

ACTION DE QUELQUES HORMONES SUR LA COURBE DE
CICATRISATION DES BLESSURES CUTANÉES EN ANI-
MAUX NORMAUX ET EN ANIMAUX AVEC S. R. E. BLO-
QUÉ (*)

G. CECCARELLI

(Institut de Pathologie générale de la R. Université de Perugia
dirigé par le prof. PENTIMALLI).

RÉSUMÉ DE L'A.

(Avec 4 planches)

Il faut se rappeler tout d'abord que, par l'œuvre de CARREL, l'étude du processus de réparation des blessures cutanées a été conduite d'après une méthode mathématique: si bien qu'il a pu obtenir une courbe de cicatrisation exacte, d'où il a cru déduire quelques lois fondamentales.

Sur une feuille transparente, appliquée sur la blessure, CARREL dessinait le double contour de cette même blessure, soit celui qui sépare la cicatrice de la peau que le contour interne qui sépare l'épithélium du tissu de granulation; moyennant un planimètre on calculait la surface que chacun des deux dessins bornait. En reportant respectivement sur les ordonnées la surface interne et externe de la blessure, et sur les abscisses l'époque de la mesure, on avait une ligne, qu'il nomma: *courbe de cicatrisation*.

En suivant cette méthode d'étude, il put établir que, en des blessures aseptiques, la courbe de cicatrisation est régulière et que la vitesse est plus grande au commencement qu'à la fin du processus de réparation.

Les résultats qu'obtint CARREL et les lois qu'il a formulées ne sont pas acceptées par tous les étudiants (AMAR et POLICARD, LUMIÈRE) malgré l'affirmation d'un de ses élèves, LECONTE de NOUY, suivant lequel la cicatrisation des blessures se fait avec l'exactitude d'un phénomène physique, pouvant s'exprimer par une équation

(*) *Rivista di Patol. Sperim.*, IV, 1929.

mathématique, dont la courbe graphique marque l'évolution de la blessure. TORRACA lui-même, qui a profondément étudié là-dessus, et CHIASSERINI et FERRETTI ne s'accordent pas entièrement avec CARREL.

Etant donné cette différence d'opinions, avant de passer à l'étude qui m'intéressait le plus, j'ai voulu directement contrôler la façon de se comporter de la courbe de cicatrisation dans l'animal qui devait servir à mes expériences (lapin), ne m'éloignant jamais de la persuasion que — abstraction faite des déductions d'ordre général — la méthode de CARREL doit se considérer excellente dans la pratique pour l'étude du processus de réparation des blessures cutanées.

Ayant dépilé le dos de l'animal, et détergé la peau avec alcool et éther, j'y marquais une empreinte colorée au moyen d'un tube de métal à marges nettes; ensuite, avec les ciseaux, j'exportais le disque de peau correspondant, ayant soin de ne pas interrompre la continuité de la fascia superficialis.

Etant connu que dans la courbe de la cicatrisation on a des différences suivant la forme, les dimensions et le siège aussi de la blessure, par rapport à laquelle il peut exister une plus ou moins grande possibilité de rétraction, je m'y prenais de façon que les blessures eussent une forme et des dimensions presque identiques.

Pour mesurer les blessures, j'y appliquais une feuille de papier huileux sur laquelle j'en dessinais le contour; les animaux étaient tenus en cages séparées.

Avec les dessins obtenus, je supputais la surface de la blessure, me servant de la formule de SIMPSON, d'un calcul facile, et qui donna jadis d'excellents résultats à TORRACA.

Dans le 1^{er} groupe d'expériences j'ai suivi le cours de 8 blessures d'animaux normaux; elles ont été mesurées à peine faites, ensuite tous les 4 jours. Aucun pansement n'était placé sur la blessure.

Suivant leur évolution, j'ai observé (Pl. I, fig. 1) que, dès que j'avais excisé le morceau de peau, la solution de continuité résulte plus ample que le *trait* de peau exporté, à cause de l'élasticité de la peau environnante. En mesurant pourtant la superficie de la blessure après 4 jours, l'on remarque qu'elle est inférieure à celle de la 1^{ère} mesuration. Cette différence là a été remarquable, c'est à dire de 43% en moyenne.

