

# Metamorphose visqueuse des Plaquettes et Formation du Clou hémostatique

Jean Hugues\*)

Nos observations antérieures (2) nous avaient permis d'étudier la morphologie des plaquettes prélevées au cours des hémorragies microscopiques. Comparées aux éléments visibles à l'intérieur des vaisseaux, les thrombocytes extravasés ont subi des modifications morphologiques. Les formes intravasculaires sont discoïdes, minces, peu réfringentes, sans prolongements. Au contraire, en dehors des vaisseaux, les plaquettes très réfringentes présentent des contours irréguliers, hérissés de nombreux et fins prolongements épineux (prélèvement de sang extravasé dilué par le liquide de Chambers et Weifach, sans anticoagulant). Ces altérations des plaquettes constituent très vraisemblablement le prélude à leur métamorphose visqueuse.

Bounameaux (1) a étudié *in vitro* la métamorphose visqueuse des plaquettes, phénomène étroitement apparenté à la rétraction du caillot. Selon cet auteur, la métamorphose visqueuse nécessite la présence de thrombine, de calcium — en concentration suffisante sur les plaquettes — et d'un facteur dialysable; elle est inhibée par certains antihistaminiques à faible concentration (Téphorine, Diparcol, Largactil, Prométhazine). L'action inhibitrice de ces substances paraît indépendante à la fois de leur activité anticoagulante et de leur activité antihistaminique. En effet elle n'est pas partagée par d'autres drogues (Multergan) qui cependant neutralisent également les effets de l'histamine et retardent la coagulation sanguine.

Il nous a paru utile d'étudier *in vivo* l'action des antihistaminiques à la fois sur l'élaboration du clou hémostatique et sur la morphologie des plaquettes extravasées.

## Technique

A. Les expériences *in vivo* sont réalisées chez le lapin anesthésié au chloralose. Le mésentère avec ses connexions vasculo-nerveuses intactes, est exposé sous le microscope selon une technique décrite antérieurement (2).

La membrane mésentérique est constamment lavée avec le liquide de Chambers et Weifach (pH 7.4) maintenu à la température de 38° C.

\*) Institut de Clinique et de Pathologie médicales. Prof. J. Roskam, Université de Liège.

Les substances étudiées sont mises en solution dans le liquide laveur dont elles modifient parfois légèrement le pH (solution de Téphorine à 1000 gamma/cc: pH 7.1; de Diparcol à 500 gamma/cc: pH 7.1, à 1000 gamma/cc: pH 7.1; de Multergan à 500 gamma/cc: pH 7.6). D'anciennes expériences nous avaient montré que des variations beaucoup plus étendues du pH du liquide laveur (de 5 à 10) sont sans effet sur l'hémostase.

Le liquide laveur, additionné d'un antihistaminique, est maintenu au contact du mésentère pendant 5 minutes avant la section d'un vaisseau microscopique. L'hémorragie sous liquide laveur additionné d'antihistaminique est observée jusqu'à l'hémostase ou, en l'absence d'hémostase pendant un délai variant de 5 à 15 minutes. Pendant ce délai, des prélèvements de sang extravasé sont effectués à l'aide d'une micropipette et aussitôt examinés au microscope de phase entre lame et lamelle (objectif 100X).

En cas d'hémorragie persistante après le délai indiqué plus haut, le liquide laveur avec antihistaminique est remplacé par le liquide laveur normal. Les modifications du clou hémostatique sont notées jusqu'à l'hémostase éventuelle tandis que des échantillons de sang extravasé sont prélevés et examinés selon la même technique.

B. L'activité anticoagulante *in vitro*, des substances utilisées a été mesurée grâce à la détermination du temps de coagulation de Howell (0.1 cc de plasma citraté à 0.38%, 0.1 cc de liquide physiologique avec ou sans antihistaminique à une concentration finale analogue à celle réalisée dans le liquide laveur et enfin 0.1 cc de  $\text{CaCl}_2$  0.025 M), les mesures étant pratiquées à 37° C.

