

MODIFICATIONS DU SYNDROME HUMORAL CHEZ LES ATHÉROSCLÉREUX ÂGÉS SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT BIOTROPHIQUE À L'ASLAVITAL

ANA ASLAN, GEORGETA ENĂCHESCU

*Institut National de Gérologie et de Gériatrie
Bucarest, Roumanie*

Résumé. En appliquant à un groupe d'athéroscléreux âgés la thérapie intensive de durée relativement courte (90 jours) à l'Aslavital, les auteurs démontrent l'influence favorable par ce produit procainique sur la plupart des troubles appartenant au syndrome humoral.

Les propriétés antiathérogènes de cette médication se sont manifestées par une action antithrombogène, démontrée par l'augmentation de l'héparinémie endogène, l'activation de la fibrinolyse, la réduction de la fibrinogénémie, la diminution de l'hyperfonction thromboocytaire et le redressement de l'activité lipoprotéinelipasique.

Des effets plus réduits ont été obtenus sur les modifications dyslipémiques et dysglycoprotéïnémiques.

On arrive à la conclusion de la nécessité d'appliquer systématiquement le traitement biotrophique à l'Aslavital dans le traitement et la prophylaxie de l'athérosclérose.

Les nombreux faits d'observation clinique et expérimentale qui ont fait l'objet des recherches des récentes années ont documenté l'utilisation large des substances biotrophiques dans la thérapeutique du vieillissement et des affections dégénératives liées à l'involution de l'organisme [1]—[8]. La supériorité des résultats obtenus par la chimiothérapie à la procaine, d'après le procédé du prof. Ana Aslan — en utilisant les produits biotrophiques originaux, Gérovital H₃ et Aslavital — ont justifié l'extension de l'application de ces préparations à l'échelle internationale. [9]—[17].

La reconnaissance des troubles métaboliques comme facteurs de base dans la pathogenèse de la dystrophie d'involution et surtout par des affections dégénératives justifie l'utilisation des produits biotrophiques à action métabolique dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose [18]—[21].

En ce domaine il faut souligner le fait que les effets eutrophisants du Gérovital H₃ et de l'Aslavital, au niveau des organes plus fréquemment atteints par la pathologie dégénérative (appareil cardio-vasculaire, système nerveux, etc.) sont révélés surtout par des paramètres cliniques et des essais fonctionnels, et moins par des modifications humorales. On connaît aujourd'hui l'importance de l'identification des déviations humorales chez les athéroscléreux, ainsi que la possibilité d'utiliser les éventuelles corrections qu'on peut obtenir par la médication antiathérogène, comme indicateur de l'efficacité de la substance respective.

Étant donné la pathogénie complexe de la maladie, les constantes du milieu interne circulant — reflétant les corrélations entre les principaux facteurs pathogéniques et les corrections éventuelles produites par la médication anti-athérogène — peuvent donner des indications précieuses concernant l'efficacité de ce traitement.

Nous nous sommes proposé d'étudier en ce sens les modifications du syndrome humoral par les indicateurs complexes, sur un groupe d'athérosclérotiques âgés, sous l'influence de la thérapie biotrophique de courte durée à l'Aslavital.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les effets thérapeutiques de l'Aslavital ont été étudiés sur 43 sujets âgés, 24 ♂ et 19 ♀, entre 60 et 85 ans (la moyenne d'âge étant 70 ans), sélectionnés du point de vue clinique et par des explorations fonctionnelles, comme athérosclérotiques en un état manifeste de maladie, à différentes localisations prédominantes du point de vue clinique.

Le tableau 1 présente la répartition des patients en rapport avec le sexe, l'âge, l'état de l'évolution et la localisation clinique prédominante de la maladie athéromateuse.

