

# BULLETIN

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

N° 1

1978 - 115<sup>e</sup> année



# LEGALON®

Dragées mit 35 mg Silymarin

# LEGALON® 70

Dragées mit 70 mg Silymarin

# LEGALON® LIQUIDUM

1/1 Meßlöffel 100 mg Silymarin



- bietet die Möglichkeit der protektiven und kurativen Beeinflussung der Leberzelle

- beeinflusst auch toxische Schädigungen der Leberzelle

- bessert klinische Symptome und richtet leberspezifische biochemische Kriterien signifikant zur Norm aus

- steigert als Membranstabilisator die Funktionstüchtigkeit und Leistungsfähigkeit der Leberzelle

- restituiert, stabilisiert und schützt die Integrität der Elementarmembranen, der funktionstragenden und -vermittelnden Bau- und Strukturelemente der Leberzelle

- bessert die Erfolgsaussichten der Lebertherapie

#### Zusammensetzung:

1 Dragée Legalon enthält 35 mg Silymarin, 1 Dragée Legalon 70 enthält 70 mg Silymarin, 1/1 (1/2) Meßlöffel Legalon Liquidum enthält 100 (50) mg Silymarin

#### Indikationen:

Chronisch-persistierende und chronisch-aggressive Hepatitis, Leberzirrhose, toxisch-metabolische Leberschaden (z.B. Fettleber); als Leberzellschutz bei Zufuhr leberbelastender Stoffe.

#### Kontraindikationen und

Nebenwirkungen:

Bisher nicht bekannt.

#### Dosierung:

In schweren Fällen 3mal täglich 2 Dragées Legalon 70 (4mal täglich 1/1 Meßlöffel Liquidum) nach den Mahlzeiten einnehmen, zur Nachbehandlung und als Initialdosierung bei mittelschweren Fällen 3mal täglich 1 Dragée Legalon 70 (3mal täglich 1/1 Meßlöffel Liquidum), in leichteren Fällen 3mal täglich 1 Dragée Legalon zu 35 mg (3mal täglich 1/2 Meßlöffel Liquidum).

Weit. Hinweise siehe wissenschaftlichen Prospekt Dr. Nr. 144/14/10.74.

#### Handelsformen:

Legalon: O.P. mit 80/400 Dragées

Legalon 70:

O.P. mit 80/400 Dragées

Legalon Liquidum: O.P. mit 450 ml



INTEGRAL S.A.  
25, rue d'Epéray  
LUXEMBOURG.

# **BULLETIN**

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

**N° 1**

**1978 - 115<sup>e</sup> année**



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

Publié sous la direction du Conseil d'Administration  
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales  
de l'Institut Grand-Ducal

## Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales :

|                    |                                                                                                                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Président          | Dr. R. Schaus MRCP                                                                                                   |
| Secrétaire Général | Dr. J. Neuen                                                                                                         |
| Membres            | Dr. V. Conzémus, Dr. M.-A. Dicato, Dr. G. Kayser,<br>Dr. R. Koppes, Dr. E. Loos, Dr. M. Schroeder,<br>M. P. Hippert. |

## Bulletin de la Société des Sciences Médicales :

|                             |                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Administration et Publicité | Dr. J. Neuen, Secrétaire Général<br>3, rue Conrad 1 <sup>er</sup> , Luxembourg                       |
| Rédaction                   | Dr. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef<br>Centre Hospitalier de Luxembourg<br>4, rue Barblé, Luxembourg |

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre :

a) le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms, b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre : a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

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.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed double-spaced, to the editor. The references, in alphabetical order should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Copyright 1978 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

# Sommaire

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Les Béta-bloqueurs                                                                             |    |
| J. CARLIER . . . . .                                                                           | 9  |
| Recent Progress Atherosclerosis Research Experimental and Clinical Aspects                     |    |
| P. CLOPATH, M.-A. DICATO . . . . .                                                             | 21 |
| Examen biochimique de quelques groupes professionnels exposés au Plomb                         |    |
| D. KUTTER, M. MACHOUD . . . . .                                                                | 35 |
| A propos d'un cas d'insuffisance rénale aiguë après rifampicine                                |    |
| E. WELTER jr, R. AREND, M. THOMA . . . . .                                                     | 43 |
| Editorial :                                                                                    |    |
| L'Athérosclérose                                                                               |    |
| L. BIRMANN . . . . .                                                                           | 51 |
| Faut-il interdire le bismuth ?                                                                 |    |
| R. SCHAUS . . . . .                                                                            | 51 |
| 4 <sup>e</sup> Congrès International de radioprotection (Paris - Avril 1977)                   |    |
| C. KIOES . . . . .                                                                             | 55 |
| Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg . . . . . | 59 |

## ultra-levure

■ Prophylaxie et traitement des accidents  
des antibiotiques

■ Diarrhées — Colites — Entérocrites

## gélules

MICROBIOTHÉRAPIE

Forme lyophilisée : Saccharomyces  
Boulardii 17, 1 milliard de germes vivants  
par gélule.

Posologie et mode d'emploi :  
Ingérer 1 à 4 gélules par jour

Concessionnaire  
au Grand-Duché de Luxembourg  
Établissements HANFF Frères  
LUXEMBOURG

Laboratoires BIOCODEX, 19, rue Barbès, 92120 MONTRouGE, Tél. : 656-67-89

# Nomenclature des Laboratoires et Firmes

ayant annoncé dans le présent numéro

Bayer Belgium

Beecham Pharma

Biocodex

Byk Belga S. A

S. A. Ciba-Geigy N. V.

Clin-Midy S. A.

Coles S. A.

Codali S. A.

Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois  
Mack, Heumann, Rowa-Wagner

Continental Pharma

Deprophar

Essex Belgium

Hoechst Belgium

Integral S. A., Luxembourg  
Blendax Belgium, Madaus, Zwintscher

Janssen Pharmaceutica

Ministère de la Santé Publique, Luxembourg

Etablissement Thermal, Mondorf-les-Bains

Pfizer

Prophac, Luxembourg  
Boehringer, Fabre, Inpharzam, Lepetit

Schaper & Brümmer

Laboratoires S.M.B.

Société Belge de Thérapeutique Expérimentale

S. A. Thérapeutica

Union Chimique Belge

Will Pharma

Zyma-Galen

# Mondorf-les-Bains

(Grand-Duché de Luxembourg)

**La seule Station hépatique du Benelux**



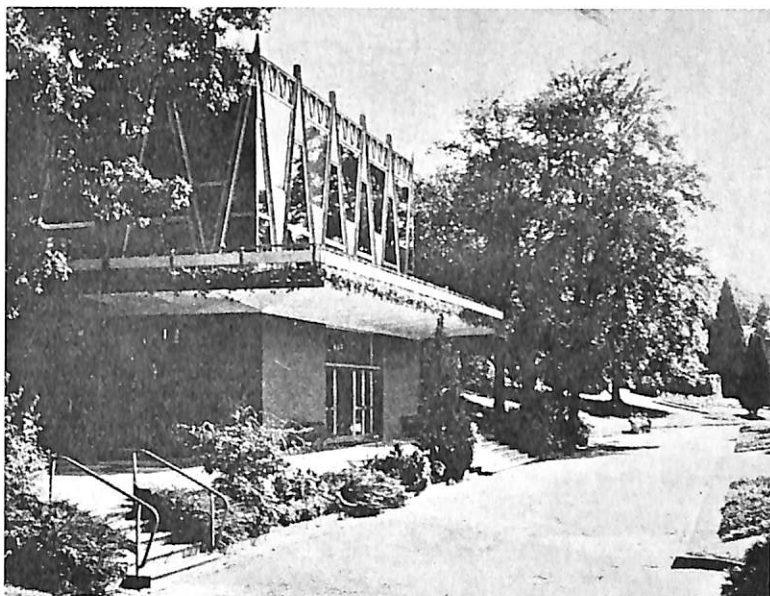
Indications :

Lithiase biliaire - Séquelles d'hépatites

Maladies de la nutrition  
(Hypercholestérolémie, Goutte)

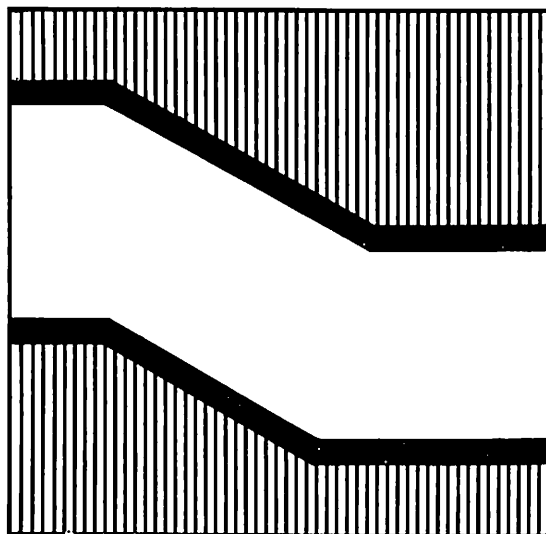
Rhumatismes - Voies respiratoires

Conservation - Amélioration - Rétablissement de la santé



Documentation et Renseignements : Mondorf-Etat - Tél. 6 70 11  
Etablissement thermal ouvert toute l'année

# DANS L'HYPERTENSION



<sup>®</sup> **LOPRESOR**  
(métoprolol)

## Cardiosélectif Cardioprotecteur Bien toléré

### Formule

Le principe actif du Loprésor a la formule suivante :  $\pm$  (-isopropylamino)  
1-[p-méthoxy-2-éthyl)-phénoxy]-3-propanol-2 (= métoprolol)  
Loprésor comprimés Tartrate de métoprolol 100 mg

### Propriétés

Le Loprésor protège le cœur contre une stimulation adrénergique exagérée en inhibant de façon sélective et réversible la transmission des excitations aux récepteurs adrénergiques  $\beta_1$  cardiaques.

Grâce au Loprésor, le rythme cardiaque se normalise, la consommation d'oxygène du myocarde diminue, une tension artérielle exagérée s'abaisse. L'effet hypotenseur du Loprésor se manifeste déjà au cours des premiers jours de traitement et atteint son maximum en l'espace de deux semaines environ.

On peut renforcer cette action par l'administration simultanée d'autres antihypertenseurs, tels qu'un diurétique ou un vasodilatateur périphérique. Le Loprésor convient également au traitement de l'angine de poitrine car il permet une épargne de la consommation d'oxygène dont l'insuffisance coronarienne réduit l'apport.

**Indications** Hypertension - Angine de poitrine

### Contre-indications

Bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie grave, insuffisance cardiaque non traitée.

### Posologie

**Hypertension:** Au début, 100 mg 2 fois par jour, à long terme, généralement 100 à 200 mg 2 fois par jour, suivant la réponse individuelle. Ces directives posologiques valent aussi en cas d'association du Loprésor avec des diurétiques et/ou des vasodilatateurs périphériques.

**Angine de poitrine:** D'ordinaire 100 mg 2 fois par jour. Comme tout  $\beta$ -bloquant, il faudra avant l'arrêt du traitement diminuer progressivement les doses pendant 7 à 10 jours. Une interruption brusque de la médication pourrait conduire à une détérioration de l'état du patient, particulièrement en cas de maladie ischémique du myocarde.

### Tolérance

On a parfois observé de légers troubles gastro-intestinaux et des anomalies bénignes du sommeil.

### Remarques

En raison de sa cardiosélectivité, le Loprésor peut être administré à des malades présentant une affection obstructive des voies respiratoires. La prudence reste de règle. L'efficacité des bronchodilatateurs adrénergiques est conservée et leur posologie peut si nécessaire être adaptée. Lors d'insuffisance cardiaque, il faut procéder à une digitalisation suffisante, éventuellement avec administration supplémentaire d'un diurétique.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie habituelle peut être appliquée. Toutefois, chez les insuffisants rénaux présentant une clearance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, il est recommandé d'instaurer le traitement au moyen de 1-2 comprimés (50 mg) matin et soir, et d'augmenter ensuite progressivement les doses suivant la situation clinique.

Il peut arriver que le traitement par les inhibiteurs des récepteurs  $\beta$  influe sur le métabolisme des glucides et masque les symptômes de l'hypoglycémie. Il convient donc de surveiller attentivement les cas de diabète labile, insulino-dépendant ou traité par les antidiabétiques oraux et d'adapter la posologie de la médication hypoglycémifiante de ces patients. Une interruption graduelle du traitement peut s'avérer nécessaire avant narcose. Si le traitement est maintenu, il faut recourir à un anesthésique d'action inotrope négative aussi faible que possible.

Si se produit par exception une bradycardie marquée, après l'administration du Loprésor, on suspendra la médication, donnera alors par voie veineuse du sulfate d'atropine et, si la fréquence cardiaque ne s'en trouve pas suffisamment élevée, un sympathicomimétique  $\beta$ -stimulant (par exemple de l'isoprotérénol).

Bien qu'aucun cas de toxicité oculo-muco-cutanée (type proclolol) n'ait été observé avec ce produit, il convient de rester attentif sur ce point, comme pour tous les  $\beta$ -lytiques.

Il est recommandé de ne pas administrer le Loprésor chez la femme enceinte sauf si l'indication en est formelle.

**Présentation** 30 comprimés

## Posologie simple: 1 comprimé à 100 mg matin et soir

# CIBA

S.A. CIBA-GEIGY N.V. 1720 Groot-Bijgaarden



# Dai- nil<sup>®</sup>

glibenclamide



**Hoechst**



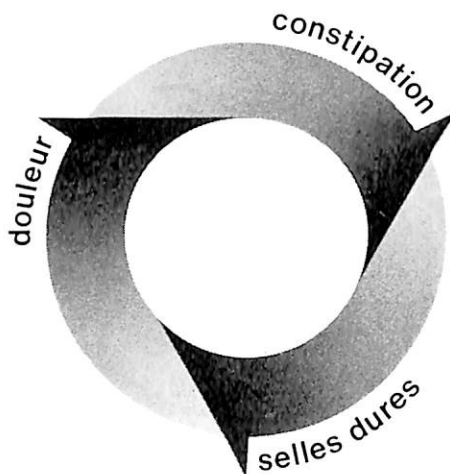
Anti-hémorroïdaire

# Ultraproct

Suppositoires - Pommade

- supprime la douleur et le prurit
- réduit l'inflammation
- arrête les sécrétions

**Ultraproct apporte un soulagement rapide et brise le cercle vicieux:**



**Forme :** Pommade - Flucortolone, 1% (hydrocortisone 0,5 mg - Fluocortolone caproate 5 mg) - Diprospan hydrocortisone 200 mg - Hexacortolone 500 mg - Clemastol undecylate 1 g - Macrogol ricinolate 400 mg - Macrogol 400 - Oxydodecaneol - Clemastol (0,05 mg - 4161-47141) q.s. p.p. 100 g

**Forme :** Suppositoires - Flucortolone, 1% (hydrocortisone 0,5 mg - Fluocortolone caproate 5 mg) - Diprospan hydrocortisone 200 mg - Hexacortolone 500 mg - Clemastol undecylate 1 mg - Hexacortolone 2 mg - 4161-47141 q.s. p.p. 100 g

**Indications :**  
Hémorroïdes internes et externes, fissures anales, proctite.

**Contre-indications :** Lésions ulcéreuses et fongiques dans la région à traiter, virus (varicelle, varicelle et varicelle).

**Posologie et mode d'emploi :**  
Pommade : Appliquer 2 à 3 p.p. 1 en couche mince, 3 à 4 fois par jour.

**Suppositoires :** Appliquer 1 suppos. p.p. 1 après la défécation, en cas de douleurs intenses, 2 à 3 suppos. 10 à 15 p.p.

Après la disparition des symptômes, le traitement doit être poursuivi pendant quelques jours encore (pommade : 1 à 3 p.p. 1 suppos. 1 fois les 2 jours).

Par principe, durant les 3 premiers mois de grossesse, les corticoïdes ne doivent pas être appliqués en grande quantité selon les prescriptions.

**Précautions :** Ne pas appliquer plus de 10 à 20 g de pommade (avec applicateur) par jour.

Conserver en dessous de + 25 °C.

La conservation des suppositoires est limitée voir date de péremption sur l'emballage.



Documentation scientifique : R. COLES S.A. - 1920 MACHELEN (Diegem) - Tél. : (02) 720 48 20 (l. gr.)

VERIDE S.A. - 1920 MACHELEN (Diegem)

77/423 - D322 - I - janv. 78

# LES BETA-BLOQUEURS

J. CARLIER

## I. — RAPPEL CONCERNANT LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

### A. ANATOMIE

Les voies par lesquelles les influx efférents partis du S.N.C. gagnent les viscères sont organisées différemment de celles suivies par les influx efférents gagnant les muscles striés.

La plupart des viscères reçoivent une double innervation effectrice, l'une dépendant du système sympathique, l'autre du système parasympathique. Ces deux systèmes viscéro-effecteurs ont en commun un certain nombre de caractères fondamentaux :

- ils impliquent toujours une chaîne de **deux neurones** :
- le premier neurone (dit préganglionnaire), qui a son corps cellulaire dans le **névraxe** et se termine en faisant synapse sur le suivant,
- le deuxième neurone (dit postganglionnaire), dont le corps cellulaire est situé dans un ganglion végétatif du S.N.P. et dont l'axone se termine au niveau de muscles lisses, de cellules myocardiques ou de cellules glandulaires.

Professeur associé à l'Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Prof. H. VAN CAUWENBERGE), Secteur de Cardiologie (\*)

-----

(\*) Hôpital de Bavière, Boulevard de la Constitution, 66, B - 4020 LIEGE.

#### 1. Le système parasympathique (fig. 1)

Celui-ci comporte un contingent médullaire et un contingent provenant du tronc cérébral. Leur organisation est analogue. Les ganglions contenant le corps cellulaire des neurones postganglionnaires sont **situés tout près des viscères innervés** ou même dans leur paroi.

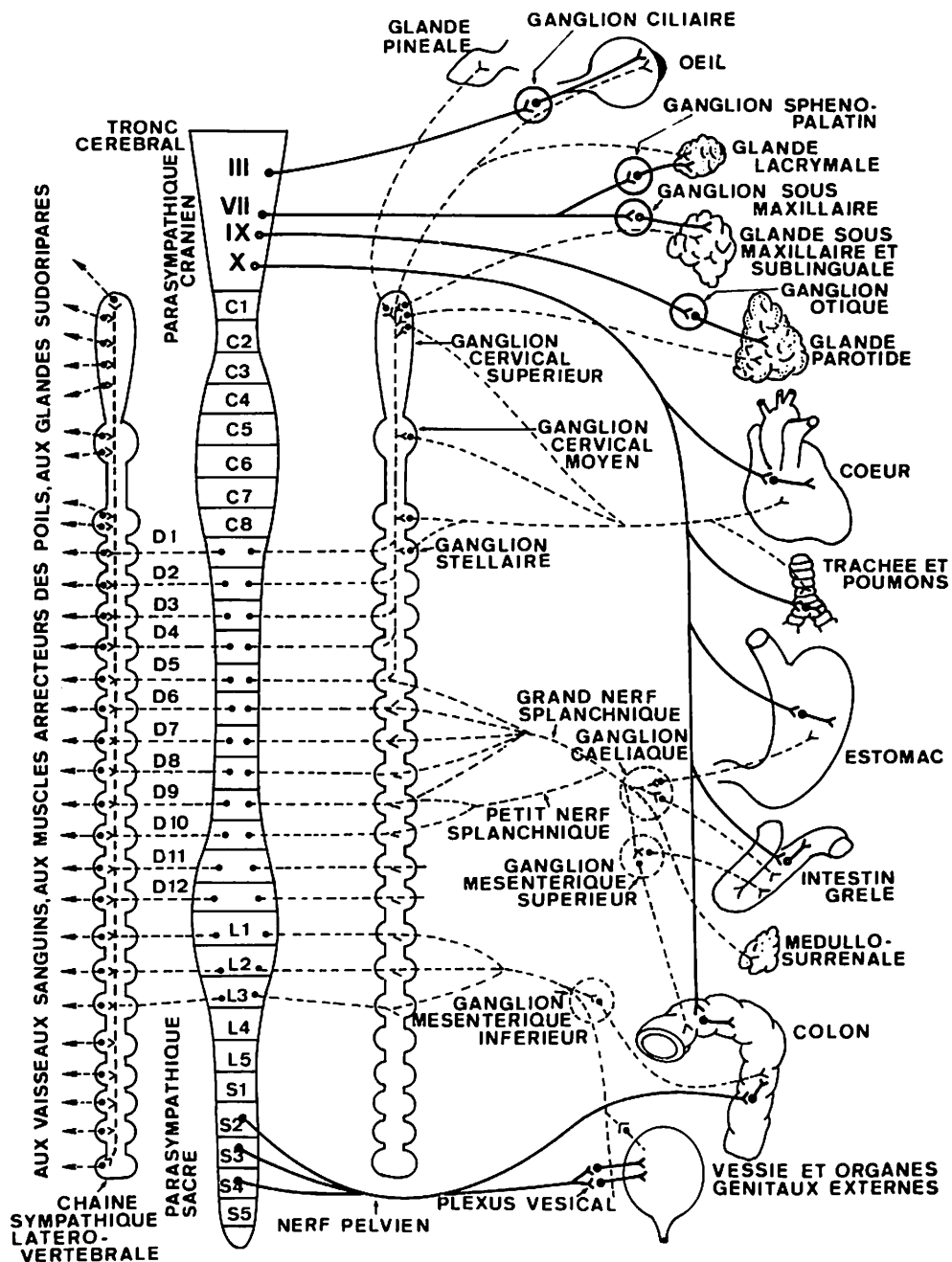


FIGURE 1. -- Schéma du système nerveux végétatif efférent parasympathique et sympathique. Les voies parasympathiques sont représentées en traits pleins et les voies sympathiques en traits interrompus.

- **Contingent médullaire :**

Les neurones préganglionnaires siègent dans la corne latérale de l'axe gris de la moelle sacrée (S2 - S3 - S4) et leurs axones sortent de la moelle par les racines antérieures pour gagner les nerfs du petit bassin et se distribuer aux organes pelviens (vessie, rectum, organes génitaux).

- **Contingent du tronc cérébral :**

Par l'intermédiaire des nerfs III, VII, IX et X, ils assurent l'innervation parasympathique des viscères de la face, du cou, du thorax et de l'abdomen.

## 2. Le système sympathique (fig. 1)

Son origine est uniquement médullaire : les neurones préganglionnaires siègent dans la corne latérale de l'axe gris de la moelle dorso-lombaire (de D1 à L3) et leurs axones sortent de la moelle par les racines antérieures et gagnent le ganglion par les rameaux communicants blancs. Les ganglions sont situés loin des organes à innover, soit dans la chaîne sympathique latéro-vertébrale, soit dans les ganglions prévertébraux.

- **Les voies qui font relais dans les ganglions de la chaîne sympathique latéro-vertébrale** sont destinées à l'innervation sympathique segmentaire de la peau (vaisseaux sanguins, muscles arrecteurs des poils et glandes sudoripares) et à l'innervation sympathique des viscères de la face, du cou et du thorax (muscles intrinsèques de l'oeil, glandes lacrymales et salivaires, arbre trachéo-bronchique, coeur). Les axones des neurones postganglionnaires sortent du ganglion par les rameaux communicants gris et gagnent les nerfs rachidiens.
- **Les voies qui font relais dans les ganglions prévertébraux** sont destinées à l'innervation sympathique des viscères abdominaux et pelviens. Les axones des neurones préganglionnaires suivent

le même trajet que les précédents, mais ils traversent les ganglions de la chaîne latérovertébrale sans y faire relais et constituent, à leur sortie, les nerfs splanchniques qui se rendent aux ganglions prévertébraux : coeliaques et mésentériques. La médullo-surrénale est directement innervée par un neurone préganglionnaire et se comporte donc comme un ganglion.

- Ajoutons l'existence d'un groupe de **ganglions terminaux**, qui, peu nombreux, siègent près de l'organe à innover. Ils sont en rapport essentiellement avec la vessie et le rectum.

## B. — TRANSMETTEURS ET SUBSTANCES LIBÉRÉES

Le transmetteur de toutes les fibres préganglionnaires autonomes, de toutes les fibres postganglionnaires parasympathiques et d'un petit nombre de fibres postganglionnaires sympathiques est l'acétylcholine. Ces fibres sont appelées cholinergiques.

Les fibres adrénergiques comprennent la majorité des fibres postganglionnaires sympathiques : leur transmetteur est la noradrénaline. Le rôle de celle-ci dans les synapses centrales (moelle, hypothalamus, etc. . . .) n'est pas entièrement élucidé : elle y exercerait un effet tantôt stimulant, tantôt inhibiteur.

La noradrénaline est essentiellement libérée au niveau des terminaisons des fibres postganglionnaires sympathiques. L'adrénaline est sécrétée par la surrénale et atteint les récepteurs par voie sanguine.

Il n'y a jamais d'acétylcholine dans le courant sanguin.

## C. — LA TRANSMISSION DE L'INFLUX AU NIVEAU DES FIBRES POSTGANGLIONNAIRES SYMPATHIQUES

A l'état de repos, la noradrénaline est mise en réserve dans des organelles spéciales de l'axone, les **granules**. Elle s'y

concentre grâce à un système de transport actif présent dans la membrane du granule. Sous l'influence de l'influx nerveux parcourant la fibre sympathique post-ganglionnaire, le contenu des granules est libéré, gagne l'espace synaptique et se fixe sur le récepteur.

Au niveau de la varicosité axonale, de l'espace intersynaptique et de l'organe innervé se produisent de nombreux échanges et transformations métaboliques, lesquels peuvent être influencés par de nombreuses substances dont la réserpine, les sympathoplégiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et sur lesquels nous n'insisterons pas ici. D'autres mécanismes, de type «rétro-contrôle» ou «feed back», interviennent pour modifier la quantité de noradrénaline libérée par l'influx nerveux.

#### D. — LA NOTION D' $\alpha$ - ET DE $\beta$ -RECEPTEURS

La noradrénaline, l'adrénaline et d'autres catécholamines peuvent provoquer des effets différents (par exemple, une concentration ou un relâchement des muscles lisses) suivant l'endroit, la dose, la catécholamine envisagée.

La noradrénaline provoque surtout une vasoconstriction. Inversément, l'isopropyl-noradrénaline cause une vasodilatation et de la tachycardie. L'adrénaline est pratiquement aussi active suivant l'endroit comme vasoconstricteur ou comme vasodilatateur.

Une substance sympathicolytique telle que la phentolamine inhibe l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline et de l'adrénaline; elle ne modifie pas l'action vasodilatatrice de cette dernière pas plus que celle de l'isopropylnoradrénaline.

Par contre, le propranolol inhibe l'action vasodilatatrice de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline ainsi que la tachycardie provoquée par ces substances. Il ne modifie la vasoconstriction engendrée par la noradrénaline. L'adrénaline est encore

capable de provoquer une action normale au niveau des territoires entrant habituellement en vasoconstriction sous l'effet de cette substance. Sur la base de telles observations, AHLQUIST a dès 1948 proposé les termes de  $\alpha$  et  $\beta$  -récepteurs pour désigner les sites adrénergiques où les catécholamines produisent respectivement une constriction ou un relâchement. La réponse à l'excitation des principaux récepteurs adrénergiques est résumée dans le tableau I.

Il existe des substances capables d'exercer sur ces deux types de récepteurs des effets respectivement stimulants et inhibiteurs :

- a) **les stimulants** des  $\alpha$ -récepteurs sont représentés avant tout par la noradrénaline elle-même. Il existe des stimulants indirects (tels que l'éphédrine) agissant en provoquant la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques postganglionnaires.
- b) **les stimulants** des  $\beta$ -récepteurs sont représentés surtout par l'isopropylnoradrénaline, substance non physiologique (Isuprel®, Aleudrine®). L'adrénaline stimule à la fois les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ .
- c) **les inhibiteurs**. Ils agissent par antagonisme compétitif avec les catécholamines en se fixant sur les récepteurs. On les appelle couramment «bloqueurs» ou «substances bloquantes». Les  $\alpha$ -bloqueurs ont pour type les alcaloïdes de l'ergot du seigle, et les  $\beta$ -bloqueurs, le propranolol.

Avant de terminer ces notions générales, nous rappellerons que les récepteurs ne sont pas spécifiques à une catécholamine déterminée. Il n'y a pas de récepteurs sensibles uniquement à l'adrénaline et d'autres à la noradrénaline. Ce qui différencie les récepteurs est le seuil de sensibilité. Ainsi, est-il faux de dire que la noradrénaline n'a que des effets  $\alpha$  : mais le seuil de sensibilité pour la noradrénaline est plus bas pour les  $\alpha$ -récepteurs que pour les  $\beta$ -récepteurs.

## II. — LES BETA-BLOQUEURS

### A. — DEFINITION ET GENERALITES

Un bêta-bloqueur est une substance qui entre en compétition avec les catécholamines au niveau des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et les empêche de s'y fixer et de les activer.

Ceci suppose une certaine similitude de structure et explique que certains bêta-bloqueurs gardent une partie de l'activité qu'ils sont sensés bloquer (effet sympathicomimétique intrinsèque).

Par des modifications chimiques appropriées, il a été possible d'augmenter la sélectivité des substances, de manière à obtenir des médicaments possédant une affinité plus grande pour les récepteurs bêta du myocarde ( $\beta_1$ ) que pour les récepteurs bêta des fibres lisses vasculaires ou bronchiques ( $\beta_2$ ).

On est parvenu ainsi à synthétiser des substances qui ont une affinité particulière pour les  $\beta$ -récepteurs du cœur et n'ont que peu ou pas d'action sur d'autres  $\beta$ -récepteurs: ceux des bronches, par exemple. On est ainsi amené à parler des récepteurs  $\beta_1$ : ceux du cœur et ceux intervenant dans la lipolyse, et de récepteurs  $\beta_2$  localisés surtout au niveau des bronches, des vaisseaux. La stimulation de ceux-ci stimule également la glycogénolyse et la libération de glucagon.

### B. — PROPRIETES GENERALES

Les effets pharmacologiques des bêta-bloqueurs peuvent être résumés en cinq points:

1. Ils inhibent les effets agonistes bêta sur le cœur.
2. Ils empêchent l'action des agonistes bêta sur les autres tissus.
3. Ils possèdent des effets anesthésiques locaux.

4. Certains exercent au niveau du myocarde des actions comparables à celles de la quinidine.

5. Ils peuvent dans certains cas déprimer le système nerveux central.

Au niveau du cœur, la suppression des influences sympathiques diminue la réactivité du myocarde à l'exercice musculaire et au stress. On observe au repos et surtout à l'effort une diminution de fréquence du rythme sinusal et de la décharge des foyers ectopiques présents dans les arythmies. Les bêta-bloqueurs provoquent en outre un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. Ils peuvent ainsi réduire la fréquence des contractions ventriculaires en présence d'un rythme supraventriculaire rapide (fibrillation ou flutter auriculaire, par exemple).

La force de contraction du myocarde est diminuée; cela entraîne une réduction du débit cardiaque et une diminution de la pression artérielle, surtout chez l'hypertendu. Cette action inhibitrice sur l'inotropisme du myocarde peut entraîner une décompensation cardiaque.

Certains bêta-bloqueurs possèdent des propriétés comparables à celles de la quinidine, et suppriment les foyers ectopiques principalement au niveau des ventricules. Ils peuvent ralentir ou supprimer un rythme ventriculaire anormal. Ces effets ne sont pas liés directement à l'action bêtaalytique mais aux propriétés anesthésiques locales de la substance.

Enfin, en dehors du myocarde, les bêta-bloqueurs exercent surtout leur influence sur les muscles lisses non vasculaires et principalement au niveau des bronches. Déjà chez les sujets normaux, l'administration de propranolol produit une constriction des bronchioles. Chez les patients asthmatiques, ce phénomène est susceptible de produire une constriction bronchiolaire dangereuse. Sans être complètement supprimé, le risque est diminué de façon considérable par l'utilisation de bêta-bloqueurs sélectifs.

Certaines effets métaboliques des catécholamines peuvent également être inhibés par les bêta-bloqueurs. Il en est ainsi pour la glycogénolyse observée au niveau du cœur et des muscles squelettiques. La libération d'insuline provoquée par l'isoprotérénol est également inhibée par des bêta-bloqueurs.

### C. — LES CLASSES DE BETA-BLOQUEURS ET LEURS PROPRIETES COMPAREES

Les bêta-bloqueurs se différencient entre eux par leur sélectivité, l'existence d'un effet sympathicomimétique intrinsèque, leur activité, leur demi-vie, leur élimination.

Certains de ces aspects sont résumés dans les tableaux II et III.

- 1) Par **cardiosélectivité**, on entend l'affinité préférentielle que possèdent certains bêta-bloqueurs pour les récepteurs bêta du cœur (ou bêta-1). C'est ainsi que pour une action bêta-bloquante équivalente, les bêta-bloqueurs cardiosélectifs occasionneront moins de bronchospasme que les non-sélectifs. Ils détermineront par ailleurs plus de bradycardie.
- 2) L'**activité sympathicomimétique intrinsèque** (A.S.I.) correspond à la propriété qu'ont certains bêta-bloqueurs en plus de leur action spécifique, d'exercer par eux-mêmes une stimulation du récepteur. Cette activité sympathicomimétique intrinsèque ne joue de rôle que pour les fortes doses. Ces bêta-bloqueurs provoquent souvent moins de bradycardie au repos mais continuent à inhiber la tachycardie qui se produit à l'effort.