## Résultats

### A. Formation du clou hémostatique

Les résultats de nos expériences sont consignés dans les tableaux 1, 2 et 3. Dans chacun de ces tableaux figurent:

1°) la concentration (en gamma/cc) de l'antihistaminique dans le liquide laveur;

2°) le n° de l'expérience;

3°) la nature du vaisseau sectionné (A: artériole, V: veinule, c: bout central, p: bout périphérique). Le calibre de ces vaisseaux varie entre 30 et 50 microns;

4°) l'aspect du clou hémostatique pendant le contact avec l'antihistaminique. L'agglutination des plaquettes à la plaie vasculaire peut, soit faire totalement défaut, soit constituer une ébauche de thrombus souvent sous forme d'une colle-rette entourant le jet sanguin issu de la blessure, soit encore permettre l'élaboration d'un clou d'aspect et de volume normal mais perméable, soit enfin d'un clou parfaitement efficace;

5°) le délai n° 1 (en minutes) qui sépare le traumatisme de l'hémostase ou qui, en l'absence d'hémostase, précède le retour au liquide laveur normal;

6°) l'influence du liquide laveur normal sur l'agglutination des thrombocytes. Le liquide normal peut corriger parfaitement les troubles liés au contact préalable avec l'antihistaminique et assurer ainsi l'hémostase, ou les corriger partiellement grâce à un accroissement de volume de la masse plaquettaire, qui reste cependant perméable;

7°) le délai n° 2 (en minutes) indiquant, en cas de correction parfaite des troubles, le temps qui sépare le recours au liquide laveur normal de l'hémostase.

a) *Téphorine*: Le contact du mésentère avec le liquide laveur additionné de Téphorine (1000 gamma/cc) n'entraîne aucune perturbation circulatoire.

L'influence de cet antihistaminique sur la formation du clou hémostatique est détaillée dans le tableau I.

Tableau 1

Concentration du produit (g/cc)	Expér. N°	Nature du vaisseau	Lavage avec antihistaminique				Délai N° 1	Liquide laveur normal Correction		Délai N° 2
			Aucune ébauche	Ebauche	Gros clou inefficace	Clou efficace		partielle	parfaite	
1000	1	A p		×			5		×	3
	2	V c		×			8		×	4
	3	A c			×		13		×	2
	4	A c				×	7			
	5	A p		×			9		×	1
	6	V p	×				9	×		
	7	V c	×				9	×		
	8	A c			×		8		×	1
	9	A c			×		5		×	1/2
	10	V p	×				5	×		
	11	V c		×			5		×	1
	12	A c		×			7		×	4
	13	V p			×		6		×	3

A trois reprises (expériences n° 2, 5 et 12), des échantillons de sang extravasé ont été prélevés au cours de l'hémorragie pendant le contact avec la Téphorine. Quasi toutes les plaquettes (environ 90%) ont une morphologie différente de celle qu'elles présentent au contact d'un liquide laveur normal: toujours dépourvues de prolongements épineux, elles apparaissent soit comme de petites sphères très opaques analogues aux formes décrites par B o u n a m e a u x (1) dans ses expériences *in vitro*, soit comme des disques réguliers, minces avec quelques granulations groupées à la périphérie.

Si les mêmes prélèvements sont répétés après le recours au liquide laveur normal, pendant l'élaboration d'un clou efficace (expériences n° 2 et 12), les thrombocytes montrent ces altérations décrites au début de notre article: formes contractées, irrégulières, hérissées de pseudopodes, prélude vraisemblable à leur dégénérescence visqueuse.

Nous pouvons donc conclure qu'en présence de Téphorine, l'hémostase demeure imparfaite 12 fois sur 13; 75% de ces troubles sont corrigés par le

retour au liquide laveur normal tandis que simultanément, les plaquettes, sphères ou disques réguliers pendant le contact avec l'antihistaminique, prennent une forme contractée et épineuse.

Tableau 2

Concentration du produit (g/cc)	Expér. N°	Nature du vaisseau	Lavage avec antihistaminique				Défai N° 1	Liquide laveur normal Correction		Défai N° 2
			Aucune ébauche	Ebauche	Gros clou inefficace	Clou efficace		partielle	parfaite	
500	1	V c		×			6		×	4
	2	A c			×		7		×	5
	3	V p				×	1			
	4	V p	×				12	×		
	5	V c	×				12		×	18
	6	A p		×			11		×	2
	7	A c		×			7		×	1/4
	8	V c		×			7		×	1
1000	9	V c			×		8		×	3
	10	V p		×			7		×	8
	11	V c	×				7		×	9
	12	A p				×	5			
	13	A c		×			8		×	10
	14	A p		×			8		×	15
	15	V c				×	6			
	16	A c		×			7		×	4
	17	A p		×			7		×	5
	18	V p	×				6		×	6

b) *Diparcol*. On ne relève aucun trouble circulatoire pendant le lavage du mésentère avec un liquide additionné de cet antihistaminique à la concentration de 500 ou 1000 gamma/cc.

