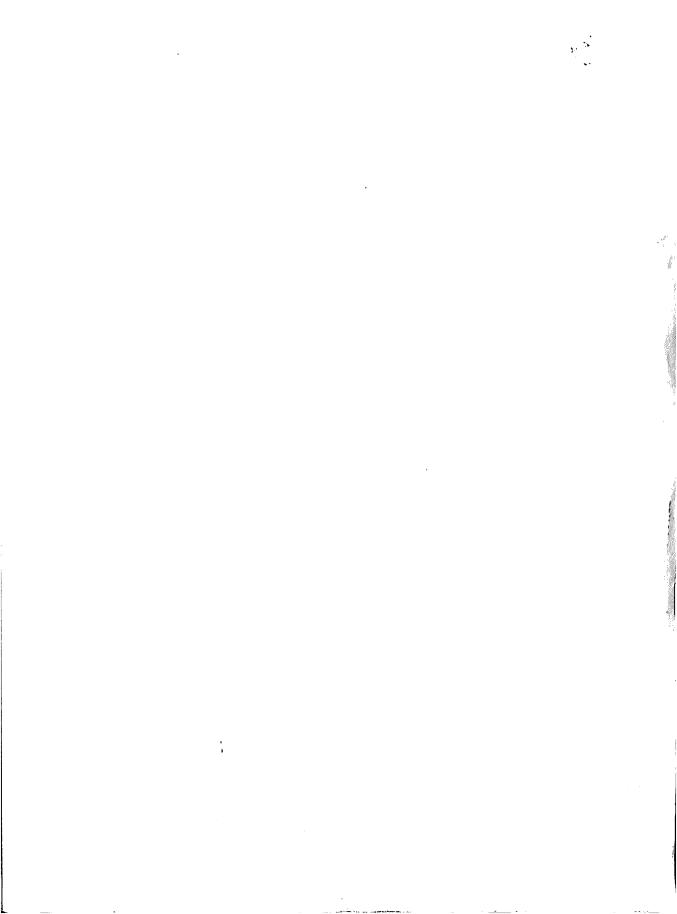
## BULLETIN

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

> $N^0$  2 1985 – 122 $^{\rm e}$  année



Echinacin



steigert die körpereigene



Abwehr

Indikationen

Echinacin hat sich, in den verschiedensten Darreichungsformen, zur Steigerung der körpereigenen Abwehr bei subakut und chronisch verlaufenden Krankheiten mit mangelhafter spontaner Abwehrreaktion bewährt.

Zusammensetzung 1 Ampulle Echinacin zu 2 ml enthält 0,1 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae

100 g Echinacin Liquidum enthalten 80,0 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae

100 g Echinacin extern Liquidum enthalten 26,7 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae, 9,0 g Urea pura

100 g Echinacin Salbe enthalten 16,0 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae

Bitte fordern Sie weitere wissenschaftliche Informationen an.



Dr. Madaus & Co. D-5000 Köln Integral S.A. 5, rue Ch. Plantin Luxembourg

Echinacin

## **BULLETIN**

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

Nº 2 1985 – 122<sup>e</sup> année

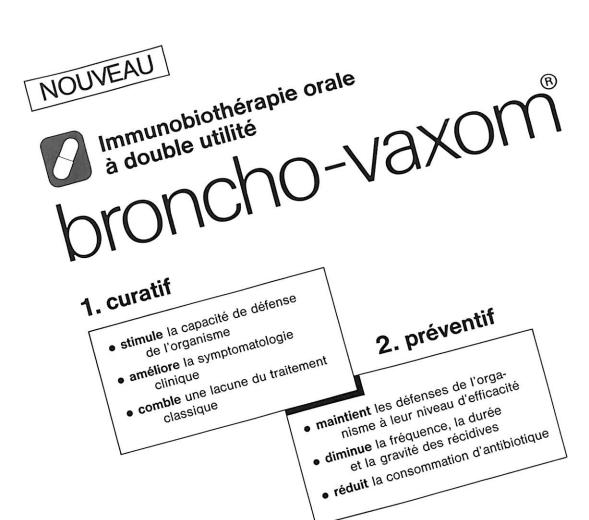


## **SOMMAIRE**

1.	Hypertension et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.  J. Beissel	5
2.	Dépistage et surveillance à moyen terme du diabète sucré par le dosage des fructosamines sériques. D. Kutter, J. Thoma	11
3.	Les sévices sexuels à enfants MP. Molitor-Peffer	21
4.	Utilisation du Laser XAG en bronchologie dans le traitement des cancers trachéo-bronchiques, des tumeurs bénignes et des sténoses iatrogènes.  JC. Schneider	27
5.	Diagnostic échocardiographique d'un myxome emboligène de l'oreillette gauche.  R. Schneider	35
<u>-</u>	ociété des Sciences Médicales: Assemblée générale du 6 février 1985:  Allocution du président. H. Metz	57

## Nomenclature des Laboratoires et Firmes ayant annoncé dans le numéro 2/1985

Astra-Nobelpharma Bios S.A. Boehringer Ingelheim Bournonville & Fils Ciba-Geigy S.A. Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois Heumann Continental Pharma ICI Pharma Integral S.A., Luxembourg Madaus, Troponwerke Janssen Pharmaceutica Laboratoires OM **Etablissement Thermal Mondorf-les-Bains** Prophac, Luxembourg Adrosanol, Boehringer, Fabre, Merrell Salvia Werk GmbH Sandoz Produkte AG Schaper & Brümmer Société Belge de Thérapeutique Expérimentale Will Pharma



## Indications

Particulièrement recommandé comme adjuvant lors de :

- Bronchites aiguës et chroniques.
- Angines, amygdalites, laryngites, pharyngites.
- Rhinites, sinusites, otites.
- Infections réfractaires à l'antibiothérapie courante.
- Complications bactériennes des affections virales du système respiratoire, notamment chez les enfants et les personnes âgées.

## Composition

Lysat bactérien lyophilisé de : Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae et ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes et viridans, Neisseria catarrhalis. (Adultes: 7 mg par caps. Enfants: 3,5 mg par caps.)



## Présentations

Capsules Adultes/Enfants. Boîtes de 10 et 30 capsules.



Pour des informations détaillées (précaution d'emploi, posologie, etc), consulter la documentation de base ou le Compendium suisse des médicaments

Littérature et échantillons:

Comptoir pharmaceutique luxembourgeois s.a.

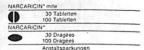
## Hyperurikämie+tophöse Gicht

Den Serum-Harnsäure-Stau renal lösen!



Zusammensetzung: 1 Tablette NARCARICIN\* mite enthält 50 mg Benzbromaron INN 1 Dragèe NARCARICIN\* enthält 100 mg Benzbromaron INN Indikationen: Hyperunkamie jeder Genese und Gicht. Durch medikamentose Behandlung enistandene erhöhte Serunhamsaure-Konzentrationen. Kontraindikationen: Die Präparate sollen nicht angewendet werden bei mittelschwerer bis schwerter Nierennsuffiziern. Glorenutsisfiliaru under 20 minmin, Obigench Benzbromaron im Tierversuch keine schädigende Wikkung zeigte, sollten NARCARILI geliefterscheinungen. Die Vertraglichkeit ist mit allgemenen sehr gut Unter einer Beiten Benzbromaron konnen Durchfalle auftreibn Treien diese Durchfalle haltig der über Amprez Zeiten der Narum- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturun- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenenfalls kann die Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gegebenen Gerichter der Naturn- und Kalumwerte im Blut zu kontrolleren. Gestehende Schaften der Schaften der Vertragen der Behandlung mit Naturn- und der Schaften der Vertragen der Behandlung der Naturn- und der Schaften der Vertragen der Behandlung der Vertragen der Behandlung der Vertragen der Behandlung der Vertragen der Behandlung der Vertragen Herzu empfehlt sich u.a. ein urologischer Teil wei Schulzen Trikkennen sollte in urologischer Teil wei SCLUBITRAT\*

Stand Januar 1979



LUDWIG HEUMANN & CO GMBH NURNBERG



## Hypertension et inhibiteurs de l'enzyme de conversion

## J. Beissel

Département de Cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, Luxembourg L'importance du système rénine-angiotensine dans la régulation de la tension artérielle est bien connue depuis les travaux de Laragh (1960). L'enzyme de conversion est responsable de la transformation d'angiotensine I en angiotensine II, principe vaso-actif de ce système. Le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion a été isolé en 1965 du venin de la vipère brésilienne Bothrops Jararaca. La synthèse du Captoril, principal produit et le seul à être commercialisé, date de 1975. D'abord utilisé dans l'H.T.A. maligne et/ou résistante, ce produit est considéré de plus en plus comme un anti-hypertenseur polyvalent et il doit être connu par tous les médecins amenés à traiter des hypertendus (2; 3).

## Le système rénine-angiotensine (figure 1)

La régulation de la tension artérielle relève de mécanismes nombreux et complexes agissant à la fois sur le volume sanguin et sur les résistances périphériques. Le système rénine-angiotensine, décrit en 1960 par Laragh (6; 10), y occupe une place centrale. La rénine est sécrétée par l'appareil juxta-glomérulaire en réponse à une réduction du flux sanguin rénal ou une chute de la pression de perfusion rénale. La rénine est une enzyme qui agit sur une protéine plasmatique pour produire un peptide présentant des activités vaso-constrictrices, l'angiotensine. L'angiotensine existe sous deux formes, l'angiotensine I, sans action pressive propre, transformée en angiotensine II sous l'influence de l'enzyme de conversion contenue dans le poumon, le plasma et d'autres tissus. L'angiotensine II agit essentiellement en entraînant une vasocons-

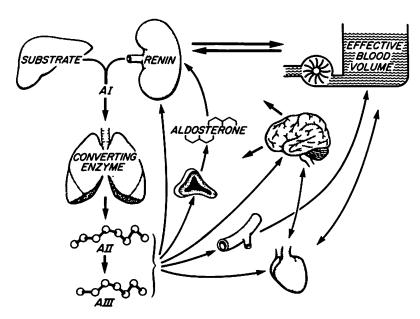


Fig. 1. Système rénine-angiotensine

triction artériolaire systémique et en stimulant la sécrétion d'aldostérone, entraînant ainsi une rétention hydrosodée avec élimination accrue de potassium. La combinaison de ces deux effets, presseur et volumique, restaure le flux sanguin systémique et la perfusion rénale et exerce un effet feed back négatif sur la sécrétion de rénine.

## Les mécanismes d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ces médicaments empêchent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et entraînent de cette façon une vaso-dilatation, essentiellement artérielle et une diminution de la sécrétion d'aldostérone avec diminution de la réabsorption du Na<sup>+</sup> et rétention de K<sup>+</sup>. L'action de ce type de médicaments est donc surtout marquée dans les hypertensions artérielles à rénine élevée, comme I'H.T.A. maligne ou I'H.T.A. réno-vasculaire.

Plusieurs faits sont venus troubler cette vue peut-être trop simpliste de l'action de ces médicaments dans l'H.T.A.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont actifs dans les H.T.A. modérées à rénine normale ou basse et font chuter la tension artérielle chez le sujet normal sous régime désodé.
- Souvent, après un effet hypotenseur immédiat, la tension artérielle remonte et l'effet hypotenseur définitif ne se manifeste qu'au bout de quelques semaines.
- Enfin, on a mis en évidence la persistance d'un effet hypotenseur du Captopril, chez des sujets anuriques et donc privés de rénine circulante.

D'autres mécanismes doivent donc être avancés pour expliquer l'action hypotensive des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans ces cas. Ce sont l'action sur la formation d'angiotensine au niveau de la paroi artérielle (1), l'action intracérébrale de l'angiotensine, l'interférence avec le SN sympathique (11) et l'action directe de l'enzyme de conversion sur le système des kinines. Le Captopril inhibe la dégradation des kinines et favorise ainsi la libération de prostaglandines, en particulier de prostaglandines vaso-dilatatrices – PGE2 et PGI2 – (4).

Il existe ainsi, à côté de l'effet principal des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'autres mécanismes qui peuvent expliquer leur efficacité chez les patients porteurs d'une H.T.A. modérée à rénine normale ou basse.

## Le Captopril

Le Captopril (D – 3 – mercapto – 2 – méthylpropanoyl – L – proline) [S Q 14,225, Capoten] est le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion actif par voie orale (6). Il reste actuellement le seul à être commercialisé. D'autres produits sont en développement, comme par exemple l'Enalapril (MK 421) dont l'avantage principal serait constitué par sa durée d'action prolongée (7).

## Pharmacologie du Captopril

## Effets hémodynamiques (tableau 1)

L'effet hémodynamique principal résultant de l'action du Captopril est une vasodilatation du lit artériolaire, sans tachycardie réflexe. Cette absence de tachycardie n'est pas expliquée sur le plan théorique. Elle pourrait être due à une augmentation du tonus parasympathique. Le Captopril entraîne une augmentation modérée du flux sanguin rénal.

## Pharmaco-cinétique du Captopril

Le Captopril est bien absorbé par voie orale. Le taux maximal après ingestion est atteint après 30 à 90 minutes. Le taux d'absorption atteint 75% et tombe à 60% si le Captopril est ingéré pendant les repas. Le Captopril est lié pour 30% aux protéines plasmatiques. Le temps de demi-vie est à peu près de 4 h. Ce taux de demi-vie bref explique pourquoi le produit est, en général, administré en 3 prises. Le produit est rapidement métabolisé par le foie et son élimination ainsi que celle de ses métabolites se fait par voie rénale, imposant une réduction des doses en cas d'insuffisance rénale.

## Effets secondaires du Captopril

Au début de l'expérience clinique, des effets secondaires nombreux et graves ont été notés avec ce médicament. Ceux-ci étaient vraisemblablement en rapport avec les dosages élevés, supérieurs à 150 mg, recommandés par le laboratoire. A des dosages ne dépassant pas 150 mg et en respectant certaines contre-indications, les effets secondaires sont extrêmement rares (5; 13) tableau 2.

La protéinurie est plus fréquente chez les patients avec protéinurie préexistante ou glomérulonéphrite sous-jacente. Le Captopril ne devrait pas être utilisé chez des patients avec une protéinurie ≥ 1g/jour. La protéinurie survient en général endéans les 9 mois après le début du traitement.

La neutropénie et l'agranulocytose surviennent avec une fréquence plus élevée (7,2%) chez les patients porteurs d'un lupus, d'une sclérodermie ou traités par des drogues immuno-suppressives. Le moment de survenue se situe en général endéans les 3 premiers mois du traitement.

## **Dosage et administration du Captopril** (5; 13)

En général, l'inhibition de l'enzyme de conversion est obtenue avec des doses faibles de l'ordre de 25 à 75 mg/jour. En raison du temps de demi-vie court, l'administration du produit devrait se faire en 3 prises réparties sur la journée. Toutefois, l'augmentation des doses, sans effet sur le blocage enzymatique, augmente la durée d'action du produit. C'est ainsi qu'un mode d'administration fréquent est constitué par 50 mg en 2 prises quotidiennes. En aucun cas la dose ne doit dépasser 150 mg/jour.

Chez des sujets fortement déplétés en sodium ou porteurs d'une hypertension réno-vasculaire, chez qui la responsabilité du système rénine angiotensine dans le maintien d'une pression artérielle élevée est prépondérante, le traitement doit être démarré
avec des doses très faibles, de l'ordre de
6,25 mg, afin d'éviter une chute de tension
artérielle brutale.

L'augmentation du dosage du produit doit être progressive, étalée sur plusieurs semaines en raison de l'effet retard du Captopril que nous avons vu. Il est utile d'associer à ce traitement un régime modérément désodé (100 millimoles sodium/jour) l'association d'un diurétique pouvant être utile par la suite.

## Indications du traitement par Captopril (tableau 3)

Les indications majeures sont constituées par l'H.T.A. sévère accélérée et par l'H.T.A. réno-vasculaire. C'est dans ces éventualités que la responsabilité du système rénine-angiotensine dans l'H.T.A. est la plus importante. L'avantage du médicament dans ces deux indications est qu'il ne réduit pas le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire et que la fonction rénale peut ainsi s'améliorer sous traitement par Captopril. En cas d'insuffisance rénale toutefois, il convient d'adapter la dose au taux de créatinine.

Une indication de choix du Captopril est également constituée par l'H.T.A. avec décompensation cardiaque en raison de l'effet vaso-dilatateur du produit, entraînant une réduction de la postcharge et de la précharge sans chute du débit cardiaque.

Le Captopril a une remarquable efficacité dans la crise hypertensive de la sclérodermie.

L'H.T.A. essentielle, qu'elle soit à rénine élevée, normale ou basse, semble actuellement constituer une bonne indication du Captopril, spécialement en monothérapie. Ainsi l'ont démontré plusieurs études dont une étude récente multicentrique américaine qui a permis de mettre en évidence une chute de la pression artérielle de 15 mm-Hg après un traitement de 9 mois et demi par 2×37,5 mg de Captopril par jour chez 475 patients avec des pressions artérielles diastoliques entre 95 et 109 mmHg. Chez 18 patients seulement, le traitement a dû être interrompu en raison des effets secondaires du médicament (7: 12; 15).

Le Captopril est d'autant plus intéressant en monothérapie ou, éventuellement, associé à un diurétique dans le traitement de l'H.T.A. en raison de son excellente tolérance clinique. En effet, il ne présente aucun des effets secondaires essentiellement neurologiques (somnolence, impuissance), métaboliques (hyperuricémie – hyperglycémie – troubles lipidiques – hypokaliémie) et cardiaques (tachycardie – angor – bradycardie – BAV – insuffisance cardiaque) qu'on rencontre avec la majorité des autres antihypertenseurs (5).

## Contre-indications du traitement par Captopril

Le traitement par Captopril ne doit pas être entrepris chez la femme enceinte. L'administration devrait être prudente chez les personnes atteintes de maladies immunologiques (lupus – sclérodermie).

L'administration doit être excessivement prudente en cas d'atteinte vasculaire rénale bilatérale ou en cas de sténose de l'artère rénale sur rein unique. En effet, chez ces patients, le Captopril peut induire une insuffisance rénale fonctionnelle résultant d'une perturbation de l'hémodynamique intra-rénale en rapport avec le blocage du système rénine-angiotensine intrarénal (8; 11).

La mise en route d'un traitement par Captopril dans une H.T.A. sévère nécessite donc au départ un bilan précis et une surveillance régulièrement espacée de la fonction rénale pour parer à cette éventualité.

## Associations médicamenteuses

L'efficacité du Captopril est améliorée par l'adjonction d'un régime pauvre en sodium ou d'un salidiurétique. Il est important, en raison de l'action antialdostérone du Captopril, de ne pas se servir d'un diurétique épargneur de potassium pour éviter des hyperkaliémies graves.

L'Indométhacine interfère avec l'effet antihypertenseur du Captopril en raison de son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Des atteintes neurologiques ont été constatées chez certains patients en cas d'association du Captopril à un traitement par Cimétidine (Tagamet).



## **CIBA**



€

La substance active du Rengasil, le pirprofen, exerce une action analgésique, anti-inflammadoire et antilyréflque. Le pirprofen inible la postiglandine-synthétase et exerce également un effet inhibiteur sur la chimiotaxie des leu cocytes. Sur le plan clinique, l'action se traduit par une amélioration de la symptomatologie des affections rhumatismates, telles que douteur, raideur matinale, tuméfaction et sensibilité des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité foncionnelle. Le Rengasil exerce également un effet analgésique dans les étuis doutoureux graves non rhumatismaux d'origine inflammatoire. L'effet analgésique se manifeste déjà 30 minutes après la prise.

## Pharmacocinétique

atteinte en 1 à 2 h. Le pirprofen est lié à 99,8% aux proétines plasmatiques. La demi-vie plasmatique du Rengasia et de 5 s h. Environ 80% de la dose orale sont élimités en 24 h. par les reins sous forme de métabolites, moins de orales sont élimités en 24 h. par les reins sous forme de métabolites, moins de Après administration orale, la substance active du Rengasil est rapidement complètement résorbée. La prise concomitante de nourriture ou d'antacides 5% de la dose sont retrouvés dans l'urine sous forme de substance active n'influence pas la résorption. La concentration plasmatique maximale est inchangée.

## Indications

Affections articulaires et périarticulaires inflammatoires et dégénératives de 'appareil locomoteur.

## Contre-indications

Ulcère gastro-duodénal évolutif et/ou hémorragie gastro-intestinale à l'anam-nèse. Hypersensibilité à la substance active, affections hépatiques avérées, insuffisance rénale grave. En raison de l'existence d'une allergie croisée, le Rengasil ne sera pas administré à des patients asthmatiques chez qui l'inges-tion d'acide acétylsolicylique, d'indométhacine, de naproxen ou d'un autre anti-inflammatoire non-stéroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë.

600 · 800 mg par jour. Dans les cas graves tels que les stades aigus d'arthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosate, il est conseillé d'instaurer le traitement avec une does journaiter de 1200 mg. Cette possologie ne sera toute fois mainterue que pendant un temps aussi court que possible, du fait d'un risque accru d'apparition d'effets secondaires, et au maximum durant 15 jours. La possologie de 800 mg par jour. répartis en 2 à 3 prises, ne peut être applir que pendant plus de 3 mois. La dosc d'entretien est de 400 · 600 mg par jour.

## **Effets secondaires**

La fréquence d'apparition d'effets secondaires est généralement proportionnelle à l'importance de la dose administrée. La posologie recommandée doit troubles gastro-intestinaux tels que: anorexie, nausées, vomissements, donc être strictement respectée. Les plus fréquents sont:

douleurs épigastriques, diarrhée, constipation, pertes de sang occultes, rarement ulcère peptique, surtout lors d'administration de longue durée;

 céphalées, vertiges, palpitations, dysurie, bourdonnement d'orcilles, œdèmes, thrombocytopénie;

 troubles de la fonction hépatique (voir aussi Remarques et Précautions). manifestations cutanées du type exanthème, stomatite aphteuse;

• La prudence est de rigueur, lors d'administration de Rengasil à des patients Remarques et Précautions

présentant des troubles gastro-intestinaux.

• On évitea de prescrite Rengasil à des patients atteints d'affections cardiaques severes ou présentant des altérations de la coagulation sanguine.

• Un contrôle régulier de la fonction hépatique est recommands.

• Lorsqu'apparaissent au cours d'un traitement de le torgue durée des anomalies de la fonction hépatique (spécialement augmentation des transaminases) et que celles ci persistent, le traitement doit être interrompu.

## Interactions

Le Rengasi pouvant potentialiser l'action des anticoagulants, il y a lieu, lors d'administration concomitante éventuelle, d'effectuer régulierennt des controlles supplémentaires du temps de prothombine durant les premières semaines du traitement combine, et d'adapter éventuellement la dose de l'anticoagulant.

• L'actié acéty/salicylique influence de façon négative la bio-disponibilité du pirprofen. L'administration simultanée de ces deux substances est donc Grossesse et lactation

Il n'existe pas suffisamment de données permetiant d'apprécier une éven-tuelle nocivité du pirprofen, en cas d'utilisation pendant la grossesse chez l'être humain. Dans l'expérience animale, la nocivité ni à layad à présent pu être mise en évidence. En cas de grossesse, le médicament ne sera utilisé qu'après consultation du médecin. La question du passage éventuel du Rengasil dans le lait maternel n'étant pas résolue, on s'abstiendra de l'administrer aux femmes qui allaitent.

## Présentation

Conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Durée de validité: 3 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage. Pirprofenum 200 mg. Cellulos microcrist · Gossypiioleum hydrogenat Boite de 100 gélules à 200 mg.

## Rengasil 400:

Fer. oxyd. . Titan dioxyd. pro capsula gelatinosa una.

Boite de 50 gélules à 400 mg. Conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Durée de validité: 3 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage. Pirprofenum 400 mg. Cellulos microcrist · Gossypiioleum hydrogenat · Fer. oxyd. . Titan dioxyd. pro capsula gelatinosa una.

S.A. CIBA-GEIGY N.V. • NOORDKUSTLAAN 18 • 1720 DILBEEK (GROOT-BIJGAARDEN)

Chez un patient traité par des médicaments bloquant le système adrénergique (Alphaméthyldopa; Labétalol; Clonidine), la mise en route d'un traitement par Captopril peut entraîner une hypotension artérielle profonde et prolongée. Il est d'usage d'arrêter ces médicaments 24 à 48 h avant l'administration de Captopril.

L'administration de bêtabloquants ne comporte pas de risque chez un patient sous Captopril mais n'aurait que peu d'effets supplémentaires sur la baisse de la pression artérielle.

Par contre, l'utilisation de vasodilatateurs comme la Prazosine ou la Nifédépine serait particulièrement intéressante, d'autant plus que le Captopril antagonise l'élévation de la fréquence cardiaque entraînée par ces médicaments.

## CONCLUSION

Le Captopril et les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion présentent des avantages nombreux par rapport aux antihypertenseurs classiques. Ce sont, en particulier, l'absence d'effets secondaires centraux, de tachycardie réflexe, d'hypotension orthostatique et le maintien du flux sanguin rénal.

Ces médicaments sont remarquablement efficaces dans certaines indications comme l'H.T.A. réno-vasculaire, l'H.T.A. sévère accélérée ou maligne et dans l'H.T.A. chez l'insuffisant rénal dialysé ou non. Leurs propriétés vasodilatatrices les rendent intéressantes chez l'insuffisant cardiaque hypertendu.

Quoiqu'il soit trop tôt pour prédire leur importance exacte dans la panoplie des médicaments antihypertenseurs, il est probable qu'ils prendront une place grandissante dans le traitement de l'H.T.A. essentielle modérée en raison de leur facilité d'emploi et de l'absence d'effets secondaires à doses faibles.

## Tableau 1 Effets hémodynamiques du Captopril

- 1 Débit cardiaque
- † Flux sanguin régional (cerveau, rein)
- = Fréquence cardiaque
- † Flux sanguin rénal
- † Filtration glomérulaire
- † Diurèse; natriurèse

## Tableau 2

## Effets secondaires du Captopril

Rash (parfois avec fièvre)

	150 mg/jour	5,1%
<	150 mg/jour	1,4%

## Dysgeusie

< 150 mg/jour 1,4%

## Protéinurie

Sans atteinte rénale 0,2% préalable

< 150 mg/jour

Neutropénie et agranulocytose 0,02%

< 150 mg/jour

(d'après Colin I. Johnston et al. Drugs 1984; 27:271)

## Tableau 3

## Indications du Captopril

H.T.A. sévère accélérée

H.T.A. réno-vasculaire

H.T.A. avec décompensation cardiaque

Crise hypertensive de la sclérodermie

H.T.A. essentielle

H.T.A. Raynaud

H.T.A. résistante au traitement

## **Bibliographie**

- Magdi M. Asaad, Michael J. Antonaccio. Vascular wall renin in spontaneously hypertensive rats hypertension 1982; 3:487.
- C.R.W. Edwards P. L. Padfield. Angiotensin-converting enzyme inhibitors past; present and bright future. Lancet 1985; I:30.
- Edgar Haber. Renin inhibitors. N. Engl. J. Med. 1984; 311:1631.
- 4. Colin I. Johnston et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitions on

- circulating and local kinin levels. Am J. Cardiol. 1982; 49:1401.
- Colin I. Johnston et al. Angiotensinconverting enzyme inhibitions in the treatment of hypertension. Drugs 1984; 27:271.
- John H. Laragh. Frontiers in renin-system profiling in hypertension and the angiotensin system . . ., in cf. 10.
- Barry J. Materson. Monotherapy of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am. J. Med 1984; 77 (4A):128.
- Joël Menard et al. Intrarenal formation and role of angiotensine: practical implications in hypertension and the angiotensin system . . ., in cf. 10.
- Ondetti M. A. et al. Design of specific inhibitions of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science 1977; 196:441.
- Leonard T. Sheggs Jr. Historical overview of the renin-angiotensin system in Hypertension and the angiotensin system: therapeutic approaches. Ed. A. E. Doyle; A. G. Bearn; Raven Press NY 1983.

- S. C. Textor, R. C. Tarazi et al. Regulation of renal hemodynamics and glome-rular filtration in patients with renovascular hypertension during converting enzyme inhibition with Captopril. Am. J. Med. 1984; 76 (58):29.
- Vet admin. coop. study group on antihypertensive agents Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. Clinical science 1982; 63:443 S.
- D. G. Vidt et al. Captopril. N. Engl. J. Med. 1982; 306:214.
- M. H. Weinberger. Role of sympathetic nervous system activity in the blood pressure response to long-term Captopril therapy in severely hypertensive patients. Am. J. of Cardiology 1982; 49:1542.
- M. H. Weinberger. Comparison of Captopril and hydrochlorothyazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. Br. J. Clin. Pharmac. 1982; 14:127 S.
- P. A. Van Zwieten et al. Inhibitions of the angiotensin I converting enzyme as antihypertensive drugs. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition 1983; 5:197.

## CESSER DE FUMER



## nicorette®

LUTTE CONTRE LE SYNDROME D'ABSTINENCE NICOTINIQUE

Sur prescription

Approuve.A.

bios S.A.

10105

kom, Prostatahypertrophie mit Neigung zu Resthambildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachykardie, Megacolon, schwere Gerebralsklerose. Nebenwirkung: Gelegentliches Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Trockenextrakt aus Radix Scopoliae carniolicae 20 mg. standardisiert auf 1,0 Gew.-% Solanaceengesamtalkaloide, Äthylpapaverin-Hydrochlorid 10 mg. 1 ml (30 Tropfen) enthält: Flüdextrakt aus Radix Scopoliae camiolicae 100 mg, bereitet mit 40% igem Athanol (g/g) und standardisiert auf 0,4 Gew.-% Solanaceengesamtalkaloide, Athylpapaverin-Hydrochlorid 20 mg. Indikationen: Schmerzhafte, spastische Miktionsstörungen bei Cystitis, Urethritis, Prostatitis, nach Instillationen. Katheterisierung, nach diagnostischen und operativen Eingriffen. Kontraindikationen: Glau-GMBH · NÜRNBERG LUDWIG HEUMANN & CO Trockenheitsgefühl im Mund.

packungen. Hinweise: Obwohl keineriel Hinweise auf eine keimschädigende Wirkung von Olren® vorliegen, ist die Verordnung in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten sorgtätlig abzuwägen. Auch bei bestimmungsmäßigen Gebrauch kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt sein, besonders im Zusammenhang mit Alkohol.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20 ml Tropfen 10,45 DM, Packung mit 50 ml Tropfen 22,50 DM, Packung mit 30 Tabletten 10,45 DM, Packung mit 100 Tabletten 29,30 DM, Anstalts-

Schmerzhafte Miktion?

