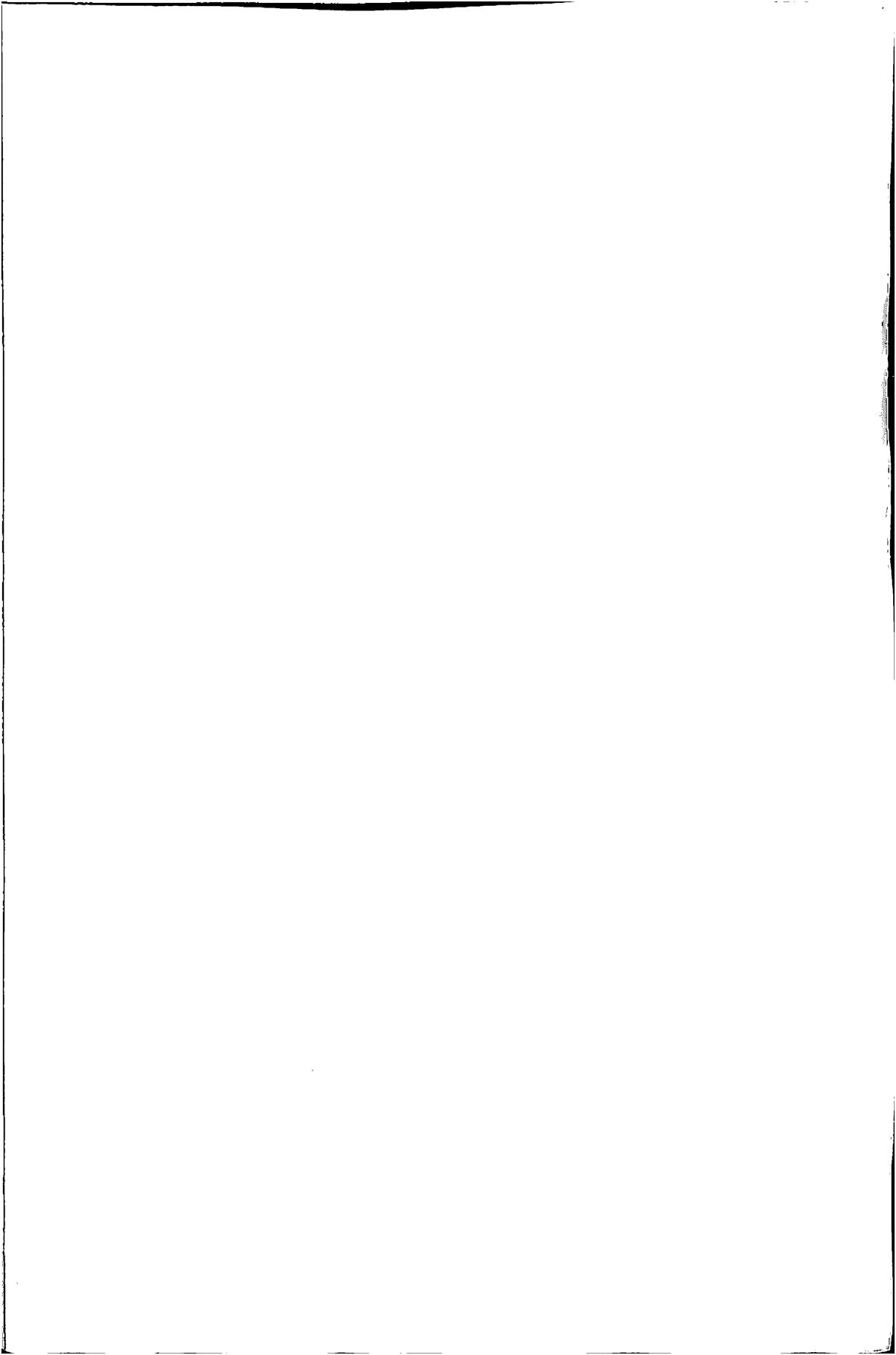


Bulletin

de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

1 1967 Février 104^{me} année





sept années de recherches cliniques et de laboratoire
accompagnées de plus de 400 travaux publiés

RIFOCINE®

rifamycine SV

infections à staphylocoques et à d'autres germes Gram-positif
infections hépatobiliaires même si à Gram-négatif, tuberculose

sans résistance croisée
aucune toxicité clinique appréciable

présentations: ampoules i.m. à 250 et à 125 mg ampoules i.v. à 500 mg

LEPETIT S.p.A. MILAN (ITALIE)

Prophac S. à r.l. - 125, rue A. Fischer - Luxembourg



Bulletin

de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

Par suite d'une erreur technique
indépendante de notre volonté
certains numéros déjà distribués
ont été incomplets.

Le présent exemplaire remplace
le précédent. (N° 1 - février 1967)

1 1967 Février 104^{me} année

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

ADMINISTRATION ET PUBLICITÉ

Secrétaire général :

D^r JEAN NEUEN
3, rue Conrad I^{er}, Luxembourg

RÉDACTION

Rédacteur en chef :

D^r RAYMOND SCHAUS
30, boulevard d'Avranches
Luxembourg

Comité de rédaction :

D^r PIERRE FELTEN
D^r LOUIS KLEES
D^r MARCEL LEMMER
D^r HENRI LOUTSCH

D^r GEORGES MULLER
D^r J. PAUL PUNDEL
D^r FERNAND SCHWACHINGEN
D^r ANDRÉ THIBEAU

Le *Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg* paraît deux à trois fois par an et publie des articles en langue française, allemande et anglaise.

MM. les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne, au rédacteur en chef.

Pour tous les articles, les références bibliographiques doivent comporter, dans l'ordre: a) le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms; b) le titre exact, et dans la langue originale, du travail; c) le nom du journal; d) le tome; e) la première page de l'article; f) l'année de parution.

Ces références sont classées par ordre alphabétique.

Toutes les citations de noms d'auteurs doivent être accompagnées du numéro de la référence bibliographique.

Pour les abréviations des noms de journaux, la rédaction se conformera au catalogue publié par l'UNESCO et l'OMS.

Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera, dans l'ordre, outre les noms d'auteurs et le titre du livre: a) la ville; b) l'année de parution; c) le nom de la maison d'édition.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la *Société des Sciences Médicales*.

Copyright 1967 by *Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg*.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| Les modifications carido-vasculaires au cours de la grossesse J. MERSCH | 9 |
| Le glaucome pigmentaire V. THILGES | 25 |
| Procedé personnel de tympanoplastie dans l'otite adhésive A. WILLEMS | 35 |
| L'ostéoporose PH. BORDIER et S. de SÈZE | 41 |
| Neuere Aspekte zur palliativen Krebstherapie G. ORZECOWSKI | 57 |
| Viruses and Nucleic Acid in cancer research H. G. HADLEY | 81 |
| Une nouvelle entité clinique: la Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique des sujets âgés (P.P.R.) F. FRANÇON | 85 |
| Le Laser en biologie et en médecine F. LOT | 93 |
| Les livres | 99 |

NOMENCLATURE DES LABORATOIRES ET FIRMES

ayant annoncé dans le présent numéro

Baudrihayé
Laboratoires R. Bellon
Produits Bios S.A.
Bournonville & Fils
Brocades-Belga
Carnation
Ciba
Christiaens S.A.
Coles
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
 TherabruX, Mack, Lab. Dedieu
Établissements Delforge & Cie
Destree
Farnitalia
Herman-Labor
Integral S.A., Luxembourg
 Madaus, Diva, Blend-a-med, Zwintscher
Kass et Fils, Luxembourg
 Monda
Labaz
Laboratoires Midy
Optima
Pfizer
Pharma Union
Philips
Promedy
Prophac, Luxembourg
 Lepetit, Dispersa
R.I.T. Genval
Sandoz
Sabpha
Société Nouvelle Siemens
Laboratoires S.M.B.
Specia
Substancia
Theraplix
Union Chimique Belge
Zyma Galen

BASOFER ®

ist ein physiologisches
Basengemisch mit Papayotin
und Extr. Carvi



BASOFER ®

hat sich zur **kausalen** Therapie bei

Hyperazidität
Gastritis
Ulcus ventriculi
et duodeni und
sonstigen Krankheiten
mit azidotischer Tendenz

hervorragend bewährt.

BASOFER ®

Ist auch als Zusatztherapeuticum bei
Altersdiabetes, Rheuma und zur Verbesserung
der Verträglichkeit anderer Arzneimittel angezeigt.

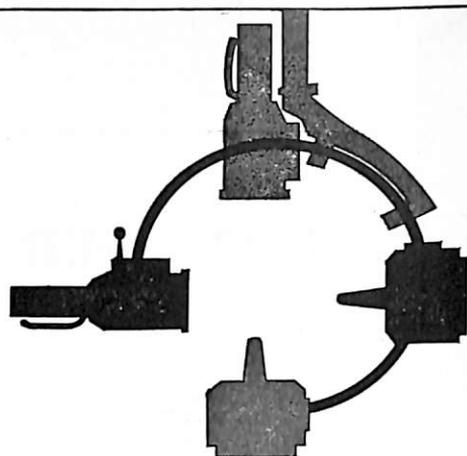
ALFRED ZWINTSCHER GMBH - HEIDELBERG

INTEGRAL S.A., Luxembourg, 61, r. de Strasbourg

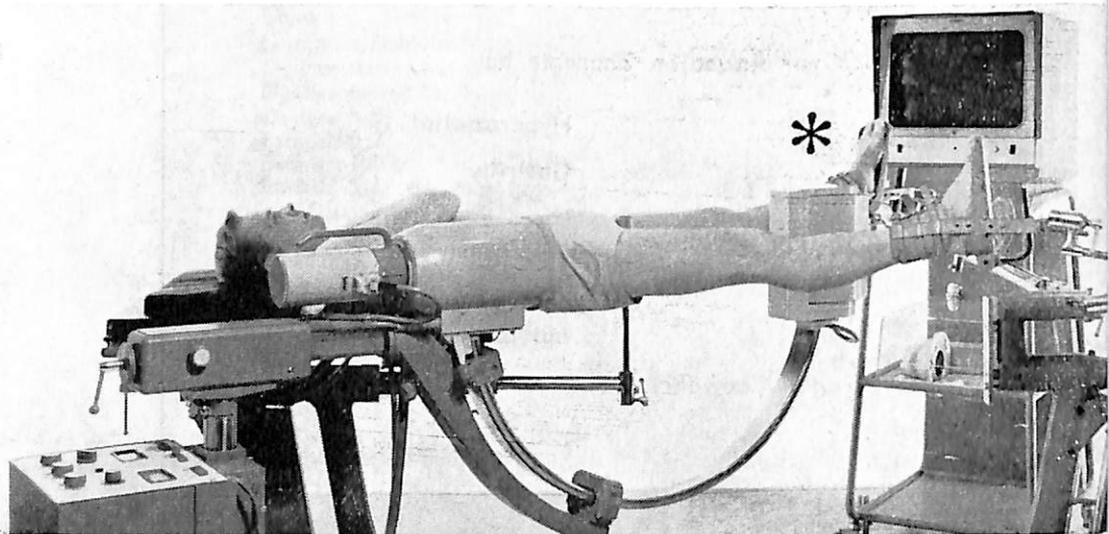
PHILIPS BV 20S

Appareil de radioscopie
per-opérateur avec TV

PHILIPS
MULLER
TECHNIQUE



SUSPENDU



TRANSPORTABLE

*
Faible encombrement du générateur.

Innovations!

Puissance élevée : 100 KV. - 20 mA. Légè-
reté : 150 kg complet. Intensificateur d'image :
6" ϕ - gain : 3000 minimum. Tube à 2 foyers :

0,6 x 0,6 et 1,8 x 1,8 mm². Diaphragme auto-
matique et la chaîne de Radio-Télévisio-
Médicale Philips-Müller entièrement transis-
torisée. "Stabilisation automatique du noi-
cissement" Organes de commande et de cor-
trôle incorporés dans le pupitre de commande

Documentez-vous auprès de :
PHILIPS S.A. - METALIX
Division Médicale
2, avenue Léon Grosjean
EVERE-BRUXELLES 14
Tél. 13.44.44.

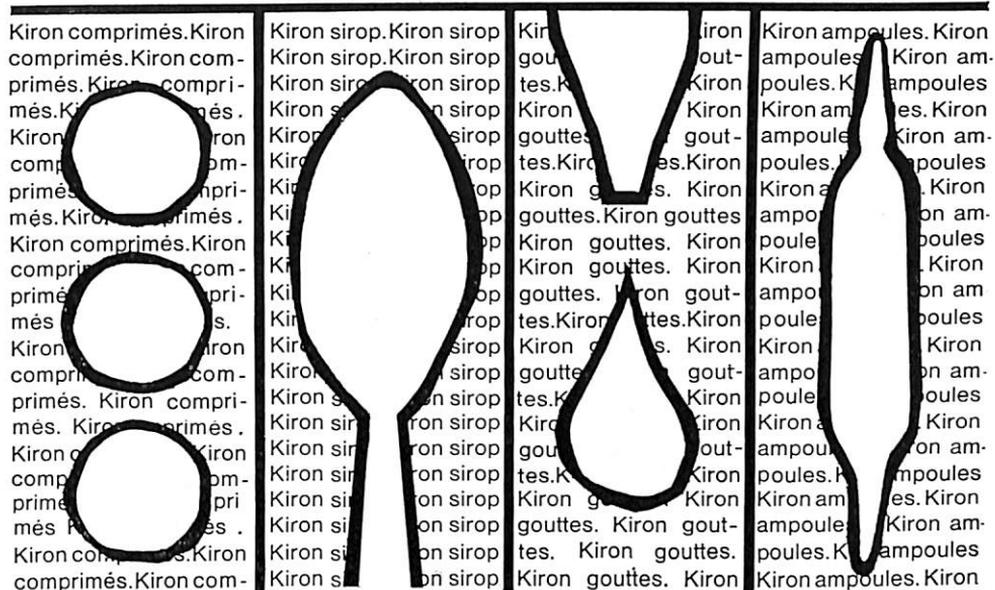


PHILIPS

KIRON

comprimés
sirop
gouttes
ampoules

sulfaméthoxydiazine



Toutes les indications de la sulfamidothérapie-retard contre les surinfections au cours de la grippe également

- activité bactériostatique exceptionnelle
- concentration élevée et durable du sulfamide-actif dans le sérum et les tissus
- durée d'action de 24 heures
- excellente tolérance

PRÉSENTATIONS:
tube de 8 comprimés à 0,5 g
flacon de 40 ml de sirop à 10%
flacon-gouttes de 10 ml à 20%
boîte de 5 ampoules de 5 ml à 0,5 g



Remboursé par l'I.N.A.M.I.

Produit de la **SCHERING A. G. BERLIN**
Concessionnaires : **RODOLPHE COLES S. A.** — DIEGEM (près Bruxelles)
Tél. (02) 20.15.00 (lignes groupées)

Pour le

traitement des eczémas Locacortène®

Un corticostéroïde de bon aloi



A chaque cas la forme qui convient

| | |
|-----------------------|-----------------|
| Lotion : | flacon de 15 ml |
| Crème : | tube de 15 g |
| Onguent : | tube de 15 g |
| Crème + néomycine : | tube de 15 g |
| Onguent + néomycine : | tube de 15 g |

C I B A

LES MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES AU COURS DE LA GROSSESSE

par J. MERSCH

«Sur un coeur normal, écrit Chosson, la grossesse n'a pas seulement une influence hémodynamique, mais aussi neurovégétative, hormonale et humorale».

Pourtant les modifications cardio-vasculaires gravidiques découlent essentiellement de deux faits d'ailleurs corrélatifs:

1) L'accroissement des besoins maternels consécutifs à l'augmentation pondérale et à l'intensification des métabolismes.

2) L'installation et le développement de l'appareil placentaire, organe temporaire dont l'évolution fonctionnelle est bien déterminée.

Étudions d'abord la circulation placentaire, pour comprendre ensuite le retentissement sur la circulation utérine, la composition du sang, le coeur, la circulation périphérique, enfin le système veineux abdominopelvien et des membres inférieurs.

La circulation placentaire maternelle

Insistons tout de suite sur le fait que le placenta est un organe très particulier, unique dans l'économie: il ne possède pas de système lymphatique; artères et veines utérines sont en connexion par les espaces intervilleux, espèce de lacs, sans interposition d'artérioles et de capillaires. «Dynamiquement parlant, il existe une fistule artérioveineuse de quelques centimètres de diamètre» (Buswell).

Elle se traduit cliniquement par le souffle utérin, et biologiquement par la richesse en oxygène du sang des veines utérines qui est supérieure à celle du sang du ventricule droit.

Mais voyons la disposition et le fonctionnement de la circulation placentaire.

Le sang maternel arrive par les artères spiralées, développées dans l'endomètre pendant la phase sécrétoire, donc lutéale, du cycle menstruel et qui deviennent alors les artères utéro-placentaires.

Les éléments trophoblastiques érodent la muqueuse utérine, d'abord les capillaires et les veines. Les premiers éléments sanguins maternels pénètrent vers le 11^e ou 12^e jour après la conception dans les lacs intervilleux constitués dès le 9^e jour.

L'érosion des artères spiralées se poursuit et elles s'ouvrent à leur tour vers le 14^e et 15^e jour, laissant passer le flot du sang artériolaire. C'est l'installation définitive de la circulation utéro-placentaire. Les artères spiralées appelées dès lors utéro-placentaires se modifient profondément pendant le trajet au sein de la plaque basale. Au niveau de la jonction déciduo-myéométriale leur diamètre est de l'ordre de 120 microns et elles sont pourvues d'une musculature. Celle-ci disparaît lors du passage au travers de la plaque basale et le diamètre s'élargit à 200 microns.

Les artères utéro-placentaires sont envahies dès le deuxième mois au cours de ce trajet par des cellules supposées originaires du cytotrophoblaste, qui ont recouvert antérieurement la plaque basale. Le rétrécissement de la lumière artérielle, conséquence de cette disposition, protège la chambre intervilleuse contre les à-coups tensionnels trop violents. Mais les cellules sont détachées progressivement par le sang circulant.

La majorité des auteurs admet que les artères utéro-placentaires s'ouvrent au centre des couronnes d'implantation. Leur nombre varierait autour de la centaine, mais la perméabilité ne serait pas synchrone. Les jets de Borell, issus des bouches artériolaires, atteignent rapidement la plaque chorale, sans diffusion latérale importante, mais le flux sanguin est nettement ralenti en coulant autour des villosités foetales. Il est donc minime au niveau de la plaque chorale et de la région marginale de chaque espace intervilleux. C. B. Martin et H. S. Gaughey ont montré par des angioradiographies sur des singes que certains orifices artériels invisibles en dehors des contractions se visualisent lors de celle-ci. Mais le nombre total des entrées est réduit au cours des contractions.

La pression initiale du sang maternel à l'abouchement des artères est de 70-80 mm de Hg, la pression hydrostatique à l'intérieur de la chambre intervilleuse est de 10 mm de Hg, mais elle atteint 40 à 55 mm lors de la contraction utérine.

Le débit sanguin maternel peut atteindre 600 ml. par minute variant naturellement avec l'âge de la grossesse, et diminue ou s'annule lors des contractions. Le volume total de la chambre intervilleuse est estimé à 177 à 265 ml.

Si les ouvertures artérielles sont disposées de préférence au niveau du centre des couronnes d'implantation, les orifices veineux répartis sur toute la surface des chambres intervilleuses, sont particulièrement larges au niveau des régions marginales. Les veines cheminent pendant un certain trajet dans la plaque basale. Elles se ferment donc par un système de clapet très simple lors de chaque contraction, ce qui empêche le collapsus de la chambre intervilleuse.

Notons que le nombre de veines doit être sensiblement analogue à celui des artères — une centaine — et que la pression hydrostatique veineuse est de 8 mm de Hg.

Pour mieux comprendre ces données, rappelons que la circulation foetoplacentaire s'établit vers le 21^e jour suivant la conception. Les villosités placentaires augmentent dans une proportion de 500 de la 12^e à la 40^e semaine de grossesse. La pression hydrostatique de l'artère ombilicale est de 48 mm de Hg, celle de la veine ombilicale est de 24 mm de Hg, donc largement supérieure à la pression de la chambre intervillieuse.

La circulation utérine au cours de la grossesse

Pour satisfaire aux besoins en sang maternel du muscle utérin hypertrophié progressivement, mais énormément au cours de la grossesse et en même temps à ceux de la circulation placentaire, les artères de l'utérus augmentent de calibre, se multiplient et édifient des anastomoses. C'est au niveau de la couche plexiforme que le développement artériel prend une disposition particulière.

Écoutons Pigeaud décrire cette zone: «On observe un grand nombre d'artères bien visibles, avec leur lumière vasculaire et une couche musculaire bien nette qui paraît être leur paroi propre, mais, à la périphérie, cet anneau musculaire artériel se continue sans démarcation avec des anneaux musculaires utérins. Au niveau d'autres artères, il est réellement impossible de dire si leur paroi musculaire est d'origine vasculaire ou d'origine utérine. Les artérioles semblent réduites à une cavité creusée en plein tissu musculaire».

Et plus loin l'auteur ajoute: «... on décrit des fibres longitudinales capables de raccourcir des segments des vaisseaux; des noeuds contractiles qui, en exerçant un appui en un point de la paroi, sont susceptibles d'entraîner une véritable érection vasculaire; . . . des fibres circulaires constituant des sphincters étagés capables de diminuer la lumière des vaisseaux et, au besoin, de bloquer la circulation artérielle et veineuse.»

Pigeaud conclut: «... il semble qu'au niveau de la couche moyenne plexiforme de l'utérus existent des formations analogues au glomus de Masson . . . La couche plexiforme constituerait donc un énorme glomus susceptible, à chaque instant, de modifier le calibre des vaisseaux en fonction de la pression intra-artérielle ou intraveineuse, appareil automatique de régulation chargé, du moins dans une grande mesure, d'amortir les perturbations fonctionnelles enregistrées au niveau de l'organisme maternel, et d'assurer ainsi une circulation régulière et jamais perturbée au niveau des lacs sanguins».

Mais le muscle utérin n'est pas seulement un organe de passage régulateur de l'afflux sanguin placentaire, il s'hypertrophie énormément pendant la grossesse et il se contracte. Le poids de l'utérus à terme, vide de son contenu ovulaire, est estimé voisin de 1200 à 1500 g.

On a tenté par diverses méthodes de mesurer le débit sanguin myométrial chez la femme enceinte. Des méthodes proposées, dont certaines sont de pratique exceptionnelle et exigent une dextérité particulière, celle utilisée par Guilhem paraît la plus convaincante.

Elle repose sur l'injection locale de Xenon 133. Voici les résultats de cet auteur, encore fragmentaires il est vrai:

Valeur moyenne du débit:

- a) durant le 2^e trimestre de la grossesse: 32 ml/100 g/minute;
- b) durant le 8^e mois de la grossesse: 16 ml/100 g/minute;
- c) durant le 9^e mois de la grossesse: 11 ml/100 g/minute.
- d) le terme dépassé: 5,5 ml/100 g/minute.

Osons donner un débit total très approximatif:

- au 2^e trimestre 250-320 ml par minute;
- au 8^e mois 190-250 ml par minute;
- au 9^e mois 130-165 ml par minute.

Voici les conclusions de Guilhem:

«Il semble exister une diminution progressive de la circulation utérine à l'approche du terme. Peut-être le débit global du myomètre est-il régulièrement en augmentation par suite de la croissance de l'utérus et de l'oeuf, mais lorsque ce débit est mesuré par rapport à l'unité de poids (en quelque sorte en valeur relative par rapport aux besoins de l'utérus et de l'oeuf) il paraît diminuer . . .»

L'étude de la vitesse de circulation n'est que fragmentaire elle aussi. Nous avons choisi les résultats de Borell obtenus par angiographie autour de la 20^e semaine de grossesse, donc avant le développement maximum de la circulation.

- 1) L'artère est visible pendant 4,4 secondes.
- 2) Les artères intra-murales apparaissent 2 secondes après l'injection et restent visibles pendant 5,5 secondes.
- 3) Les espaces intervilleux sont visualisés au bout de 4,3 secondes.
- 4) enfin le liquide de contraste remplit des veines utérines après 8,4 secondes.

L'effet de la contraction sur la circulation artérielle n'est évident que si l'injection est faite immédiatement avant l'acmé contractile.

- 1) Le calibre des artères utérines et des artères intramurales, radiales et plexiformes, ne change pas, ou rarement et très peu.
- 2) On note un retard dans la circulation de l'artère ovarienne.
- 3) Dans trois quarts des cas les espaces intervilleux et les veines utérines ne sont pas visualisés du tout, ou faiblement, seulement dans un quart des cas.
- 4) Les artères cervicales sont indépendantes et ne sont pas influencées par la contraction.

La suppression de la circulation sanguine au cours de la contraction paraît être due à une strangulation externe des artères et des veines dans la paroi utérine par le myomètre en activité et l'écrasement du système veineux endométrial par la pression accrue du liquide amniotique conjuguée à la contraction du myomètre.

Attirons l'attention sur l'intensité de la circulation artérielle et relevons que la totalité du volume sanguin utérin: myomètre et

espaces intervilleux pendant le 3^e trimestre de la grossesse peut être estimée à 400-500 ml.

L'écoulement du sang veineux est assuré par une hypertrophie énorme des plexus veineux myométriaux, utérins et utéro-ovariens. Un dispositif anatomique spécial est décrit par Pigeaud :

« . . . des fibres à trajet divergent peuvent écarter les parois et augmenter le calibre des veines.»

La phlébographie endo-utérine le plus souvent transpariétale immédiatement post partum donne les renseignements les plus intéressants et les plus récents; elle révèle :

1) Un développement important des veines du corps utérin et leur indépendance vis-à-vis du système veineux cervical.

2) Le développement énorme des 2 veines ovariennes et utérines en un plexus très riche. C'est «l'éponge veineuse» dont parle Sampson.

Le sang circulant

1) La masse sanguine

Incontestablement la masse sanguine augmente au cours de la grossesse. Chavaz chiffre cette croissance de 45%; Chosson l'estime à 30%; Kuschnir et coll. trouvent un volume sanguin total de 4,986 l. et une augmentation par rapport à l'état prégravidique de 33,2%. Adams pense que de 4,5 l. en dehors de la grossesse la volémie atteint 4,975 l. vers la 34^e semaine, ce qui signifie une augmentation de 10 à 11%. Elle reste constante pendant les 6 dernières semaines et s'ajuste aux taux prégravidiques dans la quinzaine qui suit l'accouchement.

2) Le volume plasmatique

L'évolution la plus marquée concerne le volume plasmatique. Sa valeur reste constante pendant le premier trimestre de la grossesse et voisin de celui de la femme non enceinte: 2,790 l. (Adams). Meyer-Tulsky évalue le gain plasmatique de 40 à 50%. Kuschnir trouve un maximum de 3,234 l., donc une augmentation de 51,8%. Selon Adams le volume plasmatique passe à 3,395 l vers la 34^e semaine, signifiant un gain de 22%. Pendant les six dernières semaines le taux reste constant et évolue vers la «normale» dans les deux semaines suivant l'accouchement.

3) L'hématocrite

Le volume globulaire atteint un maximum pendant l'état gravidique de 1,773 l et augmente donc autour de 14,7%. Pourtant Meyer-Tulsky chiffre cette croissance de 20 à 30%. Il est donc clair que l'hématocrite évolue inversement au volume plasmatique. En dehors de la grossesse et au début de celle-ci il est autour de 38,4%. Vers la 32^e semaine on constate la valeur la plus basse: 31,1%. Durant les six dernières semaines l'hématocrite augmente progressivement et atteint vers la 38^e semaine 33,4%. Les premiers jours du postpartum cette ascension est rapide et arrive le deuxième jour à 39% pour retomber le sixième jour à 34,3% par dilution due au rappel du liquide

extravasculaire. L'hématopoïèse intense permet le rétablissement d'une valeur normale dans les 2 à 6 semaines qui suivent la naissance.

4) *La consommation d'oxygène*

Les chiffres avancés par les auteurs sont concordants: 15 à 25%. Espino-Vela, qui a trouvé 15 à 20% met l'accent sur le fait que le débit cardiaque croît plus que la consommation d'oxygène et donc que la différence entre l'O₂ artériel et veineux diminue.

5) *L'hémoglobine*

L'étude de l'hémoglobine est d'interprétation malaisée. Certains auteurs voient un nombre important d'anémies gravidiques. Mais où situer la frontière entre la physiologie et la pathologie et quelle est la place de l'anémie gravidique dite physiologique? Même après l'analyse de 65 000 cas, les auteurs n'ont pas trouvé d'accord. Ce qui est certain, c'est que «la valeur de l'hémoglobine tombe constamment jusque vers la 28^e à 32^e semaine de grossesse» (Goltner). On assiste ensuite à un léger accroissement persistant jusqu'à l'accouchement, mais les taux sont en moyenne inférieurs de 12% à ceux observés au début de la grossesse. Les valeurs trouvées dans les suites de couche varient énormément et correspondent à la spoliation sanguine lors du travail, de la délivrance et des suites immédiates, à l'état antérieur et à l'intensité de l'hématopoïèse.

