. Cette technique est peut-être applicable à l'homme, mais l'article ne le prouve pas.

#### Action sur le cartilage.

Cette action a été expérimentée chez l'animal d'abord, pour montrer que la papaïne est capable de détruire et de faire disparaître le sulfate de chondroïtine de la matrice du cartilage, facilitant par exemple l'action des corticostéroïdes indispensables dans certains cas, mais entraînant un ralentissement de croissance des enfants (195). Par injection intraveineuse, la papaïne dissout les cartilages des oreilles du lapin, abaissant leur teneur en acide hyaluronique et en chondroïtine, mais après 24 heures la biosynthèse du cartilage reprend (159, 171).

Ces propriétés sont dues à la chymopapaïne, à l'exclusion des autres protéases de la papaye ; elles ont servi à essayer, toujours chez le lapin, des injections directes de chymopapaïne dans les disques intervertébraux, afin de voir si ces injections pouvaient être supportées tout en évitant une dégradation trop intense du cartilage, des vaisseaux, nerfs et matière osseuse. GESSLER (174) a montré que le lapin supportait parfaitement 1 mg de produit par disque cartilagineux, à condition que l'injection soit bien localisée. Cette technique a été mise à profit dans les dernières années pour le traitement des hernies discales et des douleurs lombaires chez l'homme, par KAZMIN en Russie (178), WENGLER dans une revue italienne (204), POPOVIC dans une revue allemande de rhumatologie (189) et enfin APFELBACH dans une revue chirurgicale américaine (155).

La précision de l'injection et la quantité de l'enzyme sont certainement délicates, mais l'amélioration d'états douloureux assez fréquents en vaut la peine.

L'injection de la papaïne directement dans les tissus organiques (articulations, poumons, parties nécrosées, etc.) provoque-t-elle une modification de la teneur en matière minérale locale, qui pourrait rendre difficile l'ossification ou apporterait quelques perturbations secondaires ? C'est à

cette question qu'a essayé de répondre récemment MARTIN (184 bis) en expérimentant directement, à doses fortes, sur de jeunes poulets et des poules adultes.

#### Actions particulières.

Dans ce paragraphe seront évoqués des faits assez particuliers plus ou moins scientifiquement établis, mais qu'il convient cependant de signaler, car ils ne tiennent pas obligatoirement compte du pouvoir protéolytique.

C'est ainsi qu'en 1938, VELLUZ au Val-de-Grâce a pu prouver que la papaïne activée par H<sub>2</sub>S, à la dose de 12 mg, était capable de rendre inoffensive 10 mg de sulfate de strychnine, soit 4 doses mortelles pour le cobaye (202).

Sans pouvoir expliquer précisément ce phénomène, VELLUZ supposait que le groupe N-CO de la strychnine pourrait s'unir aux nombreux groupes NH-CO de l'enchaînement peptique. La même année, quelques mois auparavant, VELLUZ publiait une communication à la Société de Biologie, montrant que les toxines de nature protéidique (tétanique, diphtérique, ricine) étaient immédiatement détruites par action de la papaïne (203) : c'est une découverte intéressante qui pourrait déboucher sur d'autres inactivations, de même on a parlé de l'inactivation du virus de la grippe.

Quant aux tumeurs et métastases cancéreuses, elles ont fait l'objet de quelques recherches dignes d'être signalées. HWANG a d'ailleurs rappelé que, dès 1880, un compte rendu de l'Académie des Sciences de Paris relatait trois cas de guérison de cancers du sein par injection de papaïne, digestion puis évacuation à la seringue d'un liquide riche en peptones ; par contre, le même traitement appliqué à des tumeurs de ganglions a donné des résultats catastrophiques, par suite d'une infection intense accompagnant l'injection.

Pour examiner maintenant des travaux plus récents citons TINACCI en 1970 (189) selon un journal italien, qui a publié un travail expérimental sur l'action mitogène de la papaïne avec divers tissus cellulaires du rat, puis un Japonais, KAMBARA (179), sur les effets de la papaïne dans un cancer localisé induit chez l'animal par application de p. diméthylamino-benzène.

En 1973, dans un autre journal japonais, MURAMATSU (185) a prouvé que l'alloantigène de la leucémie du thymus est extrait des membranes cellulaires et solubilisé par une glycoprotéine de P.M. 4.500 par la papaïne, et en 1975, TAKEMOTO (197), a mis à profit les essais antérieurs sur l'emphysème expérimental du poumon pour s'efforcer de guérir chimiquement une tumeur pulmonaire.

Enfin, tout récemment, WHITEBREAD (205) a relaté l'expérience consistant à traiter 71 cancers du sein, sur 100 malades, par la papaïne, car elle fait réapparaître les lymphocytes T qui normalement disparaissent au profit des

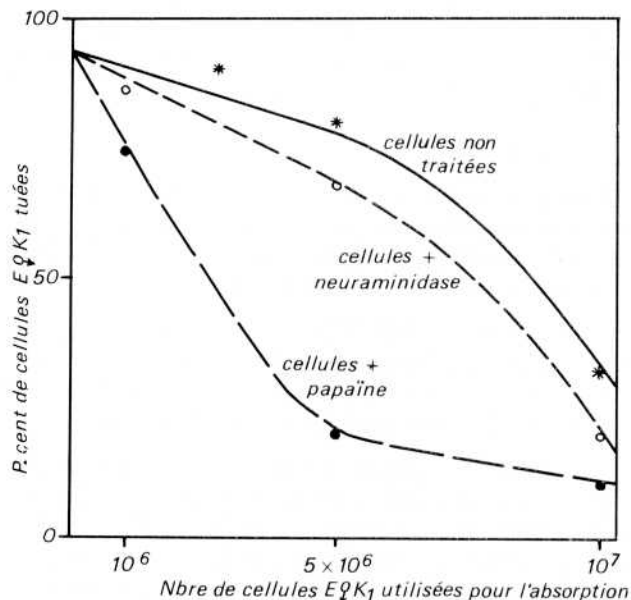


Figure 7 • ACTIVITÉ CYTOTOXIQUE DE LA PAPAÏNE SUR LES CELLULES TUMORALES (réf. 169).

lymphocytes B lors des cancers ; il est donc vraisemblable que l'emploi de protéases telles que la papaïne peut entraîner des erreurs dans le diagnostic - quant à en déduire une guérison définitive, il faudrait le prouver.

Terminons par le compte rendu de l'Académie des Sciences de Paris, lors de la séance du 24 avril 1972, présentée par l'Institut de la Cancérologie de Villejuif (169). Il montre que les cellules tumorales d'une leucémie chez le rat, dont la croissance est inhibée par un traitement avec la neuraminidase lors d'une transplantation qui en augmente le pouvoir immunogène, voient également leur pouvoir antigène augmenter après un traitement à la papaïne brute des laboratoires F, cités dans un précédent paragraphe.