Olren

löst die krampfartigen Schmerzen verhindert den Harndrang senkt die Miktionsfrequenz



## virexen®





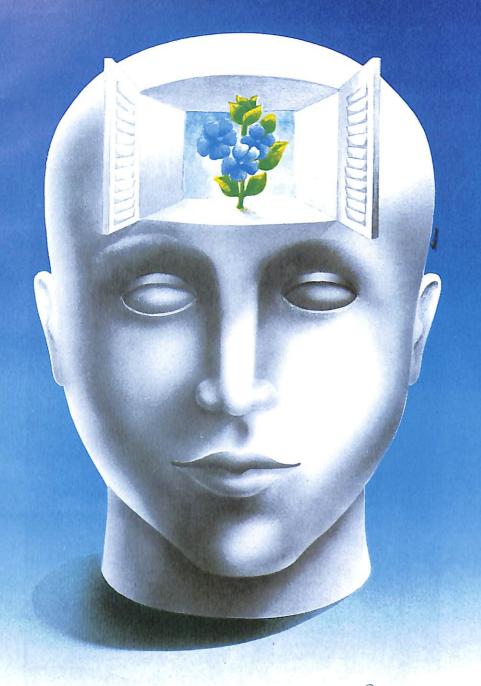
Un hypnotique doux pour un réveil allègre

STILM

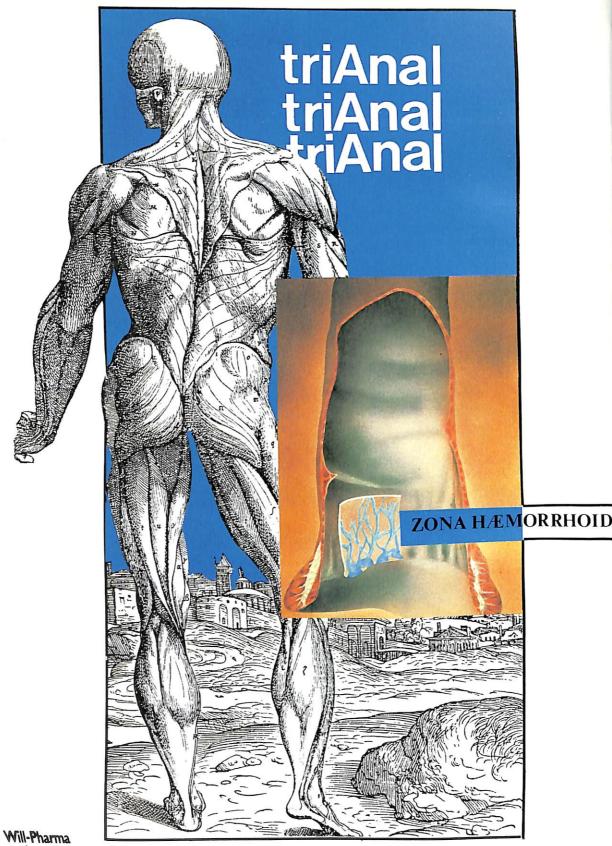
Will-Pharma

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

luxembourg



# OXYGERON® Intensificateur des fonctions cérébrales



luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

## Dépistage et surveillance à moyen terme du diabète sucré par le dosage des fructosamines sériques

## D. Kutter<sup>1</sup>, J. Thoma<sup>2</sup>

Tirés à part: D. Kutter, Boîte postale 748, L-2017-Luxembourg

Un dosage de la glycémie ne renseigne que sur la concentration du moment de la prise de sang, alors que les hémoglobines glyquées reflètent la glycémie des 4 à 5 semaines qui la précèdent (3,8). Des auteurs néo-zélandais viennent de nous proposer un nouveau paramètre longitudinal, les fructosamines sériques. La méthode revient à doser les substances du type cétoamine stables du sérum ou du plasma - appelées aussi fructosamines résultant de la condensation non enzymatique des protéines avec le glucose (5). Plusieurs travaux ont démontré que l'on dose ainsi quasi exclusivement l'albumine glyquée (1, 2, 5). Ces mêmes auteurs ont trouvé que le taux des fructosamines dépend de la glycémie des 2 à 3 semaines qui précèdent la prise de sang, constituant ainsi un indicateur à mi-long terme. Ils considèrent en outre les fructosamines un excellent paramètre de dépistage du diabète vrai.

Le but de ce travail a été la vérification de ces deux derniers points.

## Malades, méthodes et matériel

Les sérums examinés provenaient soit de patients non diabétiques (glycémie à jeun inférieure à 6.1 mmol/l, ni anamnèse ni suspicion de diabète, éventuellement hyperglycémie provoquée normale), soit de diabétiques connus, se présentant pour leur contrôle régulier. Tous les prélèvements ont été effectués à jeun.

Les sérums ont été analysés en général à l'état frais dans les 3 heures qui suivaient le prélèvement. Exceptionnellement des échantillons ont été conservés à -22°C.

Ecole de Pharmacie de l'Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
 Laboratoire Dr. Dolphe Kutter, Luxembourg

## Dosage des fructosamines

La méthode proposée par Johnson, Metcalf et Baker (5) est basée sur le très fort pouvoir réducteur des fructosamines à pH élevé, mis en évidence par la réduction d'un sel de tétrazolium incolore, le nitroblue tétrazolium (NBT) en formazan violet. La cinétique de la réaction n'est pas linéaire. La densité optique augmente selon une courbe de puissance. Les auteurs attendent que les réducteurs non spécifiques réagissent dans la phase initiale de la réaction et préconisent de mesurer l'augmentation de la densité optique entre la 10° et la 15° minute d'incubation à 37°C. L'étalonnage se fait au moyen d'une fructosamine synthétique, le 1-désoxy-1-morpholinofructose (DMF) dans une solution physiologique d'albumine humaine à 40 a/l.

Nous avons remplacé notre adaptation manuelle de cette technique décrite dans un précédent travail (6) par une technique semi-automatisée. La réaction est exécutée dans des cuvettes à usage unique de 1 cm de profondeur, maintenues à 37°C dans un changeur de cuvettes automatique type 2705 Eppendorf. La lecture en continu se fait dans un photomètre Eppendorf relié à un enregistreur type 6511 de la même firme.

## Réactifs:

1. Solution tampon à pH 10.8. Mélanger 879 ml  $Na_2CO_3$  0.1 mol (10.6 g/l)

à 121 ml NaHCO<sub>3</sub> 0.1 mol (8.4 g/l).

 Réactif final.
 Dissoudre 0.204 g Nitroblue Tetrazolium (Fluka) à 1 litre dans le tampon à pH 10.8.
 Conservé au frigo, ce réactif est stable pendant au moins 6 mois.

## Méthode:

Préchauffer 1 ml de réactif dans la cuvette thermostatée. Ajouter  $100\mu$ l de sérum, mélanger et incuber à  $37^{\circ}$ C. Enregistrer la densité optique à 546 nm de la  $10^{\circ}$  à la  $15^{\circ}$  minute. Exprimer la valeur trouvée en mmol/l de fructosamines au moyen de la courbe d'étalonnage.

## Etalonnage:

Dissoudre 4 g d'albumine humaine (Behring) à 100 ml dans de la solution physio-

logique. Préparer avec cette solution des standards de 1-désoxy-1-morpholino-fructose (Sigma) à 1, 2, 3 et 4 mmol/l. Etablir la courbe d'étalonnage en traitant ces standards comme les échantillons. Un blanc de solution d'albumine donne déjà une légère extinction. De ce fait la courbe ne passera pas par l'origine. La courbe est rectiligne jusqu'à 4 mmol/l.

## Dosage de la glycémie:

Nous utilisons une technique de Trinder (réactif de Boehringer Mannheim) sur Hitachi 705.

## Dosage de l'HbA<sub>IC</sub>

Nous utilisons une modification personnelle (9) de la méthode de Flückiger et Winterhalter (4) à l'acide thiobarbiturique.

## **RESULTATS:**

## **Etalonnage**

Nous obtenons bien une courbe d'étalonnage rectiligne, qui nous fournit cependant par la suite des résultats systématiquement plus bas que ceux des auteurs néo-zélandais (figure 1). Ceci pourrait être dû à la qualité du DMF. A la place d'un DMF synthétisé au laboratoire, nous utilisons un produit Sigma de pureté garantie. L'albumine servant à la préparation des solutions standard pourrait également jouer un rôle. En répétant l'étalonnage avec une albumine d'une autre firme, nous obtenons une courbe d'étalonnage pratiquement parallèle mais déplacée vers le haut, donnant donc des valeurs de fructosamines encore plus basses. L'albumine pourrait bien contenir des proportions glyquées variables, entrainant des positions variables de la courbe.

Tant que nous ne disposons pas d'une albumine standardisée à cet usage, nous devons établir nos propres valeurs normales pour chaque charge d'albumine.

## Reproductibilité

La reproductibilité intra-série a été déterminée sur deux échantillons provenant l'un d'un diabétique assez bien équilibré, l'autre d'un diabétique mal équilibré. Les dosages

## Hochkalorisch. In Fusion.



aminomel L10 o.KH salvia und Kalorische Elektrolytlösung G 24% salvia

Indikationen: Partielle parenterale Ernährung und Flüssig-Kontraindikationen: Aminosäuren-Stoffwechselstörungen, dekompensierle Herzinsuffizienz, Hyperhydratationszu-stande, Hyperkaliämie, fortgeschrittene Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31



## aminomel® L 10 o. KH salvia

pH-Wert: Titrationsazidität: max.	±	3	mval/l,	bezogen	7,4 ± 0,2 Blut-pH-
Nert					20

E/1-Quotient.	
Zusammensetzung:	
L-Isoleucin	4,75 g/
L-Leucin	7,25 g/
L-Lysin-Hydrochlorid*	8,50 g/
L-Methionin	6,00 g/
L-Phenylalanin	8,60 g/
L-Threonin	4,00 g/
L-Tryptophan	1,75 g/
L-Valin	5,60 g/l
L-Arginin	11,50 g/l
L-Histidin	2,75 g/l
L-Alanin	12,50 g/l
L-Glutaminsäure	2,50 g/l
Aminoessigsäure (Glycin)	5,50 g/
1-Prolin	15.00 g/

Energiewerte: 4080 kJ (960 kcal) pro Liter Zusammensetzung: Kohlenhydrat

entspricht L-Lysin-Base 6,80 g/l

Kalorisc	ne Elektr	olytiosung G	i 24% salvia

240 g/l

Hinweise: Um eine optimale Verwertung der zugeführten Aminosäuren im Eiweißbaustoftwechsel zu erreichen, sollte aminomel L 10 o. KH salvia möglichst im Zuvillingsgerät zusammen mit einer Kohlenhydratiösung infundiert werden. Kontrollen des Serum-lonogramms und der Wasserbilanz sind erforderlich.

Anwendung: Intravenöse Dauertropfinfusion.

Dosierung: Dauertropf max. 1,5 ml/kg KG und h i.v. (bzw. max. 30 Tropfer/min) bis zu 1000 ml/Tag bei Erwachsenen. Für die Verordnung: AP 10 Flaschen mit 500 ml, 6 Flaschen mit 1000 ml.

Elektrolyte	mmol/I	mval/l
Na	50	50
K <sup>+</sup>	30	30
Mg <sup>++</sup>	2,5	5
CI	67	67
H,PO,	18	18

Salvia-Infusionen

Indikationen: Deckung des Energie- und Elektrolytbedarfs im Rahmen der partiellen und kompletten parenteralen Ernährung.

Kontraindikationen: Azidose, Diabetes mellitus, Hyperhy-dratationszustände, Hyperkallämie, hyperosmolares Koma, Niereninsuffizienz, unbehandelter Schock.

## Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31

Hinweise: Es wird emplohlen, im Rahmen der kompletten parenteralen Ernährung, die Kalorische Elektrolytlösung 6 24% salvia zusammen mit aminomel L 8 o. Kh salvia bzw. aminomel L 10 o. KH salvia im Volumenverhältnis 2:1 über ein Zwillingsgerät zu infundieren. Die hohe Osmolantät der Lösung erfordert die Zufuhr über

Die hohe Osmolarität der Lösung erfordert die Zufuhr über einen Venenkalheter. Kontrollen des Serum-lonogramms, der Blutglucosekonzentration und der Wasserbilanz sind erforderlich. Anwendung: Intravenöse Dauertroplinfusion. Doslerung: Dauertroplimax: 2 mi/kg KG und hi.v. (bzw. max. 40 Tropten/min) bis zu 2000 mi/Tag bei Erwachsenen (bzw. max. 30 mi/kg KG und Tag). Für die Verordnung: AP 10 Flaschen mit 500 ml, AP 6 Flaschen mit 1000 ml.

## Das komplette enterale Ernährungssystem über eine Dünndarmsonde



Salvia-Werk GmbH Fabrikstraße 51 D-6650 Homburg/Saar Tel. 06841/7030



ont été effectués 20 fois. Pour le premier échantillon la moyenne est de 1.78 mmol/l, avec une déviation standard de 0.07 mmol/l et un coefficient de variation de 3.88%. Pour le deuxième échantillon la moyenne est de 2.78 mmol/l, la déviation standard de 0.106 mmol/l et le coefficient de variation de 3.83%.Pour la reproductibilité inter-série nous avons partagé un sérum de diabétique en 10 portions, que nous avons conservées au congélateur à -22°C. Ces échantillons ont été analysés à raison de un par jour pendant 2 semaines. Nous avons obtenu une valeur moyenne de 1.78 mmol/l, une déviation standard de 0.07 et un coefficient de variation de 4.1%.

## Stabilité des échantillons à température ordinaire

6 sérums de diabétiques et de non-diabétiques ont été examinés dans les 3 heures après la prise de sang et après 24 h à température ambiante. Nous observons une augmentation systématique du taux de fructosamines de l'ordre de 30%.

## Valeurs normales

Nous avons déterminé le taux de fructosamines sériques chez 93 personnes non diabétiques (pas de symptomes de diabète, pas d'anamnèse familiale de diabète, pas d'obésité, glycémie à jeun inférieure à 6.1 mmol/l, dans quelques cas hyperglycémie provoquée normale) sans affections rénales ou hépato-biliaires. Nous trouvons une valeur moyenne de 1.25 mmol/l (histogramme I sur la figure 2). En prenant comme valeurs normales x ± 2 DS nous obtenons 1.25 ± 2 × 0.14, ce qui conduit à une zone normale arrondie de 1.0 à 1.5 mmol/l.

## Corrélation fructosamines/glycémie à jeun

Cette corrélation a été établie sur 166 échantillons de diabétiques et de non-diabétiques. La droite de régression est donnée par y = 0.86 + 0.103 x (y = mmol/l fructosamines, x = mmol/l glycémie à jeun). La corrélation est assez étroite avec r = 0.73. Nous obtenons une corrélation encore plus étroite pour un groupe de 20 diabéti-

ques, qui présentaient lors des contrôles précédents une glycémie à jeun très régulière. Pour une droite de régression y = 0.77 + 0.115 x très semblable à la précédente, la valeur r monte à 0.96. La figure 3 représente cette corrélation avec une proposition d'appréciation de la qualité du traitement.

## Appréciation du traitement des diabétiques par le dosage des fructosamines

Nous avons effectué le dosage des fructosamines chez 62 diabétiques que nous contrôlons plus ou moins régulièrement. Nous comparons l'appréciation selon les critères de la figure 3 aux résultats de la glycémie à jeun, que nous déterminons sur le même échantillon, accessoirement aux résultats des contrôles précédents et aux dosages de l'hémoglobine glyquée. Le tableau 1 nous montre la comparaison entre les taux de fructosamines et les glycémies à jeun.

Dans 33 cas (52%), les deux paramètres conduisent à la même appréciation. Dans 6 cas, les fructosamines suggèrent un bon traitement, malgré une glycémie douteuse. Chez 3 de ces patients, les glycémies précédentes confirment un bon équilibre, alors que le manque de données nous empêche de conclure dans les 3 autres cas. Chez le seul patient qui associait une fructosaminémie très basse à une glycémie très élevée, nous avons pu régulièrement mettre en évidence une hypoglycémie dans la deuxième moitié de la journée. C'est bien le dosage des fructosamines qui a conduit à une rectification du traitement.

Dans le groupe où nous trouvons un taux de fructosamines douteux et une glycémie normale, un traitement douteux a été confirmé chez 6 des 7 patients. Chez le 7º patient, un diabétique très peu soucieux de son traitement, la prise de sang a été effectuée après ingestion massive d'alcool, ce qui pourrait expliquer la glycémie momentanément basse et confirmer le résultat du dosage des fructosamines. Nous retrouvons d'ailleurs un cas semblable dans le groupe des patients à fructosaminémie élevée et à glycémie normale. Le deuxième patient de ce groupe oscille constamment entre hyper-

glycémie et hypoglycémie extrêmes. Le taux de fructosamines confirme donc son mauvais équilibre. Un cas reste douteux.

Sur les 9 cas avec fructosamines élevées et glycémie douteuse, les glycémies précédentes confirment les résultats des fructosamines dans 4 cas, 2 cas restant douteux. Dans 3 cas, le traitement serait moins mauvais que ne l'indique le taux des fructosamines. Deux fois, cette appréciation est basée sur des taux relativement peu élevés de l'hémoglobine glyquée, une fois il s'agit d'un résultat faussement élevé des fructosamines dû à une hyperbilirubinémie. Nous reviendrons plus loin à cette perturbation.

Nous trouvons enfin 3 patients avec une glycémie nettement élevée associée à des taux de fructosamines moyennement augmentés. Dans 2 cas, les hémoglobines glyquées confirment un traitement médiocre, alors que nous concluons à un traitement franchement mauvais devant les glycémies précédentes du troisième cas.

## Les fructosamines comme paramètre de dépistage du diabète

Nous avons dosé les fructosamines chez 104 patients chez lesquels n'étaient connus ni diabète franc, ni intolérence au glucose. Nous comparons les taux de fructosamines aux glycémies à jeun obtenues sur les mêmes échantillons.

Dans 93 cas (89%), nous obtenons des valeurs normales pour les deux paramètres – fructosamines jusqu'à 1.50 mmol/l, glycémie à jeun jusqu'à 6.1 mmol/l. Une anomalie du métabolisme glucidique nous semble pratiquement exclue dans ces cas.

11 patients présentent une hyperfructosaminémie. Chez 3 d'entre eux, nous avons pu exclure toute tendance diabétique, l'augmentation des fructosamines étant due à une hyperbilirubinémie. Chez deux autres, des glycémies à jeun répétées supérieures à 8 mmol suggèrent un diabète vrai. Chez 3 patients présentant à jeun des hyperglycémies discrètes entre 6.2 et 7.7 mmol/l une surcharge au glucose a mis en évidence une intolérance au glucose. Il en a été de même pour 3 patients présentant des glycémies à jeun normales.

## Interférences

Nous avons observé régulièrement une augmentation des fructosamines chez les personnes normoglycémiques présentant une hyperbilirubinémie. Pour 7 cas d'hyperbilirubinémie entre 25 et 70 mmol/l, nous calculons une corrélation avec la glycémie à jeun y=1.32+0.0052 x (r=0.83), nettement différente de celle que nous avons établie précédemment.

Les fructosamines représentant surtout l'albumine glyquée, on pouvait s'attendre à des valeurs anormalement basses dans les hypoalbuminémies importantes. Nous avons pu confirmer ceci dans deux cas de cirrhose hépatique grave et un cas de gammapathie polyclonale. Dans ce dernier cas, c'est justement une très forte discordance entre fructosamines et glycémie qui a finalement conduit au diagnostic de l'anomalie protidique.

## Corrélation entre fructosamines et HbAic

Nous avons pu comparer ces deux paramètres chez 18 patients. Nous obtenons une correlation assez étroite (figure y=4.01+2.50x (x=mmol/l fructosamines, y=% HbA $_{IC}$ ) r = 0.77.

## DISCUSSION

Contrairement à Baker, O'Connor, Metcalf, Lawson et Johnson (2) et à Labadie, Vincent et Lacroix (7) nous trouvons une zone normale étroite. Combiné à une reproductibilité excellente, ceci nous paraît augmenter le pouvoir de discrimination du paramètre.

Nous renonçons à rapporter les taux de fructosamines aux protéines sériques totales, comme le proposent Labadie, Vincent et Lacroix (7), la glycation se faisant surtout avec l'albumine. Rapporter le taux à l'albuminémie nécessiterait une séparation systématique des protéines par électrophorèse, ce qui enlèverait aux fructosamines leur caractère de paramètre de routine.

Nous confirmons l'utilité des fructosamines pour le contrôle et la surveillance du traitement des diabétiques. Elles nous ont permis une appréciation correcte du traitement dans 52 cas sur 62 (84%) et une appréciation douteuse dans seulement 6 cas (10%). Dans 4 cas seulement, la glycémie nous a semblé s'avérer supérieure à la fructosaminémie, encore que la divergence était peu importante, aucun cas normal n'étant classé comme anormal et vice-versa. La glycémie à jeun à elle seule n'a apprécié correctement le traitement que dans 37 cas (60%).

L'idéal nous semble l'utilisation combinée des deux paramètres. La constellation «fructosamines élevées/glycémie normale» détecte dans la plupart des cas de tricheurs, qui ne se rappellent de leur régime que quelques jours avant la prise de sang. Il ne faut cependant pas perdre de vue la possibilité d'une mauvaise répartition de l'apport glucidique autorisé sur la journée. La constellation «fructosamines normales/glycémie élevée» suggère à première vue un écart de régime occasionnel. Là aussi il est prudent de songer à des hypoglycémies à d'autres moments de la journée, voire même de la nuit.

Les fructosamines se sont avérées un paramètre de screening excellent. Mises à part les fructosaminémies faussement élevées en cas d'hyperbilirubinémie – facilement discernables à l'oeil nu par la coloration du sérum – nous n'avons pas trouvé d'augmentation chez des non-diabétiques. La spécificité diagnostique du paramètre est donc de l'ordre de 100%. Des valeurs aug-

mentées semblent exclure un métabolisme glucidique normal. Des deux histogrammes de la figure 2 on ne saurait déduire la sensibilité diagnostique du paramètre. Le groupe des diabétiques est en effet constitué de patients sous traitement, ce qui explique une certaine proportion de valeurs normales. Bien que notre screening n'ait porté que sur une centaine de cas, nous pensons pouvoir attribuer aux fructosamines une sensibilité diagnostique proche de 100%, ceci pour le diabète franc et pour l'intolérance au glucose. La sensibilité est certainement supérieure à celle de la glycémie à ieun.

Nous trouvons pratiquement le même coefficient de corrélation entre fructosamines et HbA<sub>Ic</sub> que Labadie, Vincent et Lacroix (7), légèrement supérieur à celui de Johnson, Metcalf et Baker (5). Dans certains cas, il existe cependant des divergences assez importantes entre ces deux paramètres. Lorsqu'on se rappelle que l'albumine a une demi-vie d'environ 20 jours, alors que la vie normale d'un érythrocyte est de 120 jours, on ne s'en étonnera guère.

## CONCLUSION

Le taux de fructosamines constitue à nos yeux un paramètre excellent à la fois pour la surveillance du diabète et pour le dépistage du diabète franc et de l'intolérance au glucose. Son introduction dans la routine nous paraît souhaitable.

Sur l'hémoglobine glyquée il présente les avantages de sa simplicité technique, de la stabilité du réactif et de son prix de revient très bas.

Tableau 1: Comparaison de l'appréciation du traitement du diabète par la glycémie à jeun et par le taux des fructosamines sériques dans 62 cas.

	Fructosamines normales (jusqu'à 1.5 mmol/l)	Fructosamines douteuses (1.51-2.00 mmol/l)	Fructosamines élevées (> 2.00 mmol/l)
Glycémie acceptable (jusqu'à 7.5 mmol/l)	6	7	3
Glycémie douteuse (7.6-11.1 mmol/l)	6	15	9
Glycémie élevée (> 11.1 mmol/l)	1	3	12

## RÉFÉRENCES

- Baker J., Johnson R. N., Scott D. J. Serum fructosamine concentration in patients with type II (non insulin dependant) diabetes mellitus during changes in management. Brit. Med. J. 1984, 288, 1484-1486.
- Baker J., O'Connor J., Metcalf P., Lawson M., Johnson R. – Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. Brit. Med. J. 1983, 287, 863-867.
- Ditzel J., Kjaergaard J. J. Hemoglobin A<sub>Ic</sub> concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. Brit. Med. J. 1978, 282, 741-745.
- Flückiger R., Winterhalter K. H. In vitro synthesis of HbA<sub>tc</sub>. FEBS Letter 1976, 71, 356-260.
- Johnson R., Metcalf P., Baker J. Fructosamine: a new approach for the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. Clin. Chim. Acta, 1982, 127, 87-95.
- Kutter D., Thoma J. Serum-Fruktosamine, ein neuer Parameter zur indirekten Bestimmung des Glukoalbumins und zur Halblangzeitüberwachung des Diabetikers. Dtsch. med. Wschr. sous presse.
- Labadie M., Vincent G., Lacroix A. Dosage des protéines glycosylées du sérum sanguin (test «fructosamines») chez les sujets normo ou hyperglycémiques. La Presse Médicale 1985, 14, 696-697.

- Marquart F. X., Randoux A., Leutenegger M., Borel J. P. – L'hémoglobine A<sub>lc</sub>: un nouvel élément de surveillance du diabète. Ann. Biol. Clin. 1978, 36, 467-472.
- Thoma J., Kutter D. Première évaluation clinique d'une méthode purement chimique de dosage des hémoglobines glycosylées. Bull. Soc. lux. Biol. Clin. 1980, 1, 15-19.

Mots clés: Fructosamines, protéines glyquées, diabète, surveillance et dépistage. Key words: Fructosamines, glycated proteins, screening and monitoring of diabetes.

## RÉSUMÉ

Le taux des fructosamines sériques, constituées avant tout d'albumine glyquée, reflète la glycémie à mi-long terme. Sa détermination par un test de réduction colorimétrique est simple, reproductible et bon marché.

Il est démontré que les fructosamines constituent un paramètre plus fiable que la glycémie à jeun pour la surveillance du diabète et pour son dépistage.

## SUMMARY

Serum fructosamines, represented mainly by glycated albumin have been shown to be a good short term indicator of blood sugar. Their determination by a colorimetric method measuring their reducing capacity is simple, reproductible and cheap. It is demonstrated that serum fructosamines are more reliable for both monitoring and screening of diabetes mellitus.





## Daktar duo

## pour un traitement optimal et complet des mycoses du pied

(pied d'athlète)

**Daktar duo** dans le même emballage

poudre (20 g)

à saupoudrer dans les chaussures et les bas crème (15 g)

à appliquer sur les pieds et entre les orteils

Composition: 20 mg de nitrate de miconazole par q de crême et par q de priurite Indications, infections mycosiques, à dematisphytes ou à diverses espécies de Candida. Daktar duo est corou particulièrement pour le tratement des mycoses du pred (pred d'artière). Posologie et mode d'administration: La crême est à appliquer 1 ou 2 los par pur sur les ports et entre les ortels. Supposition quantification et les chaussures avec la posurte. La tratement date pruriseur de la forcir innetierrantique payou à d'aparteno compétie des blases de plus souveral agrés 2 à 5 eratement). En casrie résultat insufficant on consultera un médecie. Contre-Indications: No pius appliquer sur des places ouvertes ou sur des blases et herries.

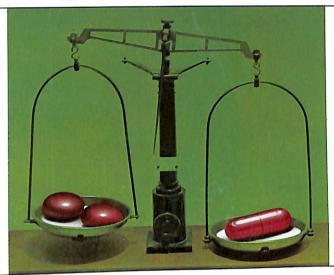


**JANSSEN** 

**PHARMACEUTICA** 

2340 Beerse

## Erleichterung für den Leber-Patienten





 $=420 \, \text{mg}$ 

Die bewährte Tagesdosis

 $=420 \, \text{mg}$ 

in der verbesserter Darreichungsform

Seit der Einführung von Legalon® 70 Dragées sind viele klinische Arbeiten publiziert worden, in denen die antihepatotoxische Wirkung von Legalon® bestätigt und untermauert wird. Darüber hinaus wurde die Tagesdosis von 6 Dragées Legalon® 70 (= 420 mg Silymarin) als optimal erkannt.

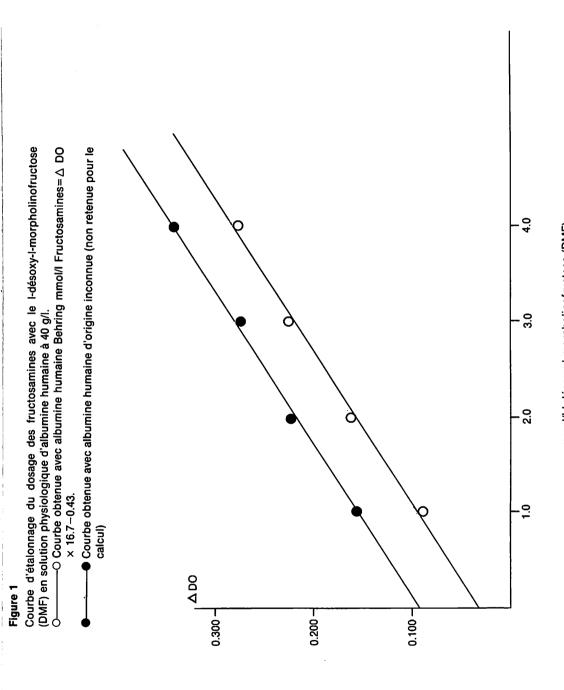
Um die Einnahme zu erleichtern, steht jetzt Legalon® 140 als Kapsel zur Verfügung, d.h. der Patient nimmt jetzt nur 3 xtäglich 1 Kapsel.

Legalon® wird sehr gut vertragen und ist frei von Nebenwirkungen. Kontraindikationen sind nicht bekannt.

