BULLETIN

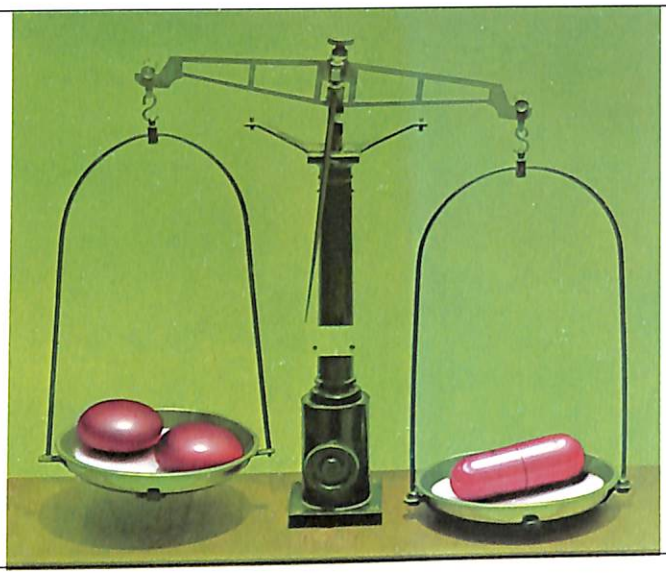
de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

N° 2

1986 – 123e année

Erleichterung für den Leber-Patienten



= 420 mg

Die bewährte Tagesdosis

= 420 mg

in der verbesserten 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 x täglich 1 Kapsel.
Legalon® wird sehr gut vertragen und ist frei von Nebenwirkungen. Kontraindikationen sind nicht bekannt.

NEU **Legalon® 140**

MADAUS

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, toxisch-metabolische Leberschäden (z.B. Fettleber, medikamentöse 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

Dr. Madaus & Co. · D-5000 Köln 91 · Vertretung für Luxemburg: Integral S.A.

BULLETIN

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

Fondé en 1864

Numéro jubilaire à l'occasion du 125e anniversaire
de la Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

n° 2
1986 – 123e année

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

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

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président	Professeur H. Metz
Secrétaire Général	Dr J. Neuen
Membres	Dr A. Betz, Dr M.-A. Dicato, Dr D. Hansen-Koenig, Dr G. Kayser, Dr R. Koppes, Dr M. Schroeder, M. P. Hippert, Dr G. Theves

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration et Publicité:	Dr J. Neuen, Secrétaire Général 3, rue Conrad Ier, Luxembourg
Rédaction:	Dr M.-A. Dicato, Rédacteur en chef Centre Hospitalier de Luxembourg 4, rue Barblé, Luxembourg Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint Ministère de la Santé, 22, rue Goethe, Luxembourg

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

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

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

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

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

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

Copyright 1986 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Sommaire

M. DICATO – Editorial 5

– Allocution de Monsieur B. Berg, Ministre de la Santé lors de la Séance Académique du 1er octobre 1986 7

P. HIPPERT – Zum 125 9

J. BEISSEL/C. PESCH/C. DELAGARDELLE – Actualités en cardiologie 13

P. CURZIETTI/M. DICATO – L'alpha-foetoprotéine 19

Dang Phuoc Trung – Stéréotaxie assistée par CT-scan 23

J.-C. FABER – Concentrée F VIII 27

J.-C. FABER – Fluoro-carbones et autres «Sang artificiel» 31

J.-C. FABER – Plasmaphérèse 33

P. GROFF – Anomalies héréditaires de l'hémoglobine 35

R. HEMMER – L'infection à HIV et le SIDA 43

F. HENTGES – Hybridomes et anticorps monoclonaux 49

F. HENTGES – Immune Network 53

J.-P. HOFFMANN – Le dosage des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein 57

G. KAYSER – Aspects de la médecine dentaire en 1986 61

A. KERSCHEN – Hépatites virales: Mises au point 69

B. LENZEN/M. PLETSCHETTE/C. CAPESIUS – Corrélations entre différents critères anatomopathologiques du cancer du sein et le dosage des récepteurs hormonaux 79