Tableau 1

Répartition des patients par rapport au sexe, à l'âge au stade évolutif et à la localisation clinique prédominante de la maladie

Nombre de cas	Athérosclérose généralisée	Athérosclérose coronaire	Athérosclérose cérébrale	Athérosclérose périphérique
♂	6	7	7	4
♀	9	4	5	1
Total	15	11	12	5
Nombre de cas à accidents vasculaires	—	4	5	—

Outre l'examen clinique et fonctionnel, on a effectué un examen humoral complexe, par une série représentative de tests de laboratoire, en vue d'apprécier les modifications de type thrombophilique, la fonctionnalité thromboocytaire, la dyslipidémie et la dysglycoprotéïnémie:

1. Évaluation de l'activité héparinique du sang — exprimée en unités internationales/ml — d'après la méthode Piepcea [22].
2. Détermination de la coagulabilité globale du sang par:
 - a) enregistrement thrombélastographique (TEG)
 - b) épreuve de tolérance à l'héparine « in vitro » (Soulier).
3. Détermination de l'activité thrombodynamique thromboocytaire (ATT), calculée en partant de la différence entre les amplitudes maximales de 2 diagrammes TEG, effectuées simultanément sur le plasma de sédimentation (riche en plaquettes) et sur le plasma rigoureusement dépourvu de plaquettes par centrifugation.
4. Détermination de l'activité fibrinolytique plasmatique [22] par le test de lyse des euglobulines (TLE).
5. Bilan lipidique:
 - a) dosage du cholestérol dans le sérum [23];
 - b) dosage de la lipémie totale [23];

c) appréciation turbidimétrique des bêtalipoprotéines du sérum par le test Burstein (à l'héparine) [23].

6. Détermination de l'activité lipoprotéine lipasique (LPL) « in vitro » (méthode turbidimétrique).

7. Dosage des hexoses totales et des mucoprotéines du sérum [24].

Les investigations cliniques et humorales ont été effectuées sur les patients athéroscléreux, autant avant, qu'à la suite de l'application du traitement à l'Aslavital, pendant 90 jours, d'après le schéma suivant: 5 séries de 12 ampoules d'Aslavital (5 ml), chaque jour une injection intramusculaire, avec une pause de 5 à 7 jours entre les séries. Pendant l'application du traitement on a évité d'associer d'autres médicaments à effets anti-athérogènes ou lipoconvertisseurs.

RÉSULTATS

Le bilan statistique général de la fréquence des troubles humoraux — métaboliques ou thrombophiliques — signalés avant le traitement dans le lot d'athéroscléreux étudiés, est représenté schématiquement dans la fig. 1. On remarque le grand pourcentage de cas à hypohéparinémie endogène (75%), les autres dérèglements humoraux se succédant en ordre décroissant: hyperfonctionnalité thrombocytaire (69%), diminution de la LPL « in vitro » (67%), hypercoagulabilité et/ou hypofibrinolyse (65%), hyperbêtalipoprotéinémie (62%), hypermucoprotéinémie (56%), hyperhexosémie (51%), hyperlipémie (41%), hypercholestérolémie (25%).

À la suite du traitement à l'Aslavital on a mis en évidence des modifications significatives du syndrome humoral concernant la plupart des troubles signalés au début.

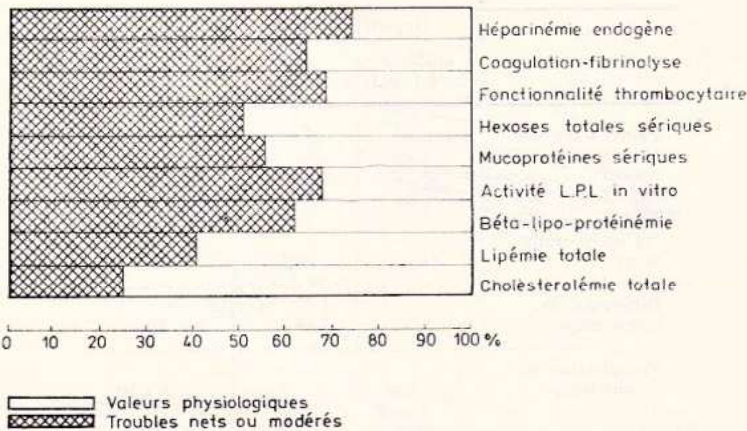


Fig. 1. — Pourcentage des troubles métaboliques et thrombophiliques avant traitement, dans le groupe des athéroscléreux investigués.

1. L'activité anticoagulante de type héparinique du sang exprimée en unités/ml — diminuée chez la plupart des patients, apparaît nettement influencée par la thérapie à l'Aslavital. Après 5 séries de traitement on constate une diminution

significative du nombre de cas d'hypohéparinémie nette ou modérée, ainsi que l'accroissement significatif des valeurs moyennes d'héparinémie endogène (fig. 2, tableau 2).