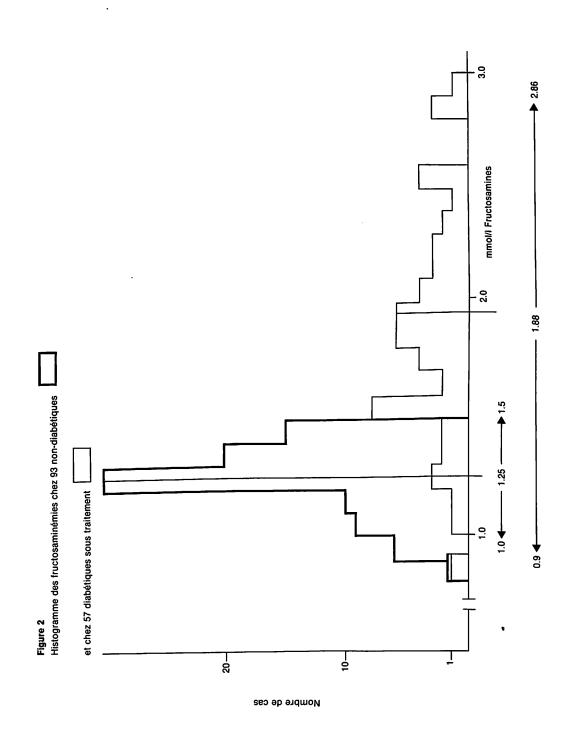


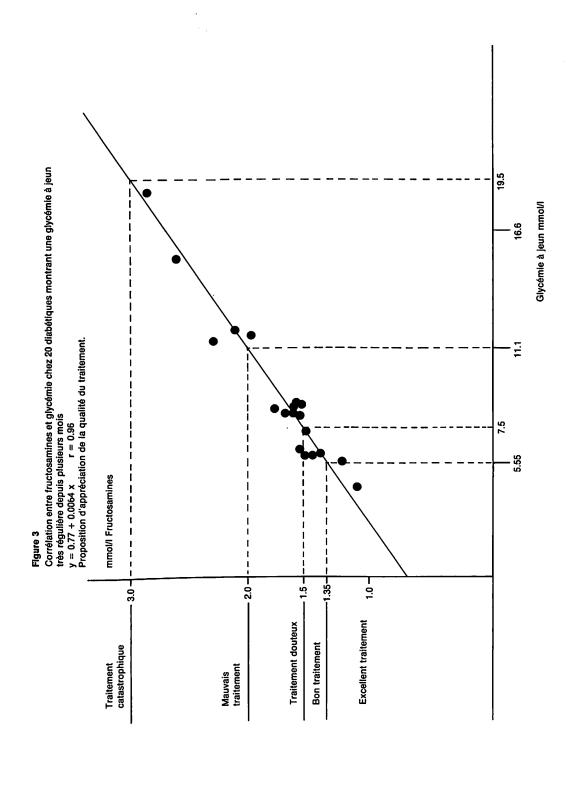


Bessert die Leberfunktion bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber. **Zusammensetzung:** 1 Kaps. Legalon 140 enthält 140 mg Silymarin mit mind. 60 mg Silibinin in 200 mg Extr. Fruct. Cardui mariae. **Indikationen:** Als Adjuvans bei akuten und chronischen Hepatitiden wie Virushepatitis, aggressive und persistierende Hepatitiden, Leberzirrhose, Ursachen, Vergiftungen, Strahlenbelastung). **Dosierung:** Soweit nicht anders verordnet, in schweren Fällen 3 x täglich 1 Kapsel Legalon 140. **Handelsformen:** Legalon 140: O.P. mit 60 Kapseln



mmol/I I-désoxy-I-morpholinofructose (DMF)







## Les sévices sexuels à enfants

M.-P. Molitor-Peffer

18-20, rue Glesener, Luxembourg

Dans un certain nombre de pays l'opinion publique, de même que l'attention médicale s'est sensibilisée ces dernières années aux enfants, victimes de sévices. Dans notre pays c'est le mérite de l'ALUPSE d'avoir mis en lumière ces situations et sensibilisé le grand public aux problèmes qui s'y posent.

Par contre l'abus sexuel des enfants semble constituer encore un tabou qui ne commence à surgir que lentement. Mais depuis un certain temps des cas se manifestent dans les services de la Clinique Pédiatrique et, dans une proportion plus importante encore dans les Centres de Planning Familial: 11 cas en 1984, 14 cas jusqu'au 31 juillet 1985.

Ce phénomène est-il nouveau? Son apparition l'est certainement, mais les faits ont existé depuis toujours. Ils font partie de ce que l'on appelle les «crimes sans victimes». La victime ne se manifestait pas. Cela se passait souvent dans l'intimité familiale ou de la part de proches «au-dessus de tout soupçon», de sorte que l'enfant avait peu de chance d'être crue. Il n'empêche que chez beaucoup de femmes, et récemment aussi d'hommes, faisant état de problèmes relationnels et/ou sexuels, et pour peu que le médecin prenne son temps et inspire confiance, l'origine de ces troubles se retrouve dans des abus sexuels subis pendant l'enfance. Le plus souvent, jusqu'à un passé récent, ces faits étaient soigneusement refoulés et le ou la conjointe jamais mis au courant. Il va sans dire que ce non-dit constitue un facteur important de souffrance personnelle et de déséquilibre dans le couple.

Actuellement les choses sont en train de changer. On parle de sexualité, même si ce discours est souvent exagéré ou biaisé et déformé. Mais du moins la libération sexuelle a-t'elle ceci de bien qu'elle a permis à la réalité sexuelle et affective de se manifester plus ouvertement, avec ses faces cachées aussi, même des moins avouables. A cela s'ajoute le fait que bon nombre de médecins, de psychologues, d'assistants sociaux et de monitrices, sensibilisés déjà aux symptômes de l'enfant battu ou gravement négligé, portent leur attention également à cette autre forme de violence contre l'enfant que constitue le sévice sexuel. C'est pourquoi, ce n'est plus 10 ou 20 ans plus tard qu'on vient nous relater les faits, mais bien plus tôt après les avoir subis.

## Symptômes d'alarme

Comme chez les enfants maltraités, les victimes de sévices sexuels viennent rarement se plaindre directement. Soit parce qu'elles sont encore trop jeunes, soit que l'agresseur est un membre de la famille, ou encore quand le climat familial est tel que l'enfant ne dispose pas d'une base de confiance suffisante pour oser dire les faits. Avec quels mots expliquer d'ailleurs une expérience où elle risque de ne pas se faire entendre, ni d'être crue? Dans la majorité des cas l'enfant se taira.

Cependant un certain nombre de symptômes peuvent déclencher l'alerte:
Brusques diminutions des résultats scolaires, cauchemars nocturnes survenant brusquement et à répétition, attitudes comportant des états d'absence, d'anxiété et de repli sur soi, fugues.

Ou encore l'enfant refuse tout à coup de rester seul avec le père ou un autre membre de la famille ou un certain voisin.

Il peut arriver aussi que tout à coup elle ne veuille plus se rendre à certains endroits ou dans certaines situations précises, p.ex. ne veut plus aller faire du cheval chez le grandpère. Quelquefois, mais non pas exceptionnellement, c'est la tentative de suicide qui

devient la première manifestation d'un conflit grave.

Les chances que la victime se mette à parler sont plus grandes dans les cas d'agresseurs inconnus de l'enfant, et ceci d'autant plus qu'elle aura reçu une éducation sexuelle dans la famille ou à l'école qui lui permet: a) de discerner un comportement inhabituel de la part d'un adulte, b) de l'exprimer à l'aide d'un vocabulaire précis, c) de trouver une écoute confiante auprès de ses parents.

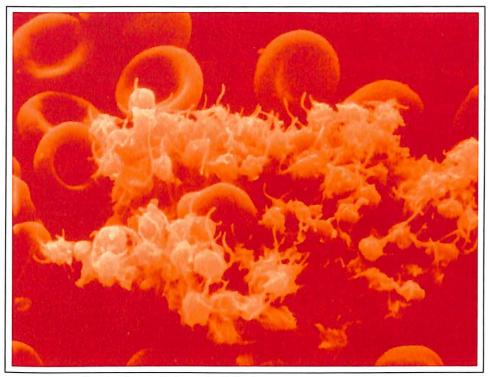
Si ceci n'est pas le cas, et comme il y a habituellement des menaces ou des pressions sur l'enfant qui lui font peur, elle ne dira rien. A l'intimidation de la part de l'agresseur s'ajoute le sentiment de culpabilité d'avoir fait quelque chose de mal et la peur d'être punie.

Les choses sont bien plus difficiles encore si l'auteur de tels actes est un proche, en particulier le père, le frère, l'oncle dans la situation de l'inceste. Au sein de l'intimité familiale le secret est particulièrement bien gardé et rien ne filtrera à l'extérieur. Il va sans dire que chez les enfants handicapés la situation est encore plus dramatique.

Un fait mérite d'être souligné dans la situation de l'inceste: plus souvent qu'on ne le croit, la mère est au courant, mais a laissé faire. Avant de la juger, il faut savoir que la mère comme les enfants dépendent du père, matériellement et moralement. En cas de poursuite judiciaire et a fortiori de condamnation, la famille risque non seulement de tomber dans la misère, mais encore un discrédit général et cela plus particulièrement dans un petit pays!

Et puis la mère peut être ambivalente à l'égard de sa fille: la croire, c'est mettre en cause son conjoint, avec toutes les conséquences que cela entraînerait. Ne pas la croire ou faire semblant, c'est se solidariser avec le mari contre l'enfant. La décision à prendre par la mère n'est pas toujours facile. D'ailleurs comment croire à des choses pareilles de la part d'une enfant?...

# Persantine® retard



agrégat plaquettaire et globules rouges

1 — le matin 1 — le soir





## **Persantine**®

## retard

Propriétés
a) La Persantine accroît le débit coronarien, en dilatant les petites artères et les artérioles du myocarde, sans en accroître la consommation d'oxygène. Démontré chez l'animal et confirmé dans quelques études chez l'homme, cet eftet apparait lié à une augmentation des taux extracellulaires d'adénosine, dont la Persantine inhibe le captage cellulaire.

De plus, il a été établi chez l'animal que l'administration chronique de Persan-tine stimule le développement de la circulation collatérale en induisant une néolormation vasculaire. Elle préserve, en outre, les substrats énergétiques et influence favorablement le métabolisme de la cellule myocardique.

b) La Persantine exerce également un effet antithrombotique en interférant avec la fonction plaquettaire, par des mécanismes complexes

avec la fortición paquetatile, par des mechanismes complexes.

La Persantine utilisée seule ou en association à l'acide acétylsalicylique peut accroître la survie plaquettaire lorsque celle-ci est réduite, diminuer l'adhèsion et l'agrégation plaquettaire i inhiber la libération par les plaquettes de diverses substances vaso-actives.

L'effet pharmacologique le plus probablement impliqué dans le mécanisme de l'action anti-agrégante de la Persantine réside dans l'inhibition des phos-phodiestérases plaquettaires, ce qui se traduit par une élévation de l'AMP cyclique intra-plaquettaire. En outre, l'inhibition du caplage de l'adénosine peut également jouer un rôle à cet égard. dans la mesure où l'adénosine exerce non seutement un effet vaso-

dilatateur, mais également inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Enfin, des études récentes ont mis en lumière l'existence d'interactions Enfin, des études récentes ont mis en lumière l'existence d'interactions diverses entre la Persantine et certains métabolites des prostaglandines : la Persantine apparaît potentialiser les effets de la prostacycline et stimuler la biosynthèse de la prostacycline en dogène; elle pourrait également exercer un effet complémentaire en diminuant la biosynthèse de thromboxane plaquettaire. Par ces divers effets, la balance prostacycline / thromboxane serait ainsi orientée dans le sens d'un renforcement des mécanismes de détense vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire et de la thrombose. Une corrélation stricte entre ces effets pharmacologiques et l'action antithrombotique chez l'animal n'a toutefois pas encore été démontrée expérimentalement.

## Indications

La Persantine est utilisable comme traitement chronique d'appoint de l'angine

Chez les porteurs de prothèses valvulaires, une meilleure prévention des acci-dents thrombo-emboliques est assurée par l'adjonction de Persantine aux anticoagulants oraux.

Il a été démontré que l'association de la Persantine à l'acide acétylsalicylique réduit l'incidence des oblitérations des pontages aortocoronariens durant les six premiers mois. Il est recommandé d'administrer la Persantine des la période pré- et peropératoire.

Certains résultats récents, observés en chirurgie vasculaire périphérique et cérébrale, suggèrent que l'association de Persantine à l'acide acétylsalicy-lique peut égatement contribuer au maintien de la perméabilité vasculaire ilque peur egaemien communer au maniferr de la perneabilité vasculaire après endartériectoire, angioplastie transfurniale ou mise en place de pontages, particulièrement à l'aide de prothèses artificielles.

Certaines observations cliniques suggérent que l'adjonction de Persantine aux traitements conventionnels peut s'avérer utile dans diverses néphropathies (syndrome néphrotique, glomérutonéphrites) et micro-angiopathies thrombotiques (purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique urémique)

## Effets secondaires

Emers secondaries

Au début du traitement et à posologie élevée, on peut parfois observer des céphaiées, habituellement transitoires, qui cédent par réduction de la posologie : celle-ci peut généralement être rétablie sans réapparition des

Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs gastri-ques, dyspepsie, diarrhée) sont parlois observés.

Exceptionnellement, on a signalé des palpitations, une bradycardie, des bouf-tées de chaleur, de la congestion nasale, des vertiges et des lipothymies.

Une symptomatologie de type angineux peut apparaître après injection i.v rapide, elle est liée à l'existence de taux plasmatiques supra-thérapeutiques

rapriue, elle est nied a l'existence de laux prestriairques supra-metapeutiques et cède immédiatement à l'administration iv d'aminophylline. Elle est observée quasi exclusivement en cas d'utilisation à des fins diagnosti Elle est observer quasi excusivement en cas à utilisation à des ims diagnosti-ques (p. ex. lorsque la Persantine est utilisée pour remplacer l'èpreuve d'effort dans la mise en évidence de défauls de perfusion par la scintigraphie myocardique au thallium), c'est-à-dire dans des conditions extra-thérapeutiques, et n'a pratiquement jamais été documentée en administration orale

## Contre-indication

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à l'usage de la Persantine.

## Interactions médicamenteuses

L'expérience clinique montre que la Persantine ne potentialise pas les risques hémoiragiques liés à l'utilisation des anticoagulants oraux et peut dès lors leur être associée sans modification de leur posotogie. La Persantine et l'acide acétylsalicylique exercent un effet complémentaire sur la fonction plaquettaire.

## une forme galénique nouvelle issue de notre recherche

sans que soit modifié le taux des effets secondaires spécifiques de ces deux

substances. Rappelons que le risque d'hémorragie au cours d'un traitement avec les antivi-tamines K est sensiblement augmenté lorsque l'on y associe l'acide acétylsa-

Précautions particulières et recommandations
On utilisera la Persantine avec prudence chez des sujets soulfrant d'hypoten-

sion aireiteile.

On évitera d'administrer la Persantine au stade aigu de l'infarctus myocar-dique, en cas d'instabilité hémodynamique majeure (p. ex. collapsus, choc cardiogénique).

La Persantine n'est pas destinée au traitement de la crise aigue d'angine de

Compte tenu de l'acidité des ampoules, il y a lieu :

d'éviter les médications concomitantes dans la même perfusion,
de choisir des solutés acides ou neutres non tamponnés (NaCl 0.9 %, glucose 5 %, sorbitol 5 %).

## Posologie

Posologie
La Persantine s'administre par voie orale ou parentérale; dans ce dernier cas, on aura recours exclusivement à la perfusion intraveineuse lente.

Par voie orale, les doses généralement admises se situent entre 200 et 450 Par voie orale, les doses generalement aunitières se situent entre 200 et 450 mg/jour, à administre de préférence avant les repas, en prises régulièrement espacées sur la journée. Une telle dose correspond à la prise de 1 ou 2 dragées à 75 mg 3 fois parjour, ou de 1 gélule - retard - à 200 mg, 1 ou 2 fois

par jou. Exceptionnellement, des doses atteignant 600 mg/jour peuvent être adminis-

Lorsque la voie orale n'est oas praticable, c'est-à-dire essentiellement dans les indications chirurgicales, la voie parentérale peut être utilisée : dans cc cas, on administrera en moyenne 150 à 250 mg par 24 heures, sous forme de perfusion intravenieuse lente, la vitesse de perfusion n'étant pas supénieure à moins être administrées en cas de nécessité, par exemple dans les micro-angiopathies thrombotiques; chez l'enfant, la dose recommandée se situe dans ce cas entre 5 et 10 mg/kg.

## Présentations

Présentations
La Persantine orale est disponible sous deux formes : la forme instantanée (dragées à 75 mg) et la forme retard (gélules à 200 mg).
La formulation = retaid = se base à la fois sur l'acidification et l'enrobage. L'ad-La formulation » relatad » se base a la iois sur l'acidification et l'enrobage. L'ad-dition d'un acide au dipyridamole permet sa dissolution et son absorption soutenue sur une plus grande fraction du tractus gastro-intestinal. L'enrobage du dipyridamole acidifié, par un film à désintégration contrôlée (dépendante du pH) et à diffusion programmée, permet de réduire les differences d'absorp-les disperses parties du tractus gastro-intestinal (relactive des programmée). tion dans les diverses parties du tractus gastro-intestinal (ralentissement

proximal, accélération distaie).

La forme - retard - est constituée d'une gélule contenant plusieurs centaines de microgranules calibrés, à vitesses de dissolution diverses.

Cette forme retardée et prolongée est à même d'assurer des faux thérapeutiques pendant de plus longues pénodes, d'éviler des - pics - de résorption indésirables et de réduire les variations inter- et intra-individuelles de résorp-

Dragées à 75 mg. conditionnements de 50 et de 100 dragées orangées; conditionnement clinique de 250 dragées.

Gélules « retard » : conditionnement de 60 gétules orangé/rouge à 200 mg : conditionnement clinique de 300 gétules à 200 mg .

Ampoules à 10 mg : boite de 5 ampoules de 2 ml boite clinique de 25 ampoules de 2 ml

## Validité

Dragées et ampoules 5 ans. Gélules « retard » à 200 mg : 2 ans.

## Formules

## Dragée

Dragee:
2.6 - Bis(diaethanotamino) - 4,8 - dipiperidino - pyrimido - (5,4-d)pyrimidin.
(— dipyridamol.) 75 mg - Dicatc.phosph. - Amyl maidis - Silic.oxyd. colloid. Magnes. stear. - Amyl.solubile - Flav.sunset - Sacchar. - Talc. - Acac.gum. Methyl.paraoxybenz. - Propyl paraoxybenz. - Titan diox. - Macrogol. 6000 -Cera alba et carnauba cera obd

Ceta albe et variable solo Gébille «retard » à 200 mg 2,6 » Bis(diaethanolamino) » 4,8 » dipiperidino » pyrimido » (5,4-d)pyrimidin. (— dipyridiamo) ; 200 mg » Ac.lart. » Acac gum » Polyvyldon » Eudragit S 12,5 » Hypromellos phlat. » Hypromellos » Triacetin » Talc. » Dimeticon 350 » Ac. stearic. «Ferr oxyd. rubr. «Ferr oxyd. flav » Erythros » Titan diox. «Gelatin.» q.s. pro gelul, gelatin, un.

Ampoule

Artipoure 2.6 - Bis(diaethanolamino) - 4.8 - dipiperidino - pyrimido - (5.4-d)pyrimidin (= dipyridamol.) 10 mg - Actart - Macrogol 600 - Acid hydrochlor - Aqua pro

Boehringer Ingelheim



n.v. Boehringer Ingelheim s.a. rue du Collège St-Michel 17 - 1150 Bruxelles Tél. 02/762 56 55

## Zur Behandlung des hohen Blutdrucks



## Gefahr für den Hypertoniker

Zusammensetzung: 1 Dragee enthält: Bemetizid 25 mg, Triamteren

50 mg. Indikationen; Arterielle Hypertonie – leichte und mittelschwere For

50 mg.

150 mg.

150

beebachtet werden, bei Werten über 5,5 mval/I sollte DIUCOMB abgesetzt werden.

Besondere Hinweise: DIUCOMB verstärkt die Wirkung blutdrucksenkender Medikamente und erfordert eine Neueinstellung der antihypertensiven Dosis.

Empfehlungen bei Langzeitbehandlungen: Kontrollen der Kreatinin- und Harnstoffwerte bei Patienten mit eingeschränker Nierenfunktion; Kontrollen des Serum-Kalliums; Kontrollen der Harnsäure im Serum; Kontrollen des Blut- und Harnzuckers bei Diabetikern.

Doslerung und Anwendungsweise: Hypertonie: Initial 1-2 Dragee anach dem Frühstück. Langzeitbehandlung: 10 ragee täglich. Odeme: Initial morgens 2 Dragees, nach dem Mittagessen 10 Tragee. Erhältungsdosis: faßlo der jeden Wittagesen 10 Tragee. Erhältungsdosis: faßlo der jeden weiterhin 2 Dragees.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte unserer wissen-schaftlichen Basisdokumentation, oder fragen Sie unseren Mitarbeiter im wissenschaftlichen Außendienst.

Bluthochdruck-Spezialist \_

/melusin Terrasis morram

Melusin Schwarz-Monheim GmbH, 4019 Monheim

In Luxembourg: PROPHAC -Luxembourg - Case Postale 2063 - Tél. 48 24 82



Chaque jour...

wissir sa vieilless



## Hydergine 4,5 mg

Contribution à la préparation et à la réussite de la vieillesse.

1comprimé par jour gage du meilleur respect de votre prescription.

## SANDOZ

## Les réactions de l'entourage

Notre société n'est pas préparée à de telles situations. Les professionnels de la santé ne le sont pas davantage, du moins à priori. Si nous sommes confrontés à de tels faits bon gré, mal gré, nos réactions au départ sont celles de tout le monde: Incrédulité: Cela ne peut pas être vrai, cela n'existe pas! Doutes: D'où est-ce que cette petite tient-elle de tels propos? Ils ne sont pas de son âge. Les copains, l'école, une imagination débordante, une vengeance contre un adulte ne seraient-ils pas à l'origine de telles affirmations?

Ou bien n'est-ce pas une adulte qui utilise par hasard cette enfant pour porter le discrédit sur son partenaire?

Choc, révolte, pitié, sentiments d'impuissance et d'un irréparable nous envahissent si les faits se révèlent être exacts.

Ces réactions sont légitimes, mais en rester là ne servirait ni l'enfant ni sa famille.

## **Attitudes positives**

La première chose c'est d'écouter l'enfant attentivement. Dans cette écoute l'enfant doit pouvoir sentir notre sympathie et le respect envers sa personne. Car dans ces situations-là l'enfant a perdu une grande part de son estime envers elle-même et elle s'attend à ce qu'on ne la croie pas.

## L'approche générale

Garder l'esprit ouvert: savoir et vouloir admettre que l'abus sexuel chez l'enfant existe, perpétré par un étranger aussi bien que par un familier, et que ce n'est pas l'enfant qui en est coupable.

Etre détendu: il est impossible d'aider une enfant dans cette situation sans faire preuve de calme et de sérénité. Cela présuppose que le confident soit conscient de ses propres réactions afin d'éviter de les projeter sur l'enfant: choc émotionnel, doute, révolte, haine...

Etre attentif aux réactions des personnes accompagnant l'enfant. Même si nous restons calmes, les personnes impliquées dans cette situation peuvent avoir des réactions violentes qui pourraient se retourner contre l'enfant.

## Le rôle médical proprement dit

Il faut savoir ce que l'on cherche dans l'examen médical. Les directives américaines mises au point par H. Giarretto et al. (I) à Santa Clara en Californie depuis 1971 sont claires:

Elles concernent d'abord l'établissement des faits:

- Présence de sperme dans la région vaginale ou rectale chez une fille.
- 2. Grossesse.
- 3. Traumatisme génital ou rectal chez un enfant mâle ou femelle.
- Blennorragie: prélèvements vaginal, rectal, uréthral et oral.
- 5. Présence de corps étrangers dans le vagin, l'urèthre ou le rectum.
- 6. Témoignage de l'enfant.
- 7. Témoignages d'autres enfants, frères et soeurs en particulier.
- 8. Aveux de la personne indiquée par l'enfant
- Traces d'autres violences sur le corps de l'enfant: hématomes, fractures, éraflures sur les poignets permettant de supposer que l'enfant a été ligotée.
- Présence de sang ou de sperme sur les vêtements.

Les 5 premiers points concernent directement le médecin.

Les 5 points suivants peuvent concerner aussi d'autres personnes tels que les policiers et les juges d'instruction.

Pour le médecin il est important aussi d'être un témoin crédible devant un tribunal. Il ne doit pas avoir peur de témoigner sur la base des données relevées, tout en se basant strictement sur les faits. L'examen et le rapport médical doivent contenir une anamnèse médicale générale, faire état en particulier de traumatismes anciens, tels que fractures, état de malnutrition ou de retards de développement. On établira une liste de tous les traumatismes présents en portant une attention spéciale aux régions vaginale, rectale et orale. — On y joindra une description précise de l'anatomie génitale: mesurer

le diamètre hyménéal plutôt que de notifier: hymen intact. Relever les traces d'effraction ou d'éraflures superficielles récentes ou anciennes (cicatrices) décelables facilement au colposcope, respectivement à l'aide d'une loupe grossissant au moins dix fois.

Rechercher au microscope la présence de sperme dans les sécrétions vulvaires ou vaginales.

Etablir des cultures pour la recherche du gonocoque: urèthre, vagin, rectum, gorge. Demander un BW.

Test de grossesse chez les filles à partir de 10/11 ans.

## Approche de l'enfant

Faire preuve d'une attitude relaxe consiste à ne pas être pressé, ni mal à l'aise, attitudes que l'enfant percevrait immédiatement. S'assurer la collaboration de l'enfant en établissant une relation de confiance, et cela en dehors de la présense de la mère ou de toute autre personne. A cet effet il est indispensable que l'enfant n'assiste pas aux déclarations faites par la personne qui l'accompagne. Pour obtenir un bon contact avec l'enfant il est utile de s'entretenir d'abord avec elle sur d'autres aspects de sa vie: école, copains, loisirs, jeux préférés, avant d'en venir aux faits d'abus sexuel.

Il faut essayer de se mettre au niveau de l'enfant: la laisser s'exprimer en ses termes à elle. Si nécessaire recourir à des poupées pour faire désigner les régions où elle a été lésée ou à des dessins.

En abordant l'examen gynécologique il est important de dédramatiser celui-ci en expliquant à l'enfant ce que l'on va faire et pourquoi. La patience et la gentillesse sont indispensables.

S'abstenir de tout jugement de valeur sur les informations fournies par l'enfant. Il peut exister des liens de dépendance et même d'affection entre l'enfant et son agresseur. C'est pourquoi il faut éviter de couper tous les ponts à priori.

Tendre à ce que l'enfant parle spontanément, tout en gardant à l'esprit que des membres de sa famille ou d'autres personnes peuvent lui avoir interdit de dire quoi que ce soit.

De toute façon l'enfant a peur, éprouve de la honte, c'est pourquoi il faudra procéder avec un maximum de douceur et de respect.

## Après l'examen

Réassurer l'enfant sur:

les dommages possibles: intégrité corporelle, guérison des lésions, les conséquences possibles du rôle qu'elle / il a pu jouer, sachant que les enfants se sentent coupables, craignent d'être punis, parce que le tabou sexuel aidant, ils croient avoir enfreint un interdit non formulé.

Eviter à tout prix de confronter l'enfant avec son agresseur à moins d'être sûr que celui-ci ait été arrêté et soit passé aux aveux. Sinon on risque de l'exposer à des représailles graves, si ce n'est l'assassinat.

Ne pas oublier que les petits garçons aussi peuvent être victimes de sévices sexuels, dans la proportion d'un garçon pour quatre filles.

En général l'abus sexuel extra ou intrafamilial peut ne pas être le premier incident de violence que l'enfant elle-même a subi ou qui a eu lieu dans cette famille. Quelquefois l'enfant et ses frères et soeurs ont été exposés à des violences sexuelles ou autres pendant une période plus ou moins longue selon les cas.

## Se résigner à vivre avec des cas non résolus

Quelquefois l'examen médical et la déposition des faits ne permettent pas de conclure qu'il y a eu effectivement violence sexuelle. C'est pourquoi il faut continuer à être vigilant, car les enfants victimes dans les cas sans preuve ont souvent encore plus besoin d'assistance et de soutien que ceux chez qui le viol est manifeste!

## Initiatives américaines

Les données précitées relèvent des expériences faites aux Etats Unis par une équipe multi-disciplinaire constituée par des méde-

cins, des psychologues, des travailleurs sociaux, des conseillers, des policiers spécialement formés à cette tâche par leurs soins, avec le concours des avocats, des juges et des procureurs. Leur premier but n'est pas la condamnation du coupable, même si elle survient dans la majorité des cas, mais le traitement des victimes et de leurs familles, ceci dans le but de prévenir les récidives.

L'équipe de Santa Clara en Californie assure une permanence téléphonique de 24 heures sur 24 permettant aussi bien aux victimes, qu'aux parents ou aux voisins de les appeler. Ils ont constitué des équipes d'aide pour les enfants et des «Parent's Units» où les parents peuvent exposer leurs problèmes et les résoudre avec l'aide des thérapeutes.

Les cas les plus difficiles à traiter sont ceux où la fille est rejetée par la mère: «Girls rejected by their mothers who deny the charges or blame their daughters for the incestuous situation are the most difficult to treat». C'est pourquoi «the aim of early counselling sessions is to convince the child that she indeed was victimized by her father and that it was her mother's duty to protect her. She must hear this not only from the counsellor, but moast convincingly from her mother before she will be ready to return home». Quant au père: «For successful treatment to take place, the father must accept full responsibility for the molestation. The ability to distinguish between responsability and guilt is one of the most important goals in therapy.»

En effet, le sentiment de culpabilité est loin d'être constructif, au contraire. Dans la situation d'inceste l'enfant est utilisée par le père «principally as a means of reconfirming and discharging his own low self-esteem». En se sentant coupable il perdra encore un peu plus de cette estime envers lui-même. – Et puis parfois le père a pu être lui-même victime de violences pendant sa propre enfance. Tout le travail consistera donc à lui faire prendre conscience de sa problématique personnelle qui l'a conduit à ces actes et de faire en sorte qu'il arrive à une maturation qui lui permette d'assumer une responsabilité entière tant envers lui-même qu'en-

vers les autres. Souvent le conseil conjugal sera précieux pour reconstruire le couple parental.

Tout cela demande beaucoup d'engagement de la part de beaucoup de personnes sensibilisées à venir en aide sans parti pris et formées à ces tâches.

Une dernière question se pose: Faut-il encourager à porter plainte oui ou non?

Le but primordial c'est la protection immédiate de l'enfant et sa sécurité. Faut-il pour cela l'éloigner de sa famille et le placer en lieu sûr? L'expérience faite avec les enfants maltraités a montré que souvent l'enfant se sent pénalisée ainsi doublement: éloignée de sa famille à laquelle des liens affectifs l'attachaient encore, elle/il se sentira de plus coupable du malheur arrivé dans la famille.