6) *La numération des érythrocytes*

Si nous avons relaté une croissance du volume globulaire de 14,7% au cours de l'état gravidique «l'hypoglobulie physiologique de la grossesse» est universellement connue. Mais citons Toulet dont l'étude est basée sur 344 cas et 4 618 numérations. «Tant en valeur absolue qu'en valeur relative, l'hypoglobulie de la grossesse apparaît importante. Si l'on possède une courbe hématologique précise, on peut déceler un premier stade d'hypoglobulie légère, débutant souvent dès le premier mois et couvrant approximativement le premier trimestre de la gestation. Une hypoglobulie très nette lui succède, maximale à la fin du 5^e mois, encore très marquée au 6^e et 7^e mois. Elle aboutit au moins une fois, à un nombre de globules rouges inférieur à 4 000 000 chez 95% des femmes et inférieur à 3 500 000 chez 45% d'entre elles. L'hypoglobulie s'atténue dans le dernier trimestre et disparaît totalement chez la plupart des femmes avant l'accouchement, sinon les chiffres retournent presque toujours à la normale après l'accouchement ou, au plus tard, dans les 5 mois qui suivent celui-ci.»

Signalons un fait particulier. Il est connu qu'une spoliation sanguine se corrige par l'augmentation du plasma, donc que dans toute anémie la masse circulante est respectée. Pourtant dans les anémies gravidiques vraies le volume sanguin circulant est diminué nettement et en rapport avec l'anémie.

7) *La viscosité sanguine*

La signification de la viscosité du sang pour la circulation périphérique et utéro-placentaire n'échappe à personne. Elle diminue nette-

ment pendant la grossesse et est inversement proportionnelle au nombre d'érythrocytes et à l'hématocrite.

8) *Les leucocytes*

Une leucocytose de l'ordre de 10 000 à 14 000 éléments est retrouvée dans largement un tiers des grossesses. Quelle est son origine, sa signification? «Est-ce qu'elle n'est pas analogue à la leucocytose décrite au cours des efforts prolongés (entraînement sportif) qui peut atteindre 20 000 à 30 000 globules blancs, et qui est faite, au début, d'une lymphocytose en raison de l'activité circulatoire, plus tardivement d'une polynucléose en raison de l'activité surrénalienne» (F. Plas).

9) *Les pertes de sang*

L'étudiant en médecine apprend que lors de l'accouchement et des suites immédiates la parturiente perd autour de 500 ml de sang. Duchaine a mesuré les pertes sur un nombre significatif des personnes par la méthode gravimétrique. Voici ses résultats:

Première heure: une moyenne de 559 ml, avec des écarts variant entre 60 et 1644 ml.

Deuxième heure: une moyenne de 35,6 ml.

Le coeur au cours de la grossesse

Le débit cardiaque

L'accroissement du débit cardiaque rallie tous les auteurs. Il commence vers la fin du premier trimestre et atteint son maximum vers la 28^e semaine de grossesse. Pour Chavez cité par Espino Vela l'augmentation est de 40 à 50%, pour Chosson elle est de 30%; pour Kuschnir de 27,3% avec un volume minute de 7 619 ml. Adams fixe le volume minute chez la femme non gravide à 6,3 l, il passe à 8,3 l croît donc de 32%. Ensuite le débit cardiaque diminue pour atteindre sa valeur antégravidique vers la 38^e ou 40^e semaine. A terme il est trouvé être de 5,5 l par minute.

Tout de suite après l'accouchement il remonte à 7,1 l par minute et reste à ce niveau pendant quelques jours, ce qui correspond à une augmentation de 29%. Le retour à la valeur initiale se situe vers la fin de la deuxième semaine post-partum.

Des vues divergentes interprètent ces chiffres:

a) Certains auteurs voient un parallélisme rigoureux entre le volume débit et le volume pulsation. Le nombre de pulsations par minute resterait constant, mais le volume-pulsation, de 84 ml chez la femme non gravide croîtrait pour atteindre 98 ml vers la 28^e semaine et retomber à 67 ml vers la 40^e. C'est donc le débit-pulsation qui varie.

b) Pourtant Kuschnir constate que la fréquence cardiaque en cours de grossesse atteint 80,3 pulsations par minute, et Chavez et Espino Vela calculent une augmentation de 12 à 20 pulsations par minute, donc d'approximativement 20 000 battements par jour. Réfléchissons à ce supplément de travail cardiaque.

Le retour veineux s'accroît au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse. Par conséquent le débit du coeur droit, lui aussi, s'élève. Rappelons que différents mécanismes amortissent les variations du débit: — «éponge humaine», — compression de la veine cave — et protègent aussi le coeur droit des à-coups de la circulation veineuse.

Les altérations évidentes de l'électrocardiogramme pendant la deuxième moitié de la grossesse sont en rapport avec l'élévation du diaphragme consécutive au développement utérin, et avec les modifications de l'axe cardiaque.

Notons une bradycardie sinusale avec une onde P basse, surtout en dérivation II et III; une augmentation de l'intervalle A - V, une onde T très haute ou très basse.

En cas d'accélération du rythme, l'onde P s'élève, l'intervalle A - V se raccourcit, mais l'intervalle Q - T se prolonge.

La circulation périphérique

L'effet de l'état de grossesse sur la circulation périphérique est intéressant à relever:

1) *La vitesse de circulation.* Elle est mesurée d'après le temps de passage de la veine cubitale à l'artère fémorale. Pendant les trois premiers mois ce taux se maintient aux valeurs antégravidiques, autour de 13,3 secondes. Progressivement il décroît et arrive à un minimum de 11,3 secondes vers la 34^e semaine. A partir de ce moment l'augmentation est rapide, et à terme la valeur atteinte est de 15,8 secondes. Tout de suite après l'accouchement la circulation s'accélère et se chiffre par 12,7 secondes. Le retour à la normale se situe à la fin de la deuxième semaine du post-partum.

2) *Le volume sanguin central.* Il mesure la quantité de sang qui se trouve entre la veine cubitale et l'artère fémorale. Il se chiffre par 1,330 ml et englobe 31% du volume sanguin total. Sous l'effet de l'accroissement du débit cardiaque et du développement gravidique de la circulation utérine il passe de 1,445 à 2,300 ml qui correspondent à 30 à 39% du volume total.

3) *La tension artérielle.* Le développement du shunt artério-veineux et la diminution de la résistance périphérique causent une baisse de la tension artérielle qui atteint un minimum vers la 36^e semaine.

La résistance périphérique

Le frottement sanguin contre les parois vasculaires exige une dépense de travail. D'après Wiggins et Middleton la résistance périphérique totale dépend du calibre des vaisseaux périphériques, du calibre des artérioles et de la viscosité sanguine. Tant que la tension artérielle reste constante, elle traduit la mesure et le sens de l'activité vasomotrice. Sa valeur habituelle est de l'ordre de 1,178 dynes/sec/ml.

D'après Meyer-Tulsky deux facteurs modifient la résistance périphérique:

- a) l'hémodilution et la baisse concomitante de la viscosité;
- b) le développement du placenta et la création de cette fistule artériovoineuse fonctionnelle.

Chavez et Espino-Vela trouvent pourtant une augmentation de la pression artériolaire et capillaire.

On comprend donc aisément que la résistance périphérique totale décroît et atteint un minimum vers la 28^e semaine de grossesse — époque à laquelle le débit cardiaque est maximum —. Le chiffre avancé est de 0,897 dynes/sec/ml. Sa valeur remonte et revient à la normale à l'approche du terme.

Tout de suite après l'accouchement la résistance périphérique diminue légèrement, atteint 0,923 dynes/sec/ml le deuxième jour. Elle revient au niveau habituel après 2 semaines.

Le système veineux des membres inférieurs et de l'abdomen

Nous l'avons déjà relevé et les méthodes d'injection post-mortem ont montré depuis longtemps que le système veineux utérin était un enchevêtrement plexiforme sans interruption d'un côté à l'autre. Mais la phlébographie post-partum par voie utérine est plus explicite: le produit de contraste «diffuse d'une manière réticulaire à travers l'ensemble du muscle utérin et s'arrête en bas, selon une limite horizontale assez nette où on peut individualiser un vaisseau circulaire correspondant à la veine coronaire des anciens auteurs» (Guilham et Baux). Les veines du segment inférieur et du col utérin ne sont pas opacifiées, leur circulation est donc indépendante de la circulation veineuse utérine.

Le sang utérin est collecté et drainé par les systèmes et plexus veineux utérins et ovariens, qui subissent une hypertrophie énorme, parfois variqueuse. Ce phénomène leur permet d'emmagasiner une quantité importante de sang et de régulariser l'écoulement veineux surtout au cours des contractions et de la phase de délivrance.

Relevons également que le sang veineux utérin est plus riche en oxygène que n'importe quel sang veineux de l'économie. L'absence de capillaires au niveau de la circulation placentaire n'autorise en aucune façon l'utilisation de l'oxygène analogue à celle des autres tissus.

Les renseignements concernant la circulation veineuse pariétale, pelvienne et celle des jambes en cours de grossesse sont pauvres. L'étude n'en a que commencé.

- a) Si la veine obturatrice reste grêle, l'hypogastrique devient volumineuse par le débit des affluents utérins considérables.
- b) L'iliaque primitive n'est pas visualisée par voie pubienne transosseuse, elle l'est pourtant en dehors de la grossesse.
- c) L'afflux sanguin considérable venant de l'hypogastrique conditionne naturellement une stase et une élévation de la pression rétrograde de l'iliaque externe et de tout le système veineux des

jambes. Les recherches d'Espino-Vela ont démontré d'ailleurs une augmentation de la pression veineuse dans la «moitié inférieure» du corps.

L'insertion placentaire prédominant dans l'un ou l'autre hémitétur expliquerait peut-être la prédominance unilatérale de varices, observée fréquemment au cours de la grossesse.

d) Les veines sacrées sont richement développées et se continuent par les veines rachidiennes. Mais, chose curieuse, le liquide de contraste ne dépasse pas la ligne médiane et ne visualise pas l'anastomose présacrée, constamment injectée en dehors de l'état gravidique.

e) Des examens radiologiques du segment inférieur de la veine cave en fin de grossesse ont révélé à Kerr que cette portion de la veine était complètement imperméable en position dorsale. Le retour veineux se fait par les azygos et vertébrales. Cette obstruction n'est que partiellement levée en position latérale.

Théobald a essayé d'étudier les effets de la circulation gravidique et du poids utérin sur les membres inférieurs, notamment en station debout. Il a constaté que le volume des jambes n'augmente pas plus de 5%, l'écart le plus grand, à 35 semaines de grossesse, a été de 18%. La majeure partie du liquide retenu dans les jambes est éliminée durant les premières 24 heures. Signalons aussi qu'une variation de volume des jambes de 18% ne se remarque pas.

Nulle part nous n'avons trouvé une étude sérieuse du système lymphatique pelvien et des membres inférieurs en cours de grossesse. Rappelons pourtant que le placenta est le seul organe humain complètement dépourvu de vaisseaux lymphatiques.

Conclusions

L'enseignement que nous tirons de cette étude est double:

A. Clinique

1) L'accroissement du volume plasmatique est un aspect particulier de l'imbibition tissulaire habituelle de la grossesse. Elle constitue une réponse aux besoins croissants au cours de la grossesse.

2) L'appareil cardio-circulatoire s'adapte à ces modifications de la même façon qu'aux sollicitations analogues, notamment à l'effort sportif.

3) Les moments critiques de surcharge circulatoire se situent aux acmés de volémie:

a) son début vers le 4^e mois

b) son maximum vers le 8^e mois

c) son second maximum, tout de suite après l'expulsion de l'oeuf.

C'est à ces moments qu'on observe la plupart des accidents gravidocardiaques. La période de stabilité qui précède l'accouchement, explique la rareté de ces accidents au cours du travail.

B. Physiologique

Il faut admirer les systèmes de régulation institués pour protéger la grossesse des à-coups circulatoires maternels, lui éviter l'ischémie, et prémunir la mère des à-coups circulatoires gravidiques.

1) Protection de la grossesse des incidents circulatoires maternels

- a) la disposition artérielle intramurale;
- b) la disposition des artères spiralées: spiralisation, dilatation et perte de la musculature, apparition de bouchons d'origine trophoblastique;
- c) le freinage par les arborisations villoses.

2) Protection de la grossesse de l'ischémie

- a) la multiplication des abouchements d'artères spiralées, alternativement fonctionnelles;
- b) la disposition oblique des veines de la caduque empêchant la vidange de la chambre intervillieuse lors de contractions.

3) Protection de la circulation maternelle

- a) le développement des plexus veineux intramuraux;
- b) développement des plexus veineux utérins et ovariens «éponge humaine»
- c) freinage du retour veineux par compression de la veine cave et utilisation de voies détournées.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Adams, Am. J. Obst. Gyn. Vol. 67 - 4 - 1954.
- 2 U. Borell and J. Fernstrom, Am. J. Obst. Gyn. 89, 1. 8. 1964. 881-890.
- 3 H. Bucht, Scandinv J. Clin et Lab, Invest. (supp. 3) 3, 1, 1951.
- 4 W. L., Caton Roby. C. C. Reid D. E., and Gilson J. G., II. Am. Obst. Gynec. 57, 471, 1949.
- 5 M. A. Chapin and Ross J. F., Am. J. Physiol. 137-447, 1942.
- 6 Dawson A. B., Evans H. M. and Whipple G. H., Am. J. Physiol. 51, 332, 1920.
- 7 Duchaine, Laval medical 35. 7. 1964.
- 8 Diekmann, W. J. and Wegner, C. R. Arch. Int. Med. 53-71, 1934.
- 9 Gammeltoft S. A., Compt. rend. Soc. de biol. 94, 1099, 1926.
- 10 Gibson and Evans, W. A., Jr., J. Clin Investigation 16, 301, 1937.
- 11 Goltner, Gyn. Obst. 64, 1. 1965.
- 12 Gregerson M. I., J. Lab. et Clin. Med. 29, 1266, 1944.
- 13 Gregerson M. I. Gibson, J. J., and Stead, E. A. Am. J. Physiol. 113, 54, 1935.
- 14 Gregersen, M. I. and Rawson, Ruth, A. Am. J. Physiol. 138. 698., 1943.
- 15 Gross R. E. and Mittermaier R., Arch. f. d. ges. Physiol, 212. 136., 1926.
- 16 Guilhem et Baux., La phlébographie pelvienne, ed. Masson 1954.
- 17 Guilhem Pontonnier, Gyn. Obst. 64, 3. 1965.
- 18 Hamilton H. E. H., J. Obst. et Gynacc. Brit. Emp. 56, 548, 1949.

- 19 *Hamilton W. F., Moore J. W. Kinsmann, J. M. and Spurling, R. G.*, Am. J. Physiol 99. 534, 1931.
- 20 *Hamilton W. F. and Remington J. W.*, Am. J. Physiol. 148. 35, 1947.
- 21 *Hamilton W. F., R. L. Atlay, A. M. Cournand A. Fowell, A. Himmelstein A. Noble R. P. Remington, J. W. Richards, D. W. Jr.-Wheeler, N. C. and Witham A. C.*, Am. J. Physiol. 153.309, 1948.
- 22 *Hamilton B. E. and Thomson K. J.*, The Hart in Pregnancy and the Child-bearing Age Boston, 1941, Little, Brown et Company.
- 23 *Henderson Y. and Haggard, N. W.*, Am. J. Physiol 73. 193, 1925.
- 24 *Hueper W. C. and Ichniowski, C. T.*, Arch. Surg. 48. 17, 1944.
- 25 *Keith N. M. Moore J. W. and Hamilton W. F.*, Am. J. Physiol. 89. 322, 1929.
- 26 *Lawson H. C. Cantrell, W. F. Show J. E., Blackburn, D. L. and Adams S.*, Am. J. Physiol 170. 277, 1952.
- 27 *Liljestrand G. and Steustrom N.*, Acta Med. Scandinav 63, 142, 1926.
- 28 *Lindhard J.*, Pfluegers Arch. f. d. ges. Physiol, 161. 233, 1915.
- 29 *Moore J. W. Kinsman, J. M. Hamilton, W. F. and Spurling, R. G.*, Am. J. Pysiol 89. 331, 1929.
- 30 *McLennan C. E. and Thonin L. G.*, Am. J. Obst. et Gynec. 55. 189, 1948.
- 31 *Newman E. V. Merell M., Monge C., McKeever, W. P., Milnor W. R. and Genecin A.* J. Clin. Investigation 29. 837P., 1950.
- 32 *F. Plas*, Progrès Medical 96-16- 1965.
- 33 *Price P. B. and Longmire W. P.*, Bull Johns Hopkins Hosp. 71. 51, 1942.
- 34 *Rawson Ruth A.*, Am. J. Physiol 138. 708, 1943.
- 35 *Schultz A. L., Hammarsten J. F.*, Am. J. Obst. Gynec. 24. 13, 1932.
- 36 *Stewart G. N.*, J. Physiol 22. 159, 1897.
- 37 *Stewart G. N.*, J. Am. J. Physiol 57. 27, 1921.
- 38 *Thomson K. J. Hirscheimer A. Gibson J. G. and Ewans W. A.*, J. Am. J. Obst. et gynec. 48, 1938.
- 39 *Toulet*, Biologie médicale 29 I 1964.
- 40 *Tysoe F. W. and Löwenstein L.*, Am. J. Obst. Gynec.
- 41 *Warren J. V. Stead E. A. Jr. and Bramon F. S.*, Am. J. Physiol 145. 458, 1946.
- 42 *Werkoe L. Bucht H. Lagerloef H. and Holmgren A.*, Nord. med. 40. 1868. 1948.
- 43 *Werkoe L. Lagerloef H. Bucht H. and Homgren A.*, Acta med. Scandinav. (supp) 239-263, 1950.
- 44 *Werkoe L. Lagerloef H. Wehle B. and Holmgren*, An. Scandinav J. Clin et Lab Invest. 1. 109, 1949 Abstract. Excerpta Med. Sec. II 3. 1056, 1950.
- 45 *Wiggers H. C.*, Am. J. Physiol. 140. 519. 1944.
- 46 *Wiggers H. C. and Middleton S.*, Am. J. Physiol. 140. 677. 1944.
- 47 *Wilkins*, Pathologie du Placenta éd. Masson 1965.

Adresse de l'auteur :

96, boulevard de la Pétrusse
Luxembourg

Alerte et plein de confiance avec

MYSOLINE

Marque Déposée

Primidone B. P.

★

Bénéfique pour toutes les formes d'épilepsie

Parmi les anticonvulsifs d'usage courant MYSOLINE se distingue par son excellente tolérance, son action rapide, son activité thérapeutique élevée et ses possibilités d'usage étendues dans les diverses formes d'épilepsie (Viparelli, 1955).

MYSOLINE ne provoque pas d'hypertrophie des gencives. Si dans les cas où cette complication est apparue, on substitue MYSOLINE au traitement courant, il s'ensuit fréquemment un rétablissement sans que l'on ne doive recourir à la chirurgie.

(Staple, 1955; Bradford, 1956; Trott, 1958.)

★

Conditionnement de 50 et 100 comprimés à 250 mg

Pour la clinique: bocaux de 1.000 comprimés

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Pharmaceuticals Division

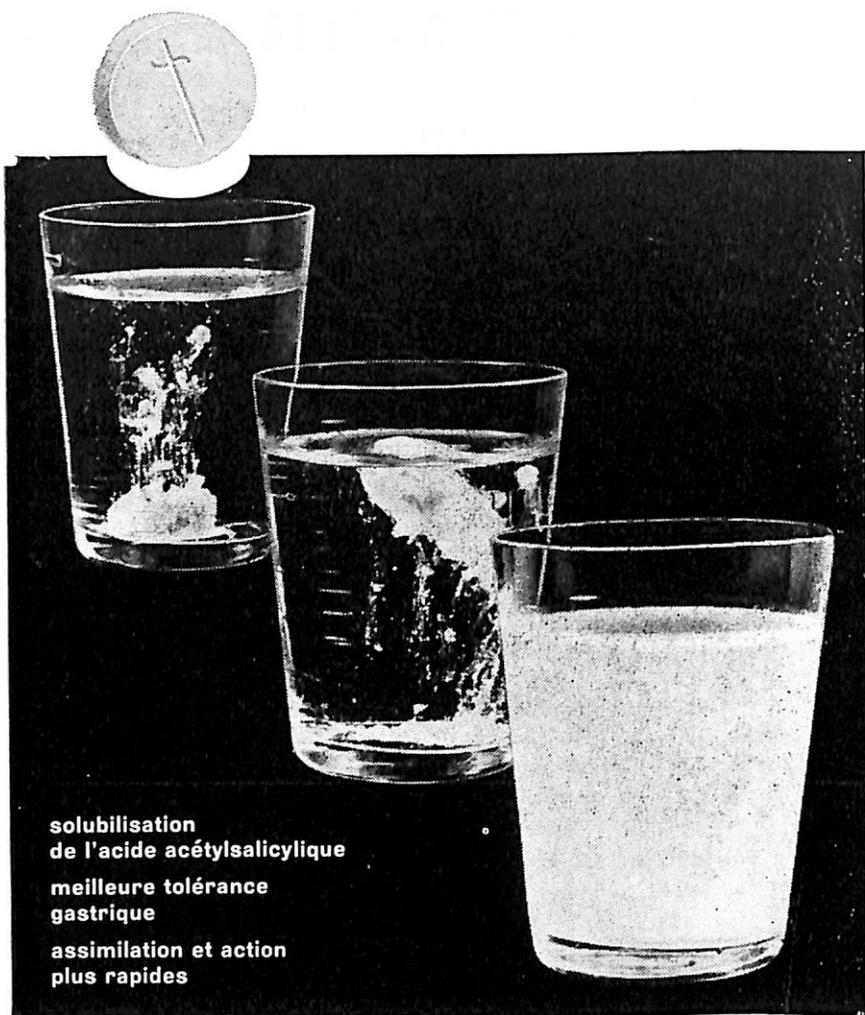
Alderley Park, Macclesfield, England

Pour la Belgique et le Grand-Duché:

PHARMA-UNION S.A., Destelbergen

PROPHAC - 125, rue Ad. Fischer - Luxembourg

solubilité



solubilisation
de l'acide acétylsalicylique
meilleure tolérance
gastrique
assimilation et action
plus rapides

DISPRIL analgésique soluble

CODIS analgésique soluble contenant de la codéine.

CAFDIS analgésique soluble additionné de caféine

Réservé à la prescription médicale

S. A. des Usines Destree - Département Pharmac.
40, rue Delaunoy - Bruxelles 8 Tél: 22.56.10



Préventif de l'insomnie

INDUNOX®

1 comprimé, pris au cours du repas du soir, assure
une soirée détendue
un endormissement aisé
un réveil dispos



DIVISION PHARMACEUTIQUE

68, rue Berkendael • Bruxelles 6



entorses

& foulures

hématomes

ALPHACHYMOTRYPSINE CHOAY POMMADE

Tube de 20 g (300 u. C. Hb.)

LABORATOIRE CHOAY • PARIS

Ets A. de BOURNONVILLE & FILS S. A.

Pharmaciens - Docteur en Sciences Chimiques

30-38 rue aux Fleurs, Bruxelles 1 - Tél : 17.89.00 - 17.53.34

Das ist die neue blend-a-med

Sie ist geblieben, was sie seit jeher war: ein wirkungsvolles Adjuvans Ihrer Therapie bei Parodontopathien. Doch in wesentlichen Punkten wurde sie verbessert.

Die Kombination des Wirkstoffkomplexes mit dem gefäßwirksamen Pyridyl-carbinol erhöht die prophylaktische Wirkung bei Parodontopathien. Sie unterstützt und intensiviert Ihre Bemühungen um einen raschen Heilungsablauf.

(. . . und damit sie vom Patienten regelmäßig — und gern — benutzt wird, hat sie einen neuen, herrlich erfrischenden, lang anhaltenden Geschmack).



**Bewährt
als Spray sowie
zur Touchierung und Tamponade:
blend-a-med Fluid, antiphlogistisch,
bakteriostatisch.**

Integral S.A. Luxembourg 61, rue de Strasbourg

LE GLAUCOME PIGMENTAIRE

par V. THILGES

Le glaucome pigmentaire constitue une entité encore peu connue, mais probablement beaucoup plus fréquente que le nombre de cas publiés dans la littérature ne le laisserait prévoir. Comme d'autres disciplines de la médecine, l'ophtalmologie a vu se scinder en de nombreuses composantes certains diagnostics bien établis. Depuis quelques années, le terme de glaucome commence à être insuffisant pour caractériser une maladie hypertensive du globe oculaire. Il est significatif que des précis commencent à porter le titre «Les glaucomes» (19). Dans un manuel paru en 1960 nous avons relevé une énumération de plus de 60 formes cliniques de glaucome (11). Ce morcellement résulte de l'augmentation de nos connaissances diagnostiques, étiologiques et thérapeutiques; il est vrai que la majorité de ces formes appartiennent au domaine du glaucome chronique et que leur traitement reste semblable; pour la plupart d'entre eux, l'étiologie reste à préciser. C'est dans le domaine du diagnostic et dans la délimitation de formes cliniques bien distinctes que les progrès ont été le plus remarquable. Une de ces formes de glaucome chronique est constituée par le glaucome pigmentaire qui se caractérise par un glaucome à angle ouvert s'accompagnant d'une dispersion de pigment irien dans l'humeur aqueuse, dont résulte la formation d'un fuseau de Krukenberg sur la face postérieure de la cornée et une infiltration pigmentaire du réseau trabéculaire de l'angle irido-cornéen visible à la gonioscopie.

Koepe avait déjà discuté en 1916 de la possibilité d'un glaucome causé par une obstruction des voies d'écoulement de l'humeur aqueuse par du pigment (9). Avant l'ère de la gonioscopie il était difficile de vérifier le dépôt de pigment dans l'angle irido-cornéen. En 1940 Sugar a noté le dépôt de pigment dans le réseau trabéculaire chez certains glaucomateux (17), et en 1949, Sugar et Barbour ont attiré les premiers l'attention sur cette entité clinique rare qu'ils appelèrent glaucome pigmentaire (18). La gonioscopie permit de faire la distinction entre les dégénérescences pigmentaires iriennes séniles et le glaucome pigmentaire. Depuis, de nombreux auteurs se sont occupés du problème, et un certain nombre de cas ont été publiés. En 1962, un travail de Bick avait pu rassembler 46 cas dans la littérature (2), et dans un travail récent, Sugar en énumère 128 cas dans la littérature auxquels il ajoute 19 cas personnels qu'il a observés au cours des dernières vingt-cinq années (20). Il est probable que de nombreux cas échappent au diagnostic faute d'un examen gonioscopique et

sont traités comme glaucomes simples. Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas de glaucome pigmentaire parmi nos patients, et il nous a paru intéressant de revoir à leur sujet les données actuellement connues de cette affection.

Fréquence et description clinique

Le glaucome pigmentaire atteint surtout les adultes mâles relativement jeunes, contrairement au glaucome chronique simple qui atteint surtout les femmes, l'âge moyen des patients mâles est de 34 ans au moment où le diagnostic est posé. Bick a trouvé aussi des cas chez les femmes ⁽¹⁾, et Sugar estime que 23,4% des personnes atteintes sont du sexe féminin. Cependant l'âge moyen des femmes atteintes est plus élevé (48 ans ⁽²⁰⁾). Les personnes atteintes présentent souvent une myopie d'importance moyenne associée à un astigmatisme. Nous avons vu que 147 cas ont été décrits dans la littérature.

L'affection est souvent ignorée du patient, la symptomatologie est la même que celle du glaucome chronique et aussi sournoise: céphalées, vision troublée par moments, cercles colorés autour des sources lumineuses; dans les cas avancés, rétrécissement du champ visuel et baisse de l'acuité visuelle. A l'examen biomicroscopique on note souvent la présence d'un fuseau de Krukenberg sur la face postérieure de la cornée, résultant du dépôt de pigments amenés par des courants de convection dans l'humeur aqueuse, et incorporés dans les cellules endothéliales. Il faut cependant noter que la plupart des cas de fuseau de Krukenberg ne s'accompagnent pas de glaucome; Bick a noté un glaucome chez 5% des patients présentant le fuseau ⁽¹⁾. On retrouve également du pigment déposé sur l'iris. La rétro-illumination de l'iris montre encore des plages arrondies dépigmentées situées sur la périphérie et traduisant une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire. Dans quelques cas on peut encore trouver un dépôt de pigment déposé en anneau sur la capsule postérieure du cristallin et sur les fibres postérieures de la zonule.

La gonioscopie permet de poser le diagnostic de glaucome pigmentaire. Elle montre une bande circulaire de pigmentation brune foncée ou noire marquant le réseau trabéculaire, et beaucoup plus intense que la pigmentation sénile qu'on trouve chez le vieillard.