L'effet est maximal à pH 6,5 pour une durée de contact de 10 minutes. Selon les auteurs, il est possible de penser que la papaïne, agissant de façon plus profonde que la neuraminidase, démasque des sites antigéniques, ce qui augmenterait l'antigénicité des cellules tumorales. Celles-ci responsables de la leucémie murine E ♀ K1, sont porteuses de l'antigène G de membrane ; la figure 7 montre bien l'activité cytotoxique de la papaïne sur les cellules tumorales. Remarquons en passant que, selon BUBE (31), le latex de papaye contient aussi une neuraminidase, et rappelons le travail de NERI (83) publié récemment dans une revue de recherches sur le cancer.

## CONCLUSION

Il est délicat de fournir une conclusion définitive pour ce travail qui n'est qu'une mise au point provisoire, pour 1976 et sans avoir étudié en détail tous les travaux anciens ; car après tout, il est possible que, par la suite, on découvre, pour d'autres enzymes protéolytiques d'extractions végétale, animale ou de culture microbienne, des propriétés beaucoup plus intéressantes.

Mais en attendant, il faut bien constater que des molécules aussi complexes que celles des protéases de la papaye, ont des propriétés assez particulières pour que l'on apprenne à s'en servir d'une manière efficace. C'est sans doute la raison pour laquelle les spécialités pharmaceutiques contenant de la papaïne, sont nombreuses, en France comme à l'étranger.

Bien qu'il nous soit interdit ici de les citer, nous pouvons cependant énumérer les sociétés françaises auxquelles on peut faire appel pour se procurer une matière première, soit brute, soit raffinée. Rappelons que cette liste nous a été aimablement fournie par le Syndicat national de l'Industrie de la Pharmacie : 88, rue de la Faisanderie, 75016 Paris.

- BIO-XAR S.A. Zone industrielle, 60480 FROISSY (tél. 480.73.70 - 480.70.58 et 480.72.05)  
 BIOGUL S.A. 7, rue Gounod, 75017 PARIS (tél. 924.69.86 et 69.87)  
 BOGNIER-BURNEL-BOYER Département Chimie pharmaceutique Boyer, 31-33, rue Voltaire - B.P. 83, 92801 PUTEAUX (tél. (1) 506.63.51 et (1) 772.06.51 - télex 610 995 Boyer F.)  
 CAMUS (Ets) 19, avenue de la Porte Brunet, 75019 PARIS (tél. 103.24.12)  
 CHIMES 198, avenue de Versailles, 75016 PARIS (tél. 525.31.64 - télex 61 949)  
 COLICHIMIE 175 avenue du Roule, 92200 NEUILLY SUR SEINE (tél. 637.46.48 - télex Colchim 63 696)  
 INDUSTRIE BIOLOGIQUE FRANÇAISE S.A. 35, quai du Moulin de Cage, B.P. 48, 92231 GENNEVILLIERS (tél. 790.63.74 - télex 620 638 Indubio Genvl)  
 JEAN GRAVES - I.D.M. S.A. 31, bld Bourdon, 75004 PARIS (tél. 887.54.90 ou 91, 272.01.64, 272.92.31)  
 LABORATOIRE INDUSTRIEL DE BIOLOGIE 4 bis, av. Alexandre Dumas, B.P. 5, 95230 SOISY-SOUS-MONTMORENCY (tél. 989.22.47)  
 LASERSON ET SABETAY (Ets) 14, rue Jean Bonal, 92250 LA GARENNE-COLOMBES (tél. 781.30.40+, télex 620 887 F. Lasarom)  
 QUARRE et Cie (Marcel) 26, place Saint-Georges, 75009 PARIS (tél. 280.62.74, télex 65 696 Quarré Paris)  
 RAPIDASE 15, rue des Comtesses, B.P. 139, 59113 SECLIN (tél. (20) 90.14.00, télex 820 645, tél. 605.52.43 +)

S.C.A. BAUDOIN et Cie 5, rue Godot-de-Mauroy, 75009 PARIS (tél. 742.14.15 +)  
 SCHMIDT-JOURDAN (Ets) 105, rue du Point-du-Jour, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (tél. 605.52.43 +)  
 UNIPEX 22, rue Etienne-Marcel, 75002 PARIS (tél. 508.87.83, télex 220 063)  
 Van NIEROP Successeurs (Ets L. Ph.) 18, rue Chartran, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE (tél. 624.60.00 +,  
 télex Vanirop 620 715)  
 VEGETADROG 20, place des Vosges, 75004 PARIS (tél. 272.03.56 et 887.26.18, adresse télégraphique : Devosges-Paris  
 télex 68 584 Devosges)

## BIBLIOGRAPHIE

**ENZYMES PROTEOLITIQUES** (à ajouter à la liste des protéases végétales énumérées dans notre revue) (vol. 28, n°4, p. 307, avril 1973).