H. METZ – Acquisitions récentes en Neurologie 83

C. MEYERS/M. DICATO – Interleukin-2 91

J.-M. MICHELS – Rétrovirus 95

C. B. PULL – Actualités en Psychiatrie 99

J. REIFFERS-METTELOCK/G. GLAESENER/M. SCHROELL – La Borréliose de Burgdorfer 103

F. RIES/M. DICATO – Chimiothérapie avec greffe de moelle osseuse 111

J.-C. SCHNEIDER/J.-P. PARINI – Actualités pneumologiques 117

R. WENNIG – Actualités de Toxicologie Clinique 129

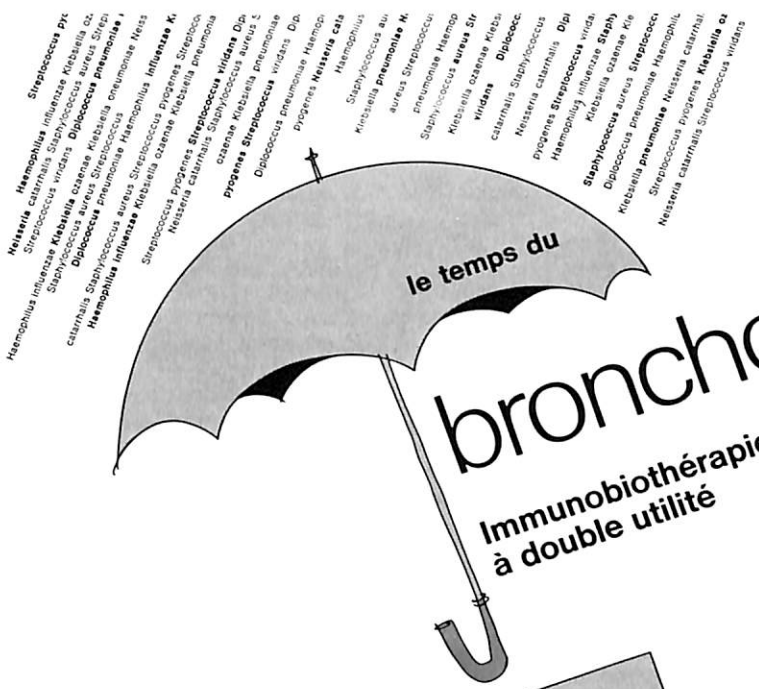
J.-M. WEYDERT – La cellule pariétale gastrique et la sécrétion acide 133

F. WOLFF – La rage, problème ancien, solutions nouvelles. Synthèse 139

Nomenclature des Laboratoires et Firmes

ayant annoncé dans le présent volume

Astra Nobelpharma
Boehringer Ingelheim
A. de Bournonville & Fils
BYK Belga
Ciba-Geigy S.A.
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
    Heumann
Dolorgiet Pharmaceuticals
Duphar & Cie
Hanff Frères, Luxembourg
Integral S.A., Luxembourg
    Intecopharm, Madaus, Troponwerke
Janssen Pharmaceutica
Labaz-Sanofi S.A.
Etablissement Thermal Mondorf-les-Bains
Laboratoires OM
Organon Belge S.A.
Mathis Prost, Luxembourg
    Homburg – Degussa Pharma
Pfizer S.A.
Prophac S.A., Luxembourg
    Boehringer, Fabre, Merrell, Schwarz
Salvia Werk GmbH
Sandoz Produkte AG
Schaper & Brümmer
Société Belge de Thérapeutique Expérimentale
Union Chimique Belge Pharma
Laboratoires Upjohn
Will Pharma



broncho-vaxom®

Immunobiothérapie orale à double utilité

Traitement des épisodes aigus

- **stimule** la capacité de défense de l'organisme
- **améliore** la symptomatologie clinique
- **agit en synergie** avec le traitement antibiotique

Traitement préventif et de consolidation

- **maintient** les défenses de l'organisme à leur niveau d'efficacité
- **diminue** la fréquence, la durée et la gravité des récidives
- **réduit** la consommation d'antibiotique

Indications

- 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.

Présentations

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

Pour des informations détaillées (précaution d'emploi, posologie, etc), consulter la documentation de base

OM **Laboratoires OM**
Genève (Suisse)

Littérature et échantillons:
Comptoir pharmaceutique luxembourgeois s.a.