Certaines études, comparant la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort en fonction de l'augmentation de la posologie, montrent toutefois qu'il existe une différence essentielle entre

les bêta-bloqueurs sans ou avec A.S.I. Alors que pour les premiers, la réduction de la tachycardie à l'effort va en augmentant progressivement avec l'accroissement de la posologie, pour les seconds survient un plateau traduisant l'absence de réduction de la fréquence à l'effort à partir d'une certaine dose (Mc DEVITT et al., 1977).

- 3) Par **activité**, on entend le nombre de milligrammes nécessaires pour inhiber dans une certaine mesure la tachycardie provoquée par l'effort physique. L'activité 100 a été conventionnellement attribuée au propranolol. Les résultats varient d'un essai à l'autre; aussi les données du tableau III ne doivent-elles être considérées qu'à titre indicatif. Ils montrent toutefois que, sur la tachycardie à l'effort, le timolol et le pindolol (en mg) sont les plus actifs tandis que l'alprénolol, le practolol et le tolamolol ont une activité plus faible. Cette activité paraît en soi et dans certaines limites d'un intérêt mineur dans le choix du produit car il suffit d'augmenter la quantité de substance active.

La connaissance de cette activité relative est toutefois utile quand on veut comparer les bêta-bloqueurs entre eux ou, chez un malade, passer d'un bêta-bloqueur à un autre.

Sur le plan de l'hypertension ou de l'angor, on donne les équivalences suivantes:

|             |          |
|-------------|----------|
| Propranolol | : 100 mg |
| Atenolol    | : 100 mg |
| Acebutolol  | : 100 mg |
| Pindolol    | : 100 mg |
| Metoprolol  | : 300 mg |
| Oxprénolol  | : 15 mg  |
| Bunitrolol  | : 15 mg  |

- 4) La **demi-vie plasmatique** correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique tombe de moitié. Cette valeur peut varier selon la voie d'administration, la dose, la durée du traitement. Elle varie également avec la fonction rénale: une atteinte de celle-



ci augmente la demi-vie et impose une réduction de la posologie. Les valeurs reprises dans le tableau correspondent à une seule administration orale chez des personnes normales.

- 5) **La demi-vie de l'action pharmacologique** est un concept différent et qui exprime la durée de l'action pharmacologique désirée. Elle est nettement plus longue que la demi-vie plasmatique. Bien que les motifs de cette différence n'apparaissent pas encore clairement, il existe une certaine relation entre les deux demi-vies. La longue durée de la demi-vie pharmacologique autorise pour certains d'entre eux, une prise unique journalière, que ce soit dans le traitement de l'angor ou dans celui de l'hypertension.
- 6) **L'activité de type quinidine** n'est pas liée directement à l'activité bêta-lytique mais aux propriétés anesthésiques locales de la substance. Un effet réel ne se produirait qu'à des doses correspondant à 100 fois la dose bêta-bloquante.
- 7) **Métabolisme et élimination**  
Les bêta-bloqueurs sont métabolisés dans le foie et excrétés par les urines en proportions très variables de l'un à l'autre.

C'est ainsi que l'alprénolol, le propranolol, le métoprolol et l'oxprénolol sont essentiellement métabolisés par le foie. Le timolol a une excrétion urinaire un peu plus marquée. Le pindolol et l'aténolol (\*) sont éliminés par le rein et métabolisés dans le foie en quantités égales. Le practolol est presque exclusivement éliminé par le rein sous forme non métabolisée.

Ces notions sont intéressantes à considérer dans le choix du bêta-bloqueur dans l'insuffisance hépatique et/ou rénale et surtout dans l'adaptation de la posologie.

-----  
(\*) La demi-vie de l'aténolol passe de 6 à 22 h dans l'insuffisance rénale.

### III. — INDICATIONS DES BETA-BLOQUEURS

#### A. — LES AFFECTIONS CORONARIENNES

##### 1. Données de base

##### a) Rappel sur la circulation coronarienne

La circulation coronarienne est relativement pauvre: chez le sujet au repos, c'est au niveau du cœur que se fait la plus forte extraction d'oxygène par unité de volume perfusé. Elle se traduit par une teneur en oxygène du sang veineux coronaire qui ne correspond qu'à environ la moitié de celle du sang veineux mêlé, prélevé dans l'artère pulmonaire. La régulation du flux se fait essentiellement au niveau des petits vaisseaux. A l'effort, diverses adaptations, dont l'élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle entraînent une consommation d'oxygène accrue. Des phénomènes de régulation locale au niveau des artéioles font que le débit coronarien s'adapte à la consommation d'oxygène, la quantité d'oxygène du sang veineux coronaire restant inchangée.

##### b) Mécanisme d'apparition de l'angor

Si par contre, il existe un rétrécissement sur une branche importante d'une coronaire, celui-ci peut ne pas entraîner de répercussion importante au repos. A l'effort, la dilatation des artéioles dans la zone dépendant de la sténose n'arrive pas à accroître le débit du fait de la sténose en amont. Le myocarde extrait au maximum l'oxygène qui lui est fourni puis, si l'effort continue à s'intensifier, entre en état d'ischémie. A ce moment surviennent les douleurs angineuses.

L'angor correspond donc à une consommation d'oxygène qui dépasse une valeur critique dans une zone poststénotique. Il survient toujours pour cette

même consommation d'oxygène qui représente le seuil angineux.

a) **Comment agir sur l'angor ?**

On peut diminuer l'angor en augmentant les apports d'oxygène au myocarde ou en diminuant sa consommation d'oxygène.

α) **L'augmentation de l'apport d'oxygène au myocarde** est le mécanisme invoqué pour les vasodilatateurs coronariens. La vasodilatation coronarienne n'intéresse généralement que les coronaires saines, ce qui peut d'ailleurs dériver vers celles-ci le sang du territoire post-sténotique.

De plus, certains vasodilatateurs coronariens ont un effet « malin » en augmentant la consommation d'oxygène myocardique.

Une augmentation bénéfique du débit des collatérales a été décrit pour certaines substances, dont la nitroglycérine.

β) **La diminution de la consommation d'oxygène myocardique** est actuellement le mécanisme le plus généralement admis de l'effet anti-angoreux de certains médicaments comme d'ailleurs de l'entraînement physique.

d) **La consommation d'oxygène myocardique et son estimation.** Il n'est pas courant, chez l'homme, de mesurer et encore moins de suivre la consommation d'oxygène myocardique. On connaît toutefois bien les facteurs dont dépend cette consommation d'oxygène.

Les principaux sont :

α) **la tension pariétale systolique**, laquelle est fonction de la pression systolique ainsi que du diamètre et de l'épaisseur ventriculaire,

β) **la fraction de temps pendant laquelle s'exerce la tension pariétale systolique.** Elle est en rapport étroit avec la fréquence cardiaque et/ou la durée d'éjection,

γ) **l'état inotrope du coeur**, influencé par les catécholamines.

On a cherché une mesure indirecte ou un index de la consommation d'oxygène basé sur des valeurs hémodynamiques faciles à mesurer. On admet généralement que le produit P.A. syst. x F.C. (double produit) ou encore P.A. syst. x F.C. x temps d'éjection (triple produit) sont en relation étroite avec la consommation d'oxygène myocardique. On a pu montrer que, chez un angineux déterminé, l'angor survient toujours pour le même double ou triple produit. Cet indice comporte toutefois des lacunes : il ne tient pas compte des modifications de la contractilité ni du volume ventriculaire.

e) **Effets des nitrés et des bêta-bloqueurs**

L'effet des dérivés nitrés et des bêta-bloqueurs dans l'angor s'explique par une diminution de la consommation myocardique en oxygène pour un effort donné ainsi que l'exprime le tableau IV :

|                          | Dérivés nitrés | Bêta-Bloqueurs |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Fréquence cardiaque      | ↗              | ↘              |
| Pression artérielle      | ↘              | ↘              |
| Temps d'éjection         | ↘              | ↗              |
| Volume ventriculaire     | ↗              | ↗              |
| Contractilité            | ↗              | ↘              |
| Double ou triple produit | ↓              | ↓              |

Effets des dérivés nitrés et des bêta-bloqueurs dans l'insuffisance coronarienne.

2. **Les bêta-bloqueurs dans l'angor d'effort**

A la condition de les utiliser à doses suffisantes, les bêta-bloqueurs sont effica-

## PRESENTATIONS

### UNI-TRANXENE :

- ▲ Flacons de 30 et 100 gélules à 15 mg de clorazépate dipotassique.

### TRANXENE :

- ▲ Flacons de 30 et 100 gélules à 5 mg et 10 mg de clorazépate dipotassique.

### ▲ Tranxène injectable.

- Boîtes de six flacons à 20 mg, avec solvant.
- Boîtes de six flacons à 50 mg, avec solvant.
- Boîtes de six flacons à 100 mg, avec solvant.

## VERPAKKINGEN

### UNI-TRANXENE :

- ▲ Flesjes met 30 en 100 gelulen à 15 mg di-kalium cloorazepaat.

### TRANXENE :

- ▲ Flesjes met 30 en 100 gelulen à 5 mg en 10 mg di-kalium cloorazepaat.

### ▲ In spuitbare Tranxène.

- Dozen met 6 flesjes à 20 mg, met oplosmiddel.
- Dozen met 6 flesjes à 50 mg, met oplosmiddel.
- Dozen met 6 flesjes à 100 mg, met oplosmiddel.



# Es gibt nur ein Adalat.<sup>®</sup>

## 1. Adalat, Das Prinzip der Sauerstoffeinsparung.

Gezielte Reduzierung des Energieverbrauchs durch Hemmung des kontraktilitätssteigernden Calcium-Einstroms in die Myokardzelle. Die regulative Anpassung des Herzens bleibt erhalten. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird gesenkt.

## 3. Adalat. Das Prinzip der Neuerschliessung von Kollateralen durch Koronardilatation.

Dilatierbare Koronargefäße werden erweitert. Bei Dauermedikation stimuliert Adalat die Kollateralen-Neuerschliessung. Verbesserte Koronardurchblutung und günstigere Blutverteilung erhöhen das Sauerstoffangebot.

# Adalat<sup>®</sup>

## 2. Adalat, Das Prinzip der Druck- entlastung des Herzens.

Die Senkung des peripheren Widerstandes führt zur Druckentlastung des Herzens. Damit wird die Herzarbeit vermindert und parallel dazu der Sauerstoffverbrauch.

Adalat vereinigt in sich die drei wichtigsten Prinzipien der medikamentösen Koronartherapie.

**Indikation:**  
Behandlung und Prophylaxe der akuten und chronischen Koronarsuffizienz insbesondere Angina pectoris.  
Zustand nach Herzinfarkt

**Verträglichkeit:**  
Adalat ist gut verträglich. Unverwandelte Begleiterscheinungen treten nur vereinzelt und eher zu Beginn der Behandlung auf: sie sind zumeist vorübergehender Natur leichter Natur. Gelegentlich kann es zu Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwellung und Übelkeit kommen. Umfangreiche Laboratoriumsuntersuchungen ergaben keine auf das Präparat zurückzuführenden pathologischen Abweichungen von den Normwerten.

**Kontraindikation:**  
Gesamte Schwangerschaft

**Zur Beachtung:**  
Adalat ist ein die Wirkung von blutdrucksenkenden Präparaten und β-Rezeptorenblockern verstärkendes bzw. ergänzendes Therapie mit Herzglykosiden kann unter Adalat-Behandlung begonnen oder fortgeführt werden. Inkompatibilität mit anderen Arzneimitteln und bei der klinischen Prüfung des Präparates nicht zulässig getreten.

**Dosierung und Anwendung:**

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1041-1042-1043-1044-1045-1046-1047-1048-1049-1050-1051-1052-1053-1054-1055-1056-1057-1058-1059-1060-1061-1062-1063-1064-1065-1066-1067-1068-1069-1070-1071-1072-1073-1074-1075-1076-1077-1078-1079-1080-1081-1082-1083-1084-1085-1086-1087-1088-1089-1090-1091-1092-1093-1094-1095-1096-1097-1098-1099-1100-1101-1102-1103-1104-1105-1106-1107-1108-1109-1110-1111-1112-1113-1114-1115-1116-1117-1118-1119-1120-1121-1122-1123-1124-1125-1126-1127-1128-1129-1130-1131-1132-1133-1134-1135-1136-1137-1138-1139-1140-1141-1142-1143-1144-1145-1146-1147-1148-1149-1150-1151-1152-1153-1154-1155-1156-1157-1158-1159-1160-1161-1162-1163-1164-1165-1166-1167-1168-1169-1170-1171-1172-1173-1174-1175-1176-1177-1178-1179-1180-1181-1182-1183-1184-1185-1186-1187-1188-1189-1190-1191-1192-1193-1194-1195-1196-1197-1198-1199-1200-1201-1202-1203-1204-1205-1206-1207-1208-1209-1210-1211-1212-1213-1214-1215-1216-1217-1218-1219-1220-1221-1222-1223-1224-1225-1226-1227-1228-1229-1230-1231-1232-1233-1234-1235-1236-1237-1238-1239-1240-1241-1242-1243-1244-1245-1246-1247-1248-1249-1250-1251-1252-1253-1254-1255-1256-1257-1258-1259-1260-1261-1262-1263-1264-1265-1266-1267-1268-1269-1270-1271-1272-1273-1274-1275-1276-1277-1278-1279-1280-1281-1282-1283-1284-1285-1286-1287-1288-1289-1290-1291-1292-1293-1294-1295-1296-1297-1298-1299-1300-1301-1302-1303-1304-1305-1306-1307-1308-1309-1310-1311-1312-1313-1314-1315-1316-1317-1318-1319-1320-1321-1322-1323-1324-1325-1326-1327-1328-1329-1330-1331-1332-1333-1334-1335-1336-1337-1338-1339-1340-1341-1342-1343-1344-1345-1346-1347-1348-1349-1350-1351-1352-1353-1354-1355-1356-1357-1358-1359-1360-1361-1362-1363-1364-1365-1366-1367-1368-1369-1370-1371-1372-1373-1374-1375-1376-1377-1378-1379-1380-1381-1382-1383-1384-1385-1386-1387-1388-1389-1390-1391-1392-1393-1394-1395-1396-1397-1398-1399-1400-1401-1402-1403-1404-1405-1406-1407-1408-1409-1410-1411-1412-1413-1414-1415-1416-1417-1418-1419-1420-1421-1422-1423-1424-1425-1426-1427-1428-1429-1430-1431-1432-1433-1434-1435-1436-1437-1438-1439-1440-1441-1442-1443-1444-1445-1446-1447-1448-1449-1450-1451-1452-1453-1454-1455-1456-1457-1458-1459-1460-1461-1462-1463-1464-1465-1466-1467-1468-1469-1470-1471-1472-1473-1474-1475-1476-1477-1478-1479-1480-1481-1482-1483-1484-1485-1486-1487-1488-1489-1490-1491-1492-1493-1494-1495-1496-1497-1498-1499-1500-1501-1502-1503-1504-1505-1506-1507-1508-1509-1510-1511-1512-1513-1514-1515-1516-1517-1518-1519-1520-1521-1522-1523-1524-1525-1526-1527-1528-1529-1530-1531-1532-1533-1534-1535-1536-1537-1538-1539-1540-1541-1542-1543-1544-1545-1546-1547-1548-1549-1550-1551-1552-1553-1554-1555-1556-1557-1558-1559-1560-1561-1562-1563-1564-1565-1566-1567-1568-1569-1570-1571-1572-1573-1574-1575-1576-1577-1578-1579-1580-1581-1582-1583-1584-1585-1586-1587-1588-1589-1590-1591-1592-1593-1594-1595-1596-1597-1598-1599-1600-1601-1602-1603-1604-1605-1606-1607-1608-1609-1610-1611-1612-1613-1614-1615-1616-1617-1618-1619-1620-1621-1622-1623-1624-1625-1626-1627-1628-1629-1630-1631-1632-1633-1634-1635-1636-1637-1638-1639-1640-1641-1642-1643-1644-1645-1646-1647-1648-1649-1650-1651-1652-1653-1654-1655-1656-1657-1658-1659-1660-1661-1662-1663-1664-1665-1666-1667-1668-1669-1670-1671-1672-1673-1674-1675-1676-1677-1678-1679-1680-1681-1682-1683-1684-1685-1686-1687-1688-1689-1690-1691-1692-1693-1694-1695-1696-1697-1698-1699-1700-1701-1702-1703-1704-1705-1706-1707-1708-1709-1710-1711-1712-1713-1714-1715-1716-1717-1718-1719-1720-1721-1722-1723-1724-1725-1726-1727-1728-1729-1730-1731-1732-1733-1734-1735-1736-1737-1738-1739-1740-1741-1742-1743-1744-1745-1746-1747-1748-1749-1750-1751-1752-1753-1754-1755-1756-1757-1758-1759-1760-1761-1762-1763-1764-1765-1766-1767-1768-1769-1770-1771-1772-1773-1774-1775-1776-1777-1778-1779-1780-1781-1782-1783-1784-1785-1786-1787-1788-1789-1790-1791-1792-1793-1794-1795-1796-1797-1798-1799-1800-1801-1802-1803-1804-1805-1806-1807-1808-1809-1810-1811-1812-1813-1814-1815-1816-1817-1818-1819-1820-1821-1822-1823-1824-1825-1826-1827-1828-1829-1830-1831-1832-1833-1834-1835-1836-1837-1838-1839-1840-1841-1842-1843-1844-1845-1846-1847-1848-1849-1850-1851-1852-1853-1854-1855-1856-1857-1858-1859-1860-1861-1862-1863-1864-1865-1866-1867-1868-1869-1870-1871-1872-1873-1874-1875-1876-1877-1878-1879-1880-1881-1882-1883-1884-1885-1886-1887-1888-1889-1890-1891-1892-1893-1894-1895-1896-1897-1898-1899-1900-1901-1902-1903-1904-1905-1906-1907-1908-1909-1910-1911-1912-1913-1914-1915-1916-1917-1918-1919-1920-1921-1922-1923-1924-1925-1926-1927-1928-1929-1930-1931-1932-1933-1934-1935-1936-1937-1938-1939-1940-1941-1942-1943-1944-1945-1946-1947-1948-1949-1950-1951-1952-1953-1954-1955-1956-1957-1958-1959-1960-1961-1962-1963-1964-1965-1966-1967-1968-1969-1970-1971-1972-1973-1974-1975-1976-1977-1978-1979-1980-1981-1982-1983-1984-1985-1986-1987-1988-1989-1990-1991-1992-1993-1994-1995-1996-1997-1998-1999-2000-2001-2002-2003-2004-2005-2006-2007-2008-2009-2010-2011-2012-2013-2014-2015-2016-2017-2018-2019-2020-2021-2022-2023-2024-2025-2026-2027-2028-2029-2030-2031-2032-2033-2034-2035-2036-2037-2038-2039-2040-2041-2042-2043-2044-2045-2046-2047-2048-2049-2050-2051-2052-2053-2054-2055-2056-2057-2058-2059-2060-2061-2062-2063-2064-2065-2066-2067-2068-2069-2070-2071-2072-2073-2074-2075-2076-2077-2078-2079-2080-2081-2082-2083-2084-2085-2086-2087-2088-2089-2090-2091-2092-2093-2094-2095-2096-2097-2098-2099-2100-2101-2102-2103-2104-2105-2106-2107-2108-2109-2110-2111-2112-2113-2114-2115-2116-2117-2118-2119-2120-2121-2122-2123-2124-2125-2126-2127-2128-2129-2130-2131-2132-2133-2134-2135-2136-2137-2138-2139-2140-2141-2142-2143-2144-2145-2146-2147-2148-2149-2150-2151-2152-2153-2154-2155-2156-2157-2158-2159-2160-2161-2162-2163-2164-2165-2166-2167-2168-2169-2170-2171-2172-2173-2174-2175-2176-2177-2178-2179-2180-2181-2182-2183-2184-2185-2186-2187-2188-2189-2190-2191-2192-2193-2194-2195-2196-2197-2198-2199-2200-2201-2202-2203-2204-2205-2206-2207-2208-2209-2210-2211-2212-2213-2214-2215-2216-2217-2218-2219-2220-2221-2222-2223-2224-2225-2226-2227-2228-2229-2230-2231-2232-2233-2234-2235-2236-2237-2238-2239-2240-2241-2242-2243-2244-2245-2246-2247-2248-2249-2250-2251-2252-2253-2254-2255-2256-2257-2258-2259-2260-2261-2262-2263-2264-2265-2266-2267-2268-2269-2270-2271-2272-2273-2274-2275-2276-2277-2278-2279-2280-2281-2282-2283-2284-2285-2286-2287-2288-2289-2290-2291-2292-2293-2294-2295-2296-2297-2298-2299-2300-2301-2302-2303-2304-2305-2306-2307-2308-2309-2310-2311-2312-2313-2314-2315-2316-2317-2318-2319-2320-2321-2322-2323-2324-2325-2326-2327-2328-2329-2330-2331-2332-2333-2334-2335-2336-2337-2338-2339-2340-2341-2342-2343-2344-2345-2346-2347-2348-2349-2350-2351-2352-2353-2354-2355-2356-2357-2358-2359-2360-2361-2362-2363-2364-2365-2366-2367-2368-2369-2370-2371-2372-2373-2374-2375-2376-2377-2378-2379-2380-2381-2382-2383-2384-2385-2386-2387-2388-2389-2390-2391-2392-2393-2394-2395-2396-2397-2398-2399-2400-2401-2402-2403-2404-2405-2406-2407-2408-2409-2410-2411-2412-2413-2414-2415-2416-2417-2418-2419-2420-2421-2422-2423-2424-2425-2426-2427-2428-2429-2430-2431-2432-2433-2434-2435-2436-2437-2438-2439-2440-2441-2442-2443-2444-2445-2446-2447-2448-2449-2450-2451-2452-2453-2454-2455-2456-2457-2458-2459-2460-2461-2462-2463-2464-2465-2466-2467-2468-2469-2470-2471-2472-2473-2474-2475-2476-2477-2478-2479-2480-248



ces dans l'angor d'effort dans 70 % des cas environ.

Celle-ci est prouvée par de nombreuses études soit «ouvertes», soit en double insu croisé, basées sur la diminution de la prise de trinitrine ou sur les résultats observés lors de tests cyclo-ergométriques. La posologie optimale varie considérablement d'un sujet à l'autre et correspond à la dose qui réduit le plus la tachycardie à l'effort. A l'heure actuelle, il ne semble pas qu'un composé ait une action supérieure à un autre. Le choix d'un bêta-bloqueur dépend du risque d'effets secondaires éventuels (bronchospasme ou hypoglycémie) ou encore de la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort (laquelle atteint un plateau avec les bêta-bloqueurs possédant une A.S.I.), ou de celle de la pression artérielle (laquelle est moins importante au-dessus de 15 mg par jour pour le pindolol, d'après une étude scandinave récente) (FYHRQUIST et al., 1977).

### **3. Les bêta-bloqueurs dans la menace d'infarctus**

Dans une menace d'infarctus, on a préconisé il y a quelques années une coronarographie rapide à la recherche d'une sanction chirurgicale.

L'expérience a montré que la mortalité dans de tels cas pouvait être réduite si au lieu d'imposer une coronarographie immédiate, on arrivait à «refroidir» la situation en mettant le malade sous anticoagulants et bêta-bloqueurs associés éventuellement à un dérivé nitré, ou, par les français, à de la perhexiline, la recherche d'une sanction chirurgicale étant postposée à 4 à 6 semaines.

### **4. Les bêta-bloqueurs dans l'infarctus aigu du myocarde**

Dans l'infarctus aigu, les bêta-bloqueurs peuvent, par la dépression myocardique, provoquer une décompensation cardiaque.

Mis à part les malades en état de choc, ou décompensés, leur emploi peut toute-

fois être bénéfique par plusieurs mécanismes, en diminuant :

- la sympathicotonie,
- les besoins en oxygène du myocarde et l'étendue des zones ischémisées,
- l'élévation des acides gras libres,
- les arythmies, favorisées en outre par les facteurs ci-dessus.

Il a par ailleurs été montré expérimentalement (GIUDICELLI, 1977) que les bêta-bloqueurs provoquaient une redistribution du sang coronaire de l'épicarde vers l'endocarde à la fois au niveau des zones saines et des zones ischémisées. Les résultats démontrent que ce phénomène de redistribution n'intervient que si sont simultanément réunis un blocage des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques, générateur de bradycardie et un blocage des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des vaisseaux coronaires.

D'autres études expérimentales (THOMAS et al., 1977) suggèrent qu'une portion de myocarde ischémique reste viable jusqu'à la 6e heure après occlusion de l'artère interventriculaire antérieure chez le chien et sensible à l'action pharmacologique du propranolol.

### **5. Les bêta-bloqueurs dans la prévention primaire et secondaires des accidents cardiaques**

La littérature sur cette question a été analysée récemment par FANCHAMPS (1978). Nous reproduisons le résumé de son travail.

La prévention «primaire» des accidents cardiaques par les bêta-bloqueurs chez les angineux et les hypertendus a fait l'objet de six études contrôlées réunissant 497 cas traités par le propranolol, le practolol et l'oxprénolol et 511 témoins. Ces études mettent toutes en évidence une diminution, en partie significative, de la fréquence des infarctus non mortels et/ou des décès par accidents cardiaques chez les malades traités par bêta-bloqueurs.

La prévention «secondaire» a été étudiée dans 4 études contrôlées portant sur

1.737 malades, chez lesquels un traitement par le practolol ou l'alprénolol a été institué dans les 1 à 4 semaines suivant un infarctus et poursuivi pendant 1 à 3 ans; les groupes témoins totalisaient 1.754 malades. Alors que la première étude, qui ne comprenait que 38 cas sous bêta-bloqueur et 39 témoins, ne montrait pas d'effet protecteur, les 3 autres mettaient en évidence une diminution significative des décès par accident cardiaque et deux d'entre elles, en outre, une diminution des récurrences non mortelles d'infarctus.

L'action préventive des divers bêta-bloqueurs paraît découler surtout de leur effet anti-arythmique mais aussi de leur effet favorable sur les foyers anoxiques du myocarde; ni la cardio-sélectivité, ni l'action bêta-stimulante intrinsèque ne semblent jouer un rôle déterminant.

Des études en cours viendront s'ajouter à ces premiers résultats; elles devront confirmer d'autre part, si, contrairement aux antihypertenseurs classiques, les bêta-bloqueurs réduisent la fréquence des accidents cardiaques chez les hypertendus.

## **B. — L'HYPERTENSION**

Dans le choix d'une thérapeutique de l'hypertension, la préférence doit être donnée à ceux possédant les caractéristiques suivantes :

- cardiosélectivité,
- pas d'action bêta-bloquante sur les vaisseaux périphériques mais si possible action alpha-lytique,
- absence d'activité sympathicomimétique intrinsèque,
- longue demi-vie.

Les bêta-bloquants de la quatrième génération (aténolol, métoprolol et tolamolol) et surtout ceux de la cinquième génération (labetalol) répondent le mieux à ces critères. Ils ne sont pas encore tous sur le marché.

Un bêta-bloqueur non sélectif agit, au début, en diminuant la force des contrac-

tions, la fréquence et le débit cardiaques. On note par contre une augmentation des résistances périphériques dont on pourrait s'attendre qu'elles limitent l'effet des bêta-bloqueurs.

Il a toutefois été établi que l'efficacité d'un bêta-bloqueur augmentait avec le temps et qu'il se produisait à la longue au moins une normalisation des résistances périphériques. Cet effet a été recherché dans une diminution de sensibilité des baro-récepteurs, dans une diminution de sécrétion de la rénine ou encore dans une action sur le S.N.C. La discussion reste ouverte.

Les bêta-bloqueurs sélectifs ne produiraient pas la phase initiale d'augmentation des résistances périphériques et, outre l'absence d'effet sur les bronches, seraient plus indiqués dans l'hypertension.

Comme il a été dit plus haut, la correction de l'hypertension et la diminution de la pression systolique à l'effort font partie de la thérapeutique anti-angoreuse.

Quels sont les hypertendus susceptibles d'une thérapeutique par bêta-bloqueurs ?

Tous les hypertendus à la condition que les contre-indications soient respectées.

L'insuffisance cardiaque gauche est une contre-indication formelle.

Par contre, l'hypertension hypercinétique ou labile du sujet jeune est une indication de choix.

Certains, dont AMERY et al. (1976) ont discuté du traitement initial de l'hypertension, par bêta-bloqueurs ou par diurétiques. Les arguments pour l'une ou l'autre thérapeutique, basés sur divers paramètres sont résumés dans le tableau V. Malgré le coût plus élevé de la thérapeutique, on insiste sur une plus grande efficacité (mais les doses sont difficilement comparables à celles des diurétiques), sur un plus grand confort et sur les effets secondaires moins nombreux.

Au cours d'une thérapeutique par bêta-bloqueurs seuls, on peut parfois assister à un relèvement tensionnel tandis que le poids augmente par suite d'une rétention hydrosodée. L'adjonction d'un diurétique suffit pour rétablir le poids et l'efficacité du bêta-bloqueur.

Aussi, mis à part le sujet jeune, présentant une hypertension hypercinétique, est-il bon d'associer d'emblée, voire de commencer le traitement par des diurétiques.

### C. — LES TROUBLES DU RYTHME

Par leur effet sur les récepteurs bêta-adrénergiques ainsi que par leur éventuelle action de type quindinique, les bêta-bloqueurs sont intéressants dans certains troubles du rythme. Il est à noter que l'absence d'effet quindinique n'enlève pas nécessairement au bêta-bloqueur toute efficacité : au contraire, le practolol a rendu des services incontestables dans le traitement des troubles du rythme de la phase aiguë du myocarde.

Parmi les indications des bêta-bloqueurs, citons :

- la tachycardie sinusale,
- la tachycardie atriale,
- les tachycardies jonctionnelles (maladie de Bouveret),
- les troubles du rythme de l'hyperthyroïdie,
- les arythmies induites par l'effort, qu'elles soient supraventriculaires (fibrillation ou tachysystolie paroxystique) ou tachycardie ventriculaire paroxystique),
- les arythmies provoquées par la digitale ou l'imipramine,
- les troubles du rythme associés au syndrome de Wolff-Parkinson-White,
- les accès en torsades de pointe sur QT long congénital.

Le maintien d'une fréquence ventriculaire élevée dans une fibrillation ou un flutter auriculaire peut aussi être une indication de bêta-bloqueurs.

Ceux-ci peuvent avoir également une certaine efficacité dans la prévention de la récurrence de fibrillation ou de flutter auriculaire.

L'efficacité comparée des bêta-bloqueurs dans les troubles du rythme n'est pas encore établie et nécessite de nouvelles recherches.

### D. — AUTRES INDICATIONS

Parmi les autres indications, citons :

- les états d'hypersympathicotonie avec palpitations, précordialgies, . . .
- les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie,
- l'angor de l'hypothyroïdie traitée,
- la cardiomyopathie hypertrophique obstructive,
- le phéochromocytome,
- certaines affections neurologiques ou psychiatriques.

Il a en effet été montré que le propranolol à raison de 3 x 40 mg par jour était efficace dans le tremblement essentiel, le Parkinson avec tremblement d'attitude et d'action, la migraine (par blocage possible des bêta-récepteurs vaso-constricteurs des vaisseaux piaux et corticaux). L'effet est parfois retardé et ne se manifeste qu'après plusieurs semaines.

Les bêta-bloqueurs seraient également efficaces dans la schizophrénie, l'anxiété, l'alcoolisme chronique.

### E. — CONTRE-INDICATIONS

Parmi celles-ci, citons :

- la bradycardie grave,
- le bloc auriculo-ventriculaire (sauf le bloc AV du 1er degré lié à la tachycardie),
- l'insuffisance cardiaque non traitée,
- la grossesse (c.i. relative),

- l'angor de Prinzmetal (sauf pour bêta-bloqueurs sélectifs; certains auteurs (GUAZZI et al. 1971) font état de l'effet bénéfique du propranolol),
- l'association avec des I.M.A.O.

## F. — PRECAUTIONS

Un traitement par bêta-bloqueur ne sera instauré qu'avec prudence en cas de :

- bradycardie,
- trouble de conduction auriculo-ventriculaire,
- asthme (\*),
- diabète traité (\*),
- ulcère gastro-duodénal,
- syndrome de Raynaud (\*).

L'insuffisance rénale (clearance en-dessous de 40 ml/min) nécessite une réduction de la moitié de la posologie.

L'anesthésie générale nécessite une plus grande prudence si une thérapeutique par bêta-bloqueur est maintenue.

La bradycardie peut être potentialisée par d'autres drogues bradycardisantes.

## G. — EFFETS SECONDAIRES

Parmi ceux-ci, citons :

- la décompensation cardiaque,
- une bradycardie parfois excessive,
- le bloc auriculo-ventriculaire,
- le bronchospasme (surtout chez les asthmatiques et pour les bêta-bloqueurs non sélectifs),
- l'hypoglycémie (chez les diabétiques traités, pour les bloqueurs non sélectifs),
- les troubles gastro-intestinaux,

-----

(\*) le risque d'effet secondaire est diminué par l'emploi de bêta-bloqueurs sélectifs.