1. BOUDIER (J.F.)  
Présure et succédanés de présure.  
*BNIST, Synthèse bibliographique*, n°3, 1974, 83 p.
2. BRYCE (W.W.)  
Industrial enzymes.  
*Food Manuf.*, mars 1969, 44 (3), 19 et 67.
3. ESKIN (N.A.) et LANDMAN (A.D.).  
Study of milk clotting by an enzyme from Ash gourd (*Benincasa cerifera*).  
*J. Food Sci.*, 1974, 39, p. 412-414.
4. SINGH (J.), CHANDLER (H.) and BHALERAO (V.R.).  
Studies on vegetable rennet from *Withania coagulans*.  
*J. Food Sci. Techn.*, may 1973, 10 (3), p. 15-19.
5. THOMPSON (E.H.), WOLF (I.D.) et ALLEN (C.E.).  
Ginger rhizome new source of proteolytic enzyme.  
*J. Food Sci.*, apr. 1973, 38 (4), p. 652-655.
6. VIERA (D.S.).  
Cuajos vegetales.  
*Rev. Esp. de Lecheria*, 1974, 92, p. 107-109.
7. WIELAND (H.)  
Enzymes on food processing and products.  
*Food Proc. Review* n°33, *Noyes Data Corp.*, 1973, 269 p.
- 7 bis. WILLINGHAM (B.C.) et WHITE (G.A.).  
Agronomic evaluation of prospective new crop species.  
*V. Jarilla chocola*, a proteinase source.  
*Econ. Botany*, jul. 1976, 30 (3), p. 189-192.
- 7 ter. BARBOSAN (M.), VALLES (E.), VASSAL (L.) et MOCQUOT (G.).  
L'utilisation d'extrait de cardon pour la fabrication des fromages.  
*Le lait*, jan. 1976, 56 (551), 1-17.
- LA PAPAINE** (articles généraux, marché).
8. Anonyme.  
Examen du marché de la papaïne en Europe de l'ouest.  
*Centre du Commerce international ITC/MR/2/187, Genève*,  
12 mai 1969, 27 p.
9. ARNON (I.R.).  
Papain. Methods in enzymology.  
*Methods in Enzymology*, dec. 1970, 19, p. 226-243.
10. BECKER (S.)  
Production of papain, an agricultural industry for tropical America.  
*Econ. Bot.*, jan. 1958, 12 (1), p. 62-79.
11. CHESHIRE (P.C.).  
Papain. Trade and markets.  
*TPI, Rep. n°G 25, Londres*, mai 1966.
12. FLYNN (G.).  
The market potential for papain.  
*TPI, Rep. ISBN 085954/04614, 1975*, 58 p.
13. HAENDLER (L.).  
La papaïne.  
*Fruits*, mars 1955, 10 (3), p. 111-119.
14. HAENDLER (L.) et HUET (R.).  
La papaïne.  
*Fruits*, aug. 1965, 20 (8) p. 411-415.
15. HUET (R.).  
Activité du latex de papaye.  
*Fruits*, dec. 1956, 11 (4), p. 168-170.
16. LASSOUDIERE (A.).  
La papaïne.  
*Fruits*, nov.-dec. 1969, 24 (11-12) p. 503-530.
17. PATRON (A.).  
La papaïne.  
*Fruits*, fev. 1952, 7 (2), p. 57-61.
18. BEUK (J.F.)  
Process of producing plant proteases.  
*U.S. Pat 3 446 706, 1969*.
19. BOUDART (R.).  
(Enzymase Internat.)  
Procédés de traitement du latex du papayer ; mise en oeuvre du procédé et produits obtenus.  
*Brev. belge 723 613, 1967*  
*Brev. français 1 591 366*  
*U.S. Pat. 3 804 315*  
*Brit. Pat. 1 196 760*  
*Brit. Pat. 1 250 654*
20. STERN (I.J.).  
Process for purification of chymopapain.  
*U.S. Pat. 3 558 433, 1969*.
21. SWIFT and Co.  
Protein process.  
*U.S. Pat. 2 903 262*.
22. BROCKLEHURST (K.), CARLSSON (J.) and KIESTEN (M.P.).  
Preparation of fully active papain from papaya dried latex.  
*Biochem. J.*, jul. 1973, 133 (3), p. 579-584.
23. BURKE (D.E.).  
A two step procedure for purification of papain for extraction of papaya latex.  
*Arch. Biochem. Biophys.*, sep. 1974, 164 (1), p. 30-36.
24. FAZLULLAH (K.K.) and SEEMATHAM (B.).  
Comparative study of papain yields.  
*Ind. J. Hortic.*, apr. 1968, 25 (3-4), p. 182-190.
25. FOYET (M.).  
Extraction de la papaïne.  
*Fruits*, apr. 1972, 27 (4), p. 297-301.
26. HINKEL (E.T.).  
The effect of the temperature of drying papaya latex on the initial activity and stability of papain.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, may 1951, 54 (2), p. 245-254.
27. HINKEL (E.T.).  
The effect of chemical treatment of papaya latex on the initial activity and stability of papain.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, may 1951, 54 (2), p. 255-262.
28. JONES (J.G.) and MERCIER (P.L.).  
Refined papain.  
*Process Biochem.*, jul. 1974, (tiré à part).