Une diminution si considérable tient à la diminution que subit la blessure aux premiers jours jusqu'au moment où les marges cutanées demeurent soudées au fond de la blessure où paraît alors le tissu

de granulation. Depuis ce moment la réparation de la blessure subit un ralentissement et, par conséquent, dans les 4 jours successifs, la diminution oscille entre 12-35 %, avec une moyenne de 19 %. Enfin, dans les 4 jours qui suivent, on a une légère accélération par rapport à la période d'épithélisation, avec une diminution moyenne de 21 %.

Il résulte donc de ces expér. qu'aux jours immédiatement successifs à celui où la blessure cutanée était pratiquée, sa surface diminue rapidement par rétraction cicatricielle. Au bout du 4^{ème} jour, cette rétraction a atteint son maximum, les marges de la peau sont fixées au fond de la blessure, où paraissent les premiers bourgeons du tissu de granulation. A partir de ce moment, la vitesse de réparation de la blessure subit un ralentissement, pour ne présenter qu'aux derniers jours une légère accélération.

Une confirmation de ces résultats je l'ai eue en étudiant la courbe de cicatrisation de 8 autres blessures produites en animaux qui ont servi de contrôle à des expér. successives; ces blessures n'ont pourtant été mesurées qu'à partir du 4^{ème} jour (Pl. I, fig. 2).

Dans ces blessures aussi on a observé une courbe de réparation pareille à la précédente: dans la 1^{ère} semaine une moyenne de réparation de 38 %, dans la 2^{de} de 44 %, avec une légère accélération de la vitesse à la fin (Pl. I, fig. 3).

Les résultats obtenus s'accordent donc avec les conclusions de TORRACA susmentionnées; à cela près que — dans les lapins au moins — l'on remarque une légère accélération de vitesse vers la fin de la réparation, qui n'a pas paru à cet Auteur.

Pour ce qui a trait aux effets qu'exercent dans la courbe de cicatrisation des blessures les extraits de glandes à sécrétion interne, il est connu que plusieurs de ces substances ont été et sont employées avec confiance dans l'application clinique, mais évidemment en ces circonstances leur efficacité n'a pas pu être démontrée à l'appui d'un terme de comparaison. Au contraire les recherches expérimentales poursuivies avec une méthode exacte de mesure sont rares et incomplètes (AIEVOLI, VORONOFF et BOSTWICK, BOLOGNA, MUMOLI, PICCOLI, CHIASSERINI et FERRETTI, CHABANIER, LEBERT, FAURE, GREGARY, BRAILSFORD).

Les recherches que j'ai faites en une 2^{de} série d'expér. ont eu précisément pour but d'étudier la courbe de cicatrisation de blessures pratiquées dans le lapin, avec les mêmes modalités des expér. précédentes et traitées par extraits de testicule, de thyroïde, de lobe antérieur d'hypophyse et par insuline.

La superficie des blessures était relevée et mesurée toutes les semaines, à commencer par le 4^{ème} jour depuis qu'elles avaient été pratiquées, c'est à dire du moment où (ainsi que j'avais remarqué dans les expér. précédentes) la rétraction s'étant désormais accomplie, les marges des blessures étaient fixées aux tissus profonds et quelques bourgeons de tissu de granulation commençaient à poindre.

Blessures traitées par extrait testiculaire. — On a employé l'orchitase *Serono* pour blessures. À partir de la 4^{ème} journée, on l'étendait tous les jours sur la blessure. On a étudié de la sorte 4 blessures. En comparant les données obtenues avec celles relatives aux animaux sans médication, on voit que les blessures traitées par orchitase présentent, dans la 1^{ère} semaine, une moyenne de la surface des blessures de 72,50 %; dans la 2^{de} semaine de 27,50 %; ayant déjà atteint, en moyenne, au 4^{ème} jour la guérison complète.

Dans la période de temps correspondante, on avait, pour ce qui a trait aux blessures de contrôle, dans la 1^{ère} semaine une diminution de la surface de 39 % en moyenne et dans la 2^{de} de 44, 62 %: ce qui fait qu'après 14 jours un résidu de 16,50 % de surface restait encore.

Il résulte donc avec évidence l'influence accélératrice que l'orchitase exerce dans la courbe de cicatrisation; c'est ce que montre la fig. 3 de la Pl. I).