Etiologie

Nous nous trouvons en présence d'une dégénérescence massive de la couche épithéliale pigmentaire de l'iris. Les particules de pigment libéré sont transportés par l'humeur aqueuse et déposées sur la cornée, l'iris et le cristallin. Les granules de pigment sont assez petites pour entrer dans les espaces trabéculaires qu'ils infiltrent et obstruent peu à peu, donnant cet aspect d'anneau foncé vu à la gonioscopie. Il faut pour cela des quantités importantes de pigments déposés pendant des années; en comparaison la pigmentation sénile du vieillard n'est pas suffisante pour causer un glaucome. La surface trabéculaire et

les espaces trabéculaires étant bloqués, la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse est assez forte pour élever la tension intra-oculaire. Nous nous trouvons en présence d'un angle ouvert mais dont les trabécules sont bloquées par le pigment déposé.

Le mécanisme du glaucome semble ainsi connu; ce qui reste obscur, c'est le mécanisme de l'atrophie concentrique de l'épithélium pigmentaire irien, qui donne lieu à la dispersion du pigment. Stankovic a trouvé une hérédité récessive autosomale chez quatre générations d'une famille, et classe l'affection parmi les glaucomes congénitaux et juvéniles (16). Malbran (13) et Étienne(5) ont trouvé des restes mésodermiques dans l'angle irido-cornéen, et considèrent le glaucome pigmentaire également comme un glaucome congénital. Ce point de vue est loin d'être partagé par les autres auteurs (20).

Diagnostic différentiel

Il existe un glaucome pigmentaire secondaire et expérimental, dans les cas d'irradiation de l'oeil par les rayons X, par lésion directe des noyaux cellulaires de l'épithélium pigmentaire et libération de pigment. De même dans le cas de photocoagulations iriennes nombreuses et répétées on a pu noter des hypertensions intra-oculaires. La pigmentation trabéculaire sénile est en général beaucoup moins intense que celle du glaucome pigmentaire, et insuffisante pour causer un blocage du réseau trabéculaire. Les cas d'iridoschisis et d'atrophie essentielle de l'iris peuvent présenter des ressemblances avec le glaucome pigmentaire, surtout aux stades initiaux, mais le diagnostic est en général assez facile à poser. Le glaucome par exfoliation capsulaire du cristallin s'accompagne aussi de dépôts pigmentaires, et prédomine également chez les hommes, mais en général l'anneau trabéculaire est moins intense, et le fuseau de Krukenberg est absent.

Notons que le glaucome pigmentaire secondaire après irradiation ou photocoagulation ne s'accompagne que d'une hypertension passagère, et se différencie par là du glaucome pigmentaire vrai dont l'évolution est progressive et irréversible.

Description de deux cas nouveaux

Chez notre *premier cas*, il s'agit d'un homme de 36 ans, porteur de lunettes depuis l'âge de 22 ans, n'ayant jamais souffert d'affections oculaires. Il se présente à la consultation après avoir été soigné pendant quelques semaines pour une «iritis» d'origine indéterminée. L'acuité visuelle est de 10/10 avec S-1 C-0,75% et S-1.50 C-0,50%. L'examen biomicroscopique montre un fuseau de Krukenberg présent dans les deux yeux, et des particules de pigment en suspension dans la chambre antérieure. La rétro-illumination de l'iris montre quelques plages atrophiques. Le champ visuel, le fond d'oeil et la tension oculaire sont normaux. Une mydriase au Veritol fait monter la tension à 32 et 34 Torr. (1 Torr = 1 mm Hg) à l'aplantation. La tension ne redescend qu'au bout de quelques jours, malgré un bon myosis à la pilocarpine. La gonioscopie montre l'image typique d'un anneau pigmentaire du réseau trabéculaire. Par la suite, la tension reste normale malgré l'arrêt de la pilocarpine; le patient se fait contrôler tous les trois mois.

Notre *deuxième cas* concerne un homme de 52 ans qui est soigné depuis trois ans pour un glaucome simple; la tension semble avoir été stabilisée avec trois instillations de pilocarpine à 2% par jour. Le patient vient consulter parce qu'il a entendu parler de «gouttes qu'on ne met que deux fois par semaine». L'acuité visuelle est de 10/10 avec une correction de S-3 C-1,50/105 et S-2,75. Pas de fuseau de Krukenberg. Miosis médicamenteux. Discrète atrophie irienne à droite. Malgré l'acuité de 10/10, le fond de l'oeil droit montre une excavation papillaire en chaudron, alors que celui de gauche a un aspect normal. Le champ visuel droit présente un rétrécissement portant sur presque tout l'hémi-champ supérieur, avec les tests II2 et II4 du périmètre de Goldmann. Au campimètre de Bjerrum, la limite du rétrécissement passe à 3° du centre. Le champ visuel gauche est normal. A l'aplanation, on trouve 26 Torr. à droite, malgré le traitement de pilocarpine, et 18 Torr. à gauche. La gonioscopie montre des deux côtés un angle largement ouvert, et un anneau pigmentaire typique; pas de restes mésodermiques ni de goniosynéchies. La tension de l'oeil droit est restée normale avec un collyre de bitartrate d'épinéphrine (Lyophrin) deux fois par semaine pendant les six derniers mois; aucun changement n'est intervenu ni au champ visuel ni à l'acuité visuelle de l'oeil droit. L'oeil gauche reste normal sans traitement.

Discussion

Nos deux patients sont donc des hommes relativement jeunes, légèrement myopes avec une composante d'astigmatisme. Aucun élément familial n'a été signalé. Les deux présentent une infiltration pigmentaire du réseau trabéculaire, et des plages atrophiques iriennes. Le fuseau de Krukenberg existe seulement chez le premier. Chez le premier patient, le glaucome ne se révèle qu'avec un test de provocation (mydriase), chez le second il est connu et soigné depuis trois ans. Le premier présente une acuité et un champ visuel normaux, chez le second, l'oeil droit montre déjà une excavation glaucomateuse et un champ visuel largement détruit, malgré une acuité visuelle de 10/10; l'oeil gauche montre une fonction visuelle et une papille normales, bien que l'infiltration pigmentaire visible au gonioscope soit d'aspect égal des deux côtés.

Le premier patient montre donc une dispersion et infiltration pigmentaires déjà avancées, alors que le glaucome est encore latent; aucun traitement n'est nécessaire en ce moment, mais le patient consent à se faire suivre régulièrement. Chez le deuxième patient, l'infiltration pigmentaire est aussi avancée, malgré l'absence de fuseau de Krukenberg. L'oeil droit montre déjà une atrophie optique avancée, alors que l'oeil gauche qui présente le même aspect gonioscopique, garde sa fonction et sa papille intactes. L'avenir montrera si le traitement arrive à entraver une évolution défavorable de cet oeil gauche.

Traitement

Le traitement du glaucome pigmentaire est le même que celui du glaucome chronique: myotiques et autres collyres, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, osmotiques; le traitement chirurgical consistera surtout en opérations fistulisantes. Aucun moyen pour entraver l'atrophie pigmentaire de l'iris n'est connu.

Pour chacun de nos deux patients, le problème est différent. Le premier patient n'a en principe pas besoin de traitement spécial; il devra cependant éviter tout ce qui risque de provoquer une hypertension: surcharge hydrique, efforts physiques exagérés, médicaments mydriatiques. Le cas échéant, il commencera un traitement aux myotiques. Il est connu que ceux-ci sont efficaces pendant de longues années dans beaucoup de cas. Quant au deuxième patient, le pronostic semble moins bon. L'oeil droit a dépassé le stade où une opération fistulisante pourrait encore se faire sans danger; dans les circonstances actuelles, elle risquerait de faire franchir au champ visuel les 3^o qui séparent sa limite du centre, et faire baisser du même coup l'acuité visuelle de 10/10 de façon spectaculaire. Nous avons décidé de poursuivre le traitement médicamenteux tant que la tension oculaire y réagit. Nous avons aussi renoncé à une épreuve de provocation de l'oeil gauche: celui-ci sera contrôlé étroitement en même temps que l'oeil droit. Les problèmes thérapeutiques qui se posent sont donc les mêmes que ceux du glaucome chronique simple, mais les cas peuvent être diagnostiqués et traités plus précocement grâce aux modifications pigmentaires qui caractérisent cette affection.

Conclusions

Le glaucome pigmentaire constitue une entité clinique précise bien caractérisée par une dégénérescence de la couche épithéliale pigmentaire de l'iris avec dépôt de particules de pigment sur la cornée, l'iris et le cristallin; en bouchant le système trabéculaire, le pigment augmente la résistance à l'écoulement et déclenche le glaucome. La cause de cette dégénérescence pigmentaire n'est pas connue, bien que des éléments familiaux et congénitaux aient été invoqués. L'évolution et le traitement de l'affection sont les mêmes que ceux du glaucome chronique simple.

L'emploi systématique du gonioscope chez tout glaucomateux, et un examen oculaire approfondi comportant des tests de provocation du glaucome chez tout porteur d'un fuseau de Krukenberg, permettront de rassembler un plus grand nombre de cas de glaucome pigmentaire et d'éclaircir par la suite les problèmes étiologiques qui se posent encore à l'heure actuelle. L'étiologie connue, de meilleurs moyens de traitement pourront être trouvés, pour le glaucome pigmentaire et pour le glaucome en général.

RESUME

Etude clinique et étiologique du glaucome pigmentaire, avec présentation de deux nouveaux cas, discussion de leur traitement, et conclusion mettent l'accent sur l'utilisation du verre de contact gonioscopique, en vue de rassembler un nombre plus grand de cas de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 *Bick, M. W.*: Pigmentary glaucoma in females
A. M. A. Arch. Ophth. 58, 483, 1957
- 2 *Bick, M. W.*: Sex differences in pigmentary glaucoma
Am. J. Ophth. 54, 831, 1962
- 3 *Calhoun, F. P.*: Pigmentary glaucoma and its relation to Krukenberg's spindles
Am. J. Ophth. 36, 1398, 1953
- 4 *Cavka, V.*: Pigmentary glaucoma
Am. J. Ophth. 52, 880, 1961
- 5 *Etienne, R. et Pommier, M. L.*: Contribution à l'étude du glaucome pigmentaire
Ann. ocul. 190, 491, 1957
- 6 *Gorin, G. and Posner, A.*: Slit-lamp gonioscopy, p. 85, Williams & Wilkins, Baltimore, 1961
- 7 *Heinzen, H. und Luder, P.*: Der Wert der Gonioskopie für die Diagnose des Pigmentglaukoms, dargestellt anhand von 9 eigenen Fällen,
Ophthalmologica 139, 244, 1960
- 8 *Kjer, P.*: Pigmentary glaucoma
Acta Ophth. 39, 993, 1961
- 9 *Koeppe, L.*: Die Rolle des Irispigments beim Glaukom
Ber. Deut. Ophth. Ges. Heidelberg, 40, 478, 1916
- 10 *Lebas, M. P.*: Un cas de glaucome pigmentaire
Bul. Soc. Belge Opht. 120, 628, 1959
- 11 *Leydhecker, W.*: Glaukom pp 206 & 352, Springer-Verlag Berlin, 1960
- 12 *Luder, P.*: Zum Krankheitsbild des Pigmentglaukoms
Ophthalmologica 141, 136, 1961
- 13 *Malbran, J.*: Le glaucome pigmentaire, ses relations avec le glaucome congénital, Problèmes actuels d'ophtalmologie, S. Karger Bâle, 1957
- 14 *Perkins, E. S. and Jay, B. S.*: Pigmentary glaucoma
Tr. Oph. Soc. U. K. 80, 153, 1960
- 15 *Peterson, H. P.*: Pigmentary glaucoma
Acta ophth. 39, 688, 1961
- 16 *Stancovic, J.*: Ein Beitrag zur Kenntnis der Vererbung des Pigmentglaukoms
Klin. Mbl. Augenhk. 139, 165, 1961
- 17 *Sugar, H. S.*: Concerning the chamber angle: gonioscopy
Am. J. Ophth. 23, 853, 1940
- 18 *Sugar, H. S. and Barbour, F. A.*: Pigmentary glaucoma, a rare clinical entity
Am. J. Ophth. 32, 90, 1949
- 19 *Sugar, H. S.*: The glaucomas, Hoeber, New York, 1957

20 *Sugar, H. S.*: Pigmentary glaucoma
Am. J. Ppht. 62, 499, 1966

21 *Van Beuningen, E. G. A.*: Über das Pigmentglaukom und die Bedeutung der
Kammerwinkelpigmentierung für die Glaukomgenese
Klin. Mbl. Augenhk. 135, 796, 1959.

Une bibliographie plus complète (53 références) se trouve chez Sugar ⁽²⁰⁾.

Adresse de l'auteur:
25, rue Xavier-Brasseur
Esch-sur-Alzette

DISPERSA - BAESCHLIN

HERPIDU

(5-iodo-2-désoxyuridine)

La 5-iodo-2-désoxyuridine contenue dans l'Herpidu est un antagoniste métabolique intervenant dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique par les tissus tumoraux et est capable de freiner le développement des bactéries ainsi que du virus de l'herpès simple et des cellules cancéreuses. Des études approfondies ont confirmé que des applications locales, les plus fréquentes possibles, (collyre chaque heure, pommade toutes les 2 heures) sont indispensables pour éviter des récives.

Indication : Herpès simple aigu de la cornée.

Présentation : Collyre Dispersa Herpidu 5 ml 0,1 %
Pommade ophtalmique Dispersa Herpidu
0,25 %
Pommade ophtalmique Dispersa Herpidu c.
Chloramphénicol

Laboratoires Dr E. BAESCHLIN, S. A. Winterthour (Suisse)

Représentant Général pour le Grand-Duché de Luxembourg:

PROPHAC, 125, rue Adolphe Fischer, Luxembourg

CITRATE DE BÉTAÏNE BEAUFOUR

protection hépatique
protection vasculaire



traitement d'attaque :
ampoules buvables
dosées à 2 g.

boîte de 10
coffret de 30
2 à 3 ampoules par jour.

traitement d'entretien :
granulé lactosé à 10 %

boîtes de 100 et 250 g.
2 à 3 cuillerées à café par jour

Laboratoires Beaufour

Dreux (E.-&-L.)

Ets A. de BOURNONVILLE et FILS, S. A.

Ph. de Bournonville - Pharmacien

30-38, rue aux Fleurs - Bruxelles 1 — Tél. 17.89.00 - 17.53.34

Laboratoires Midy

NIRVANIL

- Traitement spécifique de l'ANXIÉTÉ
- Pas d'effets secondaires

POLYSILON

Gel de silicone

- Protecteur de la paroi
gastrique et oesophagienne

COTRANE

Sirup au diméthoxanate

- **Antitussif** particulièrement efficace
- Pas d'effets secondaires

46-50, avenue Jean Jaurès, Bruxelles 3 - Tél. (02) 15.89.35

Dilatateur **ARTERIOLAIRE** spécifique

Pas d'hypotension orthostatique
Pas de phénomène de rebond
Aucun effet secondaire*

ARLYTÈNE *fort*

3 comprimés par jour
Vie vivable pour l'artériel

* Ces caractéristiques remarquables sont la conséquence de l'action sélective de ARLYTÈNE fort sur les α -récepteurs

Troubles fonctionnels de l'hypertension artérielle; participation artériolaire des sciaticques et arthroses cervicales; dysfonctionnements neuro-végétatifs; acouphènes.

ARLYTÈNE *fort*

comprimés, MOXISYLYTE pur: 30 mg
boîte de 32 comprimés dragéifiés -



LABORATOIRES DEDIEU
80, RUE DELORD - 33 - BORDEAUX - FRANCE

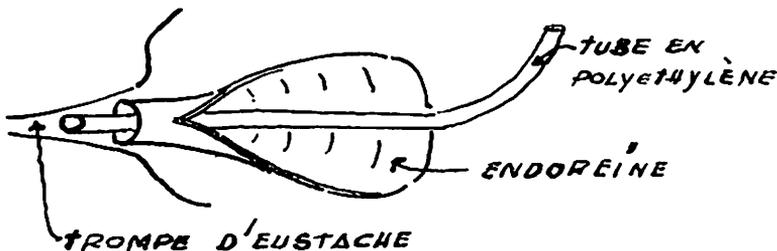
CREG

COMPTOIR PHARMACEUTIQUE LUXEMBOURGEOIS
23 COIN RUE MERCIER ET RUE WEDEL
LUXEMBOURG (GRAND-DUCHÉ) - TÉL.: 464 41.

PROCEDE PERSONNEL DE TYMPANOPLASTIE DANS L'OTITE ADHESIVE

par A. WILLEMS

Tout comme pour l'otite chronique, l'otite adhésive nous pose des problèmes de tympanoplastie qui jusqu'à ce jour n'ont pu être résolus d'une façon définitive et pleinement satisfaisante. Une multitude de procédés ont été préconisés. Au congrès belge d'ORL à Bruxelles en décembre 1966 C. Van Fraeyenhoven en a fait un exposé magistral. En principe tous ces procédés ont pour but d'éviter la récurrence de la synéchie du tympan décollé avec le promontoire par une aération suffisante de la caisse ainsi que de favoriser la régénération de la muqueuse de la caisse en partant d'un îlot muqueux souvent problématique. Les insufflations antérieures par la Trompe d'Eustache étant inopérantes on a préconisé l'insufflation rétrograde antrale ou transtympanale par la mise en place d'un ou de plusieurs tubes en polyéthylène. On a donné à ces tubes les formes les plus variées sans que le résultat définitif en soit modifié pour autant. En effet, les tubes d'aération enlevés, l'otite adhésive récidive, de sorte que C. Van Fraeyenhoven a pu conclure que le traitement le plus sûr était d'empêcher l'otite adhésive de se former. Or, tout comme pour l'otite chronique, l'otite adhésive n'aura pas disparu et continuera à nous poser des problèmes malgré l'emploi large des antibiotiques.



J'ai mis au point un procédé personnel qui m'a donné les plus grandes satisfactions et qui d'un côté pallie le déficit muqueux de la caisse, de l'autre côté assure une ventilation physiologique de la caisse par voie naturelle par la trompe d'Eustache.

La technique se résume en ceci: après décollement de la peau du conduit auditif externe et du tympan comme pour la chirurgie de l'étrier, je prélève un morceau de Veine Saphène int. d'une longueur de $1\frac{1}{2}$ cm. La recherche de la Veine Saphène int. à un travers de doigt en avant et au-dessus de la malléole interne est facile et ne laisse pas de cicatrice visible. Elle présente une couche élastique importante qui nous est très utile. Elle est beaucoup plus résistante qu'une veine prise à un autre endroit du corps et elle garde sa forme en tuyau comme une artère. Avec des ciseaux droits la veine est fendue sur les $\frac{4}{5}$ de sa longueur pour conserver un anneau terminal de 3-4 mm. Un tube en polyéthylène enfilé dans la lumière veineuse est inséré dans l'orifice de la trompe d'Eustache et l'endoveine est étalée sur le promontoire jusqu'au niveau du rebord post. du cadre tympanal. Le tympan décollé est remis en place et le tube en polyéthylène est fixé par un point de suture à la peau non décollée du conduit auditif externe. Un tamponnement léger maintient le tympan en place pour une durée de 12-14 jours. Le tube en polyéthylène restera en place durant 2-3 semaines. Son rôle est très important. En effet, il nous permet d'aérer la trompe d'Eustache et la caisse par voie rétrograde, par l'aspiration il nous renseigne sur ce qui se passe derrière le tympan, grâce à lui un traitement médicamenteux local de la caisse est facilement réalisable et finalement il maintient l'anneau veineux béant de la Veine Saphène int. sur l'entrée de la trompe d'Eustache jusqu'à sa fixation définitive. Un tunnel d'aération est ainsi formé qui va de la trompe d'Eustache jusqu'au voisinage de l'aditus. Après 2-3 semaines le tube en polyéthylène est retiré et grâce à l'endoveine qui tapisse la face profonde du tympan, une récurrence de l'otite adhésive n'est plus à craindre.

Reçu le 11 janvier 1967

*Adresse de l'auteur:
43, boulevard de la Pétrusse
Luxembourg*



**Im Brennpunkt
des Interesses ...**

... der Fettstoffwechsel

Die Prophylaxe degenerativer Gefäßerkrankungen soll schon in der Jugend beginnen!

Der Fettgehalt der Nahrung ist dabei ein entscheidender Faktor. Eine ausreichende Linolsäureaufnahme mit dem täglichen Nahrungsfett beugt dem unerwünschten Anstieg der Blutilipoide vor.

Das ist die neueste Empfehlung des »Council on Foods and Nutrition« — auf Grund langfristiger Untersuchungen in breiten Bevölkerungskreisen.

Deshalb: schon von Jugend an täglich Mazola-Keimöl!

Reines, unter schonenden Bedingungen gepresstes Maiskeimöl mit besonders hohem Linolsäuregehalt, milder angenehmer Geschmack, ausgezeichnete Verträglichkeit.

Handelsformen: Flaschen mit 473 und 750 ccm Inhalt, Großpackung für Anstaltsbedarf 2,5 l und 5 l Inhalt. Literatur, Diätprospekte und Muster auf Wunsch.

PANSEMENTS GRAS OPTIMA

Stérile et non-adhérent

Formule : Peruv. Balsam — Jecoris aselli oleum
Adeps lanae — Paraffin. liq. — Vaselin.

ANTISEPTIQUE - CICATRISANT - VITAMINÉ

Laboratoires OPTIMA S. A. — 78-80, Grande rue au Bois BRUXELLES 3

dans tous les états et syndromes tussigènes

*à tous les âges,
du nourrisson au vieillard*

toplexil

sirop expectorant antitussif

■ **Quatre constituants complémentaires**

■ **Une gamme très variée d'indications**

Toutes les formes de toux, quelle qu'en soit la nature.

■ **Une présentation de saveur très agréable**

Sirop renfermant par cuillerée à café:
Oxomémazine
(6847 R.P. ; Doxergan N.D.) 1,66 mg
Gaïacolate de glycéryle 33,3 mg
Benzoate de sodium 33,3 mg
Acétylpaminophénol 33,3 mg
Flacons de 125 ml

■ **Une posologie très souple**

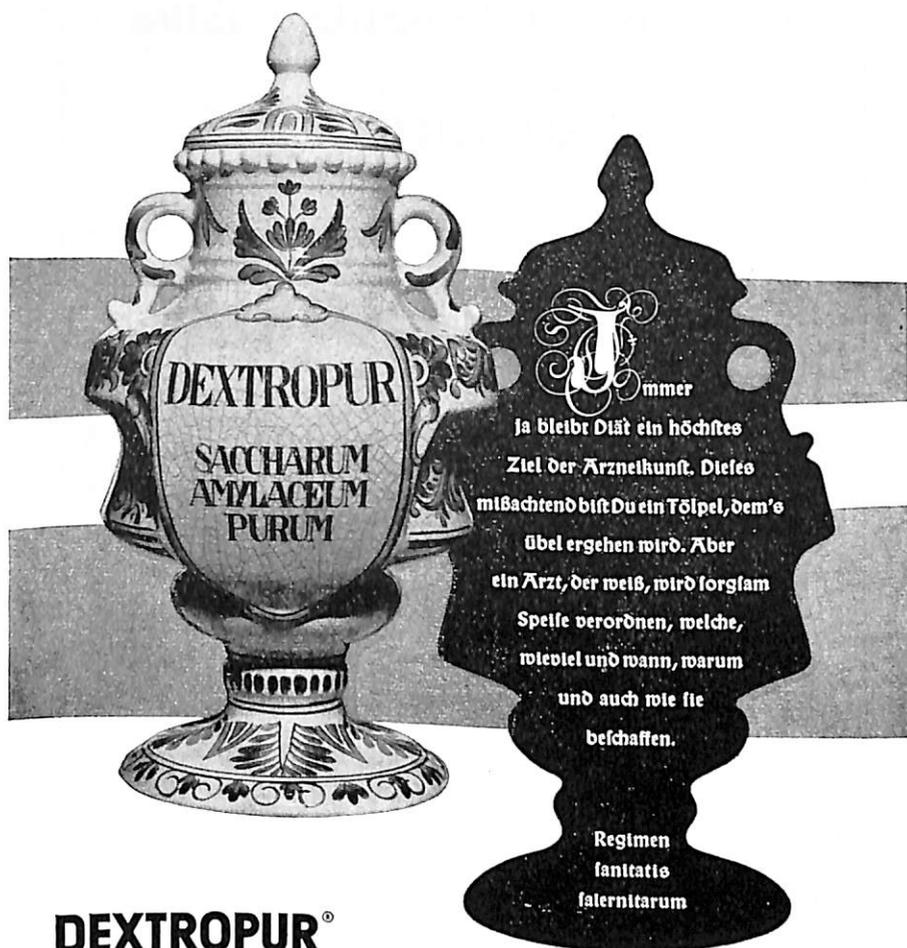
| | | |
|---------|--------------------|----------------------------------|
| | 0 à 1 an | 1 à 2 cuillerées à café par jour |
| enfants | 1 à 4 ans | 2 à 4 cuillerées à café par jour |
| | Au-dessus de 4 ans | 3 à 5 cuillerées à café par jour |
| adultes | | 3 à 6 cuillerées à café par jour |

■ **Une bonne tolérance**

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE SPECIA ■ MARQUES RHONE-POULENC

Succursale de Bruxelles - 38, rue de l'Automne, Bruxelles 5 - Tél. 48.12.30-47.29.31





DEXTROPUR®

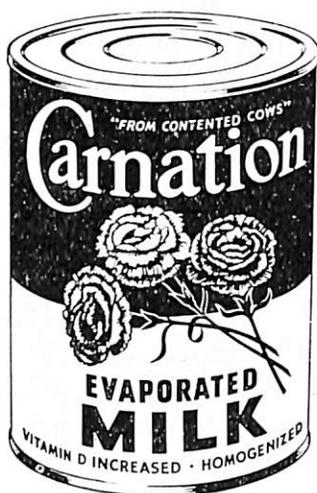
Zur unterstützenden diätetischen Behandlung von
 Leber-, Galle-, Magen- und Darmerkrankungen,
 in der Altersdiät und Herzdiät,
 für natrium- und chloridarme Schonkostformen,
 in der postoperativen Ernährung,
 bei Appetitlosigkeit,
 zur allgemeinen Kräftigung für Kinder, Kranke
 und Rekonvaleszenten,
 für Schwangere und Wöchnerinnen.



DEUTSCHE MAIZENA WERKE GMBH, HAMBURG · PHARMAZEUTISCHE ABTEILUNG

Deux produits haute qualité

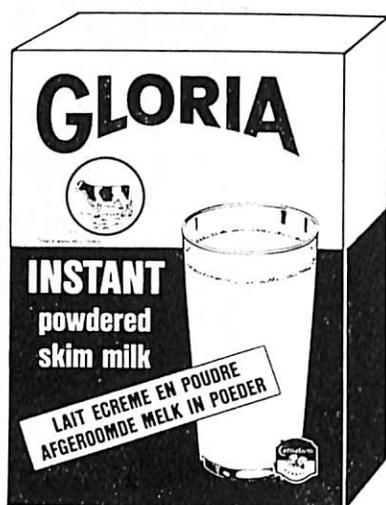
Carnation



lait entier évaporé

Il n'entre dans une boîte de CARNATION que du lait naturel, rigoureusement sélectionné et provenant des élevages les plus sains.

Homogénéisé, évaporé dans les meilleures conditions, il est de plus enrichi de vitamines D.



Gloria Instant lait écrémé en poudre

Complètement débarrassé de toute matière grasse, GLORIA INSTANT conserve intactes les protéines, le calcium et les vitamines B du meilleur lait entier. C'est pourquoi il est à la fois remarquablement nourrissant et très digestible. Et si facile à préparer: il se dissout instantanément à chaud ou à froid. En outre, il se conserve indéfiniment, grâce à son emballage aluminium.

Echantillons et renseignements sur simple demande :
CARNATION S. A., 11, rue de l'Entrepôt, Louvain
Tél. : 016/294.51

L'OSTÉOPOROSE

par PH. BORDIER et S. de SEZE (Paris)

L'ostéoporose est une maladie très fréquente puisqu'on estime qu'elle intéresse environ 10% de la population. Ce chiffre atteint 50% dans une population de vieillards. Il y aurait d'ailleurs à évaluer si toutes les ostéoporoses du sujet âgé doivent être considérées comme pathologiques, au même titre que l'atrophie musculaire ou cutanée. Bref, la sénescence du tissu osseux est-elle plus pathologique que celle des autres tissus?

Cette fréquence absolue se retrouve de façon relative dans l'ensemble des déminéralisations:

- sur 100 décalcifications osseuses
90 sont de l'ostéoporose
5 sont de l'ostéomalacie
5 représentent le reste (myélome, cancer).
- sur 100 ostéoporoses, seulement 20 intéressent le sujet de moins de 60 ans, le reste intéresse les sujets de plus de 60 ans, soit 80%.

L'ostéoporose est une maladie dont la définition est anatomique, et qui se caractérise par la diminution de la masse osseuse. Celle-ci étant plus facilement mesurable sur l'os spongieux, s'apprécie par la raréfaction et l'amincissement des travées, mais elle porte aussi après un certain temps d'évolution sur l'os compact.

Cette diminution de la masse osseuse peut être actuellement mieux évaluée grâce à l'histologie semi-quantitative de l'os.