- les troubles du sommeil (cauchemars),
- la possibilité de «rebound» lors de l'arrêt,
- pour le practolol : des lésions psoriasiformes, atteintes cornéennes, péricardites et péritonites plastiques.

## BIBLIOGRAPHIE

Amery, A. Fagard, R. Lijnen, P., Reybrouck, T. : Drievooudigo antihypertensive behandeling. Acta clin. belg., 1976, 31, 266-277.

Fanchamps, A. : Bêta-bloquants et prévention de l'infarctus du myocarde. Actualités Cardiol., 1978, 32, 24-30.

Fyhrquist, F., Kurppa, K., Huuskonen, M., Koistinen, A. : Blood pressure and renin during treatment with Pindolol. Acta med. scand., 1977, 202, 55-60.

Giudicelli, J.F. : Effets du blocage bêta-adrénergique sur la distribution épi-endocardique du sang coronaire et le segment ST en zones myocardiques saines ou rendues ischémiques chez le chien. Symposium Bêta-bloquants, Résumés des communications, Bâle, novembre 1977, 17.

Guazzi, M., Margrini, F., Fiorentini, C., Polese, A. : Clinical, electrocardiographic and haemodynamic effects of long-term use of propranolol in Prinzmetal's variant angina pectoris. Brit. Heart J., 1971, 33, 889-894.

McDevitt, D.G., Brown, H.C., Carruthers, S.G., Shanks, R.G. : Influence of intrinsic sympathomimetic activity and cardioselectivity on beta adrenoreceptor blockade. Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 21, 556-566.

Thomas, R., Minra, M., Shell, W.E., Ganz, W. : Réduction de la taille de l'infarctus myocardique expérimental par les bêta-bloquants. Influence du délai d'intervention pharmacologique. Symposium Bêta-bloquants, Résumés des communications, Bâle, novembre 1977, 22-23.



TABLEAU I

## REPONSE DES EFFECTEURS A L'EXCITATION DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

| Récepteurs $\alpha$   | Organe                    | Récepteurs $\beta$                                                                                        |                      |
|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Réponse = Stimulation |                           | Réponse = Stimulation                                                                                     | Réponse = Inhibition |
| O                     | Coeur                     | ↗ (I, D, C, B, ')                                                                                         |                      |
| +                     | <b>ARTERIOLES</b>         |                                                                                                           | +++                  |
| +++                   | Foie                      |                                                                                                           | +                    |
| ++                    | Rein                      |                                                                                                           | ++                   |
| +++                   | Territoires mésentériques |                                                                                                           | +                    |
| +                     | Peau, Muqueuses           |                                                                                                           | +++                  |
| +                     | Muscles squelettiques     |                                                                                                           | +                    |
| +                     | Coronaires                |                                                                                                           | O                    |
| +                     | Cerveau                   |                                                                                                           | +                    |
| +++                   | Poumons                   |                                                                                                           |                      |
| ++                    | Veines                    |                                                                                                           |                      |
| +                     | Bronchioles               |                                                                                                           | +++                  |
| ↗ Glycémie            | Effets métaboliques       | Lipolyse ↗ ( $\beta_1$ )<br>Glycémie ↗ ( $\beta_2$ )<br>Acide Lactique ↗<br>Consommation O <sub>2</sub> ↗ |                      |
|                       | Libération de rénine      | +                                                                                                         |                      |

(') Inotrope, Dromotrope, Chronotrope, Bathmotrope.

TABLEAU II

## CLASSIFICATION DES BETA-BLOQUEURS

| Sans action sympathicomimétique<br>Intrinsèque               | Non-Cardiosélectifs                          | Cardiosélectifs                       |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                              | Propranolol<br>Sotalol<br>Timolol<br>Nadolol | Aténolol<br>Tolamolol<br>Métoprolol   |
| Avec action sympathicomimétique<br>Intrinsèque               | Alprénolol<br>Oxprénolol<br>Pindolol         | Practolol<br>Acébutolol<br>Bunitrolol |
| Alpha-lytique sans action<br>sympathicomimétique intrinsèque | Labétolol                                    |                                       |

TABLEAU III

## PRINCIPAUX BETA-BLOQUEURS

|                                                                         | Activité<br>sur la tachycardie<br>à l'effort | Demi-vie<br>pasmatique<br>(en heures) | Demi-vie de l'action<br>pharmacologique<br>(en heures) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>I. Sans activité sympathicomimétique intrinsèque, non sélectifs</b>  |                                              |                                       |                                                        |
| Propranolol-INDERAL-ICI                                                 | 100                                          | 3,7                                   | 10                                                     |
| Sotalol-BETA CORDONE-M.J.                                               | 1.000                                        | 8                                     | ?                                                      |
| Timolol-BLOCARDEN-M.S.D.                                                | 12                                           | 5,5                                   | ?                                                      |
| Nadolol-Squibb                                                          | 50 ?                                         | 20                                    | ?                                                      |
| <b>II. Avec activité sympathicomimétique intrinsèque, non sélectifs</b> |                                              |                                       |                                                        |
| Alprenolol-APTIN-Hassle<br>GUBERNAL-Geigy                               | 260                                          | 2                                     | ?                                                      |
| Oxprenolol-TRASICOR-Ciba                                                | 100                                          | 1,9                                   | 4,2                                                    |
| Pindolol-VISKEN-Sandoz                                                  | 12                                           | 3,6                                   | ?                                                      |
| <b>III. Avec activité sympathicomimétique intrinsèque, sélectifs</b>    |                                              |                                       |                                                        |
| Practolol-ERALDIN-ICI                                                   | 200                                          | 6,2                                   | 48,2                                                   |
| Acebutolol-SECTRAL-M & B                                                | 700                                          | 8                                     | ?                                                      |
| Bunitrolol-STRESSON-Boehringer                                          | 20                                           | 6                                     | ?                                                      |
| <b>IV. Sans activité sympathicomimétique intrinsèque, sélectifs</b>     |                                              |                                       |                                                        |
| Atenolol-TENORMIN-ICI                                                   | 120                                          | 8,0                                   | 19,8                                                   |
| Tolamolol-COPTIN-Pfizer                                                 | 250                                          | 2,9                                   | 12,8                                                   |
| Metoprolol-LOPRESOR-Geigy                                               | 120                                          | 3,6                                   | 6,9                                                    |
| Metoprolol-SELOKEN-Astra                                                | 120                                          | 3,6                                   | 6,9                                                    |
| <b>V. Avec activité antagoniste Alpha</b>                               |                                              |                                       |                                                        |
| AH51/58-labetalol-Glaxo                                                 | 200                                          | 8-12                                  | ?                                                      |

TABLEAU V

**CRITERES POUR LE CHOIX ENTRE DIURETIQUES ET BETA-BLOQUEURS  
COMME TRAITEMENT INITIAL DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

(en partie, d'après AMERY et al. 1976)

|                                    | THIAZIDES                                                        | BETA-BLOQUEURS                                                                                         |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pathologie associée                | Rétention hydrique                                               | Angine de poitrine<br>Palpitations                                                                     |
| Contre-Indications relatives       | Hypopotassémie<br>Hyperuricémie<br>Goutte<br>Insuffisance rénale | Bradycardie<br>Bronchospasme (*)                                                                       |
| Prédictions de l'effet hypotenseur | Taux de rénine bas<br>Hypervolémie ?                             | Taux de rénine élevés<br>Débit cardiaque élevé (?)<br>Plus marqué aux doses élevées<br>Plus rapide (?) |
| Début de l'effet hypotenseur       | Dose unique journalière                                          | Doses journalières multiples avec<br>les produits plus anciens                                         |
| Facilité d'emploi                  |                                                                  |                                                                                                        |
| Coût du traitement                 | Moins coûteux                                                    | Moindres                                                                                               |
| Plaintes subjectives               |                                                                  |                                                                                                        |
| Troubles métaboliques              | Plus fréquents                                                   |                                                                                                        |
| Toxicité organique à long terme    | Faible                                                           | Faible pour le Propranolol<br>Autres Bêta-Bloquants (?)                                                |
| Influence sur la morbidité         | ?                                                                | ? (**)                                                                                                 |
| Influence sur la mortalité         | ?                                                                | ? (**)                                                                                                 |

(\*) sauf pour bêta-bloqueurs sélectifs.

(\*\*) une influence favorable se dessine, d'après les travaux recensés par FANCHAMPS (1978).

# CHENOFALK

## traitement Médicamenteux des Calculs Biliaires Cholestéroliques

### COMPOSITION

1 capsule contient 250 mg d'acide chénodésoxycholique (= acide chénique FALK)

### INDICATIONS

Calculs non radio-opaques dans une vésicule fonctionnelle ou dans le cholédoque avec fonctions hépatiques normales.

### CONTRE-INDICATIONS

Calculs radio-opaques, cholécystite, sténose du cholédoque; affection hépatique aiguë ou chronique; ulcère gastro-duodéal; affections inflammatoires des intestins; grossesse.

Les femmes en âge de procéder doivent employer une méthode contraceptive non-hormonale.

### POSOLOGIE

10 à 15 mgr. kg. jour - soir

### PRESENTATION

Boîte de 50 capsules à 250 mg d'acide chénique (Falk).

Boîte de 100 capsules à 250 mg d'acide chénique (Falk).

Concessionnaire pour la Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg :

**S.A. CODALI**

10 Square Ambiorix - 1040 BRUXELLES - Tél. 73 470 68

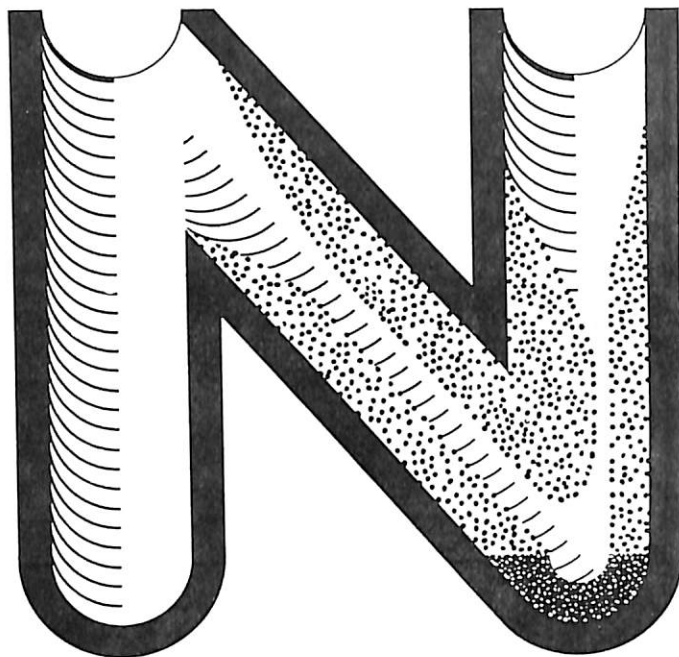
Documentation sur demande

# **VIBRAMYCINE**

**PFIZER**

DEPARTEMENT PHARMACEUTIQUE

rue Léon Théodor 102 - 1090 Bruxelles - Tél.: 02/426.49.20



# Normalip

normalisiert erhöhte Lipide –  
Triglyzeride wie Cholesterin

Optimale Wirkstoffe

Optimale Wirkstoffmengen

Optimale Wirkung

**Zusammensetzung**

1 Kapsel enthält Clofibrat 500 mg, Inositolnicotinat 400 mg.

**Indikationen**

Zur Senkung erhöhter Blutfettwerte

**Dosierung**

3mal täglich 1 Kapsel. In besonderen Fällen kann die Dosis auf 4mal täglich 1 Kapsel gesteigert werden.

**Nebenwirkungen**

Normalip wird allgemein gut vertragen. Selten werden

geringfügige Beschwerden im Bereich des Magen-Darm-Traktes und Kopfschmerzen beobachtet. Zu Behandlungsbeginn kann es gelegentlich zu Hautjucken und Hitzegefühl kommen.

**Kontraindikationen**

Niereninsuffizienz, schwere Leberschäden, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt und akute Blutungen sowie Schwangerschaft.

**Zur Beachtung**

Die Wirkung von Antikoagulantien kann verstärkt

werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Normalip während einer Antikoagulantientherapie kann deshalb nur bei konstanter Normalip-Dosis und Neueinstellung auf das Antikoagulans erfolgen.

**Handelsformen**

OP mit 30 Kapseln

OP mit 90 Kapseln

AP mit 450 Kapseln

© 1976

HEINRICH MACK NACHF., chem.-pharm. Fabrik, 7918 Jilertissen/Bayern

Littérature et échantillon à demander au

COMPTOIR PHARMACEUTIQUE LUXEMBOURGEOIS S. A.

# Recent Progress in Atherosclerosis Research

## Experimental and Clinical Aspects

P. CLOPATH \* and  
M.A. DICATO \*\*

### INTRODUCTION

Atherosclerosis is a disease of arteries in which the intima and media of the wall become thickened by deposition of abundant lipid, protein and calcium debris.

In recent years, great progress has been made towards an understanding of the pathogenesis of atherosclerosis. Several new factors that appear to contribute to the development of an atherosclerotic plaque have been identified. In this review an attempt will be made to summarize the current state of our knowledge about the pathogenesis of atherosclerosis. In addition, evidence of the regression of atherosclerosis in both experimental animals and man will be discussed. Finally, the general principles of therapy will be outlined.

The following events, which play an important part in the formation of an atherosclerotic plaque, will be dealt with in some detail :

- a) Injury of the arterial wall and the resultant proliferation of its smooth muscle cells.
- b) Lipid implantation into the arterial wall, leading to necrosis and fibrosis around the lipid nest.
- c) De-endothelialization, leading to exposure of the thrombogenic surface on which platelets accumulate. Mural thrombi form over the altered wall, become organized and are incorporated into the wall. Calcium salts are later deposited in both the lipid nest and the fibrotic masses of the atherosclerotic vessel.

\* Research Department, Pharmaceuticals Division, CIBA-GEIGY Ltd., CH-4002 Basle, Switzerland. Author to whom correspondence should be addressed.

\*\* Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, Luxembourg

## The response-to-injury hypothesis

Evidence has been accumulating that suggests that atherosclerotic lesions are preceded by endothelial cell damage. This hypothesis of the pathogenesis of atherosclerosis was first discussed by R. Virchow, who recognized that alteration of the matrix of the arterial wall was important for deposition of mucoid substances within the intima (<sup>1</sup>). Such changes could be of mechanical, immunological or chemical origin. Whatever their cause, variations in the matrix deposition would be expected to differ according to the location and the structure of the arterial wall. In addition, these insults could favor lipid deposition and the proliferation of smooth-muscle cells, leading to complicated lesions containing newly formed connective tissue. In experimental animals, the following methods of producing lesions resembling human atherosclerotic plaques are in use and being extensively studied.

### 1. Mechanical injuries

Physical agents, in particular those that injure the arterial wall, have frequently been implicated as factors in the localization and development of atherosclerotic lesions (<sup>2</sup>). In 1963, H.R. Baumgartner described the histological changes in the abdominal aorta of normocholesterolemic and hypercholesterolemic rabbits after injury to the vessel by means of a balloon catheter (<sup>3</sup>). This insult causes destruction of the intima and necrosis of the smooth-muscle cells of the media. In hypercholesterolemic animals, fat is deposited in the inner part of the media. The use of this method of inducing atherosclerotic lesions has since been extended to other animal species, such as the monkey (<sup>4</sup>), the pig (<sup>5</sup>) or the rat (<sup>6</sup>). Especially interesting from the viewpoint of resemblance to advanced human lesions are produced in pigs by a combination of endothelial injury and cholesterol feeding (<sup>7</sup>). The two procedures have a synergistic effect; the lesions that develop are patchy and scattered in the first two or

three months, but within six months they are confluent, so that the entire vessel wall is covered with thick lipid-rich plaques.

### 2. Chemical injuries

Abnormalities of homocysteine metabolism are associated with accelerated arteriosclerosis and vascular thrombosis (<sup>8,9</sup>). In 1970, K.S. McCully reported that fibrous arteriosclerotic plaques similar to those found in homocystinuria and in early human arteriosclerosis were produced by parenteral injection of homocysteine thiolactone in rabbits (<sup>10</sup>). Very recently, L.A. Harker et al. found that the lesions induced in primates by parenteral homocysteine are due to endothelial-cell loss and decreased platelet survival (<sup>11</sup>). These authors noted that all the homocysteinemic baboons developed typical arteriosclerotic or preatherosclerotic lesions composed of proliferating smooth-muscle cells (<sup>12</sup>).

Since the experimental work of Anitschkov, cholesterol has been known to be an important risk factor conducing to atherosclerosis (<sup>13</sup>). Only recently, R. Ross and J. Glomset found that in pig-tailed monkeys with induced hypercholesterolemia the endothelium of the arteries was severely injured. In normal monkeys, having plasma cholesterol of 88 mg/100 ml, no endothelial cell loss (0%) was observed. In hyperlipidemic monkeys, however, 5% endothelial cell loss was found at plasma cholesterol levels of 228 mg/100 ml. In addition, the same animals showed a reduced platelet survival and an increased platelet turnover (<sup>14</sup>). These studies afford a new insight into the complex mechanisms by way of which hyperlipidemia causes progressive atherosclerosis.

### 3. Immunological injuries

There is considerable evidence to suggest that inflammation that involves the arterial wall, and particularly that which results from immunologic injury, may be important in the development of arteriosclerosis in man; e.g. syphilitic aortitis and



rheumatic injuries to cardiac valves (<sup>15</sup>). Pioneering work in this field has been performed by C.R. Minick et al., who demonstrated the induction of athero-arteriosclerosis in rabbits by antigen/antibody complexes (<sup>16,17</sup>). These authors found intensive coronary atherosclerotic lesions after a period of 12 weeks in rabbits repeatedly infused with horse-serum (<sup>18</sup>). In the meantime, several other investigators have confirmed these observations (<sup>19,20</sup>). Especially interesting is the publication by R.J. Friedman, who compared the effect of weekly injections of lymphocytotoxic-positive human serum into the left carotid artery of rabbits and of autologous serum into the right carotid artery as a control. The results of these studies show that repeated intimal injury causes raised, lipid-containing thromboatherosclerotic lesions (<sup>21</sup>). Similar results were obtained by E. Gaynor et al., who found that parenteral endotoxin induced circulatory endothelial cells, leukopenia and thrombocytopenia (<sup>22</sup>).

### **Cell proliferation**

There is convincing evidence that the vascular smooth-muscle cell is the proliferative cell of atherogenesis (<sup>23</sup>). These are the cells that accumulate in the atherosclerotic lesions; they form and synthesize the extracellular connective tissue matrix, and they accumulate intracellular lipids in the presence of increased concentrations of circulating lipoproteins.

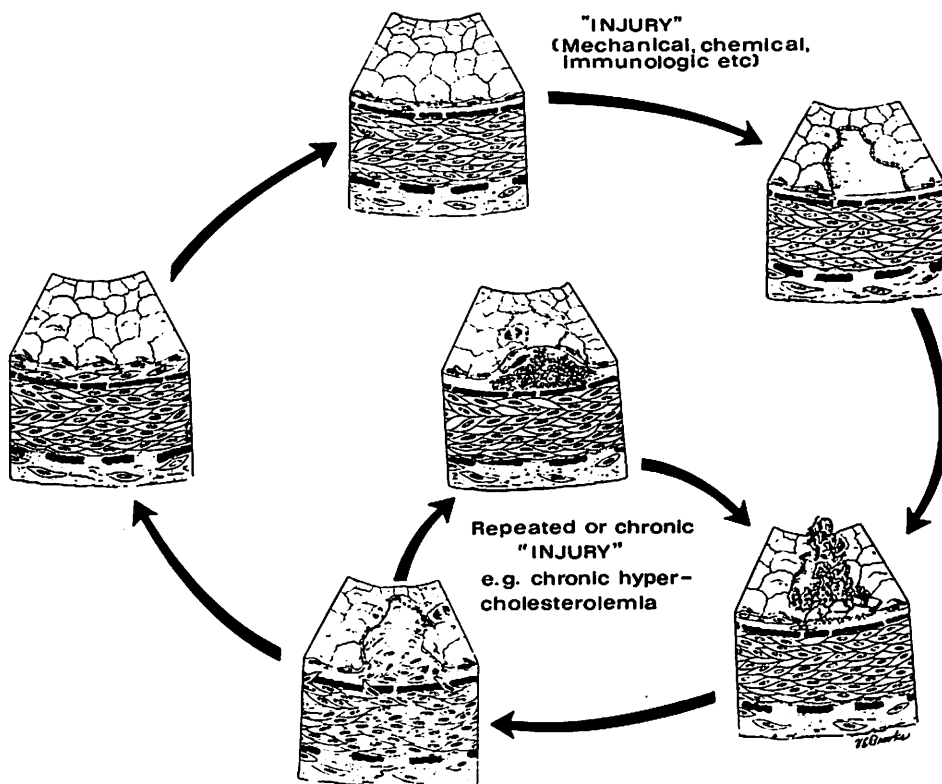
In recent years, especially since it was recognized that the smooth-muscle cell is important in plaque formation, many experiments have been performed in vitro in order to determine why these cells proliferate and migrate from the middle layer to the inner layer of the arterial wall. In 1971, R. Ross published observations on the growth in cell culture of smooth muscle derived from the media and intima of the guinea-pig aorta. This author found that the smooth-muscle cells retain their differentiated state throughout the culture period (<sup>24</sup>). He also described the response of arterial smooth muscle to serum frac-

tions. The smooth-muscle cells proliferate in the presence of both serum lipoproteins and proteins of density greater than 1.25 g/ml. Low-density lipoproteins (LDL) are most effective in stimulating the cell proliferation (<sup>25</sup>). Since these findings were published, many investigators have studied the influence of hyperlipidemic serum on cell proliferation. K. Fischer-Dzoga recently reported that hyperlipidemic serum stimulated the cells obtained from outgrowths of medial explants of thoracic aorta from Rhesus monkeys (<sup>26</sup>). She found that hyperlipidemic serum induces a proliferative phase in the culture, as measured by <sup>3</sup>H-thymidine incorporation, and increased the culture area. Low-density lipoproteins (LDL) had the greatest stimulatory effect, while high-density lipoproteins (HDL) have no effect. This author also made the very important observation that hyperlipemic LDL have a stimulant effect on the arterial smooth-muscle cell that does not depend on its lipid or cholesterol level. However, the nature of the mitogenic factor in these fractions is still unknown.

R. Ross also described a platelet-dependent nonlipoprotein factor that stimulates the proliferation of arterial smooth-muscle cells (<sup>27</sup>).

### **The role of lipids in the development of atherosclerotic plaques**

Epidemiological and laboratory studies have disclosed several factors that increase the risk of atherosclerotic heart disease and other manifestations of arteriosclerosis. Elevated serum lipids are clearly implicated in the etiology of this disease (<sup>28</sup>). In addition, chemical analysis of the atherosclerotic plaque has shown that lipids, including especially the cholesterol esters making up most of the atheromatous lipids, come from the blood stream in the form of low-density lipoproteins (<sup>29</sup>). This implies that lipids do not circulate as such in the plasma, but are linked to proteins and transported as water-soluble lipoproteins.

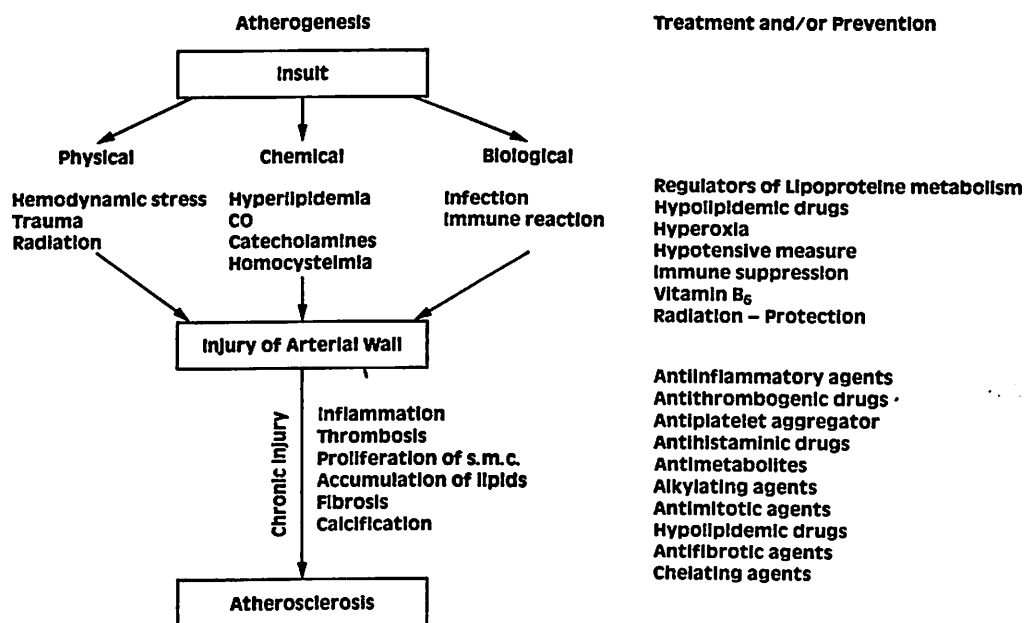


**Two Possible Different Cycles of Events in the Response-to-Injury Hypothesis.**

The large cycle may represent what occurs in all persons at varying times. Endothelial injury may lead to desquamation, platelet adherence, aggregation and release, followed by smooth-muscle proliferation and connective-tissue formation. If the injury is a single event, the lesions may go on to heal and regress, leaving a slightly thickened intima. The smaller, inner cycle demonstrates the possible consequences of repeated or chronic injury to the endothelium in which lipid deposition may occur and smooth-muscle proliferation may continue after a sequence of proliferation, regression, proliferation and regression, leading to a complicated lesion containing newly formed connective tissue, and lipids, which may eventually calcify. This sequence of events could lead to a complicated lesion that goes on to produce clinical sequelae, such as thrombosis and infarction.

**Figure 1**

Reprinted with the permission of the authors and the N. Engl. J. of Med.. From R. Ross and J. Glomset «The Pathogenesis of Atherosclerosis». N. Engl. J. Med. 295, 420-425 (1976).



**Figure 2**

Reprinted with the permission of the authors and Plenum Press N.Y. From «Atherosclerosis Drug Discovery», Adv. in Exp. Medicine and Biology, Vol. 67 (1976)

The plasma lipoproteins are divided into two groups : apo-B- and apo-A-containing lipoproteins. ApoB is the structural sub-unit of LDL, VLDL and chylomicron lipoproteins. Apo-A constitutes the basic structural unit of HDL. In addition, apo-C is distributed between apo-A- and apo-B-lipoproteins (<sup>30</sup>).

Chylomicrons are particles that appear in normal particles with diameters greater than 800 Å and have a high triglyceride content. On agarose electrophoresis, they do not move from the origin (<sup>31</sup>).

The VLDL are somewhat smaller particles with a diameter of 250-800 Å. The major portion of serum triglycerides is transported in this fraction. On agarose electrophoresis, they have prebeta mobility. The LDL are particles of 175-250 Å diameter. Their lipids consist largely of cholesterol and phospholipid. On agarose electrophoresis, they have beta mobility (<sup>31</sup>).

The HDL are much smaller particles (75-100 Å), containing about 50 % protein, 25 % phospholipid, 15 % cholesterol and 6 % triglyceride (by weight). On agarose electrophoresis, they have alpha mobility (<sup>31</sup>).

Recently, research has mainly been focused on LDL, which are known to carry most of the cholesterol in blood. This molecule also plays an important part in both the development of atherosclerotic lesions and the regulation of cholesterol metabolism. However, one of the principal factors in maintaining a low cholesterol level is the concentration of HDL of cholesterol to the liver for further catabolism (<sup>30</sup>). It may well be that HDL are one of the principal factors in determining the protective effect to femaleness as far as atherosclerosis is concerned. Women have higher levels of HDL than men. The primary goal in designing a hypolipidemic drug should be that it lowers the concentration of plasma LDL without affecting the concentration of plasma HDL, in order to achieve a high HDL/LDL ratio (<sup>33</sup>). This ratio has been shown to be most important with regard

to the beneficial effect of a drug (<sup>33</sup>). For example, the ratio of HDL/LDL in normal healthy men is 7.5, as compared with 11.2 in menstruating women. The same therapeutic approach has been taken, for instance, in patients with familial hypercholesterolemia in whom a reduction of LDL levels was achieved by means of an extracorporeal system : LDL were removed from the blood through interaction with heparin-linked agarose beads in the presence of  $Ca^{2+}$  (<sup>34</sup>).

## THROMBOSIS AND ATHEROGENESIS

The importance of repeated injury in atherogenesis was discussed in the previous section. Thrombosis is closely related to endothelial injury, and the thrombosis that accompanies injury must therefore also be important because of embolism and further lumen narrowing. R. Virchow already described the formation of a thrombus as being primarily due to endothelial injury (foreign surface), changes in the velocity and other characteristics of blood flow, and alterations in the blood constituents (Virchow's triad) (<sup>1</sup>). Platelet aggregates are formed after injury of the arterial wall, because small breaks in the endothelium expose the subendothelial tissues (collagen and basement membrane), which then serve as a focus for the accumulation of a platelet mass (<sup>35</sup>). Such platelet aggregates may initiate the formation of thrombi, which in turn may become mural thrombi. As a result of a tissue reaction, the latter may be overgrown by endothelium, organized and incorporated in fibrous tissue, producing a narrowing of the arterial lumen and finally causing tissue damage or tissue disfunction (<sup>36, 37</sup>).

In animals like rabbits the development of an atherosclerotic plaque, induced by injury to the arterial wall and mediated by platelet aggregates, can be markedly inhibited or prevented by treatment with antiplatelet serum, which causes thrombocytopenia. This indicates that a material released from platelets during the process

of platelet adhesion and aggregation on the damaged surface is necessary to the development of the lesions<sup>(38)</sup>. In addition, recent studies by E.R. Burns have shown that experimentally induced arteriosclerosis could be almost suppressed by treatment with dipyridamole, a platelet inhibiting drug<sup>(39)</sup>.

In vitro studies of platelet adhesion to natural and artificial surfaces have shown that the initial attachment of platelets to the subendothelium was inhibited by dipyridamole, for example, and adhesion-induced aggregation by sulfinpyrazone or aspirin<sup>(40)</sup>.

Fig. 1, reproduced from R. Ross and J. Glomset<sup>(41)</sup>, gives a schematic summary of the development of the atherosclerotic plaque and illustrates the authors' working hypothesis.

Fig. 4 shows the response of the left iliac arterial wall to a mechanical injury produced by intraarterial balloon catheterization in rabbits fed an atherogenic diet for 5 weeks after the operation. The right, uninjured iliac artery is shown in Fig. 3.

## Regression of atherosclerosis

### 1. Animal studies

In the past few years, a great deal of experimental research has been devoted to the exploration of ways and means of bringing about the regression of atherosclerosis. Evidence from studies in non-human primates indicates that the disease is completely preventable and largely reversible. The prospective studies conducted by Armstrong et al. are the most convincing<sup>(42,43,44)</sup>. The authors reported that significant coronary atherosclerosis developed in Rhesus monkeys fed an atherogenic diet for a period of 17 months, whereas in animals subsequently kept on a cholesterol-free diet for a further period of 40 months much smaller fibrotic lesions were observed. The average cross-sectional area of the lumen was more than

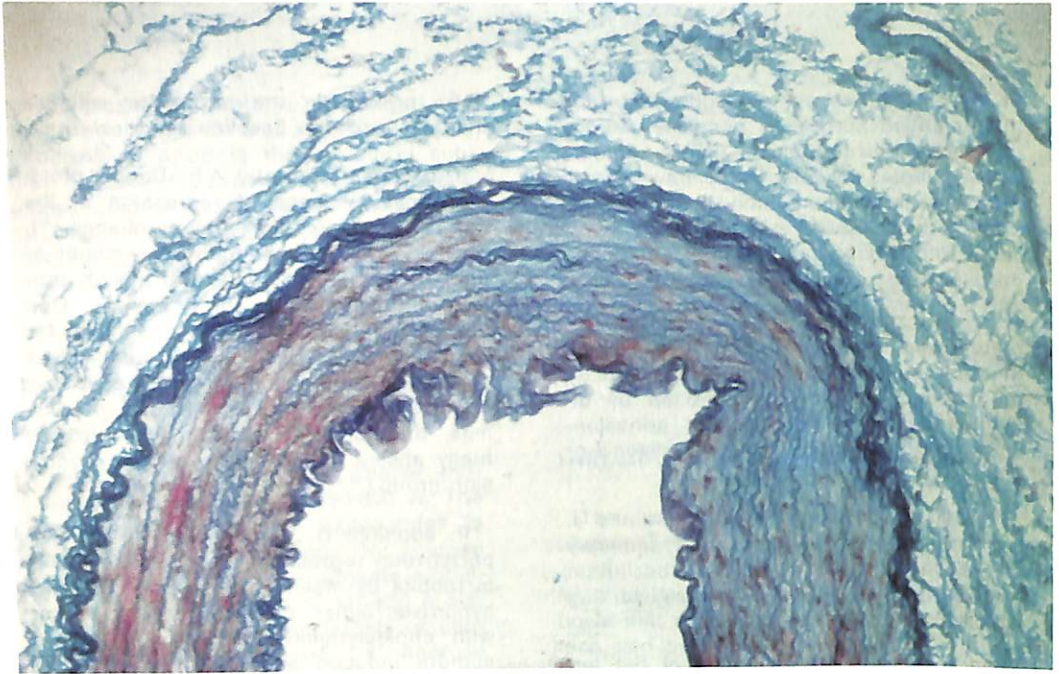
80 % greater in the regression animals than in those with baseline atherosclerosis.

