Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2011, 64, 3, p. 40-42

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE
SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PHLÉBOLOGIE
CANADIAN SOCIETY OF PHLEBOLOGY

Séance de la Société Française de Phlébologie du 16 décembre 1950.

French Society of Phlebology (16th December 1950).

La biochimie des thromboses veineuses
Biochemistry of venous thrombosis

Rapport du Pr Roskam (Liège)

Bases expérimentales de la prophylaxie de la maladie thromboembolique par les anticoagulants

Jausion H.

Rappel

En 1916, un étudiant de seconde année de l'université John-Hopkins, de Baltimore, *Jay Mac Lean*, élève de *Howell*, tentait de purifier un coagulant, la **céphaline**.

Il préparait simultanément deux autres phosphatides : alors que l'un était extrait du cœur : **Cuorin d'Elrlandsen**, l'autre retiré du foie était du type : **phosphatide de Boskoff**.

Ils s'avérèrent anticoagulants, contre toute attente, et le dernier, d'extraction facile, se montra si répandu qu'*Howell* en envisagea, dès 1917, l'utilisation pratique.

C'est lui qu'avec *Holt*, en 1918, il dénomma **Héparine**. On sait le reste, et qu'en 1929, les Laboratoires Connaught, sous l'égide de *C. Best*, la fabriquèrent pour les besoins de l'expérimentation et de la clinique.

Dans quelle mesure cet anticoagulant peut-il, ou prévenir, ou traiter les thromboses ?

Les premiers résultats expérimentaux furent négatifs

Aucun auteur n'avait et n'a réussi à déceler de la fibrine au sein du magma des thrombocytes.

Roskam a montré, en 1923 et confirmé en 1930, un possible rapprochement entre coagulation sanguine et accolement de plaquettes sur des surfaces étrangères : microbes et levures.

Des staphylocoques, parce qu'ils sécrètent des coagulases, deviennent des centres d'agglutination.

Nombre de facteurs entravent les deux phénomènes : le froid à 0°, la cocaïne, le sulfarsenol, la novirudine, le sulfate de zinc, et...

Les anticoagulants empêchent la fixation des plaquettes. Mais cette inhibition ne porte pas sur les éléments eux-mêmes : en réalité les facteurs ci-énoncés empêchent l'**opsonisation** (la modification des surfaces étrangères), et les rendent inaptes à l'accolement.

Cette « opsonisation », comparable à l'opsonisation naturelle, entraînerait la floculation de certaines protéines plasmatiques de l'atmosphère des plaquettes. Et l'arrêt que peuvent lui opposer les anticoagulants réclame d'ailleurs des doses beaucoup plus élevées d'inhibiteur que n'en exige l'anticoagulation proprement dite.

En 1927, *Shinonoya* et *Rowntree* avaient imaginé une anse anastomotique paraffinée, un shunt, avec regard de collodion, entre carotide et jugulaire. Ils avaient ainsi évalué la quantité d'héparine susceptible d'empêcher le thrombus dans ce circuit.

Ils échouèrent même avec 25 milligrammes d'héparine de *Hynson*, *Westcott* et *Dunning* par kilo d'animal.

Même à la concentration de 20 ‰ de la même héparine, *Roskam* dut renoncer à entraver l'emplaquettement des levures.

Vinrent enfin les réussites expérimentales

- En 1924, *Mason* prévint par l'héparine les coagulations vasculaires, normalement suscitées par de fortes doses de thrombokinases.
- En 1928, *Hass* put assurer, par le même moyen, la dialyse d'un sang de néphrétique, au travers d'une anse de collodion plongée dans du liquide de Ringer.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Séance de la Société Française de Phlébologie
du 16 décembre 1950.

- En 1929 *C. Best*, *Charles* et *Scott* entamèrent la purification de l'héparine, que *Jorpes* a pu définir, un ester polysulfurique de la mucoïtine.

Et c'est ainsi qu'ils sont parvenus à doter l'université de Toronto d'une héparine 100 fois plus active que l'échantillon de *Mason*.

- C'est alors qu'en 1937 *Best*, *Murray*, *Jaques* et *Perret* opérant sur le chien, constatèrent que, sur 57 veines mécaniquement lésées chez des animaux non héparinés, 49 se thrombosaient tandis que 8 restaient indemnes ; au lieu qu'après action de l'héparine 7 veines seulement sur 37 s'avéraient thrombosées alors que 30 demeuraient saines.