29. KRISHAMURTHY (E.V.), BHATIA (G.S.), LAL (G.) and SUBRAHMANYAN (V.).  
Pilot-plant studies on preparation of acide papain from raw papaya.  
*J. Sci. Food Agr.*, aug. 1960, 11 (8), p. 433-436.
30. MANECKE (G.) and GUENZEL (G.).  
Préparation de papaine active insoluble.  
*Naturwissensch.*, 1967, 54 (24) p. 667.
31. PANE (I.).  
Papaya planting and papain production.  
*Warta Pertanian*, mar. 1973, 24 (3), p. 12-16.
32. SHACK (P.).  
Fractionation and proteolytic enzymes of papaya latex. Isolation of a new proteolytic enzyme.  
*C.R. Trav. Lab. Carlsberg*, 1967, 36 (4), p. 67-83.
33. SKELTON (G.S.).  
Development of proteolytic enzymes in papaya.  
*Phytochem.*, 1969, 8 (1), p. 59-60.
34. TEIXEIRA (C.G.).  
Extração do latex da papaia.  
*Agronomico Campinas*, 1965, 17 (11), p. 4-6.
35. WILLIAMS (D.C.).  
Some properties of plant proteolytic enzymes. Ficin and Papain.  
*Diss. Abstr. S 8*, jan. 1969, 29 (7), p. 22968-22978.
- METHODE D'EVALUATION DE LA PAPAINE.**
36. Anonyme.  
Determination of proteolytic activity of papain.  
*Food Chem. Codex, 1st ed., publ. 1406, Nat. Acad. Sci., Nat. Res. Council, Washington*, 1966.
37. ARPINO (A.), GUASTALLA (P.), TONINELLI (G.).  
Evaluazione dei detersivi enzimatici.  
*Riv. It. Sost. Grasse*, mar. 1971, p. 127-133.
38. BRICKEY (P.M.).  
Extraction of light filth from crude and refined papain.  
*J. of AOAC*, may 1971, 54 (3), p. 565-566.
39. HOLZAUER (Y.).  
Contribution à l'étude d'un dosage normalisé de la papaine.  
*Thèse Univ. Fac. Pharm. Paris*, E 93, 22 avr. 1961, 143 p.
40. LAGER (R.K.).  
A new method for the assay of papain.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, mai 1951, 54 (2), p. 236-244.
41. PANT (R.), SRIVASTANA (S.C.).  
Proteolytic activity of plant latex.  
*Current Sci.*, jan. 1966, 35 (2), p. 42-43.
42. de ROECK et HOLZAUER (Y.).  
En marge d'une recherche de dosage de la papaine, choix d'un substrat.  
*Bull. Soc. Pharm. ouest*, 1971, 13 (4), p. 165-175.
43. SHOEVERS (J.) and FOSSUNA (G.).  
Casein-agar diffusion assay for residual papain activity on beer.  
*Techn. quarterly Mast. Brewers Assn.*, 1975, 12 (3), p. 125-129.
44. ZOCH (H.).  
Teneur en enzyme des papaines du commerce.  
*Arzmittelforsch.*, sep. 1969, 19, p. 1593-1597.
- CONFIGURATION DE LA PAPAINE EXPLIQUEE PAR SON ACTION IMMUNOLOGIE.**
45. ABERNATHY (J.L.), BOBECK (R.), LEDESMA (A.) and KEMP (R.).  
The use of papain in resolving N-Alkoxycarbonyl-glycine and N-Alkoxycarbonyl-alanine that contains small Alkoxy groups.  
*J. Org. Chem.*, jul. 1973, 38 (7), p. 1286-1291.
46. ADAMS (G.E.) and REDPATH (J.L.).  
Selective free-radicals reactions with proteins and enzymes pulse radiolysis and inactivation studies on papain.  
*Int. J. Radiation Biol.*, feb. 1974, 25 (2), p. 129-138.
47. ALECIO (M.R.), DANN (M.L.), MALCOLM (L.D.) and LOWE (G.).  
The specificity of the S1 subsite of papain.  
*Biochem. J.*, aug. 1974, 141 (2), p. 495-501.
48. BALLS (A.K.), LINEWEAVER (H.) and THOMPSON (R.R.).  
Crystallin papain.  
*Science*, 1937, (343), p. 379.
49. BALLS (A.K.) and LINEWEAVER (H.).  
Isolation and properties of crystallin papain.  
*J. Biol. Chem.*, 1939, 130, p. 669-686.
50. BAUGHER (J.F.).  
UV inactivation of papain.  
*Photochem. Photobiol.*, nov. 1975, 22 (5), p. 163-167.
51. BULBE.  
Effect of papain neuraminidase on the behaviour of lymphocytes in cytotoxicity tests.  
*Blut*, jul. 1975, 31 (1), p. 21-28.
- 51 bis. CAREY (P.R.).  
Resonance Raman evidence for substrats reorganisation in the active site of papain.  
*Biochemistry*, 1 juin 1976, 15 (11), p. 2387-2393.
52. CHAPEL (H.M.).  
The effect of papain, trypsin and phospholipase on rosette formation.  
*Transplantation*, mai 1973, 15 (3), p. 320-324.
53. CLEMENT (J.L.) and GILLIS (H.A.).  
Pulse radiolysis of aqueous papain.  
*Canad. J. Chem.*, 1972, 50, p. 5833-5840.
54. CRESSWELL (P.), ROBB (R.J.) and TURNER (M.J.).  
Papain solubilized HLA antigens.  
*J. Biol. Chem.*, mai 1974, 249 (9), p. 2828-2832.
55. CROSE (A.M.).  
Effect of treating immune lymphocytes with papain : reduction of immune potential and recovery after incubation.  
*Scand. J. Immunol.*, 1975, 4 (3), p. 235-240.
56. DRENTH (J.).  
Structure of papain.  
*Adv. in Protein Chem.*, 1971, 25, p. 79-115.
57. EBATA (M.) and YASUNOLU (K.T.).  
Chymopapain. Isolation, crystallisation and characterisation.  
*J. Biol. Chem.*, apr. 1962, 237 (4), p. 1086-1094.
58. FINKLE (B.J.) and SMITH (E.L.).  
Crystallin papain : number and reactivity of thiol groups ; chromatographic behaviour.  
*Tiré à part*, p. 669-690.
59. GARRIDO (F.), GABIZON (A.) et OSORIO (C.).  
Formation activée des rosettes après traitement des lymphocytes par la papaine.  
*Rev. Esp. Fisiol.*, dec. 1974, 30 (4), p. 303.
60. GOODMAN (J.W.).  
Heterogeneity of rabbit  $\gamma$ -globulin with respect to cleavage by papain.  
*Biochemistry*, 1965, 4, p. 2350.
- 60 bis. HALASZ (P.).  
Effect of the environment on the reactivity of 5H group of papain.  
*Eur. J. Biochem.*, 11 dec. 1976, 71 (2), p. 571-575.
61. HALL (P.L.) and ANDERSON (C.D.).  
Proflavine interaction with papain and ficin. I. Dye binding and its effects upon enzyme inactivation by N-Alkylmaleimides.  
*Biochemistry*, 7 mai 1974, 13 (7), p. 2082-2087.  
II. Effect of dye binding upon reversible inhibition.  
*Biochemistry*, 7 mai 1974, 13 (7), p. 2087-2092.
62. HENEINE (I.P.) and KIMMEL (J.R.).  
The sulfhydryl groups of papaya lysozyme and their relation to biological activity.  
*J. Biological Chem.*, oct. 1972, 247 (20), p. 6589-6596.
63. JONES (D.R.).  
Use of papain for the detection of incomplete erythrocyte auto-antibodies in antioimmune haemolytic anaemia of the dog and cat.  
*J. Small animals Pract.*, Apr. 1975, 16 (4), p. 273-279.
64. KATAGIRI (M.), NATORI (T.) and TANIGAKI (N.).