Blessures traitées par extrait thyroïdien. — On a employé la thyroïdase *Serono*, que l'on étendait sur la blessure à partir du 4^{ème} jour. De cette façon j'ai pu étudier n. 4 blessures. Dans la 1^{ère} semaine les blessures ont présenté une diminution moyenne de leur surface de 70,50 %, dans la 2^{de} de 29,50 %, atteignant déjà la guérison complète au 5^{ème} jour de cette 2^{de} semaine. Dans les blessures de contrôle, à cette époque là, 16,50 % de la surface initiale restait encore. L'action favorable de l'extrait thyroïdien a prouvé être surtout intense dans la 1^{ère} semaine (Pl. II, fig. 4).

Blessures traitées par insuline. — J'ai employé l'insuline *Lilly* sous forme de pommade (Insuline c.c. 10, lanoline gr. 15., vaséline gr. 20), que j'appliquais tous les jours sur les blessures. Voici les résultats obtenus: Dans la 1^{ère} semaine une diminution moyenne de 56,50 % (Contrôle 39 %) et dans la 2^{de} de 43,50 % (Contrôle 44,62 %).

Cette préparation a donc aussi manifesté une certaine action accélératrice dans la réparation cutanée, moindre pourtant de celle

de l'orchitase et de la thyroïdase avec intensité presque identique dans la 1^{ère} aussi bien que dans la 2^{de} semaine de la réparation (Pl. II, fig. 5).

Blessures traitées par extrait de lobe antérieur d'hypophyse. — J'ai employé l'hypophysine C. I. B. A. sous forme de pommade, tous les jours, à partir du 4^{ème}, dans la proportion de: hypophysine forte c.c. 10, lanoline gr. 40, vaséline gr. 40. Dans la 1^{ère} semaine j'ai eu une moyenne de diminution des surfaces de la plaie de 54,50%, et dans la 2^{de} de 43,50%; à la fin de la 2^{de} semaine il ne restait donc qu'une toute petite zone non réparée (2%) de la plaie initiale, tandis que des blessures non traitées on avait un résidu de 16%.

La vitesse de cicatrisation a été donc un peu plus grande que dans les plaies non pansées, avec une courbe presque pareille à celle qu'ont donnée les plaies traitées par insuline (Pl. II, fig. 6).

* * *

Les expér. rapportées ont été exécutées aussi dans le but d'avoir un terme de confrontation exact, dans le sens que le but principal de mes expér. était de rechercher quelle influence exerce le blocage du système réticulo-endothélial sur le processus de réparation des blessures cutanées — qu'elles soient ou non traitées par extrait de glandes à sécrétion interne, — puisque le S. R. E. joue un rôle considérable dans la réparation des blessures cutanées avec perte de substance, ayant une large part dans la constitution de ce tissu de granulation qui, sortant du fond et des marges, répare à la perte de substance sur laquelle l'épithélium s'étendra ensuite.

Abstraction faite de divergences qui existent sur la possibilité plus ou moins grande d'obtenir un blocage complet du S. R. E., désormais il n'est plus permis de douter que les granules de pigment, qui sont portés à farcir les éléments du réticulum, en empêchent — du moins pour une certaine période de temps — la fonction et la multiplication, ou du moins la diminuent.

Ce qui doit avoir une grande importance pour la réussite du blocus, c'est la qualité de la substance que l'on emploie. On aurait les meilleurs résultats en injectant par voie endoveineuse, une suspension d'encre de Chine.

Toutes les études accomplies jusqu'à nos jours sur les effets des états de blocus, dans les circonstances les plus variées, ont donné des

résultats approximatifs, par le fait que il n'a pas été possible de les mesurer et de les exprimer en chiffres: ce qui est, au contraire, fort aisé dans le cas de blessures cutanées que l'on peut exactement mesurer: par quoi il est facile d'établir les différences éventuelles dans leur évolution, en animaux sains et en animaux bloqués.

Voilà pourquoi j'ai pensé que les recherches que j'ai entreprises dussent aussi apporter une petite contribution à la question plus vaste des effets de l'état de blocus sur les processus de réparation.

La technique que j'ai suivie a été la suivante. En lapins adultes j'injectais dans la veine marginale de l'oreille une suspension d'encre de Chine en eau distillée, dans la proportion de $\frac{1}{3}$ sur $\frac{2}{3}$. Par jours alternés j'en injectais progressivement de 1 à 5 cc., pour régresser ensuite jusqu'à 3 cc. A ce moment je pratiquais sur le dos de l'animal les blessures, d'après les modalités susmentionnées, en continuant ensuite, pendant toute la durée de l'expér. à injecter, toujours par jours alternés, 3 cc. de la suspension.