Le *Diparcol* est responsable de troubles importants dans l'élaboration du clou hémostatique. Ces troubles sont précisés dans le tableau II.

Des prélèvements de plaquettes extravasées ont été réalisés au cours des expériences n° 5, 11 et 17, pendant le contact avec l'antihistaminique. Leur morphologie est identique à celle des plaquettes au contact de Téphorine. De même, après le retour au liquide laveur normal, apparaissent les modifications habituelles de la morphologie plaquettaire, contemporaines d'un développement rapide et efficace du thrombus extravasculaire.

Ainsi le *Diparcol* est responsable, 15 fois sur 18, de troubles importants de l'hémostase. Leur correction par le retour au liquide laveur normal est quasi constante (14 fois sur 15).

c) *Multergan*. Le contact du mésentère avec une solution contenant 500 gamma/cc de *Multergan*, ne provoque aucune perturbation circulatoire dans les vaisseaux microscopiques.

Tableau 3

Concentration du produit (g/cc)	Expér. N°	Nature du vaisseau	Lavage avec antihistaminique				Délai N° 1	Liquide laveur normal Correction		Délai N° 2
			Aucune ébauche	Ebauche	Gros clou ineff. cace	Clou efficace		partielle	parfaite	
500	1	V p			×		15	×		
	2	V c		×			15	×		
	3	A c				×	3			
	4	A p				×	3			
	5	V c				×	3			
	6	V p				×	3			
	7	V c			×		11	×		
	8	V p				×	8			
	9	V c				×	13			
	10	V p				×	4			
	11	V c				×	4			
	12	A p				×	2			
	13	V p				×	2			
	14	V c				×	3			
	15	A c				×	1			

En présence de *Multergan* dans le liquide laveur, les hémorragies consécutives à la section de ces vaisseaux microscopiques se tarissent grâce à la constitution d'un clou thrombocytaire d'aspect normal et, le plus souvent, rapidement efficace. Les entraves à l'agglutination des plaquettes extravasées demeurent exceptionnelles, ainsi qu'en témoignent les résultats consignés dans le tableau III. Cependant ces troubles, rares, de l'hémostase, ne sont qu'imparfaitement corrigés par le retour au liquide laveur normal.

L'examen de plaquettes extravasées confirme les résultats des observations de *Bounameaux in vitro*: la grande majorité (environ 90%) des thrombocytes sont de forme irrégulière, hérissés de prolongements, très semblables en fait à ceux prélevés pendant un lavage normal. Tout au plus peut-on noter que, en présence de *Multergan*, les plaquettes paraissent un peu moins réfringentes, souvent bordées d'une formation vélique et que leurs prolongements semblent à la fois plus fins et plus courts. Enfin, 10% de ces éléments revêtent un aspect identique à celui décrit sous *Téphorine* ou *Diparcol*.

En conclusion, l'addition de *Multergan* n'entrave pas ou peu l'hémostase qui, 12 fois sur 15, se réalise dans des délais normaux. Les plaquettes prélevées

ont une morphologie très proche de celle qu'elles présentent au contact d'un liquide laveur normal.

Les résultats acquis avec les trais antihistaminiques utilisées sont résumés dans le tableau IV.

Tableau 4

Produit	Nombre d'expériences	Hémostases normales en %	Aspect des plaquettes
Téphorine	13	7.7	arrondies, régulières, sans prolongements
Diparcol	18	16.6	idem
Multergan	15	80	irrégulières, épineuses

Enfin, l'examen des tableaux I et II nous montre que la correction des troubles liés à la présence de Téphorine ou de Diparcol est plus malaisée en cas d'inhibition complète de l'agglutination des thrombocytes extravasés.

Par ailleurs, l'influence du délai précédant le retour au liquide laveur normal sur la qualité de la correction des troubles de l'hémostase n'apparaît pas clairement.

#### B. Action anticoagulante *in vitro* des antihistaminiques

L'influence des antihistaminiques utilisés au cours de nos expériences sur la coagulation sanguine a été précisée par la détermination du temps de coagulation du plasma de lapin citraté et ensuite recalifié selon la technique de H o w e l l.