Il faut enfin ajouter à cette réduction de la masse osseuse: l'absence habituelle de tissu ostéoïde, quoique cette notion très classique comporte des exceptions qui concerne alors également:

- le peu d'activité des ostéoblastes
- et le peu d'activité ostéoclastique.

Nous verrons que la notion de poussée évolutive de la maladie comporte des critères histo-pathologiques que le retour à l'état quiescent fait disparaître.

Si la définition est anatomique, il n'est heureusement pas nécessaire d'avoir recours obligatoirement à une biopsie osseuse pour faire le diagnostic. Celui-ci se fait en trois étapes successives: Clinique, Radiologique, Biologique, que nous envisagerons pour la forme clinique la plus fréquente: l'ostéoporose commune.

LES SIGNES CLINIQUES

Il s'agit habituellement d'une femme (2 cas sur 3), environ 10 ans après la ménopause. C'est pourquoi on l'appelle ostéoporose post-ménopausique. Elle se situe entre 55 et 70 ans. Elle peut également atteindre l'homme.

La douleur est la manifestation la plus habituelle, celle qui attire l'attention.

En dehors des poussées évolutives, il s'agit de douleurs sourdes, peu intenses, siégeant le plus souvent dans la région lombaire, de type mécanique.

Lors des poussées évolutives, correspondant souvent à des tassements rapides, les douleurs sont plus violentes quoique toujours calmées lorsque le sujet peut trouver une position de relaxation. Elles peuvent diffuser vers le thorax ou l'abdomen, par contre les irradiations radiculaires sont exceptionnelles.

La localisation rachidienne élective de la décalcification explique que l'impotence constatée intéresse avant tout la colonne vertébrale; cette impotence va évoluer grosso modo selon l'aggravation de la maladie: d'abord discrète, elle devient plus nette, et enfin très grande.

Pendant une poussée évolutive peut entraîner une impotence qui ne sera que passagère.

Les périodes d'aggravation brusque de la maladie coïncident souvent avec l'apparition, l'extension ou l'accentuation de fractures. Les plus fréquentes sont au niveau du rachis où elles prennent volontiers deux types:

- soit fractures progressives et alors elles sont assez peu douloureuses,
- soit fractures brutales plus douloureuses.

Elles ne siègent pas qu'au niveau du rachis, mais également au niveau des cols de fémur dont on connaît la bénignité du traumatisme causal. Les côtes aussi se fracturent avec grande facilité.

Les tassements vertébraux aboutissent à une déformation du rachis consistant en une accentuation de la courbure dorsale et dorso-lombaire, d'où il s'ensuit une réduction de la taille et un raccourcissement de la distance côtes-crête iliaque.

La palpation révèle des points douloureux au niveau des épines et sur les muscles para-vertébraux, surtout en cas de tassements récents.

Dans certains cas, ces déformations s'associent à une obésité dans le cadre du syndrome tropho-statique de la post-ménopause.

Enfin, il convient de signaler que l'état général est habituellement bien conservé.

LES SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Si le diagnostic peut être suspecté cliniquement, il ne peut habituellement pas être affirmé. Les radiographies vont permettre une meilleure approche du diagnostic.

Orientées par les signes cliniques, c'est sur le bassin et la colonne lombaire qu'elles porteront.

Il existe un signe essentiel: c'est l'existence de tassements vertébraux multiples (vertèbres de poisson, vertèbres en galette, diabolos, étagés au sein d'une augmentation diffuse de la transparence). Cependant, nous verrons que même ce signe peut être pris en défaut.

L'augmentation de la transparence est parfois sujette à caution, car les conditions techniques ne sont pas forcément parfaites et même si elles le sont, l'épaisseur des parties molles diminuera la qualité de l'image.

L'appréciation de cette augmentation de la transparence est encore tout à fait subjective; les méthodes de densitométrie osseuse ne sont pas encore de pratique courante.

C'est dire la valeur d'un certain nombre d'autres signes, à savoir:

- la minceur des corticales
- l'accentuation de la trame restante (réalisant parfois l'aspect peigné des vertèbres), qui de plus, garde une grande netteté
- l'existence d'autres fractures dans des zones osseuses fragiles: col du fémur, col de l'humérus, côtes.

Deux signes négatifs sont importants à reconnaître:

- l'absence de stries de Looser-Milkman,
- l'absence de décalcification crânienne.

Au total, ce qu'il faut demander:

- 1 radiographie du bassin de face avec le 1/3 supérieur des fémurs,
- 1 radiographie de face et de profil de la colonne lombaire,
- 1 radiographie de profil du crâne.

Les radiographies n'objectivent une décalcification que lorsque celle-ci a atteint 30% du capital minéral du squelette.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

Ils permettent d'affirmer la décalcification, de préciser parfois son type et d'apprécier son évolutivité.

C'est l'étude du métabolisme phospho-calcique qui a, bien entendu, une grande importance; mais, auparavant, il faut demander par routine:

- une V. S.
- une N. F. S.

qui pourront prélever à d'autres explorations, protidiques en particulier, si c'est nécessaire.

Les explorations phospho-calciques sanguines et urinaires donnent les résultats suivants:

| | |
|-------------|--|
| CaS | normale (95-105 mg/l) |
| P.S | normale ou augmentée (30-40 mg/l) |
| Pses Alcal. | normales ou diminuées (1 à 2 U. B.) |
| CaU | normale ou augmentée (100-200 mg/24 h) |
| P. U | normale ou augmentée (400-800 mg/24 h) |

La modification de chacune de ces constantes ne saurait être pathognomonique à elle seule. Leur rapprochement devient par contre très évocateur.

Nous voyons cependant qu'il peut n'y avoir aucune variation de ces chiffres, ce qui souligne la valeur des épreuves dynamiques qui, en créant un déséquilibre momentané du métabolisme de l'os, vont permettre de nouvelles constatations.

Deux groupes de tests dynamiques sont utilisés:

- les tests de *surcharge calcique*
 - Epreuve de perfusion calcique
 - Epreuve à la vitamine D
 - Epreuve des hautes doses de calcium
- un test un test de *restriction calcique*
 - Le test au phytate de sodium.

Tests de Surcharge

A - *Le test d'Hypercalciurie Provoquée*

consiste à administrer rapidement, par voie intra-veineuse, 160 mg de calcium.

B - *Le test de Perfusion Calcique*

consiste à administrer en 3 heures, par voie intra-veineuse, 13 mg/Kg de poids de calcium, dans 500 cc de sérum glucosé.

Dans les deux cas, on constate une déperdition excessive de calcium injecté, plus de 35%; alors que le sujet normal élimine entre 20 et 30% et le sujet ostéomalacique moins de 10%. On pense que la quantité de calcium éliminé dépend étroitement de la possibilité de fixation du squelette, donc de l'importance quantitative du tissu osseux calcifiable (tissu ostéoïde).

C - *Le test à la vitamine D*

Il consiste à administrer 15 mg de vitamine D₂ deux jours de suite, et à mesurer la calciurie des 5e et 6e jours. Celle-ci augmente de 50 mg environ chez le sujet normal; de plus, de 100 mg chez l'ostéoporotique, alors qu'elle ne varie pas chez l'ostéomalacique.

Dans l'interprétation de ce test interviennent à la fois

- l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium
- et l'effet ostéolytique direct de la vitamine D sur le squelette qui semble d'autant plus important que celui-ci possède moins de tissu ostéoïde.

D - *Le Régime Hypercalcique*

Il ne constitue pas à vrai dire un test diagnostique, mais un test de comportement vis-à-vis des hautes doses de calcium per os. 3 g de calcium élément apportés chaque jour, en plus du calcium alimentaire, sans modification des apports phosphorés, modifient la calciurie du 5e jour de façon très variable.

- assez peu chez le sujet normal
- pas du tout, ou beaucoup selon les cas chez l'ostéotéoporotique.

C'est la pratique simultanée des bilans qui nous a montré que lorsque la calciurie se modifiait peu, le bilan se modifiait peu, à condition qu'il y ait une bonne absorption intestinale. Nous reviendrons sur ce problème.

E - *Le test au Phytate de Sodium*

Ce test se propose de bloquer l'absorption intestinale du calcium et d'étudier le devenir de la calciurie pendant les trois jours de l'administration (5 gr par jour, soit 3 cuillérées à soupe).

Si les mécanismes d'action du produit ne sont pas encore très clairs, sa valeur clinique demeure.

Chez le sujet normal, la calciurie s'abaisse de 150 à 100 mg/24 h.

Au cours de l'ostéoporose, deux cas peuvent se présenter: Chez deux sujets ayant une calciurie à 200 mg/24 h au départ, le phytate peut ramener l'une à 60 mg, alors que l'autre restera élevée aux alentours de 150 mg/24 h; dans ce dernier cas, on a affaire à une ostéoporose évolutive.

F - *Les Bilans*

Dans certains cas difficiles, et pour une meilleure connaissance de la maladie, la pratique de bilans calciques (c'est-à-dire la mesure de tout le calcium qui entre et de tout le calcium qui sort) est souhaitable.

Le bilan calcique s'équilibre à peu près de la façon suivante chez l'individu normal:

$$\begin{array}{r} \text{Ca alimentaire} - (\text{Ca fécal} - \text{Ca urinaire}) \\ 600 \quad (450 - 150) \quad = 0 \end{array}$$

ce qui permet par le rapport F/A de mesurer, dans une certaine mesure, l'absorption.

Chez le sujet ostéoporotique, le bilan peut être équilibré si le sujet est en dehors d'une poussée évolutive; mais il peut être négatif, que ce soit par élévation de la calciurie, ou par augmentation du calcium intestinal. Dans un cas, comme dans l'autre, ceci traduit une destruction osseuse supérieure à la construction.

Il est beaucoup plus rare que le bilan soit positif.

LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

La caractéristique anatomique nécessaire pour porter le diagnostic d'ostéoporose est la suivante:

- Existence de travées osseuses spongieuses raréfiées et minces.
C'est le critère fondamental. Classiquement, on y associait également:

- l'absence du tissu ostéoïde
- une faible activité cellulaire (tant ostéoblastique qu'ostéoclastique)
- et l'existence de larges espaces de moëlle adipeuse ou hématopoïétique.

Cependant, si la réduction de la masse osseuse reste bien le critère essentiel, qui peut même être appréciable quantitativement, la découverte de signes d'activité cellulaire (fine bordure ostéoïde, zone de résorption, encoches pour les ostéoclastes) a dû faire abandonner d'idée que l'ostéoporose était toujours un os inerte.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'ostéoporose peut être confondue avec d'autres décalcifications diffuses du squelette.

1 - *Le myélome* surtout est trompeur, car il peut emprunter exactement la symptomatologie radiologique rachidienne de l'ostéoporose avec des tassements *étagés* multiples au sein d'une augmentation de la transparence osseuse.

Les signes cliniques eux-mêmes peuvent n'être pas du tout caractéristiques (absence de douleurs nocturnes, absence d'altération de l'état général).

C'est dire la valeur de deux examens de routine:

- V. S. et N. F. S.

qui, cependant, ne sont pas eux non plus toujours décisifs.

La radio du crâne ne l'est pas toujours non plus.

A l'extrême limite, il conviendrait de pratiquer une électrophorèse des protéines sériques chez tout sujet présentant une décalcification diffuse.

Habituellement, c'est l'évolution qui rattrape le diagnostic erroné, lorsque l'altération de l'état général ou une autre localisation de la maladie de Kahler apparaît.

2 - *L'ostéomalacie* est par contre schématiquement très différente

- à la fois sur le plan clinique avec ses douleurs inguinopubiennes et costales.
- et sur le plan radiologique avec ses stries de Looser-Milkman

- la biologie enfin va séparer complètement ces deux types de décalcification avec, pour l'ostéomalacie:

Dans le sang: une PS abaissée
 des Pases Alcal. élevées
 une CaS normale ou abaissée.

Dans les urines: une CaU abaissée
 une P. U normale ou élevée.

Dans les cas limites, les tests dynamiques montrent :

- au cours de la perfusion calcique, une élimination de moins de 10%
- au cours du test à la vitamine D, l'absence d'élévation de la calciurie.

Enfin, on se rappelle que, sur le plan histologique, il existe de larges bordures de tissu ostéoïde, des ostéoblastes actifs, et des signes de résorption osseuse.

3 - Il est exceptionnel d'avoir à discuter un *cancer secondaire des os* à forme de décalcification diffuse, qui survient habituellement dans un contexte différent où l'état général, les antécédents, et une vitesse de sédimentation accélérée, orientent habituellement bien le diagnostic

4 - Il reste enfin à discuter certaines formes d'*hyperparathyroïdie* qui, sur le plan radiologique, peuvent être comparables.

Cliniquement, on peut avoir l'attention attirée par les éléments du syndrome hypercalcémique

- soif, polyurie, nausée, constipation, etc.

Le stigmate biologique fondamental: élévation de la calcémie, baisse de la phosphatémie, donne la bonne orientation.

Au total, c'est vraiment le myélome qui pose les problèmes les plus difficiles.

ÉTIO-PATHOGÉNIE

La conception que l'on se fait des ostéoporoses va, bien entendu, interférer sur les modalités thérapeutiques.

Actuellement, cette conception n'est plus pour beaucoup d'auteurs ce qu'elle était il y a encore quelques années.

Selon Albright qui a donné une telle impulsion à l'étude de l'os et de ses maladies métaboliques, l'ostéoporose résulte d'une diminution de l'édification de la trame organique de l'os, sous l'influence d'une carence en hormone génitale. ou par déséquilibre entre les hormones N et S de la cortico-surrénale.

La conception moderne fait jouer un rôle plus important à l'existence d'une *carence calcique prolongée* entraînant un déséquilibre construction-destruction dans le sens d'une augmentation de la destruction.

Tels sont actuellement les deux points de vue.

Comment ce changement d'idée s'est-il peu à peu imposé?

1 - Si l'ostéoporose est due à une carence hormonale, la correction de celle-ci par des doses physiologiques, c'est-à-dire faibles, si elle entraîne parfois une amélioration d'ordre général, n'a jamais montré de modification osseuse dans le sens d'une meilleure construction; et, en particulier: on ne constate pas d'amélioration des bilans, ni d'apparition de bordures ostéoïdes.

2 - Dans certaines ostéoporoses, la construction n'est pas diminuée. Dès lors, l'hypothèse d'une carence hormonale à l'origine d'une diminution de la construction osseuse devient insoutenable.

3 - Expérimentalement, par contre, une carence calcique prolongée chez l'animal entraîne une ostéoporose.

Pour obtenir une ostéomalacie, c'est une carence en phosphore ou en vitamine D qu'il faut instituer.

4 - Des enquêtes diététiques ont montré la plus grande fréquence de l'ostéoporose chez des sujets carencés en calcium. Celle-ci se retrouve d'ailleurs aussi chez les gastrectomisés.

5 - Enfin, l'efficacité relative et tout au moins momentanée des régimes hypercalciques, tant sur le plan clinique que sur l'amélioration des douleurs, constitue un dernier argument en faveur de la responsabilité de la carence calcique. On ne sait pas encore très bien comment cette carence calcique pourrait entraîner une ostéoporose. L'hypothèse que l'on propose, mais qui n'a pas encore été démontrée, est la suivante:

La carence calcique en conséquence d'une diminution des entrées de calcium dans l'organisme, provoque une tendance à l'hypocalcémie, et de ce fait une réaction parathyroïdienne pour rétablir la calcémie à son niveau.

Il est certain, que l'on constate chez certains ostéoporotiques des signes d'activité cellulaire intense pouvant à la rigueur témoigner d'une hyperactivité parathyroïdienne; mais ce n'est pas toujours, loin de là, le cas. Nos possibilités histologiques actuelles ne sont peut-être pas encore à même de détecter des modifications plus fines de l'cs.

En fait, le mécanisme interne étant encore hypothétique, non complètement connu, on se contente de constater que le déséquilibre métabolique de l'os, qui conduit à une réduction de la masse osseuse, peut affecter plusieurs formes authentifiées par les explorations isotopiques:

- soit construction normale avec destruction élevée
- soit construction abaissée avec destruction élevée ou destruction normale
- soit construction élevée avec destruction très élevée.

L'hypothèse d'Albright peut expliquer la diminution de la construction mais sûrement pas l'augmentation de la destruction.

LES FORMES CLINIQUES

A côté de l'ostéoporose commune, forme la plus fréquente, il existe d'autres formes cliniques qui posent des problèmes physiopathologiques et thérapeutiques différents.

A - Les Ostéoporoses endocriniennes

- 1 - *Les ostéoporoses de la maladie de Cushing et des traitements par les corticoïdes.*

Si la maladie de Cushing est rare, et ne pose le problème osseux qu'au second plan, la fréquence des traitements cortisoniques bien justifiés entraîne souvent une décalcification sévère.

Dans un cas comme dans l'autre, la décalcification prend souvent le type mixte. (porose-malacie)

On explique cette ostéoporose par un double mécanisme:

- l'un protido-destructeur par l'effet direct de la cortisone sur la trame organique, mais ceci ne peut expliquer le caractère mixte de l'ostéopathie qui, par contre, l'est mieux par:

- l'effet anti-vitaminique D au niveau de l'intestin, entraînant une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Cependant, ce seul mécanisme ne peut expliquer la survenue quelquefois rapide, en quelques mois, de l'ostéoporose au cours des traitements cortisoniques.

Il faut enfin préciser que cette forme de décalcification est la mieux influencée par les hautes doses de calcium.

2 - *Les insuffisances génitales*

Chez la femme, l'insuffisance génitale pure, telle que la réalisation de la castration n'entraîne que rarement une ostéoporose; habituellement celle-ci survient à l'âge habituel de la ménopause; l'on entre alors à nouveau dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique. C'est dire s'il est difficile de faire jouer un rôle de premier plan aux oestrogènes.

Chez l'homme, l'ostéoporose est rare chez les eunuques. Cependant on a décrit des cas d'ostéoporoses manifestement hypogonadiques, comme par exemple au cours des hémochromatoses ou dans le cadre d'une androgénèse encore problématique. Ces formes sont remarquablement influencées par la testostérone à haute dose.

On ignore encore comment les stéroïdes génitaux agissent sur la trophicité osseuse chez l'adulte, bien que l'on connaisse leur mécanisme d'action chez l'enfant.

3 - *Ostéoporose de l'Hyperthyroïdie.*

Le trouble osseux apparaît longtemps après l'installation de la maladie: c'est là une caractéristique très nette.

L'équilibre de l'os est perturbé dans le sens d'une destruction accrue qui s'accompagne d'une reconstruction également augmentée mais de façon insuffisante.

L'étude histologique de l'os comporte la plupart du temps des signes importants de résorption, avec présence de bordures ostéoides. Cette ostéoporose se stabilise et souvent régresse lorsque le trouble thyroïdien est guéri.

L'hormone thyroïdienne a une action directe d'hyperdestruction sur l'os, mais elle entrave également beaucoup l'absorption intestinale du calcium.

4 - *L'ostéoporose acromégalique*

Ici aussi l'os très actif détruit plus qu'il ne construit; ce qui est

curieux pour une maladie au cours de laquelle tous les tissus sont le siège d'une hypertrophie.

Cette hyperactivité osseuse pourrait bien ne pas être le fait de l'action directe de l'hormone sur l'os, mais secondaire à une spoliation calcique accrue par le rein (augmentation de la filtration glomérulaire) et par les sécrétions digestives dont le volume est très augmenté.

B - Les ostéoporoses digestives

1 - Gastrectomisés

Parmi les différents troubles nutritionnels que l'on observe après les gastrectomies de type Finsterer, les décalcifications sont très fréquentes bien que souvent latentes.

Le plus souvent, il s'agit d'une ostéoporose que l'on explique surtout par un trouble de l'absorption intestinale du calcium (puisque le duodénum où elle se fait surtout est court-circuité) plus que par une carence protéique.

Lorsqu'au trouble calcique s'ajoute un trouble phosphoré ou vitaminiq ue D, on obtient une ostéomalacie; ce qui est beaucoup plus rare; il n'est par contre assez fréquent de constater une ostéopathie mixte. Ces formes réagissent bien au traitement par les hautes doses de calcium si le sujet le tolère bien.

2 - Cirrhotiques

L'achlorhydrie fréquente entraîne aussi un trouble de l'absorption du calcium; mais il est vraisemblable qu'ici la perturbation protidique puisse jouer un rôle important. Il s'agit souvent d'une forme d'ostéopathie mixte.

C - L'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune

Survenant avant 55 ans en dehors de toute étiologie décelable, ces formes d'ostéoporose sont souvent très évolutives et prennent l'aspect d'une ostéoporolyse.

L'affection est souvent révélée par un traumatisme.

Du point de vue cinétique, on constate souvent une hyperdestruction qui s'accompagne d'une augmentation de la construction mais insuffisante pour empêcher la décalcification; on constate le plus souvent une hypercalciurie assez considérable.

Pour ces formes, avec le Docteur Lichtwitz, nous avons proposé une explication qui demande encore à être vérifiée:

Carence calcique par non-adaptation intestinale à une fuite excessive primitive par le rein. Autrement dit, l'ostéoporose idiopathique pourrait bien être une décompensation d'un diabète calcique.

D - Ostéoporoses génotypiques

Nous connaissons surtout celle de la maladie de Lobstein avec sa dysmorphie crânienne caractéristique.

L'ostéoporose est très diffuse, et intéresse même les os longs.

Il s'agit d'un trouble congénital du métabolisme osseux; les explorations cinétiques montrent toujours un os inerte, détruisant peu, construisant également peu, métaboliquement inerte.

E - Ostéoporoses d'immobilisation

Elles sont consécutives à des périodes d'alitement strict prolongé comme peuvent encore en réaliser certains syndromes neurologiques.

Dans une première phase, il y a une stabilisation métabolique à un niveau très bas.

Le rôle des facteurs neuro-végétatifs est difficile à préciser, celui des facteurs mécaniques ne l'est pas moins. On admet cependant que le métabolisme osseux est d'autant plus actif que l'os est plus mécaniquement sollicité soit par l'appui, soit par les contractions musculaires d'où l'importance de la kinésithérapie dans le traitement de toutes les formes d'ostéoporose.

Heaney a d'ailleurs montré que le mouvement ne stimulait pas la construction mais freinait la destruction.

LE TRAITEMENT

Il a évolué depuis que l'on connaît l'importance de la carence calcique. Cependant les traitements hormonaux continuent d'être utilisés soit à faible dose soit à dose beaucoup plus forte.

1 - Hormones

a) Folliculine et oestrogènes de synthèse

- à *petite dose* on continue encore à les utiliser de façon concomitante aux autres traitements, non pas parce que l'on est persuadé de leur action osseuse, mais plutôt par leur indéniable action trophique et tonique sur l'état général.

à *forte dose* (100 mg/j) les oestrogènes se sont par contre révélés très utiles pour stabiliser des poussées d'ostéolyse.

On ne sait pas bien comment l'action de dépression hypophysaire de ces fortes doses d'oestrogènes peut être rattachée à l'effet osseux qui est indéniable.

b) La *Testostérone* a les mêmes indications chez l'homme que les oestrogènes chez la femme. Elle semble même plus active, c'est pourquoi on a cherché à diminuer l'effet virilisant tout en conservant l'effet anabolisant pour l'utilisation chez la femme.

2 - Les anabolisants

Ils sont donc dérivés de la testostérone; soit directement on en obtient toute une série de produits plus ou moins actifs et encore plus ou moins virilisants, soit indirectement après la disparition d'un méthyl en C19, ce sont les 19 Nor-stéroïdes, qui donnent naissance à une nouvelle série de produits.

Ces stéroïdes sont bâtards, ils ont en particulier une action progestative qui fait qu'on ne doit jamais les employer simultanément avec les oestrogènes.

3 - Le régime hypercalcique

Cette thérapeutique née de la notion de carence calcique responsable de l'ostéoporose, s'est montré très efficace dans de nombreux cas. Il s'agit de fournir 3 g de calcium élément 20 jours par mois.

Les 10 autres jours doivent être employés à resaturer l'organisme en phosphore, condition essentielle à la fixation du calcium.

Dans de très nombreux cas, les bilans se positivent et ceci surtout au cours des ostéoporoses cortisoniques et d'origine digestive.

Le calcium mieux absorbé va, pense-t-on, se fixer sur l'os mais bien sûr ne peut calcifier que ce qui est calcifiable; mais surtout l'inondation de l'organisme par le calcium doit freiner une hyperactivité parathyroïdienne si celle-ci existe.

Cette thérapeutique est contrindiquée chez les sujets très hypercalciuriques et a fortiori chez ceux qui présentent une lithiase.

4 - Enfin, la masso-kinésithérapie

Avant d'envisager une rééducation qui risque d'être douloureuse donc plus nuisible qu'utile, le massage sera un élément de détente musculaire.

Dès que la douleur s'améliorera, il faut faire travailler tous les muscles des gouttières para-vertébrales, redonner le tonus nécessaire aux abdominaux pour une meilleure statique verticale. Il convient d'éviter soigneusement tout mouvement qui entraînerait une surpression au niveau des corps vertébraux tassés.

Travail de la Clinique Médicale
de l'Hôpital Lariboisière. Paris



Venoruton P₄

facteur P-Zyma (Tri-hydroxyaethyl-rutosidum)

Quand commencent les varices et quand commencer le traitement ?

Bien avant qu'apparaissent les déformations veineuses visibles, la plupart des patients souffrent de «jambes de plomb», de fourmillements, de tension, parfois d'œdème des chevilles, apparaissant le soir (Rast 1). Tels sont les premiers symptômes, le début des varices, ce que certains appellent l'état prévariqueux.



C'est à ce stade initial des varices que le traitement médical donnera les meilleurs résultats. Bien conduit et suivi, il permettra d'empêcher la maladie d'évoluer vers l'insuffisance veineuse chronique et ses complications (Colomb 2). Actuellement, les varices sont

un problème social par leur fréquence, par les dépenses qu'elles entraînent et par les souffrances qu'elles provoquent. La perte de capacité de travail due aux varices est égale à celle due à la grippe et le syndrome post-thrombotique est socialement aussi important que le diabète ou la tuberculose (Weitgasser 3) : c'est dire la nécessité d'un dépistage et d'un traitement précoces.

Venoruton P₄ (Facteur P-Zyma) permet un traitement efficace des varices, en particulier s'il est prescrit dès l'état prévariqueux.

Gouttes - Capsules - Pommade.

1. Praxis 51, 697 (1962); 2. Rev. Lyonnaise de Méd. 11, 519 (1962); 3. Wiener Med. Wschr. 109, 560 (1964)

Laboratoires Zyma-Galen S.A. Bruxelles 2

BRONTINE

I.N.A.M.I.

bronchodilatateur antisécrétoire

asthme bronchique
bronchite chronique
emphysème pulmonaire

flacons de 24 et 100 tablettes à 1 mg
boîtes de 3 et 12 ampoules de 2 ml (= 2 mg) I.M.

CYCLOSPASMOL

I.N.A.M.I.

vasodilatateur spasmolytique

troubles circulatoires :
périphériques
coronariens
cérébraux

flacons de 50 dragées à 200 mg

DISIPAL

I.N.A.M.I.

anticholinergique à effet central prépondérant

toutes les formes de Parkinsonisme
y compris le syndrome neuroleptique

flacons de 25 et 100 tablettes à 50 mg

SALAZOPYRINE

I.N.A.M.I.

**antiseptique intestinal
à composante anti-inflammatoire**

colite ulcéreuse
iléite régionale
colites et entérites chroniques aspécifiques

flacons de 20 et 100 tablettes à 500 mg



BROCADES-BELGA S.A.

26, bd Général Jacques - Bruxelles 5

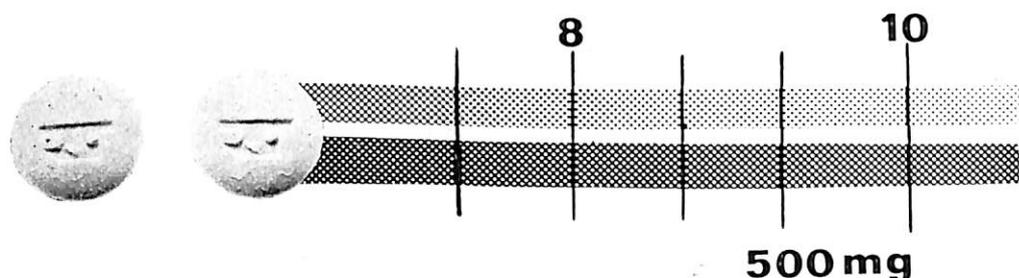
Tél. : 48.64.90

RIXAPEN

Pénicilline orale

A doses égales, confère au sérum un pouvoir antibiotique au moins double de celui des autres pénicillines orales.

Assure une activité antibactérienne de longue durée — de 8 à 10 heures — après une seule prise post-prandiale de 500 mg.



RIT.

Recherche et Industrie Thérapeutiques

Dans les affections bronchospastiques des adultes et des enfants, les expérimentations cliniques prouvent l'activité de l'association Silomat® et Alupent® du

Silomat® compositum sirop

Le **Silomat®** avec ses différentes présentations offre un maximum de possibilités dans le symptôme « toux irritative » quelle qu'en soit l'origine.