The latest report by A.S. Daoud provides clear evidence of regression in the aortas of swine after dietary change<sup>(45)</sup>. The plaques were induced by a combination of mechanical injury and a high-cholesterol, high-fat diet for 4 months. One group was then fed a commercial diet for 14 months. After this period, the plaques were significantly smaller in the pigs that had received the commercial diet. Atheromas, thrombi and hemorrhage were virtually absent in the aortas of this regression group<sup>(45,46)</sup>.

In addition, D. Vesselinovitch et al. reported that regression could be produced in rabbits by means of a low-fat diet and hyperoxia, either alone or in combination with cholestyramine or estrogen. These authors induced atheroma in rabbits by adding cholesterol to the diet for 14 weeks. There then followed a 10-week regression phase. In general, they found that a low-fat diet alone produced little or no regression. However, a very significant degree of regression did occur in rabbits additionally treated with either cholestyramine or estrogen<sup>(47)</sup>.

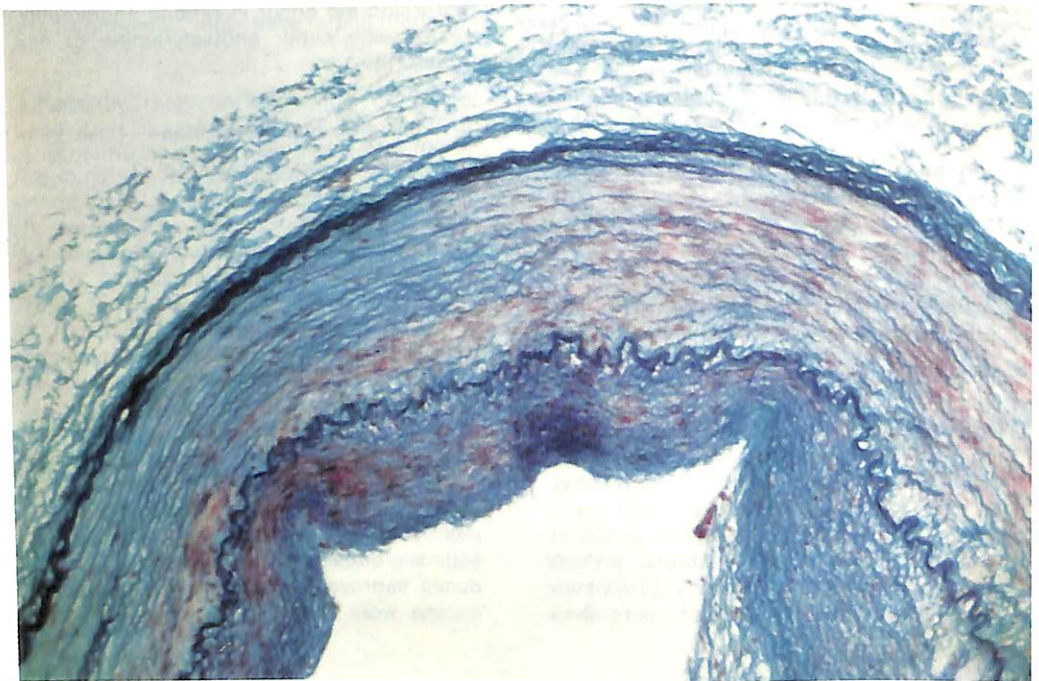
### 2. Regression studies in man

There is a growing body of evidence indicating that the process of atherosclerosis is also reversible in man. In 1924, Aschoff reported that the incidence of coronary artery disease was reduced after World War I, due to semi-starvation<sup>(48)</sup>. In 1947, Wilens pointed out that dramatic weight loss was correlated with less severe atherosclerosis<sup>(49)</sup>. Recent studies by Zelis et al. have shown that the peripheral circulation of hyperlipidemic patients was markedly improved after treatment with clofibrate and diet<sup>(50)</sup>. Very recently, Buchwald showed that in patients with hyperlipoproteinemia who had coronary atherosclerosis documented by angiographic evidence improvement and regression of the lesions were achieved by the creation of



**Figure 3**

Photomicrograph of a cross-section of the right iliac artery of a rabbit. Not ballooned. Aldehyde-fuchsin. Org. x 100.



**Figure 4**

Photomicrograph of a cross-section of the left iliac artery of the same rabbits as shown in Figure 3. Five weeks post ballooning. Aldehyde-fuchsin. Org. x 100.

an ileal bypass<sup>(51)</sup>. Finally, Blankenhorn described regression of atherosclerosis documented by arteriography in patients on a regimen of cholesterol-lowering diet, drugs and exercise. He examined the femoral arteries of patients who had survived a myocardial infarction by precise angiographic techniques. After some months on a regimen of weight loss, prudent diet and exercise, he found evidence of regression in one third of his patients<sup>(52)</sup>.

## CLINICAL ASPECTS

### Rationale of treatment and prophylaxis

There are many possible ways of treating or preventing atherosclerosis. One reasonable and obvious prophylactic approach would be to remove the causative factors or at least influence those mediating the formation of complicated plaques.

Fig. 2 summarizes the events taking place in the formation of plaques and indicates the possibilities of interfering with the development of the atherosclerotic lesion at the various stages in the disease process.

It is the general consensus that the most impressive benefit can be obtained in the treatment of atherosclerosis by placing the patients on a very prudent diet. In addition, various drugs have been or will be tried in patients. Compounds that have a hypolipidemic effect or regulate lipoprotein metabolism and antithrombogenic drugs have been shown to interfere effectively with the development of atherosclerosis.

## 1. Hypolipidemic drugs

### 1.1. Cholestyramine

Cholestyramine is a resin first used to treat pruritis in primary biliary cirrhosis because it can lower the elevated blood bile acid concentration resulting from cholestasis.

Cholestyramine and another similar resin, colestipol, administered orally, are not absorbed and bind the bile acids in the gastrointestinal tract.

The decrease in these acids induces the liver to increase the conversion of cholesterol to bile acids and thus lowers the plasma cholesterol level by altering LDL plasma levels<sup>(53)</sup>.

The effect of these resins on triglyceridemia is negligible. In primates substantial regression of atherosclerosis occurred when cholestyramine was added to an atherogenic diet<sup>(54)</sup>.

### 1.2. Clofibrate

Clofibrate mostly reduces plasma triglyceride levels by lowering VLDL. Its effect on plasma cholesterol may only be slight. Hepatic synthesis of VLDL is not changed by the drug, whereas the removal of lipids from the circulation usually seems to be increased.

A comparative study showed a significant reduction of triglyceride levels in clofibrate-treated patients and not in placebo-treated patients, however, the progression of atherosclerosis was similar in both groups<sup>(55)</sup>.

On the other hand, early atherosclerosis, documented by angiograms, was shown to regress in a group of patients with type II and IV hyperlipoproteinemia treated with diet and clofibrate<sup>(56)</sup>.

### 1.3. Nicotinic acid

Nicotinic acid lowers both cholesterol and triglyceride plasma levels. The mechanism of action is obscure and might involve inhibition of cyclic AMP; the synthesis of LDL is reduced<sup>(57)</sup>.

Nicotinic acid is the drug of choice in severe hypercholesterolemia and is used often in association with another hypolipemic agent.

#### 1.4. D-Thyroxine

Thyroid hormones exert a powerful plasma-cholesterol-lowering effect by increasing excretion in the faeces and the conversion of cholesterol to bile acids at a rate that largely counterbalances the excessive cholesterol production.

Hypercholesterolemia is typically associated with hypothyroidism, and the thyroid hormones effectively decrease the lipid levels. However, in view of the increased mortality in treated patients with coronary artery disease, they can be used only, with due caution, in younger patients free of CHD.

#### 1.5. Neomycin

Neomycin is an antibiotic used for sterilization of the bowel prior to surgery, in bone-marrow aplasia and in hepatic coma.

Another effect of the drug is that it induces a malabsorption syndrome for a variety of substances, including cholesterol and triglycerides. Small doses are sufficient to cause a marked decrease in plasma cholesterol.

### 2. Antithrombogenic drugs

#### 2.1. Anticoagulants

Long-term therapy of atherosclerosis with anticoagulants or thrombolytic drugs is inadvisable because of their marked side effects. Obviously, however, acute arterial obstructions can be treated or prevented with these drugs where indicated (transient ischemic attacks, peripheral vascular embolism . . .).

#### 2.2. Antiplatelet drugs (platelet-function regulators)

On the premise that chronic injury to the endothelium of an artery produces arteriosclerosis through platelet-mediated intimal proliferation of smooth-muscle cells, drugs that induce platelet dysfunction

can also be expected to prevent the development of arteriosclerotic plaques<sup>36</sup>. In extensive clinical studies, sulfapyrazone was found to reduce the incidence of transient attacks of blindness in patients with carotid-artery disease<sup>58</sup>. A. Kaegi et al. also observed that sulfapyrazone reduced the incidence of thrombi in patients with arterio-venous shunts used for chronic haemodialysis<sup>59</sup>. J.A. Blakely and M. Gent found that geriatric patients with a history of complicated vascular disease who were treated with sulfapyrazone survived significantly longer than a similar group given a placebo<sup>60</sup>.

Most promising preliminary results were published recently by «The Anturane Reinfarction Trial Research Group»<sup>61</sup>. A randomized double blind study showed a reduction by half in the incidence of sudden cardiac deaths in the sulfapyrazone treated group at the end of 8,4 months. Here also one can speculate on the prevention of fatal arrhythmia by inhibiting platelet thrombi and emboli into distal branches of the coronary artery system. This study is being done in patients who have suffered a myocardial infarction. As important will be the results of on-going studies using antiplatelet agents in the primary prevention of deaths from coronary artery disease.

Aspirin inhibits the platelet-release reaction induced by adrenaline, collagen or antigen-antibody complexes<sup>62</sup>. It also inhibits the synthesis of prostaglandin endoperoxides from arachidonic acid. These endoperoxides are inducers of platelet release and platelet aggregation and are the precursors of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2a</sub><sup>63,64</sup>. The most impressive evidence for an antithrombotic effect of aspirin is furnished by a number of case reports demonstrating that it prevents peripheral ischaemia in patients with thrombocytosis and spontaneous platelet aggregation<sup>65</sup>. Two retrospective case-control studies have shown that myocardial infarction occurs less frequently in subjects who regularly take aspirin than in non-aspirin takers<sup>66</sup>.



Dipyridamole is another compound that inhibits platelet function. It has been shown that combined treatment with dipyridamole and oral anticoagulants reduces the incidence of embolism from aortic and mitral prosthetic heart valves (<sup>67</sup>). When aspirin is given in addition to dipyridamole, this combination normalizes the reduced platelet survival seen in a number of thromboembolic complications (<sup>68</sup>).

In summary, it can be concluded that drugs that suppress platelet function may be effective in the treatment of thromboembolic disease.

#### REFERENCES

1. R. Virchow : V. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Verlag Meidinger & Sohn, Frankfurt, 1856.
2. C.B. Taylor : The Reaction of Arteries to Injury by Physical Agents in : Symposium on Atherosclerosis. Publication 338. National Research Council, National Academy of Science, 1954. pp. 74-90.
3. H.R. Baumgartner, A. Studer : Gezielte Überdehnung der Aorta abdominalis am normo- und hypercholesterinämischen Kaninchen. Path. Microbiol. 26, 129-148, 1963.
4. M.B. Stemermann, R. Ross : Experimental Arteriosclerosis. I. Fibrous Plaque Formation in Primates, an Electron Microscope Study. J. Exp. Med. 136, 769-189, 1972.
5. S.C. Nam et al. : Rapid Production of Advanced Atherosclerosis in Swine by a Combination of Endothelial Injury and Cholesterol Feeding. Exp. Mol. Path. 18, 369-379, 1973.
6. M.L. Tiell, M.B. Stemermann : Inhibition of Aortic Intimal Hyperplasia by Hypophysectomy in Rats. Clin. Res. 34, 321A, 1976.
7. A.S. Daoud et al. : Regression of Advanced Atherosclerosis in Swine. Arch. Pathol. Lab. Med. 100, 372-379, 1976.
8. K.S. McCully : Vascular Pathology of Homocysteinemia - Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. Amer. J. Pathol. 58, 111, 1969.
9. J.B. Gibson et al. : Pathological Findings in Homocystinuria. J. Clin. Pathol. 17, 427, 1964.
10. K.S. McCully, B.D. Ragsdale : Production of Arteriosclerosis by Homocysteinemia. Amer. J. Pathol. 61, 1, 1970.
11. L.A. Harker et al. : Homocystinemia - Vascular Injury and Arterial Thrombosis. N. Engl. J. Med. 291, 537-543, 1974.
12. L.A. Harker et al. : Homocystine - Induced Arteriosclerosis. The Role of Endothelial Cell Injury and Platelet Response in its Genesis. J. Clin. Invest. 58, 731-741, 1976.
13. N. Anitschkov, S. Chalotov : Über experimentelle Cholesterinsteathase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Centralbl. für Allg. und Path. Anat. 24, 1-9, 1913.
14. R. Ross, L.A. Harker : Hyperlipidemia and Atherosclerosis. Science 193, 1094-1100, 1976.
15. O. Saphir, I. Gore : Evidence for an Inflammatory Basis for Coronary Atherosclerosis in the Young. Arch. Pathol. 49, 418-426, 1950.
16. C.R. Minick et al. : Experimental Induction of Athero-Arteriosclerosis by the Synergy of Allergic Injury to Arteries and Lipid-Diet. J. Exp. Med. 124, 635-652, 1966.
17. C.R. Minick, G.E. Murphy : Experimental Induction of Atherosclerosis by the Synergy of Allergic Injury to Arteries and Lipid-Diet. Amer. J. Pathol. 73, 265-300, 1973.
18. C.R. Minick : Immunologic Arterial Injury in Atherogenesis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 295, 210-227, 1976.
19. A.N. Howard et al. : Atherosclerosis Induced in Hypercholesterolaemic Baboons by Immunological Injury; and the Effects of Intravenous Polyunsaturated Phosphatidyl Choline. Atherosclerosis 14, 17-29, 1971.
20. G. Füst et al. : Circulating Immune Complexes in Vascular Diseases. Lancet, i, 193-194, 1977.
21. R.J. Friedman et al. : Regression of Injury-Induced Atherosclerosis Lesions in Rabbits. Arch. Pathol. Lab. Med. 100, 189-195, 1976.
22. E. Gaynor et al. : Vascular Lesions : Possible Pathogenic Basis of the Generalized Schwartzman Reaction. Science 170, 986-988, 1970.
23. M.D. Haust : The Morphogenesis and Fate of Potential and Early Atherosclerotic Lesions in Man. Human Pathol. 2, 1-29, 1971.
24. R. Ross : The Smooth Muscle Cell. II. Growth of Smooth Muscle in Culture and Formation

- of Elastic Fibers. *J. Cell Biol.* 50, 172-186, 1971.
25. R. Ross, J.A. Glomset : Atherosclerosis and the Arterial Smooth Muscle Cell. *Science* 180, 1332, 1973.
  26. K. Fischer-Dzoga, R.W. Wissler : Stimulation of Proliferation in Stationary Primary Cultures of Monkey Aortic Smooth Muscle Cells. *Atherosclerosis* 24, 515-525, 1976.
  27. R. Ross et al. : A Platelet-Dependent Serum Factor that Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells in Vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71, 1207-1210, 1974.
  28. Arteriosclerosis. A Report by the National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis. Vol. II, 1971.
  29. E.B. Smith : The Relationship between Plasma and Tissue Lipids in Human Atherosclerosis. *Adv. Lipid Res.* 12, 1-49, 1975.
  30. S. Eisenberg : Lipoprotein Metabolism and Hyperlipemia. *Atherosclerosis Reviews* 1, 23-60, 1976.
  31. H.A. Eder, P.S. Roheim : Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 275, 169-179, 1976.
  32. C.E. Day et al. : Biological Activity of a Hypobetalipoproteinemic Agent. In : *Atherosclerosis Drug Discovery. Adv. Exp. Med. Biol.* 67, 231-249, 1976.
  33. G.J. Miller, N.E. Miller : Plasma-High-Density Lipoprotein Concentration and Development of Ischaemic Heart Disease. *Lancet*, 16-19, 1975.
  34. P.J. Lupien, S. Moorjani : A New Approach to the Management of Familial Hypercholesterolaemia : Removal of Plasma-Cholesterol Based on the Principle of Affinity Chromatography. *Lancet*, 1261-1265, 1976.
  35. T. Horvig : Release of Platelet Aggregating Substance (Adenosine Diphosphate) from Rabbit Blood Platelets Induced by Saline Extracts of Tendons. *Thromb. Diath. haemorrh.* 9, 264-278, 1963.
  36. J.F. Mustard : Platelets in Thromboembolic Disease. *Adv. Cardiol.* 4, 131-142, 1970.
  37. S. Moore : Clinical Correlations. *Thromb. Diath. haemorrh.* 33, 417-425, 1975.
  38. R.J. Friedman et al. : The Effect of Thrombocytopenia on Arteriosclerotic Plaque Formation. *Fed. Proc.* 35, 207, 1976.
  39. E.R. Burns et al. : Platelet Activity in Pathogenesis of Atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 295, 1199, 1976.
  40. H.E. Baumgartner et al. : Platelet Adhesion, Release and Aggregation in Flowing Blood : Effect of Surface Properties and Platelet Function. *Thrombos. Haemostas.* 35, 124-138, 1976.
  41. R. Ross, J. Glomset : The Pathogenesis of Atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 295, 420-425, 1976.
  42. M.L. Armstrong et al. : Regression of Coronary Atheromatosis in Rhesus Monkeys. *Circulation Res.* 27, 59-67, 1970.
  43. M.L. Armstrong, M.B. Megan : Lipid Depletion in Atheromatous Coronary Arteries in Rhesus Monkeys after Regression Diets. *Circulation Res.* 30, 675-680, 1976.
  44. M.L. Armstrong : Regression of Atherosclerosis. *Atherosclerosis Reviews* 1, 137-182, 1976.
  45. A.S. Daoud et al. : Regression of Advanced Atherosclerosis in Swine. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 100, 372-379, 1976.
  46. K.E. Fritz et al. : Regression of Advanced Atherosclerosis in Swine. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 100, 380-385, 1976.
  47. D. Vessellnovitch et al. : Reversal of Advanced Atherosclerosis in Rhesus Monkeys. *Atherosclerosis* 23, 155-176, 1976.
  48. L. Ashoff : Lectures in Pathology. Hoeber, 1924. New York, N.Y.
  49. S.L. Wilens : The Resorption of Arterial Atheromatous Deposits in Wasting Disease. *Amer. J. Pathol.* 23, 793-804, 1947.
  50. R. Zells et al. : Effects of Hyperlipoproteinemias and their Treatment on the Peripheral Circulation. *J. Clin. Invest.* 49, 1007-1015, 1970.
  51. Buchwald et al. : Surgical Treatment of Hyperlipidemia. *Circulation* 49 (Suppl.), 1-37, 1974.
  52. D. Blankenhorn : Evidence for Regression/Progression of Atherosclerosis in Man. *Int. Workshop on Atherosclerosis. London, Ontario, 1975.*
  53. D.S. Fredrickson, R.J. Levy : Familial hyperlipoproteinemia. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 3rd Edition. J.B. STANBURY, J.B. WYNGAARDEN, D.S. FREDRICKSON, Mc raw-Hill Co., N.Y. 1972 p. 531.
  54. R.W. Wissler, D. Vessellnovitch, J. Borensztan et al. : Regression of severe atherosclerosis

- sis in cholestyramine-treated Rhesus monkeys with or without a low fat, low cholesterol diet (abstract). *Circulation* 51, 52 (suppl. 2.) : 16, 1975.
55. K. Cohn, F.J. Sakai, M.F. Langston : Effect of clofibrate on progression of coronary disease : a prospective angiographic study in man. *Am. Heart J.* 89, 591, 1975.
  56. R. Brandt, D.H. Blankenhorn, D.W. Crawford et al. : Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann. Int. Med.* 86, 139, 1977.
  57. T. Langer, W. Strober, R. Levy : The metabolism of low density lipoprotein in familial type II hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Invest.* 51, 1528, 1972.
  58. G. Evans : Effect of Platelet-Suppressive Agents on the Incidence of Amaurosis Fugax and Transient Cerebral Ischaemia. In : «Cerebral Vascular Disease», Eight Conference. Ed. F.H. McDowell and R.W. Brennan, Grune & Stratton. New York. pp. 297-300, 1973.
  59. A. Kaegi et al. : Arterio-Venous Shunt Thrombosis, Prevention by Sulfapyrazone. *N. Engl. J. Med.* 290, 304, 1974.
  60. J.A. Blakely, M. Gent : Platelets, Drugs and Longevity in a Geriatric Population. In : Platelets, Drugs and Thrombosis. Symp. Hamilton, 1972, pp. 284-291 (Karger, Basel, 1975).
  61. The Anturano Reinfarction Trial Research Group : Sulfapyrazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction. *New Engl. J. Med.* 298, 289, 1978.
  62. G. Evans et al. : The Effect of Acetyl-Salicylic Acid on Platelet Function. *J. Exp. Med.* 128, 877-894, 1968.
  63. R.J. Flower : Aspirin, Prostaglandins, Endoperoxides and Platelets. *Nature* 253, 88-89, 1975.
  64. H.J. Weiss : Platelet Physiology and Abnormalities of Platelet Function. *N. Engl. J. Med.* 293, 531-541, 580-588, 1975.
  65. R. Bliemé et al. : Aspirin and Recurrent Painful Toes and Fingers in Thrombocythemia. *Lancet* 1, 432, 1972.
  66. Boston Collaborative Drug Surveillance Group : Regular Aspirin-Intake and Acute Myocardial Infarction. *B. Med. J.* 1, 440-443, 1974.
  67. J.M. Sullivan et al. : Pharmacological Control of Cardiac-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 284, 1391-1394, 1971.
  68. L.A. Harker, S.J. Slichter : Platelet and Fibrinogen Consumption in Man. *N. Engl. J. Med.* 287, 999-1005, 1972.

# EPIPROPANE®

thérapeutique de base anti-épileptique



FORMULE: Magnes. phenobarbital. 100 mg - Amphetamin. sulf. 2.5 mg - Magnes. hydr. - Amyl. - Kaolin. - Calc. phosphoric. tribasic. - Magnes. stearas q.s. pro tablet. compressa. INDICATIONS: Epilepsie (grand mal et formes mixtes). POSOLOGIE: Il faudra toujours tenir compte de la sensibilité individuelle du malade. A titre indicatif: formes bénignes  $\frac{1}{2}$  à 1 compr. par 24 heures - formes moyennes 1 à 2 compr. par 24 heures - formes graves 4 à 6 compr. par 24 heures. PRÉSENTATIONS: Flacon de 20 et 100 comprimés sécables. Conditionnement clinique de 500 comprimés. AVERTISSEMENT: Un résultat ne doit être escompté que si la médication est respectée chaque jour, sans omettre une seule prise. L'arrêt brusque du traitement peut être extrêmement dangereux en faisant apparaître des crises graves, parfois difficile à juguler. PRECAUTIONS - ANTIDOTE - TOLERANCE: Il est recommandé d'éviter les boissons alcooliques et les antihistaminiques afin de prévenir une potentialisation des effets. La prudence s'impose en cas d'hypersensibilité aux barbituriques ou d'insuffisance hépatique ou rénale grave. Il est conseillé de surveiller la tension du patient. En cas d'absorption accidentelle massive, il y a lieu d'utiliser les moyens d'évacuation classiques sous contrôle médical. L'Epipropane réduit au minimum les contre-indications de la médication barbiturique; ne provoque pas de somnolence, évite les pertes de mémoire, permet le travail intellectuel. En cours de traitement par l'Epipropane, il n'y a pas lieu d'augmenter la dose prescrite ni de craindre une accoutumance. CONSERVATION: Dans un endroit sec.

laboratoires therapeutica  
512, rue de genève - 1030 bruxelles

# caved-s<sup>®</sup>

Caved-S est une préparation à base de suc de réglisse déglycyrrhizinisé. Dans le traitement de l'ulcère gastrique et duodénal elle offre les avantages suivants:

pas d'effets secondaires, pas de contre-indications

facteur spasmolytique garanti et standardisé

pas de prescription de régime sévère

pourcentage de guérisons très élevé dans le traitement ambulatoire

même chez les ulcéreux les plus graves  
le produit est thérapeutiquement actif

## caved-s<sup>®</sup>

### FORMULE:

Alum. hydr. coll. 100 mg - Bismuth subnitr.  
100 mg - Magnes. subcarb. 200 mg - Natr.  
bicarb. 100 mg - Succ. liquir. deglyc. 380 mg -  
Rhamni frang. cort. 30 mg - Talc. - Magnes.  
Stear. - Amyl. solani.

### ACTION:

Outre les substances habituellement utilisées pour combattre l'excès d'acidité gastrique, le Caved-(S) contient du Succus liquiritiac dont l'action favorable sur l'ulcère gastrique et duodénal est connue depuis longtemps.

Son utilisation généralisée a toujours été contre-carrée par de nombreuses manifestations secondaires (céphalées, oedème, et hypertension), provoquées en grande partie par la présence d'acide glycyrrhizinique dans le succus liquiritiac insuffisamment purifié.

Le succus liquiritiac contenu dans le Caved-(S) est préparé selon une méthode spéciale, qui en élimine pour ainsi dire complètement l'acide glycyrrhizinique tout en garantissant la conservation du facteur spasmolytique, si important au point de vue thérapeutique.

Le Caved-(S) est, par conséquent, un remède

### INDICATIONS:

Ulcère gastrique et duodénal, pyrosis et régurgitations.

Dans ces affections, le Caved-(S) permet généralement un traitement ambulatoire ainsi que l'application moins stricte du régime traditionnel.

### POSOLOGIE:

Sauf avis contraire du médecin: 2 comprimés 3 fois par jour, après les repas. Les comprimés doivent être soigneusement mâchés et avalés avec un peu d'eau.

N.B.: L'administration de Caved-(S) peut entraîner une coloration foncée des selles.

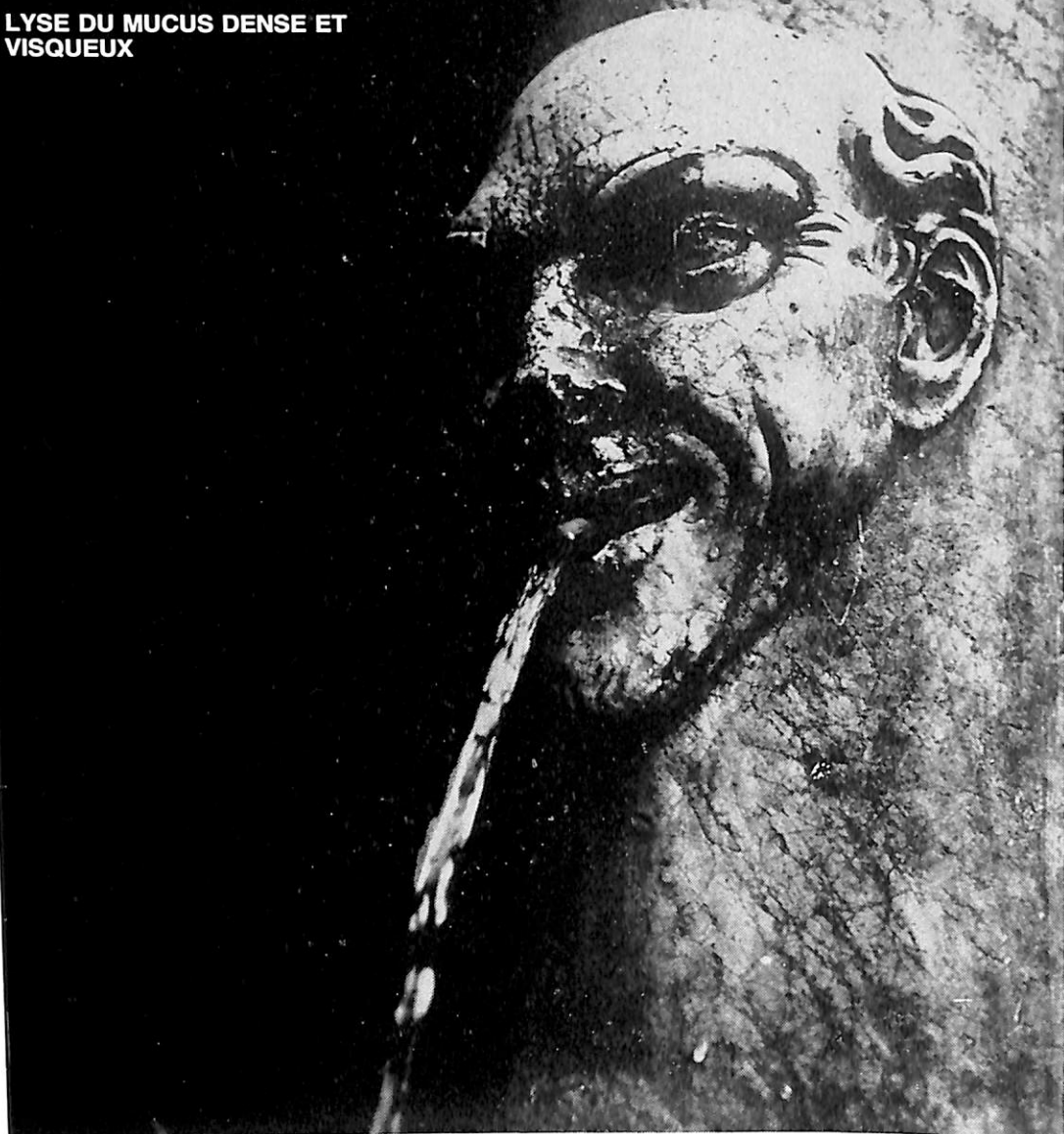
### PRESENTATION:

Conditionnements de 60 comprimés

Conditionnements de 240 comprimés.

**LYSOMUCIL®**

**LYSE DU MUCUS DENSE ET  
VISQUEUX**



INTERNATIONAL  
PHARMACEUTICALS  
ZAMBON

**INPHARZAM S.A. BRUXELLES**

**PROPHAC, Luxembourg**  
**Case postale 2063 - Tél. 48 24 82**

# Examen biochimique de quelques groupes professionnels exposés au Plomb

**D. KUTTER et M. MACHOUD**

Si l'intoxication saturnine aiguë s'accompagne de symptômes dramatiques et typiques, il n'en est pas de même des intoxications légères, que des examens biochimiques sont seuls à mettre en évidence. A ce stade des symptômes cliniques évidents font encore défaut. Les lésions organiques minimales sont généralement réversibles. Il importe donc de poser un diagnostic déjà à ce stade initial lorsqu'on veut éviter des lésions plus graves généralement irréversibles. Cela implique la recherche systématique de certains symptômes biochimiques, sinon chez des populations entières, du moins chez certains groupes à haut risque, qui sont en contact professionnel avec le plomb.

Le fait qu'il s'agit d'examens de séries importantes dictera le choix des paramètres à déterminer et des techniques analytiques mises en oeuvre.

## **Choix des paramètres biochimiques**

Un dosage de la plombémie s'impose à première vue. Cette détermination se heurte cependant à de grosses difficultés techniques. Les méthodes colorimétriques à la dithizone sont très délicates et onéreuses et ne se prêtent guère à l'examen de grandes séries. La détermination par polarographie ou par absorption atomique nécessite un équipement extrêmement coûteux.

Le plomb exerce une action inhibitrice puissante sur une série d'enzymes, particulièrement au niveau de la biosynthèse de l'hémoglobine. Il en résulte une accumulation de certains métabolites et leur élimination rénale accrue. Le tableau I représente les différentes étapes de la biosynthèse de l'hème. Le plomb inhibe

Ecole de Pharmacie de l'Université  
de Lausanne (Prof. J.C. Etter)

d'abord la  $\Delta$ -ALA-Déhydrase, ce qui entraîne une forte augmentation du  $\Delta$ -ALA urinaire. Le blocage de l'UPG-Décarboxylase et de la CPG-Oxydase conduit à une accumulation et à une élimination accrue des porphyrines urinaires. Une inhibition de l'hème-synthétase est admise par certains auteurs (<sup>13</sup>) refusée par d'autres (<sup>1</sup>). On est cependant unanime à admettre un taux diminué d'incorporation de F++ dans l'hème, dont des conséquences sont la ponctuation basophile bien connue des érythrocytes et l'anémie.

De nombreux travaux de l'école de Lehner (<sup>7,8,12,13</sup>) ont montré qu'une augmentation du  $\Delta$ -ALA urinaire constitue un symptôme biochimique très précoce d'une intoxication saturnine même très légère. Elle évolue plus ou moins parallèlement à la plombémie et sa détermination très simple peut valablement remplacer le dosage délicat de la plombémie.

Pour une détermination semi-quantitative des porphyrines urinaires des techniques fluorimétriques simplifiées ont été décrites par Mappes (<sup>9</sup>) et par Hoscheck (<sup>5</sup>). Leur usage pour le dépistage des intoxications latentes est reconnu valable (<sup>11</sup>).