Poursuite ou non, il faudra de toute évidence venir en aide à la famille en son entier.

C'est pourquoi nous travaillons en collaboration étroite avec l'ALUPSE, les assistantes sociales de même qu'avec les services de la Protection de la Jeunesse. Il faudra décider cas par cas au sein d'une équipe bien formée, motivée et compétente en la matière.

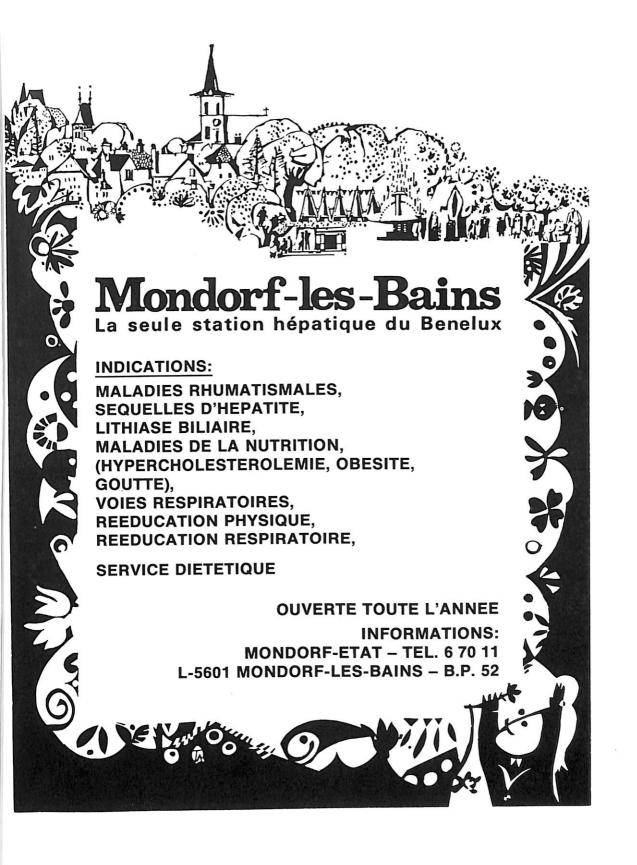
Quant à la procédure pénale où l'enfant doit réitérer son témoignage, quelquefois longtemps après les faits, devant le tribunal et l'accusé, cela reviendra en fait à l'exposer une fois de plus aux traumatismes qu'elle/il a vécus. Si l'on veut aller jusque là, il faudra préparer l'enfant et sa famille que ce sera là une phase très dure à traverser et organiser un soutien considérable à cet effet.

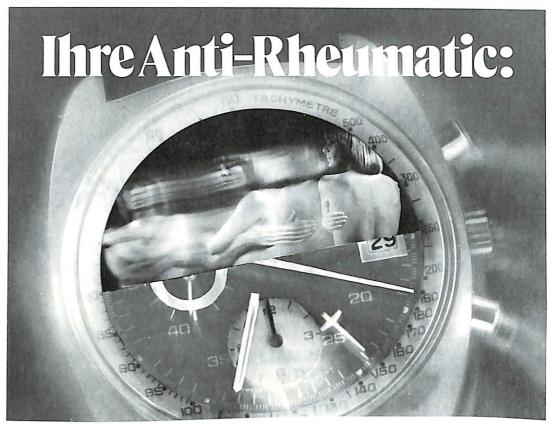
La sentance prononcée ne suffit pas. Il faudra entamer, si ce n'est continuer tout un travail avec la famille concernée pour tendre à reconstruire les liens d'estime et d'affection entre l'enfant et ses parents et cela, last but not least, pour prévenir les récidives.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

 H. Giarretto and SM Sgroi: "Coordinated Community Treatment of Incest". Lexington Books DC Heath Lexington 1978.

- J.A. Kroth: "Child Sexual Abuse: Analysis
  of Evaluation Report on the Child Sexual
  Abuse Demonstration and Treatment
  Project". Office of Child Abuse Prevention, California Dept. Health. Sacramento
  1979.
- Gewalt gegen das Kind. Elisabeth Trube-Becker in: Kriminalistik Verlag, Band 14, Heidelberg 1982.





Monosubstanz mit gesicherter Anti-Rheuma-Wirkung

Das "Erfolgsgeheimnis" für die schnelle Schmerzbefreiung

Überragende Resorption und 20-fach höhere Wirkstoff-Anreicherung im entzündeten Gewebe\*)



\*) im Vergleich zu nicht entzündetem Gewebe, 1 Stunde nach kutaner Applikation. Dell, et al.: Arzneim.-Forsch. 27, 1316, 1322 (1977)

Zusammensetrung:

1 g Rheumon Gel enthält 50 mg Etofenamat.
Anneadungsgeblete:
Rheumon Gel wirkt ontründungshemmend und schmerzlindernd
Rheumon Gel wirkt ontründungshemmend und schmerzlindernd
Rheumon Gel wirkt ontründungshemmend und schmerzlindernd
Bewegungs- und schweise der Weichtelte des
Bewegungs- und schweise der Schweisenderndissenss,
Muskelverspannung bei schmerzhafter Schulterströfe (Periarthropathia humero-capularis), Heenschuß (Lumbago), Ischnäge,
Sehnenscheidenentzündung, Schleimbeutelentzündung, sowie
eistumpfen Taumen wie Prellungen, Verstauchungen,
Zerrungen. Rheumon Gel wirkt außerdem in gleicher Wiese bei
schmerzhaften Weichteilerknaungen infolge von Überlästungsenschweizungserscheinungen der Wirbelbaule und Gelenke
(Arthrosen).

Dosierung und Anwendungsweise: Wenn vom Arzt nicht anders verordnet, mehrmals täglich – je nach Größe der schmerzhalten Gebiete – einen 5 bis 10 cm langen Strang Rheumon Gel auftragen und möglichst großflachig in die Haut einreiben.

Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen: In sehr selltenen Fällen können Reizungen der Haut auftreten, die sich nach Absetzen des Medikamentes rasch zurückbilden.

Besonderer Hinweis: Rheumon Gel soll nicht auf verletzter oder ekzematös ent-zündeter Haut angewendet werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Tube mit 40 g Tube mit 100 g



Vertretung für L.: INTEGRAL S. A., 5. rue Chr. Plantin Utilisation du Laser YAG en bronchologie dans le traitement des cancers trachéobronchiques, des tumeurs bénignes et des sténoses iatrogènes: Expérience clinique à propos de 50 séances

## J.-Cl. Schneider

Centre Médical, 24, rue d'Anvers, Luxembourg

## I Introduction:

Les premiers essais d'utilisation du rayonnement laser (light amplification by stimulated emission of radiation) en bronchologie remontent à 1977. Actuellement l'expérience des divers auteurs permet de dégager les indications et les limites de cette méthode nouvelle.

Pour notre part, nous utilisons cette technique depuis juin 1983 et nous avons réalisé en tout 50 séances.

## II Matériel:

Le faisceau laser YAG dopé au Néodyme (le milieu actif étant un grenat d'Yttrium-Aluminium) a une puissance réglable jusqu'à 100 Watt, est situé près de l'infrarouge (1 060 nm) et concentré sur une fibre de silice. Etant donné qu'il est invisible, un faisceau laser pilote rouge (Hélium-Néon) émis en permanence, indique avec exactitude la zone cible. Ces deux faisceaux sont transmis par l'intermédiaire d'une fibre optique de 2,1 mm de diamètre et de 4 m de long. Un débit d'air constant assure le refroidissement et la propreté de l'extrémité de la fibre.

La divergence du faisceau est de 10°. Il peut être émis de manière continue ou discontinue, le temps d'émission pouvant varier de 0,2 à 2 secondes. En modulant les paramètres temps et puissance, l'on peut obtenir soit un effet de coagulation, soit un effet de carbonisation. La profondeur de pénétration est de 2 à 3 mm.

Jusqu'à présent, c'est surtout l'effet thermique exercé sur le tissu vivant qui a été recherché. Néanmoins l'on commence à utiliser actuellement l'effet photochimique du laser dans les lésions cancéreuses et les premiers résultats sont fort prometteurs. En effet. l'injection d'un traceur (HPD, hématoporphyrine dérivative) éliminé assez rapidement par les cellules saines, mais absorbé et retenu plus longtemps par les cellules malignes, entraîne l'émission d'une fluorescence avec des pics entre 130 et 690 nm de longueur d'onde, lorsque ce traceur est exposé à une stimulation Laser bleue ou ultraviolette, permettant ainsi le dépistage et la localisation de cancers bronchiques occultes, normalement non repérables par la simple vision optique. Ce repérage va se doubler d'une action thérapeutique, la photoradiation, d'une durée d'une quinzaine de minutes assurant une nécrose tumorale en plusieurs jours. Pour ce type d'intervention, dont nous n'avons pas l'expérience, l'on utilise un laser Argon.

## III Méthodologie:

Avant de réaliser le traitement proprement dit, une étude du dossier radiologique et notamment des tomographies s'avère indispensable, afin de juger du caractère extrinsèque ou intrinsèque des lésions. Le traitement est en général toujours réalisé après un premier examen endoscopique classique avec inventaire complet de l'arbre bronchique et obtention d'une preuve histologique, sauf en cas de dyspnée majeure où biopsies et traitement sont effectués dans un même temps.

La plupart de nos séances ont été réalisées à l'aide du bronchofibroscope Olympus BF 1 TR qui, grâce à son canal opérateur large (2,4 mm), permet le passage de la fibre laser.

Les premiers examens ont été réalisés sous anesthésie générale (9 séances) en passant le fibroscope à travers la sonde d'intubation à l'aide d'un adapteur en forme de T. Puis, nous sommes passés à l'anesthésie locale habituelle, sans aucun inconvénient. Depuis peu, nous utilisons le bronchoscope rigide, mis au point par J.F. Dumon, qui a 2 canaux opérateurs, l'un pour la fibre laser, l'autre permettant l'introduction d'une petite sonde d'aspiration afin d'élimi-

ner fumée, débris nécrotiques et sang. Notre technique a été la suivante:

Après repérage des lésions, la fibre conductrice est introduite au niveau des lésions à traiter, le faisceau laser pilote indiquant avec précision le point d'impact choisi. Afin de favoriser la destruction tissulaire, nous colorons préalablement au bleu de méthylène les tumeurs recouvertes de nécrose. Nous débutons toujours le traitement par des tirs de coaquiation en surface (environ 30 Watt pendant 1 seconde), puis nous passons à une puissance plus élevée (50 Watt - 0.5 seconde) afin d'obtenir un effet de carbonisation, la fibre étant maintenue presqu'au contact des lésions. Le nombre de tirs est évidemment variable en fonction des lésions et peut aller de plusieurs à quelques centaines d'impacts. La lésion est toujours attaquée par son bord libre et les tirs sont toujours réalisés dans l'axe bronchique afin d'éviter au maximum le risque de perforation. Lorsque la paroi bronchique est presque atteinte, le traitement est en général arrêté et éventuellement repris ultérieurement afin de ne pas léser le mur bronchique.

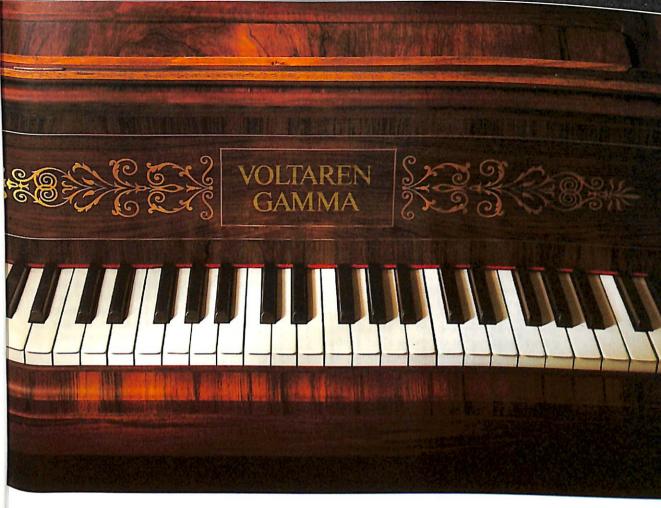
Si le traitement est réalisé sous anesthésie locale, la fumée dégagée localement entraîne rarement des manifestations d'irritation à type de toux, si l'on respecte un intervalle suffisant entre les tirs et si l'on réalise une anesthésie soigneuse.

Après avoir obtenu un passage suffisant au niveau des lésions, il faut périodiquement assurer l'évacuation des sécrétions purulentes et sanglantes accumulées au-delà de l'obstacle afin de se placer dans les meilleures conditions d'hématose.

En raison du danger du faisceau du Laser YAG pour la rétine (par transmission directe ou réflexion), l'opérateur doit porter pendant toute la durée de la séance des lunettes protectrices.

## IV. Résultats:

Nous n'avons pas eu à déplorer de décès, de perforation ou d'hémorragie abondante.



# Depuis 10 ans VOLTAREN® combat avec succès l'inflammation et la douleur

## LA GAMME VOLTAREN:

- comprimés à 25 mg
- comprimés à 50 mg
- comprimés "Retard" à 100 mg
- suppositoires à 100 mg
- ampoules à 75 mg

Geigy



VOLTAREN GAMMA

# **®VOLTAREN-®VOLTAREN RETARD** Diclofenacum

Voltaren comprimes enteriques à 25 mg 👁 Voltaren comprimés entériques à 50 mg 👁 Voltaren Retard comprimés à 100 mg 🏵 Voltaren suppositoires à 100 mg 👁 Voltaren ampoules à 75 mg/3 ml.

Propriètés: Le Voltaren contient une substance chimique nouvelle, non apparentée au groupe des stéroïdes et possédant des propriètés antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques prononcées. Les comprimés à 25 mg et 50 mg sont munis d'un enrobage protecteur résistant au suc gastrique de sorte que la substance active n'est libèrée que lors du transit intestinal. Voltaren Retard est une forme d'administration permettant une libération progressive de la substance active.

Indications: Rhumanisme inflammatoire et degenératif pulyarthrite hhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrose, spondylarthrose. Rhumatisme abarticulaire. Etats inflammatoires et œdémateux posttraumatiques et postopératoires. Elles sont également indiquées lorsque l'administration par voie orale ou rectale doit être débuter un traitement dans les cas aigus de rhumatisme ainsi que pour le traitement de courte durée de douleurs et œdémes posttraumatiques et postopératoires. Elles sont également indiquées lorsque l'administration par voie orale ou rectale doit être

Posologie: Comprimés et suppositoires. Adultee: dans les cas aigus et pour débuter un traitement: dose quotidienne 3 fois 2 comprimés à 25 mg ou 3 fois 1 comprimés à 50 mg ou 2-3 comprimés à 25 mg et 1 suppositoire. Dans les cas chroniques et en rraiement d'entretien: dose quotidienne de 3 comprimes a 25 mg ou 1 suppositoire. Les patients pour lesquels une dose d'entretien de 100 mg s'avère optimale peuvent être traités au moyen du Voltaren Retard à raison d'une dose unique d'un comprimé par jour.

Avaler les comprimes sans les croquer, pendant ou après les repas.

Ampoules: chez l'adulte, en général 1 ampoule par jour à injecter par voie musculaire, de préférence prolondément dans la fesse au niveau du quadrant supero-externe. Si nécessaire, administrer 2 ampoules par jour. Les ampoules ne seront administrées que temporairement (4 à 5 jours). Lors de l'injection, les règles les plus strictes d'asepsie doivent être respectées. Contre-indications: Ulcire gastrique ou duodénal. En raison de l'existence d'une allergie croisée, le Voltaren ne sera pas administré à des patients asthmatiques chez qui l'ingestion d'acide activisaliey lique, d'indométhatine, de naproxen ou d'un autre anti-inflammatoire non-steroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinité aigüe.

Effets secondaires: Douleurs epigastriques, nausées et vomissements, diarrhées, malaises genéraux, céphalées, sensations de vertige, ainsi que quelques rares cas d'elevaiton des transaminases ont cie rapportes, ainsi que des œdémes périphériques. L'utilisation prolongée peut engendrer des poussées hypertenisves.
Des rares cas d'alteration sanguine grave ont cie observes. Dans aucun d'eux une relation de cause à effet n'a pu être clairement etablie.
Lors d'administration de suppositoires, on a egalement constaté des effets secondaires locaux tels que: prurit anal, sensation et de brülure, ténesme.

Lors d'administration par voic parentérale, de la douleur locale, du gonslement et de l'irritation peuvent survenir.

Remarques: • Les anti-instammatoires non stéroidiens doivent être utilisés seuls à doses optimales. Ils ne peuvent être qu'exceptionnellement associés entre eux, les avantages ne l'emportant pas sur les inconvénients. Ceci vaut également pour les salieylés. Les anti-inflammatoires non steroidiens peuvent entrainer des signes d'intolèrance digestive; gastralgies, nausées, vomissements, uleère gastroduodénal, hémorragie digestive occulte ou massive.

Ces medicaments peuvent provoquer dans de rares cas une néphrite interstitielle aigüe.

- L'action inhibitrice des anti-inflamentes, cas une neprinte interatione ague.

  L'action inhibitrice des anti-inflamentes, principalement quand la circulation rénale est déjà déteriorée comme c'est le cas lors de décompensation cardiaque grave, de déshydratation, de syndrôme néphrotique, de cirrhose hépatique ou d'affection rénale établie.

  Sur la même base, ces médicaments peuvent induire de la rétention sodée et des cadèmes, ce qui diminuera l'efficacité d'un traitement ani-hypertenseur.
  - - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent retarder le début ou le cours normal de l'accouchement.

Précautions: Conformément aux conceptions actuelles relatives à l'emploi des médicaments pendant la grossesse, on ne prescrita pas le Voltaren pendant les trois premiters mois de la gestation. Il est indiqué de surveiller la fonction rénale. Les malades attents d'une lession hépatique ou rénale exigeront une surveillance minutieuse. Il en ira de même pour ceux présentant des troubles gastro-intestinaux ou dont l'anamenée révêle un ulcère gastrique ou duouénal ancien. Lors de traitement prolongé, des controis et des transamnases seront patiqués de temps à autre, ainst qu'un contrôle régulier des proteines toutes et de la sérumalbunine. Lorsqu'on administre simultanément du Voltaren et un anticoagulant, il conviendra et adapter la dosse de celurie, avoiditions cliniques (temps de protroit mentant pour prove qu'a d'adapter la despetre de sans poccultes; quinques (temps de protroit mentant peu provequer des pertes de sans occultes; quinques (temps de protroit propriet de l'adapter la departament des pertes de sans poccultes; quainque ser d'ul l'association avec le Voltaren potentialise apparamment l'effet toxique sur le tractus digestif.

Silvi: dioxyd. coll. – Alchool ceryic. Magnes stears - Polywidon. – Sacchar, pro compres, uno. Hypromellos. – Fer oxyd. – Polysochar, 80 – Talc. – Titan. dioxyd.

Voltaren suppositores a 100 mg. Emballage de 12 suppositories © Conserver a température ambiante © Durée de validité: 3 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage de 12 suppositories © Conserver à l'abri de la lumière et à température ambiante © Emballage de 13 amp. © Durée de validité: 5 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage © Formule: Natrii diclofenacum

75 mg. – Alcohol benzylie: 120 mg. – Mannitol. – Natr. metabisullis – Propyleneglycol. – Natr. hydroxid. – Aqua ad 3 ml. Présentation: Voltaren comprumes enterques à 23 mg. Emballages de 100 comprinés entériques . Conserver à l'abri de l'humidité . Durée de validité: 4 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage . Formule: Natrii diclofenacum 25 mg - Polyvidon. - Ance. - Lacca. - Silic. dioxyd. coloidal. - Magnes. stearas pro compres, uno. Cellafecat. - Diethyl. phtalas - Hypromellos. - Lacca. - Titan. dioxyd. - Fet. oxyd.

Polyvidon. - Amyl. - Celados. - Laccos. - Silic. dioxyd. coloidal. - Magnes. stearas pro compres, uno. Cellafecat. - Diethyl. phtalas - Hypromellos. - Lacca. - Titan. dioxyd. - Fet. oxyd.

Pollaren compranes enterques à 20 mg. Emballage de 50 comprimés enteriques . Conserver à l'abri de l'humidité et à température ambiante . Durée de validité: 4 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage . Tormule: Natrii diclofenacum 50 mg. Silic. dioxyd. colloid. - Cellulos. microcrist. - Lacos. - Magnes. stearas. - Amyl. - Polyvidon. - Cellaíat. - Hypromellos. - Diethyl. phalas - Lacas. - Fer. oxyd. - Titan. dioxyd.
Voltaren Retard compramés a 100 mg. Emballage de 30 comprimes s 100 mg. Conserver a l'abri de l'humidité et à température ambiante - Durée de validité: 4 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage. 🌑 Formule: Natrii dielofenacum 100 mg. -



N.V. CIBA-GEIGY S.A. Groot-Biggarden

## A. Cancers trachéo-bronchiques

La majorité des indications (20 sur 31) sont des lésions cancéreuses obstructives à l'origine de manifestations dyspnéiques liées à ce problème mécanique ventilatoire. Sur le plan histologique, nous comptons:

- 16 épithéliomas épidermoïdes
- 1 adénocarcinome
- 2 épithéliomas microcytaires
- 1 métastase d'un cancer thyroïdien.

Les lésions sont situées dans 5 cas au niveau de la bronche souche droite, dans 4 cas au niveau de la souche gauche, dans un cas au niveau des deux bronches souches, dans 5 cas au niveau de la trachée, dans 3 cas au niveau de la lobaire supérieure gauche et dans 2 cas au niveau de la bronche lobaire moyenne.

Les résultats obtenus après une ou plusieurs séances sont tout à fait satisfaisants dans 19 cas sur 20, puisqu'une reperméabilisation de plus des deux-tiers du calibre trachéal soit bronchique a pu être obtenue, assurant une ventilation du territoire sousjacent intéressé et surtout sur le plan clinique, une amélioration nette des manifestations dyspnéiques. Dans un cas, le traitement local a été jugé insuffisant, dans la mesure où la résection des lésions bourgeonnantes a fait découvrir une sténose par compression extrinsèque sous-jacente, ne permettant évidemment pas la poursuite de la carbonisation.

En raison du caractère temporaire et palliatif de ce traitement, les malades sont revus de manière assez rapprochée afin d'agir sur les récidives qui sont dans la plupart des cas, dans ces conditions, peu étendues et faciles à traiter en une séance, en un minimum de temps.

Cette mesure en quelque sorte préventive d'un nouveau trouble mécanique, bien que moins spectaculaire que le résultat immédiat de la reperméabilisation d'une sténose complète, nous paraît néanmoins utile. Chez un malade, nous avions espéré limiter une exérèse chirurgicale à une lobectomie supérieure droite, étant donné que nous avions obtenu le nettoyage complet de la bronche souche droite et d'un cm environ du tronc

de la bronche lobaire supérieure droite, occupés par de la nécrose tumorale, la muqueuse environnante paraissant macroscopiquement saine.

Malheureusement à l'intervention, nous devions constater une propagation également péri-bronchique, que les examens complémentaires, y compris le scanner, n'avaient pas fait suspecter, nous obligeant à recourir à une pneumonectomie. Exception faite pour ce dernier cas, tous les autres patients étaient inopérables d'emblée, présentant la plupart du temps un cancer terminal ayant ou non déjà subi une radio- et/ou une chimio-thérapie. La meilleure indication est évidemment l'obstruction pratiquement complète de la trachée, vue tardivement, comme nous avons pu le constater dans 2 cas. La fibroscopie découvre une situation dramatique puisque le bourgeon tumoral ne laisse plus qu'une petite fente assurant à peine une ventilation. Devant ce risque respiratoire, I'on ne peut rien envisager, notamment une irradiation, qui par son oedème initial pourrait entraîner le mort par asphyxie rapidement. Nous avons obtenu dans un cas, grâce au laser, une recanalisation d'environ % de la normale, permettant de pallier au risque asphyxique et de poursuivre un traitement à visée curatrice, et dans un cas une reperméabilisation complète.

La résection représente évidemment, dans ces conditions, un risque qui doit être couru devant l'urgence respiratoire.

Chez 6 patients, nous avons recouru au laser en tant qu'instrument de coagulation de lésions cancéreuses se manifestant par des hémoptysies relativement tenaces et mal supportées par les patients.

L'hémostase a toujours pu être assurée.

Dans un cas, nous avons dû ré-intervenir après un délai de 4 semaines en raison d'une récidive qui a de nouveau pu être contrôlée parfaitement.

## **B.** Tumeurs bénignes

Un patient présentait une lésion tumorale bénigne rare, en l'occurence un chondrome faisant saillie dans la lumière bronchique principale, à partir de la bronche lobaire supérieure droite, obstruant complètement la bronche souche. Au bout de 4 séances, nous avons obtenu une résection complète et définitive. Dans ce cas particulier, le laser remplace complètement la chirurgie.

## C. Sténoses trachéales latrogènes et indications diverses

Chez 4 patients, nous avons été amenés à traiter des sténoses trachéales, séquellaires d'intubation prolongée (2 cas) ou de trachéotomie (2 cas). Les sténoses par effondrement du mur trachéal avec un certain degré de dyskinésie ne sont pas justiciables d'un tel traitement.

Nous avons retenu uniquement des sténoses en diaphragme ou par bourrelets de fibrose, les deux pouvant être associées à des granulomes.

Dans 2 cas, il existait une amputation de la lumière d'environ % de la normale et dans un cas une obstruction complète granulo-mateuse au-dessus du genou d'une canule de trachéotomie. Les diaphragmes fibreux sont réséqués moins facilement que les granulomes dont la destruction est à la fois rapide et pratiquement complète. Ici également, nous avons jugé le résultat satisfaisant si nous avions obtenu au moins % de la perméabilité trachéale normale et surtout une nette amélioration sur le plan fonctionnel.

Pour des raisons de sécurité, nous ne nous sommes jamais rapprochés de moins de 1 mm de la paroi trachéale elle-même.

Dans un cas, nous avons assisté au développement d'un granulome après traitement, qui a pu être détruit au cours de la séance de contrôle elle-même.

Il va de soi que pour ce traitement il est important de disposer d'excellentes tomographies afin de juger du type et de l'étendue des lésions.

En tenant compte de nos critères, le résultat a été satisfaisant dans les 4 cas.

Nous avons été amenés à employer le laser dans d'autres conditions. Chez 2 malades nous avons pu réséquer un granulome développé au niveau d'un moignon de lobectomie, à l'origine d'une toux gênante, incoercible. La destruction complète en quelques tirs a été suivie de la disparition de la symptomatologie tussigène.

Enfin, un patient qui avait subi une exérèse pulmonaire atypique il y a une quinzaine d'années, présentait une symptomatologie de bronchite chronique sans qu'il n'y ait de facteur étiologique évident.

Une endoscopie a permis de découvrir un granulome au niveau du moignon de résection et surtout un fil de suture d'une dizaine de cm s'étendant des bronches basales droites jusqu'au niveau de la trachée.

Et le fil de suture et le granulome ont pu être réséqués efficacement grâce au laser, entraînant une disparition de la symptomatologie fonctionnelle.

## **CONCLUSION:**

Le Laser YAG en bronchologie constitue une véritable arme thérapeutique nouvelle, efficace, puisque jusqu'à présent le pneumologue se servait avant tout de l'endoscope à des fins diagnostiques en dehors des extractions de corps étrangers. L'indication principale est la sténose cancéreuse bourgeonnante occasionnant des troubles mécaniques ventilatoires à l'origine de manifestations dyspnéiques. L'on utilise à ces fins l'effet thermique du laser.

Il s'agit bien entendu d'un traitement palliatif qui doit s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale, qui concerne néanmoins le plus souvent des patients inopérables ou opérés ayant présenté une récidive et ayant déjà subi par ailleurs une radio- et/ ou une chimiothérapie. Chez les patients chez lesquels l'on recherche uniquement une amélioration d'un trouble ventilatoire, l'on préfère le laser à la radio- ou chimiothérapie qui sont des méthodes lourdes, mal supportées par des patients souvent âgés et en mauvais état général.

Les manifestations asphyxiques aiguës en rapport avec un néoplasme localisé à la trachée ou au niveau de la bifurcation, constituent une indication de choix et de pre-

mière intention car la radiothérapie dans ces conditions représente un risque en raison de l'oedème initial aggravant la sténose. Le laser constitue ici une urgence. Le risque inhérent à la technique est certain et doit bien entendu être encouru dans ces situations

Nous commençons à associer actuellement également le laser à l'injection locale intratumorale de cytostatiques, surtout sur des lésions résiduelles et ceci au cours de la même séance. Nous ne possédons pas de recul suffisant en ce qui concerne ce traitement combiné pour pouvoir en tirer des conclusions actuellement. Insistons par ailleurs sur l'importance de la résection d'obstructions bronchiques non encore totales qui permet de prévenir les troubles ventilatoires fonctionnels.

Le traitement par laser d'extensions endobronchiques tumorales pures avec intégrité de la paroi bronchique elle-même permettra vraisemblablement d'élargir l'opérabilité de certains cancers à condition que la paroi bronchique elle-même soit intègre et qu'il n'y ait pas d'extension péri-bronchique.

Pour les tumeurs bénignes, le laser remplace la chirurgie.

En ce qui concerne les sténoses trachéales iatrogènes et les granulomes, le traitement est le plus souvent efficace et parfois définitif évitant l'intervention chirurgicale.

De plus, le laser constitue un excellent instrument de coagulation. Nous serons par ailleurs amenés dans le futur à utiliser l'effet photochimique du laser dans le traitement de certains cancers. Les premiers résultats de cette photochimiothérapie sont déjà fort encourageants. Enfin, nous avons été amenés à utiliser le laser comme instrument de découpe d'un fil de suture chirurgical.

Dans notre série, nous n'avons pas eu à déplorer d'accident mortel. Les saignements par ailleurs ont toujours été peu abondants. Nous ne pouvons que recommander la prudence et en cas de doute, nous avons préféré reprendre le traitement au cours d'une séance ultérieure afin de garantir le maximum de sécurité. Quelle que soit la

méthode employée, il faut à tout moment assurer une bonne ventilation et aspirer fréquemment les sécrétions accumulées au niveau de l'arbre bronchique afin d'assurer une hématose correcte chez des patients souvent anoxiques.

Nous avons eu recours aux 3 méthodes d'approche des lésions:

- par bronchoscopie rigide selon Dumon sous anesthésie générale,
- par bronchofibroscopie à travers sonde d'intubation également sous anesthésie générale et surtout
- par bronchofibroscopie après anesthésie locale.