Les blessures étaient mesurées la 1^{ère} fois à la 4^{ème} journée, et puis toutes les semaines. Quelques uns des animaux traités sont morts avant que les blessures fussent réparées: ce qui fait que le nombre des blessures que j'ai pu étudier est réduit à 16.

Voici ce qui résulte de la mesure de leurs superficies: Dans la 1^{ère} semaine la diminution de la surface a oscillé d'un minimum de 15% à un maximum de 40%, avec une moyenne de 27%. Dans cette même période de temps, des animaux de contrôle, de même taille et de même âge, tenus en conditions identiques de vie, présentaient une réparation de leurs blessures équivalant à la moyenne de 39%.

Dans la 2^{de} semaine la surface des blessures dans les animaux bloqués subissait une diminution qui a oscillé entre 39% et 58%, avec une moyenne de 48%; par conséquent, après 14 jours, 16% de la surface initiale restait encore.

Il paraît donc évident que l'état de blocus de S. R. E. exerce une action défavorable sur le processus de réparation; son action pourtant ne se fait ressentir qu'au commencement de la réparation, lorsque sur les blessures naît le tissu de granulation: tandis que, dans la période tardive de la réparation épithéliale, cette influence dangereuse ne se manifeste pas, ou fort moins (Pl. III, fig. 7).

Ce résultat paraît bien important, mais il ne doit pas nous étonner, si nous considérons que la participation du S. R. E. au processus de réparation des blessures cutanées existe surtout du 4^{ème} au 12^{ème} jour en relation au développement des granulations.

Ayant fixé ce point, il était intéressant d'étudier l'influence que pouvaient exercer les extraits des différentes glandes à sécrétion interne (déjà expérimentés sur l'animal sain), appliqués sur les blessures cutanées d'animaux bloqués.

Les modalités techniques suivies, aussi bien pour exécuter le blocus des animaux que pour mesurer et panser les blessures qu'on y pratiquait, ont été les mêmes des expér. précédentes. Les blessures ont été mesurées à la 4^{ème} journée, et, depuis ce jour, traitées avec les mêmes extraits glandulaires employés dans les autres expér. et appliqués sur les blessures de la même façon.

Je reporte les résultats obtenus.

A) *Blessures traitées par orchitase en animaux avec S. R. E. bloqué.*

— Aux premières semaines les surfaces des blessures ont subi un rétrécissement qui a oscillé entre 35 et 47 %, avec une moyenne de 41 %. Dans la 2^{de} semaine on a eu une diminution qui oscillait de 49 à 59 % (moyenne 54 %). Après 14 jours on n'avait donc qu'un résidu de 5 % de la surface initiale (Pl. III, fig. 8).

B) *Blessures traitées par thyroïdase en animaux avec S. R. E. bloqué.*

— Dans la 1^{ère} semaine on a eu une diminution de la surface de la blessure oscillant entre 35 et 65 %, avec une moyenne de 48 %. Dans les contrôles non soignés: moyenne 27 %. Dans la 2^{de} semaine la diminution a oscillé entre 35 et 56 % (moyenne 43,70 %), tandis que dans le même laps de temps on a eu dans les contrôles une diminution de 48 % en moyenne. Après 14 jours il restait donc 8 % de la surface initiale. Dans le contrôle 25 %.

Au total la vitesse de réparation a augmenté vis-à-vis des contrôles, et a été presque identique à celle d'animaux normaux non soignés (Pl. III, fig. 9).

C) *Blessures traitées par insuline en animaux avec S. R. E. bloqué.*

— La réparation des blessures a varié à la fin de la 1^{ère} semaine de 37 à 49 % (moyenne 42 %) avec une évidente accélération de la courbe de cicatrisation vis-à-vis des animaux non soignés, aussi bien s'ils sont bloqués qu'en état normal. Dans la 2^{de} semaine la diminution, de la blessure a varié entre 51-63 % (moyenne 58 %) avec accélération, vis-à-vis des blessures de contrôle (moyenne 48 %).

Dans les animaux de ce groupe aussi, malgré l'état de blocus, la vitesse de cicatrisation a été plus grande que chez les animaux normaux non soignés (P. IV, fig. 10).