- Papain solubilized Ag-B-antigens. I. Isolation and characterization of the composing Ag-B-antigens.  
*Transplantation*, may 1975, 19 (3), p. 230-239.
65. KATO (T.) and SASAKI (M.).  
Antigenic determinant common to thiol proteases of plant origin.  
*J. Biochem.*, nov. 1974, 76 (5), p. 1021-1080.
66. KENNA (M.A.).  
Effect of papain on the interaction between human monocytes, erythrocytes and IgG.  
*Blood*, aug. 1975, 46 (2), p. 245-252.
67. KIMMEL (J.R.) and SMITH (E.L.).  
Crystallin papain. I. Preparation, specificity and activation.  
*J. Biol. Chem.*, 1954, 207, p. 515-531.
68. KIMMEL (J.R.), THOMPSON (E.) and SMITH (E.L.).  
Crystallin papain. V. Cysteic acid and cysteic acid peptides from oxidized papain.  
*J. Biol. Chem.*, 1955, 208, p. 151-159.
69. KUNIMITSU (D.K.) and YASUNOBU (K.T.).  
Chymopapain.  
*Methods of Enzymology*, dec. 1970, 19, p. 244-258.
70. LABBE (J.P.) et PIROUNEAU (F.).  
Dégradation de l'immunologie humaine par une fraction à activité leucine-aminopeptidase.  
*C.R. Acad. Sci.*, 22 mai 1976, 282, D p. 1203-1206.
71. LAKSHAMI (S.V.).  
Formylation and deformylation of lysosyme and papain.  
*Ind. J. Biochem. Biophys.*, mars 1974, 11 (1), p. 17-21.
72. LOFFLER (H.G.).  
Comparative kinetic studies on papain and succinylpapain with different protein substrates.  
*FEBS Letters*, 15 dec. 1974, 49 (2), p. 191-195.
73. LOFFLER (H.G.).  
On the reaction of papain and succinylpapain diazo-1-H-tetrasol.  
*Z. Physiol. Chem.*, oct. 1974, 355 (10), p. 1224-1225.
74. LOUVARD (H.G.).  
Topological studies on the hydrolases bounded to the intestinal brush border membrane solubilization by papain.  
*Biochem. Biophys. Acta*, 28 jun. 1975, 375 (2), p. 235-248.
75. LOWE (G.) and WHITWORTH (A.).  
A kinetic on fluorometric investigation of papain modified at tryptophan 69 cut by N-Bromosuccinimide.  
*Biochem. J.*, aug. 1974, 142 (2), p. 503-544.
76. Mc ILROY (B.M.).  
Proteolysis of rabbit immunoglobulin N by papain.  
*Biochem. J.*, nov. 1974, 143 (2), p. 491-493.
77. MARKORANA (P.A.).  
Effect of human  $\alpha$ -antitrypsin on papain-induced emphysema in the hamster.  
*Am. Rev. Respir. Diseases*, mai 1976, 113 (5), p. 607-612.
78. MICHAELSEN (T.E.) and NATVIG (J.B.).  
Three new fragment obtained by papain proteolysis of normal human immunoglobuline.  
*Scand. J. Immunol.*, 1972, 1, p. 255-268.
79. MICUSAN (V.V.).  
Papain hydrolysis of goat IgG immunoglobuline with papain, a means of subclass characterization.  
*Immunochem.*, apr. 1975, 12 (4), p. 345-347.
80. MUHLFELD (J.).  
Influence du traitement enzymatique sur les propriétés antigéniques des érythrocytes humains.  
*Blut*, jun. 1975, 30 (6), p. 389-393.
81. MURAKAMI (Y.), SUNAMOTO (J.) and GONDO (C.).  
Enzymatic and non-enzymatic hydrolyses of the hetero-aromatic phosphate.  
*Chemistry Letters*, 1973, p. 25-28 (Chem. Soc. of Japan).
82. MURAMATSU (T.), NATHANSON (S.G.) and BOYRE (E.A.).  
Thymus leukemia antigens solubilized from cell membrane of papain digestion.  
*J. Exp. Med.*, mai 1973, 137 (5), p. 1256-1262.
83. NERI (G.).  
Effect of neuraminidase and papain-treatment on lectin-induced agglutination of Novikoff tumor cells, and assay of lectin receptor activity of the glucopeptides released from the cell surface by papain.  
*Cancer Res.*, jan. 1976, 36 (1), p. 363-368.
84. OARA (A.).  
Studies on the active site of papain. V. Photooxidation of histidine residues.  
*Chem. Pharm. Bull.*, mai 1975, 23 (5), p. 967-970.
85. OKADA (Y.).  
Interaction of papain with antipapain.  
*J. Biochem.*, fev. 1964, 56 (2), p. 190-191.
86. OKAMURA (K.).  
Photooxidation of histidine and tryptophane residues of papain, in presence of methylene blue.  
*J. Biochem.*, mai 1975, 77 (5), p. 915-918.
87. PETERMAN (M.C.).  
The splitting of human  $\alpha$ -globulines antibodies by papain and bromelin.  
*J. Am. Chem. Soc.*, jan. 1946, 68 (1), p. 106-113.
88. PORTER (R.R.).  
The hydrolysis of rabbit  $\alpha$ -globulin and antibodies with crystalline papain.  
*Biochem. J.*, 1959, 73, p. 119.
89. SAKANE (M.).  
Studies on the active site of papain. VII. State of tryptophane residues.  
*Chem. Pharm. Bull. Jap.*, jan. 1976, 24 (1), p. 22-25.
90. SEN (L.C.).  
Some properties of a ficin-papain inhibition from avian egg white.  
*Arch. Biochem. Biophys.*, oct. 1973, 128, p. 623-632.
91. SHIPTON (M.).  
Essential histidine-cysteine interactive system of papain, bromelin and ficin.  
*FEBS Letters*, 15 fev. 1975, 50 (3), p. 365-368.
92. SMITH (E.L.), KIMMEL (J.R.) and BROWN (D.M.).  
Crystalline papain. II. Physical studies, the mercury complex.  
*J. Biol. Chem.*, 1954, 207, p. 533-549.
93. SMITH (E.L.), STOCKWELL (A.) and KIMMEL (J.R.).  
Crystalline papain. III. Aminoacid composition.  
*J. Biol. Chem.*, 1954, 207, p. 551-561.
94. SMITH (E.L.), KIMMEL (J.R.), BROWN (D.M.) and THOMPSON (D.M.).  
Isolation and properties of a crystalline mercury derivative of a lysozyme from papaya latex.  
*J. Biol. Chem.*, jan. 1955, 208 (1), p. 67-89.
95. STANTON (T.H.).  
Sulfragments of papain-solubilized T.L. antigens.  
*J. Immunol.*, oct. 1975, 115 (4), p. 1013-1017.
96. TANG (C.S.).  
Benzyl isothiocyanate as a naturally occurring papain inhibition.  
*J. Food Sci.*, jan. 1974, 39 (1), p. 94-96.
- 96 bis. TANG (C.B.).  
Inhibition of papain by isothiocyanates.  
*Biochem. Biophys. Acta*, 8 dec. 1976, 452 (2), p. 510-520.
97. THOMPSON (E.D.).  
Crystalline papain. IV. Free amino-groups and terminal sequence.  
*J. Biol. Chem.*, 1974, 207, p. 563-574.
98. TODD (R.F.).  
Lymphocyte mediated cytotoxicity of allogenic tumors in vitro. III. Enzyme sensitivity of target cell antigens.  
*Cell. Immunol.*, dec. 1975, 20 (2), p. 257-268.
99. TURNER (M.J.), CRESSWELL (P.) and PARHAM (P.).  
Purification of papain solubilized histocompatibility antigens from a cultured human lymphoblastoid line.  
*J. Biol. Chem.*, jun. 1975, 250 (12), p. 4512-4519.
100. WHARTON (C.W.), BOWDEN (A.C.) and BROCKLEHURST (K.)