A la lumière de notre propre expérience, nous pensons que le tube rigide doit être réservé aux lésions tumorales trachéales puisque le bronchoscope peut également être utilisé dans ces conditions comme instrument de forage. En ce qui concerne les lésions des bronches souches, nous pensons qu'elles peuvent également être valablement traitées sous anesthésie locale au bronchofibroscope.

Nous n'avons pas l'expérience de la neuroleptanalgésie qui constitue une méthode intéressante utilisée avec succès par de nombreux auteurs. En fait, la décision pour l'une ou l'autre méthode doit être prise cas par cas en fonction de l'aspect et de l'extension des lésions, de la condition ventilatoire et de l'hématose, de l'âge, de l'état général, de la coopération du malade.

Quoiqu'il en soit, le pneumologue dispose actuellement d'un nouvel outil efficace de résection endoscopique qui s'avère déjà indispensable.

## **RÉFÉRENCES:**

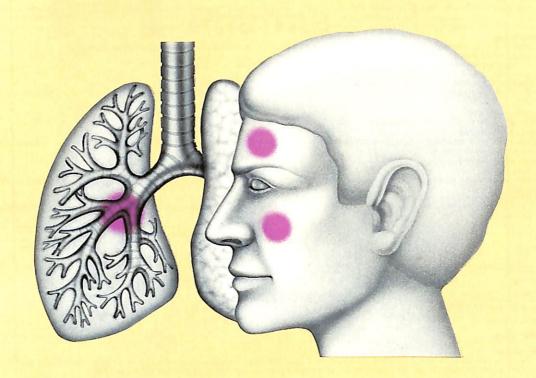
- Colchen A., Personne C., Leroy M. et Toy L. – Résection endoscopique par laser de tumeurs trachéo-bronchiques. – Med. Actuel. 1983, 10, nº 7, 207-208.
- Cortèse D. A. et Kinsey J. H. Hematoporphyrin derivative phototherapy for local treatment of cancer of the tracheo-

- bronchial tree. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1982, 91, nº 6, part 1, 652-655.
- Dumon J. F., Meric B., Reboud E., Fuentes P., Aucomte F. – Bronchofibroscopie et laser YAG néodyme. Rev. Fr. mal. resp. 9 (p. 76) 1981.
- Dumon J. F., Meric B., Reboud E., Giudicelli R., Fuentes P. Intérêt du YAG laser dans les sténoses trachéales non tumorales. Annales de chirurgie. 35 (p. 620-622) 1981.
- Dumon J. F., Reboud E., Garbe L. et al. Treatment of tracheo-bronchial lesions by laser photoresection. – Chest, 1982, 81, n° 3, 278-284.
- Hayata Y., Kato H., Konaka C. et coll. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. – Chest 1982, 81, n° 3, 269-277.
- Hetzel M. R., Millard F. J., Ayesh R. et coll. – Laser treatment for carcinoma of the bronchus. – Br. Med. j. 1983, 286, n° 6358, 12-16.
- McDouglas J. C., Cortèse D. A. Neodynium YAG Laser therapy of malignant airway obstructions. A prelimary report.
   Mayo Clin. Proc. 1983, 58, nº 1 35-39.
- Patrice T., Le Bodic M. F. et coll. Nd-YAG Laser destruction of non sensitized

- and hematoporphyrin derivative sensitized tumors. Cancer res., 1983, 43, 2876-2879.
- Personne C., Colchen A. et Toty L. La désobstruction d'urgence de la trachée et des bronches par laser. Entretiens Bichat Thérapeutique, 1982, 57-69.
- Personne C., Colchen A., Toty L., Beretti E. – Indications et limites de la résection endoscopique par Laser dans les sténoses trachéales et leur récidive après chirurgie. A propos d'une série de 354 malades. – Ann. chir. 1981, 35, n° 8, 619-620.
- Personne C., Colchen A., Toty L. et Vourc'h G. – Endoscopic laser resections in bronchology. – New frontiers in laser medicine. – Exerpta Medica, édit. Amsterdam, 1983, Intern. Congr. 609, 280-287.
- Toty L., Personne C., Colchen A. et coll.

   Utilisation d'un faisceau laser YAG à conducteur souple, pour le traitement endoscopique de certaines lésions trachéo-bronchiques. Rev. Fr. Mal. Resp. 1979, 7, n° 5, 475-482.
- Toty L., Personne C., Colchen Y., Vourc'h G. – Bronchoscopic management of tracheal lesions using the Nd. YAG laser. – Thorax 1981, 36, n° 3, 175-178.

## de la bronchite à la sinusite



## Bisolvon®

un produit issu de notre recherche

Boehringer Ingelheim



## nu blodnit izen de notre rechercine

## Bisolvon® (bromhexine) mucolytique

Le Bisolvon® est une substance, obtenue par synthèse, correspondant au principe actif contenu dans une plante indienne, l'Adhatoda vasica Nees. Il fluidifie les sécrétions bronchiques visqueuses et favorise l'expectoration; par ce biais, il attènue la toux irritative et facilite la respiration.

Par voie orale, l'effet apparait au bout de 30 minutes environ et, par inhalation, il se manifeste après 10 à 15 minutes ; toutefois, l'effet thérapeutique optimal n'est obtenu qu'après quelques jours de traitement. Bien toléré, le Bisolvon peut être administre à long terme sans inconvénient dans les cas chroniques.

## Propriétés

Le Bisolvon diminue la viscosité des sécrétions du tractus respiratoire par fragmentation des fibres mucopolysaccharides acides et augmente la perméabilité capillaro-bronchique. Il favorise ainsi le transport mucociliaire et l'expectoration, augmente le volume des expectorations, diminue l'encombrement bronchique et élève les taux endobronchiques d'antibiotiques et d'immunoglobulines.

## Indications

- Affections des voies respiratoires comportant une altération de la production ou de l'élimination du mucus :
- bronchite aiguë, trachéobronchite, bronchite chronique
- bronchopneumopathies chroniques obstructives, bronchiectasies
- sinusite aiguë, sinusite chronique.

Keratoconjonctivite sèche (syndrome de Sjögren)

Le Bisolvon est également indiqué lorsqu'on veut faciliter l'élimination de liquides étrangers intrabronchiques (moyen de contraste)

## Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication à l'emploi du Bisolvon°.

## Effets secondaires

Le Bisolvon® est bien toléré, à court et à long terme. Exceptionnellement, on peut observer de légers troubles gastro-intestinaux tels que nausées et dyspepsie.

## Mode d'emploi et posologie

- Voie orale Pour cette voie d'administration, on peut utiliser soit les comprimés, soit la solution : un comprimé à 8 mg correspond à 4 ml de solution.
- Inhalation (au moven d'un appareil à aérosol)
- ilmalation (al inoyen on un appartiques, il est recommandé d'administrer préalablement un bronchospasmolytique (p. ex. Berotec °. Chez les malades bronchospastiques, il est recommandé d'administrer préalablement un bronchospasmolytique (p. ex. Berotec °. Atrovent\*).

	SOLUTION		
Doses journalières	COMPRIMES	Voie orale	Inhalation à diluer 1 : 1 avec eau distillée
Adultes	3 × 1 à 2 comp.	3 × 4 à 8 ml	2 à 3 × 2 ml
Enfants de plus de 10 ans	3 × 1 à 2 comp.	3 × 4 à 8 ml	1 à 2 × 2 ml
Enfants de 5 à 10 ans	3 × ½ ou 1 comp.	3 × 4 ml	2 × 1 ml
Petits enfants	3 × ½ comp.	3 × 1 à 2 ml	2 × 10 gouttes
Nourrissons	-	3 × 10 gouttes	2 × 5 gouttes

- emaiques En recourant simultanément à l'administration orale et à l'inhalation, on peut obtenir une intensification de l'action du produit.
- Il faut éviter de mélanger à des solutions alcalines la solution de Bisolvon\* dont le pH est acide (2,8).

## **Présentations**

Comprimés à 8 mg

Boite de 50 comprimés.

Conditionnement clinique de 250 comprimés.

Solution pour inhalation et administration orale (4 ml = 8 mg) :

Flacon de 100 ml.

Conditionnement clinique de 250 ml.

Chaque flacon de solution est accompagné d'une mesurette graduée.

## Validité

5 ans

## **Formules**

- Comprimés : N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-amine (= bromhexin.) hydrochlorid. 8 mg lact. amyl. -
- gelatin. magnes, stearas pro compr. uno.
  Solution: N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-amine (= bromhexin.) hydrochlorid. 0,2 g acid. tartaric. methyl-p-oxybenzoas - aqua purific. ad 100 g.

Tél. 02/762 56 55

## Boehringer Ingelheim



n.v. Boehringer Ingelheim s.a. rue du Collège St-Michel 17 - 1150 Bruxelles



Centre de recherche de produits pharmaceutiques

Mervan 1 g

Vioneurin-6-Fte

Forta-B-5000

Trazolan

Droxaryl crème + onguent

Flogocid crème + onguent

Par sympathie

135, avenue Louise 1050 Bruxelles Tél. (02) 537 80 70



## ANTIHEMORRAGIQUE RAPIDE - EFFICACE - D'USAGE QUOTIDIEN

Indications: hémorragies fibrinolytiques et états fibrinolytiques aigus, subaigus ou chroniques survenant par exemple au niveau de

## l'appareil génital de la femme

- ménorragies
- métrorragies



la sphère O.R.L.

- épistaxis graves et répétées
- prévention des hémorragies



Contre-indications: Manifestations thrombo-emboliques – Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation – Grossesse.

Précautions: Etats d'insuffisance rénale. – En cas d'hématurie importante, il existe un risque de voir se former des caillots au niveau des voies urinaires excrétrices avec blocage rénal secondaire éventuel.

 En cas d'hémophilie, il y a lieu d'avoir recours en premier lieu aux cryoprécipités ou au facteur VIII; en second lieu, si nécessité s'en fait sentir, à l'acide tranexamique.

Posologie: La posologie peut varier entre 1 et 6 grammes par 24 heures en fonction du poids du malade et de l'intensité du syndrome hémorragique.

La dose quotidienne totale doit être administrée en prises fractionnées et régulièrement espacées.

Présentation: Boîtes de 100 comprimés à 250 mg – Boîtes de 5 ampoules I.V. de 5 ml à 500 mg – Boîtes de 5 ampoules buvables de 10 ml à 1000 mg.

Durée de validité: 3 ans

## LABORATOIRE CHOAY

## Ets A. de Bournonville & Fils S.A.

Parc Industriel de la Vallée du Hain

1430 B. R. WAUTHIER-BRAINE - Tél. (02) 384 60 80



fig. 1: métastase trachéale d'un cancer thyroïdien avant traitement



fig. 2: destruction complète après une séance de laser



fig. 3: chondrome du carrefour supérieur droit avant traitement

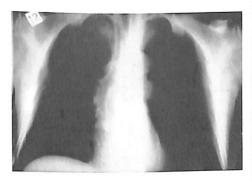
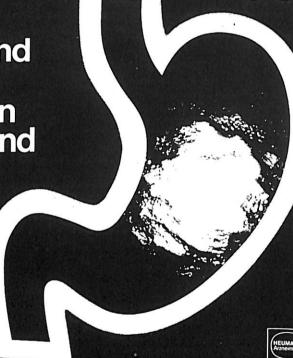


fig. 4: normalisation de l'image radiologique après 4 séances de laser

Schmerzpatienten - optimal versorgen!

# pasmo-plugastril

stoppt Krampf-und Säureschmerzen spontan und anhaltend





## Das erste Antacidum+Spasmolyticum-Gel

## Diagnostic échocardiographique d'un myxome emboligène de l'oreillette gauche

## Richard Schneider

Service de Cardiologie, Hôpital d'Esch-sur-Alzette

## I. Introduction

Les myxomes du coeur, tumeurs bénignes intra-cardiaques, bien que rares, sont les tumeurs cardiaques les plus fréquemment rencontrées. Leur polymorphisme clinique a été, jusqu'à ces quinze dernières années, la source de nombreux problèmes diagnostiques, mais l'avènement de l'échographie bidimensionnelle, en permettant un diagnostic précoce du vivant du malade, a transformé un pronostic antérieurement redoutable.

Dans ce travail, nous nous proposons tout d'abord de rapporter une observation clinique, puis à la lumière des données de la littérature, nous essaierons d'analyser les principaux caractères (épidémiologiques, cliniques, échographiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques) des myxomes du coeur.

Mahaim en 1945 établit sa classification des tumeurs du coeur en tumeurs malignes et tumeurs bénignes dont plus de la moitié sont des polypes myxoïdes, c'est-à-dire des tumeurs pédiculées de consistance molle. Goldberg (11) en 1951 assure le diagnostic angiographique d'un myxome et Carfood en 1954 réalise la première ablation chirurgicale sous circulation extra-corporelle. Effert en 1959 publie le premier diagnostic échographique de myxome du coeur: la tumeur correspond à une masse d'échos anormaux située uniquement en diastole derrière la grande valve mitrale. Mais l'importance de cette découverte ne sera comprise qu'à la suite des publications de Schattenberg en 1968 et Wolfe en 1969. L'apparition de l'échographie bidimensionnelle en 1977 marque un tournant important dans l'histoire des myxomes: elle constitue

la technique actuellement la plus sensible et la plus fiable pour le diagnostic des tumeurs du coeur. Devenu un examen de routine en cardiologie, elle permet un diagnostic précoce qui contribue, associé aux progrès des techniques chirurgicales, à la transformation totale du pronostic redoutable des myxomes. Greenwood, en 1967, publie le premier cas d'une récidive postopératoire, soulignant l'intérêt d'une surveillance à distance de ces patients.

L'histogénèse de cette tumeur bénigne histologiquement reste controversée, même si les études au microscope électronique plaident actuellement en faveur de l'origine néoplasique des myxomes du coeur.

## II. Observation clinique

Il s'agit d'une malade de 52 ans dont on rélève comme antécédent un diabète non insulinodépendant, de violentes douleurs paroxystiques abdominales centrées sur l'hypochondre gauche. En 1983, surviennent des lipothymies à l'effort, dans un contexte d'altération de l'état général avec un état subférile, un amaigrissement rapide de 9 kg. Au mois d'avril 1984, l'évolution se précipite avec l'apparition d'une dyspnée d'effort, d'une toux irritative inexpliquée, avec surtout la survenue de deux syncopes isolées, puis de deux épisodes régressifs de monoparésie brachiale gauche. La patiente asthénique, subférile à 38°, présente depuis quelques jours des difficultés d'élocution entrecoupées d'accès de toux émétisants. L'examen clinique est normal en dehors de l'auscultation cardiaque qui révèle à l'endapex un souffle diastolique 1/6 variable selon la position. Il n'existe pas de défaillance cardiaque. Le bilan biologique révèle comme anomalie une élévation de la VS, une hyperleucocytose ainsi qu'une augmentation polyclonale des immunoglobulines.

La radiographie du thorax met en évidence un coeur globuleux avec allongement de l'arc moyen gauche, un comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique gauche.

A l'électrocardiogramme on note un rythme sinusal à 90/min, une surcharge auriculaire gauche et ventriculaire droite.

L'échographie met en évidence une image typique de myxome pédiculé prolabant: une masse d'échos denses apparait en diastole entre les valves mitrales, après un intervalle libre très court bien visible à l'examen TM, et occupe presque toute l'oreillette gauche pendant la systole. La grande valve mitrale, en partie marquée par ces échos, apparaît souple. L'examen bidimensionnel confirme le caractère mobile de la tumeur dont une partie seulement prolabe dans le ventricule gauche en diastole.

L'angiographie du tronc de l'artère pulmonaire confirme la présence d'une masse tumorale auriculaire gauche de 7 cm, prolabant en diastole dans le ventricule gauche: la circulation pulmonaire est très ralentie, et les pressions pulmonaires sont très élevées (AP: 90 mmHg). Les coronaires sont normales.

Un examen tomodensitométrique est réalisé devant l'association des symptômes médiastinaux et abdominaux, pour éliminer une tumeur maligne: la lacune auriculaire gauche de 42 mm de diamètre qui prolonge à travers l'orifice mitral, est parfaitement régulière: les cavités cardiaques et l'artère pulmonaire apparaissent dilatées mais il n'existe aucun signe d'extention ganglionnaire ou médiastinale. Les coupes hautes de l'abdomen révèlent des hypodensités au sein de la rate et du rein droit, correspondant à une ischémie parenchymateuse.

L'intervention chirurgicale a eu lieu le 26 juillet 1984 sous CEC et hypothermie. Les structures cardiaques ont un aspect infiltré et friable; la pression auriculaire gauche dépasse parfois 25 mmHg. La tumeur est abordée par voie transauriculaire droite transseptale: la zone d'implantation s'étend sur 6 mm au niveau du bord externe de la fosse ovale, débordant sur la zone de coalescence des parois latérales des deux oreillettes. L'appareil mitral est sain. Après exérèse large de la tumeur et de sa base d'implantation, la communication inter-auriculaire créée est fermée par un patch de 2 cm.

L'évolution post-opératoire est compliquée par l'apparition d'une acidose métabo-

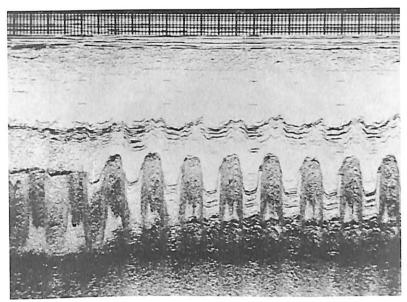


Fig I: Echo TM: masse d'échos denses apparaissant en diastole entre les valves mitrales après intervalle libre très court.

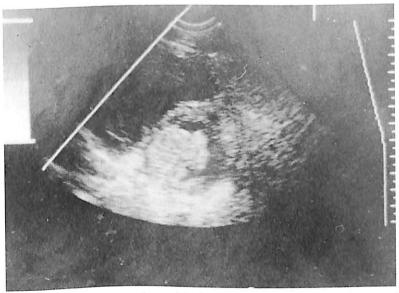


Fig II: Echo BD: coupe transverse du ventricule gauche: le myxome bouche complètement l'orifice mitral.

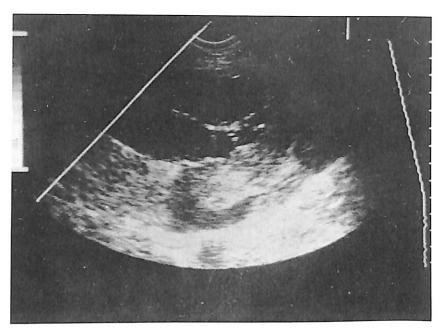
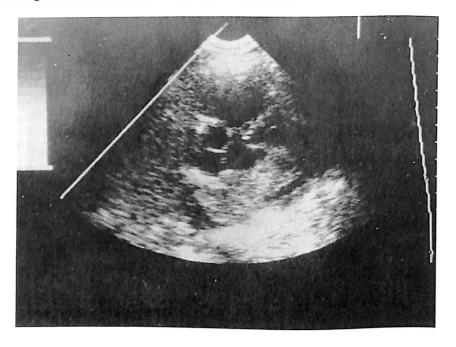


Fig III + IV: Echo BD: coupe longitudinale aorto-mitrale: le myxome bouche complètement l'oreillette gauche et s'insère dans l'ouverture de la mitrale.



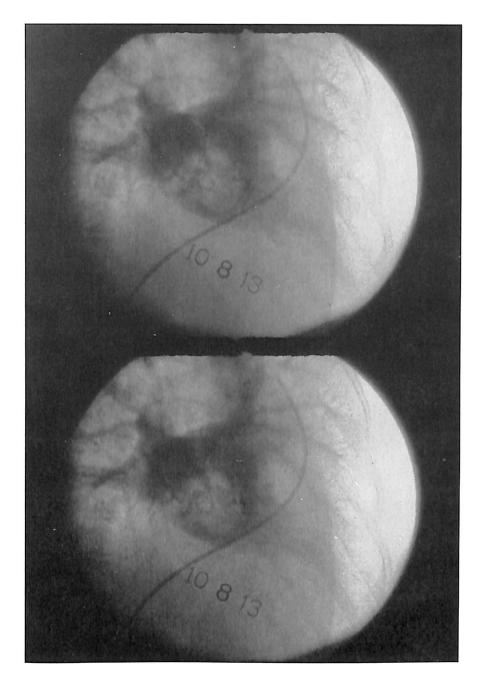


Fig V: Angiographie droite: Systole auriculaire.

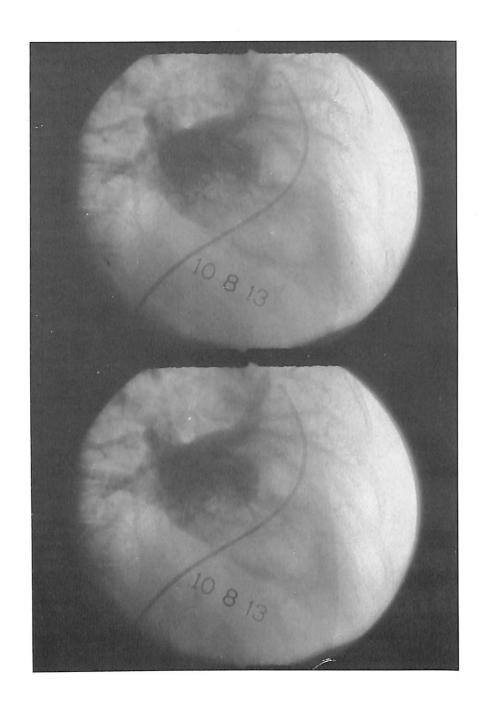


Fig VI: Angiographie droite: Diastole auriculaire



Nach der Resorption von Rantudil/Rantudil forte liegt der freie, nicht an Albumine gebundene Anteil des Wirkstoffes Acemetacin im Blut um rund 2/3 höher als bei der antirheumatischen Vergleichssubstanz Indometacin. Weil jeweils nur die ungebundenen Wirkstoffmengen pharmakologisch aktiv sind, läßt sich u.a. hieraus nicht nur die Intensität, mit der Rantudil/Rantudil forte wirkt, sondern auch die Schnelligkeit, mit der seine Wirkung einsetzt, erklären.

Zusammenseizung: I Kapsel Ranudil enthält 30 mg Acemetacin. I Kapsel Ranudil forte enthält 60 mg Acemetacin. Indikationen: Schmerzen und Bewegungseinschränkungen bei: chronischem Gelenk Acemetacin. Indikationen: Schmerzen und Bewegungseinschränkungen bei: chronischem Gelenk und der Wirbelrheumatismus, degenerativen Gelenkerkrankungen, insbesondere des gelenke. Muskeln und Schnen, 
säule, Bechterwe-Erkrankung, Gicht, entzündlichen Zusänden der Gereinke, Muskeln und Schnen, 
Schleinbeaufeldenentzündung, Schleinbeaufelentzündung. Hezertschilt Montraindikationen: Über 
Schnenscheidenentzündung, Schleinbeaufelentzündung. Hezertschilt Nontraindikationen: Über 
Schnenscheidenentzündung, Schleinbeaufelentzündung. Hezertschilt Nontraindikationen: Über 
Schnenschilt von Gereinschilt und der Gefülle (Van Verstehn Wirt von statische Schleinbeaufel) 
Haber 
Hendelm Magen- oder Zwölfingerdamgeschwär nicht oder nur unter strenger ärzlicher Kontrolle. Patienten mit schweren Leber- oder Nierenschäden sorgfälig überwachen.

Nebenwirkungen: In wenigen Fällen können Kopfschmerzen. Schwindelgefühl oder Magen-Darm-Störungen auftreten, manchmal Augenfilmmern, sonstige vorübersehende Beeinträchtigungen des Schwerfügens, Ohrensklingen, Müdigkeit oder allerstiche Hauttraktionen, Sehr sellen auch Allergien Ergen der Fachstoff Jarrazin. Handelsformer: 10 Rantudit Appseln; 50 Rantudit Jorie Kapseln; 50 Rantudit forte Kapseln;

Fur Luxembourg:

Integral S.A. 5. Rue Christophe · Plantin Tél 48 56 56

Die unmögliche Rheumatherapie:



"Dickes Bein" Postthrombophlebitisches Syndrom Ulcus cruris

## Venalot

trifft Stauung · Entzündung · Ödem · Schmerz



Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält: Extr. Melilot. stand. sicc. 25 mg. (Cumaringehalt 5 mg), Rutin 25 mg. 1 Ampulle zu 2 ml/5 ml enthält Extr. Melilot. aquos. stand. 10 mg/25 mg. (Cumaringehalt 3 mg/7,5 mg), Rutinschwefelsäureester-Natriumsalze 50 mg/125 mg. 1 Depotdragée enthält: Cumarin 15 mg. Troxerutin 90 mg. 100 ml Liniment enthalten. Extr. Melilot. stand. 50 ml (Cumaringehalt 500 mg), Heparin 5000 l.E. Kontraindikationen: sind bisher nicht bekannt. Nebenwirkungen: wurden bisher nicht beobachtet. Depot: Pharmacie L. Legros. 50, Grand-rue, Luxembourg. Schaper & Brummer Salzgitter – Ringelheim.

Dosierung: Oral: Venalot\*-Depot: morgens und/oder abends 1 Dragée. Venalot\*-Kapseln: 3 x täglich i = 2 Kapseln. Parenteral: 2 - 5 ml i.v. oder i.m. Venalot\*-Liniment: mehrmals täglich über den erkrankten Stellen einreiben. Darreichungsformen und Packungsgrößen: Kapseln 30 St., 57 St., AP 500 St., Ampullen 5 x 2 ml, AP 100 x 2 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, AP 100 x 5 ml, Liniment 40 ml, 70 ml, AP 400 ml; Depot-Dragées 20 St., 50 St., (Stand: Juni 1980).

Schaper & Brümmer
D 3320 Salzgitter - Ringelheim

Naturstoff-Forschung und -Therapie

lique et d'un syndrome occlusif à la 36e heure: l'artériographie mésentérique révèle une obstruction tronculaire de la mésentérique supérieure, sans vascularisation d'aval. L'intervention comprend une désobstruction artérielle à la sonde de Fogarty et la résection de 2 m de jéjénum infarci; les embols sont d'apparence thrombotique et non myxomateuse. L'évolution générale et cardiaque est dès lors favorable avec normalisation de l'échographie; 6 mois plus tard on notera une prise de poids de 8 kg et une normalisation de la biologie.

L'examen anatomo-pathologique est surprenant: la masse tumorale de 5×5×3 cm. polylobée, friable, est accolée à un fragment blanchâtre, plus ferme, de 1 cm de grand axe dont l'aspect histologique est compatible avec celui d'une paroi auriculaire. La masse elle-même est constituée d'une fibrose lâche, richement vascularisée, contenant d'assez nombreuses cellules arrondies; de nombreux sidérophages se regroupent autour des vaisseaux de type artériolaire: quelques faisceaux myocardiques viennent dissocier la fibrose lâche qui contient d'assez nombreuses fibres de réticuline. En superficie, la tumeur est recouverte d'un endothélium aplati et de nombreuses thromboses récentes. Les embols mésentériques représentent 4 fragments de 0,5 à 1,5 cm de grand axe: 3 fragments correspondent à un matériel fibrinocruorique, le dernier fragment possède la même structure histologique que la tumeur auriculaire gauche précédemment analysée.

## III. Etude épidémiologique

Les myxomes restent une cardiopathie très rare, ne réprésentant que 0,25% de l'ensemble des affections cardiaques (36). Les myxomes ont été décrits chez les nouveaux-nés ainsi que chez un vieillard de 95 ans, néanmoins la moyenne d'âge est de 45 ans. Cette tumeur est classiquement retrouvée préférentiellement chez la femme. La localisation élective est l'oreillette gauche dans 75% des cas. L'incidence familiale reste l'exception, toutes les enquêtes familiales et systématiques sont restées négatives. (33).

## IV. Etude clinique

Le polymorphisme clinique des myxomes cardiaques est extrême, souligné par tous les auteurs: les signes fonctionnels ne sont nullement spécifiques, aucun signe d'examen n'est caractéristique. Ces tumeurs peuvent aussi bien simuler une cardiopathie qu'une maladie générale comme une maladie du collagène, ce qui explique la difficulté d'un diagnostic positif en l'absence d'examens complémentaires: avant 1950, aucun cardiomyxome n'a été diagnostiqué du vivant du malade.

Quelques atypies cliniques permettent, lorsqu'elles existent, d'évoquer le diagnostic, qui ne pourra être affirmé que sur les données de l'échocardiographie et de l'angiographie. Quelle que soit la localisation du myxome, symptômes et signes d'examen appartiennent à la triade: syndrome obstructif, manifestations emboliques, manifestations générales, mais ces éléments sont rarement au complet.

La dyspnée d'effort est le plus fréquemment observée. Elle inaugure généralement la maladie (3, 25). D'intensité proportionnelle aux efforts accomplis, cette dyspnée va progressivement s'aggraver pour devenir continue en quelques mois ou années, et surtout donner lieu à des épisodes de dyspnée paroxystique. Les accès de dyspnée ressemblent à des accès d'oedème pulmonaire, mais surviennent volontiers plus brutalement et durent moins longtemps. A l'encontre des dyspnées du rétrécissement ou d'origine valvulaire autre, la dyspnée du myxome est classiquement soulagée par le décubitus dorsal, cette position permettant en principe le désenclavement du myxome des orifices des veines pulmonaires avec chute des pressions pulmonaires (3, 14).

Les syncopes et les lipothymies ont une grande valeur diagnostique car elles entraînent souvent une consultation cardiologique, et de plus en plus fréquemment un examen échocardiographique. Malheureusement elles sont relativement rares, rapportées seulement dans 23% des observations de la littérature. Ces manifestations syncopales peuvent d'ailleurs parfois être suivies

de déficits neurologiques transitoires (10); elles peuvent se répéter à une fréquence très variable, parfois à intervalles rapprochés comme dans notre observation.

Les embolies systématiques sont fréquemment relatées dans la littérature, elles peuvent toucher tous les territoires, mais les embolies cérébrales sont les plus fréquentes. L'intérêt des embolies artérielles des membres provient du fait que le diagnostic du myxome peut être donné par l'examen de l'embole ramené par la sonde de Fogarty, une intervention de désobstruction s'impose dès lors que l'ischémie du membre n'est pas distale.

Les signes généraux constitutionnels sont presque toujours présents; ce sont la température et surtout l'altération de l'état général avec une perte rapide d'une dizaine de kilos en quelques mois (12). La surveillance du poids constitue en excellent critère de guérison, la correction de l'amaigrissement après le traitement du myxome étant aussi spectaculaire. Une asthénie est souvent associée à l'état fébrile. Les arthralgies, les phénomènes de Raynaud, les troubles psychiques, les précordialgies ainsi que les palpitations sont rares.