Tableau 5

Substance	Concentrations en gamma/cc	Temps de coagulation de Howell			
Liquide laveur normal		1'15"	1'20"	1'15"	1'20"
Téphorine	1000	1'55"	1'55"	1'55"	1'55"
Diparcol	500	1'20"	1'20"	1'30"	1'20"
	1000	1'35"	1'40"	1'35"	1'40"
Multergan	500	5'30"	5'30"	6'	5'30"
Héparine	5000	> 10'	> 10'	> 10'	> 10'

Les résultats obtenus figurent dans le tableau V, chaque chiffre correspondant à un essai. A titre comparatif, l'action anticoagulante de l'héparine (Liquémine Roche) a été mesurée par la même technique.

Aux doses utilisées, les antihistaminiques jouissent donc de certaines propriétés anticoagulantes, particulièrement marquées dans le cas du Multergan. Cet effet anticoagulant est de loin inférieur à celui dévolu à l'héparine à la concentration de 0.5‰.

### Discussion

Le tableau IV montre que la Téphorine et le Diparcol inhibent manifestement le développement du clou hémostatique. Au contraire, l'entrave apportée par le Multergan à l'hémostase est nulle ou du moins, très peu marquée.

Cette divergence suggère quelques réflexions.

1°) L'influence des antihistaminiques sur l'hémostase est indépendante de leur propriété d'inhiber certains effets de l'histamine. En effet des corps dont l'activité antihistaminique est faible, comme le Diparcol, inhibent manifestement le développement du clou plaquettaire. Au contraire le Multergan, antihistaminique plus puissant, ne prolonge pas les hémorragies.

Il ne semble donc pas que l'action de la Téphorine et du Diparcol puisse être attribuée ici à un antagonisme compétitif avec l'histamine. N'oublions cependant pas que cette amine favorise l'accolement réciproque des thrombocytes (2, 3), notamment en cas de perturbations "spontanées" du développement du thrombus extravasculaire. Le rapport éventuel entre l'action agglutinante de l'histamine et l'action antiagglutinante de certains antihistaminiques, n'est pas encore élucidé.

2°) Les antihistaminiques utilisés possèdent un effet anticoagulant *in vitro* (tableau V). Cette propriété n'explique cependant pas leur influence sur l'hémostase, car celle-ci est particulièrement marquée pour le Multergan, sans effet cependant sur l'agglutination des plaquettes extravasées. De plus, l'action anticoagulante de la Téphorine et du Diparcol est de loin inférieure à celle de l'héparine (0.5‰) qui, additionnée à cette concentration au liquide laveur, permet la constitution de clous hémostatiques volumineux, quoique perméables.

3°) L'adhésivité des plaquettes aux parois de verre (technique de Wright) est influencée par les antihistaminiques étudiés au cours de nos expériences.

La Téphorine et le Diparcol à des doses analogues à celles que nous avons utilisées, favorisent l'adhésivité des thrombocytes *in vitro*. Le Multergan reste sans action ou, à des doses 2 fois plus élevées, inhibe ce phénomène (1).

Nous constatons donc que les produits qui entravent l'agglutination récipro-

que des plaquettes pendant l'élaboration du clou hémostatique, sont précisément ceux qui facilitent l'adhésivité de ces éléments aux surface de verre.

La seule conclusion que l'on puisse déduire de ces divergences est que la formation d'un thrombus extravasculaire *in vivo* et l'accolement à des parois étrangères telles que le verre, *in vitro*, font intervenir des mécanismes partiellement ou totalement différents.

4°) La Téphorine et le Diparcol qui entravent le développement du clou hémostatique possèdent une autre propriété commune: ils sont responsables d'altérations morphologiques des thrombocytes, distinctes de celles subies normalement par ces éléments dans le milieu extravasculaire. Au contact de ces antihistaminiques, les plaquettes présentent une forme arrondie, sans expansion épineuses ou pseudopodées. Ces produits empêchent donc les modifications habituelles des thrombocytes extravasés, modifications qui représentent vraisemblablement le premier stade de leur métamorphose visqueuse.