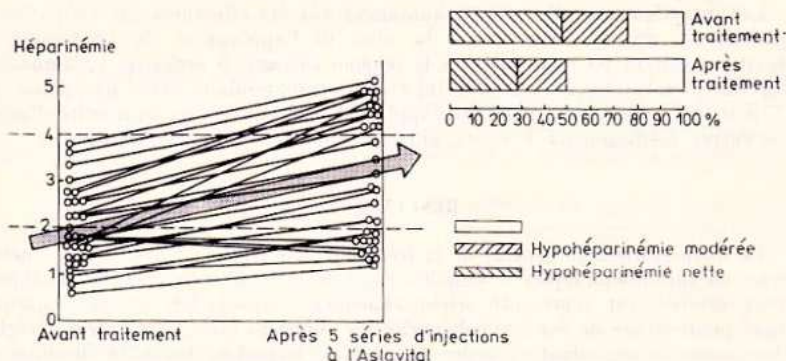


Fig. 2. — Valeurs individuelles et moyennes de l'héparinémie endogène chez les athéroscléreux, avant et après le traitement biotrophique à l'Aslavital.

Tableau 2

Évaluation statistique de l'effet de la thérapie sur l'héparinémie endogène chez les athéroscléreux

	Hypohéparinémie		Héparinémie normale (> 4 U/m.l.)
	modérée (2-4 U/m.l.)	nette (< 2 U/m.l.)	
Pourcentage des cas avant traitement	28	46,5	25,5
Pourcentage des cas après traitement	18,5	28,5	53
Différence de pourcentage	-9,5	-18	+27,5
Signification de la différence	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

2. L'action favorable de l'Aslavital sur les troubles thrombophiliques chez les athéroscléreux s'est concrétisée d'une part par la diminution remarquable du nombre des sujets à hypercoagulabilité plasmatique et/ou hypofibrinolyse, après l'application du médicament (tableau 3, fig. 3), et d'autre part par la diminution significative de l'hyperfonctionnalité thromboocytaire, pour un pourcentage élevé de cas (tableau 3, fig. 4).

On remarque tout spécialement la diminution significative des valeurs moyennes concernant le TLE, ainsi que la diminution des valeurs moyennes de l'ATT. L'hyperfibrinogénémie apparaît aussi favorablement influencée dans un nombre important de cas, fait démontré par la réduction de l'amplitude maximale de la valeur du TEG sur le plasma dépourvu de plaquettes.

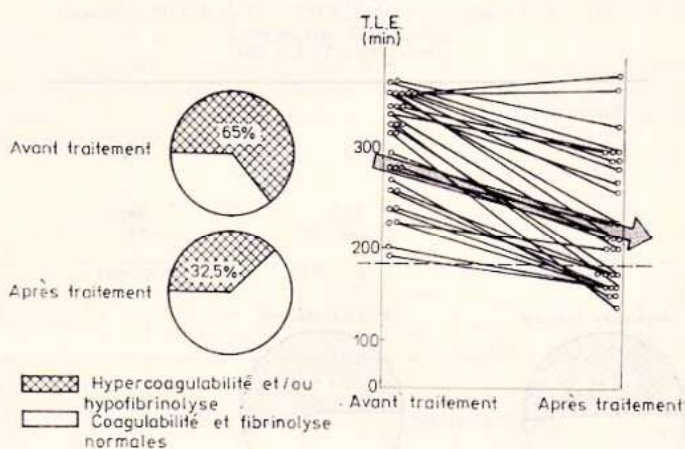


Fig. 3. — Influence de la thérapie biotrophique sur les troubles thrombophiliques chez les athéroscléreux.

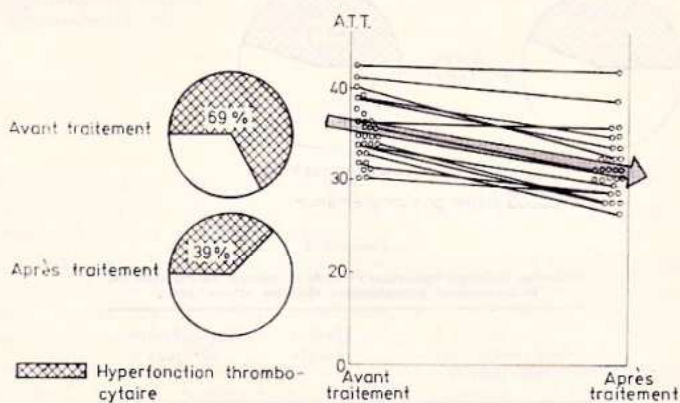


Fig. 4. — Influence de la thérapie biotrophique sur l'activité thrombocytaire chez les athéroscléreux.