L'auscultation permet de retrouver le plus souvent un roulement diastolique apexien provoqué par la gêne au replissage ventriculaire diastolique par encombrement tumoral. Le souffle systolique apexien est également très fréquent ainsi que l'éclat du premier bruit. Le «tumeur plop» protodiastolique est lié directement à la tumeur, provoqué par le brusque arrêt du myxome dans sa descente ventriculaire, par soudaine tension du pédicule. Il faut souligner l'extrême variabilité de ces anomalies selon la position du patient et à des examens successifs. Une auscultation cardiaque normale est néanmoins possible.

Le myxome simule le plus souvent une cardiopathie mitrale post-rhumatismale. En effet dyspnée d'effort, oedèmes pulmonaires, embolies systémiques et les données de l'auscultation à la pointe du coeur sont communes aux deux affections. Cependant quelques atypies cliniques (3, 4) doivent devant un tableau apparent de maladie mi-

trale faire suspecter un myxome de l'oreillette gauche, ce sont:

- l'absence fréquente d'antécédents rhumatismaux
- la révélation tardive des troubles, qui ne surviennent généralement pas avant l'âge de 40 ans, puis leur aggravation rapide,
- l'apparition récente d'un souffle,
- la survenue fréquente de syncopes et de lipothymies,
- la survenue en rythme sinusal d'une embolie systémique,
- la variabilité des signes d'auscultation d'un examen à l'autre,
- la gravité de l'altération de l'état général souvent associée.

Les complications du myxome se résument à des syncopes prolongées, des embolies pulmonaires et systémiques, avec en particulier les embolies rétiniennes avec amaurose brutale ainsi que les embolies coronaires responsables d'infarctus du myocarde (15); enfin l'insuffisance cardiaque et la cachexie.

#### V. Les examens complémentaires non spécifiques

Les examens biologiques, l'ECG, et la radiographie du thorax ne donnent pas de véritable élément d'orientation, leurs signes sont inconstants et aspécifiques; le phonomécanogramme a plus de valeur en cas de myxome auriculaire prolabant, l'angiographie et surtout l'échocardiographie sont les deux examens fondamentaux sur lesquels se fonde le diagnostic et dont les indications doivent être très larges. Le scanner reste néanmoins utile.

Les examens biologiques témoignent de l'existence d'un syndrome inflammatoire. Il faut surtout noter une accélération de la vitesse de sédimentation, une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose et une hypoalbuminémie et hyperglobulinémie polyclonale portant préférentiellement sur les fractions a2 et y.

La radiographie du thorax est rarement normale. L'aspect de silhouette mitrale avec saillie de l'arc moyen gauche, débord droit modéré, et dilatation modérée du ventricule droit, est l'aspect le plus fréquemment observé. Une cardiomégalie globale avec dilatation du ventricule gauche témoigne souvent d'une insuffisance mitrale associée (25, 38). Des calcifications tumorales mobiles sont très rares.

A l'ECG, la conservation du rythme sinusal est particulièrement frappante, car inhabituelle dans un rétrécissement mitral emboligène ou évolué (10, 28). On peut également retrouver une surcharge auriculaire gauche, une surcharge ventriculaire droite ainsi qu'une surcharge ventriculaire gauche en cas d'insuffisance mitrale associée (38). Néanmoins l'ECG peut rester entièrement normal.

Le phonocardiogramme attire l'attention en faveur d'un myxome de l'oreillette prolabant: un premier bruit prolongé et retardé, un roulement protodiastolique très court suivi d'un «tumeur plop», bruit protodiastolique lié à la soudaine tension du pédicule qui freine brusquement l'excursion de la tumeur dans sa descente ventriculaire.

#### VI. Les examens complémentaires spécifiques

#### a) l'échocardiographie TM

L'apparition de l'échocardiographie, et son application au diagnostic des myxomes, décrite pour la première fois par Effert en 1959, à propos d'un myxome de l'oreillette gauche, redécouverte en 1968 par Schattenberg, a modifié de façon radicale le pronostic sévère de cette affection (5, 27) en permettant un diagnostic facile et exact dans tous les cas; le développement de l'échographie bidimensionnelle a encore amélioré les performances diagnostiques: c'est maintenant la méthode qui a la plus grande sensibilité et fiabilité dans le diagnostic des tumeurs cardiaques (9, 40), alors même qu'elle a l'énorme avantage d'être atraumatique.

En ce qui concerne l'échographie TM, trois incidences privilégiées sont essentielles pour la recherche de myxome (23,80) ce sont: – la coupe transmitrale habituelle, – une coupe intéressant la grande valve mitrale seule avec l'oreillette gauche en arrière, – une coupe racine de l'aorte/oreillette

gauche qui permet une meilleure exploration de l'oreillette.

La coupe transmitrale permet la visualisation directe de la tumeur, sous forme d'une masse d'échos anormaux dense qui apparaît entre les valves mitrales pendant la diastole, après intervalle libre de 40 à 150 msecondes (19, 37). Les échos se situent derrière la grande valve mitrale mais par la mobilité de la tumeur, quelques-uns peuvent même apparaître devant la grande valve mitrale comme dans notre observation (9). Le tracé normal de la valve mitrale est perturbé par la dynamique du myxome, à savoir l'ouverture maximale D E de la grande valve est normale ou augmentée, la pente EF est réduite de façon variable, enfin l'onde a auriculaire, diminuée, peut même disparaître (2, 21). La persistance de l'onde A (33), semble être un bon témoin de la petite taille de la tumeur, en réflectant la conservation d'une certaine souplesse des valves. La petite valve est difficillement analysable, habituellement noyée dans la masse des échos anormaux (9).

Les autres incidences centrées sur l'oreillette gauche retrouvent l'image tumorale en systole, les échos anormaux remplissant souvent presque entièrement la cavité auriculaire (21). Feigenbaum (9) insiste sur l'importance du balayage mitro-aortique qui affirme la mobilité de la tumeur. Le retentissement de la croissance tumorale sur les cavités d'amont peut associer une dilatation de l'oreillette gauche et des signes d'hypertension artérielle pulmonaire. L'exploration de l'oreillette gauche devient essentielle dans le myxome non-prolabant à la recherche d'échos anormaux systolo-diastoliques animés de mouvements propres.

Le risque de méconnaître un myxome malgré un examen minutieux n'est pas négligeable, essentiellement pour les tumeurs de petite taille, non-prolabantes (20). Mais quelques myxomes volumineux ont également été méconnus par confusion des contours tumoraux et des parois auriculaires.

D'autres affections sont susceptibles de créer des échos anormaux ressemblant échographiquement au myxome (7, 9, 42, 43). Ce sont les végétations endocarditiques, une sténose mitrale calcifiée, une tumeur de la valve elle-même comme le fibrolipome, enfin le prolapsus de la petite valve mitrale. Enfin les thrombus sont rarement diagnostiqués au TM; ils doivent aussi pour simuler un myxome avoir subi une certaine organisation pour acquérir une densité comparable. Néanmoins Feigentaum (9) cite le cas d'un thrombus aseptique de la valve mitrale, très trompeur. Dans notre observation où l'examen anatomopathologique hésite entre myxome et thrombus organisé, l'image échographique est typiquement celle d'un myxome.

#### b) l'échographie bidimensionnelle

L'image du myxome prolabant est directement visible sous forme d'un amas échogène plus ou moins bien circonscrit (38) animé de mouvements systolodiastoliques, plongeant à la diastole dans le ventricule gauche et expulsée vers l'oreillette gauche par la contraction ventriculaire. Outre la dynamique de la tumeur, aussi bien analysable que sur une angiographie (5, 17), différentes caractéristiques du myxome peuvent être déterminées avec précision (20, 22).

- La taille du myxome: les estimations échographiques, selon PERRY (27), ne différeraient qu'au plus 6 mm des mesures anatomiques.
- La base d'implantation: étroite ou large, habituellement sur le septum inter-auriculaire, plus ou moins proche des valves et du faisceau de His.
- Le pédicule: la visualisation d'un pédicule aide grandement au diagnostic différentiel, mais elle est parfois difficile.
- L'aspect anatomique de la tumeur: des plaques hémorragiques sous forme de zones arrondies échotransparentes au sein de la masse échogène (35), des calcifications (7, 32) sont aisément identifiées.

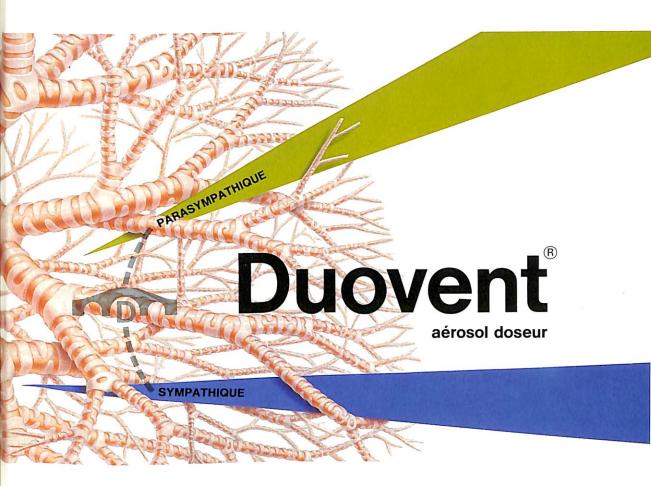
L'échographie bidimensionnelle précise encore l'aspect de la valve mitrale et de son amarrage qui peuvent avoir été traumatisés par un myxome calcifié, la liberté des orifices des veines pulmonaires dans l'oreillette gauche et enfin le retentissement sur les cavités cardiaques, notamment droites (29). L'échographie bidimensionnelle confirme également le myxome non prolabant avec une masse d'échos mobiles à l'intérieur de l'oreillette gauche qui avait pu passer inaperçue au TM. Le seul diagnostic différentiel difficile est celui du thrombus pédiculé, mobile, attaché à la paroi auriculaire, pouvant obstruer momentanément l'orifice mitral en diastole et être ainsi un véritable piège diagnostique (26,41). Dans notre observation l'aspect échographique typique du myxome n'est pas retrouvé à l'examen histologique qui laissait planer un doute sur la nature myxomateuse ou thrombotique de la masse tumorale intra-auriculaire gauche.

#### c) L'examen tomodensitométrique (42-45)

Celui-ci permet de visualiser typiquement une lacune auriculaire gauche implantée sur le septum inter-auriculaire par un pédicule, prolabant dans le ventricule gauche en diastole. Sa taille et son insertion, parfois atypiques, peuvent-être précisées. Ses contours volontiers lobulés, sa densité très différente de celle du sang, son contenu inhomogène sont autant d'éléments distinctifs myxome le différenciant du thrombus. S'il n'est pas concevable actuellement de faire du scanner un examen de dépistage du myxome, cet examen peut toutefois être utile pour le diagnostic différentiellement de cette tumeur bénigne (29) avec un thrombus en sachant qu'un thrombus pédiculé lobulé, éventualité rare, donnera une image similaire, et surtout avec les tumeurs malignes du coeur, non mobiles, plus denses, mais dont le tableau clinique est parfois voisin. Le scanner précise un éventuel envahissement des structures adjacentes. Ainsi dans notre observation la patiente présentait une toux irritative, des douleurs abdominales, pouvant faire craindre une lésion néoplasique extensive, hypothèse éliminée par le scanner qui révélait en outre de nombreux territoires d'infarcissement au sein des organes abdominaux expliquant la symptomatologie douloureuse. Actuellement l'examen tomodensitométrique apparaît comme deuxième technique de diagnostic des



## en cas de bronchoconstriction



le bronchodilatateur à double action qui combine efficacité, tolérance et sécurité

3 x 2 bouffées par jour



331/B/frz

## un produit su de hotte rechamic

## Duovent

#### fenoterol + ipratropium le bronchodilatateur à double action

Une bouffée contient 0.1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0.04 mg de bromure d'ipratropium

#### Propriétés

Le fenoterol est un bronchospasmolytique puissant stimulant les recepteurs béta 2-adrénergiques Il agit selectivement au niveau de la musculature bron-chique et utenne. Ses effets cardio-vasculaires sont fablies. De plus, le feno-terol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-altergique. En inhalation par aerosol-doseur (Berotec'), la dose unitaire recommandée est fenoterol est un bronchospasmolytique puissant stimulant les recepteurs

inhalation par aerosol doseur (Berotec"). Ia dose unitatie recommandée est de 0.2 mg (c'està-dire une boulfee). L'inatropium est un bronchospasmolytique à effet parasympathicolytique qui inhibe la bronchoconstriction reflexe induite par le vague, contrairement à l'atropine, l'ipiatropium n'agit pas au niveau du systeme nerveux central, du fait de la presence dans sa situcture chimique d'un groupement ammonium quaternaire Par inhalation, une très faible doss suffit pour relàcher la musculature bronchique (la dose runtaire delivrée par l'aerosol-doseur d'Atrovent' est de 0.02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0.04 mg), une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systèmiques del type anticholinergique tels que secheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle, par ailleurs, elle est sans influence sur la secretion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu on en accroît les doses, l'ipiratropium dispose encore d'une marge de sécurite particuleirement étendue. Le Duovent associe le fenoterol et l'ipiratropium.

complémentaire. En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeu-tique de la médication et une diminution du faux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influence quel qu'en soit le mécanisme sympathique ou para-sympathique, altergque

ou non... La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de

La presence de l'enoteroi se traduit par une entrée en action immediate de l'effet bionchoditateur, oui apparaitait plus lentement sous ipratropium seul. La durée de l'effet thérapeulique vaire entre 4 et 8 heuries, en fonction du degre de séverité des bionchospasmes. Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2.5 pour le fenoteroi et de 1 pour l'ipratropium.

aérosol-doseur de Duovent délivre par bouffée : 0.100 mg de fenoterol et

L'aerosol-doseur de Duovent delivre par bouffee : 0.100 mg de fenoterol et 0,040 mg dipratropium au fenoterol permet une réduction de moitré du dosage du fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet therapeutique au moins équivalent. Il en résulte aussi une diminulion de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol

#### Indications

- idications
  Trailement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses
  Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhatation d'aérosols d'antibioliques, de mucolytiques de cofficosteroides, de cromoglycate disodique ou de derives de la theophylline

#### Contre-indications

Thyreotoxicose Stenose hypertrophique idiopathique subaortique

Hypertrophie prostatique

#### Précautions particulières

Precautions particulieres
On utiliserale Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnees de tachycardie ou de tachyarythmies. On évitera la prescription simultanee d'autres substances sympathicomimetiques.

Utilisation au cours de la grossesse
Bien qui aucun effet deletere ne soit apparu chez l'animal, on évitera par prin-cipe d'administrer le Duoyent durant les trois premiers mois de la grossesse Au cours de la periode precedant immediatement la accouchement il convient de tenir compte du fait que le tenoterol exerce egalement un effet tocolytique

Effets secondaires. Au dosage recommande, on ne constate du exceptionnellement des effets secondaires de type sympathicomimelique, et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique. A dose elever, ou chez des patients présentant une serisibilité particulière aux sympathicomimetiques, or pourra observer des tremblements digitaux des palpitations ou de l'agitation. Ramement, on voit survenir à titre de reaction locale, une secheresse buccale ou en cas de projection dans les yeux des troubles moderes et reversibles de l'acceptance de l'ac

l'accommodation visuelle

Surdosage et antidote.

En cas d'intoxication par une dose massive les symptòmes principaux de sur dosage sont essentiellement de caractere sympathicomimetique. On admi dosage sont essentiellement de caractere sympathicomimetique. On admi nistera des lors en tant qu'antidote specifique une substance bêta lytique Dans ce cas, il faut toutefois prendre en consideration l'eventualite d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologio

Adultes et enfants au-dessus de 6 ans. Il bouftee, a répeter exentuellement Adultes et enfants au-dessus de 6 ans. Il bouftee, a répeter exentuelle après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dosse peut être pratique à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne. Lon ne depassera pas une dosse totale de 6 doubles bouftees reparties sur 24 heures. Comme dosse d'entretien moyenne on administrate 1 ou 2 bouftees 3 à 4 fois par jour L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

- ode d'emploi.

  Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique.
  Agiter l'appareil (voir schema) avant chadue emploi.
  Agiter l'appareil entre deux doigts : findex sur le fond de la cartouche en aluminum et le pouce sur l'embout. La fleche de l'etiquette est ainsi dirigée vers le hair. vers le haut

- vers le haut Expirer a fond Serrer l'embout plastique avec les tevres (voir schema) Serrer l'embout plastique avec les tevres (voir schema) l'experie par la bouche le plus profondement possible fout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil il y a liberation d'une bouffee d'aerosol. Retenir la respiration quelques secondes better l'embout de la bouche, puis expirer lentement. Remettre le capuchon de protection.





L'opacité duffacon ne permet pas de confrière le niveau du liquide. Aussi faut-il l'agiter pour en verifier la présence. Des qui i parait vide, la soupape peut encore fonctionner efficiacement une divaine de tois. L'embout buccal doit être conserve dans un partait etat de proprete. Il peut être nettoye facilement a Leau chaude savonneuse et inner a Leau claire. L'aerosol doseur de Duovent est sous pression, il ne peut être ouvert avec volence ni expose à des temperatures superieures à 50. C

Aerosol-doseur cartouche avec empout buccal contenant 30 mg de teneterol et 12 mg de tormute d'apratropium (300 doses)

#### Validité

**Formule** (81)-3a-hydroxy-8-isopropyl-1aH, 5aH-tropaniumbromid-( $\pm$ )-tropasmono-(81)-3a-hydroxy-8-isopropyl-1aH, 5aH-tropaniumbromid-( $\pm$ )-tropasmono-action (3)-3a-hydroxy-benzyl-2-([1-(4-hydroxybenzyl-)-aethyl-hydroxybromid-003-g-Lecillin-vegetabile-Monolluorotrichloromethan-olfluorodichloromethan q s pro 15 ml (= 300 boulfees dosees)





n.v. Boehringer Ingelheim s.a. rue du Collège St-Michel 17 1150 Bruxelles - Tél. 02/762 56 55 deuxième technique de diagnostic des myxomes cardiaques complétant l'échocardiographie dans les cas difficiles.

#### d) L'exploration hémodynamique et la cinéangiographie

On réalise aujourd'hui une cinéangiographie par voie veineuse (4, 36) et l'injection se fait dans le tronc de l'artère pulmonaire pour les myxomes de l'oreillette gauche. Le cathétérisme droit suggère l'existence d'un obstacle mitral avec mise en évidence d'une forte hypertension artérielle pulmonaire, accompagnée d'une augmentation de la pression capillaire pulmonaire aux alentours de 25 mmHg. La courbe capillaire pulmonaire montre de temps à autre quelques particularités propres au myxome: une pression capillaire variable d'un moment à l'autre, suggérant le caractère intermittent de l'obstruction mitrale et une grande onde V exclusive, de 32 mmHg en moyenne, même en l'absence d'insuffisance mitrale associée. La cinéangiographie visualise une image de lacune intra-cavitaire d'apparence bénigne puisqu'elle ne déforme pas le contour interne des cavités cardiaques, et qu'il n'est pas retrouvé de vascularisation intra-anarchique myocardique. Il s'agit d'une image de soustraction intra-cavitaire, polyclinique, pédiculée, mobile, habituellement située dans la partie antérieure d'une oreillette gauche dilatée (11, 31). Le pédicule est souvent difficile à voir, mais le mouvement de la tumeur est typique: la lacune, auriculaire en systole, prolable dans l'orifice auriculo-ventriculaire pendant la diastole, refoulée dans l'oreillette à la systole suivante. La découverte d'une lacune auriculaire fixe. témoin d'un myxome non prolabant, est plus difficile à différencier d'un thrombus: mais ceux-ci sont souvent accolés aux parois auriculaires, ou logés dans l'auricule (29). Mentionnons encore que la coronarographie a pu mettre en évidence de rares cas de myxomes vascularisés.

#### VII. Etude anatomo-pathologique et histogenèse des myxomes

Les myxomes cardiaques, de morphologie très diverse, possèdent en principe une

structure histologique comparable, sinon similaire, permettant le diagnostic définitif de la tumeur. La structure histologique des myxomes est généralement univoque: au sein d'un stroma acidophile abondant, finement granuleux, sont dispersés des éléments tumoraux isolés, ou regroupés en nids, cordés ou través, et fréquemment séparés par des fentes vasculaires (18). La substance fondamentale contient habituellement quelques fibres collagènes, des fibres élastiques plus abondantes dans la région du pédicule (8, 16). Par contre l'existence de foyers hémorragiques anciens et récents est habituelle. Les cellules sont ovalaires ou allongées, voire stellaires, à noyau tuméfié, hyperchrome, avec des nucléoles proéminents (17, 29). Les mitoses sont extrèmement rares. Quelques macrophages, parfois beaucoup plus nombreux contenant de l'hémosidérine ont pu être individualisés au sein de la matrice. La surface du myxome est revètue d'une couche de cellules endothéliformes (8). La vascularisation des myxomes est généralement très variable d'une tumeur à l'autre (16, 34, 39, 48), assurée essentiellement par des capillaires à parois fines, souvent regroupés, près du pédicule, réalisant parfois de véritables cavernes angiomateuses qui, lorsqu'elles sont très nombreuses, laissent peu de place à la structure proprement myxomateuse de la tumeur et évoquent une prolifération angiomateuse. Parfois, quelques grands vaisseaux à parois plus épaisses pénètrent dans la tumeur depuis la profondeur de l'endocarde. L'aspect histologique de la tumeur dans notre observation prête à discussion: les nombreuses cellules arrondies, la relative importance des fibres collagènes, les éléments vasculaires de type artériolaire, d'assez nombreux sidéroblastes groupés autour de ces vaisseaux plaident de prime abord en faveur de la nature thrombotique de la tumeur en voie d'organisation. Mais tous ces éléments peuvent être observés dans les myxomes authentiques. Sur le plan histologique même, cette tumeur peut être considérée par les anatomo-pathologistes comme une frontière entre les deux affections, compatible avec un myxome vasculaire.



Fig VII: Pièce anatomique.

L'unanimité n'est pas encore faite totalement sur l'histogénèse du myxome: la plupart des auteurs sont généralement d'accord pour affirmer que le myxome est une lésion néoplasique dérivant de cellules mésenchymateuses endocardiques ou sousendocardiques, susceptibles de se différencier en fibrocytes, myocytes ou cellules endothéliales. Mais cette théorie traditionelle a encore été récemment contestée en 1975 par SALYER (39) qui tentait de ressusciter la théorie ancienne selon laquelle le myxome dérivait d'un thrombus intra-atrial anormalement organisé par suite de facteurs d'environnement différents: joueraient essentiellement un rôle dans la transformation myxomateuse, le degré de vascularisation de la zone endocardique à laquelle le thrombus adhère, et le régime des pressions règnant dans la cavité considérée. Les caractères distinctifs entre le thrombus organisé et myxome vasculaire sont parfois flous, pouvant prêter à confusion comme dans notre observation: même pour les partisans de la théorie néoplasique vraie, la nature et l'origine de la tumeur sont encore l'objet de controverses (18). Les progrès récents acquis dans les techniques histochimiques et ultrastructurales orientent à l'évidence vers l'origine néoplasique de la tumeur. MO-RALES en 1981 (24), en démontrant la présence dans la cellule myxomateuse de l'antigène lié au facteur VIII caractéristique des cellules endothéliales ou endocardiques, et en identifiant les filaments intra-cytoplasmiques comme des filaments d'actine et de myosin, sans filaments de desmine caractéristiques de cellules musculaires, confirme que les myxomes cardiaques sont des tumeurs dérivées des cellules mésenchymales primitives aux capacités multipotentielles de différenciation, celle-ci se faisant plus souvent dans le sens d'une différenciation endothéliale. Des reliquats mésenchymateux embryonnaires ont été retrouvés de facon quasi constante et préférentielle au niveau du septum inter-auriculaire, dans la région de la fosse ovale; ainsi peut s'expliquer la localisation préférentielle des myxomes cardiaques.

Les lésions anatomiques des structures cardiaques provoquées par les myxomes

sont surtout un épaississement fibreux de l'endocarde auriculaire, autour de la petite valve mitrale. Les micro-traumatismes répétés semblent jouer un rôle primordial dans la genèse de ces lésions. Une dilatation de l'anneau ou d'une commissure paraît très fréquente pouvant entraîner une insuffisance mitrale. Cette insuffisance mitrale peut donc être parfois en rapport avec des altérations de l'appareil valvulaire ou sous-valvulaire occasionnées par un myxome volumineux génant la fermeture des valves.

#### VIII. Le traitement

Le myxome constitue une urgence chirurgicale en raison du risque de mort subite ou d'embolie cérébrale. Deux risques majeurs dominent ce traitement chirurgical: ce sont les embolies périphériques tumorales par fragmentation accidentelle du myxome lors des manipulations du coeur (29) et celui secondaire, de récidive, imposant l'exérèse large de la tumeur et l'inspection des autres cavités cardiaques, afin de ne pas méconnaître une autre localisation. Habituellement est réalisée une atriotomie droite (29), une excision large du septum inter-auriculaire emportant la base d'implantation de la tumeur et de la région de la fosse ovale en entier; l'ablation du myxome se fait à travers le déficit septal par oreillette droite s'il est de petite taille, sinon par l'oreillette gauche au moyen d'une atriotomie gauche.

On fermera ensuite la communication inter-auriculaire par un patch de dacron. L'exploration complète des cavités gauches et droites doit permettre la recherche de fragments résiduels ou d'une deuxième localisation. Par ailleurs la recherche de lésions de l'appareil mitral s'avère indispensable.

La possibilité de récurrence post-opératoire est aujourd'hui bien établie et impose, bien que rare, une surveillance clinique et échocardiographique régulière systématique pendant plusieurs années, essentiellement les deux premières années post-opératoires. (29). L'échographie de contrôle est normale en dehors d'un septum interventriculaire plat. Les récidives surviennent le plus souvent en cas d'excision incomplète de la tumeur, de la possibilité d'une tumeur multiple ignorée lors d'une intervention du fait de leur petite taille, de la possibilité d'embolie microscopique et de la croissance à partir d'autres cellules pré-tumorales vestigiales.

#### Conclusion

Les myxomes du coeur ne représentent que 0,25% des cardiopathies; pourtant la reconnaissance de cette tumeur intra-cardiaque, histologiquement bénigne, mais dont l'évolution spontanée est toujours mortelle, s'avère indispensable et demande à être précoce avant la survenue de complications fatales inopinées.

Nous rapportons l'observation d'une patiente hospitalisée au service de cardiologie de l'Hôpital d'Esch au mois de juillet 1984. Ensuite à la lumière des données de la littérature, nous effectuons une mise au point sur les myxomes auriculaires gauches en envisageant particulièrement leurs aspects cliniques et échographiques. L'aspect histologique atypique de la tumeur à la frontière du thrombus organisé et du myxome vasculaire nous fait discuter les problèmes anatomo-pathologiques de cette tumeur. En faveur du myxome on retiendra:

- L'ensemble des données cliniques, en particulier l'altération sévère de l'état général, inhabituellement causée par un thrombus, mais très fréquente dans les myxomes de l'oreillette gauche. L'image échographique avec échos denses anormaux et valve mitrale parfaitement normale.
- la conservation d'un rythme sinusal permanent,
- l'aspect angiographique typique,
- les signes inflammatoires biologiques,
- enfin l'implantation de la tumeur sur le septum inter-auriculaire au niveau de la fosse ovale.
- la régression des signes biologiques et surtout une prise de poids de 12 kg en huit mois.

Le diagnostic positif du myxome de l'oreillette gauche repose actuellement sur l'échographie bidimensionnelle qui assure un diagnostic précis et fiable dans tous les cas, précise la taille et l'implantation exacte du myxome, et détecte les exceptionnels myxomes multi-cavitaires. Cet examen fondamental (19) doit être demandé devant:

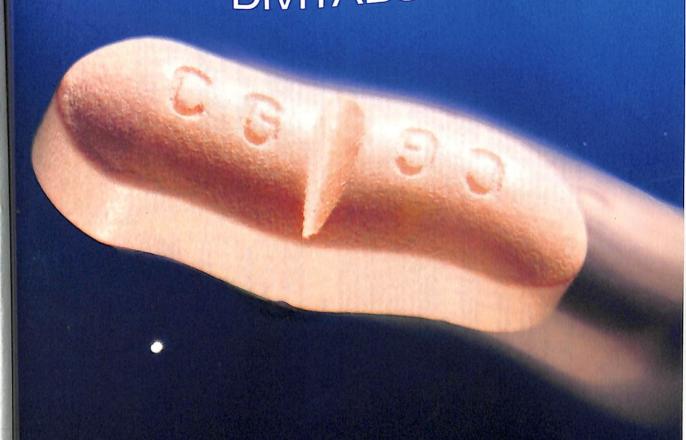
- toute suspicion de rétrécissement mitral ou autre valvulopathie,
- toute syncope à fortiori posturale,
- toute embolie artérielle, surtout si le rythme cardiaque est sinusal,
- des embolies pulmonaires récidivantes,
- une fièvre prolongée qui ne fait pas sa preuve,
- une insuffisance cardiaque rebelle,
- un souffle asymptomatique.

Ainsi pourra être réalisé un diagnostic précoce de cette affection redoutable par son évolution spontanée toujours fatale. Les résultats post-opératoires sont excellents dans l'immédiat avec une mortalité quasinulle et une guérison rapide des patients; à long terme le risque théorique de récidive tumorale, quoique rare, impose une surveillance clinique et échographique régulière.

#### **Bibliographie**

- AVEZON F., MARTY F., MAILLON J.M., DENIS B., RIVAL M.A., MARTIN – NOEL P.:Les myxomes du ventricule gauche. A propos d'un cas, revue de la littérature. Ann. Cardiol. Angéiol., 1975, 24, 75-82.
- BAREISS P., STORCK D., PASQUALI J.L., DALE J., WARTER J.: Diagnostic des myxomes auriculaires gauches par échocardiographie ultrasonore. Sem. Hôp. Paris, 1976, <u>52</u>, 2421-2425.
- BARRILLON A., LETAC B., LENEGRE J.: Le myxome de l'oreillette gauche. Arch. Mal. Coeur, 1966, <u>59</u>, 1153-1179.
- BRAUNWALD E.: Primary tumors of the heart. In: Heart disease: a textbook of cardio-vascular medecine. Ed. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1980, 1501-1516.
- BULKLEY B.H., WEISS J.L.: Atrial myxomas. Triumph of machine over man. Chest, 1979, 75 (5), 537-538.