La ponctuation basophile des érythrocytes, symptôme en honneur il y a vingt ans, est considérée comme peu sensible par Kehoe (<sup>6</sup>). Martin et Wicks (<sup>9A</sup>) démontrent clairement que cette anomalie hématologique ne fait son apparition qu'à un stade avancé de l'intoxication.

Nous avons finalement opté pour une détermination du  $\Delta$ -ALA et des porphyrines totales urinaires, tout en sachant que l'augmentation de ces métabolites n'est pas rigoureusement spécifique de l'intoxication saturnine. Des déficiences enzymatiques semblables se rencontrent en effet dans différents types de porphyries congénitales. Des résultats positifs entraîneront donc une confirmation par le dosage du plomb sanguin et urinaire, éventuellement un diagnostic différentiel des porphyries.

## Méthodes

Le  $\Delta$ -ALA condense avec l'acétylacéto-ne pour donner un dérivé indolique, donnant à son tour une coloration rouge intense avec la p-diméthyl-aminobenzaldéhyde (réactif d'Ehrlich). L'interférence d'autres métabolites Ehrlich-positifs est éliminée par un essai à blanc. Nous avons modifié la méthode de Grabecki et coll. (<sup>3</sup>) en remplaçant l'acétylacéto-ne par le diacétate d'éthyle plus stable, ce que propose également une technique commerciale de Boehringer-Ingelheim. Cette dernière technique comporte une extraction du dérivé pyrrolique, qui s'est révélée difficile à standardiser et que nous avons abandonnée. Voici les détails de notre technique :

### Réactifs

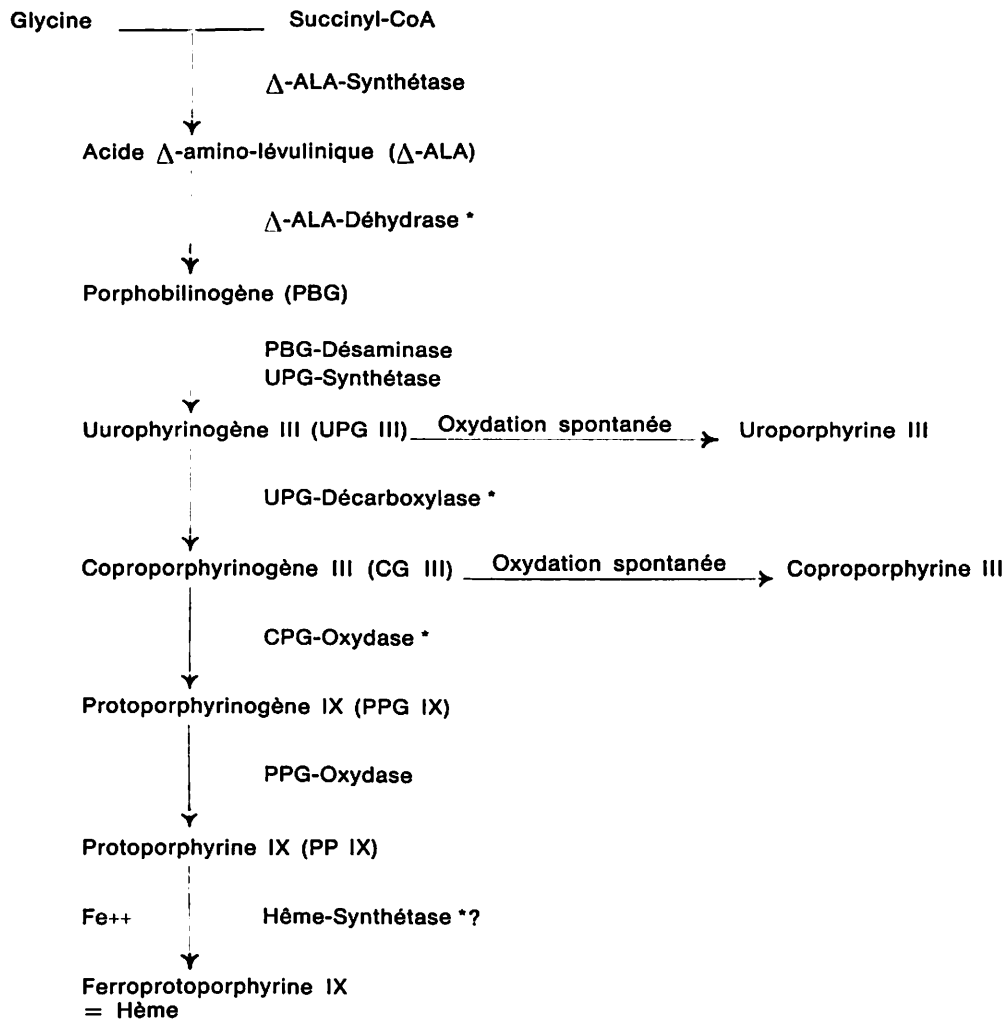
- 1) Tampon acétate pH 4.6  
136 g acétate de Na · 3 H<sub>2</sub>O  
57 ml acide acétique glacial p. a.  
Compléter à 1 litre par H<sub>2</sub>O dist.
  - 2) Diacétate d'éthyle
  - 3) Réactif d'Ehrlich modifié  
4 g p-diméthylaminobenzaldéhyde  
dans 120 ml acide acétique glacial  
32 ml acide perchlorique 70 %  
Compléter à 200 ml avec acide acétique glacial
  - 4) Standard concentré  
20 mg  $\Delta$ -ALA dans 100 ml HCl 0.1 n
- | Procédure          | Blanc       | Test        |
|--------------------|-------------|-------------|
| Urine              | 100 $\mu$ l | 100 $\mu$ l |
| H <sub>2</sub> O   | 100 $\mu$ l | —           |
| Diacétate d'éthyle | —           | 100 $\mu$ l |
| Tampon             | 250 $\mu$ l | 250 $\mu$ l |
- Chauffer exactement 15 min. à 95° dans des godets Eppendorff \*. Refroidir dans bloc support mis préalablement au frigo.
- |                                                      |             |             |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Réactif d'Ehrlich                                    | 500 $\mu$ l | 500 $\mu$ l |
| Lire au photomètre Eppendorff à 547 nm après 15 min. |             |             |

\*) Il importe d'observer exactement un temps d'incubation de 15 minutes. Sans être entièrement terminée, la réaction évolue encore faiblement après 15 minutes.



**Tableau I**

Etapes de la biosynthèse de l'hème. Les enzymes marqués \* sont inhibés par le plomb.



On procédera de la même façon avec diverses dilutions de la solution standard pour construire une courbe d'étalonnage. Nous avons obtenu une courbe linéaire jusqu'à une concentration de 20 mg/l. Pour des cuvettes de 1 cm :

$$\text{Extinction} \times 23.5 = \text{mg} / \Delta\text{-ALA}$$

### Stabilité du $\Delta$ -ALA

Il peut être nécessaire de retarder l'analyse dans l'attente d'un nombre suffisant d'échantillons. Pour cette raison nous avons suivi la concentration de  $\Delta$ -ALA dans quelques urines pendant 72 heures, les échantillons étant conservés à température ordinaire, au frigo, au congélateur et en présence d'acide borique. Nous n'avons constaté aucune diminution significative de  $\Delta$ -ALA.

Nous estimons les porphyrines urinaires par leur fluorescence rouge typique en lumière UV. Comme source lumineuse nous utilisons l'équipement de Hoscheck (<sup>5</sup>), qui comporte un boîtier à deux tubes lumineux à vapeur de mercure. Le boîtier est fermé par une plaque de verre au cobalt, qui retient la lumière visible tout en laissant passer la lumière à 405 nm de la vapeur de mercure.

### Procédure

0.5 ml d'urine filtrée sont dilués à 5 ml par de l'acide chlorhydrique à 1 % dans des godets calibrés en verre non fluorescent. Dans ce milieu acide les précurseurs UPG III et CPG III s'oxydent rapidement en porphyrines correspondantes. Après 10 minutes les godets sont placés sur la source UV. Leur fluorescence est observée à travers un filtre rouge. L'estimation semi-quantitative se fait par comparaison avec des disques témoins correspondant à 10, 30, 60, 100 et 200  $\mu\text{g} \%$  de porphyrines.

Les porphyrines sont sensibles à la lumière. Lorsque l'examen n'est pas possible immédiatement la conservation doit se faire à l'obscurité soit au frigo, soit au congélateur.

Nous avons dosé la créatinine urinaire par la réaction de Jaffé classique au moyen d'un set commercial (Boehringer Ingelheim).

### Valeurs normales

Pour le  $\Delta$ -ALA Haeger-Aronsen (<sup>4</sup>) trouve une valeur normale moyenne de 2.9 mg/l avec des valeurs extrêmes entre 0.1 et 5.7 g/l. Une excrétion maximum de 5 à 6 mg/l est généralement considérée comme normale dans la littérature. Comme nous examinons des échantillons pris au hasard — le plus souvent des mictions du matin — nous préférons tenir compte de la diurèse en rapportant nos résultats non pas au litre mais au gramme de créatinine. Les valeurs normales que nous avons trouvées dans la littérature sont celles établies par Lehnert et coll. (<sup>7</sup>). Pour 86 habitants de la ville Francfort ces auteurs trouvent une excrétion moyenne  $\bar{x} = 4.33$  mg/g créatinine ( $2s = \pm 2.96$ ) en utilisant une technique semblable à la nôtre.

Nous avons déterminé le  $\Delta$ -ALA chez 53 habitants de la ville de Luxembourg n'ayant aucune exposition particulière au plomb par leur profession (groupe III). Parallèlement nous avons examiné un groupe de personnes âgées n'ayant plus quitté leur domicile depuis au moins 6 mois (groupe I) et un autre groupe de personnes qui ne sortent qu'occasionnellement (env. 1 fois/semaine).

De nos valeurs normales nous avons exclu 3 personnes présentant à la fois une excrétion assez élevée de  $\Delta$ -ALA (5.74, 6.09 et 7.35 mg/g créatinine) et une néphropathie avec une très faible élimination de créatinine. Il s'agit d'une néphropathie diabétique, d'une polycystose rénale et d'un blocage rénal partiel par un calcul d'acide urique. Dans ce dernier cas les valeurs se sont d'ailleurs normalisées rapidement après élimination du calcul. Dans ces cas il semble que le rein élimine plus facilement le  $\Delta$ -ALA que la créatinine, faussant ainsi le rapport final.

Nos résultats sont résumés dans le tableau II.

Il en résulte que les personnes qui ne quittent plus leur domicile sont significativement moins exposées au plomb que leurs concitoyens qui sortent peu ou souvent. Cela n'est guère étonnant, des différences semblables ayant été déjà constatées entre population citadines et rurales par Pollak et coll. <sup>(10)</sup> et par Gershanik et coll. <sup>(2)</sup>. La valeur moyenne des habitants de Francfort est significativement supérieure à celle du groupe III luxembourgeois, que l'on peut considérer comme analogue. Selon Lehnert et coll. <sup>(7)</sup> cette différence s'explique par une circulation automobile à la limite de la saturation et par une mauvaise ventilation de la ville due à la construction en hauteur et à l'effet-écran du Taunus.

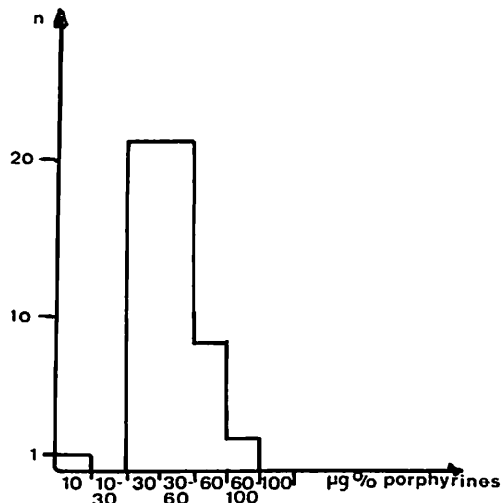
Même si les valeurs allemandes sont encore à considérer comme normales, nous avons préféré rapporter nos résultats à la moyenne de notre groupe III :

**3.62 mg/g créatinine  $\pm$  2.68**

Bien qu'un faible dépassement de ces valeurs n'ait pas encore de signification pathologique, il indiquait néanmoins une exposition au plomb supérieure à celle de l'habitant moyen et un premier signe d'alerte.

La figure I représente la répartition de la porphyrinurie dans le groupe III. Dans 51 cas sur 53 la valeur limite supérieure de 60  $\mu\text{g}\%$  avancée comme normale par Hoschek <sup>(5)</sup> n'est pas dépassée. Pour les

**Figure I**



Répartition des porphyrinuries chez 53 personnes normales

2 échantillons que nous avons estimés à 60-100  $\mu\text{g}\%$ , la concentration apparemment anormale est l'effet d'une très faible diurèse.

#### Choix des groupes professionnels examinés

Un examen systématique du personnel de la station de contrôle technique des automobiles à Sandweiler nous a tout d'abord été suggéré par le Dr. Paul Rollmann.

**Tableau II**

Valeurs normales (en mg/g créatinine). La différence entre les groupes I et II est également significative ( $0.02 < P < 0.05$ )

| Groupe  | n  | x    | $\pm 2 s$ | Différence avec groupe III |                  |
|---------|----|------|-----------|----------------------------|------------------|
| I       | 16 | 2.24 | 1.82      | $P < 0.001$                | Significatif     |
| II      | 11 | 3.40 | 3.48      | $P > 0.5$                  | Non significatif |
| III     | 53 | 3.62 | 2.68      |                            |                  |
| Lehnert | 86 | 4.33 | 2.96      | $0.002 < P < 0.01$         | Significatif     |

Nous avons jugé intéressant de compléter cette étude par l'examen des agents de la police de la circulation de la ville de Luxembourg, des employés de différents garages, des employés d'une imprimerie où la majeure partie de la typographie se fait manuellement ainsi que des employés d'une pharmacie située à un carrefour particulièrement pollué de la capitale.

Nous regrettons de n'avoir pas pu examiner le personnel de l'usine Solupla à Rédange, qui a eu à déplorer 3 cas d'intoxication saturnine (dont un cas gravissime) il y a environ 6 ans. Plusieurs interventions auprès de la direction et auprès de la délégation ouvrière sont malheureusement restées sans résultat.

Nous avons reçu en tout 142 échantillons d'urine du matin, qui ont généralement été analysés le jour même, exceptionnellement après brève conservation au congélateur.

Nos résultats sont résumés dans le tableau III.

Sur 112 dosages de  $\Delta$ -ALA un seul résultat a donc dépassé très légèrement la valeur  $x_{III} + 2s$  (6.30 mg/g créatinine). Nous avons reconstrôlé cette personne à 2 reprises, trouvant 8.35 resp. 17.47 mg/g

créatinine. Chaque fois la concentration en mg/l était relativement basse, la valeur anormale résultant du rapport à la créatininurie très faible. Comme en plus la porphyrinurie était régulièrement normale, nous pensons plutôt à une insuffisance rénale discrète, bien que l'urée et la créatinine dans le sang aient été normales. Ce cas reste à suivre.

Sur 112 déterminations semi-quantitatives des porphyrines urinaires, aucun résultat n'a dépassé les 60  $\mu\text{g} \%$ .

### Conclusions

Sur 112 personnes examinées nous avons pu écarter toute possibilité d'intoxication par le plomb, même légère, dans 111 cas. Un cas dans lequel l'élimination légèrement augmentée de ALA est vraisemblablement non spécifique reste à revoir. Nous pouvons donc conclure à de bonnes conditions de travail pour les différents groupes examinés.

D'une façon plus générale nous avons pu montrer que les habitants de la ville de Luxembourg sont encore significativement moins exposés au plomb que la population d'une grande ville comme Francfort. Dans cette même ville des intoxications latentes ont été décelées chez presque tous

Tableau III

Elimination urinaire de  $\Delta$ -ALA en mg/g créatinine dans différents groupes professionnels exposés au plomb.

| Groupe professionnel  | n   | x    | Valeurs extrêmes | Valeurs sup. à $x_{III} + 2s$ | Différence avec $x_{III}$ |                  |
|-----------------------|-----|------|------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Sandweiler (total)    | 30  | 3.15 | 2.07-4.65        | 0                             | 0.20 > P                  | > 0.10 non sign. |
| Sandweiler (ateliers) | 19  | 3.20 | 2.17-4.65        | 0                             | P $\leq$ 0.20             | non sign.        |
| Sandweiler (bureaux)  | 11  | 3.07 | 2.07-3.95        | 0                             | 0.20 > P                  | > 0.10 non sign. |
| Police                | 17  | 3.17 | 2.10-5.30        | 0                             | P $\leq$ 0.20             | non sign.        |
| Personnel garages     | 49  | 3.28 | 1.37-5.32        | 0                             | P > 0.50                  | non sign.        |
| Imprimerie            | 9   | 3.26 | 2.09-4.36        | 0                             | P > 0.50                  | non sign.        |
| Pharmacie M.          | 7   | 3.34 | 2.08-6.31        | 1                             | P > 0.50                  | non sign.        |
| Total                 | 112 |      |                  |                               |                           |                  |

les éboueurs et tous les ouvriers de la voierie ! Une circulation automobile moins dense, mais surtout une meilleure aération par quelques larges avenues, par une ceinture de verdure et par l'absence quasi totale de bâtiments très hauts favorisent sans doute cet état des choses. Le maintien de ces conditions favorables devra donc être un des soucis majeurs des urbanistes et responsables communaux.

Nous voudrions remercier ici tous les responsables et dirigeants et tout le personnel des entreprises examinées pour leur collaboration précieuse.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Dewalde P., Heusghem C. et Nolrfalisse A. : Le saturnisme : lésions biochimiques et sémiologie biologique. *Ann. Biol. Clin.* 28, 987 (1968).
2. Gershanik J.J., Brooks G.G., et Little J.A. : Fetal blood lead values in a rural area. *J. Ped.* 84, 112 (1974).
3. Grabeckl J., Haduch T. et Urbanowicz H. : Die einfachen Bestimmungsmethoden der ALS im Harn. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 23, 226 (1967).
4. Haeger-Aronsen B. : cité d'après *Tables Scientifiques Geigy*.
5. Hoschek R. : Ein einfacher Suchtest auf Porphyrine für die Sprechstunde. *Zschr. Allgemeinmedizin* 48, 1377 (1972).
6. Kehoe R.A. : Industrial lead poisoning. Dans : Patty F.A. : *Industrial Hygiene and Toxicology* (New York 1962).
7. Lehnert G., Mastall H., Szadowski D., et Schaller K.H. : Berufliche Bleibelastung durch Autoabgase in Grosstadtstrassen. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 1097 (1970).
8. Lehnert G. : Bleivergiftung durch Autoabgase? *Dtsch. med. Wschr.* 97, 439 (1972).
9. Mappes R. : Zum Porphyrinschnelltest nach de Langen in Bleibetrieben. *Zbl. Arbeitsmed.* 16, 303 (1966).
- 9A. Martin K.S. et Wicks A.C.B. : Some clinical aspects of industrial lead-poisoning. *Central Afr. J. Med.* 23, 53 (1977).
10. Pollak A., Binder R., et Vycudilik W. : Bleigehalt des Nabelschnurblutes. - *Wien. klin. Wschr.* 88, 567 (1976).
11. Schlegel H. : Laboratoriumsdiagnostik der chronischen Bleivergiftung. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2131 (1970).
12. Schwanitz G., Lehnert G. et Gebhart F. : Chromosomenschädigung bei beruflicher Bleibelastung. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 136 (1970).
13. Valentin H. et Lehnert G. : Frühdiagnostik der Bleivergiftung. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2257 (1970)

Adresse des auteurs :

Prof. Dr. Dolphé KUTTER,  
14, rue Beck, Luxembourg

Maurine MACHOUD,  
cand. pharm. 1, pl. du Sex,  
Sion VS, Suisse



TRADE MARK  
**Stugeron**  
JANSSEN

dans le traitement des troubles de la  
circulation **cérébrale**:  
3 comprimés à 25 mg  
par jour

TRADE MARK  
**Stugeron forte**  
JANSSEN

dans le traitement des troubles de la  
circulation **périphérique**:  
2 à 3 capsules à 75 mg par jour

**composition:** N-benzhydryl-N'-cinnamylpiperazine: 25 mg par comprimé. **propriétés:** La cinnarizine améliore objectivement l'irrigation cérébrale. Dans l'artériosclérose une cure de cinnarizine entraîne une dilatation prononcée des collatérales. En outre, la cinnarizine assure par son effet dilateur coronarien une fonction cardiaque améliorée et de ce fait une meilleure irrigation cérébrale. La cinnarizine n'influence pas la pression sanguine. **indications:** Troubles de l'irrigation cérébrale de diverses origines, telles présclérose, artériosclérose cérébrale, démence sénile etc. ... **contre-indications:** La cinnarizine est une substance pratiquement atoxique qui, jusqu'à ce jour, ne connaît pas de contre-indications. **posologie:** Habituellement: 3 x 1 comprimé par jour, entre les repas. Dose d'entretien: après obtention du résultat souhaité, réduire la dose à 2 x 1 comprimé par jour. **effets secondaires:** A hautes doses une légère somnolence peut se manifester; elle disparaît toutefois rapidement en diminuant la posologie. **présentation:** 50 et 200 comprimés.

Des recherches pharmacologiques cliniques à moyen terme ont montré que Stugeron forte intensifiait de manière significative l'hyperémie réactionnelle postischémique dans les artères périphériques chez des patients souffrant d'insuffisances artérielles périphériques, mais qui ne présentent pas de douleur au repos. La contractilité musculaire en état d'anoxie se voit également améliorée chez les patients soumis à un traitement à Stugeron forte. Il n'y a pas d'altération de la pression artérielle ni du rythme cardiaque (au repos). L'amélioration observée chez les mêmes patients soumis à un traitement d'entretien à Stugeron forte fut attribuée à l'intensification répétée de l'hyperémie réactionnelle dans les zones moins irriguées du membre atteint. On recommande, pour le traitement des troubles de la circulation périphérique, une dose journalière de 150 à 225 mg de cinnarizine (2 à 3 capsules de Stugeron forte). **indications:** Stugeron forte, du fait de sa forte concentration en cinnarizine, est tout spécialement indiqué pour le traitement d'entretien des troubles de la circulation périphérique causés par l'artériosclérose ou la thrombo-angéite oblitérante (maladie de Buerger). **contre-indications et effets secondaires:** Stugeron forte est très bien toléré. L'apparition d'effets secondaires, comme de la somnolence ou des troubles gastro-intestinaux, est extrêmement rare. Ils sont, de toute manière, très passagers et peuvent, le cas échéant, être prévenus en restaurant la posologie optimale de manière progressive. Stugeron forte peut être prescrit, si besoin est, avec d'autres médicaments. **posologie:** La dose journalière recommandée pour le traitement d'entretien des troubles de la circulation périphérique est de 2 à 3 capsules de Stugeron forte (2 à 3 fois 75 mg de cinnarizine). **traitement d'entretien:** Une amélioration symptomatique peut survenir très rapidement. Il est cependant indispensable de poursuivre le traitement d'entretien de façon ininterrompue afin d'obtenir un résultat optimal et de le consolider. **présentations:** Stugeron forte est délivré en emballages alvéolés de 40 et 100 capsules. **formule:** Cinnarizine, 75 mg, lactos., amyl., talc., magnesi. stearas, tartrazin., erythrosin., titani. oxyd., gelatin. q.s. pro caps. una.



JANSSEN  
PHARMACEUTICA

# **guronsan®**

**15 et 30 comprimés effervescents**

## **FORMULE**

Glycuronamide . . . . . 400 mg  
Acide ascorbique . . . . . 500 mg  
1, 3, 7 triméthyl-2 6-dioxopurine . . . . . 50 mg  
Excipients : q.s.p. 1 comprimé effervescent

**DETOXICANT**

# **dētoxalgine®**

**EFFERVESCENTE, TAMPONNÉE**

## **FORMULE**

Glycuronamide . . . . . 200 mg  
Acide acétyl salicylique . . . . . 375 mg  
Acide Ascorbique . . . . . 200 mg  
Excipient : q.s.p. 1 comprimé d'environ 3,680 gr.

**ANTI-RHUMATISMALE  
ANTI-INFLAMMATOIRE  
ANTI-THERMIQUE**

# **spirodent®**

**MÉDICAMENT POLYVALENT AVEC EFFET  
BACTÉRIOSTATIQUE ET ANTIINFLAMMATOIRE  
DES MUQUEUSES DE LA BOUCHE  
ET DE LA GORGE**



**RUE DU TRONE 232  
B R U X E L L E S**

# Sedierung ohne Probleme mit den pflanzlichen **Nervobaldon<sup>®</sup>** **Dragées**

Indikationen: nervöse Störungen, Übererregbarkeit, Unruhe- und Spannungszustände  
Gegenindikation: Glaukom, Dosierung: 2 × 2 Dragées am Tage + 3 Dragées abends, Packung: OP 50 Dragées  
Zusammensetzung: Valeriana D2 35 mg, Viscum alb. D2 25 mg,  
Lupulus D2 25 mg, China D2 25 mg, Scopolamin. hydrobrom. D4 140 mg



INTEGRAL S. A. - Luxembourg - 25, rue d'Epernay



# A propos d'un cas d'insuffisance rénale aiguë après rifampicine

El. WELTER, Jr., R. AREND  
et M. THOMA †

La rifampicine, antibiotique semi-synthétique, isolée en 1965 est venue enrichir l'arsenal des médicaments contre la tuberculose dès la fin des années 60 (<sup>12,13,14</sup>). D'administration facile et de toxicité faible, elle appartient aujourd'hui avec l'isoniazide et l'éthambutol au groupe des tuberculostatiques majeurs.

Si les premières expériences avec cet antibiotique n'avaient révélé que des effets secondaires bénins (<sup>42</sup>), son application large dans le traitement de la tuberculose et surtout sa posologie dite intermittente, c'est-à-dire bi-hebdomadaire — proposée comme remède à l'indiscipline de certains malades (<sup>6,20</sup>) — devaient mettre à jour des complications d'un type nouveau (<sup>1,2,14,13</sup>): syndrome pseudo-grippal, urticaire, purpura, anémie hémolytique et encore anurie, syndromes apparemment disparates, mais dont la déclaration abrupte faisait entrevoir la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité.

Nous rapportons ici l'histoire d'un malade chez lequel l'administration intermittente de rifampicine a provoqué à 3 reprises, une insuffisance rénale aiguë.

## Observation

Monsieur C., 54 ans, est adressé au Service d'Hémodialyse de la Clinique Ste Thérèse le 1<sup>er</sup> novembre 1973 pour une insuffisance rénale aiguë oligurique.

Une semaine auparavant le malade présente subitement un malaise général intense avec frissons, température à 39°, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et lombalgies, nécessitant une hospitalisation dans une autre clinique. Le malade prétend avoir fait un épisode analogue une semaine plus tôt.

Service de Médecine Interne,  
Clinique Ste Thérèse, Luxembourg

Les antécédents pathologiques se résument essentiellement en une tuberculose pulmonaire découverte en mars 1972 pour laquelle le malade a suivi un traitement irrégulier et fantaisiste par isoniazide et rifampicine.

Au moment de l'hospitalisation on trouve une anémie à 3.020.000 globules rouges, une hyperleucocytose à 13.300, une accélération de la V.S. à 69/99, des signes d'insuffisance rénale avec une urée à 130 mg %, une créatinine à 5,62 mg %, un culot urinaire contenant de nombreuses hématies, des leucocytes et des cellules rénales, un subictère avec une bilirubine à 4,1 mg %. Devant ce tableau étiqueté syndrome hépato-rénal on évoque comme étiologie une infection rénale aiguë se greffant sur un fond d'éthylisme. Le malade reçoit des antibiotiques et un régime de Giovanetti, associé à une diurèse forcée. Cependant le tableau d'insuffisance rénale s'aggrave, une oligurie s'installe et un transfert pour épuration extrarénale est décidé.

A son admission à la Clinique Ste Thérèse le malade se présente avec une bonne orientation, un état général conservé et un état d'exsiccose; la TA est de 150/90, le foie déborde de 3 travers de doigt, l'examen général étant par ailleurs sans particularités.

Données biologiques : urée 322 mg %, potassium 6,0 mEq/l, créatinine 12,3 mg %, pH artériel 7,21, pCO<sub>2</sub> 38, CO<sub>2</sub> 15, excès de base -11; les urines contiennent 70 mg % de protéines, 20 globules rouges et 10 globules blancs/champ. Les cultures sont restées stériles notamment pour le BK.

Un shunt de Scribner est mis en place à l'avant-bras gauche et le malade est pris en charge par le Service d'Hémodialyse le soir du 2 novembre. Dès le 4 novembre on assiste à une reprise de la diurèse. Le malade subit en tout 5 séances de dialyse. Le 22 novembre une urographie i.v. est interprétée comme étant dans les limites

normales. Monsieur C. sort de clinique le 24 novembre.

Un diagnostic étiologique n'est pas fait à ce moment.

Le 23 juillet 1974 Monsieur C. repasse une visite de contrôle chez l'un de nous et devant la suspicion d'une réactivation de sa tuberculose pulmonaire une nouvelle cure de rifampicine est prescrite. Après la prise d'un comprimé de 300 mg le malade ressent une pression rétrosternale vive irradiant dans le dos, ses extrémités s'engourdissent, il apparaît une urticaire généralisée, une dyspnée angoissante, des nausées et des vomissements, une fièvre et un subictère. Une hospitalisation immédiate est obtenue (le 27 juillet) et un traitement par hydrocortisone et antihistaminiques institué. Cependant une anurie s'installe, résistant à de fortes doses de furosémide (1.300 mg en 3 jours).

Le bilan biologique est grossièrement superposable à celui de la première hospitalisation, sauf pour la numération globulaire normale. Le 6<sup>e</sup> jour la diurèse se réamorçe spontanément, mais les valeurs de l'azotémie et de l'équilibre acido-basique continuent à se détériorer. Le 11<sup>e</sup> jour, en nette phase polyurique, le malade devient somnolent et fait une crise aiguë de goutte (acide urique 11,2 mg %). La main forcée nous pratiquons un nouveau shunt et le malade repasse au rein artificiel. Le 15 août après 4 séances d'hémodialyse et une normalisation de la fonction rénale, il rentre chez lui.

A posteriori nous essayons de retracer le fil des événements, entreprise difficile à cause de l'insouciance et de l'indiscipline de ce malade.

Une tuberculose nodulo-infiltrative du lobe inférieure droit est découverte en mars 1972. Le malade est d'abord hospitalisé au Sanatorium de Vianden où un traitement par streptomycine 1gr/jour, isoniazide 600 mg/jour et rifampicine 600 mg/jour est commencé; au bout de 8 semaines le malade quitte Vianden sur un

coup de tête, pour des raisons psychologiques et arrête du même coup la rifampicine à cause d'une intolérance digestive tout en continuant de prendre l'isoniazide.

Il passe ensuite des contrôles médicaux assez irréguliers auprès de l'un de nous, notamment en octobre 1972 et en mars 1973. Chaque fois la poursuite régulière du traitement combiné isoniazide et rifampicine lui est vivement conseillée, mais chaque fois le malade arrête au bout de quelque temps la rifampicine pour cause d'«intolérance». Notons qu'une période de prise régulière des médicaments semble se situer entre mars et août 1973.

Après un arrêt de quelques semaines la reprise d'une seule dose de rifampicine déclenche en septembre 1973 un épisode grave de nausées, vomissements, diarrhée, laissant le malade dans un état de prostration durant plus d'une semaine; il n'ose en faire part à son médecin. Un mois plus tard, pris de remords il se décide à en essayer un autre comprimé qui se solde par les événements qui nous l'ont amené la première fois.

## DISCUSSION

### — Historique

En 1971 Poole (<sup>31</sup>), l'un des protagonistes du traitement antituberculeux intermittent, revoyant une petite série de 49 malades, traités d'abord de façon habituelle par des prises journalières de rifampicine (600 mg), passés ensuite au régime bi-hebdomadaire (1.200 mg/prise) est frappé par la fréquence accrue d'effets secondaires graves : à savoir des réactions fébriles chez 16 % des cas, des thrombocytopénies chez 6 %, (déjà Blajchman (<sup>2</sup>) en avait rapporté un cas de 1970) et un cas d'insuffisance rénale aiguë.

A la même époque Hasse (<sup>14</sup>) publie le cas d'une jeune malade chez laquelle la remise en route d'un traitement par rifampicine et PAS, arrêté momentanément à cause d'une azotémie étiquetée de pré-

nale à l'époque, a été suivie d'un ictère hémolytique avec insuffisance rénale.

En 1972, dans une série importante de 330 cas, rapportés de Hong-Kong par Aquinas (<sup>1</sup>), des effets adverses divers et multiples, cutanés, respiratoires, hématologiques, fébriles, hépatiques, mais curieusement pas rénaux, apparurent dans près de 30 % des cas. Les auteurs, appliquant 3 schémas posologiques différents, journalier, bi-hebdomadaire et hebdomadaire, trouvèrent une relation inverse entre la fréquence des doses et celle des complications, les plus graves et les plus fréquentes apparaissent chez ceux des malades qui ne prenaient la rifampicine qu'une fois par semaine.