Des protocoles identiques furent obtenus en partant de veines non plus traumatisées mais injectées de ricinoléate de soude.

- Et c'est ainsi qu'en 1938 et 1939 *Solandt*, *Nassim* et *Best* entravèrent par l'héparine la formation de thrombus coronarien et le développement de thrombus muraux dans la cavité ventriculaire gauche.
- *Cowan* et *Mac Lean* obtinrent, de même, un succès total avec le dispositif imaginé par *Shinoya* et qui ne lui avait procuré que des échecs.
- De même, enfin, *Roskam* put grâce à la **liquemine** (80 fois plus active que l'héparine *Hynson*) empêcher l'emplaquettement des levures.

Complexités pathogéniques

D'un prix trop élevé, l'héparine a appelé des succédanés.

Jorpes en 1946 a dressé la liste de quelques anticoagulants synthétiques :
– Chicago Blue 6B N°518
– Chlorazol Fast Pink N°353
– Polyanetholsulfonate de sodium ou liquoïde
– Germanine
– Sulfarsenol
– Novarsenobenzol.
– Colorants ou toxiques ont été éliminés !
– Le Dicoumarol qui s'est seul imposé n'est pas un anticoagulant. C'est un antagoniste de la vitamine K et un petit toxique hépatique.

D'où la réduction marquée du taux de prothrombine, précurseur inactif du fibrin-ferment, ou thrombine ; puis l'abaissement de l'activateur de la prothrombine, peut-être de la calcémie et à fortes doses de la fibrinogénémie.

De la signification de ces altérations plasmatiques *Roskam* ne discute pas, pas plus qu'il n'évoque la façon dont l'héparine empêche la coagulation.

Au dire de nombreux expérimentateurs, le dicoumarol entraverait la formation du thrombus comme l'héparine, qui par contre n'entraîne que de faibles retards de la coagulation.

Les concentrations prophylactiques d'héparine, réalisées par l'administration quotidienne de 250 à 350 mg, sont de l'ordre de 1 pour 20 000, tandis que les doses nécessaires pour inhiber l'emplaquettement des levures sont environ de 5 pour 1 000.

En fait, les deux ordres de phénomènes diffèrent.

Dans l'arrêt spontané des saignements, il y a formation d'un premier bouchon, fait de plaquettes. C'est le clou hémostatique, ou thrombus blanc. Plus tardivement se fait l'adjonction d'un caillot cruorique (bouchon et couvercle de *J.L Petit*) dont la disparition provoque le retour de l'hémorragie. Le temps de saignement varie suivant les endroits incisés.

Mais, comme l'ont montré *Roskam et ses collaborateurs* (1927-1942), la moyenne de plusieurs temps de saignement représente pour le moment d'un individu donné une valeur singulière constante ! Et tel est le cas pour l'une et l'autre oreille d'un lapin.

Roskam a pu, par ce procédé, mesurer l'hémostase spontanée puis étudier comment variait chez cet animal le temps de formation d'un thrombus blanc, enfin d'un clou hémostatique ; il a jaugé l'influence de l'héparine sur le phénomène et ses variations en fonction des perturbations circulatoires, générales et locales :

– la seule héparinisation intraveineuse (5 mg), deux fois répétée, prolonge le TS de 86 secondes ;

– la seule excitation du sympathique cervical homolatéral réduit le TS à 41 secondes ;

– la combinaison de ces deux procédés porte paradoxalement le temps moyen à 178 secondes ;

– l'ablation du sympathique cervical homolatéral vasodilate et prolonge le TS jusqu'à 61 secondes, tandis que cette énervation sympathique ajoutée à l'action de l'héparine aboutit à un temps de saignement moyen de plus de 722 secondes et non de 147 (c'est-à-dire 61 + 86) comme l'eût voulu la prévision théorique.

Ces résultats expliquent les divergences des bilans maintes expérimentations.

Ils cadrent, pour *Roskam* avec la loi de *Bugi* : lorsque diverses médications agissent, sur un même centre réactionnel et opèrent dans le même sens pour concourir à un même terme leurs effets peuvent s'ajouter ; mais si leurs voies d'action sont diverses, leurs effets potentialisés risquent de se multiplier.

Publié par le Bulletin de la Société Française de Phlébologie. 1951 ; 1, L'expansion scientifique Française.