Il nous paraît logique de rapprocher ces deux propriétés communes à la Téphorine et au Diparcol: inhibition de la métamorphose visqueuse des plaquettes et entrave à l'agglutination réciproque de ces éléments pendant la constitution du clou hémostatique. Celui-ci ne pourrait atteindre un volume efficace que si ses plaquettes constituantes ont subi une métamorphose visqueuse. Cette opinion qui repose sur l'action antihémostatique de la Téphorine et du Diparcol est confirmée par les arguments suivants:

a) après le contact avec Téphorine ou Diparcol, le recours à un liquide laveur normal corrige les troubles de l'hémostase tandis que simultanément les plaquettes revêtent une forme étoilée et épineuse;

b) le Multergan, qui n'empêche pas la métamorphose visqueuse, n'inhibe pas non plus la formation de clous rapidement efficaces.

La métamorphose visqueuse des plaquettes paraît donc bien indispensable à leur agglutination extravasculaire lors de la constitution du clou hémostatique.

5°) Il nous paraît utile de rapprocher des expériences faisant l'objet de ce travail les résultats d'anciennes observations personnelles, en partie inédites:

a) ajoutés en faible concentration au liquide laveur, les anticoagulants (citrate de soude 0.5 et 1%, héparine 0.025 et 0.25%) permettent la constitution de clous hémostatiques volumineux mais perméables. Les plaquettes extravasées ont subi les altérations caractéristiques de leur métamorphose visqueuse;

b) il est très malaisé d'empêcher complètement toute agglutination des thrombocytes aux lèvres du vaisseau sectionné. L'addition de fortes quantités d'anticoagulant au liquide laveur (citrate de soude 10%, héparine 2.5%) y réussit souvent, mais non constamment (dans environ  $\frac{2}{3}$  des cas). De même l'injection i.v. de doses massives d'héparine (de 1500 à 12 500 U/kg). Les résultats les plus



constants sont obtenus avec la thrombine i.v. injectée lentement (2 ctgr de Topostasine Roche en 2 heures, avant la section vasculaire). Dans ces conditions, on n'observe généralement aucune agglutination de plaquettes, donc aucune ébauche de clou hémostatique, le sang s'écoulant sans entrave.

Nous disposons donc de trois facteurs qui prolongent les hémorragies par l'entrave qu'ils apportent chacun à la constitution du clou hémostatique. Cette inhibition est plus ou moins marquée. Les anticoagulants à forte dose et mieux encore la thrombine i.v. empêchent toute agglutination des plaquettes extravasées. Avec certains antihistaminiques, Diparcol, Téphorine, une ébauche de clou hémostatique est généralement observée, mais l'inhibition de la métamorphose visqueuse de plaquettes retarde leur accolement et nuit à la croissance du clou hémostatique. Enfin, en présence d'anticoagulants à faible dose, qui ne retardent pas la métamorphose visqueuse, l'agglutination quantitativement satisfaisante des thrombocytes permet l'élaboration de volumineux clous hémostatiques, mais ceux-ci demeurent perméables.

Le recours à des moyens sélectifs nous permet donc d'inhiber plus ou moins complètement la constitution du clou hémostatique. Ce fait nous autorise à scinder le développement normal du thrombus plaquettaire en différents stades schématisés avec leurs inhibiteurs spécifiques, dans le tableau VI: stade I, accolement très précoce des premières plaquettes extravasées aux lèvres du vaisseau; stade II, constitution d'un amas plaquettaire extravasculaire volumineux, mais perméable; stade III, imperméabilisation de ce clou hémostatique.









Inhibiteurs	Développement du clou hémostatique			Métamorphose visqueuse
	Stade I Accolement précoce plaquettes vaisseau	Stade II Constitution d'un thrombus de volume satisf.	Stade III Imperméabili- sation du thrombus	
Anticoagulants à faible dose				
Téphorine Diparcol				
Anticoagulants à forte dose				

Tableau 6: Les rectangles hachurés indiquent l'étendue de l'action inhibitrice.

On pourrait supposer que les étapes successives de la formation du clou hémostatique soient tributaires de mécanismes physiologiques totalement différents. Nous pensons plutôt que si les mécanismes mis en oeuvre ne sont pas parfaitement identiques, ils font cependant, à chaque stade, intervenir des phénomènes coagulatifs.

L'hypothèse n'est-elle pas logique, qui assimile l'imperméabilisation d'un clou volumineux à un meilleur scellement des plaquettes constitutives par une substance (la fibrine peut être) élaborée au cours du processus coagulatif, puisque cette imperméabilisation est inhibée par les anticoagulants?