## NOUVELANTI-HYPERTENSEUR LOGROTON DIVITABS



## DIVITABS: UNE INNOVATION GALENIQUE

Associe Hygroton, le diurétique à longue durée d'action, et Lopresor, le b-bloquant action retard sécable.



CIBA

# **-OGROTON® DIVITABS®**

200 mg de métoprolol et 25 mg de chlortalidone sous forme de Divitabs (comprimés à action retard sécables) à on prolongee de métoprolol.

PROPRIÉTÉS

Le Logroton Divitabs renferme deux constituants dont les effets se complètent

Le métoprotol est un g-bloquant cardiosélectif axampt d'activité sympathicomimélique intrinsèque. Son affet antityperfenseur se manifeste tant en position couchée que debout. Il n'entraîne aucune réaction orthosta-

Aux doses thérapeutiques, il agit moins que les β-bloquants non cardiosótectifs sur les vaisseaux périphéques et la musculaure bronchique. Dans de rans cas, des doses élevées peuvent cependant augmentel la résistance des votes respiratoires.

La chiorialidone, diuretique à action prolongée, renforce l'effet antitypertenseur du métoproloi. Grâce à la formulation spéciale du Divitabs, le métoproloi est libéré progressivement, ce qui garantit un effet de longue durée et promisionent d'éviter des pics élevés de la concentration plasmatique. La chlortalidone est libéré normalement. Le profit de libération de demi-Divitabs correspond à celui du Divitabs entier. PHARMACOCINETIQUE:

enregistrees & h. arrives of the prison of the surface proteines. Les concentrations sanguines maximales de 50 mg/teur prison de 50 mg/teur prison de 50 mg/teur period follonis au bout de 6 jours un état d'équilibre des concentrations sanguines d'an moyenne d'13 µ mol/l (=7.2 y/ml), masurées à la fin de l'intervalle de 24 h séparant les prises. La durée de demivie d'élimination est en moyenne de 49 h. La chloratidione est éliminée principalement dans l'urine. INDICATION: The material completement absorbe, également sous sa forme relard. Les concentrations plasmatiques n'attaignent leur maximum qu'après plusieurs reherers. Le plosisponibilité du métoproid attent 46-50% en reison de l'effet du premier passage prononcé. Les concentrations plasmatiques varient considérablement d'un individu à l'autre. Le métoprolol est lié aux protéines plasmatiques à raison de 11%. Son volume de distribution consporent à 5.6 fig. Le de de 3.6 fig. Le de 1.6 fig. Le chicalidore es a bisorbé element (15.0 d'absorption: 2.6 fig. Sa biodisponibilité se site entre 61 et 7.2%. La chichaildore se lie à raison de 98-98% à l'anhydrase carbonique des éphthocytes. Il a portion demeurant dans le plasma se fixe à raison de 76% sur les protéines. Les concentrations sanguines maximales

Hyportension artérielle non contrôlée par un diurétique ou un B-bloquant en monotitéraple.
CONTREJUDICATIONS.

© En rapport avec la composante métoproio!:
Bloc autriculovantriculaire du 2º et du 3º degré, bradycardie prononcée, insuffisance cardiaque non compensée, choc exardiogène.

No pas associer au vérapami. I emploi simultané de ce médicament et du métoprolol pouvant entraîner une hypotension, une bradycardis, voire une asystole.

De fin papori avec la composante chlortatione:
Insufisance retale avec azote non protétique de plus de 100 mg%; insuffisance hépatique grave.
POSDLOGIE:
En général 1 Logroon Divitabs par jour, à administrer au début de la matinée, éventuellement en association avec un vacciliateur périphérique (p. ex. Népresol\*).
Le comprime ne déti pas être croqué, mais peut être partagé en deux moitiés.

Extractivamente de composante métoprolot:

On a patioit so beavé de légers troubles gastro-intestinaux, des porturbations bénignes du sommeil, ainsi qu'une fatigue plus rapide de légers troubles gastro-intestinaux, des prompées des considerations de l'étique plus rapide à l'effort. De rarse de descripantes de les sensation de l'étique plus rapide à l'étique de l'étique plus rapide à l'étique plus rapide à l'étique plus rapide à l'étique plus partier de l'étique de l'éti

ou après réduction passagère de la dose. On a signalé quelques cas d'arythmies, de troubles visuels, de machons cuandes allergiques, de neurophie et de thrombopehie. On observe parois une hypokatièmie, une hypokratièmie, une hypokratièmie, de membier de discubles de métabolisme glucidique après un emploi polonge. Une goutte ou un disable italents pouvent se manifester. HEMARQUES ET PRÉCAUTIONS:

© En apport avec de composante métoproloi: En rapport avec la composante métoproloi:
 En raison de la cardiosélectivité du métoproloi, lo Logroton peut être administré à des malades présentant

une affection obstructive des voles respiratoires. L'efficacité des broncho-dilatateurs adrénergiques est conservée et leur postogle pout si nécessaire être adaptée. La purdence reste ceperdant de frégle.

N'administrer le Logrotion aux patients souffrant d'insuffisance cardiques que si celle-ci est contrôtée. L'augmentation de la contractifité du myocarde produite par la digitalisation n'est pas influencée.

Le libération d'insufine et le métabolisse des réprédates de carbone sont moins influencés que les bioquants non cardiosétectils. Le réponse cardio-vasculaire à l'ippoglychmie ou le temps de récupération

après une phase hypoglycémique ne sont guère modifiès. Ces avantages n'excluent toutefois pas une certaine prudence fetz les disbéliques insulin-dépondants.

- La prudence est aussi de figueur en cas d'association aux anti-arythmiques classiques.
- L'arrêt ut ristiment de la state graduellement, -c-d, en x-1) dours, un entré burque de la médication risque - surtout en présence de cardiopahile sichémique - d'aggraver subitement le tableau clinique.
- En cas d'intervention chirurgicale chèz des patients sous Logrobon il faut choisir un anestitésque aux propriétés inortopes négatives aussi faibles que possible. S'il faut, pour des raisons impérieuses, suspondre le oprotion avent une opération, fait en sonte que le suvrage soit graduel et actieves is possible ou moins 46 equitons exert une présente. heures avant la narcoso.

- Ne pas administrer le Logroton en cas d'insuffisanco rénale se manifestant par une clearance de la créatinne intérieure a 0 mufmin. Il 9 a lieu de recourit dans ce cas au métoproloi et de commancer le réfatiment par 50 mp (e main ei le soit, cette doss pouvant être augmenté progressivement en fortclion de la traitement par 50 mp (e main ei le soit, cette doss pouvant être augmenté progressivement en fortclion de la

Blen qu'aucun cas de toxicité oculo-muco-cutanée (type practolo!) n'ait été observé, il convient de rester attentif sur ce point comme pour tous les B-tytiques. situation clinique.

• En rapport avec la composante chloritalidane:

• En rapport avec la composante chloritalidane:

• La prudentos est de rigueur on présence d'un diabète sucré latent ou manifeste. Chez un diabétique reconnu, il peut être nécessaire de rédequillerer le traitement antidiabétique.

• Pour assuer l'àquillere du blian potassique, il suffit no général de mesures diebitques comprenant un régime riche en feut mes lu comptièment médicamenteux de potassium rési nécessaire que si le maiade présente une tendance à l'impokatifiamie (voinssements, dierrible, cirritos du foile, néphrose, administration simultande de gluco-confroides ou d'ACTH), ou chez les malades digitalisès.

Il convient d'éver un règime strictement désedé, qui pourrait accentuer la porte potassique et atténuer.

l'effet diurétique.

— Doser purdemment choz les matedes qui présentent une goutte fatente ou manifeste.

— En cas de sélérose conorationne ou échérale promonéce, il conventent d'échére proposition de la conoration de les matedes rocevant du lithium, dont l'excrétion pout être diminuée et les concentrations sérieurs est en ces d'administration simultanée de d'urrétiques concentrations serieurs une pobyurie induite par le lithium, on observe un effet antidiurétique paradoxal lors d'administration concemitante de diurétiques.

ROSSESSE ET ALLAITEMENT:

On n'administrera le Logroton pendant la grossesse, l'accouchement et la période de lactation que si l'indication en est formelle.

Intervacione in ear aversate metoproboli:
En rapport avec la composante metoproboli:
Vellier ches le fotusies, in conveau-né ou le nourrisson aux manifestations indésirables des pédoquants (p. ex.
Vellier ches le fotusies, in conveau-né ou le nourrisson aux manifestations indésirables des pédoques les charges et ne post avec le sombosante chloratiques.
En rapport avec le composante chloratiques.
Le chloratidone peut, il rinste des autres diuntiques, Lors d'échampsie, oct pér-detimpate et d'encaptation peut des troubles étertorightiques. Lors d'échampsie, oct pér-detimpate et des présettre de diuntiques. Lors d'échampsie, oct pér-detimpate et des présettre de diuntiques. Des ces cas, recourir au métoproloi et l'associer de schululement est déconsaine, avec le composante médoprodic.

TRAITEMENT EN CAS de SURPOSAGE:
En rapport avec la composante médoprodic.

sulfate d'atrophe on i. v.

En aze d'insuffisser cardiaque, il convient d'administrer du glucagon.

En rapport avec la composazine chloratifone.

Le surfosage peut susciler des nausées, de l'asthénie, des vertiges et des troubles électrolytiques. Un remplacement de pries et des électrolytes peut être indique.

PRÉSENTATION:

Conserver à l'abri do l'humidité et à température ambiante. Durée de validité: 4 ans. Voir date limite d'utilisation sur l'emballage. Boltes de 28 et 56 Divitabs.

Metoprofoli tartras 200 mg – Chlortalidonum 25 mg – Sillic. dloxyd. cotloid. – Cellulos. microcrist. – Calc. hydrogenophosphas – Polyacrylat. – Magnes. stearas – Hypromellos. – Glycerol. palmitostearas – Glycerol. polyethyleneglycol. oxystearas – Natr. carboxymethylamylopectin. – For. oxyd. – Talc. – Titan dioxyd. pro

1720 Groot-Bijgaarden S.A. CIBA-GEIGY N.V. Noordkustlaan 18 Tel. (02) 467.06.11

- CARTER J.B., CRAMER R., EDWARDS J.E.: Mitral and tricuspid lesions associated with polypoid atrial tumors, including myxoma. Am. J. Cardiol., 1974, 33, 914-919.
- DE PACE N.L., SOULEN R.L., KOLTER M.R., MINTZ G.S.: Two-dimensional echocardiographic detection of intraatrial masses. Am. J. Cardiol., 1981, 48, 954-960.
- DUBERNET J., CASANEGRA P., CHUA-QUI B., MATURANA G., BRAUN S., MORAN S., IRARRAZAVAL J., URZUA J.: Myxomes auriculaires: huit cas opérés dont quatre avec étude ultramicroscopique. Sem Hôp. Paris, 1982, <u>58</u> (4), 230-235.
- FEIGENBAUM H.: Echocardiographie.
   de édition, Editions Vigot, 1981, 507-529.
- FONTAN F., DALLOCHIO M., BAUDET E., CHOUSSAT A., COQUERAN J., BRI-CAUD H., BROUSTET P.: Dix tumeurs intra-cardiaques opérées avec succès. Arch. Mal. Coeur, 1972, 4, 465-478.
- GOLDBERG H.P., GLENN F., DOTTER C.T., STEINBERG I.: Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and postmortem findings. Circulation, 1952, 6, 762-767.
- 12. GOODWIN J.F.: Diagnosis of left atrial myxoma. The Lancet, 1963, I, 464-467.
- GREENWOOD W.F.: Profile of atrial myxoma. Am. J. Cardiol., 1968, 21, 367-375.
- HARVEY J.C.: Myxoma of the left auricle. Ann. Intern. Med., 1957, <u>47</u>, 1067-1081.
- HARVEY W.P.: Clinical aspects of cardiac tumors. Am. J. Cardiol., 1968, <u>21</u>, 328-343.
- 16. HEATH D.: Pathology of cardiac tumors. Am. J. Cardiol., 21, 315-327.
- HIBI N., NISCHIMURA K., MIWA A., KAM-BE T.: Real-time observation of left atrial myxoma with high speed B-mode echocardiography. J. Clin. Ultrasound., 1979, 7, 34-40.
- KURTZ Th.: Tumeurs du coeur. In: Echographie en pathologie tumorale de l'adulte, Masson Ed., 1984, 21-24.

- LAPPE D.L., BULKLEY B.H., WEISS J.L.: Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial myxome. Chest, 1978, 74, 55-58.
- LAURENCEAU L., DAGENAIS G.R., GAGNE S.: Diagnostic des myxomes auriculaires gauches par échocardiographie. 2 observations. Nouv. Presse Méd. 1975, 4, 2563-2566.
- LIU H.Y., PANIDIS I., SOFFER J., DREI-FUS L.S.: Echocardiographic diagnosis of intracardiac myxomas. Chest, 1983, 84 (1), 62-67.
- MARTINEZ E.C., GILES T.D., BURCH G.E.: Echocardiographic diagnosis of left atrial myxoma. Am. J. Cardiol., 1974, 33, 281-285.
- MORALES A.R., FINE G., CASTRO A., NADJI M.: Cardiac myxoma. An immunocytochemical assessment of histogenesis. Human Pathol., 1981, 12, 896-899.
- NASSER W.K., DAVIS R.H., DILLON J.C., TAVEL M.E., HELMEN Ch. H., FEIGEN-BAUM H., FISCH Ch.: Atrial myxoma. I. Clinical and pathologic features in nine cases. Am. Heart J., 1972, 83, 694-704.
- PERNOD J., GERBAUX A., DURET J.C., TERDJMAN M., DUCOURNEAU J.P., LELGUEN CI., BARAGAN J.: Diagnostic échographique des tumeurs intracardiaques, Coeur et Médecine Interne, 1979, 18, 323-329.
- PERRY L.S., KING J.F., ZEFT H.J., MAN-LEY J.C., GROSS C.M., WANN L.S.: Two-dimensional echocardiography in the diagnosis of left atrial myxoma. Br. Heart J., 1981, 45, 667-671.
- PETERS M.N., HALL R.J., COOLEY D.A., LEACHMAN R.D., GARCIA E.: The clinical syndrome of atrial myxoma. J.A-.M.A., 1974, 230, 695-701.
- PETIT Hélène: A propos de douze myxomes du coeur. Expérience du service de Chirurgie Cardio-Vasculaire de Strasbourg. Thèse 1985 N° 85.
- PETSAS A.A., GOTTLIEB S., KINGSLEY B., SEGAL B.L., MYERBURG R.J.: Echocardiographic diagnosis of left atrial

- myxome: usefulness of suprasternal approach. Br. Heart J., 1976, 38, 627-632.
- PHILIPPE B., HAZAN E., FRAISSE F., WITCHITZ S.: Myxome géant de l'oreillette gauche. Aspect angiographique. Coeur et Médecine Interne, 1976, 15 (2), 273-275.
- POPP R.L., HARRISON D.C.: Ultrasound for diagnosis of atrial tumor. Ann. Intern. Med., 1969, 71, 785-787.
- POTARD D., LAURENCEAU J.L., DU-MESNIL J.G., GAGNE S., MALERGUE M.C.: Le myxome auriculaire gauche. A propos de 9 cas. Etude des aspects échocardiographiques et morphologiques. Enquête familiale. Arch. Mal. Coeur, 1978, 11, 1291-1298.
- 34. PRICHARD R.W.: Tumours of the heart. Arch. Pathol., 1951, 51, 98-128.
- RAHILLY G.T., NANDA N.C.: Two-dimensional echographic identification of tumour hemorrhages in atrial myxomas. Am. Heart J., 1981, 101, 237-239.
- RICHAUD Ch.: Myxomes du coeur. L'information Cardiologique, janvier 1982, 37-53.
- ROUDAUT R., LE GUIFFANT Ch., VI-DEAU P., CLEMENTY J., CHOUSSAT A., DALLOCHIO M.: Apport comparatif de l'échocardiographie mono- et bidimensionnelle dans le diagnostic des myxomes de l'oreillette. Arch. Mal. Coeur, 1980, 73 (7), 775-784.
- 38. ROUDAUT R., LE GUIFFANT Ch. CLE-MENTY J., BROUSTET J.P., DALLOC-CHIO M., BRICAUD H.: Le myxome de l'oreillette. Evolution des données clini-

- ques et para-cliniques. A propos de 17 observations. Arch. Mal. Coeur, 1980, 73 (7), 767-774.
- SAYLER W.R., PAGE D.L., HUTCHINS G.M.: The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus. Am. Heart J., 1975, 89 (1), 4-17.
- SPENCER W.H., PETER R.H., ORGAIN E.S.: Detection of a left atrial myxoma by echocardiography. Arch. Inter. Med., 1971, 128, 787-789.
- SUNAGAWA K., ORITA Y., TANAKA S., KIKUCHI Y., NAKAMURA M., HIRATA T.: Left atrial ball thrombus diagnosed by two-dimensional echocardiography. Am. Heart J., 1980, 100, 89-94.
- SUTTON D., AL-KUTOUBI M.A., LIPKIN D.P.: Left atrial myxoma diagnosed by computerized tomography. Br. J. Radiol. 1982, 55, 80-81.
- SYMBAS P.N., HATCHER C.R., GRAVA-NIS M.B.: Myxoma of heart: clinical and experimental observations. Ann. Surg., 1976. 183, 470-475.
- TERDJMAN M., RICHARD D., MAGNIER S., GAY J., SCEBAT L., GERBAUX A., PERNOT J.: Diagnostic des myxomes de l'oreillette gauche par échographie ultrasonore. Arch. Mal. Coeur, 1976, 11, 1145-1153.
- TSUCHIYA F., KOHNO A., SAITOH R., SHIGETA A.: CT findings of atrial myxoma. Radiology, 1984, 151, 139-143.
- WOLD L.E., LIE J.T.: Cardiac myxomas: a clinicopathologic profile. Am. J. Pathol., 1980, 101 (1), 219-240.



Dikacine
Trimatrim
Fortaneurin-B
Cycloderm
Bufexine
Talacillin

Par sympathie

135, avenue Louise 1050 Bruxelles Tél. (02) 537 06 13





## pour vos patients âgés



Prophac: distributeur exclusif des produits ICI.

## Rapport de l'assemblée générale de la société des sciences médicales

#### par Henri Metz

Il est grand temps de tracer de nouveau le bilan de l'année dernière de notre société qui continue à prospérer grâce aux subsides des ministères de la Santé et des Affaires Culturelles. Nous avons même eu droit à un subside extra-ordinaire pour avoir organisé pour la première fois des cours continus de formation post-universitaire en matière de législation sociale et cela en collaboration avec le Service du Contrôle Médical et de la Sécurité Sociale. Cette initiative fut supportée par le Collège Médical et l'Association des Médecins et Médecins Dentistes ainsi que l'ALFORMEC. Elle fut destinée à renseigner dans une première phase des médecins omnipraticiens sur l'organisation et le fonctionnement de la Sécurité Sociale.

Elle permettra également aux médecins de mieux connaître et de mieux juger le rôle d'ordonnateur des dépenses, tout en s'efforçant de faciliter l'obtention par le malade des avantages sociaux auxquels leur état leur donne droit. Le Collège Médical, dans une lettre-circulaire, a d'ailleurs chaudement recommandé ces cours et a insisté en particulier que les généralistes nouvellement établis assistent à ces conférences de leur propre initiative. Il renvoie à ce sujet au paragraphe (2) de l'article 1er de la loi du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin où il est dit notamment que «tout médecin doit prendre contact avec les services d'information et y recueillir les informations nécessaires concernant les législations sanitaire et sociale ainsi que, le cas échéant, la déontologie luxembourgeoise. Il engage sa responsabilité disciplinaire s'il omet de prendre contact avec lesdits services».

L'obligation de recyclage figure d'ailleurs dans tous les codes déontologiques des pays voisins et elle est aussi prévue dans les directives du Conseil 75/362 CE visant à la reconnaissance mutuelle des diplômes.

Les sujets suivants ont été traités:

#### 1re séance:

- a) L'Administration du Contrôle Médical de la sécurité sociale: ses attributions - ses activités.
- b) la sécurité sociale
  - et les organismes sociaux:
  - a) Aperçu sur la législation de la sécurité sociale.
  - b) Les organismes de la sécurité sociale.
  - c) L'assistante d'hygiène sociale Enquêtes médico-sociales dans le cadre
  - 1) de l'assurance vieillesse et invalidité,
  - 2) des cures à l'étranger en rapport avec l'intoxication alcoolique et les toxicomanies. Enquêtes dans le cadre de l'hébergement.

#### 2º séance:

L'assurance maladie en relation avec le médecin dans son activité journalière:

- les incapacités de travail,
- l'absentéisme,
- les contrôles hospitaliers,
- l'hébergement.
- les transferts à l'étranger,
- les cures,
- la psychothérapie.
- les profils médicaux.
- les listes de transparence,
- les enquêtes sociales,
- les rapports médicaux,
- les certificats de complaisance,
- les autorisations préalables.

#### 3° séance:

L'invalidité dans les différents régimes:

- a) des ouvriers.
- b) des employés privés,
- c) des professions dites indépendantes,
- d) des agriculteurs.

Les articles 189 et 209 du CAS.

L'avis médical à remplir par le médecin traitant.

Les réexamens périodiques par le Contrôle médical.

Le placement des handicapés par l'intermédiaire de l'OTH.

Les expertises médicales.

Les examens d'embauchage des immigrés.

#### 4º séance:

L'assurance - accidents

- a) industrielle.
- b) agricole et forestière,
- c) les maladies professionnelles.

Les juridications sociales:

- le conseil arbitral,
- le conseil supérieur des assurances so-
- le pourvoi de cassation.

Les chômeurs difficiles à placer du fait d'un handicap.

Les prolongations de chômage au-delà d'une année:

- a) en cas de refus d'un poste de travail.
- h) raisons de santé.

Le Fonds national de solidarité.

#### 5° séance:

Synthèse et discussion.

Notre société ainsi que le Collège Médical attendent maintenant que les médecins et l'assistante sociale de la Sécurité Sociale mettent ces cours à la disposition des médecins intéressés. Dans l'assemblée générale du 6 février 85 le président a d'ailleurs fait état de cette nouvelle activité de la Société des Sciences Médicales et a exprimé l'espoir qu'un nombre croissant de médecins participent à ces cours.

Dans son rapport d'activité et de gestion il a signalé qu'à la date du 1er janvier 85 les membres de notre société comptaient 506 médecins, 109 médecins dentistes, 130 pharmaciens, 36 médecins vétérinaires et 11 chimistes, ce qui fait en tout 792 personnes.

Les cotisations versées jusqu'en 84 s'élevaient à 706. Ceux qui ont été rayés de nos listes pour ne pas avoir payé de cotisations pendant les années 82, 83 et 85 s'élevaient seulement à 8 médecins et 3 pharmaciens.

Le relevé des réunions scientifiques organisées au cours de l'année 84 est comme toujours impressionnant avec un nombre de 26 réunions scientifiques organisées et patronnées par la société avec de nombreux conférenciers de réputation internationale, mais aussi une bonne représentation de confrères luxembourgeois comme vous allez voir dans l'énumération consécutive:

### Relevé des réunions scientifiques organisées par la Société des Sciences Médicales au cours de l'année 1984

25, 1.85: En collaboration avec la Croix Rouge luxembourgeoise:

Actualité de transfusion sanguine.

Drs. Jeanty/Sonntag-Thull/Moriau/Dicato.

Table ronde sur le SIDA:

Drs. Dicato/Rolland/Bonnet/Moriau/Sonntag-Thull.

- 1. 2.85: Pr. Dr. Terruhn: Die Kindergynäkologie.
- 8. 2.85: Drs. M. Cremer/N. Jacquet/J. Weerts:

Les actualités thérapeutiques et chirurgicales dans la maladie ulcéreuse.

15. 2.85: Assemblée Générale.

Dr. Fr. Roger:

Nouveaux systèmes médicaux de financement des hôpitaux.

29. 2.85: Tendances actuelles dans le traitement chirurgical du cancer du rectum.

Dr. A. Gérard:

21, 3,85: Drs. G. Michel, P. Lefebvre/Luyckx:

Symposium: Le traitement des patients diabétiques par l'insuline dans les années 80.

23. 3.85: Prof. D. Balériaux:

Résonance nucléaire magnétique du crâne et du rachis.

4. 4.85: Prof. Schilling, Prof. Dr. G. Neuhäuser:

"Psychomotorik".

6.4.-7.4.85: Drs. Lamesch/Metz/Straus/Beeckmans/Gérard/Tomkiewicz,Seligmann/Sand/

Girodet/Marneffe/Soumenkoff/Beekmans/Delbrayere/Deschamps,

Freumont/Marneffe, Hubinont/Dopchie:

Symposium avec l'ULB: Enfants battus et gravement négligés.

5. 5.85: Prof. Just/Dureux/Canton:

Journée luxembourgeoise de pédiatrie 1984 avec antibiothérapie en pédiatrie.

15. 5.85: Dr. K. Deissler:

Wie geht man mit Eltern-Kind-Konflikten um?,

en collaboration avec le Centre Thérapeutique «Syrdallschlass».

13. 6.85: Réunion Scientifique:

Prof. Baro:

Methodes d'évaluation en psychogériatrie.

Prof. M. Moriau:

Thrombose et antiagrégants plaquettaires.

Dr. Koch

Etude clinique dans le domaine cérébral en gériatrie.

13. 6.85: Dr. H. Stalder:

Le traitement actuel des infections virales.

14. 6.85: Dr. ès Sc. R. Wennig:

Histoire de la Toxicologie au Luxembourg.

20. 6.85: Prof. G. Primo:

La transplantation cardiaque.

3.10.85: Prof. Dr. M. Eichelbaum:

Genetische Polymorphismen des Arzneimittelstoffwechsels und therapeutische Implikationen.

19.10.85: Prof. J. Valeyre:

Médecine nucléaire et responsabilité médicale.

19.11.85: Prof. Küss, Dr. J. Eyschen:

Les infections urinaires (film).

26.10.85: Prof. Saudubray:

Les maladies héréditaires du métabolisme à révélation aiguë tardive.

7.11.85: Dr. J. Beissel:

Stratégie dans le diagnostic et le traitement de la maladie coronarienne.

9.11.85: Monseigneur Massaux, Prof. Chr. De Duve:

Rôle d'une université catholique dans le monde moderne. La recherche médicale moderne. Contribution de l'UCL en collaboration avec l'Amicale des Anciens de Louvain et l'Association Luxembourgeoise des universitaires catholiques.

28.11.85: Dr. U. Karberg:

Arteriosklerose. Möglichkeiten der Prävention.

29.11.85: Prof. C. Lambotte:

Nouvelles perspectives du diagnostic prénatal et périnatal dans le cadre du Conseil Génétique.

30.11.85: Dr. ès Sciences M.Kieffer:

Plaquettes sanguines et hémostase,

en collaboration avec l'Institut Grand-Ducal, (section des Sciences Naturelles).

4.12.85: Prof. P. Pichot:

La nouvelle classification américaine des troubles mentaux: ses principes, sa méthodologie et sa conception des dépressions.

5.12.85: Prof. Dr. F. Horster:

Neue Aspekte in der Diagnose und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten.

Un des points culminants de notre activité scientifique fut la contribution du prix Nobel Christian de Duve, introduit par le président avec les mots suivants:

Vous présenter le prof. Christian de Duve, est une gageure mais aussi un honneur particulier pour moi qui a été si généreusement et amicalement reçu au corps académique de cette grande université catholique de Louvain, riche d'un passé de presque 550 ans

C'est en effet le 18 octobre 1426, que la Faculté de Médecine fut parmi les premières à ouvrir ses portes. Aux titulaires belges furent bientôt adjoints 2 confrères venus de Paris, ce qui caractérise dès son démarrage,

son extraordinaire universalité, dont le prof. De Duve est un vivant exemple, puisque n'est-il pas né en Angleterre, puis formé au laboratoire de Jean-Pierre Bouckaert à Louvain, ensuite à l'instar de Vésale, qui fit jadis le chemin des facultés européennes les plus prestigieuses, Christian de Duve, après de nombreuses péripéties à travers d'illustres universités et instituts, finit par partager depuis 1962 ses activités de professeur génial entre l'institut Rockefeller et l'université de Louvain, pour fonder en 1974, à Bruxelles, l'Institut International de Patholoaie cellulaire et moléculaire. En étudiant de près la cellule hépatique il découvrit un nouvel organite cellulaire, le lysosome, dont

supprime la douleur

## YAMALEN

analgésique, antipyrétique, antigrippal comprimés



Boehringer Ingelheim vient de mettre le

### Lendormin (brotizolam)

à la disposition du corps médical. Il s'agit d'une thiénotriazolodiazépine originale qui appartient au groupe des 1,4 diazépines et possède la plus forte affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines.

Le Lendormin appartient à la 3<sup>e</sup> génération d'hypnotiques: ceux qui peuvent à la fois induire et maintenir le sommeil sans effet résiduel le lendemain matin.

L'emballage public contient 30 comprimés à 0,25 mg pour le prix de 309 F.

Boehringer Ingelheim 17, rue du Collège St-Michel 1150 Bruxelles Tél. (02) 762 56 55 les propriétés trouvent leurs applications médicales dans le traitement de nombreuses maladies. Ainsi le professeur De Duve a permis à la science médicale de faire un pas géant en avant. Il a en plus bien mérité de son université et de sa patrie en conquérant en 1974 le prix Nobel de médecine et de physiologie de concert avec Georges Pallade et le regretté Albert Claude.

Monsieur, tout récemment vous avez fait la «Une» des «Research Profiles» de la Rockfeller University, qui vous consacre un long article, concluant par une remarquable citation de votre part et dont je clame textuellement la dernière phrase: «My generation has witnessed a revolution of knowledge, that will be talked about thousand years from now. I feel very priviledged to have participated in it just a little.»

Cher professeur De Duve, votre modestie vous honore mais votre oeuvre, votre personnalité, votre vie de scientifique et d'homme tout court est tellement riche et fructueuse qu'elle mériterait à elle seule une conférence, mais qui mieux que vous-même pouvez nous donner une idée de la richesse de vos travaux en nous parlant de la «Recherche médicale moderne avec une référence particulière sur la contribution de l'Université Catholique de Louvain».

Le président donne ensuite la parole au secrétaire général trésorier qui peut nous illustrer, chiffres en main, une gestion financière saine ainsi qu'un bon fonctionnement du secrétariat, ce qui lui vaut ainsi les acclamations et les remerciements de l'assistance.