3. Comparativement aux troubles de type thrombophiliques et hypohépatiques, les modifications humorales dysmétaboliques (dyslipémie et dysglycoprotéinémie) apparaissent moins influencées par la thérapie de courte durée à

Tableau 3

Évaluation statistique de l'effet de la thérapie à Aslavital sur la thrombophilie et l'hyperfonctionnalité thromboocytaire chez les athéroscléreux

	Hypercoagulabilité plasmatique globale et/ou hypofibrinolyse T.E.G. $r + k \geq 20$ mm et/ou $am > 60$ mm TLE $> 180'$	Hyperfonctionnalité thromboocytaire A.T.T. > 30 mm
Pourcentage des sujets avant traitement	65	69,5
Pourcentage des sujets après traitement	32,5	39,5
Différence %	-50	-44
Signification de la différence	$p < 0,01$	$p < 0,01$

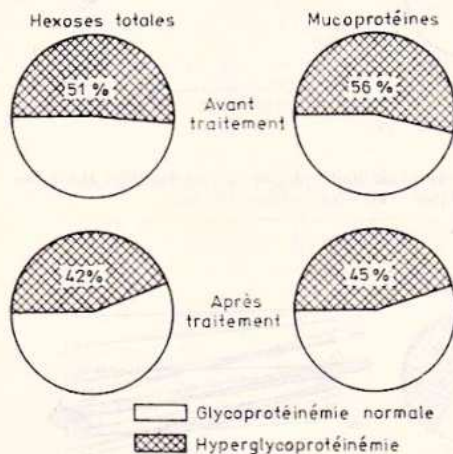


Fig. 5. — Effet de la thérapie à Aslavital sur le métabolisme glycoprotéïque chez les athéroscléreux.

Tableau 4

Évaluation statistique concernant l'effet de la thérapie biotrophique sur le métabolisme glycoprotéïque chez les athéroscléreux

n = 29 cas à disglycoprotéïnémie initiale	Hexase totale	Mucoprotéïnes sériques
Valeurs moyennes avant traitement	143 mg%	19,2 mg%
Valeurs moyennes après traitement	123 mg%	14,7 mg%
Différence %	-14	-20
Signification de la différence	$p < 0,10$	$p < 0,10$

l'Aslavital. Quoique l'on constate une diminution du nombre de cas à niveau élevé d'hexosémie totale et de mucoprotéïnémie (fig. 5), ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes et individuelles de ces constantes, les modifications mentionnées ne paraissent pas significatives au point de vue statistique (tableau 4). De même, bien que les valeurs moyennes et individuelles concernant 11 patients à hypercholestérolémie et 15 cas à hyperlipidémie totale aient présenté des améliorations à la suite du traitement, la différence par rapport aux chiffres initiaux n'est pas significative au point de vue statistique (tableau 5).

4. Enfin, il faut remarquer l'effet nettement favorable de l'Aslavital sur l'activité lipoprotéine-lipasiqne « in vitro » chez les athérosclérotiques. À la suite du traitement on constate une augmentation significative de l'activité de clarification plasmatique (tableau 5).

Tableau 5

n = 32 cas de dislipidémie initiale	Hypercholestérolémie totale n = 11 cas	Hyperlipidémie totale n = 17 cas	Hyperbétalipoprotéïnémie (Burstein) n = 17 cas	Hypolipoprotéïne lipasémie n = 29 cas
Valeurs moyennes avant traitement	278 mg ^o / _o ± 8,50	815 mg ^o / _o ± 11,30	52 U. ± 0,90	k = 1,15
Valeurs moyennes après traitement	245 mg ^o / _o ± 7,30	780 mg ^o / _o ± 10,20	47 u ± 0,85	k = 1,95
Différence %	-11,7	- 4,3	-10	+ 69,5
Signification de la différence	non significatif	non significatif	non significatif	p < 0,01

DISCUSSIONS

En étudiant l'ensemble des résultats obtenus, on remarque l'effet net du traitement biotrophique de courte durée sur les multiples troubles dans le cadre du syndrome humoral athérosclérotique.