Il peut être employé par voie orale ou parentérale, il est parfaitement toléré (même par les diabétiques et les enfants). N'étant pas un dérivé alcaloïde, il ne provoque ni dépression respiratoire, ni constipation et exclut le risque d'accoutumance ou de toxicomanie.

Silomat® compositum sirop

dans les affections bronchospastiques des adultes et des enfants

Flacon de 125 ml

Silomat® Ampoules

avant interventions diagnostiques ou thérapeutiques

Boîte de 5 ampoules à 2 ml

Boîte clinique de 25 ampoules à 2 ml

Silomat® Dragées

dans le symptôme

« toux irritative »

Flacon de 20 dragées

Flacon clinique de 250 dragées

Silomat® Gouttes

dans le symptôme

« toux irritative »

Flacon de 15 ml

Flacon clinique de 250 ml

Silomat® PL-Dragées

dans la toux irritative chronique

pour assurer le repos nocturne

Durée d'action : près de 8 heures

Flacon de 12 dragées PL



C. H. Boehringer Sohn
Ingelheim am Rhein

Concessionnaires :
Etablissements E. Baudrihaye - Verviers

NEUERE ASPEKTE ZUR PALLIATIVEN KREBSTHERAPIE *)

Von G. ORZECHOWSKI Köln-Merheim

Die Behandlung der Krebskrankheit hat heute aus naheliegenden Gründen eine vorrangige Bedeutung. Langsam beginnen sich in der Krebsforschung bestimmte Linien abzuzeichnen. Man wird dadurch veranlaßt, nach Fortschritten für eine Therapie zu suchen. Im Anfang waren es vor allem morphologische Gesichtspunkte, die eine fördernde Rolle spielten. Die Anatomen wissen seit langem, daß sich Krebszellen von normalen Zellen unterscheiden. Die fortschreitende histologische Technik offenbarten sichtbare Veränderungen an den Chromosomen. Man kennt inzwischen eine ganze Reihe von Stoffen, mit denen man die Chromosomensätze verändern kann. Aus der angewandten Botanik wissen wir zum Beispiel, daß man das Colchicin dazu verwenden kann, das Wachstum von Pflanzen zu steigern. Das hat zunächst Anwendung gefunden bei gewissen Nutzpflanzen, wie zum Beispiel den Pappeln. Man dachte eine zeitlang sogar daran, auf diese Weise Holz züchten zu können. Auf der Abbildung 1 (35) sieht man eine solche Vermehrung von

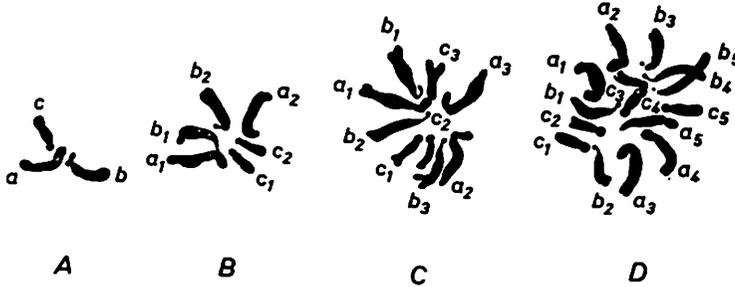


Fig. 159: Polyploidie bei *Crepis capillaris*. A. haploider, B. diploider, C. triploider, D. pentaploider Satz. Die homologen Chromosomen sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet (a₁, a₂ usw.) (n. HOLLINGHEAD und NAVASHIN)

Abb. 1

Chromosomen auf das Doppelte und dann sogar auf das Fünffache. Normalerweise haben die Körperzellen natürlich einen diploiden Chromosomensatz, von dem ja einer von der Mutter und einer vom Vater stammt. Bei gesteigerter Funktion einer Zelle kann sich die Zahl der Chromosomen vervielfältigen. Man spricht dann von Poly-

*) meiner Frau Marianne zum Geburtstag

ploidie. Wie das angezogene Beispiel aus der angewandten Botanik zeigt, braucht es zunächst dabei nicht zu einer Störung der Euploidie zu kommen. In Krebszellen aber können die Chromosomenzahlen dann sehr verschieden und vor allem aneuploid werden. Diese Aneuploidisierung schreitet fort, bis eine konstante Chromosomenstamm-
linie entstanden ist. Sie führt dann, wie schon gesagt, meist auch zu einer gesteigerten Wachstumsintensität. Später wurden dann die Forschungen über die Morphologie hinausgeführt. Weiler fand bei einem Leberkarzinom im Tierexperiment, daß die Krebszellen ihr spezifisches Antigen verloren. Wie wir später sehen werden, könnte dieser Spezifitätsverlust auch auf eine Veränderung der Chromosomen zurückgeführt werden. Damit aber ist die Biochemie aufgerufen, Unterschiede in der Eiweißsynthese bei Krebszellen gegenüber normalen Zellen zu suchen, und ihren Grund aufzuklären.

Wir haben heute schon eine bessere Kenntnis vom Aufbau der Eiweißkörper in den Zellen. Bei aller scheinbaren Kompliziertheit herrscht hier doch relative Übersichtlichkeit. Im Mittelpunkt des Problems stehen die Nucleinsäuren. Sie setzen sich aus Zucker (Desoxyribose, Ribose), aus Orthophosphorsäure und einigen organischen Basen zusammen. Es sind die Purinbasen Adenin und Guanin, die Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil. Die für die Kerne (Chromosomen) charakteristischen Desoxyribonucleinsäuren (DNS) enthalten neben der Phosphorsäure als Zuckeranteil, wie der Name andeutet, Desoxyribose, als Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Die Bedeutung der DNS hat man schon frühzeitig in Versuchen an Mikroorganismen erkannt. Gewisse Stämme von Pneumokokken besitzen die erbliche Befähigung zur Ausbildung einer Kapsel. Diese Kapsel hat eine selektive Bedeutung für diese Pneumokokken-Stämme. Nach Extraktion solcher Mikroorganismen konnte man die Eigenschaft zur Kapselbildung humoral auf andere Pneumokokken übertragen, denen diese Fähigkeit primär nicht gegeben war.

Die mit den Extrakten behandelten Stämme übertrugen die Eigenschaft zur Kapselbildung vererbbar weiter. Auch an anderer Stelle kann man die Abhängigkeit der Proteinsynthese unmittelbar von den Genen deutlich erkennen. Wenn man etwa an verschiedene erblich bedingte Modifikationen des Hämoglobins denkt, dann werden auch Einzelheiten verständlich. Bekannt ist die besonders bei Negern verbreitete Sichelzellenanämie. Bei solchen Kranken findet man immer eine besondere Art von Hämoglobin, die man Hämoglobin S genannt hat. Bei Reduktion des S-Hb kristallisiert dieses aus, und so kommt dann bei dem Erythrozyten die charakteristische Sichelform zustande ⁽³⁶⁾. Der Unterschied zwischen Hämoglobin S und dem normalen Hämoglobin beruht einfach darauf, daß in dem Globinanteil von Hämoglobin S ein einziger Glutaminsäurerest durch Valin ersetzt ist.

Die DNS finden sich vornehmlich in den Zellkernen. Daneben kommen auch Ribonucleinsäuren (RNS) vor, die als Zucker Ribose enthalten und als Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil.

Crick, Watson und Wilkins haben 1962 für die Aufklärung der Molekülstruktur der DNS den Nobelpreis erhalten. Nach den Ermittlungen dieser Forscher liegt DNS als räumliches Molekül in Form einer Doppelwendel vor. Zunächst aber wollen wir uns mit den einzelnen Bausteinen noch etwas näher befassen. Die Abbildung 2 zeigt, wie aus Carbamylphosphat und Asparaginsäure zunächst

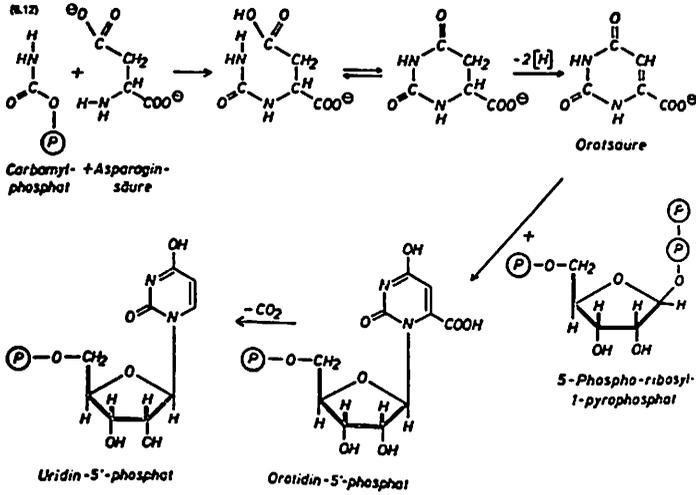


Abb. 2

Orotsäure entsteht. An diese Orotsäure lagert sich, wie man sieht, Ribosylpyrophosphat an, und es entsteht Orotidin-5'-Phosphat. Durch Abspaltung von CO_2 geht die Orotsäure über in das Uracil, und es entsteht das Uridin-5'-Phosphat. Auf diese Weise kann man sich die Entstehung der Pyrimidinnucleotide vorstellen, die dann Thymin oder Cytosin im Nucleotid enthalten, wie die Abbildung 3 zeigt.

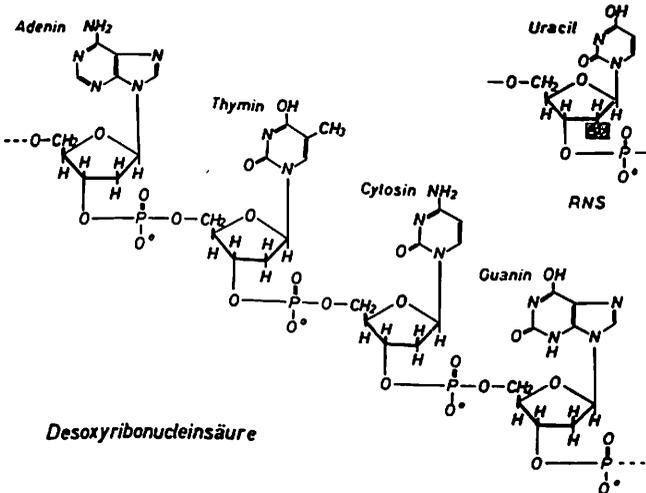


Abb. 3

Dabei ist auf dieser Abbildung auch gleich der Unterschied zwischen der DNS und der RNS zu sehen. Die DNS enthält Desoxyribose als Zuckeranteil, die RNS Ribose. In der auf Abbildung 3 rechts oben abgebildeten Formel muß man sich an Stelle des schwarzen Vierecks eine OH-Gruppe vorstellen. Außerdem erkennt man auf dieser Abbildung den zweiten Unterschied. Die RNS enthält an Stelle des Thymins der DNS ein Uracil-Molekül. Der Aufbau der Purinbasen ist schwieriger und wird im folgenden an einem anderen Beispiel dargestellt, das auch für die Medizin von großer Bedeutung ist, nämlich die Harnsäure. Abb. 4

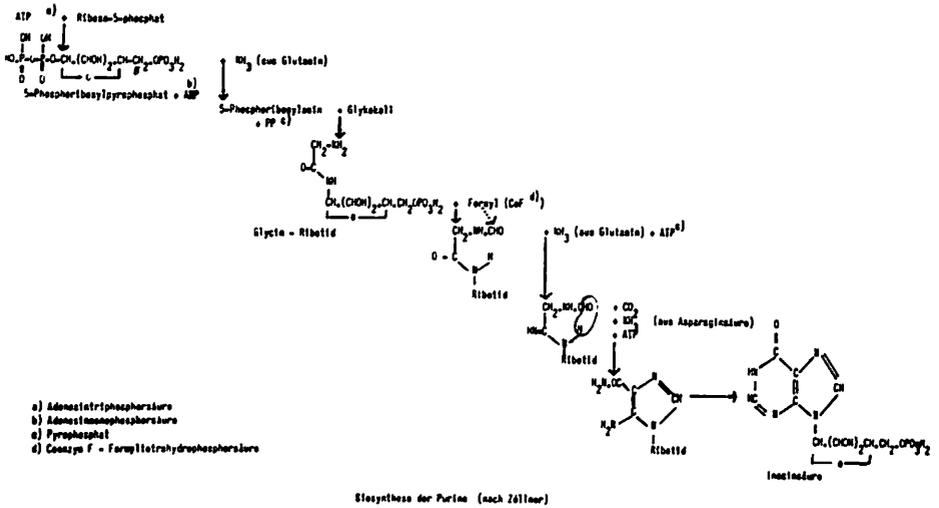


Abb. 4

Auch hier erkennt man, daß trotz der scheinbaren Kompliziertheit der Vorgänge die Verhältnisse doch recht einfach sind. Heute ist die Purinsynthese im Säugetier durch einwandfreie Isotopenversuche geklärt (55). Am Anfang steht die Bildung von 5-Phosphoribosylamin aus Phosphoribosylphosphat und Glutamin (15). Herangebrachtes Glykokoll (Glycin) wird zum Glycinamidribotid verbaut (16). Sodann wird von der Formyltetrahydrofolsäure, die wir als Bestandteil des Vitamin B-Komplexes kennen und die als Coenzym F bezeichnet wird, ein Formylrest übertragen. Vermittels Glutamin wird dann eine Aminosäure angebaut und zu einem Fünfering, 5-Aminoimidazolribotid geschlossen. Dieser Ring nimmt CO₂ unter Vermittlung von Biotin, NH₂ aus Asparaginsäure auf und wird zur Inosinsäure zyklisiert (1, 19, 55), wie man auf der Abbildung deutlich sieht. Ähnlich dürfte der Aufbau der anderen Purine auch vor sich gehen. Der Aufbau der DNS wird anschaulicher, wenn man die schraubenartige Anordnung aufdrillt und in einer Ebene ausbreitet, wie die Abbildung 5 zeigt.

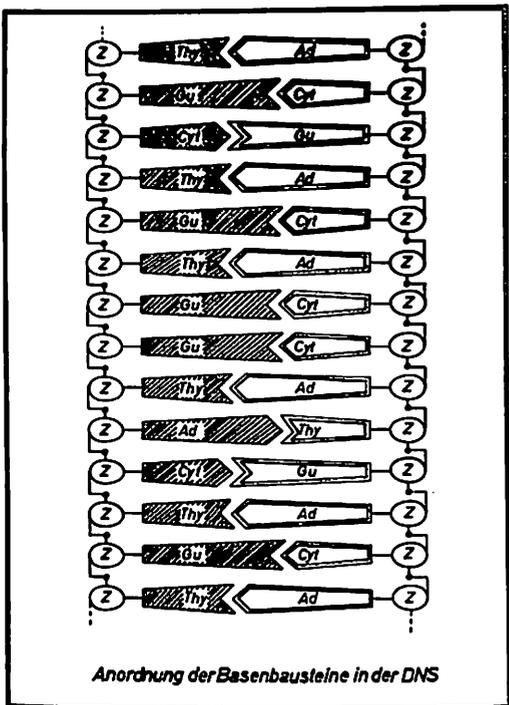


Abb. 5

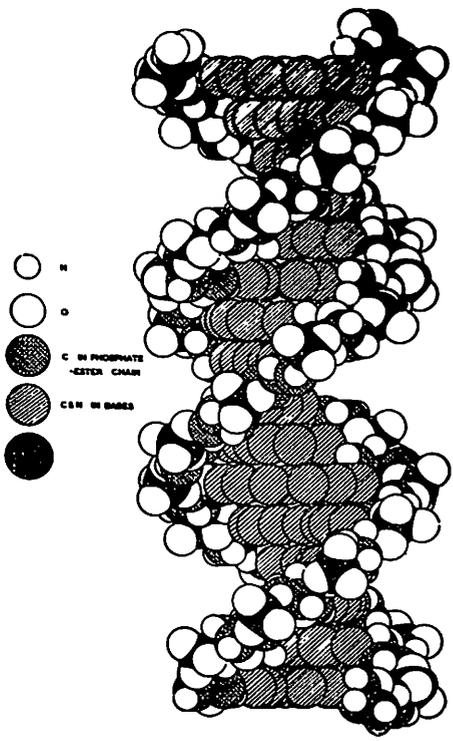


Abb. 6

Man erkennt, daß sich immer zwei bestimmte stickstoffhaltige Basen gegenüber stehen, die in der Mitte durch Wasserstoffbindungen miteinander verbunden gedacht werden müssen. Die Zucker sind durch Z, die Phosphorsäuren durch einen Punkt dargestellt. Die räumliche Anordnung zeigt die Abbildung 6.

Die RNS bestehen nur aus einem Strang. DNS-RNS-Hybride zeigen je einen Strang DNS und RNS und spielen, wie Sie gleich sehen werden, bei der Proteinsynthese eine große Rolle. DNS sind wesentliche Bestandteile des Vererbungsvorganges. Man spricht ja heute ganz allgemein von einem genetischen Code. Die RNS kommen in verschiedenen Größen überall in der Zelle vor. Ein besonders hohes Molekulargewicht haben die RNS in den Kernkörperchen. Aber auch das Cytoplasma hat, wie uns das Elektronenmikroskop enthüllt hat, eine recht komplizierte Struktur. Ein verzweigtes Schlauchsystem ist im gesamten Zellplasma anzutreffen. Man nennt es endoplasmatisches Retikulum oder Ergoplasma. Hier sind die RNS an den Ribosomen anzutreffen. An den Ribosomen findet die Synthese der Eiweißkörper statt. Sie sehen in der Abbildung 7 einen Ausschnitt aus einem elektronenoptischen Zellbild (⁵¹).



Abb. 7

Links oben erkennt man den Zellkern mit einem Kernkörperchen. Bei näherem Hinsehen kann man sogar an der Kernmembran rechts unten, etwa bei 5, Poren erkennen. Im Cytoplasma sieht man die

verstreuten rundlichen bis ovalen Korpuskeln, die man Mitochondrien nennt. An dieser Stelle finden die enzymatischen Vorgänge der Atmungskette statt. Mitochondrien sind also der eigentliche Motor der Zellen mit Umwandlung der chemischen Energie. Die pallisadenförmig angeordneten Schläuche des endoplasmatischen Retikulums erkennt man sehr deutlich als solche. Zwei von ihnen sind in der Abbildung (51), die ich Herrn Dr. Uebel verdanke, mit Tusche besonders hervorgehoben. Hier erkennt man auch die kleinen Pünktchen, die auf der Schlauchwand aufsitzen, die Ribosomen.

Im Kern und vor allem im Plasma finden sich aber auch RNS, die ein niedrigeres Molekulargewicht haben. Sie übernehmen von den DNS die genetischen Informationen für die Eiweißsynthese und sind deshalb messenger-RNS (m-RNS) genannt worden. Diese m-RNS treten auch durch die Poren aus dem Kern in das Cytoplasma über und wandern zu den Ribosomen. Dort geben sie die Information für den Eiweißaufbau weiter. Andere RNS haben ein noch niedrigeres Molekulargewicht und sind deshalb auch besser wasserlöslich. Man nennt sie deshalb lösliche RNS oder l-RNS.

Die biochemischen Grundlagen der Nucleinsäuren-Eiweißsynthese sind in den letzten 10 Jahren weitgehend aufgeklärt worden. Die DNS werden durch eine DNS-Polymerase synthetisiert, wenn Desoxyribonucleosidtriphosphate und Einzelstränge von DNS als Starter vorhanden sind. Dabei wird Pyrophosphorsäure frei. RNS werden aus Ribonucleosiddiphosphaten durch Polynucleotidphosphorylase unter Freisetzung von Orthophosphorsäure aufgebaut. Die m-RNS entstehen aus Ribonucleosidtriphosphaten und doppelsträngigen DNS. Damit enthält die m-RNS die gleiche Basenzusammensetzung wie die Starter-DNS. Die Endstruktur der löslichen RNS besorgt ein l-RNS-regenerierendes Enzym. Auf der

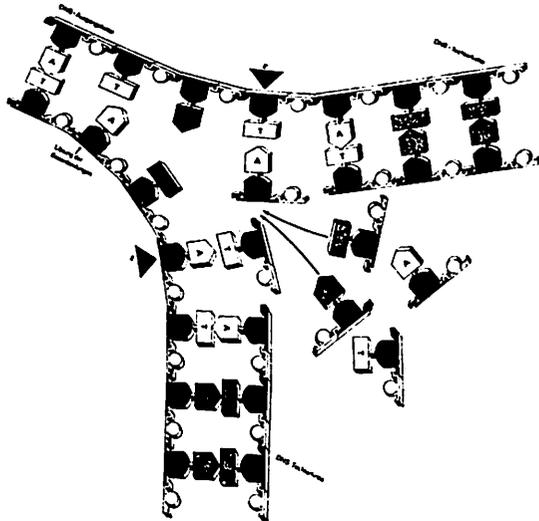


Abb. 8

Abbildung 8 erkennt man die identische Reduplikation der DNS in schematischer Darstellung (3). Auf dieser Darstellung sind die Grundbausteine durch zwei verschiedene Zeichen dargestellt. Der Phosphorsäurerest ist die helle Kugel auf der hellen Schiene, die Desoxyribose ist die schraffierte Schiene, die stickstoffhaltigen Basen an den Buchstaben A für Adenin, G für Guanin, T für Thymin und C für Cytosin zu erkennen. In ähnlicher Weise wird auch die Erbinformation von den DNS der Chromosomen auf die m-RNS übertragen und von diesen zu den Ribosomen weitergeleitet. An dieser m-RNS erfolgt nun der Aufbau eines ganz bestimmten Eiweißstoffes. Zu diesem Zwecke werden Aminosäuren aus der Umgebung in der Zelle an die l-RNS angebaut. Dabei hängt, wie die schematische Darstellung zeigt, die Aminosäure am Adenin-Cytosin-Cytosinende der D-RNS. Diese Aminosäuren sind dann aktiviert und können mit anderen Aminosäuren zum Eiweißkörper zusammengelagert werden. An den Abbildungen 9 u. 9a kennt man schematisch den



Abb. 9

Die Aminosäure hängt immer am Adenin-Cytosin-Cytosin-Ende der löslichen RNS.

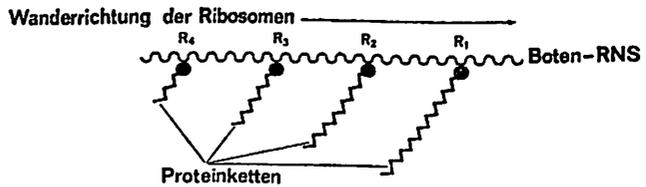


Abb. 9a

Vier bis acht Ribosomen wandern gleichzeitig über ein Boten-RNS Molekül. Mit der Länge des Wegs wächst ihre Proteinkette.

Vorgang. An die m-RNS wird zunächst eine Aminosäure herangeführt. Diese erhält bei R_2 eine Verlängerung durch eine andere Aminosäure und so wandern 4-8 Ribosomen gleichzeitig über ein m-RNS.

Der Proteinaufbau erfolgt mit verschiedener Geschwindigkeit. In Bakterienzellen kann ein Ribosom in der Sekunde etwa 100 Aminosäuren miteinander verbinden. In den Zellen, die im Knochenmark die roten Blutkörperchen aufbauen, werden in der Sekunde nur zwei Aminosäuren miteinander verknüpft. (4).

Bei diesem Vorgang darf natürlich nichts dem Zufall überlassen werden. Deshalb ist der Eiweißaufbau in den Zellen außerordentlich kompliziert. Wenn wir ein schematisches (Abb. 10) Bild von dem Aufbau des

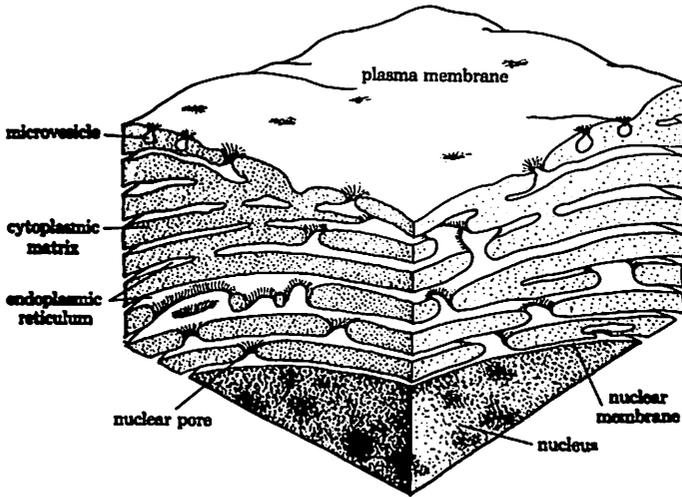


Abb. 10

Cytoplasmas mit seinem endoplasmatischen Retikulum dazwischen schalten, dann können wir uns noch einmal vergegenwärtigen, daß die an dem DNS im Zellkern informierten m-RNS durch die Poren der Kernmembran in das Zellplasma übertreten und die Information zu den Ribosomen weitertragen. Diese Synthese kann natürlich nur gesteuert ablaufen.

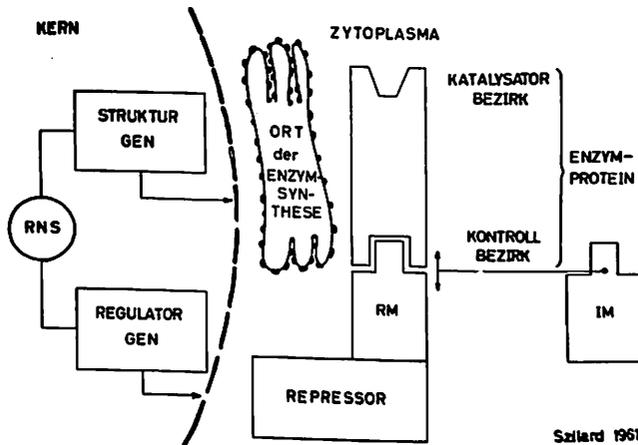


Abb. 11

Wir sehen auf der Abbildung 11 ⁽⁵¹⁾ eine schematische Darstellung dieses Vorganges. Im Kern wird also die m-RNS aufgebaut. Für die richtige Information sorgt das Strukturgen. Der Vorgang der Bildung einer m-RNS wird aber nur dann in Gang gesetzt, wenn ein Regulatorgen es veranlaßt. Zu diesem Zweck muß ein der Sicherheit wegen eingeschaltetes Repressorgen beseitigt werden. Dieses Repressorgen ist mit dem Regulatorgen verbunden.

Solange diese Bindung nicht gelöst wird, kann die Bildung von m-RNS nicht in Gang kommen. Wie fein dieses Spiel zwischen Operatorgen und Repressorgen abgestimmt ist, erkennt man daran, daß hier auch noch hemmende Metaboliten (RM) eine Rolle spielen. Für diese normalerweise die Hemmung besorgenden Metaboliten kann von Außen ein Intermediärmetabolit zur Wirkung kommen. Solche Intermediärmetaboliten (IM) sind natürlich dann von besonderer Bedeutung, wenn sie die Eiweißbildung in einer Zelle über das normale Maß hinaus beschleunigen können, was ja bei der Entstehung von Krebszellen als eigentlich grundlegender Faktor anzunehmen ist.

Normalerweise können keine fremdartigen Eiweißkörper im Zellmetabolismus entstehen. Diese grundlegende Erkenntnis hat Paul Ehrlich ja seinerzeit als «horror autotoxicus» bezeichnet und damit ganz allgemein die Entstehung von körpereigenen Antigenen abgelehnt. In der Zwischenzeit haben wir nun eine ganze Reihe von Beispielen kennengelernt, wo wir mit der Bildung von Antikörpern gegen das eigene Zelleiweiß innerhalb des Körpers rechnen müssen. Man denke in diesem Zusammenhang etwa an die Immnhämocytopathien mit erworbenem hämolytischen Ikterus wie etwa die Kältehämoglobinurie. Aber auch gewisse Formen männlicher Sterilität können hier erwähnt werden, wo im Serum Agglutinine gegen die eigenen Spermatozoen kreisen. Die Hashimoto'sche Thyroiditis, die man heute mit der Entstehung von Antikörpern gegen die eigene Schilddrüse erklärt, ist vielleicht ein besonders eklatantes Beispiel für solche Störungen. Natürlich haben sich moderne Krebs-theorien mit solchen Gedankengängen beschäftigt. So rechnet Weiler, wie wir oben gesehen haben, mit dem Verlust zellspezifischer Antigene. Miller glaubt an die Bindung eines Schlüsselproteins, das die normale Eiweißsynthese steuert, durch Cancerogene. Büchner und Grundmann haben eine Störung des Regulationsmechanismus zwischen Ribosomen und den DNS der Strukturgene diskutiert. Nach Boyand und Green können sich Cancerogene zwischen die aufgedrillten Doppelmoleküle der DNS einlagern. Bei experimentellen Tierkrebsen rechnet Dannenberg mit dem Eintreten von Virus-DNS in die normalen arteigenen DNS⁽¹⁵⁾. Die experimentelle Krebsforschung hat eine große Reihe von Tatsachen zutage gefördert, die an dieser Stelle angesetzt werden können. Cancerogene Stoffe wie Methylcholanthren (Hautkrebs), Dialkylnitrosamine (Leberkrebs), die Methylaminoazobenzol (Buttergelb-Hämatom) besitzen, wie man schon an der chemischen Bezeichnung erkennt, Methylgruppen oder längere Kohlenwasserstoffgruppen, die man ganz allgemein als Alkylgruppen charakterisiert. Diese Alkylgruppen können in die RNS der Ribosomen oder in die l-RNS eingeschleust werden. Dadurch werden Strukturproteine des Eiweiß-aufbauenden Apparates so verändert, daß die normale Hemmung auf die DNS des Zellkerns wegfällt. In diesem Falle also würden die alkylierenden Stoffe als Intermediärmetaboliten wirken. Es kommt dann zu der schon besprochenen Polyploi-

disierung und zur vermehrten Zellteilung. Durch andere krebserzeugende Stoffe werden festere Bindungen, als es die Wasserstoffbindungen zwischen den Basen der Nucleotide sind, geknüpft.