D) *Blessures traitées par hypophysine en animaux avec S. R. E. bloqué.*

— Après une semaine la diminution des blessures était de 34-

59% (moyenne 48,50%). A la fin de la 2^{de} semaine la diminution représentait 41,53% (moyenne 45,70%). Les contrôles, dans le même temps, avaient donné, en moyenne, 27 et 48%. La vitesse de cicatrisation, vis-à-vis des contrôles bloqués non soignés, résulte donc accélérée, surtout dans la 1^{ère} semaine, elle a dépassé quelque peu la vitesse de réparation en animaux normaux (P. IV, fig. 11).

Voici les conclusions que je crois pouvoir tirer de mes recherches.

1) Chez le lapin, la vitesse de cicatrisation des blessures cutanées est fort accentuée aux premiers 4 jours par rapport à la rétraction mécanique des tissus environnants; puis se fait plus lente et demeure presque constante jusqu'à la guérison, excepté une légère accélération à la fin de la réparation. Cela s'accorde avec ce que TORRACA a constaté en d'autres animaux.

2) La vitesse de cicatrisation a été modifiée en traitant les blessures avec différents extraits de glandes à sécrétion interne. Les blessures ainsi traitées ont montré, à partir du 4^{ème} jour: a) que l'extrait testiculaire accélère la réparation surtout durant la 1^{ère} semaine, où la courbe de cicatrisation est représentée par une ligne rapidement descendante; dans la 2^{de} semaine elle s'est montrée moins active. Les blessures traitées par orchitase sont guéries avec une moyenne de 3 jours d'avance par rapport aux contrôles: b) que l'extrait de thyroïde a produit une action accélérante presque identique à celle de l'extrait testiculaire, en amenant une accélération de la cicatrisation, surtout dans la 1^{ère} semaine; les blessures sont guéries avec avantage de 2 jours sur celles des contrôles: c) que l'extrait hypophysaire a accéléré la vitesse de cicatrisation dans la 1^{ère} semaine: tandis qu'il n'a pas eu d'influence sur la réparation ultérieure: si bien que les blessures sont guéries presque dans le même laps de temps que les normales: d) que l'insuline a déterminé une forte accélération de la courbe de cicatrisation dans la 1^{ère} semaine, moins dans la 2^{de}. Les blessures sont guéries avec une avance de 2 jours sur les normales.

3) L'état de blocus du S. R. E. a retardé, d'une façon évidente, le processus de réparation. La vitesse de cicatrisation a subi, somme toute, un net ralentissement, mais surtout dans la 1^{ère} semaine (4-11 jour). Ce qui prouve que l'état de blocus a été défavorable à la formation du tissu de granulation.

4) Les extraits de glandes à sécrétion interne sus-mentionnés, appliqués sur les blessures, en animaux en état de blocus du S. R. E., en ont modifié la courbe de cicatrisation.