De même l'élaboration d'une masse plaquettaire de dimensions satisfaisantes nécessite la métamorphose visqueuse des plaquettes. Or B O U N A M E A U X a montré que ce phénomène n'est possible qu'en présence d'un autre chaînon du cycle coagulatif: la thrombine.

Enfin, malgré son extrême rapidité (au cours des premières secondes ou fractions de seconde), il n'est pas exclu que l'agglutination précoce des premières plaquettes extravasées aux lèvres du vaisseau fasse également intervenir des processus coagulatifs, car jusqu'à présent nous n'avons pu l'empêcher que par des anticoagulants à très fortes doses ou par les modifications, à la suite d'injections i.v. lentes de thrombine, de certains facteurs plasmatiques de la coagulation.

### Résumé

L'action locale de trois antihistaminiques sur le développement du clou hémostatique a été étudiée au niveau des vaisseaux microscopiques du mésentère du lapin.

La Téphorine et le Diparcol inhibent le développement du thrombus plaquettaire; le Multergan est sans action.

L'action antihémostatique des deux premiers antihistaminiques doit être rapprochées de l'entrave qu'ils apportent à la métamorphose visqueuse des plaquettes. Cette dernière paraît indispensable à l'agglutination réciproque des thrombocytes extravasés au cours du développement du clou hémostatique.

Par ailleurs, l'action des anticoagulants classiques sur l'élaboration d'un thrombus plaquettaire dépend des doses utilisées.

Les effets différents dont sont responsables les anticoagulants à fortes doses, les antihistaminiques et les anticoagulants à faible dose, permettent de scinder le développement du clou hémostatique en 3 stades successifs: a) l'agglutination — très précoce — des premières plaquettes extravasées aux lèvres du vaisseau, b) la constitution progressive d'un thrombus plaquettaire volumineux mais perméable, c) l'imperméabilisation de ce thrombus.

### Summary

The action of three antihistaminic drugs on the development of platelet thrombi was examined by microscopy of the small mesenteric vessels of the rabbit. Tephorin and Diparcol inhibit the development of platelet thrombi, whereas Multergan has no such action. The antihemostatic effect of the two other antihistaminic drugs has to be explained by their inhibitory action on viscous metamorphosis of the platelets, which is intimately connected with their agglutination and hence with the formation of platelet thrombi. The effect of anticoagulants on the elaboration of platelet thrombi depends on the doses which have been administered. According to the effects produced by high doses of anticoagulants on one side and by low doses of anticoagulants or by antihistaminic drugs on the other, three stages in the formation of platelet thrombi may be distinguished: a) agglutination of the first extravasated platelets on the vessel wall, b) progressive formation of a voluminous platelet thrombus which is still permeable; c) consolidation to an impermeable thrombus.

### Zusammenfassung

Die Wirkung von 3 Antihistaminika auf die Entstehung des Plättchenthrombus wurde an den mikroskopischen Mesenterialgefäßen des Kaninchens beobachtet; Tephorin und Diparcol verhindern die Bildung des Plättchenthrombus; Multergan hat keine Wirkung. Die hämostasehindernde Wirkung der beiden ersteren Antihistaminika muß mit ihrer Wirkung auf die visköse Metamorphose der Thrombozyten in Zusammenhang gebracht werden. Letztere ist Voraussetzung für die Agglutination der extravasierten Plättchen und damit für die Bildung des Plättchenthrombus. Die Einwirkung der Antikoagulantien auf die Entstehung des Plättchenthrombus hängt von der Dosis ab. Die verschiedenen Wirkungen der hoch- und der niedrigdosierten Antikoagulantien sowie der Antihistaminica erlauben folgende 3 Stadien in der Entwicklung des Plättchenthrombus zu unterscheiden: a) die ersten extravasierten Plättchen agglutinieren an der Gefäßwand, b) es bildet sich allmählich eine voluminöser, aber noch durchgängiger Plättchenthrombus, c) der Thrombus wird undurchgängig.

### Bibliographie

- (1) B o u n a m e a u x, Y.: Rev. Hémat. 11: 17 (1956).
- (2) H u g u e s, J.: Contribution à l'étude des facteurs vasculaires et sanguins dans l'hémostase spontanée. Thèse d'Agrégation. Ed. Vaillant-Carmanne, S. A., Liège (1953).
- (3) H u g u e s, J., L e c o m t e, J. et B o u n a m e a u x, Y.: Rev. belge Path. 24: 448 (1955).