Dadurch verkleben manche Chromosomen miteinander und es kommt zur Aneuploidisierung. Jedenfalls führen die durch Alkylierung gesetzten Veränderungen der RNS zu einem Aufbau abnormer DNS und RNS, es entsteht eine neue Zellrasse, die Krebszelle.

Die Anatomen haben im Elektronenmikroskop unter Einwirkung alkylierender Substanzen deutliche Veränderungen gesehen. Es kommt zunächst zu einer grobblasigen, später feinblasigen Auflockerung des Ergastoplasmas, die man als die Folge einer hydrophischen Schwellung des gesamten Cytoplasmas ansieht. Die Histologen sehen aber auch eine Chromatolyse, die Basophilie der Leberzellen wird vermindert, es kommt zu einer Verminderung der Ribosomen ⁽⁵¹⁾.

Damit sind eigentlich alle Weichen gestellt, um die modernen Bestrebungen in der palliativen Krebstherapie zu begreifen. Freilich bleiben sie einstweilen palliative Therapie; denn immer noch ist an dem Primat von Stahl und Strahl nicht zu rütteln. Es melden sich aber hier schon kritische Stimmen an. So hat erst unlängst Gerhard Domagk auf die erhöhte Gefahr der Metastasierung durch Quetschung oder Verlagerung der erkrankten Organe bei der Operation hingewiesen ⁽⁹⁾. «Man sollte daher bösartige Tumoren im fortgeschrittenen Stadium besser nicht anrühren! Auch die Probeexision sollte nur mit größter Vorsicht geschehen». Der gleiche Autor weist aber auch auf die Schädlichkeit allzu großer Strahlendosen hin, die «durch Herabsetzung der natürlichen Abwehrkräfte die Entwicklung der Tumoren sogar fördern». Wenn wir nun beginnen, die palliative Krebstherapie aufzurollen, dann bieten sich zunächst die Zytostatika einer Betrachtung an. Der Name sagt schon, daß es sich dabei nicht um eine spezifische Wirkung auf Krebszellen handelt. Ihre Verwendung geht aber von der einleuchtenden Vorstellung aus, daß die Wachstumsrate umso leichter zu hemmen ist, je schneller sich die Zellen teilen. Inzwischen ist über diese Therapie schon eine sehr große Literatur entstanden. Wir werden diese Entwicklung aufmerksam verfolgen müssen, um zu erkennen, welche Vorsichtsmaßnahmen im einzelnen Falle erforderlich sind. Die bisher erschienenen Arbeiten scheinen aber deutlich zu zeigen, daß mit dieser Methode, wenn sie sorgsam gehandhabt wird, Segensreiches bewirkt werden kann. Andererseits haben unsere Betrachtungen über die Störmöglichkeiten bei der Eiweißsynthese deutlich gezeigt, daß durch die Einwirkung alkylierender Stoffe selber eine krebsige Zelle entstehen kann. Auch die Zytostatika bleiben einstweilen eine zweischneidige Waffe. Wenn man etwa an Stoffe wie das 6-Mercaptopurin denkt und seine chemische Verwandtschaft zum Adenin und Guanin sieht, dann besteht auch hier die theoretische Möglichkeit, daß es einmal zur Bildung eines anormalen Nucleotids kommen könnte.

Ganz modern und einleuchtend dagegen erscheinen die Forschungen des Cleveander Arbeitskreises um James Rand und seinen Mitarbeiter de Carvalho. Diese Forscher gehen von einer Immunisierung gegen das anormale Protein der Tumorzellen aus. Dazu mußten natürlich zunächst besondere Methoden entwickelt werden, um wirklich unveränderte Krebsproteine zu gewinnen, die ihre spezifischen Antigeneigenschaften auch noch behalten haben.

Diese Antigene müssen von Nucleinsäuren aus normalem Gewebe natürlich völlig frei sein. Das Björcklund'sche Serum enthielt offenbar noch Anteile von normalem Gewebe, so daß es in 3 Fällen zu einer akuten diffusen Glomerulonephropathie kam, die zum Tode führte ⁽⁵¹⁾.

Man mußte also zunächst nach einer besonders schonenden Isolierungsmethode suchen. Besonders schonend verläuft die Angelegenheit bei tiefen Temperaturen. Wie jeder in der Zwischenzeit aus der Entwicklung der Kühlschranks-Technik erfahren hat, gewinnt man so tiefe Temperaturen mit Kohlenwasserstoffen, die mit Halogenen, bes. mit Fluor substituiert sind. Das Fluor bindet sich aber besonders fest an den Kohlenstoff und läßt damit eine chemische Beeinflussung der Nukleotide nicht befürchten. Solche Kohlenwasserstoffe nennt man generell Fluorocarbone. Mit ihrer Anwendung haben die amerikanischen Forscher die Proteine des Krebses offenbar in weitgehend reiner Form gewinnen können. Mit diesen Antigenen wurden dann Pferde immunisiert und die Immun-gamma-Globuline dargestellt. Diese Immun-gamma-Globuline mußten nun weiter gereinigt werden.

Sie mußten einmal von Immun-gamma-Globulinen befreit werden, die sich gegen Nucleotide oder Eiweiß von normalem Gewebe richten. Schließlich mußten aber auch noch durch entsprechende Anti-gamma-Globuline die Eiweißkörper des Pferdeserums beseitigt werden. Es kommt dabei, wie die Serologen und Immunologen schon seit langem wissen, zu einer Präzipitierung zwischen dem Eiweißkörper und dem auf ihn abgestimmten Antikörper. Man kann diese Präzipitation durch eine Zentrifuge beschleunigen. Mit diesen Krebs-Immunkörpern konnten die amerikanischen Autoren beachtliche Resultate vorweisen. Aus Hautmetastasen menschlicher Krebse isolierte lebende Krebszellen wurden durch diese Antikörper unter Zusatz von Komplement augenblicklich zur Agglutination gebracht.

Nachfolgende Anfärbung mit Eosinlösung zeigte den Zelltod histologisch sicher an. An den Zellen sah man als Ursache für die Agglutination Pseudopodienbildung. Das Ergastoplasma als Ort der Eiweißsynthese erschien schwer verändert, die Mitochondrien verquollen. Natriumionen treten in die Zelle ein, zum Ausgleich dafür Kaliumionen aus. Dabei kommt es zu einer kolloidosmotischen Lyse dieser Zellen, was man an Melanomzellen sehr deutlich sehen konnte. Später ließ sich dann nachweisen, daß gleichzeitig RNS aus der Zelle austreten. Das ist ebenfalls ein deutlicher Hinweis für die stattgehabte Auflösung der Zellmembran ⁽⁵¹⁾.

Wenn man die Logik dieser Versuche betrachtet, dann erscheinen sie bewunderungswürdig. Jeder von uns wird ermessen können, welche Arbeit und welcher Aufwand dazu gehören, um solche Versuche durchzuführen. Auf der anderen Seite ist natürlich klar, daß die Anwendung dieser Antikörper zunächst nur in hoffnungslosen Fällen, nach voller Unterrichtung des Patienten und bei absoluter Freiwilligkeit möglich ist. Deshalb sind diese Versuche einstweilen eine große Hoffnung, aber eben noch nicht abgeschlossen. Natürlich bereitet die Frage der optimalen Abschwächung der Krebs-RNS noch große Kopfschmerzen. Der Organismus soll ja zur aktiven Produktion von Antikörpern befähigt bleiben. Die größte Schwierigkeit für die passive Immunisierung ist die schlechte Blutversorgung solid wachsender Tumoren. Man kann aber neben der passiven Immunität schon an eine aktive Immunisierung denken. Dabei macht die Frage der Krebsentstehung durch solche DNS und RNS noch Schwierigkeiten. Auf die Notwendigkeit absoluter Reinheit der RNS aus menschlichen Krebsgeweben ist schon hingewiesen worden. Über den Zeitpunkt der aktiven Immunisierung gegen Krebs herrscht verständlicherweise noch völlige Unklarheit. Neben der hohen Anerkennung, die diese Arbeiten uns abnötigen, steht die große Hoffnung darauf, daß sie am Ende zum Ziel führen mögen.

Die rasche Entwicklung der Immunologie als der Wissenschaft der spezifischen Abwehr hat naturgemäß auch unsere Ansichten über die sog. unspezifische Abwehr entscheidend gefördert. Wenn das so weitergeht, werden wir hoffentlich bald in der Lage sein, die spezifische Immunität gegen die unspezifische Immunität (Promunität) in vernünftiger Weise abzugrenzen. In einer soeben erschienenen Arbeit ⁽³⁰⁾ ist erneut darauf hingewiesen worden, daß man heute die früher weitgehend abgelehnte natürliche körpereigene Abwehr gegen das autonome Wachstum der Krebszellen im Organismus doch wieder anerkennt. Namhafte Krebsforscher ^(7, 8, 10, 17) vermuten, daß der Körper bei der Krebsentwicklung mit entarteten Zellen anfangs weitgehend fertig werden kann. Man nimmt an, «daß im menschlichen Körper wahrscheinlich viel häufiger Krebszellen entstehen, als wir vermuten, daß der normale Organismus aber über sehr wirksame Abwehrfunktionen verfügt und sie am Weiterwachsen hindert. Nur wenn diese Abwehr zusammenbricht, kommt es zur Ausbildung eines unaufhörlich fortschreitenden Tumors» ⁽⁸⁾. In diesem Zusammenhang sollte man sich daran erinnern, daß die alten Ärzte über Spontanheilungen berichtet haben. Sie traten so häufig nach einem mit hohem Fieber einhergehenden Erysipel auf, daß diese Leitlinie später aufgegriffen wurde. Fehleisen hat dann einen Streptococcus als Erreger des Erysipels erkannt. Deshalb stellte Coley ein gereinigtes Streptokokkenendotoxin her und verabreichte es täglich oder alle 2 Tage in Dosen, die eine Temperatursteigerung auf 39-40,5°C hervorriefen. Die Steigerung der Körpertemperatur bei der Krebskrankheit ist heute ja wieder in aller Munde. Die erste geschichtlich überlieferte Anwendung von Wärme in der Krebsbehandlung findet sich im indischen Ramajana.

Selawry hat in der Weltliteratur 450 histologisch gesicherte Fälle gefunden, bei denen Spontanremissionen bösartiger Geschwülste eingetreten sind. Von ihnen stehen über ein Drittel im Zusammenhang mit akuten hochfieberhaften Entzündungen wie etwa Erysipel («erysipèle salutaire» der Franzosen), Malaria, Typhus, Scharlach u. a. Einzelheiten darüber finden sich bei Lampert und Selawry (27).

Interessante neue Ergebnisse haben amerikanische Versuche gebracht (44). Freiwillige Probanden erhielten eine subkutane Implantation von frisch gewonnenem Krebsgewebe. In den meisten Fällen wurde das Implantat brüsk abgestoßen. Nur in einigen Fällen geschah anscheinend nichts. Diese Fälle interessierten die Forscher natürlich am meisten. Bei genauer Nachuntersuchung stellte sich heraus, daß in diesen Fällen ein unerkanntes Karzinom im Körper vorhanden war. Die Anwesenheit des Malignoms allein konnte natürlich nicht der direkte Grund dafür sein, daß das Implantat nicht abgestoßen wurde. Bei näherem Zusehen fand man bei diesen Probanden auch einen ungewöhnlich niedrigen Properdinspiegel. Seit den Forschungen des zu früh verstorbenen amerikanischen Pathologen Louis Pillemer wissen wir, daß im Serum des normalen Menschen ein Eiweißkomplex vorhanden ist, dem die Auflösung von Bakterien, Viren und Zellen zuzuschreiben ist. So versteht sich auch der für dieses Eiweißsystem gewählte Name Properdin (37). Bei anderen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Ratten mit einem Crocker-Karzinom mit einem Durchmesser von 2 Zoll eigenartig auf die Zufuhr kleiner Mengen eines pyrogenen Lipopolysaccharids reagieren. Die Tumortiere überlebten die bei Normaltieren nur von Fieber gefolgte Injektion nicht, sondern starben nach kurzer Zeit. Dieses unerwartete Ereignis wurde dann bei der Obduktion durch eine tödliche Blutung in das Krebsgewebe hinein erklärt (43). Auch Mäuse mit Sarkom 37 reagieren auf die intravenöse Zufuhr solcher Pyrogene mit hämorrhagischen Nekrosen im Tumorgewebe (28, 29). Auf meine Bitte prüfte der Autor neben den in der Tabelle aufgeführten Lipopolysacchariden aus *Serratia marcescens* auch Polysaccharide aus einer Blütenpflanze, der *Echinacea purpurea*.

Wie die Tabelle 1 zeigt, reagieren auf entsprechend größere Dosen dieser pflanzlichen Polysaccharide die Tumor-Mäuse in ähnlicher Weise.

Tab. 1

| | Echinacea-Polysaccharide | | Serratia marcescens | | | |
|------|--------------------------|---------------------|---------------------|-----------|-------------|------------|
| | Kontrollen | 1000 γ /Maus | 100 γ | 20 S/Maus | 10 γ | 5 γ |
| **** | | 1 | 2 | 10 | 8 | 5 |
| *** | | 3 | 2 | | 1 | 3 |
| ** | | 2 | 2 | | 1 | 1 |
| * | 6 | 1 | 1 | 5 | | |
| 0 | 4 | 4 | 4 | 1 | | 1 |

Schon seit längerer Zeit sind Mistel-Extrakte bei der Krebskrankheit angewendet worden. Die intravenöse Injektion von

Plenosol (R) als palliative Maßnahme bei der Krebskrankheit ist von Klinikern und Praktikern völlig unabhängig vom Tierexperiment eingeführt worden. Im Laboratoriumsexperiment hatten sich Extrakte aus der Mistel als nekroseerzeugend erwiesen (²R). Dabei wurde Haut- und Krebsgewebe anscheinend stärker angegriffen als etwa Muskelgewebe. Deshalb ist die intratumorale Applikation des Mistelprinzips auch beim Menschen versucht worden. Später wurde diese Therapie mit intravenösen Injektionen kombiniert (²⁵). Bald berichteten andere (^{2, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54}) über ihre Erfolge. Vor allem Kirchhoff verdanken wir eine umfassende Studie über «unterstützende Maßnahmen neben Bestrahlung und Operation beim Genital-Karzinom» (²¹). Er kommt zu dem Schluß: «Auf Grund der bisherigen Erfahrungen sollte man auch dieses Medikament als Zusatztherapie erproben und nicht ausschließlich als ultima ratio wählen». Neuerdings sind nun auch im Experiment positive Befunde erhoben worden. Bei Leukämie 1210 der OBA₂-Mäuse zeigte sich in 43% eine Tumorphemmung, bei 5% Gewichtsverlust. Beim Karzinom 755 der CYV-BL-Mäuse betrug die Tumorphemmung 74%, die Gewichtsreduktion 9%. Bei Swiss-Mäusen wurde das Ehrlich-Karzinom zu 31% gehemmt, bei 6% trat Gewichtsverlust ein. Bei diesen Experimenten starben interkurrent keine Mäuse (⁴²).

Tab. 2

| Lokalisation: | Gesamtzahl | günstig beeinflusst | kein Erfolg |
|-------------------------|------------|------------------------|----------------|
| Genitale * | 500 | 229 | 271 |
| Mamma | 36 | 18 | 18 |
| Magen-Darm | 91 | 62 | 299 |
| Gallenblase | 5 | 1 | 4 |
| Leber | 8 | 6 | 2 |
| Pankreas | 9 | 7 | 2 |
| Parotis | 3 | 1 | 2 |
| Bronchien | 42 | 29 | 13 |
| Larynx | 12 | 8 | 4 |
| Tonsillan | 2 | 2 | — |
| Haut | 21 | 17 | 4 |
| Prostata | 16 | 12 | 4 |
| Zunge | 3 | 3 | — |
| Lungen | 17 | 14 | 33 |
| Oesophagus | 4 | 4 | — |
| Harnblase | 4 | 4 | — |
| Mediastinum | 1 | 1 | — |
| Struma maligna | 3 | 3 | — |
| Kiefer | 1 | 1 | — |
| Seminom | 1 | 1 | — |
| ohne Lokalisations-Ang. | 163 | 126 | 37 |
| Summen | 942 | 549 | 393 |

Natürlich wird niemand auf die Idee kommen, eine palliative Therapie gegen die Krebskrankheit allein einzusetzen. Eine Heilung mit dieser Methode allein ist nicht zu erwarten. Dagegen sind erstaunliche Remissionen bekannt geworden. (Tabelle 2)

Hier schließen sich die in einer gynäkologischen Fachpraxis gewonnenen Erfahrungen an ⁽⁴⁰⁾. Jede Frau mit einem operablen Kollum- oder Zervixkarzinom wurde vaginal nach Schauta operiert. (Diese Operation bringt eine wesentlich geringere Belastung für die Pat. als die Laparotomie. Sie stehen vom ersten Tage nach der Operation an für kurze Zeit auf.) Am Mittag des Tages nach der Operation erhielten sie 0,2 ccm Plenosal der Stärke 0 i. v., nach 3 Tagen wurde noch einmal die gleiche Menge verabfolgt, dann wird jede Woche unter langsamer Steigerung der Dosis Plenosal einmal i. v. injiziert. Die Kurdauer betrug 10 Wochen. Nach der ersten Injektion merken Frauen mit kachetischem Aussehen im allgemeinen gar nichts. Die frisch aussehenden «Schein-gesunden» berichten dagegen am folgenden Tage über Müdigkeit und erscheinen etwas niedergedrückt. Aber schon am gleichen Nachmittag besteht wieder Wohlbefinden. Die Kachektischen reagieren erst auf die 2. bis 3. Injektion. Solche Frauen erhalten neuerdings am Nachmittag des Operationstages und am folgenden Vormittag 0,3-0,5 ccm Echinacin(R) i.v. So werden auch die abwehr-geschwächten Frauen reaktionsfähig und die Plenosal-Behandlung kann beginnen. Die Dosis wird so gesteigert, daß die Kranke jedesmal eine Nachwirkung spürt. Zeigt sich keine Wirkung, dann wird schon nach 3 Tagen eine höhere Dosis injiziert. So kann erreicht werden, daß die Pat. schon am 8. Tage für längere Zeit aufstehen. Nach 3 Wochen verlassen sie die Klinik, nach 5-7 Wochen nehmen sie ihre gewohnte Arbeit wieder auf.

Durch medikamentöse Leitung entsteht wie von selbst eine seelische Führung des Krebskranken. Wie groß der Umstimmungsreiz ist, auf den übrigens auch Mössinger ⁽³⁴⁾ ausdrücklich hinweist, kann zum Beispiel am Blutbild abgelesen werden. Die hypochrome Tumor-Anämie verschwindet unter Plenosal innerhalb von höchstens 10 Wochen, die Cu-Vermehrung und Fe-Verminderung im Serum normalisiert sich. Nach einer Pause von 4 Wochen folgt eine zweite Plenosal-Kur von 4 bis höchstens 6 Wochen. Bei kurzen Plenosal-Kuren erlahmt der Organismus und die Geduld nicht. Wenn es der Pat. anscheinend besser geht, werden die Pausen zwischen den Kuren verlängert. Nach einem Jahr werden nur noch zwei Behandlungsserien pro Jahr, im Frühjahr und im Herbst, durchgeführt. Jede operierte Krebskranke wird nachdrücklich angewiesen, bei der geringsten Erkrankung sofort zur Behandlung zu kommen. Bei banalen Erkältungen gibt Röseler sofort Echinacin i. v., um eine länger anhaltende Schwächung der körpereigenen Abwehr zu vermeiden. Man sollte die Pat. niemals aus den Augen verlieren. Diese operierten Krebskranken werden im allgemeinen nicht nachbestrahlt. Die Nachbestrahlung bleibt der Metastase oder dem Spätrezidiv vorbehalten. Inoperable Fälle erhalten zwei Wochen lang alle 3 Tage Plenosal i. v. Dann werden sie zur Radiumbehandlung überwiesen. Eine Woche nach der Bestrahlung werden sie genau wie die operierten mit Plenosal behandelt. Bei Röntgenbestrahlungen kann man übrigens

beobachten, daß Plenosal-Pat. viel weniger unter den Begleit- und Folgeerscheinungen der Strahlenbehandlung zu leiden haben.

Von 1946-1960 wurden 173 Frauen mit einem Kollumkarzinom nach der Operation nur mit Plenosal nachbehandelt. Die Tabelle 3 zeigt das Ergebnis. Wenn man bedenkt, daß nach Ries und Breitner (39) in über 40% der Fälle Rezidive schon im ersten Halbjahr nach

Tab. 3
Nach der Radikaloperation des Kollumkarzinoms nur
mit Plenosal nachbehandelt:

| * | Zahl | Gesamt- zahl | Überlebende nach Jahren und Verstorbene | | | | | 15 Jahre |
|------|------|-----------------|---|----|----|----|----|-----------------------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 5 | 10 | |
| 1946 | 3) | | | 3 | 3 | | | 8* |
| 47 | 15) | 32 | * | 14 | 14 | 31 | 31 | Alters- schwäch 23 |
| 48 | 14) | | | 14 | 14 | | | |
| 1949 | 15) | | | 15 | 15 | | | 3x * innere Krankheit 38 |
| 50 | 10) | | * | 9 | 9 | | | |
| 51 | 11) | 42 | | 11 | 11 | 41 | | |
| 52 | 6) | | | 6 | 6 | | | |
| 1953 | 15) | | * | 14 | 14 | — | 14 | |
| 54 | 13) | | 13 | * | 12 | * | | |
| 55 | 12) | 53 | 12 | 12 | 12 | 49 | | |
| 56 | 13) | | 13 | * | 12 | | | |
| 1957 | 3) | | 3 | 3 | 3 | 11 | | |
| 58 | 10) | 46 | * | * | 8 | | | |
| 59 | 18) | | 18 | 18 | 18 | | | |
| 60 | 15) | | 15 | * | 14 | | | |
| | | 173 | 4 | 4 | | 1 | | |

* = verstorben

9*
an Karzinom

der Operation auftreten, dann sprechen die Ergebnisse der Tabelle 3 für sich (40).

So weiten sich auch auf diesem speziellen Gebiete die Zusammenhänge aus. Ferdinand Hoff hat das natürliche Abwehrbestreben des Organismus klar erkannt und in die großartige Konzeption von der vegetativen Gesamtschaltung gefaßt. Die Ausweitung dieser Problematik auf die Krebsbehandlung zeigt, daß die Hoff'sche Konzeption immer noch neue Möglichkeiten für die sog. unspezifische

Therapie zuläßt. Beim Abwehrsyndrom steht eben dem ganzen Vegetativum der ganze mesenchymale Apparat als Instrument zur Verfügung. Der ökonomischen Grundhaltung der Natur entsprechend werden mit dem bekannten Abwehrsyndrom alle Reize beantwortet. Der Ausdruck «unspezifisch» erscheint damit völlig unreal und ist mehr eine Fiktion aus der Überbewertung der spezifischen Therapie geworden. Von Parmenides aus Elea soll der Ausspruch stammen: «Gebt mir die Macht, Fieber zu erzeugen, und ich heile alle Krankheiten». Daß dieser Wunsch utopisch ist, erkennt die analysierende Wissenschaft immer mehr. Interessant ist deshalb doch eigentlich nur, daß der griechische Philosoph eine Grundkonzeption der Natur erwähnt hat. Es wird verständlich, daß man in dem Ausspruch von Parmenides das Wort heilen durch beeinflussen ersetzen sollte. Die griechischen Denker haben offenbar über alles, was in der Reichweite ihrer Begriffswelt gelegen hat, mit einer erstaunlichen Treffsicherheit nachgedacht.

LITERATUR

- 1 *Batterman, R. C. und I. Ehrenfeld*
Castroenterology 9 (1947), 141
- 2 *Bauer, K. H.*
Dtsch. med. wschr. (1952), 508
- 3 *Botsch, Walter*
Morsealphabet des Lebens. Grundlagen der Vererbung. Kosmos 245 (1965), 68
- 4 *Botsch, Walter*
Morsealphabet des Lebens. Grundlagen der Vererbung Kosmos 245 (1965) 78
- 5 *Boshamer, K.*
Der Krebsarzt (1953), 81
- 6 *Brück, D.*
Therap. Gegenw. (1943), 154; Naturheilverfahren, Stuttgart (1953), 129;
Hippokrates (1954), 80
- 7 *Domagk, G.*
Z. Krebsforsch. 56 (1949), 247
- 8 *Domagk, G.*
Münch. med. Wschr. 94 (1952), 1841
- 9 *Domagk, G. L. Jühling und J. Pütter*
Med. Grundlagenforschung. Hrsg. K. Fr. Bauer. Bd. II, S. 551-588,
Stuttgart 1959
- 10 *Druckrey, H.*
Neue Med. Welt (1950), 1688
- 11 *Flach, H.*
Med. Klin. (1955), 1308

- 12 *Frühauf, H.*
Med. Mschr. (1959), 95
- 13 *Gänsslen, M.*
Therapiewoche 3 (1952)/53, 65
- 14 *Geller, H. F.*
Med. Klin. (1958), 1784
- 15 *Goldwhaite, D. A., G. R. Greenberg und R. A. Peabody*
Biochem. biophys. acta 18 (1955), 148
- 16 *Goldwhaite, D. A., R. A. Peabody und G. R. Greenberg*
J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954), 5258
- 17 *Hackmann, Chr.*
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 134
- 18 *Haferkamp, H.*
Landarzt (1951), 351
- 19 *Hartman, S. C., B. Levenberg und J. M. Buchanan*
J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955), 501
- 20 *Kepp, R. K.*
Gynäkologische Strahlentherapie, Stuttgart (1952), 195 ff;
Landarzt (1956), 649
- 21 *Kirchhoff, H.*
Strahlentherapie Sonderband 29 (1953)
- 22 *Kirchhoff, H.*
Therapiewoche 5 1954/55, 6
- 23 *Klees, E.*
Therap. Gegenw. (1958), 362
- 24 *Knothe, W. und W. H. Becker*
Hippokrates (1957), 65
- 25 *Koch, Fr. E.*
Z. exper. Med. 103 (1938), 740; Krebsforsch. 47 (1938), 325
- 25a *Kraft, Ph.*
Münch. med. Wschr. (1940), 1395
- 26 *Kwiet, B.*
Arzt und Patient (1949), 155
- 27 *Lambert, H. und O. Selawry*
Körpereigene Abwehr und bösartige Geschwülste. Schriftenreihe: Tag. d.
Weserbergland-Klinik in Höxter, Ulm 1957
- 28 *Landy, M.*
persönl. Mitteilung
- 29 *Landy, M. und M. J. Shear*
J. exper. Med. 106 (1957), 77
- 30 *Leroi, A. und B. Wöhrmann*
Ars Medici 55 (1965), 605
- 31 *Meixner, H. K. L.*
Landarzt (1951), 213

- 32 *Meythaler, F. und F. Händel*
Therap. Gegenw. (1952), 304; Münch. med. Wschr. (1952), 2561;
Dtsch. med. Wschr. (1952), 1320
- 33 *Mittelstrass, H.*
Dtsch. med. Wschr. (1953), 1729
- 34 *Mössinger, Paul*
Beiträge zum Neuaufbau der prakt. Medizin. Ulm/Donau 1964,
Karl F. Haug Verlag
- 34a *Neyses, D.*
Medizinische (1952), 1299
- 35 *Nultsch, W.*
Allgemeine Botanik. Kurzes Lehrbuch für Mediziner und Naturwissen-
schaftler. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1964, S. 266
- 36 *Pauling, L.*
Harvey Lectures
- 37 *Pillemer, L., L. Blum, I. H. Lepow, O. A. Ross, E. W. Tood und A. C. Wardlaw*
Science (La) 120 (1954), 279
- 38 *Prediger, F.*
Medizinische (1956), 1513
- 39 *Ries, H. und A. P. Blasiu*
Med. Mschr. (1955), 6
- 39a *Ries und Breitner*
Cit. nach Röseler
- 40 *Röseler, W. B.*
Zbl. Gynäk. 71 (1949), 119; Ärztl. Praxis 11/48 (1950); Therapiewoche 1
(1950/51), 519; Med. Klin. (1954), 1458; pers. Mitteilung
- 41 *Rupp, L. und A. Siebert*
Therap. Gegenw. (1952), 251
- 42 *Selawry, O.*
pers. Mitteilung und Schriftenreihe Tag. d. Weserbergland-Klinik in Höxter,
Ulm 1957
- 43 *Shear, M. J., A. Perrault und J. R. Adams*
J. Nat. Cancer Inst. 4 (1943), 99
- 44 *Southam, M. und L. Pillemer*
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 96 (1957), 596
- 45 *Schroeder, H.*
Therapiewoche 3 (1952/53), 422
- 46 *Schwarzhaupt, H.*
Therapiewoche 3 (1952/53), 430
- 47 *Stehberger, W.*
Therapiewoche 1 (1950/51), 581
- 48 *Thelen, J.*
Medizin heute (1956), 232

- 49 *Thulcke, E.*
Berliner Gesundh. Blatt 4, H. 10
- 50 *Tosetti, K.*
Zbl. Gynäk. 76 (1954), 509
- 51 *Uebel, H.*
Krebsentstehung und immunbiologische Möglichkeiten einer Krebstherapie.
Vortrag Köln 1964
- 52 *Wagner, W.*
Hippokrates (1956), 52
Wasmuth, M.
- 53 Erfahrung über die Behandlung von Krebskrankheiten mit Mistelextrkt.
Diss. Freiburg 1944
- 54 *Weissbecker, L.*
Mon. Kurse ärztl. Fortb. (1957), 369
- 55 *Zöllner, N.*
in Thannhauser's Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl., Stuttgart 1957, S. 513-580

Adresse des Verfassers:
Prof. Dr. med. G. Orzechowski
5 Köln-Merheim, Ostmerheimer Str. 198

SEDERGINE *
Comprimés effervescents

Analgésique bien toléré

- **SOULAGEMENT RAPIDE :**
Salicylémie optimale
- **EXCELLENTE TOLÉRANCE GASTRIQUE :**
Comprimé entièrement soluble
pH tamponné à 5,8
- **COMPOSANTS :**
Acide acetylsalicylique 330 mg.
Vitamine C 200 mg.