Le docteur Dicato parle de la rédaction du bulletin de la Société des Sciences Médicales et du rôle du rédacteur-adjoint, le docteur Hansen-Koenig qui se chargera des articles approuvés par le rédacteur en chef pour faire les démarches ultérieures en vue de la publication rapide en collaboration avec le docteur Jean Neuen et M. Albert Michels.

En répondant à une question écrite du docteur Nic. Hoffmann, quant à la possibilité de publier dans notre bulletin toutes les conférences intéressantes organisées par la société, le président affirme que cela est seulement possible quand les auteurs présentent des communications originales qui n'ont pas encore été publiées dans d'autres journaux.

Il fait aussi un appel à tous les organisateurs de conférences de bien vouloir communiquer dans les meilleurs délais ces conférences au secrétaire général pour éviter que plusieurs sujets soient traités pendant une même soirée à des endroits différents. Ainsi on peut citer l'exemple très démonstratif du 8 mai 85, où ont eu lieu à Luxembourg les réunions scientifiques suivantes:

- 1) Les maladies virales animales transmissibles à l'homme, au Holiday Inn.
- 2) Les allergies à l'Hôtel Royal.
- 3) Une réunion de pédiatrie au Novotel.
- Une réunion sur l'hypertension au Domus Médica.
- Une réunion de gynécologie à l'Hôtel Intercontinental.

Ceci constitue un exemple extrêmement regrettable puisque toutes ces conférences intéressantes furent peu fréquentées, ce qui est évidemment une cause de frustration et de découragement pour les organisateurs!

Le président remercie tous les membres du bureau de leur collaboration et de leur dévouement et il ouvre ensuite l'assemblée générale extraordinaire consacrée aux élections statutaires pour le renouvellement du bureau. Tous les membres ont été réélus rapidement par acclamation.

Vient ensuite le plat de résistance de cette assemblée générale et consistant dans la conférence par le Pr Jaminet, détenteur de la Chaire de Biopharmacie de l'université de Liège et qui a comme sujet «La biodisponibilité et la bioéquivalence des médicaments» que vous trouverez publiée intégralement dans ce bulletin.

Finalement la président incite tous les membres à réfléchir sur la possibilité de conférer au cycle de conférence de l'année 86 une note plus solennelle en raison du 125° anniversaire de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

## stablette

Das in Imposit enthaltene Gramicidin ist hochwirksam gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Strepto-kokken, Pneumokokken, Diphtheriebakterien u.a. Die starke bakterizide Wirkung von Cetyl-pyridiniumchlorid setzt rasch ein, auch tief in Krypten und Schleimhautfalten.

2,4-Dichlorbenzylalkohol mit seiner ausgeprägten ■■antiseptischen Effektivität gegen grampositive und gramnegative Erreger und Pilze zeichnet sich darüber hinaus durch sehr geringe Toxizität sowie das Fehlen von Resistenzbildung aus.

Das Lokalanasındı...
p-Aminobenzoesäureä
ester führt zu rascher Das Lokalanästhetikum p-Aminobenzoesäureäthyl-Schmerzlinderung und ist besonders geeignet zur oberflächlichen Anwendung auf Schleimhäuten.



Imposite
Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Gramicidin 0,3 mg, Cetylpyridiniumchlorid 2,0 mg, 2,4-Dichlorbenzylalkohol 2,0 mg, p-Aminobenzoesåureåthylester 2,0 mg
Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Gramicidin 0,3 mg, Cetylpyridiniumchlorid 2,0 mg, 2,4-Dichlorbenzylalkohol 2,0 mg, p-Aminobenzoesåureåthylester 2,0 mg
Indikationen: Bei intektiös-entzündlichen Erkrankungen des Mund-, Hals- und Rachenraumes: Stomatilits, Soor, Gingivilts, Angina tonsiltaris und Pharyngitis Zur
Nachbehandlung operativer Eingriffe im Mund-, Rachen- und Kehlkoptbereich sowie bei bakteriellen Sekundärinfektionen im Verfauf einer Virusgrippe. Nebennirkungen, Begleiterscheinungen: Bei magenempfindlichen Patienten können nach mehrtägiger Einnahme gelegentlich Beschwerden wie z. B. übelken auftreten, die meist nach Dosisreduzierung verschwinden.

Dosierung: Tagsüber alle 2 Stunden 1 Tablette im Mund langsam zergehen lassen. Bei Kindern genügt die Einnahme von täglich 4 Tabletten. Tabletten nicht kauen, nicht schlucken.
Hinweis: Für Diabetiker: 6 Tabletten = ca. 3 g Sorbit = ca. 0,25 BE.
Handelsformen: 0.P mit 20 und 50 Tabletten.
Hersteller: Dr. Madaus & Co., Köln. Vertretung: Integral S.A., 5, rue Chr. Plantin, Luxemburg

#### Introduction

à la Conférence donnée par le Professeur Fr. Jaminet à l'Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales, le 6 février 1985

#### P. Hippert

Monsieur le Professeur, c'est pour moi un très grand honneur et un immense plaisir de vous accueillir ce soir au nom de la Société des Sciences Médicales. Nous vous remercions combien sincèrement d'avoir bien voulu accepter de prendre la parole ici pour celle des disciplines de notre Société faisant l'objet cette année de la réflexion de notre Assemblée Générale, de faire bénéficier la Pharmacie de l'éminente autorité de votre oeuvre scientifique et de votre renom, et cela en un élément essentiel de ce qui constitue ce miracle qu'est un médicament, le médicament, dans la complexité de ses mécanismes d'action et d'efficacité.

Miracle? Mesdames, Messieurs, dois-je m'excuser d'un lyrisme qui guette les présentateurs des grands hommes faute d'autres moyens de se hausser tant soit peu à la hauteur – de leur cheville? Quoiqu'il en soit, je pense en fait qu'aussi scientifique que soit notre approche du médicament, nous ne saurions manquer d'en être humblement émerveillés, tout autant qu'admiratifs d'ailleurs des intelligences y investies de tant de façons.

D'un autre côté, cette qualité du médicament explique aussi, cependant, sinon excuse, l'emprise, en l'absence d'un accès scientifique, d'une imagerie quasi mythique qui obnubile nombre d'esprits, et d'un imaginaire nourri de subconscient, sans lesquels tant d'abus et de refus non seulement dans la pratique des médicaments, mais aussi et peut-être surtout dans les discussions sur les médicaments, semblent incompréhensibles.

Le médicament est une drôle de poupée russe: Plus de problèmes se résolvent, plus de problèmes se découvrent, à plusieurs niveaux, de multiple nature, des sciences exactes aux sciences humaines et sociales, en oubliant, ce soir, la politique.

D'essayer une fois de plus ce soir d'ouvrir, au-delà des informations ponctuelles des séances scientifiques habi-

tuelles, un angle de vue tenant compte de cette totalité du médicament et de la pharmacie, de trois ans à trois ans, à la faveur des feux de la rampe d'une assemblée générale et, surtout bien sûr, des lumières de son assistance, je m'en voudrais de ne pas en remercier expressément notre comité et son président de la Société des Sciences Médicales

De trois ans en trois ans, j'ai dit. Et voilà que cela même qui devait nous causer quelque satisfaction et bonne conscience, en prouvant la continuité d'une attention, d'un engagement, voilà donc que cela fait plutôt mal. La fuite du temps nous effraie. Mais bien davantage encore nous sommes bouleversés par la prise de conscience des difficultés en même temps que de la fragilité, de l'insuffisance, de l'inutilité des efforts fussent-ils des nôtres les mieux intentionnés, les plus fermement déterminés, les plus infatigablement tenaces d'y ancrer, d'y renforcer, d'v assurer une pratique, un entendement, une acceptation de la pharmacie et du médicament d'après l'éthique qu'exprime et contribue à réaliser notre appartenance à cette Société: le savoir et l'esprit scientifiques!

A cet égard la pharmacie pratique connaît sans doute comme aucune autre discipline médicale représentée au sein de notre Société, un défi crucial. Son autorité, sa liberté, sa vie en dépendent. Or, la raison et la rationalité d'une certaine pharmacie d'exigence et de rigueur scientifiques ne semblent que très souvent pas évidentes aux pouvoirs ni même, trop souvent, à nousmêmes. L'intérêt à court terme et l'approximation subjective font si facilement figure de raison et de raisonnement.

Si tantôt je vous ai remercié, Monsieur le Professeur, d'avoir bien voulu ce soir parler pour la pharmacie, ce n'est pas seulement, je l'ai dit, en tant que son porte-parole au plus haut niveau; c'est aussi et surtout qu'intervenant à l'avantage, au bénéfice de la pharmacie pratique et de la pratique du médicament. Nous vous remercions de nous fournir raisons et arguments pour soutenir, contre les doutes et les désenchantements, notre pari sur une certaine attitude obstiné-

ment ambitieuse. De nous livrer quelques pierres en plus pour colmater et renforcer la digue de la raison et du comportement scientifiques contre les vagues de fond des dérisions, des perversions, des suspicions, des abandons en matière de médicament et de pharmacie... afin d'accéder pas trop amochés à la prochaine assemblée générale leur consacrée en trois ans, si Dieu veut – et notre président!

Monsieur le Professeur, vous êtes un des grands de la science pharmaceutique non seulement belge, et par de multiples engagements de la Pharmacie tout court. Votre renom est de ceux qui à la fois découragent le présentateur et le font trembler, soit d'en venir à bout de tous vos titres soit d'en omettre de prestigieux. Mais votre gentillesse et votre indulgence si bien connues aussi, m'ont déjà permis de ne citer que quelques-uns. Donc, Monsieur le Professeur Fr. Jaminet est professeur ordinaire à l'Université de Liège, Institut de Pharmacie. chaire de Biopharmacie et de Technologie Pharmaceutique; membre correspondant de l'Académie Royale de Médecine de Belgique; membre effectif de la Commission belge de l'Enregistrement des Médicaments. Ses travaux dans le domaine de nouveaux alcaloïdes l'ont rapidement fait connaitre dans le monde scientifique; après avoir contribué considérablement au développement de l'analyse chromatographique des médicaments, il est devenu «le» grand expert en technologie pharmaceutique industrielle des comprimés en particulier. Depuis de nombreuses années il se distingue par ses études dans le champs controversé d'une importance théorique et d'un intérêt pratique croissants que constituent la biodisponibilité et la bioéquivalence des médicaments.

L'analyse qu'en fera Monsieur le Professeur Jaminet, ce soir, à la lumière de son expérience considérable, permettra de situer la problématique des génériques actuellement en pleine discussion.

Décidément, Monsieur le Professeur, il y a des arguments pressants pour vous céder, enfin, la parole.

## «Biodisponibilité et bioéquivalence des médicaments»

#### F. Jaminet

Université de Liège, Institut de Pharmacie, Rue Fusch, 5, 8-4000 Liège Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs,

J'ai été, croyez-le bien, très vivement touché par l'invitation qui m'a été faite récemment par Monsieur le Pharmacien Hippert, en vue de vous donner un exposé sur un sujet qui nous concerne tous, à différents titres, celui de la «Biodisponibilité et de la bioéquivalence des médicaments».

#### I. INTRODUCTION

Les concepts de biodisponibilité et de bioéquivalence ne sont pas, en fait, si neufs qu'on le pense.

Bon nombre de spécialistes du médicament ont, en effet, pressenti depuis longtemps qu'un même principe actif, susceptible de se présenter sous des «états» différents, pouvait exercer des effets différents en fonction de ces «états».

L'exemple du soufre colloïdal, utilisé dans le traitement de certaines affections dermatologiques, plus actif que le soufre précipité, est là pour en témoigner.

En réalité, les notions de biodisponibilité et de bioéquivalence (comme de bioinéquivalence) se sont surtout manifestées et ont suscité un grand nombre d'études depuis que certains «économistes de la santé» se sont intéressés aux «génériques», c'est-à-dire aux copies de grandes spécialités tombées dans le domaine public.

Il y a un peu plus de 10 ans que l'on a réalisé qu'il convenait de remettre en question, pour un très grand nombre de formes pharmaceutiques, le postulat selon lequel la dose de principe actif effectivement présente dans une forme pharmaceutique était équivalente à la

dose administrée, c'est-à-dire à la dose «biodisponible», capable d'atteindre son site d'action et d'exercer les effets thérapeutiques attendus.

A la suite de nombreuses observations, souvent fortuites d'ailleurs, on s'est aperçu qu'un même principe actif administré à des doses identiques, sous des formes galéniques semblables, n'exerçait pas nécessairement les mêmes effets lorsque ces formes provenaient, soit de producteurs différents, soit, pour un même producteur, de lots de fabrication différents.

En d'autres termes, des formes pharmaceutiques apparemment équivalentes sur le plan de la qualité telle que nous la concevons habituellement (même dosage en substance active, répondant parfaitement aux spécifications des Pharmacopées), n'exercent pas nécessairement la même activité ("biodisponibilité") et peuvent même, dans certains cas, conduire à des échecs thérapeutiques ou encore à des intoxications graves.

De nombreux exemples sont très significatifs à cet égard.

Parmi ces derniers, je ne rappelerai que celui de la digoxine.

On a pu démontrer que des variations sensibles des concentrations sériques (reflet des concentrations au niveau des sites d'action) pouvaient être observées chez l'homme en fonction du temps, après administration de comprimés dosés à 0,25 mg de digoxine, provenant de formes de sociétés différentes ou de différents lots de production d'une même firme.

Dans ce cas, on a pu prouver que les variations observées étaient dues à des différences dans la cinétique de libération (dissolution) du principe actif à partir des comprimés, en relation avec la formulation de ces derniers.

#### II. DEFINITIONS (biodisponibilité et bioéquivalence)

#### II. 1. Biodisponibilité

La «biodisponibilité» d'un principe actif déterminé, contenu dans une forme pharmaceutique donnée, peut être définie par la vitesse et l'étendue (importance) de sa résorption dans la circulation systémique.

#### II. 2. Bioéquivalence

Une première définition de la bioéquivalence implique que les produits chimiquement équivalents sont constitués par des médicaments qui contiennent les mêmes quantités d'un même principe actif, dans une même forme pharmaceutique, et qui répondent aux critères de qualité mentionnés dans les Pharmacopées (comprimés à 500 mg d'acide acétylsalicylique).

Cette définition requiert que les produits chimiquement équivalents soient constitués par une même entité chimique (même acide, même sel, même ester).

On peut donc dire, dans ce cas, que les produits bioéquivalents sont des produits chimiquement équivalents qui, lorsqu'ils sont administrés aux mêmes individus suivant le même schéma posologique, possèdent la même biodisponibilité.

Il convient toutefois de remarquer qu'il est courant de rencontrer des médicaments qui possèdent la même biodisponibilité, tout en renfermant des sels ou des esters différents d'un même principe actif (exemples: éthylsuccinate, stéarate, estolate d'erythromycine).

Pour cette raison, la Food and Drug Administration (FDA) a proposé de remplacer le terme «équivalent chimique» par le terme mieux adapté «d'équivalent pharmaceutique» qui désigne plutôt un produit qu'une entité chimique, et a également introduit le terme «d'alternative pharmaceutique» pour désigner le médicament qui contient le même principe actif ou son «précurseur», mais pas nécessairement en même quantité, ni dans le même type de forme galénique, ni sous la même forme chimique (acide, sel, ester).

Dès lors, une définition plus large des médicaments bioéquivalents a été proposée: «Les médicaments bioéquivalents sont des équivalents pharmaceutiques ou des alternatives pharmaceutiques qui, lorsqu'ils sont administrés aux mêmes individus, suivant un même schéma posologique, sont caractérisés par des biodisponibilités semblables.»

#### III. PARAMETRES SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA BIODISPONIBILITE

Les paramètres susceptibles de modifier la biodisponibilité des médicaments sont fort nombreux.

Compte tenu du temps limité qui m'est imparti, nous les rangerons en quelques grands groupes que nous évoquerons rapidement:

- 1. Propriétés physio-chimiques des principes actifs.
- Caractéristiques des adjuvants constitutifs du véhicule (excipient) de la forme galénique, en particulier nature et concentration.
- 3. Mode de fabrication.
- 4. Conditions de conditionnement.
- 5. Conditions de conservation.
- Paramètres divers liés à la consommation d'autres produits (aliments ou autres médicaments administrés simultanément ou à un intervalle de temps rapproché), au moment de l'administration, à certains états physio-pathologiques.

#### III. 1. Propriétés physico-chimiques des principes actifs.

Les propriétés physico-chimiques des principes actifs susceptibles d'agir sur leur biodisponibilité sont assez nombreuses: degré de finesse, polymorphisme, solubilités, etc.

Je me limiterai à dessein aux caractéristiques granulométriques pour la bonne raison qu'elles peuvent varier d'un lot à l'autre de matière première et qu'elles ne sont pas toujours bien définies par les Pharmacopées.

Il est bien établi, pour les principes actifs de faible solubilité dans l'eau, que leur vitesse de dissolution et, par conséquent de résorption, est étroitement dépendante de leur degré de finesse (granulométrie).

Sauf exceptions, par exemple dans le cas des suppositoires, on a le plus souvent

intérêt, tout particulièrement dans le cas des formes galéniques solides, à employer des substances actives de grande finesse en vue d'obtenir des effets rapides. C'est le cas pour l'acide acétylsalicylique (Aspirine<sup>o</sup>).

#### III. 2. Excipients.

Les excipients des formes galéniques, bien qu'ils soient généralement considérés comme physiologiquement inertes, sont capables d'exercer sur la biodisponibilité des principes actifs auxquels ils sont associés une influence non négligeable.

C'est le cas notamment pour les excipients qui interviennent dans la composition des comprimés.

Avec les suppositoires, on peut observer qu'il est possible, avec une même dose de Paracetamol, d'obtenir une biodisponibilité, pratiquement aussi bonne que par voie orale, à la condition de choisir, parmi les excipients gras du type de l'Adeps Solidus (ou Adeps Neutralis), une matière première définie non seulement par un point de fusion peu élevé, mais encore par une faible viscosité à l'état fondu.

Les exemples (dont je vous épargnerai l'énumération) ne manquent pas pour affirmer de la manière la plus catégorique qu'un changement d'excipient peut modifier très profondément la biodisponibilité d'une forme pharmaceutique et que, dès lors, nos Commissions d'Enregistrement des Médicaments ont de bonnes raisons de se montrer exigeantes lorsque des demandes de modification d'excipients leur sont adressées.

#### III. 3. Mode de fabrication

Des modifications à première vue anodines du mode de fabrication des formes galéniques peuvent également se situer à l'origine de problèmes de biodisponibilité.

Je n'évoquerai ici, en vue d'illustrer mon propos, qu'un seul exemple, vécu dans une industrie pharmaceutique appelée à remplacer, dans la production de gélules de Rifampicine, des géluleuses fonctionnant par écoulement libre par des équipements plus performants dans lesquels le produit est tassé dans les alvéoles vides des capsules.

On a pu démontrer que les forces cependant légères, exercées par tassement sur la poudre à mettre en gélules, suffisaient pour réduire dans de sérieuses proportions la biodisponibilité du principe actif.

#### III. 4. Matériau de conditionnement

Il convient également de considérer qu'un changement de conditionnement, par exemple le remplacement de flacons de verre par des flacons en matière plastique (polyéthylène ou chlorure de polyvinyle de caractère lipophile) dont on connaît le pouvoir absorbant à l'égard des substances (principes actifs, agents conservateurs, antioxydants) peut poser des problèmes de biodisponibilité.

A ce sujet, il a été rapporté qu'un talc à 1% d'hexachlorophène conservé en flacons de polyéthylène perdait, par fixation au sein de la matière plastique, la presque totalité du principe actif qu'il contenait en quelques semaines à peine (alors qu'en flacons de verre il gardait intactes toutes ses propriétés).

#### III. 5. Conditions de conservation

Une conservation de trop longue durée ou à des températures inadéquates de certaines formes galéniques peut entraîner, sans que les principes actifs qu'elles contiennent ne soient nécessairement dégradés, une réduction parfois sensible de leur biodisponibilité.

Ce problème se pose de manière particulièrement aiguë pour les suppositoires élaborés à partir d'excipients de nature lipidique (mélanes de mono-, di- et triglycérides).

A l'occasion de travaux évoqués précédemment, effectués dans mon laboratoire, il a été prouvé que la biodisponibilité du Paracetamol administré sous la forme de suppositoires à base d'excipients gras diminuait en cours de conservation d'autant plus rapidement que la température de stockage était plus élevée: de quelques degrés (réfrigérateur) à 30° C (température adoptée dans les essais de vieillissement accéléré, mais facilement atteinte en période estivale).

On a démontré que cette réduction de la biodisponibilité pouvait être essentiellement

attribuée à une augmentation du point de fusion et de la viscosité à l'état fondu de l'excipient, consécutive à un phénomène de transformation du véhicule gras (passage, après coulée à chaud et refroidissement, d'un état cristallin métastable à une forme cristalline stable).

Ce type de phénomène semble particulièrement accusé avec les excipients du type de l'Adeps Solidus (Neutralis) à indice d'hydroxyle élevé, c'est-à-dire avec les masses grasses riches en glycérides partiellement estérifiés.

lci encore l'influence de l'excipient de la forme galénique sur sa biodisponibilité se révèle déterminante.

#### III. 6. Paramètres de natures diverses

Lorsqu'une anomalie de biodisponibilité est décelée (ou soupçonnée) pour une forme galénique déterminée, on ne doit pas être automatiquement tenté de l'attribuer à l'intervention de l'un ou l'autre des paramètres qui viennent d'être envisagés.

D'autres facteurs, pas toujours bien identifiés d'ailleurs, peuvent se situer à l'origine d'une modification des effets observés chez l'un ou l'autre malade.

Parmi ces facteurs qu'il n'est pas toujours facile de dominer (aussi bien pour le médecin que pour le pharmacien), il convient de citer en tout premier lieu les habitudes alimentaires et médicamenteuses, voire même les «manies» du patient, à l'origine desquelles on trouve beaucoup d'Interactions (interférences).

Dans de nombreux cas, en particulier en milieu rural, l'activité des Tetracyclines n'est-elle pas diminuée en raison de la consommation excessive de repas lactés (riches en calcium)?

Doit-on incriminer la forme galénique quand on constate chez certains patients une potentialisation des effets d'un anticoagulant coumarinique ou d'un agent antihypertenseur du type des bétabloqueurs?

Certainement pas.

Qui peut en effet nous prouver que le patient, suivant les conseils d'un ami ou d'un voisin bien intentionné mais incompétent, n'a pas consommé, en plus des médicaments qui lui sont prescrits, une banale Aspirine qui potentialise les effets des anticoagulants, ou, en vue d'atténuer ses maux d'estomac, un comprimé de Tagamet° (Cimeditine) qui augmente l'activité de différents hypotenseurs tels que le Labetolol (Trandate°) ou le Propanolol (Indéral°)?

D'autre part, en cas de réponse insuffisante décelée chez certains patients auxquels on a prescrit l'une ou l'autre forme galénique, ne doit-on pas quelquefois penser au manque d'observance (Compliance), puisqu'il est bien établi qu'un pourcentage élevé de malades (jusqu'à 70% selon certaines études) ne respectent pas, par manque de motivation ou par oubli et négligence, ou encore par peur des effets secondaires, les schémas posologiques qui leur sont conseillés, voire même imposés.

Etant donné qu'une des causes les plus fréquentes de Non-Observance (manque de fidélité au traitement imposé) se retrouve dans la difficulté qu'éprouvent certains patients à se soumettre à des schémas posologiques reposant sur un grand nombre de prises (3 à 4, et parfois plus par jour), le médecin ne devrait-il pas, en bon stratège qu'il doit être, se servir d'autres armes, notamment de formes à action prolongée qui ne nécessitent souvent qu'un nombre réduit d'administrations (par exemple, dans le cas de la Théophylline, 1 prise toutes les 12 heures)?

Signalons, en passant, qu'une des tendances actuelles de l'industrie pharmaceutique est d'accentuer le développement, notamment en vue d'améliorer l'observance des patients, de systèmes d'administration thérapeutique (Drug Delivery Systems) à longue ou très longue durée d'action.

A ce type nouveau de formes galéniques on peut rattacher les systèmes transdermiques à base de Nitroglycérine, d'autonomie d'action de 24 heures, préconisés à titre prophylactique dans la prévention des crises d'angine de poitrine.

Ne convient-il pas aussi de considérer que certains effets anormalement insuffisants ou

trop accusés peuvent être attribués au fait que l'administration de la forme galénique a été préconisée à un moment défavorable?

D'après certains auteurs, il semble que certains médicaments habituellement pris au moment des repas peuvent voir, en présence d'aliments, leur activité tantôt augmentée (Griséofulvine, Nitrofurantoine, Phénytoine), tantôt diminuée (Ampicilline, Erythromycine) ou retardée (Céphalexine, Digoxine).

Ne serait-il pas souhaitable, dans le souci peut-être trop perfectionniste de garantir une activité constante de ces médicaments, de revoir certaines habitudes et de conseiller, comme certains auteurs le suggèrent, de prendre les médicaments dont l'activité est influencée par les aliments, soit avant les repas (30-45 minutes), soit après le repas (2 à 3 heures)?

On peut craindre toutefois qu'un tel changement dans nos habitudes ne risque d'accentuer la fréquence des cas de non-observance.

Enfin, je crois qu'il ne faut pas perdre de vue que certains états physio-pathologiques peuvent exercer une influence non négligeable sur la biodisponibilité des médicaments et, par conséquent, sur leurs effets.

Ainsi, par exemple, dans les cas d'hyperthyroïdie qui s'accompagne d'un accroissement du métabolisme hépatique, on assiste généralement à une diminution de l'activité de la Digoxine, consécutive à une augmentation du catabolisme de cette dernière sous l'action des enzymes du foie.

J'espère vous avoir brossé un tableau, certes incomplet en raison du nombre limité d'exemples cités, mais suffisamment évocateurs, des facteurs qui sont susceptibles de modifier la biodisponibilité des médicaments et des problèmes qui peuvent, à cet égard, faire l'objet de vos préoccupations.

Une question se pose très probablement à beaucoup d'entre vous.

Dans quelle mesure pouvons nous faire confiance à la qualité des «génériques», notamment aux quelques «génériques» qui viennent d'être acceptés récemment en Belgique?

Ma réponse sera nuancée.

J'ai longtemps redouté que des «facilités» trop larges ne soient, pour des raisons diverses, accordées à la reconnaissance officielle de ces produits.

Depuis la parution en Belgique de l'A.R. du 8 octobre 1982, modifiant l'A.R. du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, visant le «générique» (médicament présenté comme identique à une spécialité déjà enregistrée), mes appréhensions se sont, dans une très large mesure, apaisées.

Cet A.R. exige, en effet, que le «générique» doit obligatoirement être enregistré sur base d'un dossier pratiquement aussi complet que celui qui est demandé pour une spécialité et que sa bioéquivalence (par rapport à la spécialité imitée) soit démontrée (quand le mode de préparation diffère de celui de la spécialité).

L'A.R. de 1982 n'oblige cependant pas le fabricant de fournir (comme le demandent, pour les spécialités, l'A.R. de 1969 et la directive 65/65/CEE) des résultats d'études pharmacologiques, toxicologiques et clinique, ou une documentation bibliographique suffisante (en cas de molécules déjà connues).

Je comprends bien l'irritation qui s'est manifestée dans l'industrie pharmaceutique de recherche à propos de la reconnaissance officielle de «copies» de ses meilleurs innovations et sa désapprobation à l'égard de la dérogation définie dans l'A.R. de 1982 que je viens d'évoquer.

Je ne vous cache pas que je suis très sensible aux arguments que l'industrie de recherche avance pour défendre sa cause, ainsi que de ses craintes de voir produire des «génériques» (je ne dis pas tous les «génériques») à partir de matières premières de qualité contestable, éventuellement contrôlées au moyen de méthodes désuètes, dans des conditions de travail qui ne répondraient pas aux règles de bonne pratique de fabrication (actuellement reconnues à l'échelle internationale), par des concurrents ignorants des progrès des connaissances scientifiques de tout ordre, relatives aux produits imités, ou se référant à une documentation périmée sur les indications, contre-indications et effets secondaires de ces produits.

En toute objectivité, je crois pouvoir vous déclarer que la Commission belge d'enregistrement des Médicaments, consciente de ses responsabilités en matière de santé publique, s'est montrée très attentive à ces arguments et à ses craintes.

En qualité de membre de cette Commission, je puis vous affirmer que les «génériques» qui ont été reconnus par cette dernière, sur la base d'une décision collégiale, ont été acceptés dans l'esprit d'une interprétation la plus rigoureuse possible de l'A.R. de 1982, selon des critères au moins aussi sévères (en particulier en matière de contrôle analytique que de stabilité, et de biodisponibilité) que ceux que la Commission adopte pour l'enregistrement des spécialités.

Enfin, j'estime, par souci d'exactitude, devoir vous informer que la Commission belge d'enregistrement des Médicaments a émis, d'autre part, des avis favorables, parfaitement motivés, pour un certain nombre de «copies sous marque» («copies-spécialités») plus performantes, à certains points de vue (biodisponibilité améliorée ou mieux contrôlée, meilleure tolérance, etc.), que plusieurs produits originaux.

Je vous remercie très vivement pour l'attention que vous avez bien voulu m'accorder et suis entièrement disposé, Mesdames, Mesdemoiselles et Messieurs, à répondre aux questions que vous souhaiteriez me poser.

	•		·	
				•

•			
		·	; ; ;
			;

## Spinocian

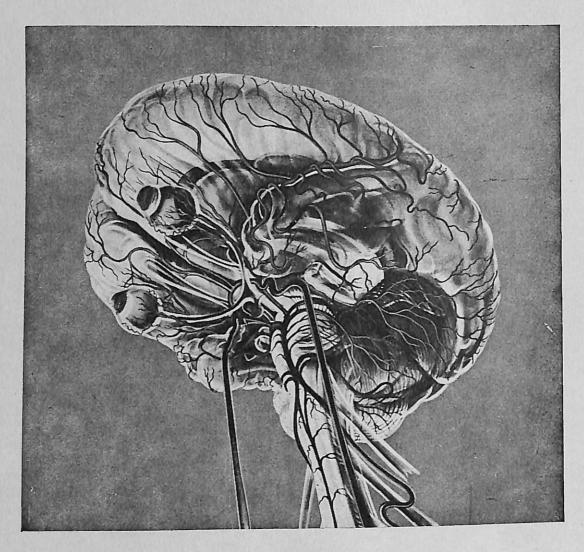
(Spironolacton mikronisiert

Aldosteron-Antagonist



zur Behandlung schwererer Ödemformen

Boehringer Mannheim PROPHAC, Boîte Postale 2063, 1020 Luxembourg, Tél. 48 24 82



### **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 (méthane 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.