L 607

Editorial

Comme déjà pour le 100e anniversaire de la Société des Sciences Médicales, son comité a voulu faire un numéro jubilaire du Bulletin pour cette 125e année. Ce numéro veut faire le point sur un certain nombre de sujets d'actualité dans les différentes branches médicales qui sont l'objet d'un développement explosif au cours des dernières années.

Actuellement il y a plus de chercheurs et de cliniciens faisant avancer les connaissances médicales qu'au cours de l'ensemble de notre passé scientifique. Ceci a amené une inflation de publications médicales sous forme de livres, périodiques, monographies etc... et il devient totalement impossible de suivre la littérature médicale en général et depuis une vingtaine d'années également les sous-spécialités qui d'ailleurs sont en éclatement. Les divers services d'indexation reprennent dans leurs banques de données, après sélection (!), plusieurs milliers de périodiques dans les sciences de la vie et nous n'allons pas reprendre dans ce bref éditorial les commentaires déjà publiés en 1978 sur les journaux médicaux.[1]

Il convient toutefois de préciser que malgré l'inflation de périodiques existants, toujours de nouveaux apparaissent, et que pour des raisons purement commerciales, difficiles à saisir, les grandes maisons d'édition encouragent la création de journaux professionnels, déjà en équilibre économique à partir de 200 exemplaires. Ceci fait que les périodiques très spécialisés ne traitent que des sujets limités, s'adressant à un cercle de lecteurs limité, qui fonctionne souvent dans son petit monde de périodiques, congrès, réunions... avec un horizon professionnel compliqué de superspécialistes, souvent sans relation avec le reste de la profession, ayant des difficultés de voir la forêt parce que trop près des arbres.

Essentiellement se pose la question du but d'un périodique médical comme le nôtre. Alors que plus de 10 000 journaux sont publiés, une recherche de littérature dans un sujet donné met en évidence que 80% des besoins sont souvent couverts par moins de 20 journaux et que le restant suit une courbe asymptotique. Des recommandations utiles sur l'utilisation de la littérature médicale ont été précisées récemment dans un des journaux des plus respectables et des plus cités et ces indications vont dans un sens très restrictif[2]*. A retenir que le meilleur critère de qualité d'un périodique médical en est l'index de citation, c.-à-d. la fréquence avec laquelle un article est cité dans la presse professionnelle dans une période donnée, p.ex. dans l'année qui suit la publication. Il faut préciser qu'il n'y a aucun périodique dont les articles sont cités une fois en moyenne dans l'année qui suit la publication, qui soit imprimé dans une langue autre que l'anglais, et au fur et à mesure qu'on élève le taux de citation le nombre de périodiques qualifiant se réduit massivement. A noter encore, pour situer le Bulletin, que l'immense majorité des périodiques tire aux environs de 200 à 500 exemplaires et notre journal avec ses 1 200 exemplaires était le seul périodique de langue française totalement indépendant et bénéficiaire en 1979. Des données plus récentes ne sont pas à disposition actuellement. A titre d'information il est essentiel de préciser que notre journal est repris depuis son existence dans les banques de données de l'Index Médicus ainsi que dans une série d'autres services d'indexation internationaux.*

Références:

[1] *DICATO M.: La Langue Française dans la Communauté Scientifique internationale. Bull. Soc. Sc. Méd.: 115: 109, 1978.*

[2] *R.B. Haynes et al.: The literature of Medecine. Ann. Int. Med. 105: 474, 1986.*

Après ces commentaires il faudra de nouveau se poser la question à quoi pourra servir une publication comme la nôtre. En fait, lors d'une enquête que nous avons effectuée auprès de nos lecteurs il y a quelques années, ceux-ci ont précisé et confirmé ce que d'autres périodiques similaires se sont vu dire également, c.-à-d. que les 2 exigences principales étaient d'abord des mises au point de sujets soit sous forme de revue, soit sous forme de travail clinique à l'occasion duquel le point est fait, et ensuite des renseignements d'ordre local sur la profession. En ce qui concerne ce dernier sujet chez nous le «Corps Médical», journal publié par l'Association des Médecins et Médecins-dentistes, reprend ce genre d'information.

C'est sous l'aspect de revue que nous avons voulu présenter ce numéro jubilaire à nos abonnés. Il est évident que nous avons dû adopter une attitude restrictive pour des raisons de place.