* Réservé à la prescription médicale.

ECHANTILLONS ET LITTÉRATURE
LABORATOIRES PROMEDY, 75-77, rue C^{dt} Ponthier. Tél. 02/330115 Bruxelles 4

PRODUITS MACK

Forapin

l'antirhumatismal à teneur standardisée en
venin d'abeilles Pommade
Liniment
Ampoules

Apifortyl

Produit à base de gelée royale dont les
principes actifs ont été relevés au 10 000ième
de leur valeur normale. A recommander dans
les états de fatigue et d'épuisement de genèses
différentes, la sénescence et les reconvalescences

Boîte de 30 capsules

Miramel

Calmant pour enfants nerveux sous forme de
miel à base d'extraits spéciaux de plantes à
action sédante, renforcé par du méthylparafynol.

Verre à 100 gr.
gts "forte" 10 cc

Colpan

Combinaison optimale pour le traitement du
fluor vaginal bactériel ou essentiel, fluor à
trichomonas, traitement pré- et postopératoire
en cas de fluor.

Ulcumel

Composition médicamenteuse conçue dans le but
d'interrompre le cercle "douleur-tonicité" dans
l'ulcère gastrique et duodénal, les gastrites, les
dyskinésies des voies biliaires. Egalement indiqué
dans la dystonie végétative et l'hyperemesis gra-
vidarum.

5 ampoules 10 cc
50 comprimés

Prontopyrin

analgésique diurne d'une tolérance particulière.
Action rapide, fidèle et persistante. Tubes de
10 et 20 comprimés.

LITTÉRATURE ET ÉCHANTILLONS :

Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois

S. A.

23, Coin rue Mercier et rue Wedel

Hypnotique et sédatif diurne
exempt de barbituriques

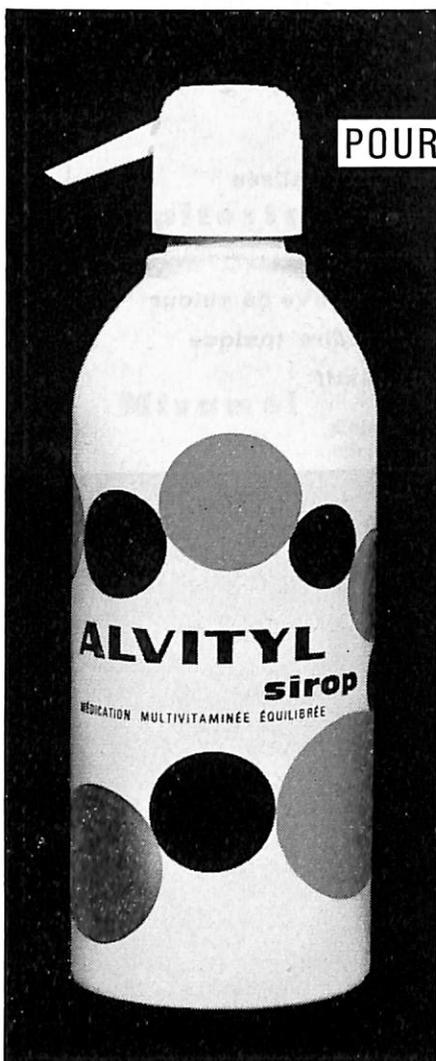
Prompte action potentialisée
Parfaite tolérance
Aucune accoutumance
Aucune onde dépressive de retour
Aucun effet secondaire toxique
Aucun effet cumulatif



Peroben

Tube de 10 comprimés

INTEGRAL S. A., Luxembourg,
61, rue de Strasbourg



POUR LA PRATIQUE PÉDIATRIQUE

ALVITYL sirop

Polycarences d'origine digestive - Rachitisme
 Complément de l'allaitement artificiel
 Convalescence - Anorexie - Antibiothérapie
 Entérocolites - Rhinopharyngites trainantes
 Retard de croissance - Surmenage scolaire

de 1 mois à 6 mois : ½ à 1 cuillerée à café
 de 6 mois à 2 ans : 1 à 1½ cuillerée à café
 de 2 ans à 10 ans : 1½ à 2 cuillerées à café

par jour

Vit. A 5000 U.I. - Vit. D₃ 1000 U.I. - Vit. E 2,5 mg - Vit. B₁ 2,5 mg
 Vit. B₂ 2,5 mg - Vit. B₅ 2,15 mg - Vit. B₆ 0,75 mg - Vit. B₉ 0,025 mg
 Vit. B₉ 0,075 mg - Vit. B₁₂ 1,5 µg - Vit. PP 12,5 mg - Vit. C 37,5 mg
 pour une cuillerée à café de 5 ml

**12 vitamines stabilisées
 sous pression d'azote**

Flacon-bombe de 150 ml de sirop - Goût agréable

LATÈMA

Concessionnaire exclusif :
 Ets J. HERMAN-Labor - 17 à 27, Rue des Cultivateurs

11 bis, RUE BALZAC - PARIS 6

BRUXELLES IV

VIRUSES AND NUCLEIC ACID IN CANCER RESEARCH

by H. G. HADLEY (*Washington, D. C.*)

In 1898, the New York legislature voted to give Dr. Roswell Park \$10 000 when he promised that he could find the cause of cancer in two years. At the time, it was not anticipated that after more than 60 years of research and the expenditure of hundreds of millions of dollars, the objective would still not be in sight.² In the opinion of some, cancer research has lost its way searching for a goal that never did exist.⁴

The basic reason for this failure is the mistaken direction of study. The most recent idea is that viruses may be equated with genes and that through mutation, both cancer and life are linked in a series of relationships. The basic material of life is considered to be nucleoprotein in nature and that viruses and genes are directly dependent on the chemical organization of nucleic acid. However, this theory although highly systematized and organized, is not based on any facts.³

Certain chemicals are known to produce abnormal mutations in microorganisms and many anti-cancer compounds are antimetabolites. However, chemical changes in nucleic acid cannot solve the cancer problem. While they have varied effects upon the tissue of all living organisms and alterations might result, these changes are not usually genetic but somatic in character. Cell heredity does not vary with somatic changes and it is an error to assume such to be heritable characteristics.¹

While some nucleic acid material may be extracted from viruses, this does not prevent some viral elements from being transferred at the same time. Treatment of bacteria by chemical and physical agents, which has apparently resulted in destruction of the bacterial cells and released virus particles, is not necessarily related to the cancer problem as these may be merely passenger viruses.

Any virus may mutate, but this is a genetic change which has no bearing on the theoretical somatic mutation of cancer. Viruses may be found in many living organisms and may appear to exist without producing symptoms or disease. While human beings may sometimes carry viruses within their cells, this does not prove that they are in any way related to cancer. The chief reason for considering them as being of etiological importance in human cancer is their association with certain neoplasms in animals and certain plants.

Cancer is considered to be a biological problem and not one unique to man. Bacterial viruses may persist in a concealed form as prophage and while not pathogenic or contagious in the usual sense, it is believed that they may become a part of the mechanism of the cell. It is claimed that in this manner a virus may become a gene or a gene act as a virus. The transduction process, by which bacterial characteristics are thought to be carried from one type to another by a virus, is not proof that genetic factors are actually transferred as the same effect may be produced by treating the virus with ultraviolet light.⁵

Viruses exhibit both mutability and reproductivity which makes them different from nucleoproteins. The ability to reproduce was one of the factors that led to their discovery and life, as we see it today, is dependent not only upon reproduction but also upon mutation and genetic recombination. The crystallization of a virus does not establish that the nucleoprotein molecule itself is a living entity. The viruses as seen by the electron microscope are only their remains as the necessary bombardment by the electrons, in order to render them visible, destroys any living element. The genetic interchange is not related, however, to the process of cancerization as somatic rather than germinal cells are affected. The claim that nucleic acids are identical with life has no factual basis. A change in the structural formula of nucleoprotein from outside influences, such as chemical action, does not prove that they are independent units of life.

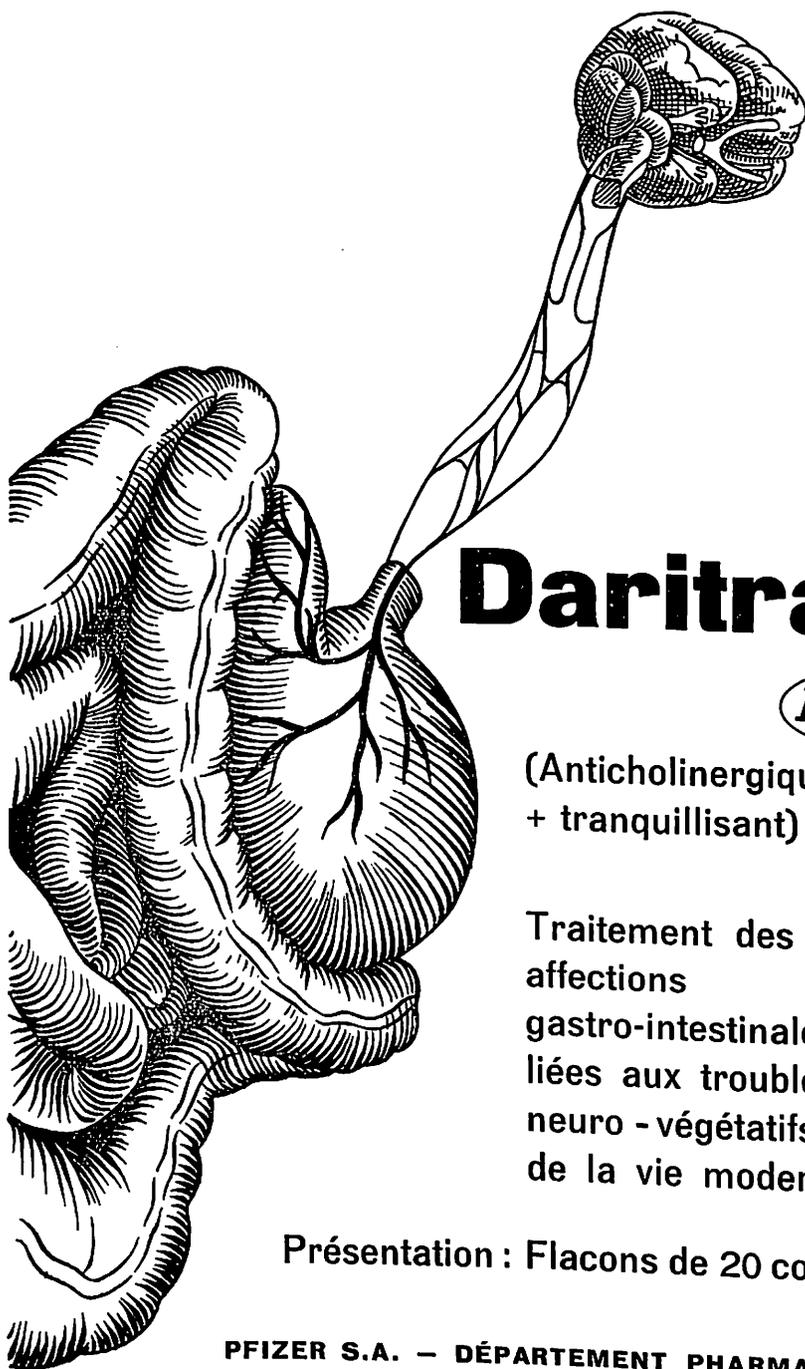
REFERENCES

- 1 *Horsfall, Frank, Jr.* - Heritage of Acquired Characteristics, Science, 136, pp 472-476, 1962
- 2 *Rapport, Samuel and Wright, Helen.* - Great Adventures in Medicine, p. 751, Dial Press, 1961
- 3 *Rondoni, P.* - Advances in Cancer Research, Vol. 3, p. 198, 1955
- 4 *Smithers, D. W.* - Cancer - An Attack on Cytologism, Lancet 1, pp 492-499, 1962
- 5 *Zinder, N. D.* - Transduction in Bacteria, Sci. Am., 199, pp 31-43, 1958.

Address of the author:

4601, Nichols Avenue, S. W.

Washington, D. C. 20032, U. S. A.



Daritran*

Pfizer

(Anticholinergique
+ tranquillisant)

Traitement des
affections
gastro-intestinales
liées aux troubles
neuro - végétatifs
de la vie moderne.

Présentation : Flacons de 20 comprimés

PFIZER S.A. — DÉPARTEMENT PHARMACEUTIQUE
102, RUE LÉON THÉODOR — BRUXELLES 9 — TÉL. (02) 26.49.20

* Marque déposée de Chas. Pfizer & Co., Inc.

amoquine houdé



levet kraemer 65

sédatif général
modérateur
de l'excitabilité
myocardique
hypnotique léger

- états anxieux, angoisse
 - dystonies neuro-végétatives
 - insomnies
 - éréthisme cardiaque
 - palpitations, précordialgies
 - extrasystoles
-

comprimés dosés à 80 mg d'amobarbitalate de dihydroquinidine
tube de 30 - emballages cliniques de 100 et de 500

posologie habituelle : 2 à 6 par jour

suppositoires dosés à 155 mg d'amobarbitalate de dihydroquinidine

boîte de 6 - emballage clinique de 120

posologie habituelle : 1 à 3 par jour

laboratoires **houdé** 9 rue dieu paris 10

g. delforge & c° 197 avenue paul deschanel bruxelles 3 tél.02/15.49.40

UNE NOUVELLE ENTITE CLINIQUE: LA PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE DES SUJETS AGES (P.P.R.)

par F. FRANÇON (Aix-les-Bains)

Depuis quelque temps, il a été beaucoup question de la *pseudo-polyarthrite rhizomélisque*: aussi, avant d'en faire une étude systématique, nous paraît-il opportun d'en publier deux observations personnelles dont l'une apporte au dossier une note originale.

OBSERVATION I

R. Raimb., ingénieur à Paris, 54 ans, vient faire une cure d'Aix le 9 septembre 1960 (fiche 2.8901 de notre fichier).

Histoire de la maladie - Elle a débutée sournoisement en décembre 1959 par une difficulté de la marche qui s'est accentuée peu à peu: puis les épaules ont été envahies par la raideur douloureuse.

Le 21 avril 1960 les réactions de Bordet-Wassermann, de Kahn, de Kline, sont négatives, ainsi que la réaction de Rubinstein au gonocoque. La sédimentation globulaire (Westergren) est à 28-54, le Vernes-résorcine à 21.

L'entérosalicyl, le pyovacyldun, le névriton, le décadron, ne sont pas parvenus à calmer sa douleur.

Examen le 9 septembre 1960 - Malade en bon état général, avec des épaules extrêmement raides qui ont 10% de leur mobilité normale. Les hanches sont, au contraire, souples, en dehors d'une certaine raideur à droite. Coeur normal, TA à 13/8 auscultatoire.

Le malade est mis au Médrol à partir du 14 septembre: il reçoit 2 comprimés de Médrol à partir du 14 septembre. Aux Thermes il fait de la piscine de rééducation fonctionnelle, de la douche d'Aix à deux masseurs, des illutations sur les hanches et les épaules, des applications de vapeur Berthollet sur ces dernières.

Le résultat est excellent, comme le constate son médecin traitant présent à Aix. — le 12 juillet 1961 la sédimentation est à 9-24-89.

Le malade s'est bien amélioré par l'emploi de Colchicine-Aspirine-Vitamine B1. — *Examen le 3 août 1961* à l'occasion d'une seconde saison. Hanches et épaules totalement souples, état général excellent.

Même traitement thermal qu'en 1960.

En résumé, un sujet de 54 ans fait un syndrome douloureux qui s'installe sournoisement pour frapper les hanches, puis les épaules qui sont beaucoup plus enraidies. La S.G. est accélérée. Le malade est très amélioré par la cure d'Aix combinée au Médrol et les progrès s'accroissent dans l'année qui précède la 2^e cure; alors la mobilité articulaire est totalement récupérée.

OBSERVATION II

En bref, un goutteux à la lourde hérédité similaire, fait sa première crise au gros orteil à 25 ans (1913). En 1952, épicondylalgie droite qui résiste à tous les traitements, en 1958 périarthrite de l'épaule droite et en 1959 de la gauche, en 1959 encore olécranalgie gauche et tophus de la verge. Il a été constamment hyperuricémique. A partir de février 1962, à 74 ans, il présente une pseudo-polyarthrite rhizomélisque typ avec sédimentation globulaire à 59 (Westergren) et anémie hypochrome; elle cède rapidement à la chrysothérapie.

La radiographie montre des lésions banales, sans cachet spécifique à la maladie, ni à la goutte: ostéoporose justifiée par l'âge du malade; en regard de la grande tubérosité à l'intérieur deux petites géodes et à l'extérieur une petite calcification en flageolet qui répond au tendon sus-épineux.

Le terrain goutteux manifeste confère à cette observation un caractère très particulier qui n'avait pas été signalé jusqu'ici.

Définition

La Pseudo-Polyarthrite Rhizomélisque (PPR) est une affection autonome qui frappe les sujets de 60 à 70 ans, et plus. Elle se traduit par une limitation douloureuse des épaules, surtout et des hanches, avec algies cervicales et lombaires, polymyalgie plus ou moins diffuse, grand déclin de l'état général avec fléchissement du moral et sédimentation globulaire élevée. Elle guérit ordinairement en 18 mois - 3 ans.

Synonymie

Malheureusement déjà trop riche, elle a tendance à foisonner davantage: goutte rhumatismale sénile, maladie rhumatoïde anarthritique, forme spéciale de polyarthrite chronique inflammatoire des vieillards, variété particulière de périarthrite scapulo-humérale, pseudopolyarthrite des ceintures, polymyalgie rhumatismale, rhumatisme inflammatoire rhizomélisque des gens âgés, arthropathie inflammatoire rhizomélisque curable des sujets âgés. Pour notre part, nous lui conservons la dénomination que lui ont donnée J. Forestier, F. Jacqueline, A. Certonciny, conformément à la règle de la nomenclature scientifique.

Historique

En effet, ces auteurs ont eu le mérite de la bien individualiser en 1953 sur la base de 25 observations personnelles auxquelles ils ont ajouté 23 autres en 1953. Ils lui ont vraiment donné droit de cité en Rhumatologie en en brochant un tableau achevé auquel il a été apporté bien peu de retouches.

A vrai dire elle avait été déjà entrevue avant eux, mais avec moins de relief, un signalement moins complet et des dénominations génératrices de confusion. Serre et Simon ont bien dressé la bibliographie des précurseurs et des contemporains: Bruce (1888), Meulengrecht (1945 et 1952), Kersley (1951), Porsman (1951), Holst et Johansen (1952), Bagratrini (1953 et 1956), Bevan (1955, Barber (1957), Gordon (1961), Boyle et Beatty (1961), Coomy et Sharp (1961).

Récemment l'intérêt a été réveillé par l'association de la PPR avec l'artérite temporale Serre et Simon en ont publié le cas français à la Ligue contre le Rhumatisme (avril 1961); d'autres observations ont suivi, en particulier celle de De Sèzé dans laquelle l'artérite avait précédé la PPR. Serre et Simon font remarquer que la relation entre les deux affections avait déjà été discutée à partir de l'observation de Porsman (1951) et de celles ultérieures de plusieurs auteurs anglo-saxons. Mac Gregor, Poulley et Hughes admettant qu'il s'agit d'une seule et même maladie, opinion contestée par Todd et également par Bagratrini.

Pour leur compte, Serre et Simon ont pu réunir 31 cas personnels de PPR, qui viennent s'ajouter aux 224 autres déjà publiés.

Etiologie

La PPR survient plus volontiers dans le troisième tiers de l'existence, avec un maximum entre 60 et 70 ans: nos deux patients avaient respectivement 54 et 74 ans.

On la voit dans les deux sexes avec une certaine prédominance féminine: 62% sur 255 cas colligés par Serre et Simon. Elle n'offre pas de caractère génotypique.

Les auteurs insistent sur le fond commun de dépression et d'anxiété: il était manifeste dans notre Obs. II: dans cette dernière la maladie présentait un caractère nouveau, celui d'apparaître chez un goutteux authentique et dans des conditions locales préparées peut-être par les périarthrites scapulo-humérales antérieures, droite en 1958 et gauche en 1959. Pour sa part Kersley souligne le rôle du stress. Dans leur série Serre et Simon relèvent des antécédents pulmonaires et coronariens qu'ils mettent au compte de la période de l'existence: dans un de leurs cas une réactivation sévère a succédé à une appendicectomie.

Sémiologie

Nous envisagerons tour à tour la *clinique*, les *signes humoro-biologiques*, le bilan radiographique.

A. Clinique

Le *début* est progressif, mais cependant d'ordinaire rapidement constitué. On relève parfois un épisode déclenchant, en particulier émotionnel.

Il se marque par un enraidissement douloureux des épaules qui s'accuse de façon très accentuée, des hanches avec contracture antalgique et gêne de la marche, du rachis cervical et lombaire.

Les articulations périphériques sont bien moins souvent atteintes, une ou plusieurs à la fois; les genoux surtout, plus rarement les mains, les poignets, les coudes. Il s'agit d'algies simples, moins fréquemment d'arthrite avec épanchement; mais, comme aux jointures rhizoméliques, l'atteinte est réversible.

Il existe, en outre, des myalgies diffuses qui sont parfois au premier plan du tableau clinique et peuvent éclipser les réactions articulaires. Des unes et des autres peu résulter une grande invalidité.

A l'examen on trouve de la contracture musculaire qui cède généralement à une mobilisation douce mais appuyée, sauf souvent aux épaules. Il y a de la douleur provoquée au palper des articulations rhizoméliques.

L'état général est sérieusement atteint: amaigrissement qui peut atteindre 10 kg, asthénie, anorexie, nausées, vomissements, sueurs, parfois fièvre irrégulière à 38°-38°5. Nous ne reviendrons pas sur la défaillance du moral.

B. *Signes humoro-biologiques*

Ils réalisent un *syndrome franchement inflammatoire*.

La sédimentation globulaire est élevée, en moyenne 64,5 dans la statistique de Serre et Simon, pouvant même dépasser 100 à la première heure: elle était à 28 dans notre Obs. I, à 59 dans l'Obs. II. Le Vernes-résorcine et l'indice d'haptoglobulinémie subissent des variations parallèles. Il y a une élévation constante de la fibrinémie.

Les réactions de Waaler-Rose et du Latex sont très généralement négatives: les résultats positifs isolés de Bagratrini, de Boyle et Beatty n'ont pas été confirmés.

A l'électrophorèse il y a un élargissement du pic des alpha-2-globulines, parfois une élévation du -globulines (Desprages-Gotteron). L'immuno-électrophorèse découvre une élévation élective de l'haptoglobulinie.

Il existe une anémie discrète entre 3 500 000 et 4 500 000. La formule blanche n'est pas modifiée; cependant, dans 3 ans, Serre et Simon signalent une leucocytose dépassant 14 000. Il n'y a pas de cellule de Hargraves. Le myélogramme est normal ou montre une érythroblastose avec plasmocytose.

Le séro-diagnostic de Wright, l'I.O.R. à la mélinite sont normaux; les réactions spécifiques de la syphilis sont normales comme dans notre Obs. I. Dans notre Obs. II, l'hyperuricémie était manifeste: c'est la première fois qu'est faite pareille constatation, alors que cette donnée numérique était regardée comme normale.

Sur 23 contrôles Serre et Simon ont trouvé un taux normal des Antistreptolysines: les positivités, notées parfois par Holst et Johansen, ne peuvent être considérées que comme des coïncidences.

Gordon, Bagratrine ont trouvé quelque anomalies dans la biopsie musculaire: mais elles n'ont pas été homologuées par les auteurs.

L'électromyogramme est normal: en particulier, il n'offre pas de trace du type myosite.

C. *Bilan radiographique*

En dehors de l'arthrose qui est de règle à cet âge au rachis, de l'ostéoporose qui n'est pas plus marquée que chez les sujets appartenant à la même tranche de vie, elle est négative: en particulier sacro-iliaques, pieds, mains, sont indemnes. Dans notre Obs. II il n'y a pas

d'image spéciale à la goutte et il faut mentionner l'existence d'une périarthrite calcifiante.

Evolution et pronostic

Malgré la sévérité apparente du syndrome il se termine par la guérison sans séquelle en 18 mois - 3 ans.

Dans ces dernières années, cependant, on a relevé l'association possible avec la maladie de Harton ou artérite temporale qui peut s'accompagner de cécité, de surdité, de complications cérébrales graves. Dans un cas Serre et Simon, dans un autre Boyle et Beatty, ont vu l'évolution se faire vers la PCE; dans un autre cas, les auteurs Anglais ont vu survenir une périarthrite noueuse. Nous sommes d'accord avec Serre et Simon pour exclure ces 3 observations de la PPR.

Du point de vue pratique, bien qu'il s'agisse de raretés, il convient donc d'exprimer quelques réserves sur la bénignité de l'affection et de ne se prononcer qu'avec un certain recul. Il reste à préciser ses relations avec l'artérite temporale. Enfin il faut compter avec les récidives.

Diagnostic

A. *Positif*. Il faut y penser systématiquement d'après les conditions d'âge, de localisation, d'évolution, les signes de laboratoire.

B. *Différentiel*. Il éliminera le myélome multiple par la myélographie, l'électrophorèse, la radiographie; les périarthrites des épaules et des hanches dont l'évolution est plus rapide, qui ne touchent pas l'état général et ne comportent pas de réactions sanguines d'inflammation; le PCE qui diffuse plus rapidement, touche électivement les mains et les genoux avec graves lésions radiographiques et dont les réactions de Waaler-Rose et du Latex font la preuve; la spondylarthrite ankylosante grâce à la radiographie des articulations sacro-iliaques et à son début à un âge beaucoup plus jeune; les maladies du collagène qui seront dépistées par les biopsies.

Anatomie pathologique

Faute d'autopsie et de biopsie, elle n'est pas encore connue.

Traitement

Il offre un grand intérêt pour calmer la douleur, réduire l'invalidité, raccourcir la durée de la maladie.

L'or doit venir en première place: il nous a donné un beau résultat dans notre Obs. II. On peut lui associer avec fruit les injections intra-articulaires d'acétate d'hydrocortisone, ou, mieux, de dectancyl liquide à 2,5%, injections répétées à la demande dans les épaules et hanches.

En cas d'échec on se tournera vers la Butazolidine administrée avec les précautions d'usage ou vers la Corticothérapie générale donnée à doses prudentes à cause de l'âge des malades: le Médrol

avait bien convenu à notre Obs. I. Le Tandénil a donné des succès à Serre et Simon, les sels de cuivre deux échecs à Desprages-Gotteron.

Enfin on saura tirer un excellent parti de la Mécanothérapie et de la Crénothérapie.

Discussion nosographique

Nous suivons ici de près le texte de Serre et Simon.