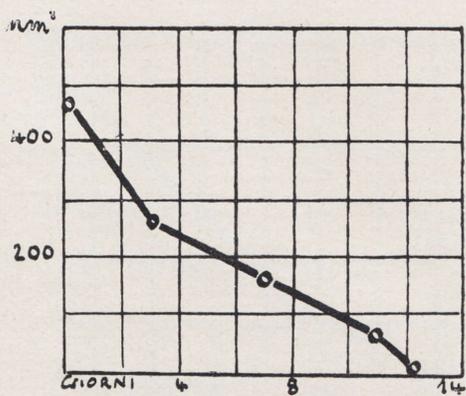


Fig. 1

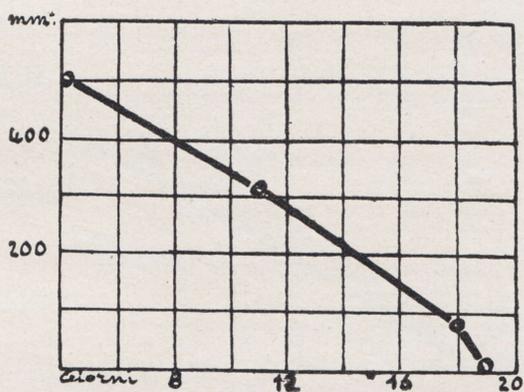


Fig. 2

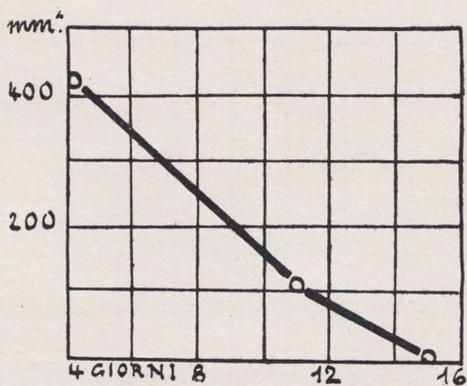


Fig. 3

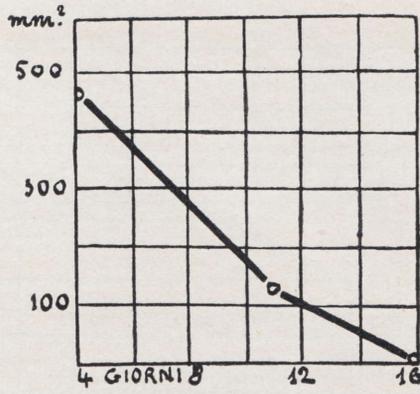


Fig. 4

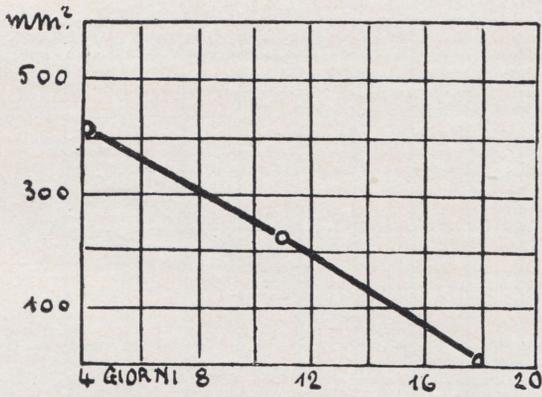


Fig. 5

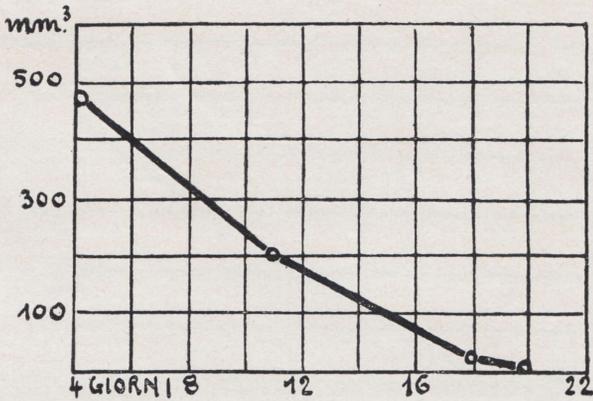


Fig. 6

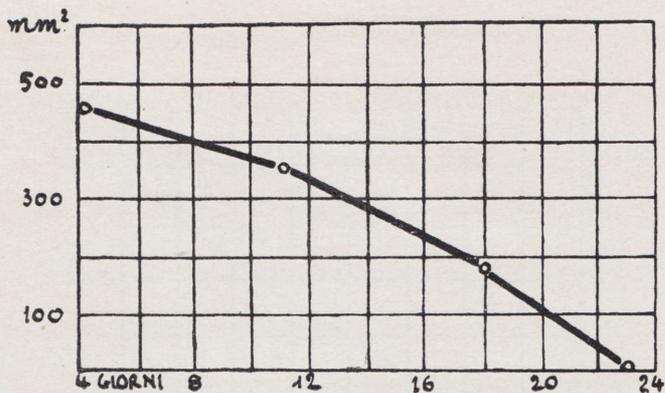


Fig. 7

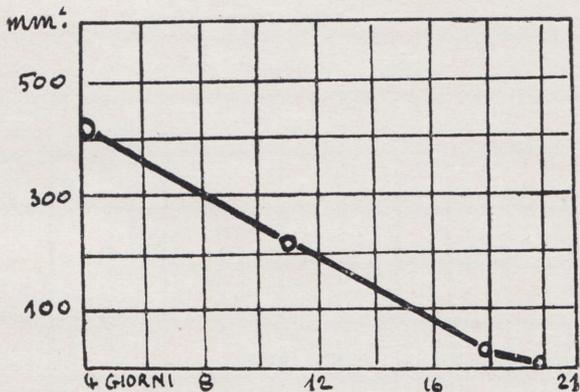


Fig. 8

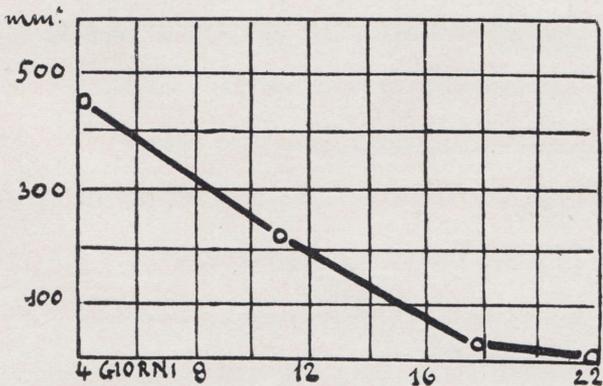


Fig. 9

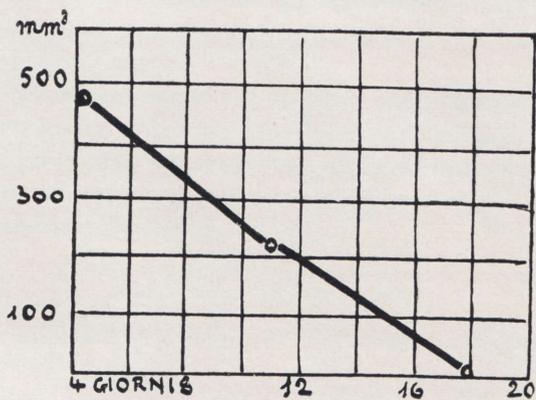


Fig. 10

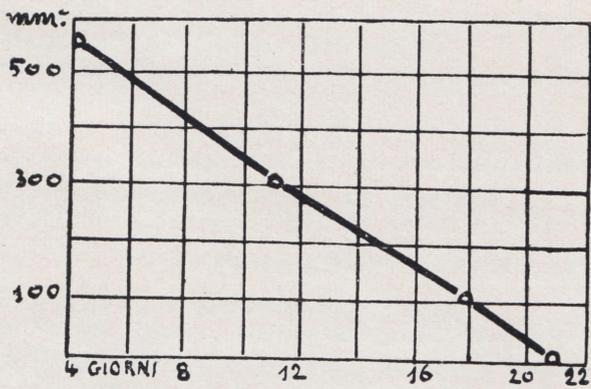


Fig. 11

L'extrait testiculaire, aussi bien que le thyroïdien et l'insuline, ont accéléré le processus de guérison des blessures, en la déterminant dans un temps à peu près identique à celui qu'employaient les blessures non soignées en animaux sains.

L'extrait hypophysaire, même en ces animaux, a été moins actif vis-à-vis des autres. On ne saurait exclure que ce résultat puisse tenir à la qualité de la préparation.

5. Il faut penser que tous ces extraits ont manifesté leur action directement sur les blessures, au lieu d'agir sur elles par voie indirecte, par le fait que, sur le même animal, on exécutait, en même temps, des blessures de contrôle que l'on ne soignait pas et qui n'ont pas été influencées dans leur évolution.