La stimulation de l'activité héparinique du sang, ainsi que le freinage de la tendance thrombophilique et de l'hyperfonctionnalité thromboocytaire ont constitué — pour le lot d'athérosclérotiques considérés — les critères majeurs pour apprécier l'action antiathérogène de l'Aslavital.

L'importance de l'accroissement du niveau de l'héparinémie endogène, sous l'influence de la thérapie biotrophique, doit être appréciée à la lumière de l'étroite corrélation entre l'hypohéparinémie et l'âge avancé [20], critère d'âge biologique qui explique le développement du syndrome dysmétabolique chez les patients âgés, même en l'absence de l'athérosclérose manifeste.

D'autre part, le problème intéresse aussi la prévention et le traitement des accidents vasculaires thrombotiques chez les athéroscléreux, et l'utilisation de la thérapie anticoagulante.

Étant donné le temps relativement court d'application du traitement, l'accroissement de l'héparinémie s'explique plutôt par la mise accrue en liberté des dépôts intracellulaires existants, que par une stimulation hémato-poïétique des héparinocytes.

La tendance vers la normalisation de l'hyperfibrinogénémie, signalée chez certains patients, ayant comme conséquences la diminution de l'hyperpolymérisation, de la coprécipitation de l'héparine et de la formation des complexes «héparine-fibrinogène» peu solubles, pourrait également expliquer la normalisation de l'héparinémie endogène, au moins dans certains cas.

L'équilibration du status thrombophilique s'est réalisée surtout par l'accroissement de l'activité fibrinolytique plasmatique et moins par la normalisation de l'hypercoagulabilité plasmatique.

La tendance au redressement de l'équilibre des protéines du sérum — remarquée depuis longtemps pendant le traitement au Gérovital H₃ — peut expliquer la stimulation de l'activité LPL chez les athérosclérotiques traités.

L'efficacité plus réduite de la thérapie à l'Aslavital sur les modifications dyslipémiques et dysglycoprotéiques (pour le groupe étudié) nous paraît être due au pourcentage plus réduit des dérèglements de ce type, ainsi qu'à leur degré réduit d'intensité. La reprise de l'étude sur un groupe de patients sélectionnés en ce sens (avec prédominance des troubles métaboliques) s'impose.

CONCLUSIONS

L'expérimentation du produit procainique activé — l'Aslavital — sur un groupe d'athérosclérotiques âgés, par une thérapie intensive de durée relativement courte (90 jours) a démontré la possibilité d'influencer favorablement la plupart des troubles appartenant au syndrome humoral athérosclérotique.

Les propriétés thérapeutiques anti-athérogènes de l'Aslavital se sont manifestées par une action antithrombogène, démontrée par l'accroissement du niveau de l'héparinémie endogène, la stimulation de l'activité fibrinolytique plasmatique, la réduction de l'hyperfibrinogénémie et la diminution de l'hyperfonctionnalité thrombocytaire. À celles-ci on doit ajouter l'effet de redressement de l'activité LPL «in vitro» chez la plupart des patients athérosclérotiques.

Nous estimons que les effets plus réduits obtenus sur les modifications dysmétaboliques — la dyslipémie et la dysglycoprotéinémie — dans le groupe étudié nécessitent des études nouvelles sur des lots de patients sélectionnés à cet effet.

L'application systématique de la procainothérapie, avec le produit biotrophique roumain, s'impose dans la pratique courante comme une méthode supérieure de prophylaxie et de traitement de l'athérosclérose.

Summary. The authors applied the intensive therapy with Aslavital for a relatively short period of time (90 days) to a group of aged atherosclerotic patients and proved the favourable influence of this procaine-based product on most of the troubles specific to the humoral syndrome.

The antithrombogenic effect was pointed out by the increased endogenous heparine levels, activation of fibrinolysis, reduction of fibrinogenemy, diminution of thrombocytic hyperfunction and normalisation of lipoproteinlipase activity; the antiatherogenic properties of this medication were thus proved.