Dès lors des observations analogues sont faites un peu partout, et la littérature de ces dernières années en relate à un rythme croissant (8,9,11,16,18,21,22,24,28,35). A tel point que nous pouvons dès à présent brosser le tableau d'un cas type : un malade suit un traitement intermittent à la rifampicine de façon systématique ou fortuite; quelques heures après une nouvelle prise il ressent un malaise intense, fait d'une oppression thoracique, d'un frisson, de lombalgies, souvent accompagnés de nausées et de vomissements. Ces symptômes sont rapidement suivis d'une urticaire, d'un purpura, d'un subictère, voire d'une oligo-anurie. Du point de vue biologique on constate une thrombocytopénie (1,2,18,21,31), une hémolyse (14,18,21,28), une coagulopathie (1,21,31) ou une insuffisance rénale aiguë (8,9,11,16,18,22,28,35). Des anticorps anti-rifampicine sont constatés (1,2,11,14,16,18,28,31).

Le cas que nous avons rapporté ici présente avec évidence beaucoup de ressemblance avec ce cas-type.

Son mode d'apparition est intéressant en ce sens que le malade l'a «expérimenté» à trois reprises : chaque fois — à l'exception de la première dont nous n'avons pas de données précises, le malade étant resté alité chez lui — le tableau clinique est dominé par l'insuffisance ré-

nale; les accidents cutanés (urticaire), hépatiques (ictère) et hémolytiques (anémie) ont moins retenu l'attention des observateurs, préoccupés par le pronostic vital de l'accident rénal.

En ligne avec l'hypothèse allergique de ces phénomènes, la rapidité d'installation et la gravité de l'atteinte ont augmenté d'une fois à l'autre. Nous regrettons de n'avoir pas eu à notre disposition les moyens pour déterminer les anticorps spécifiques, ni d'avoir eu la possibilité de pratiquer une biopsie rénale. Toutefois, nous estimons que la précision des circonstances causales et la netteté du syndrome clinique ne permettent de douter des relations de cause à effet, et que la graduation progressive des événements sont hautement évocateurs d'un phénomène d'hypersensibilité.

#### — Pathogénie

Si le rôle déterminant de la rifampicine dans le déclenchement de l'insuffisance rénale aiguë, telle que nous avons pu l'observer, n'est pas discuté, le mécanisme pathogénique ne semble pas entièrement élucidé.

La néphrotoxicité de certains antibiotiques est un problème quotidien sur lequel nous ne voulons pas nous étendre ici. Il suffit de rappeler que ses mécanismes sont multiples et complexes, allant des surcharges prérénales aux obstructions des voies excrétoires, en passant par l'atteinte glomérulaire et tubulo-interstitielle (<sup>17, 26, 27, 35, 40</sup>). Encore faut-il distinguer entre la toxicité directe de certaines substances et leurs actions par le biais de phénomènes immunologiques.

Quelle est ici la place occupée par la rifampicine ? Partant de son hépatotoxicité, une toxicité directe pour le parenchyme rénal semble à première vue plausible, d'autant plus que ce mécanisme est celui de la plupart des antibiotiques mis en cause, tels que les céphalosporines, les aminoglycosides et l'isoniazide (<sup>29</sup>).

Certains auteurs en restent convaincus (<sup>4, 38</sup>) d'autant plus qu'il s'agit ici d'un groupe spécial de malades, à savoir tuberculeux, chez lesquels il y a accumulation de facteurs pathogéniques pour le rein : en effet sans même parler des lésions imputables au bacille de Koch, ils font bien de rappeler la polythérapie usuelle de ces malades, groupant l'un ou l'autre de ces antibiotiques (<sup>32</sup>). La démonstration récente d'une toxicité (hépatique, il est vrai) de l'association rifampicine et isoniazide (<sup>30</sup>) apporte du poids à leurs arguments et montre à quel point nos connaissances incomplètes des nombreux volets du problème rendent hasardeuses des conclusions pathogéniques définitives.

Malgré ces arguments, et même en retenant pour certains cas la possibilité d'une néphropathie secondaire à une hémolyse (<sup>34, 39</sup>), il semble pourtant qu'il faille s'orienter avant tout vers une pathogénie immunologique, hypothèse directement suggérée par les circonstances d'apparition et les manifestations extra-rénales accompagnant ces accidents.

Dans quel groupe d'hypersensibilité peut-on ranger ces accidents ?

En pathologie rénale on connaît essentiellement les types II et III selon le schéma didactique désormais classique de Gell et Combs (<sup>10</sup>) :

— Le type II, dit à cytolysé, tel qu'il est responsable de la plupart des cytopénies médicamenteuses (<sup>7</sup>) est bien connu en pathologie rénale expérimentale depuis les travaux classiques de Masugi (<sup>23</sup>); en pathologie humaine il serait à la base de certaines glomérulopathies rares, comme le syndrome de Goodpasture et les glomérulonéphrites extra-capillaires ou encore les glomérulonéphrites après sérum anti-lymphocytaire. Dans ce type les anticorps (IgG, IgM) s'attachent aux antigènes représentés par certaines particules des membranes basales et y induisent une lyse après participation du complément (C3) (<sup>7, 26, 43</sup>).

# Interactions

entre les médicaments (et autres substances chimiques courantes) et l'alcool éthylique (éthanol)

Associés à l'alcool, certains médicaments peuvent avoir des effets secondaires.

La fréquence de ces effets est variable. Ils apparaissent immédiatement après l'absorption d'alcool s'il s'agit des médicaments utilisés dans le traitement des alcooliques pour créer une intolérance artificielle à l'alcool.

Les substances interfèrent de différentes manières avec les effets de l'alcool ou avec la dégradation de l'alcool dans l'organisme. Plusieurs mécanismes peuvent agir conjointement. Lors de l'absorption simultanée de drogues, il peut se produire une potentialisation des effets de l'alcool.

## Influence sur le biométabolisme de l'alcool

L'absorption simultanée de ces médicaments et de l'alcool provoque la formation de métabolites toxiques qui se manifestent par des symptômes tels que l'érythème, tachycardie, nausées, céphalées, chute orthostatique de la pression sanguine jusqu'au collapsus et parfois mort.

- Exemples :**
- Disulfirame (Antabuse<sup>®</sup>, Espéral<sup>®</sup>)
  - Citrate de carbimide calcique
  - Métronidazole (Flagyl<sup>®</sup>)
  - Chlorpropamide (Diabinese<sup>®</sup>).

Ces médicaments peuvent être employés, avec l'assentiment du malade, au cours des traitements de désintoxication.

Par ailleurs, la biotransformation métabolique des médicaments est effectuée par les enzymes microsomales du réticulum endoplasmique hépatocytaire. L'alcool éthylique est un inducteur enzymatique, c.-à-d. qu'il stimule ces enzymes. Cette stimulation, ou induction, peut avoir des conséquences considérables lorsque le médicament en cause subit une biotransformation métabolique très importante. En effet, celle-ci se traduit généralement par la diminution des effets thérapeutiques ou toxiques du médicament induit, sauf s'il en résulte des métabolites **plus toxiques** ou **plus actifs**.

- Exemples :**
- Furazolidone : (Furoxone<sup>®</sup>)
  - Pyrazolones : amidopyrine et dérivés, phénylbutazone et dérivés : p.ex. Cibalgin<sup>®</sup>, Irgapyrine<sup>®</sup>, Optalidon<sup>®</sup>, Tomanol<sup>®</sup>, Clofexan<sup>®</sup>, Novalgin<sup>®</sup>, Perclusone<sup>®</sup>, Tanderil<sup>®</sup>, Butazolidine<sup>®</sup>, Midalgyl<sup>®</sup>, Carudol<sup>®</sup>

- Antidiabétiques : insuline, phenformine (DBI retard <sup>®</sup>), sulfonylurées (Nadisan <sup>®</sup>, Invenol <sup>®</sup>, Diabinèse <sup>®</sup>, Daonil <sup>®</sup>, Euglucon <sup>®</sup>, Tolinase <sup>®</sup>, Gondafon <sup>®</sup>, Rastinon <sup>®</sup>, Artosin <sup>®</sup>, Dimelor <sup>®</sup>, Minidiab <sup>®</sup>, Diamicron <sup>®</sup>)
- Produits industriels : Butyraldoxine (utilisé en imprimerie)
- Engrais : Cyanamide calcique (s'abstenir d'alcool si l'on utilise cet engrais; de faibles quantités d'alcool le rendent trente fois plus toxique; des cas mortels peuvent se produire)
- Champignons : Coprin noir d'encre (*Coprinus atramentarius*).

### **Influence sur la résorption d'alcool**

Il s'agit de substances qui, la plupart du temps par suite d'une irritation locale du tube digestif, accélèrent la résorption de l'alcool (comme la métoclopramide : Primperan <sup>®</sup>) ou dont d'alcool accélère la résorption (comme la théophylline).

- Exemples :**
- vermifuges
  - pénicilline.

D'une façon générale l'alcool favorise la résorption de nombreux médicaments absorbés oralement.

### **Influence sur le foie**

Il y a des substances qui provoquent des lésions du foie et, par ce fait même, endommagent l'organe le plus important pour la dégradation de l'éthanol dans l'organisme (partiellement aussi avec effet sur le système nerveux central).

- Exemples :**
- tétrachlorure de carbone
  - arsenic
  - dérivés de la quinine (p.ex. plasmochine)
  - champignons : amanites vénéneuses (*A. phalloïdes*, *A. verna*, *A. virosa*), gyromitre (*gyromitra esculenta*)

**Toutes les substances qui engendrent qualitativement des effets partiellement ou totalement semblables à ceux de l'éthanol.**

- Exemples :**
- Solvants :
- sulfure de carbone
  - chloroforme
  - pétrole
  - xylol
  - trichloréthylène («tri»)
  - toluène.



**Toutes les substances psychotropes en général, dans une plus ou moins grande mesure.**

Citons-en quelques-unes à titre indicatif, parmi les plus fréquemment employées : (entre parenthèses sont cités les noms sous lesquels les substances en question se trouvent sur le marché dans notre pays soit seules, soit en association) :

**Hypnotiques :**

par exemple :

- barbituriques : (Gardénal <sup>®</sup>, Bykonox <sup>®</sup>, Sonéryl <sup>®</sup>, Séconal <sup>®</sup>, Nembutal <sup>®</sup>, Prominal <sup>®</sup>)
- phénothiazines : (Prazine <sup>®</sup>)
- benzodiazépines : (Mogadon <sup>®</sup>)

**Neuroleptiques :**

par exemple :

- phénothiazines : (Largactil <sup>®</sup>, Nozinan <sup>®</sup>, Théralène <sup>®</sup>, Melleril <sup>®</sup>, Neuleptil <sup>®</sup>, Majeptil <sup>®</sup>, Moditen <sup>®</sup>)
- butyrophénones : (Haldol <sup>®</sup>, Tripéridol <sup>®</sup>)
- réserpine
- orthopramides : (Dogmatil <sup>®</sup>)

**Tranquillisants :**

par exemple :

- barbituriques non hypnotiques
- benzodiazépines : (Seresta <sup>®</sup>, Librium <sup>®</sup>, Lexotan <sup>®</sup>, Valium <sup>®</sup>, Temesta <sup>®</sup>, Nobrium <sup>®</sup>)
- propanédiols : (Oasil <sup>®</sup>, Pertranquil <sup>®</sup>, Probamyl <sup>®</sup>, Quaname <sup>®</sup>)
- antihistaminiques : (Paxistil <sup>®</sup>, Peroben <sup>®</sup>)

**associations :** (Isonox <sup>®</sup>, Vesparax <sup>®</sup>, Staurodorm <sup>®</sup>, Meproletten <sup>®</sup>, Belladénal <sup>®</sup>, Bellergal <sup>®</sup>, Quadronox <sup>®</sup>, Librax <sup>®</sup>, Sanalepsi <sup>®</sup>)

**Nooanaleptiques :**

par exemple :

- amphétamines : (Dexedrine <sup>®</sup>, Maxiton <sup>®</sup>)
- non-amphétamines : (Rilatine <sup>®</sup>, Lucidril <sup>®</sup>, Timodyne <sup>®</sup>, Disipal <sup>®</sup>, Captagon <sup>®</sup>, Catovit <sup>®</sup>)

**Thymoanaleptiques :**

par exemple :

- I.M.A.O. (Niamid <sup>®</sup>, Sursum <sup>®</sup>)
- antidépresseurs tricycliques : (Anafranil <sup>®</sup>, Concordin <sup>®</sup>, Allegron <sup>®</sup>, Novéril <sup>®</sup>, Tryptizol <sup>®</sup>, Tofranil <sup>®</sup>, Surmontil <sup>®</sup>, Sinéquan <sup>®</sup>, Insidon <sup>®</sup>, Nortriptyline)

**Opiacés :**

par exemple :

- morphine et ses dérivés.

### Attention :

L'alcool renforce les effets des hypnotiques; il est dangereux pour les patients soumis à une thérapeutique de longue durée aux tranquillisants. L'aptitude à conduire une voiture est notablement diminuée. Une grande prudence s'impose dans l'administration des sédatifs et d'analgésiques, plus particulièrement de morphine et de ses dérivés, ainsi que lors de narcoses chez les sujets en état d'intoxication alcoolique.

### L'alcool agit défavorablement sur certaines maladies :

- diabète sucré
- gastro-entéropathies
- goutte
- affections hépatiques
- hypertonie
- porphyrinuries
- pancréatite.

### Intolérance à l'alcool dans certaines maladies :

- |                                                                       |   |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------|
| — migraines                                                           | } | déclenchement de crises                                                         |
| — épilepsie                                                           |   |                                                                                 |
| — phéochromocytome                                                    |   |                                                                                 |
| — affections psycho-organiques (spécialement traumatisés du cerveau), | } | le patient est le plus souvent particulièrement sensible aux effets de l'alcool |
| — carcinome                                                           |   |                                                                                 |
| — lymphogranulome,                                                    | } | l'alcool provoque des douleurs dans les régions atteintes, ivresse pathologique |
| — autres tumeurs malignes                                             |   |                                                                                 |



---

### Références :

M. Neumann : Guide des interactions médicamenteuses et répertoire des médicaments par classes thérapeutiques.

Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 27th edition.

Bulletin du Service Fédéral de l'Hygiène Publique du 20.12.1975.



- Le type III ou type à précipitines, ou à complexes immuns, tel qu'il est responsable du phénomène d'Arthus, de la maladie du sérum, des vascularites, de certaines pneumopathies, et par lequel on explique 90 % des glomérulo-néphrites aiguës. Ici les complexes antigène-anticorps, en présence d'excès d'antigènes, se solubilisent et, fixés par les vastes surfaces filtrantes que constituent les membranes basales des reins, après activation du complément, y produisent leurs réactions inflammatoires (<sup>5,37</sup>).

Peut-on classer les accidents rénaux observés avec la rifampicine dans l'une ou l'autre de ces catégories ? Il semble difficile et prématuré d'y répondre.

L'installation parfois instantanée de l'oligurie, l'association à d'autres phénomènes de cytolyse, la démonstration de la présence d'anticorps circulants antice llulaires, par exemple anti-érythrocytaires ou anti-plaquet taires (<sup>1,2,11,14,16,18,28,31</sup>), l'absence d'autres phénomènes associés à des complexes immuns, tout porterait à croire que si hypersensibilité il y a, elle doit être du type II. D'un autre côté certains points discordants s'arrangeraient mieux d'une allergie du type III; par exemple la rareté des accidents chez les malades en traitement continu, mais à dosage faible (<sup>21,33</sup>), ou la tolérance d'anticorps chez beaucoup de malades durant parfois des années (<sup>31,35,44</sup>). D'autres (<sup>15</sup>) vont même jusqu'à admettre une hypersensibilité par complexes immuns pour les accidents hémolytiques, où les globules rouges ne joueraient que le rôle de « innocent bystanders ».

Devant ces discussions théoriques non-conclusives tournons nous vers l'anatomie pathologique. Donne-t-elle la preuve de l'hypothèse allergique de ces néphropathies et permet-elle la catégorisation immunologique ?

Malheureusement les premières observations, les plus nombreuses, sont dépourvues de matériel histologique, et encore

les quelques 10 biopsies rapportées ne comportent-elles généralement que des examens au microscope ordinaire. Elles s'accordent cependant à trouver des lésions essentiellement interstitielles ou tubulo-interstitielles (<sup>3,9,16,24,27</sup>). Cette donnée est essentielle puisque, si nous en restons à l'hypothèse allergique, elle semble condamner le mécanisme par complexes immuns, où l'on s'attendrait à trouver d'abord une glomérulite. Il est vrai que d'aucuns n'y voient que la preuve soit de l'imperfection du microscope ordinaire, auquel échapperaient les lésions glomérulaires trop discrètes, soit du moment trop tardif du prélèvement, ignorant l'atteinte glomérulaire initiale trop fugace et asymptomatique, pour ne retenir que l'atteinte interstitielle tardive, mais responsable de l'oligo-anurie (<sup>34</sup>). L'apparente contradiction des résultats histologiques — on rapporte même une biopsie à tissu sain (<sup>8</sup>) — ne désarme donc pas ceux que leurs arguments théoriques et cliniques (<sup>8,11</sup>) ont convaincus d'une lésion glomérulaire de base.

Il n'empêche que les lésions décrites évoquent fortement celles des néphropathies tubulo-interstitielles après phénindione ou après certaines pénicillines, comme la méthicilline ou même la pénicilline G. Ces accidents, à présent bien connus, sont secondaires à une hypersensibilité type II par anticorps circulants (<sup>15</sup>). Dans l'observation de Gabow du matériel immuno-fluorescent composé de IgG, IgA et C3 fut observé, entourant de façon linéaire les tubules, analogue à ce qu'on voit dans la néphrite décrite par Sugasaki (<sup>39</sup>), due à la présence d'anticorps anti-membrane-basale-tubulaire. Dans cette maladie expérimentale les lésions tubulaires sont suivies de lésions glomérulaires par dépôts de complexes immuns à base d'antigène tubulaire. Ainsi le cercle se referme et nous n'en sortons pas nécessairement plus éclairés.

Le didactisme du schéma de Gell et Coombs est tentant, mais la réalité des phénomènes immunologiques ne s'y plie

pas toujours de bon coeur. Ainsi il faut admettre que certains médicaments donnent des réactions de type mixte, ou diffèrent selon l'organe-cible, le mode d'administration, etc. — les réactions urticariennes de la rifampicine pourraient être du type I —, certaines sont accompagnées de phénomènes dont l'étiologie relève de 2 types successifs, d'autres enfin sont intriquées à des mécanismes biologiques différents — on dit même la rifampicine capable d'activer le système complément par le détour et avec le concours d'une substance dépourvue du caractère d'anticorps (<sup>44</sup>).

## CONCLUSION

Devant les nombreux points d'interrogation il est difficile de conclure : malgré certains points obscurs, voire contradictoires, nous estimons cependant — et notre observation personnelle en apporte un exemple supplémentaire — qu'il existe suffisamment d'arguments, tant cliniques que biologiques, histologiques et théoriques, permettant d'affirmer que la rifampicine est à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë, sur la base d'une néphropathie tubulo-interstitielle, probablement induite par un phénomène d'hypersensibilité, dont le mécanisme peut relever du type II.

Cette maladie, s'ajoutant à la liste déjà longue des complications imputables à la rifampicine, mérite d'être mieux connue, ne serait-ce que parce que sa connaissance peut souvent en empêcher l'apparition. Sa réversibilité — au prix d'une thérapeutique compliquée et coûteuse — ne doit en excuser l'ignorance : ainsi le praticien devrait informer son malade de l'importance du traitement continu, et de la nécessité, en cas d'arrêt temporaire, d'une reprise sous surveillance médicale. La rareté relative de cet accident n'en justifie que davantage un haut degré d'«index of suspicion», particulièrement chez les malades connus pour leur passé allergique, leur usage inconsidéré des médicaments ou simplement leur indiscipline.

## RESUME

Nous rapportons le cas d'un homme de 54 ans, qui, après 18 mois de traitement tuberculostatique intermittent, a développé 2 épisodes successifs d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant un traitement par hémodialyse. Les circonstances d'apparition et la ressemblance avec des cas publiés ailleurs nous font croire qu'il s'agit d'accidents par hypersensibilité, imputables à la rifampicine. Nous faisons une revue de la littérature, insistant particulièrement sur les discussions en rapport avec les mécanismes pathogéniques.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über ein zweimaliges akutes Nierenversagen bei einem 54jährigen Mann berichtet, nach 18monatiger intermittierender tuberkulostatischen Behandlung. Wegen der typischen Krankheitsgeschichte und der Ähnlichkeit mit anderswo beschriebenen Fällen, wird auf eine Rifampicin-Hypersensibilitätsreaktion geschlossen. Bei der Literaturrückblende werden hauptsächlich die pathogenetischen Mechanismen beleuchtet.

## SUMMARY

We report the case of a 54 year old man who developed 2 successive episodes of acute renal failure, treated by haemodialysis, after 18 months of intermittent treatment for tuberculosis. The typical circumstances of appearance and the similarity with observations made elsewhere make us believe that this is another case of a rifampicin induced hypersensitivity reaction. The literature is reviewed with special reference as to the pathogenetic mechanisms.

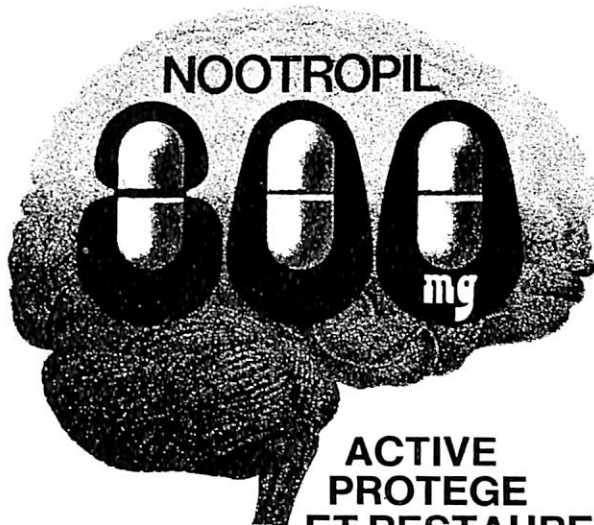
## BIBLIOGRAPHIE

1. Aquinas Sister Mary, Allan W.G.L., Horsfall P.A.L., Jenkins P.K., Hung-Yan Wong, Girling David, Tall Ruth, Fox Wallace : Adverse Reactions to Daily and Intermittent Rifampicin Regimen for Pulmonary Tuberculosis in Hong-Kong. Brit. Med. J. 1, 765. 1972.
2. Blajchman M.A., Lowry R.C., Pettit J.E., Stradling Peter : Rifampicin Induced Immune Thrombocytopenia. Brit. Med. J. 3, 24. 1970.
3. Campese V.A., Marzulli M.F., Sahena F.P., Coratelli P. : Acute Renal Failure during Rifampicin Therapy. Nephron 10:256, 1973.
4. Des Prez Roger M. : in Year Book of Medicine 1976, p. 188, Year Book Medical publishers Inc., Chicago.
5. Dixon F.J. : The role of Antibody-antigen Complexes in Disease. Harvey Lecture 58:21, 1962-63.
6. Doyle J.A., Rodriguez E., Lambertini A., Bordini B.A., Dolmann A., Simon J. Lopez J.A. : Primary Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Rifampicin Intermittent Chemotherapy. in XX. International Tuberculosis Conference New York, p. 25-28. New York. Excerpta Medica. 1969.
7. Engelfried C.P. : Medikamentös-Immunologisch bedingter Erythrozytenabbau. Therapie-woche 19:2399, 1969.
8. Flynn C.T., Rainford D.J., Hope Ellnor : Acute Renal Failure and Rifampicin : Danger of Unsuspected Intermittent Dosage. Brit. Med. J. 2:482, 1974.
9. Gabow Patricia A., Lacher John W., Neff Thomas A. : Tubulointerstitial and Glomerular Nephritis Associated with Rifampicin. J.A.M.A. 235:2517, 1976.
10. Coombs R.R.A., Gell P.G.H. : Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease. in Gell P.G.H., Coombs R.R.A., Lachmann P.J. : Clinical Aspects of Immunology, 3rd Ed., Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1975.
11. Germann H.J. et al. : Akutes Nierenversagen nach Rifampicin. Dtsch. Med. Wochenschr. 99:1454, 1974.
12. Grumbach R., Rist N. : Rev. Tuberculose et Pneumologie 31:749, 1967.
13. Gyselen A., Verbist L., Cosemans J., Lacquet L.M., Prignot J., Simon-Pouthier F., Debrababdere A., Devriendt J. : A Cooperative Study on Rifampicin in Original Treatment of Advanced Pulmonary Tuberculosis. Acta Tubercul. Pneumol. Belg. 60:563, 1969.
14. Hasse W., Pohle H.D., Warnecke F., Wiek K. : Hämolytische Krise durch Rifampicin. Prax. Pneumol. 25:466, 1971.
15. Holgne R. : Diagnostische Probleme bei Arzneimittellallergie. Internist. Prax. 17:83, 1977.
16. Kleinknecht D., Homberg J.C., Decroix G. : Acute Renal Failure after Rifampicin. (Letter to the editor). Lancet 1:1238, 1972.
17. Kovnat P., Labovitz E., Levison S.P. : Antibiotics and the Kidney. Med. Clin. N. America 57:1045, 1973.
18. Kroenig B., Fagel P., Weirauch Th., Hoeffler D., Jahnecke J., Arndt-Hanser A. : A Case of Severe Repeated Immunological Reactions to Intermittent Rifampicin Treatment. Europ. J. Clin. Pharmacology 5:53, 1972.
19. Lakshminaryan S. Sahn S.A., Hudson L.D. : Manna Haemolysis Caused by Rifampicin. Brit. J. Med. J. 2:282, 1973.
20. Larbaoui D., Chaulet P., Grasset J., Abderahim K., Oussedik, Couke Ch., Benabdallah L. : Le traitement intermittent de la «tuberculose chronique invétérée» par l'association rifampicine-éthambutol. Rev. Tubercul. Pneumol. 34:559, 1970.
21. Loellgen H., Bolte J.P. : Zweimaliges Nierenversagen bei kontinuierlicher Therapie mit Rifampicin. Münch. med. Wschr. 115:913, 1973.
22. Manescu N. et al. : Acute Renal Failure after Rifampicin. Münch. med. Wschr. 116:2161, 1974.
23. Masugi M. : Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Anti-Nierenserum. Beitr. path. Anat. 92:429, 1934.
24. Mattson K., Riska H., Forsstroem J., Kock B. : Acute Renal Failure following Rifampicin Administration. Scand. J. Respir. Dis. 5:291, 1974.
25. Mery J.P., Boelaert J. : Les néphropathies médicamenteuses. Concours Méd. 47:7087, 1973.

26. Miescher P., Miescher A. : Die Sedormid Anaphylaxie. Schweiz. Med. Wschr. 82:1279, 1952.
27. Mignon F. : Les néphropathies médicamenteuses. Vie Méd. 33:4049, 1974.
28. Mohring K. et al. Haemolytische Krise mit akutem Nierenversagen bei Rifampicin Behandlung. Dtsch. Med. Wschr. 99:1458, 1974.
29. Opitz A. et al. : Akute Niereninsuffizienz nach Gentamycin-Cephalosporin Kombinationstherapie. Med. Welt 22:434, 1971.
30. Pessarey et al. : cités dans E.M.C. Instan. Méd. 3:3, 1977.
31. Poole G., Stradling P., Worledge S. : Potentially Serious Side Effects of High-Dose Twice Weekly Rifampicin. Brit. Med. J. 3:343, 1971.
32. Reimers R. : Nebenwirkungen und Gefahren der chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose. Internist. Praxis. 15:179, 1975.
33. Rothwell D.L., Richmond D.E. : Hepatorenal Failure with Self-initiated Intermittent Rifampicin Therapy. Brit. Med. J. 2:481, 1974.
34. Sack K. : Nierenschädigung durch Pharmaka und ihre exakte Diagnose. Internist. Prax. 16: 715, 1976.
35. Schubotho H., Weber S. : Rifampicin Dependent Reactions Against Erythrocytes in Sera of Patients after Long Term Rifampicin Therapy. Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 84:53, 1973.
36. Seufert C.D. : Acute Renal Failure after Rifampicin Therapy. Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 84:174, 1973.
37. Shulman N.R. : Mechanism of Cell Destruction in Individuals Sensitized to Foreign Antigens and its Implication in Autoimmunity. Ann. Intern. Med. 60:506, 1964.
38. Stone W.J., Waldron J.A., Dixon J.H. et al. : Acute Interstitial Diffuse Nephritis Related to Chemotherapy of Tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother. 10:164, 1976.
39. Sugisaki T., Klassen J., Milgrom F. et al. : Immunopathologic Study of an Autoimmune Tubular and Interstitial Renal Disease in Brown Norway Rats. Lab. Invest. 28:658, 1973.
40. Vanommen R.A. : Untoward Effects of Antimicrobial Agents on Major Organ Systems. Med. Clin. N. America 58:465, 1974.
41. Verbist L., Gyselen A. : Amer. Rev. Resp. Dis. 98:923, 1968.
42. Walter A., Heilmeyer L. : Antibiotika Fibel 3. Auflage Thieme, Stuttgart 1969.
43. Wilson C.B., Dixon F.J. : Antiglomerular Basement Membrane Antibody-Induced Glomerulonephritis. Kidney International 3:74, 1973.
44. Workshop on Intermittent Drug Therapy and Immune Implications in Anti-Tuberculous Treatment with Rifampicin. Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 84, 1973.

• **INDICATIONS :** L'activité du NOOTROPIL en fait, chez le vieillard, une médication d'appoint sérieuse dans la correction de l'asthénie, des troubles de la vigilance, de l'attention et de l'activité psychomotrice. Il permet par conséquent une meilleure adaptation au milieu. Le NOOTROPIL possède une action thérapeutique sur les syndromes psycho-organiques consécutifs à un traumatisme crânien (syndrome dit « subjectif » des traumatismes crâniens) et sur le décours des comas et des troubles profonds de la conscience d'origine post-traumatique. Le NOOTROPIL utilisé pendant 5 jours permet de raccourcir la cure de sevrage chez l'alcoolique chronique. Cependant, en cas de carence vitaminique ou d'excitation psychomotrice majeure, le traitement classique par des vitamines ou par des sédatifs, reste indiqué. Le NOOTROPIL n'est pas actif dans le cas de démences constituées et de lésions cérébrales irréversibles. • **CONTRE-INDICATIONS :** Le NOOTROPIL n'ayant pas révélé de toxicité à ce jour, aucune contre-indication n'a été mise en évidence. • **POSOLOGIE :** — Dans les cas chroniques : Utiliser de préférence la voie orale : au début, prendre 2,4 g par jour en 3 prises. Après obtention de l'effet désiré, cette dose sera progressivement réduite à 1,2 g par jour (en 3 prises). — Dans les cas aigus : Utiliser la voie parentérale : injection intraveineuse ou intramusculaire d'une ampoule à 1 g. Dans les comas et les troubles profonds de la conscience d'origine post-traumatique, il est utile de commencer par une posologie élevée (1 à 3 g) trois fois par jour, en i.v. ou i.m. Dès que l'amélioration de l'état de conscience le permet, on peut passer à la forme orale. • **CONDUITE DU TRAITEMENT :** — Dans les syndromes psycho-organiques consécutifs à l'involution senile et à un traumatisme crânien (syndrome dit « subjectif » des traumatismes crâniens), l'amélioration commence en général à se manifester vers la troisième semaine. Afin de la parfaire et de la maintenir, il convient de poursuivre le traitement au-delà de cette période, suivant l'avis du médecin traitant. — Dans les troubles profonds de la conscience, la durée du traitement reste fonction de l'évolution de chaque cas. Les techniques de réanimation et la rééquilibration hydro-ionique demeurent indispensables. • **PRESENTATIONS ET FORMULES :** — 60 gélules à 400 mg : 2-pyrrolidon, acétamid. 400 mg - Ac. silicic. part. méthyl. - Magnes. stear. - Sacchar. lact. - q.s. pro capsul. gélatin. un. cum Titan, dioxyd. color cum Erythrosin. et Tartrazin. — 60 comprimés « film-coated » à 800 mg : 2-pyrrolidon, acétamid. 800 mg - Amyl. - Magnes. stear. - Polyvinylpyrrolidon. q.s. ad tablet. compress. un. - Aethylcellulos. - Hydroxypropylmethylcellulos. - Hydroxypropylcellulos. - Propylene-glycol. - Titan, dioxyd. - Fav. Sunset lac. - Tartrazin. lac. color. obduct. — 12 ampoules pour injection à 1 g : 2-pyrrolidon, acétamid. 1 g - Natr. acet. - Acid. acet. - Aqua : q.s. ad ml 15. — 30 ampoules pour injection à 3 g : 2-pyrrolidon, acétamid. 3 g - Natr. acet.

## L'EFFICACITE SANS PROBLEME



**ACTIVE  
PROTEGE  
ET RESTAURE**  
la fonction noétique  
du cortex cérébral.

3x1 comprimé par jour

**nootropil**  
**800mg**



Documentation scientifique  
Chée de Charleroi, 4 - 1060 BRUX.  
Tél. : 02/537.12.20 - Ext. 383

**ucb** s.a. division pharmaceutique  
rue Berkendael 68 - 1060 BRUXELLES

**Zusammensetzung:**  
100 g Granulat enthalten:  
Mit Mucilago angereicherte Samen von  
Plantago Psyllium, ovata, lanceolata 54,2 g.  
Fructus Sennae (Cassia angustifolia) 12,4 g.  
Extr. Chamomillae 0,7 g (mit standardi-  
siertem Azulengehalt 0,007 g).