Tout d'abord il nous faut répondre à une question préalable: les auteurs Anglo-saxons parlent plus volontiers de la *polyalgia rheumatica* (Barber). Or les expériences de Coomes et Sharp démontrent que le point de départ de l'inflammation est beaucoup plus dans les capsules et les ligaments que dans les muscles: en injectant du sérum physiologique dans les articulations ou les ligaments, ils reproduisent fidèlement le tableau clinique. Le terme d'amyalgie est donc impropre, il y a bien inflammation des tissus articulaires.

Il n'est pas contestable, en effet, que la PPR porte la *marque phlegmosique*: son début, rapidement progressif et parfois fébrile, sa diffusion, les troubles graves de l'état général, ainsi que les réactions de laboratoire, en font foi. Enfin, sa marche régressive, sa réponse aux traitements anti-inflammatoires la séparent des arthroses.

Mais, cela dit, où convient-il de la placer?

Contrairement à ce qui a été parfois soutenu, elle ne se confond pas avec la PCE qui a une évolution inexorablement extensive et centripète, qui lèse gravement les mains et les genoux et plus tardivement les épaules et les hanches, ces dernières constituant, en quelque sorte, l'*ultimum moriens*. Le facteur rhumatoïde lui est propre.

Il ne s'agit pas davantage d'une Spondylarthrite Ankylosante, rhumatisme très électivement masculin, qui touche des sujets beaucoup plus jeunes (début de 15 à 25 ans), provoque des lésions sacro-iliaques et dorso-lombaires caractéristiques, s'accompagne assez souvent d'iritis.

Nous ne saurions non plus évoquer la maladie de Bouillaud: elle est l'apanage de patients bien plus jeunes, évolue plus rapidement, mord le coeur trop souvent de façon indélébile, élève le taux des antistreptolysines.

Ce n'est pas non plus une périarthrite scapulo-humérale bilatérale: dans cette éventualité les hanches sont indemnes, l'état général intact, le syndrome humoro-biologique est normal ou parfois très faiblement inflammatoire.

Il semble donc bien que, en l'absence d'une signature bactériologique ou virale incontestable, on doive placer la PPR dans le groupe des rhumatismes subaigus à côté du rhumatisme subaigu curable de l'adulte masculin jeune, tel qu'il a été décrit par Ravault et Vignon.

Reste à préciser la question de ses rapports avec l'artérite temporelle: y a-t-il association ou avons-nous affaire à une seule et même maladie à épisodes successifs? Seules l'accumulation et la critique des observations nous permettront de résoudre le problème et de nous dire s'il faut mettre une sourdine à notre optimisme actuel.

Travail du Centre de Recherches contre le Rhumatisme d'Aix-les-Bains.

Adresse de l'auteur:

9, rue Lamartine

Aix-les-Bains, France

Mit UrgeninTM befreien Sie den Prostatiker...



... von schmerzhaften Prostatakongestionen, von ausstrahlenden Schmerzen in Damm- und Symphysengegend, von quälenden und lästigen Miktionsbeschwerden. Auch bei der hormonell-vasomotorischen Reizblase der Frau empfehlen wir Urgenin.

Urgenin, entstauende und entzündungswidrige Naturstoffe.
Liquidum, Dragées, Suppositorien



INTEGRAL S. A., 61, rue de Strasbourg, Luxembourg

LE LASER EN BIOLOGIE ET EN MEDECINE

Par F. LOT (Paris)

Depuis quelques années, toute une étonnante microchirurgie s'est développée, grâce au microscope et au micromanipulateur: «Ce qui ne se voit pas sera vu, ce qui ne se décèle pas sera décelé, ce qui ne se manipule pas sera manipulé», a dit Jean Rostand. C'est ainsi que l'on est parvenu à traiter à la façon d'une grenouille ou d'un cobaye un globule de sang, à sectionner une bactérie en plusieurs tronçons, à inciser une cellule quelconque, à lui soustraire un peu de sa substance ou à lui injecter certains liquides, à extirper le noyau d'une amibe puis à la pourvoir d'un noyau étranger, emprunté à une congénère. En utilisant le rayonnement ultraviolet, on a pu affiner encore les moyens d'action quand on se propose de léser la cellule en telle ou telle région déterminée: l'instrument est alors devenu d'une subtilité immatérielle, la lésion étant produite par une radiation dirigée.

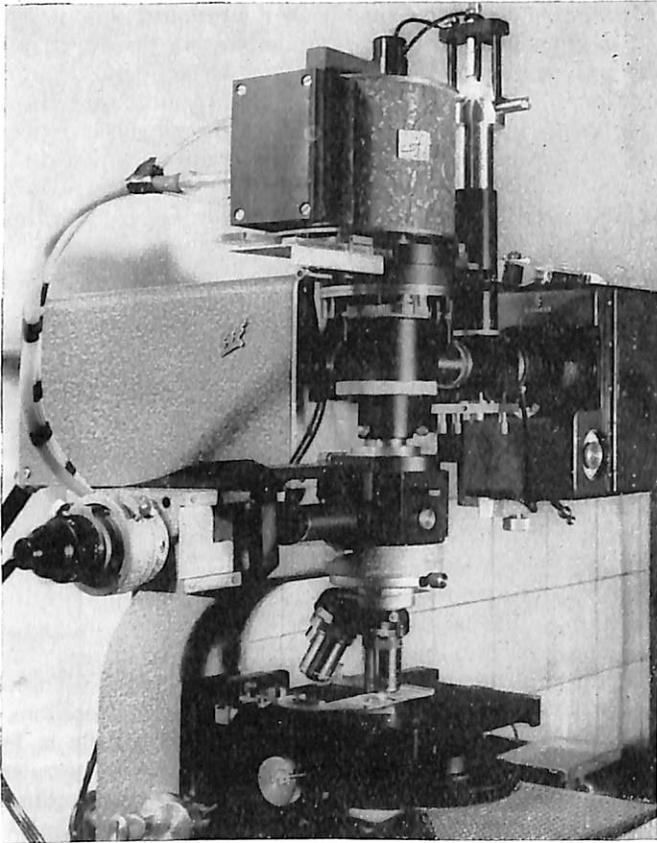
Le docteur Marcel Bessis et son équipe vont plus loin encore, aujourd'hui, dans l'ordre de la finesse et de la précision, en recourant au laser, ce prodigieux appareil qui représente «le plus beau cadeau que la spectroscopie hertzienne ait fait à l'optique», pour reprendre l'expression du professeur Kastler, inventeur du «pompage optique» qui conduisit à la réalisation du «laser à rubis».

On devait déjà notamment à l'équipe travaillant au laboratoire de cytologie du Centre national de transfusion sanguine, la mise au point, en France, de la salvatrice technique de l'exsanguino-transfusion chez les nouveaux-nés atteints de la maladie hémolytique, méthode étendue ensuite à l'adulte dans les cas d'intoxication grave du sang. Et les mêmes chercheurs ont apporté des précisions toutes nouvelles et de profonde importance sur la destinée de la ferritine dans le cycle hémoglobinique du fer. Ainsi, pour la première fois, faisait-on de la cytochimie à l'échelle moléculaire, en établissant un lien entre morphologie et biochimie.

Avant d'en venir à l'étude des hématies, les globules rouges du sang, qui sont des cellules, donnons un regard à ce qu'est une cellule en général, - ce qui représente un monde ...

Autrefois, le contenu de la cellule, le cytoplasme, était, le noyau mis à part, considéré comme une gouttelette de gel «optiquement vide». On sait à présent que ce gel comporte, outre le noyau, une multitude de granules - mitochondries, ribosomes, corps de Golgi,

centrioles, dyctosomes, ergastoplasme . . - qui ont une structure extrêmement complexe et qui remplissent tous des fonctions essentielles. Le microscope électronique nous permet de les voir, qui mène de la cellule entière à l'agencement rigoureux des molécules dont elle est formée. (Avec un grossissement de 500 000 fois, sous lequel se distinguent certaines molécules, le globule rouge aurait quatre mètres de diamètre et l'homme auquel il appartient serait un géant de 875 kilomètres de hauteur!). Les organites de la cellule découverts, photographiés, on commence à en connaître l'anatomie et la composition chimique, mais leur fonctionnement nous échappe encore complètement.



Qu'y voit-on? Le microscope électronique montre des compartiments, des interfaces et des membranes: c'est là que peuvent se produire les mille et mille opérations chimiques que les innombrables enzymes - ferments solubles - de la matière vivante doivent conduire, cela dans un ordre déterminé ... Mais il ne faut pas oublier que nous sommes encore au stade primitif de la science de la cellule, la cytologie. Les premiers anatomistes dessinaient l'aorte, l'estomac, le

foie, le coeur et les poumons, sans connaître leurs connexions ni leurs fonctions. Nous leur ressemblons lorsque nous dessinons un modèle de cellule avec ses différents organites.

Le profane reste effaré devant cette multitude de laboratoires énigmatiques, si puissants en leur petitesse et si merveilleusement coordonnés au sein d'une seule cellule vivante ... Mais ici le savant répond, avec le docteur Bessis: «Nous ne pouvons que nous réjouir de la multiplicité des structures ainsi révélées. Plus les structures sont nombreuses et variées, plus le problème se simplifie. Que peut-on imaginer, en effet, de plus difficile à saisir que le fonctionnement du protoplasme considéré comme un milieu transparent, sans différenciation aucune, «optiquement vide»? On peut plus rapidement comprendre le fonctionnement d'une automobile si l'on ouvre le capot, bien qu'au premier abord, les rapports entre les tubes, le carburateur, la dynamo et le ventilateur, la circulation des liquides divers puissent sembler difficiles à saisir. Le mérite du microscope électronique est de nous montrer qu'il existe une machinerie dans la cellule vivante et, par là, de simplifier et de diriger les études biochimiques».

Pour la cellule, voilà donc le «capot» levé! Et c'est d'un bistouri fabuleusement ténu et puissant - le pinceau de lumière laser - que le docteur Bessis s'est armé pour voir ce qui se passe dans les si infimes rouages du moteur ...

Le laser a déjà fait beaucoup parler de lui. Comme le maser c'est un dispositif amplificateur basé sur les propriétés quantiques des atomes et des molécules. Tandis que le maser fonctionne dans le domaine des ondes radioélectriques, le laser se situe dans le domaine des ondes lumineuses. Il est capable, à partir du minuscule rubis synthétique qui constitue son «coeur», d'émettre un jet d'une lumière toute spéciale, dite «cohérente», monochromatique et de grande intensité, cela dans un étroit cylindre, c'est-à-dire en un faisceau pratiquement non divergent: alors qu'une source lumineuse ordinaire disperse très vite son énergie (on sait que les phares les plus puissants ont une portée très limitée), le laser maintient la sienne concentrée, et cela indéfiniment. C'est pourquoi les Américains ont réussi, en 1962, à toucher par ce moyen la surface de la Lune, ce qui serait tout-à-fait impossible avec un faisceau de notre lumière classique. Le laser est déjà utilisé en télémétrie et pour le repérage des satellites artificiels. Mais, du fait de l'extrême finesse de la tache lumineuse qu'il produit, tache biologiquement très active, étant donné son énorme concentration d'énergie, le laser met aussi un outil nouveau entre les mains du biologiste.

L'appareillage que l'on peut voir dans le laboratoire du docteur Bessis tient peu de place et n'offre rien, dès l'abord, de particulièrement spectaculaire. On n'aperçoit qu'un microscope optique, à contraste de phases, et qu'un écran de télévision. Mais prenons garde à la petite boîte qui surmonte le microscope: elle contient le laser,

un petit laser à rubis de la C.S.F., simplement refroidi à l'air comprimé. Pour qu'il fonctionne, on fait décharger une batterie d'accumulateurs dans un tube-flash qui entoure le rubis central. L'image que l'on peut observer dans l'oculaire du microscope est transmise ici sur l'écran de télévision. Les rayons du laser peuvent, en effet, être très dangereux pour la rétine, et une erreur dans la manipulation pourrait causer un accident. L'observation ne s'effectue donc jamais directement, mais toujours par l'intermédiaire de l'écran, l'appareil de prises de vues de télévision étant d'ailleurs lui-même protégé contre le rayonnement.

Le dispositif est mis en marche ... Au milieu de l'écran apparaît un petit point blanc brillant. Ce spot marque l'endroit où le pinceau du laser va être déclenché. L'impact n'a que deux millièmes de millimètre de diamètre. Voici maintenant l'image d'un globule rouge, qu'il est aisé de faire coïncider avec le spot. Il ne reste plus qu'à déclencher le laser. Opération-éclair: en un instant, l'hématie est complètement détruite.

Le globule rouge a été brûlé, son hémoglobine toute coagulée. C'est, en l'occurrence, une intervention brutale. Elle répond à l'un des objectifs des chercheurs: savoir ce qui se passe autour d'un globule rouge quand celui-ci a été détruit. On assiste alors à un grand branle-bas des globules blancs présents dans le voisinage et qui se précipitent sur lui pour le phagocyter: c'est par ce processus que, dans l'organisme, les cellules vieillies, malades ou mortes, sont rapidement éliminées. Bien des questions se posent ici. Qu'est-ce qui attire les vigilants leucocytes? Quel est le phénomène d'information en cause? Or, grâce à la technique du laser, on peut étudier les réactions des cellules qui environnent une cellule malade ou tuée, et cet appareil rend déjà de grands services pour cette étude.

Et il est possible de limiter les dégâts, de léser les cellules non pas globalement, mais en un point choisi. On emploie alors un filtre dégradé qui permet de blesser la cellule où l'on veut, sans la tuer. Et cela répond à un autre grand objectif, qui est d'appliquer à l'échelle des organites cellulaires la méthode classique de la physiologie macroscopique. Si vous ôtez à un animal la thyroïde, par exemple, on va constater que cet animal développe telle maladie due à l'absence de cet organe et l'on pourra s'attaquer à la question de savoir quel est le rôle joué par celui-ci. Avec le laser, on opère semblablement: on irradie une cellule et on lui enlève le noyau, ou bien les mitochondries, par exemple, et l'on voit ce que devient son comportement lorsque ces organites ont été détruits.

Sur la méthode de micropuncture ultraviolette, à laquelle le docteur Bessis avait déjà recouru, et de féconde manière, la technique du laser présente de manifestes avantages, et d'abord la possibilité de détruire sélectivement des organites cellulaires préalablement colorés, ce qui élargit le champ de la micropuncture. Sur les globules blancs, la lumière du laser n'agit que si le globule est coloré. On le traite donc convenablement, avec du vert Janus, par exemple, qui

se loge dans les mirochondries, ce qui permet de détruire seulement celles-ci. Et puis le laser se montre d'un usage beaucoup plus pratique et rapide, célérité particulièrement appréciable quand on étudie des cils vibratils, sur lesquels on agit en un millième de seconde ...

Paradoxalement, ce laser dont la lumière est si dangereuse pour l'oeil, peut pourtant intervenir en sa faveur très bénéfiquement.

Les ophtalmologistes ont eu, en effet, l'idée, lorsque le laser a fait son apparition, de se servir de son grand pouvoir de coagulation pour traiter les décollements de la rétine. La tache lumineuse produite au fond de l'oeil, rendue punctiforme par le cristallin, qui est une lentille convergente, permet de multiplier les points de soudure autour de la rétine, ce qui empêche la lésion de s'étendre et la fait cicatriser. On n'en est encore qu'aux premiers essais. Il va sans dire qu'il faut observer une extrême prudence dans ce genre d'intervention.

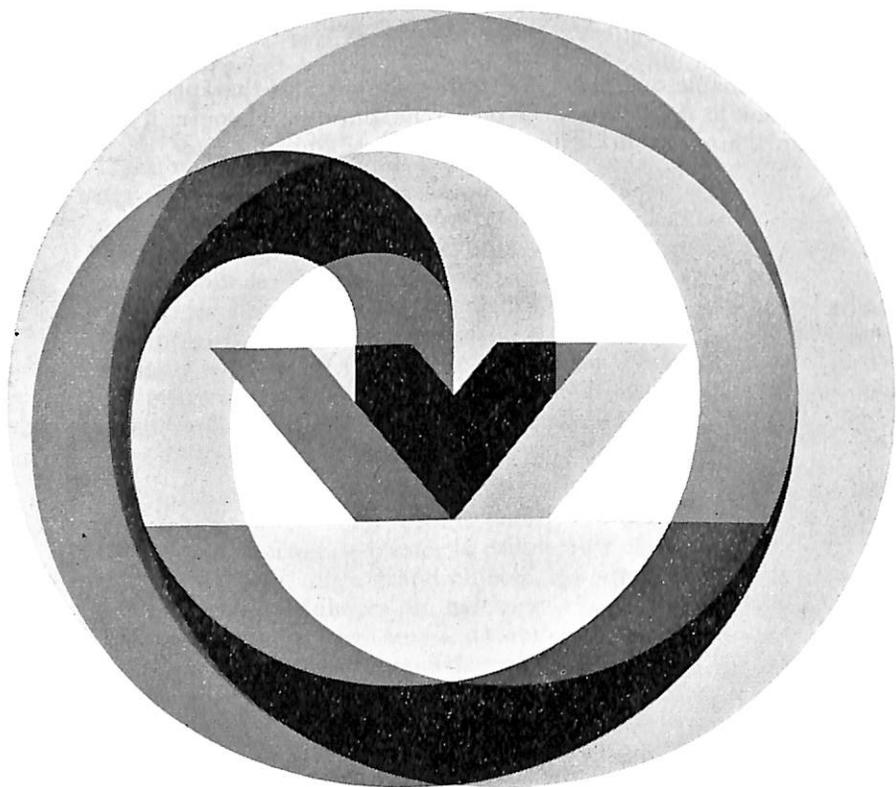
Il est probable que, dans l'ordre des applications thérapeutiques comme dans le domaine de la recherche pure en biologie, il y a beaucoup à attendre des extraordinaires possibilités du laser.

*Adresse de l'auteur: c/o Pages
de France, 23 rue La Pérouse,
Paris 16^e*

Hygroton®-Réserpine Geigy

Antihypertenseur

Association équilibrée de deux anti-hypertenseurs
de longue durée,
pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle,
très bonne tolérance



Produits pharmaceutiques A. Christiaens s.a.
60, rue de l'Étuve, Bruxelles 1
Concessionnaires pour la Belgique, le Luxembourg,
le Congo, le Rwanda et le Burundi
des produits pharmaceutiques de
J.R. Geigy S.A., Bâle (Suisse)

LES LIVRES

SCHNELLTESTS IM KLINISCHEN LABORATORIUM, von *Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Dolphe Kutter*, Luxemburg. Mit einem Vorwort von *Professor Dr. Melanie Rink*. Mit 7 Abbildungen, VIII und 125 Seiten, Kl. 8°, 1966, Urban und Schwarzenberg, München/Berlin/Wien. - Kartoniert DM 16.-

Lire, sous la traditionnelle couverture verte d'une grande maison étrangère d'éditions médicales, ce texte de notre compatriote D. Kutter est un régal qu'on doit recommander avec instance.

Quel médecin n'a affaire, quotidiennement, à ces tests rapides qui ont nom Clinitest, Tes-Tape, Acetest, Albusix etc., et dont le nombre va - heureusement - en s'accroissant? L'auteur les a groupés, il en décrit les mécanismes chimiques et les applications, en se basant sur la littérature et sur son abondante expérimentation personnelle. C'est surtout celle-ci qui donne à l'opuscule son ton particulier d'autorité. Chemin faisant, on sent avec quel empressement D. Kutter a répondu à la séduction de ces examens de laboratoire simplifiés, et avec quel sérieux il s'est attaché à en faire le tour.

Où est le profit que nous en retirons, nous-autres lecteurs, quelle que soit la discipline médicale à laquelle nous appartenions?

Tout d'abord, la description des réactions chimiques nous apprend à mieux comprendre ce que nous faisons ou demandons qu'on fasse.

Ensuite, nous sommes renseignés, pour la première fois aussi complètement, sur la sensibilité et la spécificité de ces réactions, ce qui nous évitera quantité de conclusions hâtives, d'erreurs et de désillusions en présence de résultats faussement positifs ou négatifs. Qu'on veuille seulement songer aux interférences dues à la vitamine C, dont l'ingestion abusive en quantités industrielles conditionne la grande fréquence. Elle n'est d'ailleurs pas seule à pouvoir influencer sur l'issue des réactions!

D. Kutter ne se contente pas de fixer l'état actuel de la question. En partant de certaines incertitudes et de certaines possibilités, il esquisse des avenues nouvelles dans lesquelles la recherche pourra s'engager, et à laquelle il ne manquera sans doute pas de contribuer avec ses propres connaissances et son bel enthousiasme.

En fin de compte, si son travail nous confirme la facilité et la rapidité de ces tests, il nous prouve que les considérer comme trop simples tiendrait d'une attitude simpliste. Sachons-lui gré d'avoir affiné notre usage de ces armes, petites mais acérées, de détection et de contrôle de nombreux états pathologiques. *R. Schaus*

TRAITE PRATIQUE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE, tome III (Foie, Vésicule biliaire, Pancréas, Annexes), par *L. Demeulenaere, J. Godart* et collaborateurs, 1966, Librairie Maloine, Paris et Editions Arscia, Bruxelles, 522 pages, 144 illustrations, 840 Fr. B.

Trois ans après la parution du tome I (Dyspepsies, Oesophage, Retentissement digestif des Affections du Diaphragme, Estomac, Duodénum) et du tome II (Grêle, Colon, Rectum, Anus, Péritoine, Mésentère, Epiploon, Hémorragies digestives, Diététique) voici le dernier volet d'un tryptique qui fait honneur à l'Ecole belge de gastroentérologie.

Comme nous le faisons à l'occasion des deux premiers volumes, nous insistons sur la valeur particulière de cet ouvrage pour l'information post-universitaire dans un domaine des plus importants de la médecine interne.

L'exploration hépato-biliaire est d'abord traitée sous ses angles divers: séméiologie clinique, tests de laboratoire, examens radiologiques, tubage duodéal, examens

endoscopiques, ponction-biopsie du foie. Les maladies du foie sont groupées sous les têtes de chapitres suivantes: les grands syndromes (ictères, insuffisance hépatique grave, hypertension portale), les hépatites, les cirrhoses, les surcharges hépatiques, les tumeurs du foie, affections hépatiques diverses. Suivent les maladies des voies biliaires - anomalies congénitales, dyskinésies, cholécystopathies non lithiasiques, lithiases, angiocholites aiguës, cholédocites et hépatocites, oddites, tumeurs des voies biliaires. Les maladies du pancréas donnent lieu à un rappel morphologique et physiologique, à un chapitre sur l'exploration biologique et radiologique, avant l'exposé des principales affections inflammatoires aiguës, chroniques, lithiasiques et tumorales.

Une matière donc fort vaste est présentée sous une forme ramassée, sans remplissage, sans effets de rhétorique ni fioritures inutiles. La subdivision est classique, le texte retient les notions traditionnelles dans la mesure où elles résistent aux critères scientifiques actuels. Les acquisitions nouvelles sont incorporées pour autant qu'elles font partie du bagage désormais indispensable. Ni fatras suranné, ni données encore trop faiblement étayées, voilà bien ce qui, à côté de des aspects positifs, fait mériter à ce livre une place de choix dans la bibliothèque de tout médecin.

Certains chapitres nous ont semblé particulièrement instructifs: ictères hémolytiques (R. Masure), hypoglycémies (R. Pirart), radiologie du pancréas (R. van Lerberghe), diététique (R. Platteborse), ce dernier en raison de ses recommandations simples à souhait. Les syndromes de démembrement si difficile comme les affections vésiculaires non lithiasiques, les affections pancréatiques non tumorales, sont traités avec beaucoup de bonheur. Autant que pour les thèmes envisagés, il faut louer les éditeurs pour l'absence d'un chapitre sur la prétendue «petite insuffisance hépatique» qui a trop longtemps semé la confusion dans bien des esprits.

Regrettons que la couverture brochée ait mal résisté à une lecture intégrale, mais cet inconvénient mineur n'aurait sans doute pu être pallié sans augmenter encore le prix de revient - et donc sans risque de restreindre l'audience, notamment parmi les jeunes, ce qui eût été dommage!

R. Schaus

RHEUMA-GYMNASTIK, von *Prof. Dr. Wolfgang Kohlrausch*, 1966, 78 Seiten, 170 Abb., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. Kartoniert DM 8,80.

La sanction d'une consultation est dans l'immense majorité des cas une ordonnance - mais celle-ci ne vise pas toujours uniquement un traitement purement médicamenteux. En diététique, par exemple, l'indication d'un livre qui aide le malade à résoudre ses problèmes, n'est pas exceptionnelle.

L'opuscule du Professeur Kohlrausch sera utilement recommandé à de nombreux rhumatisants, pour leur enseigner une gymnastique simple à comprendre et facile à réaliser. Le concept de rhumatisme est pris ici dans un sens très large, englobant tous les états où se manifestent des raideurs du système locomoteur, articulaire ou non.

Combien de fois, devant la décevante chronicité de ces affections, remarque-t-on à quel point la pharmacologie à elle seule a des limites, lorsqu'elle a jugulé le stade initial bruyamment inflammatoire, et que se pose le problème de la poursuite d'un régime thérapeutique à la fois actif et inoffensif! L'auteur décrit en style télégramme des exercices que démontrent de manière suggestive des photographies plus parlantes que le texte le plus explicite. Envoyons donc bon nombre de nos rhumatisants non seulement chez le pharmacien, mais aussi chez le libraire. S'ils en ressortent avec ce petit recueil de gymnastique médicale, nous leur aurons incontestablement rendu service.

R. Schaus

**Pour plus de sécurité
en Corticothérapie**

BIOCORT

Metacortandrolone 5 mg }
Methandriol (mad) 12,5 mg } par comprimé

Le BIOCORT évite tous les inconvénients de la corticothérapie prolongée; action catabolisante, perte en potassium, calcium et phosphore, effets indésirables sur la croissance, sur la glycémie, sur l'estomac, sur le métabolisme du sel et surtout sur le freinage de l'axe hypophysio-surrénalien.

- 1.- Le mad augmente et prolonge l'action de la Métacortandrolone, ce qui permet d'en réduire la dose utile.
- 2.- Le mad, facteur d'épargne des protéines compense les effets catabolisants de la cortisone.
- 3.- L'activation et la prolongation d'action obtenues grâce à l'association au mad permet d'administrer une dose unique par 24 heures. Il en résulte que l'effet frénateur sur l'antéhypophyse et sur les surrénales devient négligeable.

Littérature et échantillons sur demande

THERABRUX s. p. r. l.

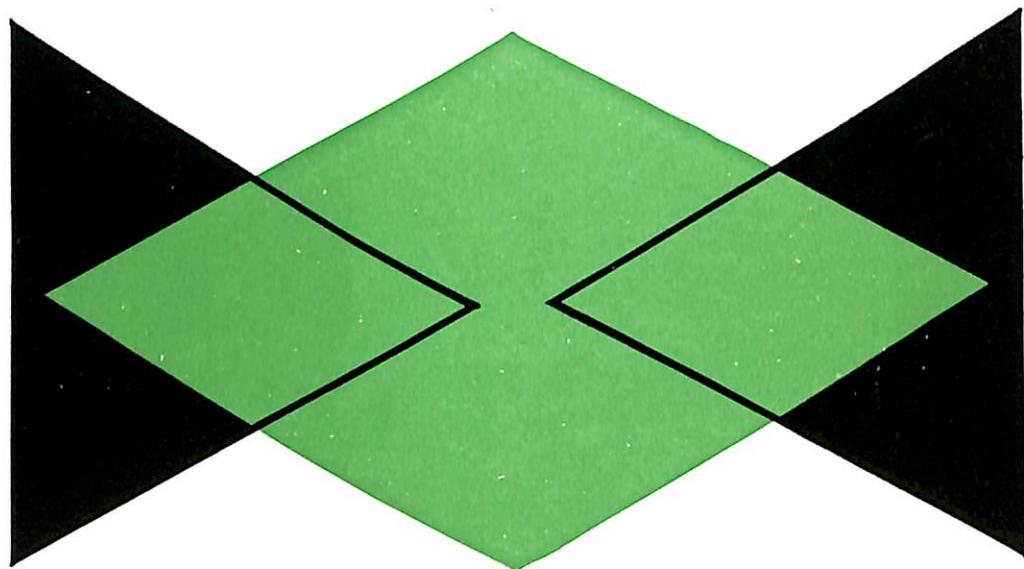
35, rue Souveraine, BRUXELLES 5

Dépositaire pour le Grand Duché de Luxembourg :

COMPTOIR PHARMACEUTIQUE Luxembourgeois

23, rue Mercier, LUXEMBOURG

Mit
Lanacard®
beherrschen Sie
ca. 80%
aller Herzinsuffizienzen



Lanacard - eine nach cardiologischen Gesichtspunkten erfolgte Koordination wasserlöslicher und lipoidlöslicher Lanataglykoside - bietet als hervorstechendes Merkmal eine besonders gute Verträglichkeit - selbstverständlich bei zuverlässiger Sättigung und guter Steuerbarkeit.

Das damit gegebene große Indikationspektrum umfaßt alle leicht bradykarden bis tachykarden und normofrequenten Formen der Herzinsuffizienz. Dragées, Liquidum, Suppos.