- Kinetics of hydrolysis of N-Benzoyl-L-Serine-Methylester catalysed by bromelain and papain.  
*Biochem. J.*, aug. 1974, 191 (2), p. 365-381.
101. WILLIAMS (A.), LUCAS (E.C.) and DOUGLAS (K.T.).  
Proteolytic enzymes. Models for hydrolysis catalysed by papain.  
*J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1972, 2 (11), p. 1493-1499.
102. WILSON (A.B.).  
Increased affinity of guinea pig thymocytes and thymus-dependent lymphocytes for papain treated rabbit erythrocytes compared with untreated erythrocytes.  
*J. Immunol. Methods*, Jun. 1975, 7 (2, 3), p. 163-168.
103. (?) oubliée ou sautée même dans le texte.
- POUVOIR PROTEOLYTIQUE DE LA PAPAÏNE UTILISABLE DANS LES INDUSTRIES.**
104. Anonyme.  
Traitement de cellules contenant de la glucose-isomérase.  
*Br. fr. n°2.288.781*, 22 oct. 1974.
105. BALINT (M.), MENCZEL (L.), ERSZEBET (F.) and SZILAGYI (L.).  
Etude des protéines du muscle par protéolyse. Digestion de la myosine par la papaïne.  
*Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 1972, 7 (3), p. 215-226.
106. BOIDIN (Cl.).  
Quelques cas d'utilisation des enzymes.  
*Ann. Fals. Exp. Chim.*, mai 1960, 53 (617), p. 262-271.
107. CAYLE (T.), SALETAN (L.T.) and RAMAS (B.L.).  
Some papain fractions and their characteristics.  
*Wallerstein Lab. Somm.*, aug. 1964, 27 (93,94), p. 87-96.
108. CLEGG (K.M.) and Mc MILLAN (A.D.).  
Dietary enzymic hydrolysate of protein with reduced bitterness.  
*J. Food Techn.*, mar. 1974, 9 (1), p. 21-29.
109. FIEFFE (C.F.).  
Verfabron zur Veredelung naturlischen Proteinstoffe.  
*Br. all. n° 1.692.550*, 1970.
- 109 bis. Der TOROSSIAN (P.) and HELSU (J.).  
Méthode d'hydrolyse enzymatique des protéines de poisson en vue de la fabrication de protéolysats alimentaires.  
*Br. fr. n°2.304.671*, 20 mar. 1975.
110. GOTTSALL (G.Y.).  
Activation of papain during digestion of meat.  
*Food Res.*, jan. 1944, 9 (1), p. 1-9.
111. HALE (M.B.).  
Relative activity of commercially available enzymes.  
*Food Techn.*, jan. 1969, 23 (1), p. 107-110.
112. HALEM (M.A.) and GREECHAR (P.).  
Effect of crude papain on tenderization of poultry meat.  
*J. Sci. Food Techn.*, jan. 1970, 7 (1), p. 40-41.
113. HARRAR (A.F.).  
Papaya ist ein Frücht die Fleisch verdaut.  
*Fluss. Obst.*, dec. 1963, 30 (12), p. 23-24.
114. HENRY (M.).  
Enzymes et tendreté des viandes.  
*Ann. Technol. Agric.*, jun. 1972, 21 (3), p. 385-422.
115. HINKEL (E.T.) and ZIPPIN (C.).  
Correlation of the results obtained by beef digestion, gelatin digestion and milk clotting methods of measuring the proteolytic activity of papain.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, mai 1951, 54 (2), p. 228-235.
116. HINKEL (E.T.) and ARNOLD (A.).  
The effect of the activity state of the enzymes on the in vivo activity of papain.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, mai 1951, 54 (2), p. 277-281.
117. HUFFMAN (D.L.).  
Effect of ante-mortem injection of Nall-papain derivation on the tenderness of beef.  
*J. Food Sci.*, 1967, 32 (2), p. 295-299.
- of papain on the tenderness of weaning calve.  
*J. Animal Sci.*, mar. 1967, 2 (2), p. 290-293.
119. JOSEPH (R.L.).  
Production of tender beef.  
*Process Biochem.*, 1970, 5 (11), p. 55-58.
120. KANG (C.K.) and WARNER (W.D.).  
Tenderization of meat with papaya latex protease.  
*J. Food Sci.*, 1974, 39, p. 812-818.
121. KILPADI (V.) and MENON (K.).  
Verfabren zur Herstellung von Käse.  
*Br. all. n°1.498.826*, 1969.
122. LIM (C.L.).  
Bitterness of a papain digest of casein.  
*J. Sci. Food Agr.*, 1973, 24, p. 986.
123. MONSAN (P.) and DURAND (G.).  
Applications récentes des enzymes dans les industries agricoles.  
*Ind. Alim. Agric.*, may 1975, 93 (5), p. 543-551.
124. MONTEODORO (G.).  
Traitement enzymatique pour l'extraction de l'huile d'olive par un moyen mécanique.  
*Acta Vitaminol. Enzymol. Milano*, 1972, 26, p. 172-180.
125. PUSKI (G.).  
Modifications of functional properties of soja proteine with proteolytic enzymes.  
*Cereal Chem.*, sep. 1975, (5), p. 655-664.
126. RHODES (B.N.).  
Effect of pre-slaughter injection of papain on toughness of lamb muscle.  
*J. Sci. Food Agr.*, dec. 1973, 24 (12), p. 1583-1588.
127. RUTMAN (M.).  
Process for preparing high energy fish protein concentrate.  
*US Pat. 3.561.973*, 9 fev. 1971.
128. SANTOS (A.C.) and HERNANDEZ (V.S.).  
Preparation and use of papain for the preparation of fish hydrolysates.  
*Philipp. Agriculturist*, 1968, 51 (2), p. 91-100.
129. SCRIBAN (R.) and ETIENNE (M.).  
Die Rolle der Proteolischenbehandlung des Bieres.  
*Tagesz. für Branerei*, 1969, 66 (85), p. 554-556.
130. SCRIBAN (R.).  
Identification et dosage de la papaïne dans la bière. II.  
*Bios.* 1971, 1, p. 22-23.
131. SCRIBAN (R.), HEBERT (J.) and STROBBEL (B.).  
Action de la papaïne sur la bière.  
*Europ. Brewery Congress, Nice 1975*, 15, p. 405-421.
132. SCRIBAN (R.), HEBERT (J.) and STROBBEL (B.).  
La papaïne industrielle.  
*Bios.*, jul. 1975, 6 (7), p. 254-265.
133. SCRIBAN (R.), HEBERT (J.) and DEVILLERS (G.).  
Nouveau substrat chromogène pour le dosage des protéases.  
*Bios.*, apr. 1976, 7 (4), p. 42-48.
134. SEN (D.P.) and SRIPATHY (N.V.).  
Fish hydrolysates with papain.  
*Food Techn.*, may 1962, 16 (5), p. 138-142.
135. SMITH (G.C.).  
Increasing the tenderness of bullock beef by use of enzyme injection ante-mortem.  
*J. Food Sci.*, jan. 1973, 38 (1), p. 381-382.
136. TUTTYA (I.).  
Enzymatic degumming of silk with papain.  
*J. Sericult. Sci. Jap.*, 1967, 36 (2), p. 120-124.
137. VENKATASUBRAMANIAN (S.R.) and VIETH (W.).  
Immobilization of papain on collagen and use of collagen-papain membranes in beer chill-proofing.  
*J. Food Sci.*, jan. 1975, 40 (1), p. 109-113.
138. WANG (K.) and WEIR (C.F.)

INCONVENIENTS EVENTUELS DE L'UTILISATION DE LA PAPAINE.