**Indikationen:**  
Obstipation, besonders die chronischen  
Formen, zur Stuhlregulierung in Schwan-  
gerschaft und Wochenbett, bei Bettlägerig-  
keit; Gewöhnung an starke Abführmittel.

**Kontraindikation:**  
Wie bei allen Laxantien: Ileus.

**Dosierung:**  
Abends nach dem Essen 1-2 Teelöffel  
Granulat unzerkaut mit etwas warmer  
Flüssigkeit (z. B. einer Tasse Tee), morgens  
die gleiche Menge mit einem Glas kaltem  
Wasser vor dem Frühstück.  
Zur Stuhlregulierung in der Schwanger-  
schaft und bei Bettlägerigkeit genügt  
meist die abendliche Gabe.

**Dosierung für Kinder:**  
Schulkinder täglich 1 Teelöffel Agiolax;  
ab 12 Jahre Dosierung wie für Erwachsene.

**Hinweis für Diabetiker:**  
2 gehäufte Teelöffel Agiolax = ca. 14 g  
= ca. 1,12 g Glukose = ca. 0,1 BE.

**Handelsformen:**  
O.P. mit  250 g und 1000 g  
Granulat.

102912

# Agiolax® Das Un- Gewöhn- liche.

Agiolax stellt den natürlichen Darmrhythmus wieder her. Die raumfüllende  
Quellung des Plantago Samens verstärkt physikalisch den Dehnungsreiz auf  
die Darmwandrezeptoren, deren Empfindlichkeit durch die Glykoside der  
Fructus Sennae (Cassia angustifolia) erhöht wird. Agiolax führt nicht zur Gewöh-  
nung, sondern zur selbständigen,  
physiologischen Darmarbeit.

**...deshalb gewöhnen sich  
Obstipatienten nicht ans Agiolaxen.**



INTEGRAL S.A.  
25, rue d'Epernay  
LUXEMBOURG



# EDITORIAL

## L'Athérosclérose

**Prof. L. BIRMANN**

Quand l'OMS proclame que l'athérosclérose est aujourd'hui «la plus redoutable des épidémies que le monde ait jamais connu», cette déclaration est reçue comme une banalité dans notre civilisation de surenchère verbale. Il faut pourtant prendre conscience que cette maladie est à elle seule responsable de plus de 50 % de la mortalité humaine dans le monde occidental; et ce phénomène s'accélère, d'année en année les victimes seront de plus en plus nombreuses et — de plus en plus jeunes.

En dépit des recherches, nombreuses et très approfondies, qu'elle a inspirées, l'athérosclérose (terme créé par MARCHAND en 1904), est encore fort mal connue. Son étiologie reste mystérieuse; quant à sa **définition**, elle est remplacée, faute de mieux, par une description anatomique. Ainsi un groupe d'experts réunis par l'OMS à WASHINGTON en 1957 applique ce vocable à «une association, en proportions variables, de remaniements de l'intima des artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout accompagné de modifications de la média». Cette énumération est certes bien loin de correspondre à une définition stricte selon LITTRE, elle stigmatise cependant les deux constituants principaux de la maladie artérielle : dépôts lipidiques entourés de sclérose dont la conjonction entraîne l'évolutivité de l'affection et explique les multiples aspects que peut revêtir l'athérosclérose dans ses différentes localisations.

Centre Hospitalier  
Luxembourg

La **géographie** vasculaire n'est plus circonscrite, comme l'était celle de certaines catastrophes dans le passé dont le souvenir saisit les sens et fait encore frissonner. C'est au niveau d'une civilisation que l'athérosclérose sévit, et chacun peut considérer qu'il est lui-même une cible statistiquement désignée . . .

Il s'agit d'un fléau spécifiquement humain et si chez certains animaux on peut déclencher expérimentalement la maladie par la simple surcharge lipidique d'origine alimentaire, les lésions vasculaires obtenues sont néanmoins bien différentes des plaques athéroscléreuses des artères humaines. Cette maladie semble en effet liée aux caractéristiques mêmes de l'espèce humaine : bipède, l'homme a utilisé ses mains, il a créé une alimentation riche en cholestérol et en hydrates de carbone, il est devenu sédentaire et a créé l'obésité. Il a également créé notre civilisation dont l'une des composantes, l'agression psychique, est un facteur favorisant l'athérosclérose. Les statistiques prouvent que la maladie progresse au fur et à mesure de l'élévation du niveau de vie et que le nombre de décès par infarctus du myocarde, enregistré chaque année, augmente d'une manière inquiétante et de façon assez parallèle au potentiel économique. Cette intrication du mal dans le donné humain risque d'engendrer une certaine résignation et l'athérosclérose pourrait être considérée comme un phénomène quasi inévitable, un phénomène humain, un processus conditionné, accéléré par les données de notre civilisation.

Le **problème thérapeutique** est donc complexe. Il ne peut être résolu tant que persiste l'énigme de l'athérogénèse et tant que la recherche n'a pas mis à jour des

évidences permettant un traitement applicable dans le cadre de la vie moderne. Conscient de son impuissance vis-à-vis de la maladie, l'homme s'est attaqué depuis quelque temps à l'étude de l'ensemble des conditions propres à l'individu et en rapport avec des agressions exogènes qui favorisent son développement. Aucun de ces facteurs, appelés facteurs de risque ou encore facteurs de nuisance, ne peut être considéré comme la cause réelle de l'affection artérielle, mais comme une circonstance facilitant plus ou moins son éclosion. Mais le nombre même de ces facteurs parmi lesquels on retrouve des troubles métaboliques, des facteurs hémodynamiques, l'obésité, le tabagisme, les facteurs héréditaires et le terrain nerveux, montrent bien que nous nous trouvons le plus souvent en présence d'une affection qui ne comporte pas une cause unique mais qui est polyfactorielle..

Ceci contribue à compliquer considérablement la compréhension des processus pathogéniques et rend la **prévention** particulièrement difficile. Malgré leur complexité, l'intérêt de ces données est cependant évident dans la mesure où on réalise que beaucoup de facteurs de risque peuvent être corrigés par des règles hygiéno-diététiques et thérapeutiques relativement simples. D'autre part certains travaux récents montrent que la correction d'un ou de plusieurs facteurs de risque, si elle ne résout pas tous les problèmes de l'athérosclérose, est cependant susceptible d'en diminuer ou d'en retarder très notablement l'incidence clinique. Ce sera certainement une des tâches sociales de la médecine de ce dernier quart de siècle que de préciser les conditions de cette prévention et d'en élaborer le programme.



ALDECIN<sup>®</sup>  
CELESTONE<sup>®</sup>  
DIPROSONE<sup>®</sup>  
GEOMYCINE<sup>®</sup>  
HYPERSTAT<sup>®</sup>  
PERMITIL<sup>®</sup>  
POLARAMINE<sup>®</sup>  
SEVINOL<sup>®</sup>  
SISMINE<sup>®</sup>  
TRILAFON<sup>®</sup>



N.V. ESSEX (Belgium)  
subsidiary of Schering Corporation USA  
163, av. de la Couronne - Kroolaan, 163  
BRUXELLES 1050 BRUSSEL

Schmerzpatienten – optimal versorgen!

# Spasmo- Solugastril® Gel

stoppt  
Krampf- und  
Säure-  
schmerzen  
spontan und  
anhaltend



## Das erste Antacidum+Spasmolyticum-Gel

**Zusammensetzung:** 1 Beutel Gel = Aluminiumhydroxid (10% berechnet auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 4,350 g, Calciumcarbonat 0,600 g, Butylmethylphosphat 0,002 g, Excipientes ad 10,000 g. **Indikationen:** Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Gastro-duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Hyperazidität, Vollegetuhl, Sodbrennen und Magenunverträglichkeiten durch Diätfehler. **Kontraindikationen:** Glaukom, Prostatahypertrophie mit Neigung zu Restharnbildung, Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachycardie.

**Handelsformen:** 20 Beutel, 50 Beutel, Anstaltspackungen.

**Hinweise:** Bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Breitbandantibiotika – insbesondere Tetracyclin – sollte berücksichtigt werden, daß die Resorption infolge der adsorptiven Wirkung von Aluminiumhydroxid reduziert sein kann. In seltenen Fällen kann die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt werden.

Stand Mai 1978

# Faut-il interdire le bismuth ?

**R. SCHAUS, MRCP**

Depuis des temps immémoriaux, les sels dits insolubles de bismuth figurent au menu des malades du tube digestif. Notamment l'Ecole française les a distribués *larga manu*. D'aucuns ont eu l'occasion de s'étonner en constatant que ces produits étaient presque inutilisés aux U.S.A. par exemple. Ils en ont conclu qu'on pouvait sans doute s'en passer. Que le bismuth puisse être nocif, est une idée qui ne les a guère effleurés. Ni personne, d'ailleurs, avant 1973.

Le pavé dans la mare a été la communication principes de Morrow (4) en Australie.

L'article des auteurs australiens Burns, Thomas et Barrow (4) fait autorité. Ils ont les premiers dessiné les traits d'un syndrome neurologique observé chez des malades traités au sous-gallate de bismuth par voie orale, après résection abdomino-périnéale pour cancer du rectum.

Peu de temps après, Buge, Rancurel, Poisson et Dechy (5) publiaient les premiers cas français, à base de sous-nitrate de bismuth.

L'encéphalopathie bismuthique, méconnue jusqu'alors, est ainsi venue occuper une place surprenante parmi les affections iatrogènes, et sa réalité a triomphé du compréhensible scepticisme initial des médecins.

Les symptômes qui se rencontrent dans plus de 50 % des cas sont, par ordre de fréquence décroissante : les troubles de la marche, le syndrome confusionnel, les myoclonies, les troubles de l'humeur, les difficultés de concentration, les troubles de la mémoire, le syndrome

Clinique Ste Thérèse  
Luxembourg

cérébelleux, les troubles du sommeil, le ralentissement de l'idéation, les tremblements des quatre membres, les troubles de l'écriture, la dysarthrie<sup>(2)</sup>. Les troubles ont été signalés aussi tôt que huit jours après le début du traitement, en général cependant la durée de prise est de plusieurs mois à quelques années.

A l'arrêt du traitement, la récupération clinique n'est pas toujours rapide. Il existe des formes avec séquelles à type de détérioration intellectuelle, voire même des cas mortels.

Le diagnostic est porté à partir d'un indice de suspicion élevé, qui est désormais de rigueur. L'interrogatoire révèle le traitement au bismuth. Les selles peuvent être noires. Au besoin, la radiographie sans préparation montre une imprégnation du cadre colique par une substance radio-opaque. La bismuthémie est élevée, (de 110 à 1000 microgrammes/litres, contre moins de 10 microgrammes/litres chez des témoins), le bismuth urinaire peut également être dosé. Le LCR est le plus souvent normal, bien qu'on ait parfois trouvé une réaction cellulaire lymphocytaire<sup>(1)</sup>. Les perturbations électroencéphalographiques sont peu marquées et non spécifiques.

Le diagnostic différentiel doit envisager les nombreuses autres causes d'états confusionnels (toxiques, métaboliques, cérébrales organiques, cardiaques, respiratoires, hépatiques, rénales).

On ne s'explique pas pourquoi beaucoup de patients peuvent absorber impunément du bismuth pendant des années, et d'autres pas. Le mécanisme précis de l'encéphalopathie bismuthée n'est pas élucidé. On a démontré une résorption digestive indiscutable chez les sujets sains après administration orale de différents sels «insolubles» de bismuth donnés à doses thérapeutiques pendant un temps bref<sup>(3)</sup>.

Les cas rapportés — uniquement jusqu'ici semble-t-il en Australie et en France — se comptent déjà par plusieurs centai-

nes dans ce dernier pays. Là et ailleurs, leur fréquence risque d'être sous-estimée, car dans les conditions de la pratique quotidienne, tous ne sont pas publiés, ou seulement signalés, ni même reconnus. On reste confondu devant les monceaux de faux diagnostics qui ont dû être accumulés dans le passé en présence de tels tableaux, y compris par les cliniciens les plus réputés, neurologues et autres !

Faut-il interdire le bismuth ? L'Australie a franchi le pas. Barbizet, Degos et Lamotte<sup>(2)</sup>, dans la revue de la très respectée Société Médicale des Hôpitaux de Paris, «préconisent qu'à l'instar de l'Australie, la vente de sels de bismuth soit interdite en France». Quand même il faudrait encore examiner si cette suggestion n'est pas excessive, le débat ne saurait passer à côté de notre pays, où les spécialités à base de bismuth sont légion. Connaitront-elles le triste sort des biguanides déchus ?

#### REFERENCES

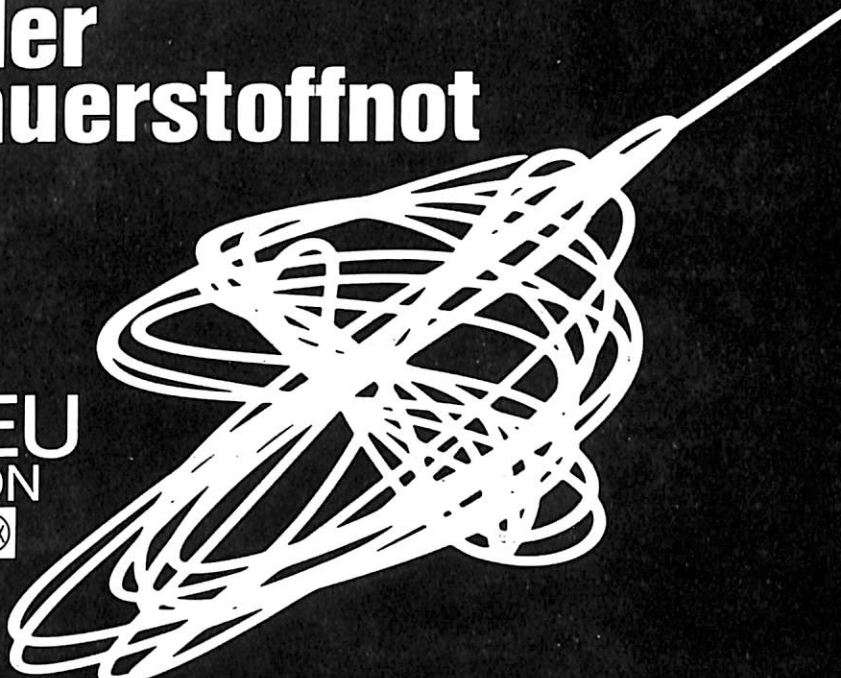
1. Barbizet J., Degos J.D. et Boucharelne A. : Encéphalopathies au bismuth. *Nouv. Presse Méd.* 4, 1290, 1975.
2. Barbizet J., Degos J.D. et Lamotte J. : Trop de bismuth. *Ann. Méd. interne*, 129, 77, 1978.
3. Buge A., Rancurel G., Poisson M. et Dechy H. : Encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth. Six cas observés lors de traitements oraux au long cours. *Nouv. Presse Méd.* 3, 2315, 1974.
4. Burns R., Thomas D.W. and Barron V.J. : Reversible Encephalopathy Possibly Associated with Bismuth subgallate Ingestion. *Brit. Med. J.* 1, 220, 1974.
5. Conso F., Bourdon R. et Gaultier M. : Résorption digestive chez l'homme de différents sels «insolubles» de bismuth. *Nouv. Presse Méd.* 4, 1293, 1975.
6. Morrow A. W. : Request for reports : adverse reactions with bismuth subgallate. *Med. J. Australia* 60, 912, 1973.

(Reçu le 17.3.1978)

# Das Herz entrinnt der Sauerstoffnot

Koronare Herzkrankheit  
Stenokardie  
Angina pectoris

NEU  
VON



## Iso Mack<sup>®</sup> Retard

mit der Standard-Dosis 20 mg Isosorbiddinitrat

## Iso Mack<sup>®</sup> Retard forte

mit der Doppelwirkdosis 40 mg für schwerere Verlaufsformen

#### Zusammensetzung

1 Kapsel Iso Mack Retard enthält  
20 mg Isosorbiddinitrat  
1 Kapsel Iso Mack Retard forte enthält  
40 mg Isosorbiddinitrat

#### Indikationen

Langzeittherapie und Prophylaxe  
koronarer Durchblutungsstörungen  
Angina pectoris, Rehabilitationsbehand-  
lung nach Myokardinfarkt  
**Nebenwirkungen**  
Eventuell auftretende Kopfschmerzen

und Schwereblutungen zeigen  
Magenunverträglichkeiten, können  
gewöhnlich nach einigen Tagen nach  
**Kontraindikationen**  
Kollapszustände, ausgeprägte Hypotonie

#### Dosierung

Im allgemeinen morgens und abends  
je 1 Kapsel Iso Mack Retard, bei  
schwereren Verlaufsformen morgens  
und abends je 1 Kapsel Iso Mack  
Retard forte unterkaut mit Flüssigkeit  
einnehmen

#### Packungsgrößen

**Iso Mack Retard**  
OP mit 20 Kapseln  
OP mit 50 Kapseln  
OP mit 100 Kapseln

**Iso Mack Retard forte**  
OP mit 20 Kapseln  
OP mit 50 Kapseln



Henrich Mack Nachf.  
Chem. pharm. Fabrik, 7910 Jellissen/Bayern

Littérature et échantillons à demander au  
COMPTOIR PHARMACEUTIQUE LUXEMBOURGEOIS S. A.



# Venoruton<sup>®</sup> 300

agit sur les capillaires  
dont il augmente la résistance  
et diminue la perméabilité

## *Formule*

O-( $\beta$ -hydroxyaethyl)-rutosides (Factor P-Zyma) (cum Natr. chlorid. et Aethylen. glycol.) 324 mg – Glycolumpolyaethyl. pro capsula gelat. una cum aq. – Titan. oxyd. – Erythrosin. – Tartrazin. pro colore.

## *Indications*

### *Etats prévariqueux*

Lourdeurs, douleurs, paresthésies, fourmillements, crampes nocturnes au niveau des membres inférieurs.  
Jambes enflées ou œdème malléolaire.

### *Etats variqueux de toute origine*

Douleurs et œdèmes.  
Phlébites, périphlébites et troubles postphlébitiques.

### *Troubles trophiques*

Dermites et ulcères variqueux.

### *Adjuvant*

dans le traitement sclérosant et l'exérèse des varices.

### *Hémorroïdes*

et leurs complications.

## *Posologie*

### *Traitement d'attaque*

600 à 900 mg par jour, soit 2–3 capsules Venoruton 300 jusqu'à disparition des manifestations aiguës.

### *Traitement de consolidation*

300 à 600 mg par jour, soit 1–2 capsules Venoruton 300.

Prendre Venoruton 300 de préférence pendant les repas.

## *Présentation*

Etuis de 50\* et 100\* capsules à 300 mg.  
Emballage clinique de 250 capsules.

### *Autres présentations*

Gouttes 10%: flacon de 100\* ml.  
Ampoules 5 ml à 10%: étui de 5\* ampoules i.m./i.v.  
Gel: tubes de 40 et 100 g.  
\* Remboursé par l'I.N.A.M.I.

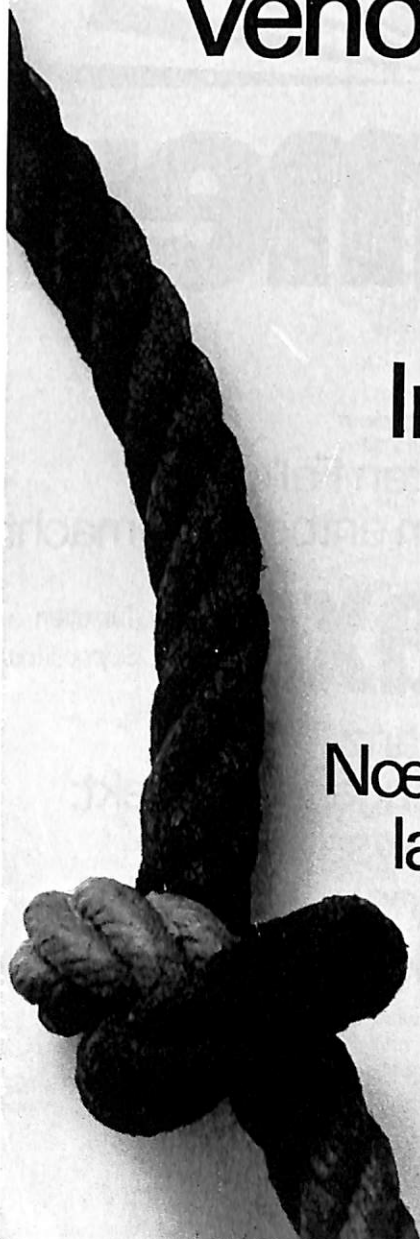


# Venoruton® 300

## Insuffisance veineuse chronique

Nœud du problème:  
la microcirculation

Zyma-Galen



# Spasmen



Eine Spasmolyse,  
die in den meisten Fällen  
ein Analgetikum entbehrlich macht

## Rowapraxin<sup>®</sup>

Tabletten  
Suppositorien

die Monosubstanz  
mit dem überzeugenden Effekt:  
Starke Spasmolyse  
Ausgeprägte Analgesie  
Breites Indikationsfeld

ROWA-WAGNER K.G.  
Arzneimittelfabrik  
D-5060 Bergisch Gladbach 1

Littérature et échantillons à demander au

COMPTOIR PHARMACEUTIQUE LUXEMBOURGEOIS S. A.



# 4<sup>e</sup> Congrès international de radioprotection Paris - Avril 1977

## C. KIOES

Parmi le vaste éventail de sujets traités nous voudrions arrêter notre attention sur les deux aspects suivants :

- d'un côté le problème de la dosimétrie en relation avec les efforts tendant à réduire les doses autant que possible,
- d'un autre côté la philosophie de la dose maximale admissible.

Abordons ce deuxième point :

Les doses acceptées comme tolérables 5, 30 et 75 rem) ont été maintenues, mais on leur donne une nouvelle interprétation : ce sont des seuils à ne pas atteindre et il est bien entendu :

- a) qu'il faut rester nettement en dessous (<sup>1</sup>)
- b) que même une telle irradiation peut être nocive(<sup>2</sup>)

Cette attitude me paraît dangereuse :

1. Au point de vue responsabilité civile : il n'y a plus de limite inférieure du risque. Or les risques sont chiffrables (<sup>3</sup>); en admettant pour les radiations les hypothèses les plus défavorables, le risque se situe à la  $10^{-6}$  alors que pour les autres branches de l'industrie il oscille entre  $10^{-5}$  et  $10^{-4}$ .

Ce risque de  $10^{-6}$  est de l'ordre de grandeur des catastrophes naturelles, par exemple tremblement de terre et donc statistiquement négligeable.

2. Au point de vue prévention : si l'on veut éviter ces microirradiations les conditions deviennent prohibitives pour la rentabilité d'une installation nucléaire, tandis que
3. Au point de vue médical les dites exigences se basent sur des hypothèses de travail qui ne sont non seulement pas prouvées, mais effectivement infirmées par des recherches qu'on n'a plus le droit d'ignorer.

Laboratoire des Radioisotopes,  
Luxembourg

Kellerer et Rossi (<sup>4</sup>) (theory of dual radiation action) montrent que dans le domaine des fortes doses l'effet biologique est proportionnel au carré du nombre d'r administrés alors que pour les faibles doses (de l'ordre de 10 r) l'effet est directement proportionnel à la dose. D'où la sur-estimation des effets si l'on extrapole à partir des doses élevées. Pochin (<sup>5</sup>) vient de souligner l'importance de ces conclusions.

Russel (<sup>6</sup>) (repair of premutational damage) a pu démontrer que les faibles doses stimulent la réparation et que de la sorte on observe chez les irradiés moins de mutations que chez les témoins.

Mais il n'y a pas que réparation, il y a également sélection; d'après Vignes (<sup>7</sup>) 50 % des aberrations chromosomiques constatées au stade spermatocyte I ont disparu au stade spermatozoïde mûr.

Un troisième facteur important est celui du débit de dose.

D'après Delforge (<sup>8</sup>) «la dose ne joue plus le rôle privilégié de variable de référence qu'on lui attribue généralement en radioprotection». Il faut considérer le débit, le fractionnement : en d'autres termes: «il faut passer à la cinétique des effets de rayonnements (cf. Delattre) pour les effets des faibles intensités».

Quant au dommage génétique : Brewen et Preston (<sup>9</sup>), étudiant le taux d'aberration chromosomique pour une dose de 100 rem, ont mis en évidence une diminution d'un facteur quatre dans la lignée germinale par rapport à la lignée somatique (leucocytes).

Ce qui prouve qu'à dose égale le risque génétique est moindre que le risque somatique.

L'effet prétendument paradoxal des faibles doses, le «risque ajouté négatif» (<sup>10</sup>) trouve donc son explication dans les phénomènes de stimulation, de restauration et de sélection. Ce qui amène Agrafiotis (<sup>11</sup>)

à constater que les hypothèses prudentes ne sont pas nécessairement bénéfiques.

Revenons au point de départ :

Les 5, 30 et 75 rem ne sont pas le fruit d'un calcul, mais des valeurs arbitraires acceptées comme hypothèse de travail (<sup>2</sup>). Un calcul à rebours qui se base sur les meilleures données de dosimétrie montre qu'ils couvrent très largement tous les risques. Cette prudence comparée à d'autres branches de l'industrie est beaucoup trop poussée, étant donné que l'échelle est déclarée en défaveur des radiations d'une ou de deux puissances de 10. Plutôt que de grignoter progressivement ces doses admissibles, on pourrait, suivant la même logique de l'arbitraire, les augmenter sensiblement et cela sans aucune distinction : corps entier ou organe particulier pour tous, population comprise.

D'ailleurs à y regarder de plus près la prudence exagérée semble avoir parfois des motivations politiques : discréditer l'armement nucléaire, rendre malaisée l'exploitation de l'énergie atomique.

Une bonne étude de l'acceptabilité des risques a été présentée par Hull (<sup>12</sup>) dont voici l'essentiel :

L'énergie nucléaire est plus qu'acceptable, elle est désirable étant donné que les risques inhérents aux combustibles fossiles sont deux cent fois plus élevés.

N'oublions pourtant pas que la majorité des orateurs observent une attitude conservatrice ce qui explique le maintien des doses maximum admissible au niveau fixé il y a quelques années.

Morgan (<sup>1</sup>) refuse d'abandonner l'hypothèse d'une relation linéaire entre dose et effet, et Recht (<sup>13</sup>) insiste sur l'absence de seuil de la nocivité. D'après cet auteur le niveau d'acceptabilité du risque est un phénomène social complexe.

Il est pourtant regrettable que de telles affirmations n'apportent aucun élément pouvant servir à une quelconque solution du problème.

L'autre aspect de la radioprotection :

Dosimétrie et réduction optimale des doses a défrayé la grande majorité des communications.

Les mines d'uranium et l'exploitation de centrales nucléaires échappant à notre sphère d'intérêts, nous aurons en revanche à étudier quelques problèmes concernant l'application médicale des radiations ionisantes.

C'est d'ailleurs un chapitre important étant donné qu'elle fournit 95 % de l'irradiation artificielle à laquelle l'humanité est exposée et que les doses ainsi distribuées sont voisines de celles de l'irradiation naturelle, cosmique et tellurique (à peu près 100 mrem par an).

Ces doses ont tendance à augmenter très rapidement d'année en année comme vient de le souligner encore Bernadac (<sup>14</sup>).

A titre de comparaison cet auteur se sert de la surface moyenne de film radiographique utilisé, étant donné qu'il y a une relation suffisamment rigide entre cette grandeur et la dose absorbée par le malade. Ce mode de calcul permet d'attribuer à la dose gonade la valeur de 33 milli rem en 1959 et de 100 milli rem en 1976.

Il y a donc lieu de s'inquiéter de cette progression et de veiller à ce que les moyens de l'endiguer soient appliqués.

A la base des efforts visant à la modération se trouvent des études qui confrontent risques et bénéfices (<sup>15</sup>).

Pour arriver à une juste appréciation il faudrait que la formation médicale soit mieux orientée, c.-à-d. que tout médecin qui pose l'indication d'un examen radiologique soit conscient des impératifs de la radioprotection et qu'il ait les connaissances indispensables pour chiffrer les doses d'irradiation inhérentes à l'examen proposé (<sup>16</sup>).

A ce sujet il ne sera pas inutile de donner quelques exemples précis. Rosen-

stein (<sup>17</sup>) a calculé les doses absorbées par les seins lors des contrôles successifs et fréquents que comporte une pneumothoraxthérapie. Admettant 1,5 rad par scolie il escompte 6,2 cancers mammaires par million de femmes examinées. Modan (<sup>18</sup>) examinant les effets sur la thyroïde, note pour des doses de 6 à 9 rads un excès de cancers thyroïdiens de 8 sur un million.

Il paraît tentant de comparer les mutagènes chimiques et radiologiques et une seule unité d'exposition a été proposée (Murthy <sup>19</sup>).

Cette approche serait cependant en défaveur des radiations étant donné qu'elles ne représentent qu'un petit pourcentage du danger chimique (10 %).

Devant cet accroissement de l'irradiation pour des raisons médicales il faudra réévaluer certaines pratiques sous l'angle de vue de la radioprotection.

Je pense surtout au dépistage systématique de la TBC. Depuis un certain temps déjà on avait mis en doute le rendement diagnostique de cette méthode — vient s'y ajouter le risque radique en progression constante. Un calcul objectif des risques et bénéfices devrait faire abandonner cette méthode dont le mérite historique ne serait pas mis en question pour autant.

Plus récent est le problème des mammographies : il est tellement vaste et grave qu'il exige une étude approfondie et des solutions courageuses. Qu'il me suffise de mentionner ici une étude américaine (<sup>20</sup>) effectuée dans 70 instituts. Les auteurs ont relevé des doses de 1 à 20 R, le maximum allant jusqu'à 47 R par film (surexposé et sousdéveloppé). Et dire que de pareils abus figurent sous la rubrique : Prévention du cancer.

D'un autre côté on peut mettre en balance certaines techniques de Radiodiagnostic classique avec celles qu'offrent les isotopes. A rendement égal ou comparable

la préférence devrait être donnée aux isotopes qui comportent souvent une irradiation nettement moins importante.

Voici deux exemples :

1. recherche de métastases osseuses :  
la radiographie de face et de profil de la colonne lombaire comporte une dose de 2 rads  
l'examen scintigraphique au Technetium (dose de 8 mc i.v.) apporte au système osseux 0,2 rad et à tout l'organisme 0,1 rad;
2. recherche de métastases hépatiques :  
C. tomographie : 6 coupes 5,4 rads  
Technetium : 3 mc = 0,9 rad pour le foie et 0,06 rad pour la moelle osseuse.

Pour finir ce chapitre voici encore une appréciation du danger génétique qu'apporte la thérapie à l'aide d'iode 131 :

De Groot et Stanbury <sup>(21)</sup> dans une étude très détaillée concernant l'application de 10 mc d'iode 131 pour hyperthyroïde, trouvent que les anomalies congénitales seraient non pas de 4 %, mais de 4,00056 % si tous les cas étaient traités à l'iode radioactif.

Le maintien des doses au niveau le plus bas exige, la conscience professionnelle du médecin mise à part, une excellente formation des paramédicaux et une installation techniquement irréprochable et régulièrement contrôlée.

## Résumé

Face au danger croissant d'une irradiation essentiellement de source médicale, il faut que les études médicales soient réorientées en conséquence et que le maniement des radiations ionisantes soit soumis à des règlements efficaces de radioprotection.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Morgan K.Z. : Congrès IRPA 77 recueil p. 11
2. Stewart G. : Congrès IRPA 77 recueil p. 679
3. Webb G.A.M. : Congrès IRPA 77 recueil p. 3
4. Kellerer A.M. and Rossi H.H. : The theory of dual radiation action, Current Topics in Rad. Research Quart. 8. 1972, 85
5. Pochin E.E. : General Comments, Congrès Chicago 1975 (Biol. and environm. Effects of Low Level Rad.) Vol 2, p. 421
6. Russel W.L. : The genetic effects of radiation 13 ONU (1972) 487
7. Vignes S. : Du risque génétique aux faibles doses. Biol. and Environm. Effects of Low Level Rad. Congrès Chicago 1975 Vol. 2 p. 316
8. Delforge J. : Congrès IRPA 77 recueil p. 735  
Delforge J. : Exemples théorique et expérimentaux d'effets monotones décroissants et d'effets non monotones en fonction du débit de dose. C.E.A. note 55 avril 1975
9. Brewen J.C. and Preston R.J. : Analysis of Xray induced chromosomal translocations. Nature, 253 (1975) 468-70
10. Delpla M. : Congrès IRPA 77 recueil p. 15  
Delpla M. : Biolog. and Environmental Effects of Low Level radiation, Chicago 1975, Vol. 2 p. 351
11. Agrifiotis D. : Congrès IRPA 77 p. 1375
12. Hull A.P. : Congrès IRPA 77 p. 27
13. Recht P. : Congrès IRPA p. 431
14. Bernadac P. : Le risque radique (conférence Bruxelles le 19.3.1977)
15. Halm A. : Congrès IRPA 77 recueil p. 899
16. Ellis R.E. : Congrès IRPA 77 recueil p. 871
17. Rosenstein M. : Congrès IRPA 77 recueil p. 465
18. Modan B. : Congrès IRPA 77 recueil p. 723
19. Murthy M.S.S. : Congrès IRPA 77 recueil p. 173
20. Gross R.E. : Congrès IRPA 77 recueil p. 1071
21. De Groot J.L. and Stanbury J.B. : The Thyroid and its diseases John Wiley and Sons, 4th édition

# Insuffisance cérébrale ?

# OXYGERON<sup>®</sup>

## INTENSIFICATEUR DES FONCTIONS CEREBRALES

### ACTIONS ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

L'action sélective de l'Oxygeron sur les fonctions mentales améliore ou restaure les capacités d'association, de concentration et de mémorisation, entraînant ainsi une meilleure adaptation à l'environnement, principalement par une action métabolique et également par la régularisation de l'hémodynamique locale.