Explication des planches

Les graphiques représentent la courbe de cicatrisation moyenne pour chaque groupe d'expériences.

Planche I.

Fig. 1. Animal normal. Les blessures ont été mesurées aussitôt après les avoir pratiquées (Cette graphique ne peut pas servir de contrôle, parce que les mesurations ont été faites aussitôt après avoir fait les blessures, ensuite tous les 4 jours.

Fig. 2. Animal normal. Les blessures ont été mesurées à partir du 4^{ème} jour. Cette graphique donne la moyenne des contrôles.

Fig. 3. Animal normal. Blessures traitées par extrait *testiculaire*.

Planche II.

Fig. 4. Animal normal. Blessures traitées par *extrait de thyroïde*.

Fig. 5. Animal normal. Blessures soignées par *insuline*.

Fig. 6. Animal normal. Blessures traitées par *extrait hypophysaire*.

Planche III.

Fig. 7. Animal à S. R. E. bloqué. Blessures non traitées.

Fig. 8. Animal bloqué. Blessures traitées par *extrait testiculaire*.

Fig. 9. Animal bloqué. Blessures traitées par *extrait de thyroïde*.

Planche IV.

Fig. 10. Animal bloqué. Blessures traitées par *insuline*.

Fig. 11. Animal bloqué. Blessures traitées par *extrait hypophysaire*.