139. BEVAN (C.W.) and OGAN (A.V.).  
Biogenesis of carpain in *Carica papaya*.  
*Phytochem.*, may 1965, 4 (5), p. 541-544.
140. ENGST (R.) and LEWERENZ (H.J.).  
Hygienisch-Toxicologischen Beurteilung der Enzymanwendung.  
*Ann. Technol. Agric.*, sep. 1972, 21 (4), p. 619-627.
141. FOURNIER (P.E.).  
Toxicologie des enzymes (pureté, mycotoxicoles).  
*Ann. Technol. Agric.*, sep. 1972, 21 (4), p. 607-617.
142. GOLDSTEIN (Z.), TROP (M.) and BIRK (Y.).  
Multifunctional proteinase inhibition by *Bauhinia* seeds.  
*Nature New Biology*, 7 nov. 1973, 246 (149), p. 29-30.
143. GOVINDACHARI (T.R.), PAI (B.R.) and NARASIMHAN (N.S.).  
Pseudo-carpain, a new alkaloid from *Carica papaya*.  
*J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, p. 1847-1849.
144. JOHANSON (W.G.).  
Evolution of papain emphysema in rat.  
*J. Lab. Clin. Med.*, oct. 1971, 78, p. 549-601.
145. JOHANSON (W.G.).  
Connective tissue damage in emphysema. A study of papain emphysema in rats.  
*Am. Rev. Respir. Diseases*, apr. 1973, 107, p. 589-595.
146. KVINNSLAND (S.).  
The changes of cranio facial growth following papain administration in young mice.  
*Acta Odontol. Scand.*, 1974, 32 (5), p. 309-312.
147. KVINNSLAND (S.).  
Cranio facial changes in young rats induced by prolonged papain administration.  
*Growth*, sep. 1974, 38 (3), p. 381-387.
148. MILNE (J.).  
Occupational asthma after inhalation of dust of papain.  
*Br. J. Indust. Med.*, nov. 1975, 32 (4), p. 502-507.
149. PUSHPAKOM (R.).  
Experimental papain emphysema induced in dogs.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, nov. 1969, 102, p. 778-789.
150. RONNING (O.).  
Alteration of cranio facial morphogenesis induced by parenterally administered papain.  
*Suom. Hammasl. Tom.*, 1971, 67, supp. 3, p. 3-76.
151. SCHRAMM (J.E.).  
Papain induced changes in the cranial basis of rats.  
*Scand. J. Dent. Research*, 1974, 82 (8), p. 627-631.
152. SHRIVPURI (O.N.) and DRIA (K.L.).  
Allergy to papaya tree.  
*Ann. Allergy*, 1963, 21 (3), p. 134-144.
153. VANITZKY (I.).  
Toxicité des préparations enzymatiques utilisées dans les industries alimentaires.  
*Voprosy Pitaniya*, 1973, (4), p. 39-46.
- ACTIVITE PROTEOLYTIQUE POUR UTILISATION EN PHARMACIE.
154. Anonyme (Sutures Inc., USA).  
Application d'enzymes protéolytiques comme auxiliaires de la prophylaxie par antibiotiques des blessures contaminées.  
*Br. fr. n°2.279.421*, 19 dec. 1974.
155. APFELBACH (H.W.).  
Chemonucleolysis. The treatment of low back pain and sciatica.  
*Surg. Clin. North Amer.*, feb. 1975, 55 (1), p. 181-187.
156. ARNOLD (A.), SCHMITZ (J.R.) and BLUMBERG (H.).  
Demonstration of the in vivo activity of papain.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, may 1951, 54 (2), p. 273-276.
157. ARNOLD (H.R.).  
Immediat treatment of insect stings.  
*J. Am. Med. Assn.*, apr. 1972, 220, p. 525-526.
158. BABIN (M.).  
La Papaïne, son rôle dans la croissance et l'inhibition microbienne.  
*Trans. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 46 (6), p. 650-652.
159. BLUMENKRANZ (N.), BURGOYNE (A.) and FLEISHMAJER (R.).  
Effect of intravenous papain on cartilage glucosaminoglycans.  
*J. Invest. Dermatol.*, may 1971, 56 (5), p. 381-383.
160. BOIVIN.  
Le traitement des ulcères tropicaux par injection intra-artérielle d'exalil et novocaïne.  
*Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 1949, 29 (2), p. 91.
161. BRISOU (J.).  
Potentialisation des antibiotiques par un enzyme lytique.  
*C.R. Soc. Biol.*, 1975, 169 (3), p. 660-664.
162. BURKE (J.F.).  
A clinical evaluation of enzymatic debridement with papain, urea, chlorophyllin ointment.  
*Am. J. Surgery*, mai 1958, 95, p. 828-842.
163. CALDWELL (E.J.).  
Physiological and anatomical effect of papain on rabbit lung.  
*J. Appl. Physiol.*, sep. 1971, 31, p. 458-463.
164. CAMBIER (D.) and REBEYROTTE (P.).  
Hyperlipémie provoquée chez le lapin par injection d'orosomucide, en comparaison avec celle induite par injection d'une fraction isolée de papaïne brute.  
*C.R. Acad. Sci.*, 6 jan. 1975, 280 D (1), p. 133-136.
165. CASTELLANI.  
Osservazione sulle ulcerazione della gamba cosmopolite e tropicali.  
*Arch. Ital. Soc. Med. Trop. Parass.*, 1955, 36 (2), p. 230-233.
166. CHAROKI (Ch.).  
Utilisation d'une médication enzymatique pour traiter les affections de la bouche, du pharynx et du larynx.  
*Gaz. Med. Fr.*, 1 jan. 1966, 73 (1), p. 142-144.
167. COLOMBETTI (G.).  
Cura locale dell'ulcera tropicale con polpa di papain.  
*Minerva Med.*, dec. 1965, 56, p. 4200-4201.
168. COOPER (G.R.), MODGE (G.B.) and BEARD (D.W.).  
Enzymatic debridement in local treatment of burns.  
*Am. J. Diseases Children*, 1943, 65, p. 909-911.
169. COUDERC (A.) et AJURIA (E.).  
Augmentation de l'antigénicité des cellules tumorales traitées par la papaïne.  
*C.R. Acad. Sci.*, 15 mai 1972, 274 D, p. 2833-2835.
170. DONALDSON (J.K.).  
Abdominal adhesions and use of papain.  
*Arch. Surgery*, 1938, 36, p. 20-27.
171. FARKAS (T.).  
Thermo-analytical and histological study of intra-articular papain induced degradation and repair of rabbit cartilage.  
*Ann. Reumat. Dis.*, feb. 1976, 35 (1), p. 23-26.
172. FERIN (J.).  
Papain-induced emphysema and elimination of TiO<sub>2</sub> particles from lung.  
*Am. Industr. Hyg. Assn. J.*, mar. 1971, 32, p. 157-162.
173. GARDINER (T.H.) and SCHANKER (L.S.).  
Effect of papain-induced emphysema on permeability of rat lung to drugs.  
*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, sep. 1975, 149 (4), p. 972-977.
174. GESSLER (R.M.).  
Pharmacologic properties of chymopapain.  
*Clin. Orthopedics*, nov. 1969, 67 (6), p. 47-51.
175. GLASSER (S.T.).  
A new treatment for sloughing wounds.  
*Am. J. Surgery*, nov. 1960, 50 (2), p. 320-322.
176. HWANG (P.T.) and IVY (A.C.).  
A review on the potential therapeutic significance of papain.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1951, 54 (2), p. 161-207.