### INDICATIONS

L'Oxygeron est indiqué dans les cas suivants :

- Insuffisance cérébrale même chez des patients présentant une maladie vasculaire oblitérante due à des changements dégénératifs de la paroi des vaisseaux sanguins.
- épisodes d'ischémie cérébrale associées à des troubles vasculaires artériosccléreux et après un traumatisme,
- troubles vasculaires dans la région optique,
- migraines, céphalées et vertiges (étourdissements).

Les gélules d'Oxygeron contiennent des granules à diffusion lente qui libèrent le composant actif (Vincamine) de manière continue pendant une période de 10 à 12 heures, quelle que soit l'acidité ou l'activité enzymatique du tube digestif.

### ADMINISTRATION ET DOSAGE

La dose habituelle d'Oxygeron est d'une gélule, administrée par voie orale toutes les 12 heures.

### CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.

### EFFETS SECONDAIRES

Se présentent rarement et sont très légers. Des cas de nausées et rougeur de la face ont été rapportés.

### PRECAUTIONS A PRENDRE

Ne pas mâcher les granules contenus dans la gélule afin de préserver la résorption continue.

### CONDITIONNEMENTS

Emballages de 20 et 40 gélules.

### FORMULE

Vincamine 30 mg - Sucrosum - Amylum - Ac. stearicum - Polyvidonum - Lactosum - Talc. - Shellac - Polymeric methacryl. - Gelatina - Patented blue Erythrosine - q.s. pro gelula una.

# RIFADINE®

rifampicine

## antituberculeux “majeur”

- \* aucune résistance croisée avec les autres antituberculeux
- \* concentrations d'antibiotique dans le tissu pulmonaire souvent plus élevées que les concentrations sériques
- \* une seule administration quotidienne par voie orale
- \* bien toléré
- \* pourcentage élevé de négativations même chez des sujets porteurs de formes chroniques polyrésistantes

Présentations : gélules de 150 et 300 mg d'antibiotique

Pour tout renseignement supplémentaire, consulter la notice explicative.



**GRUPPO LEPETIT S.p.A. - MILAN, ITALIE**

Représentant pour le Grand-Duché de Luxembourg: PROPHAC S. à r. l.  
Case postale 2063 - Tél. 48 24 82

# Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

(7 décembre 1977)

## Exposé du Président

Cette Assemblée Générale de 1977 sera une fois de plus divisée en une partie administrative et une partie scientifique.

Je ferai d'abord un bref exposé concernant nos activités au cours de l'exercice écoulé, le Dr. Neuen vous informera ensuite sur la situation financière.

Nous avons organisé ou patronné, en général avec la collaboration de laboratoires pharmaceutiques et à différentes reprises avec des sociétés mono-spécialisées, un total de 15 réunions scientifiques, avec 27 conférenciers. Dans ce chiffre sont comprises la Journée Médicale traditionnelle de Mondorf-les-Bains organisée par le Dr. J.-P. Franck, ainsi que la deuxième partie de la réunion de ce soir.

- 9 février : La bronchite chronique et son traitement (Dr. Sternon, Bruxelles).
- 18 février : Le diagnostic et le traitement des états dépressifs en médecine générale (Dr. P. Pichot, Paris). En collaboration avec la Société lux. de Neurologie et de Psychiatrie.
- 30 mars : L'héparinothérapie, traitement préventif et curatif (Dr. S. Saffar, Paris).

- 5 avril : La psychopathologie du joueur (Dr. J.P. Soubrier, Paris). En collaboration avec la Société lux. de Neurologie et de Psychiatrie.
- 22 avril : Neuere Aspekte in Diagnose und Therapie des Kryptorchidismus (Prof. Ruth Illig, Zürich). En collaboration avec la Société lux. de Pédiatrie.
- 14 mai : Journée médicale de Mondorf-les-Bains, sur la actualités rhumatismales présentées par le service de rhumatologie de l'Hôpital Bichat, Paris. Le point sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Dr. P. Bourgeois); le point sur les connectivites (Prof. M.F. Kahn); le point sur la chirurgie de la coxarthrose (Dr. H. Olivier); le point sur les chondrocalcinoses (Dr. Ch. Best); le point sur la chirurgie de la gonarthrose (Dr. P. May); le point sur le traitement de l'ostéoporose (Dr. Ph. Vinceneux). Organisation Mondorf-Etat.
- 8 juin : Actualisation de la thérapeutique anti-rhumatismale (Dr. Sternon, Bruxelles).
- 6 juillet : Hypertension et bêta-bloquants. Nécessité du traitement de

l'hypertension, apport des bêta-bloquants (Dr. Degenring, Heidelberg); cardiosélectivité, notions récentes (Dr. M.A. Lassance, Gand); expérience clinique (Dr. Groussin, Nancy).

- 5 octobre : Lebensbedrohliche Notfallsituation in der Praxis. Aus der Sicht des Internisten (Prof. H.P. Wolff, Mainz); Aus der Sicht des Chirurgen (Prof. E. Ungeheuer, Frankfurt a/M.) Modérateur Prof. C.E. Alken, Homburg/Saar.
- 19 octobre : La psychopharmacothérapie (Dr. W. de Munter, Tirlemont).
- 28 octobre : Leberzirrhose als soziale Krankheit (Prof. L. Wannagat, Bad Mergentheim). En collaboration avec l'Office des Assurances Sociales.
- 9 novembre : Electro-physiologie et classification des agents anti-arythmiques (Dr. R. Xhonneux, Beerse); cardiopathies ischémiques, essais hémodynamiques de la lidoflazine (Dr. D. Wellens, Beerse).
- 16 novembre : Le praticien face à la maladie thrombo-embolique (Dr. J. Sternon, Bruxelles).
- 23 novembre : La maladie diabétique. La micro-angiopathie diabétique (Prof. Agr. P. Drouin, Nancy); survol thérapeutique de la maladie diabétique (Dr. Darnaud, Toulouse).
- 7 décembre : Médecine et médecine vétérinaire — problèmes communs. Zoonoses en général (Dr. A. Schiltges); aspects particuliers de l'épizootie de la rage (Dr. C. Gottal); helminthiases, toxoplasmose (Dr. A. Kremer).

Une dernière réunion aura lieu cette année, sur l'hémodialyse, le 16 décembre.

Nous avons également figuré parmi les sociétés ayant invité à la conférence du Professeur V. Prelog, prix Nobel de chimie, organisée le 8 juin par la Section des Sciences Naturelles, Physiques et Mathématiques de l'Institut Grand-Ducal, sur le

sujet : Fünfzig Jahre Forschung in der Organischen Chemie.

Un numéro du Bulletin de la Société des Sciences Médicales a vu le jour, un deuxième est sous presse. Les rentrées de la publicité suivent la tendance générale de la dépression économique, mais le Bulletin pourra continuer à paraître même s'il est déficitaire.

Notre petite collection de revues médicales périodiques a enfin vu sa situation se régulariser, et cela d'une manière fort attrayante grâce à l'amabilité du Directeur de la Bibliothèque Nationale, M. Gilbert Trausch. Elle a en effet reçu l'hospitalité définitive de la nouvelle salle des périodiques de la Bibliothèque Nationale, boulevard Roosevelt, où on peut consulter les numéros de l'année en cours, et cela dans un cadre dont le bon goût et le calme d'un autre âge évoqués par une restauration parfaite, favorisent la réflexion et l'étude. Quant aux numéros des années précédentes, ils sont stockés dans une autre pièce et peuvent être empruntés. L'utilisation de cet instrument de travail est soumise au règlement général de la Bibliothèque Nationale.

Le Dr. Dicato a représenté notre Société à une réunion internationale qui s'est tenue à Paris sur le thème de la formation continue du médecin.

Un Conseil National de la Recherche Scientifique a été créé à Luxembourg. Le projet original ne prévoyait pas de médecin parmi ses membres, mais seulement un représentant du Ministère de la Santé Publique dont il n'était pas spécifié qu'il devait être docteur en médecine. Section de l'Institut grand-ducal, nous avons demandé à pouvoir nommer comme les autres sections un représentant au sein de cet organisme, ce qui nous a été accordé, en sorte que cet aréopage assez nombreux comporte maintenant au moins un médecin, le Dr. Arsène Betz, Directeur de l'Institut d'Hygiène et de Santé Publique. Il a siégé une fois et un groupe de travail, entre autres, a été constitué qui



réunit la médecine et les sciences biologiques.

Nos ressources proviennent de la cotisation des membres, de la publicité dans le Bulletin, et des subventions que nous accordent Monsieur Emile Krieps, Ministre de la Santé Publique et Monsieur Robert Krieps, Ministre des Affaires Culturelles. Nous les remercions bien vivement au nom de tous nos membres, ainsi que leurs collaborateurs, surtout Monsieur le Dr. Emile Duhr et Monsieur le Professeur Raymond Weber.

Vous savez que notre Société groupe, outre les médecins, les médecins-dentistes, les médecins-vétérinaires et les pharmaciens. Nous avons hérité de cette structure, qui pour un territoire lilliputien comme le nôtre présente des avantages, mais aussi des inconvénients. Parmi ces derniers il convient de citer avec lucidité la difficulté de faire sentir à chacun qu'il est membre à part entière de cette Société, alors que c'est déjà une tâche impossible que de contenter toutes les disciplines purement médicales au sens strict, qui s'éparpillent de plus en plus en de nombreuses spécialités.

Aussi le Conseil d'Administration s'était-il proposé de profiter de nos Assemblées Générales pour raffermir les liens entre les subdivisions principales.

Il y a deux ans, les rapports entre médecins et pharmaciens étaient soulig-

nés. L'année dernière, la médecine dentaire était à l'ordre du jour, cette fois c'est le cas pour la médecine vétérinaire.

Le mérite en revient au Dr. Conzémus, membre de notre Conseil d'Administration, et aux confrères vétérinaires qui ont bien voulu accepter d'animer la partie scientifique de notre Assemblée d'aujourd'hui, le Dr. Schiltges, le Dr. Gottal et le Dr. Kremer. La reconnaissance de la Société des Sciences Médicales leur est acquise.

Terminons, enfin, par d'autres remerciements : ceux auxquels ont droit tous les membres du Conseil d'Administration dont la collaboration mutuelle a été efficace et sans fausse note. C'est encourageant et même reposant, dans une époque alourdie par les tensions et déchirée par les confrontations. Nous étendons ces remerciements à Monsieur Albert Michels, qui au poste de secrétaire fait preuve d'une belle fidélité à notre cause.

Dr. R. SCHAUS, M.R.C.P.

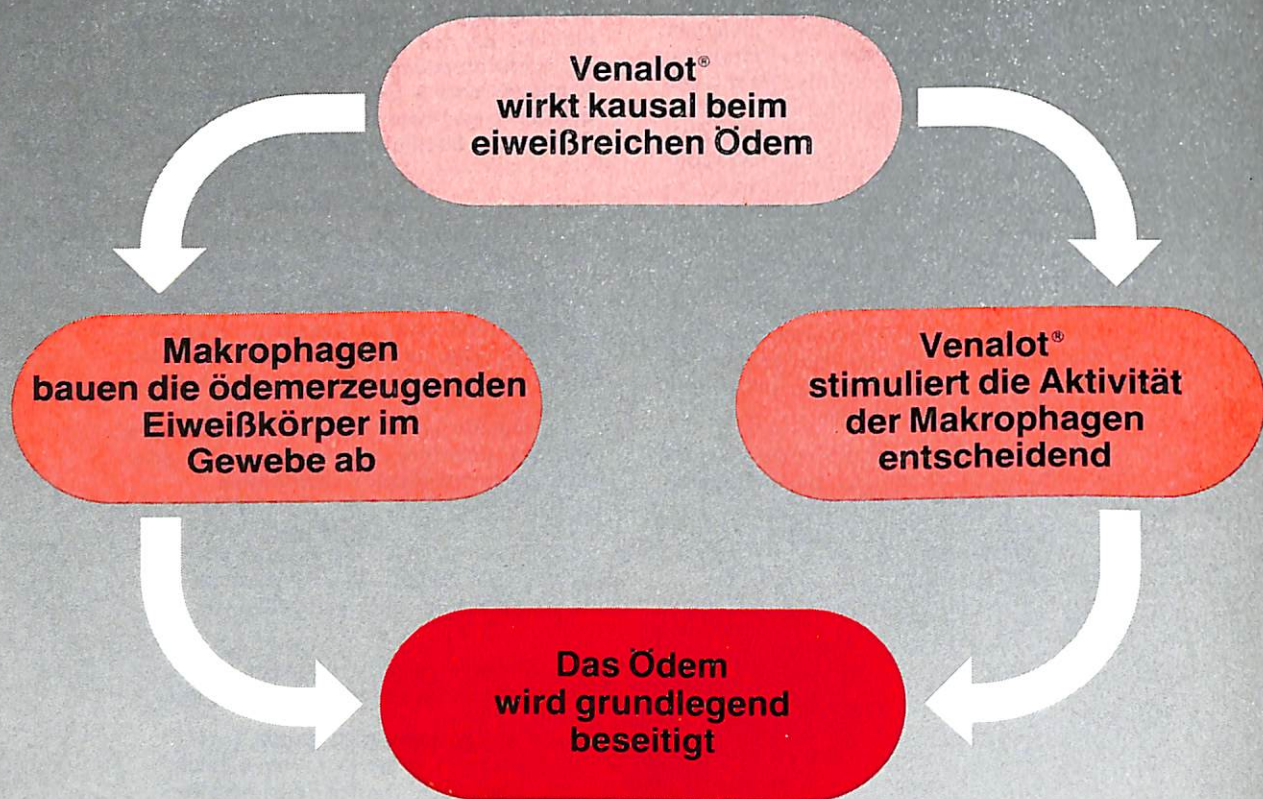
Après l'exposé du Dr. J. Neuen, secrétaire général, sur la situation financière qui est saine, la décharge fut accordée à l'unanimité au Conseil d'Administration.

La réunion se termina par des exposés sur des problèmes communs aux médecins et aux médecins-vétérinaires.

# Venalot®

## bedeutet kausale Therapie

Posttraumatische und postoperative Zustände, operative Lymphblockaden und veno-lymphatische Stauungen sind typische Anlässe zur Entstehung lokaler eiweißreicher Ödeme.



**Venalot®** beseitigt kausal eiweißreiche Ödeme, hat eine spezifische antiphlogistisch-analgetische Wirkung und steigert die Lymphokinese

**Zusammensetzung:** 1 Kapsel enthält: Extr. Melilot, stand. sicc. 25 mg, (Cumaringehalt 5 mg), Rutin 25 mg. 1 Ampulle zu 2 ml enthält: Extr. Melilot, aquos. stand. 10 mg, (Cumaringehalt 3 mg), Rutinschwefelsäureester-Natriumsalze 50 mg. 1 Depot-Dragee enthält: Cumarin 15 mg, Troxerutin 90 mg. 100 ml Liniment enthalten: Extr. Melilot stand. 50 ml, (Cumaringehalt 500 mg), Heparin 5000 I.E.  
**Kontraindikationen** sind bisher nicht bekannt.  
**Nebenwirkungen** wurden bisher nicht beobachtet.

**Dosierung:** Oral: 3 x täglich 1–2 Kapseln. Parenteral 2–5 ml i.v. oder i.m. Venalot-Depot: morgens und/oder abends 1 Dragee. Liniment: mehrmals täglich über den erkrankten Stellen einreiben.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Kapseln 30 und 75 Stück, AP 500 Stück, Ampullen 5 x 2 ml, AP 100 x 2 ml, 10 x 5 ml, AP 100 x 5 ml, Liniment 40 ml, 70 ml, AP 400 ml, Depot-Dragees 20 und 50 Stück, AP 500 Stück.



**Schaper & Brümmer**  
Salzgitter-Ringelheim

Pharmacie Legros  
52 Grande-rue, Luxembourg



# Preisgünstige Langzeittherapie bei **Hyperurikämie → Gicht**



Akuter Gichtanfall am rechten Großzehengrundgelenk<sup>\*)</sup>



Extremer Tophus an einer Zehe<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Aus der Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselerkrankheiten  
(Vorsteher: Prof. Dr. h. c. G. Berg) in der Medizinischen Klinik  
mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg.

# Narcaricin®

senkt schnell und zuverlässig  
pathologische Serum-Harnsäurewerte

eliminiert bestehende und  
verhindert erneute Harnsäureablagerungen

blockiert nicht den Purinstoffwechsel

**Zusammensetzung:** Ein Dragée enthält: (2-Aethyl-benzofuran-3-yl)-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-keton (Benzbromaron) 100 mg. **Indikationen:** Primäre und sekundäre Hyperurikämie und Gicht jeder Genese. **Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen:** Die Verträglichkeit ist im allgemeinen gut. Eine beschleunigte Darmpassage kommt gelegentlich vor. Diese normalisiert sich nach Absetzen des Präparates. Sonst soll sie mit obstipierenden Präparaten behandelt werden. **Kontraindikationen:** Das Präparat soll nicht angewandt werden bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Glomerulusfiltrat unter 20 ml/min). Wenn auch Benzbromaron im Tierversuch keine teratogene Wirkung zeigte, sollte das Präparat dennoch während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden. **Hinweise:** Um akute Gichtanfälle bei Beginn der Behandlung zu vermeiden, sollten in den ersten Tagen gleichzeitig mit NARCARICIN Colchicin oder ein anti-phlogistisch wirkendes Präparat gegeben werden. Für eine ausreichende Diurese und für eine Alkalisierung des Harns ist zu sorgen; dies ist bei Patienten mit Nierensteinen besonders wichtig. **Handelsformen:** Packung mit 30 Dragées, Packung mit 100 Dragées, Anstaltspackungen.

Littérature et échantillons: Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois S.A., Luxembourg

Stand Mai 1978



# blend-a-med unterstützt Sie bei der Behandlung von Parodontopathien.

- ① **blend-a-med Fluid.\***  
Zur Therapie entzündlicher  
Prozesse in der Mundhöhle.  
Anwendung im Spray,  
in der Mundbadeanlage, zum  
Touchieren und zur Tamponade.

- ② **blend-a-med Zahnpasta.**  
Schützt vor Karies und  
Parodontose. Denn blend-a-med  
enthält hochaktive Antikaries-  
faktoren und zum besonderen  
Schutz des Zahnfleisches  
Allantoin und Pyridyl-carbinol.

- ③ **Blend-a-med "Medic"**  
Zur richtigen Reinigung  
der Zähne und zur schonenden  
Massage des Zahnfleisches.



\* Zusammensetzung  
blend-a-med Fluid  
100 g enthalten (in g)  
2,2' Dihydroxy-3,3' dibrom-  
5,5' dichlordiphenylmethan 0,1,  
1,4 Dimethyl-7-isopropylazulen 0,006,  
Tinctura-Arnicae 1,0, Tinctura-Myrrhae  
1,0, Saccharin-Na 0,03 und Geschmacks-  
korrectoren in alkoholischer Lösung  
\* Indikationen - Gingivitis - Stomatitis  
- Parodontitis  
\* Kontra-Indikationen = keine

**blend-a-med Forschung Mainz**

# Congrès Français de Médecine Interne

Palais des Congrès à Liège, les 17, 18 et 19 septembre 1979

Président : Prof. H. VAN CAUWENBERGE

Ce Congrès qui réunira les membres des Associations médicales de langue française leur apportera un programme varié comprenant 5 thèmes principaux :

- L'hépatite virale
- Les groupes HLA
- L'échotomographie et la tomodensitométrie
- La douleur
- L'athérogenèse

En dehors des thèmes traités, des séances seront réservées pour des communications libres.

Un pré-programme sera adressé prochainement à tous les membres des diverses associations de Médecine de langue française.

# Sulocton<sup>®</sup> 1 gélule 3 fois par jour



traite  
les signes  
cliniques  
de l'insuffisance  
vasculaire :  
céphalées,  
vertiges  
acouphènes,  
troubles psycho-  
intellectuels et  
comportementaux.



protège  
l'avenir de  
votre malade  
athéromateux  
grâce à l'action  
anti-agrégante  
plaquettaire.

SULOCTON est une substance originale synthétisée dans les laboratoires de CONTINENTAL PHARMA.

SULOCTON augmente la perfusion sanguine tissulaire.

*Indications:* insuffisances artérielles périphérique et cérébrale.

*Effets secondaires:* SULOCTON est dénué de toxicité et est bien toléré.

*Précautions:* on évitera la prescription du médicament durant la grossesse bien qu'expérimentalement le SULOCTON soit dépourvu d'action tératogène.

Il n'y a pas d'inconvénient à administrer le SULOCTON à des patients soumis à un traitement par anticoagulants de type coumarinique et aux diabétiques.

*Posologie:* 3 gélules à 100 mg par jour.

*Conditionnement:* 50 et 100 gélules dosées à 100 mg.

*Formule:* 1-(4-isopropylthiophenyl)-2-n octylaminopropanol.100mg/Mannitol/

Silic.oxyd./Gelat./Glycerin./Amyl./Talc.pro capsul.gelat.una/

Titan.oxyd./Tartrazin./Natindigotinodisulf.pro color

*Validité:* voir emballage. N° d'enregistrement: 213.S65.F4.



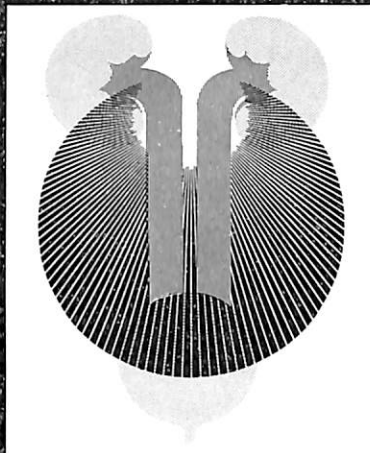
CONTINENTAL  
PHARMA

CENTRE DE  
RECHERCHES BELGE  
Avenue Louise 135  
1050 Bruxelles  
T: 02/537.80.70



# Harnwegsinfekte

kompromisslos  
und  
spezifisch  
behandeln



# Urospasmon®

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko –  
daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

## Urospasmon®

besonders geeignet zur  
Behandlung des schmerz-  
haften Infekts

## Urospasmon® sine

besonders angezeigt beim  
chronischen Infekt und  
zur Langzeittherapie

**Indikationen:** Akute und chronische Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis, zur Infektionsprophylaxe bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie.  
**Kontraindikationen:** Eingeschränkte Nierenfunktion mit erhöhten Kreatinin-Werten, Oligurie/Anurie, Uramie, Polyneuropathie, Sulfonamid- und Nitrofurantoin-Überempfindlichkeit, schwere Leberparenchymschäden, Anwendung während der ersten 3 Lebensmonate. Keine hexamethylenetetraminhaltigen und zusätzlich bei UROSPASMON keine schwefel- und quacksilberhaltigen Präparate gleichzeitig verabreichen.  
**Mögliche Nebenwirkungen:** Gastrointestinale Störungen: Kopfschmerzen, Allergien, Fieberschübe, Exanthem, Cholestase, pulmonale Reaktionen, anaphylaktische Erscheinungen, Anämien, Paresthesien.  
**Hinweise:** Um die erforderliche tägliche Dosis von 1,5 l zu gewährleisten, ist es zweckmäßig, eine Durchspülungstherapie mit SOLUBITRAT (Basisinformation umseitig) durchzuführen, das kein Hexamethylenetetramin enthält. Weitere Informationen enthalten die wissenschaftlichen Prospekte.

### Urospasmon®

#### Zusammensetzung:

1 Tablette = Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg, Phenazopyridin 50 mg

#### Handelsformen

20 Tabletten  
50 Tabletten



Anstaltspackungen

Stand Mai 1978

### Urospasmon® sine

#### Zusammensetzung:

1 Kapsel = Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg

#### Handelsformen

20 Kapseln  
50 Kapseln



Anstaltspackungen

### Urospasmon® sine pro Infantibus

#### Zusammensetzung:

1 Kapsel = Nitrofurantoin 12,5 mg, Sulfadiazin 37,5 mg

#### Handelsform

50 Kapseln



Anstaltspackung



NÜRNBERG

Littérature et échantillons: Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois S. A., Luxembourg

# **BEFACT FORTE**

**B1**

250 mg

**B2**

10 mg

**B6**

250 mg

**B12**

20 mcg

**Flacons de 25 et 100 dragées**

## **Indications**

Polynévrites d'origine toxique (en particulier : alcoolique ou consécutive à un traitement par l'isoniazide).

Névrites, algies, zona, syndrome neuroleptique, etc.

Asthénies, myopathies, crampes musculaires, etc.

Carence d'origine alimentaire ou médicamenteuse (antibiotiques).

## **Posologie**

1 à 4 dragées par jour, au moment des repas.

**Sté Anonyme LABORATOIRES S.M.B.**  
rue de la Pastorale 26-28  
1080 — BRUXELLES



# Euglucon<sup>®</sup> 5

noch mehr Altersdiabetiker sind mit Euglucon 5 optimal einstellbar, denn nur Euglucon 5 setzt immer dann Insulin frei, wenn es gebraucht wird — nach jeder Mahlzeit.

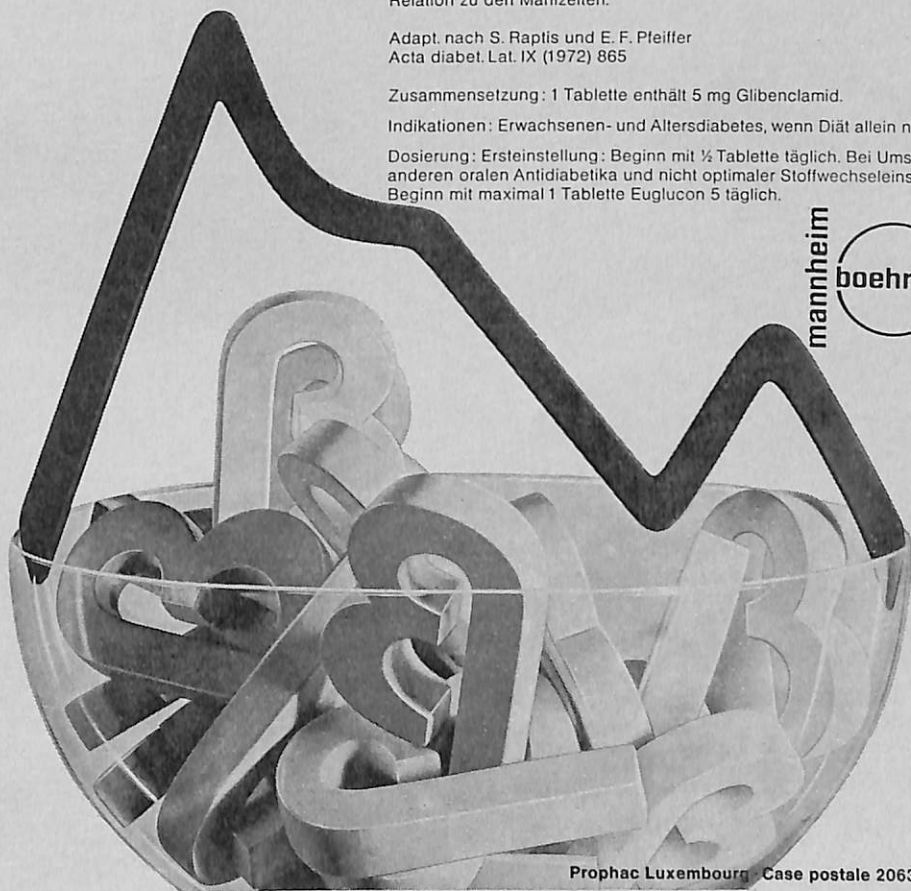
■ Insulinsekretion bei mit Euglucon 5 behandelten Altersdiabetikern in Relation zu den Mahlzeiten.

Adapt. nach S. Raptis und E. F. Pfeiffer  
Acta diabet. Lat. IX (1972) 865

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

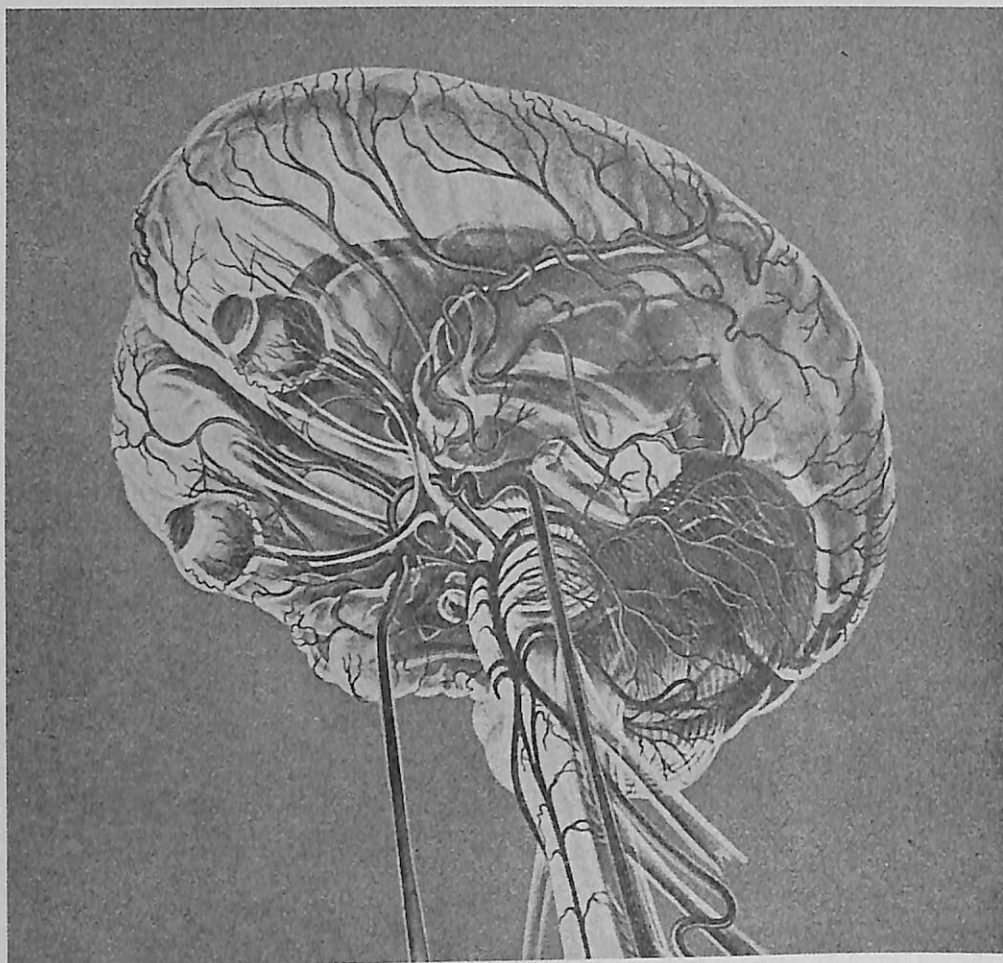
Indikationen: Erwachsenen- und Altersdiabetes, wenn Diät allein nicht ausreicht.

Dosierung: Ersteinstellung: Beginn mit ½ Tablette täglich. Bei Umstellung von anderen oralen Antidiabetika und nicht optimaler Stoffwechseleinstellung: Beginn mit maximal 1 Tablette Euglucon 5 täglich.



mannheim





# ISKÉDYL

## Vaso-régulateur cérébral

**Iskédyl injectable** : 3 à 6 amp./jour. N.B. Ne pas mélanger Iskédyl avec les solutés alcalins. Raubasine base : 6,25 mg, Dihydroergocristine : 0,3125 mg, excipient q.s.p. 1 amp. de 2,5 ml. Boîte de 6 ampoules de 2,5 ml - Tableau C - Visa NL 7930.  
**Iskédyl gouttes** : 90 à 120 gouttes/jour en 3 prises. Raubasine base : 0,800 g, Dihydroergocristine (mé-

thane sulfonate) : 0,100 g, excipient q.s.p. 100 ml de solution.

Flacon de 30 ml - Tableau C - A.M.M. 305.425.5.

**Indications** : « Des vertiges aux comas vasculaires » ;  
 - troubles liés à l'insuffisance circulatoire cérébrale ;  
 - déficits sensitivo-moteurs.

Laboratoires Pierre Fabre Fimex - 125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris

Distributeur pour le Grand Duché du Luxembourg : Prophac-Luxembourg. Tél. 48.24.82.