The dyslipemic and dysglycoproteinemic changes were less influenced by this therapy. The authors concluded that the biotrophic treatment with Aslavital should be systematically used in atherosclerosis, both curatively and prophylactically.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERRIMAN, J. A. *Trial of procaine in old age and chronic degenerative disorders*. Brit. Med. J., **5268**, 1961, p. 1683-84.
2. FICHEZ F. L., KLOTZ A. *La sénescence prématurée et ses traitements*. Ed F.I.R., Vienne, 1961.
3. GREPPI E., SCARDIGLI, G. *La terapia geriatrica nell'ultimo decennio*. Clin. Terapeutica, **2**, 1961, p. 321-332.
4. GORDON P., FUDEMA J., ABRAMS A. *Effects of Roumanian and American procaine preparations on certain physiological aspects of aging*. Excerpta Med. Sect., **XXIV**, 1964, n° 162.
5. ISSACS B. *Trials of procaine on aged patients*. Brit. Med. J., 5272, 1962, p. 188.
6. KURTH H. *Klinische Studien über die Novocaintherapie arteriosklerotischer Patienten*. Zschr. Ges. Inn. Med., **20**, 1961, p. 879.
7. MACFARLANE, D., *Ageing, Monoamines and Monoaminoxidase Bloodlevels*. Lancet, **11**, **7772**, 1972, p. 337.
8. SARKISOV, E. G., *The main Problems of Soviet Gerontology*. 9th International Congress of Gerontology. July 2-7, 1972.
9. ASLAN A., DAVID C., CÎMPEANU S., *Efectele metabolice ale procainoterapiei*. Fiziol. Norm. Patol. (Bucarest), **9**, 1963, p. 321-323.
10. ASLAN A. *Tratamentul cu Gerovital H₃ în îmbătrânire*. Viața Medicală, **XX**, **16**, 1973, p. 729-37.
11. ASLAN A., POLOVRĂGEANU EL., VRĂBIESCU, AL. *New data concerning the pharmacology of the drug Gerovital H*. IVth National Congress of Pharmacy, Bucarest, 4-6th July 1973.
12. ASLAN A., VASCAN C., DAVID C. *Treatment of cerebral circulatory failure with Gerovital H₃*. 10th International Congress of Gerontology. Jerusalem, June 22-27, 1975. Abstract N° 324, p. 114.
13. ASLAN A. *Theoretical and Practical Aspects of Chemotherapeutic Techniques in the Retardation of the Aging Process*. In: *Theoretical Aspects of Aging*, by Morris Rockstein. Academic Press, I.N.C. New York, San Francisco, London, 1974, p. 145-156.
14. ASLAN A. *Recherches concernant le processus de vieillissement et sa prophylaxie*. Rapport au VIII^e Congrès européen de Gerontologie clinique. Neptun (Mangalia Nord), Roumanie, 1977.
15. — *Influence of the biotrophic therapy on the increase of the life expectation*. VIIIth European Congress of Clinical Gerontology, Neptun (Mangalia Nord), Roumanie, 1977, p. 3-7.
16. — *Long term treatment with Gerovital H₃*. XIth International Congress of Gerontology. Tokyo, 20-25 Aug. 1978, Series n° 469. Recent Advances in Gerontology. Excerpta Medica, 1978, p. 533-537.
17. FRIEDMAN O. L. *An investigation of Gerovital H₃ in treatment of organic brain syndrom*. Excerpta Medica, **XX**, **4**, 1964, p. 159.
18. ASLAN A., DAVID C., *Prophylaxe der Arteriosklerose*. Arzneimittelforsch., **10**, 1960, p. 869-876.
19. DAVID, C., *Evaluation of antiatherogenic drug effect by complex humoral investigations*. Proceedings Congress Italian Soc. of Gerontology, Rome, 1969.
20. DAVID, C., ASLAN, A., *Patogeneza aterosclerozei și factorii favorizanți de vîrstă*. Fiziol. Norm. Patol. (Bucarest), **9**, 1963, p. 301-310.
21. DAVID, C., ENĂCHESCU, G., *Das humoral atherosklerotische Syndrom*. Zeitschr. f. Gerontologie, **3**, **4**, 1970, p. 231-242.
22. PIETEA, R. M., *Méthode simple d'évaluation de l'activité héparinique du sang*. Sang., **28**(1), 1957, p. 91.
23. ILCA ST., DODICA, C., IVANOVICI, Z., *Einfache Routineverfahren zur Bestimmung der Gesamtlipide, des Beta-Lipoproteincholesterols, der Beta-Lipoproteinämie und des Cholesterols*. Zschr. Inn. Med., **7**, 1964.
24. WEINER, H. E., MOSHIN, J. R., *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, **68**, 1952, p. 594.