177. JOULIA.  
Déterision et cicatrisation des plaies atones à l'aide d'une association papaine-pénicilline.  
*Bull. Soc. Fr. Dermatol.*, 1955, (4), p. 473.
178. KAZMIN (A.I.).  
Traitement d'une ostéochondrose lombaire par infusion intradiscale de papaine.  
*Ortop. Traumatol. Protex.*, aug. 1973, 34, p. 7-13.
- 178 bis. KAZMIN (A.I.).  
Traitement des syndromes neurologiques de l'ostéochondrose lombaire par administration intradiscale de papaine.  
*Ortop. Traumatol. Protex.*, jul. 1976, 37 (7), p. 34-39.
179. KAMBARA (T.).  
Effect of papain on carcinogenesis by P-Dimethylamino-benzene.  
*Kunamoto Med. J.*, 31 dec. 1971, 24, p. 124-134.
180. KHOSA (R.L.).  
Release of papain from ointment bases.  
*Ind. J. Pharmacy*, nov. 1973, 35 (6), p. 192-194.
181. LODER (J.S.).  
Treatment of jellyfish stings.  
*JAMA*, 3 dec. 1973, 226 (10), p. 1228.
182. LUCKING (H.).  
Clinical administration of the medicament basofer.  
*Dts. Med. J.*, jul. 1971, 22, p. 463-465.
183. LUSTKER (L.S.), LENKEVICH (M.M.), MOGILEVSKAYA (F.Y.) et KVATOVA (A.V.).  
Thérapie par la papaine des adhérences dans l'orbite oculaire.  
*Vestn. Oftamol.*, may 1973, 6, p. 59-63.
184. MAGNES (G.).  
Proteolytic enzymes in oral surgery.  
*J. Am. Dental Assn.*, 6 jun 1966, 72, p. 1420-1425.
- 184 bis. MARTIN (C.B.).  
Effect of papain injection on mineral concentration in roosters and hens.  
*Poultry Sci.*, nov. 1975, 54 (6), p. 1939-1941.
185. MURAMATSU (T.), NATHANSON (S.G.) and BOYSE (E.A.).  
Thymus leukemia antigens solubilized from cell membranes by papain digestion.  
*J. Exp. Med.*, may 1973, 137 (5), p. 1256-1262.
186. NIELRO (T.K.).  
Effect of cryoapplication of papain on the resorption of experimental intravitreal hemorrhage.  
*Klin. Ocana*, oct. 1974, 14 (10) p. 1060-1066.
- 186 bis. SAROCCO (J.B.), CORNAND (A.) et ESTACHY (G.).  
Le piridoxilate dans les hémorragies du vitré.  
*Gaz. Med. Fr.*, 29 aug. 1976, 83 (33), p. 3441-3448.
187. NOWAKAWSKA (A.).  
Evaluation clinique de l'onguent périodontone pour le traitement des érosions muqueuses orales.  
*Cyas. Stomatol.*, apr. 1973, 26, p. 357-361.
188. OCHSNER (A.) and GARSIDE (E.).  
Peritoneal adhesions. Prevention by digestive ferments.  
*Surg. Gynec. Obst.*, feb. 1932, 54, p. 338.
189. POPOVIC (J.).  
Nucleosis by papain in intervertebral disk herniation.  
*Reumatism.*, 1975, 22 (1), p. 16-20.
- 189 bis. RAUS (I.).  
Etudes cliniques en double aveugle sur la Frubienzime.  
*Forsch. Med.*, 7 oct. 1976, 94 (28), p. 1579-1582.
190. RAVINA (A.) et WENGER (H.).  
Traitement local des ulcères de la jambe par papaine-pénicilline.  
*Presse Med.*, oct. 1957, 65 (23), p. 2022-2023.
191. RIGAUD (A.), BRISOU (J.) et BABIN (R.).  
Thérapeutiques locales à base de papaine.  
*Presse Med.*, 18 apr. 1956, 64 (31), p. 722.
192. RIGAUD (A.), BABIN (R.) et BASOC (J.).  
Une propriété de la papaine : la bactériostase.  
*C.R. Soc. Biol.*, 1949, p. 399-400.
193. ROUY (M.J.) et SEGARY (M.).  
Traitement des ulcères atones à la papaine.  
*Presse Med.*, 1946, 54 (2), p. 18.
194. SHAPIRA (E.), GILADI (A.M.) and NEUMAN (Z.).  
Use of water in soluble papain for debridement of burn eschars and necrotic tissue.  
*Plast. Reconstruc. Surg.*, sep. 1973, 52 (3), p. 579-581.
195. SHAW (N.E.) and LACEY (E.).  
Influence of corticosteroids on the normal and papain-treated epiphysal growth plate in the rabbit.  
*J. Bone and Joint Surgery*, may 1975, 57 B (2), p. 228-233.
196. STAPLETON (R.R.) and MOORE (R.P.).  
A tube test for R<sub>h</sub> typing using papain.  
*J. Lab. Clin. Med.*, oct. 1959, 54 (4), p. 640-643.
- 196 bis. STARKOV (G.L.).  
Electrophorèse de papaine pour le traitement des affections oculaires.  
*Oftalmol. Zh.*, 1975, 30 (6), p. 450-453.
197. TAKENMOTO (K.).  
Experimental study of pulmonary emphysema and lung tumor.  
*Jap. J. Hyg.*, apr. 1975, 30 (1), p. 165.
198. THOMAS (L.).  
Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone.  
*J. Exp. Med.*, aug. 1956, 104 (2), p. 245-252.
199. TINACCI (F.).  
Attività mitogenica della papaina in diversi parentimi dei ratti.  
*Sperimentale*, may 1970, 120, p. 131-137.
200. VAISHWANA (P.).  
Oratic and induced fatty liver and influence of papain.  
*Ind. J. Biochem.*, sep. 1970, 7, p. 214-215.
201. VAISHWANA (P.) and LIDDEWAR (G.G.).  
Effect of papain on hepatic lipids in fatty liver.  
*Ind. J. esp. Biol.*, oct. 1970, 8 (4), p. 326-329.
202. VELLUZ (L.).  
Inactivation de toxines protéiques par la papaine.  
*C.R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 132.
203. VELLUZ (L.).  
Inactivation du sulfate de strychnine par la papaine.  
*C.R. Soc. Biol.*, 21 mai 1938, 128, p. 291-293.
204. WENGLER (R.A.).  
Chemonucleosis.  
*Min. Med.*, jul. 1973, 56, p. 579-580.
205. WHITEHEAD (R.M.), THATCHER (J.), TEASDALE (C.) and ROBERTS (G.P.).  
T and B lymphocytes in breast cancer relationship and abrogation of T lymphocytes depressing by enzyme treatment in vivo.  
*Lancet*, feb. 1976, 1 (7955), p. 330-333.
206. WYZAN (H.S.), SHEPHERD (J.R.) and ARNOLD (A.).  
The in vivo proteolytic activity of papain demonstrated by nitrogen balance studies in dogs.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, may 1951, 54 (2), p. 282-286.