Je vous en souhaite une lecture instructive et agréable.

M. DICATO, éditeur

Allocution de Monsieur B. BERG

Ministre de la Santé, lors de la Séance Académique du 1er octobre 1986

Il y a maintenant 125 ans et une semaine que furent adoptés les statuts de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg où il est notamment dit dans l'article 2 que l'association a pour objet de s'occuper de toutes les études et recherches qui peuvent contribuer aux progrès des différentes branches de l'art de guérir. Lorsque le 24 octobre 1868 fut créée par arrêté royal grand-ducal l'Institut Grand-Ducal, la Société des Sciences Médicales figurait comme troisième section de médecine après la section historique et archéologique et la section des sciences naturelles et mathématiques.

Après que l'initiative de fonder la société avait été prise par le docteur Jos. Reuter-Julia, celle-ci se composait initialement de 55 membres-fondateurs avec comme premier président le Dr Edouard Aschmann, le Dr Gustave Fonck, secrétaire; le père Heldenstein, pharmacien ainsi que le Dr Dewacquon de Foetz et le vétérinaire Eugène Fischer de Cessange comme membres du comité.

Ce que cette société a réalisé au cours de ce siècle et un quart peut encore aujourd'hui être relu dans les nombreux bulletins qu'ils ont édités régulièrement. Ils ont surtout pu attirer au Grand-Duché de nombreux professeurs fort éminents de tous les pays, dont quelques-uns ont été à la pointe de la médecine, tels que le professeur de Duve de l'Université Catholique de Louvain, prix Nobel de Médecine en 74, qui a fait une brillante conférence en novembre 84 à Luxembourg. Le mérite de cette activité scientifique, qui contribue largement au recyclage de nos médecins revient surtout au Conseil d'Administration de la Société avec à leur tête des présidents et des secrétaires dynamiques et populaires puisque continuellement réélus.

Ainsi la société a eu depuis la Deuxième Guerre Mondiale seulement 4 présidents: le Dr Henri Loutsch, le Dr Pierre Felten, le Dr Raymond Schaus aussi rédacteur en chef pendant 14 ans et l'actuel président Henri Metz, ainsi que 2 secrétaires généraux: le Dr Pierre Felten de 1933-1958 et depuis 1958 le Dr Jean Neuen que je tiens à féliciter particulièrement pour son long et remarquable dévouement à la Société des Sciences Médicales.

Je tiens aussi à féliciter l'actuel président doublement pour son dynamisme, non seulement au sein de la société, mais j'ai trouvé l'autre jour sur mon bureau une copie d'une lettre du recteur de l'UCL annonçant à partir du 1er octobre la nomination de Henri Metz comme professeur invité à la faculté de médecine de l'illustre université de Louvain vieille de 550 ans. Alors qu'il a déjà été longtemps attaché comme maître de conférences, ensemble d'ailleurs avec l'infatigable rédacteur en chef du Bulletin des Sciences Médicales le Dr Mario Dicato, Henri Metz est le premier luxembourgeois à obtenir ce titre et cela en raison de sa contribution scientifique à la neuropédiatrie et de la diffusion des travaux de son éminent maître Paul Sandifer, le père de la neuropédiatrie anglo-saxonne.

Comme vous le constatez, l'administration de la société et la rédaction du bulletin se trouvent en bonnes mains. Il me reste à souhaiter encore des années de prospérité et de succès à la Société des Sciences Médicales en espérant que nous pouvons fêter aussi dignement en l'an 2001 son 150e anniversaire.

Mondorf-les-Bains

La seule station hépatique du Benelux

INDICATIONS:

MALADIES RHUMATISMALES,
SEQUELLES D'HEPATITE,
LITHIASE BILIAIRE,
MALADIES DE LA NUTRITION,
(HYPERCHOLESTEROLEMIE, OBESITE,
GOUTTE),
VOIES RESPIRATOIRES,
REEDUCATION PHYSIQUE,
REEDUCATION RESPIRATOIRE,

SERVICE DIETETIQUE

OUVERTE TOUTE L'ANNEE

INFORMATIONS:
MONDORF-ETAT – TEL. 6 70 11
L-5601 MONDORF-LES-BAINS – B.P. 52

Alle magen Soluga-stril®

Spasmo-

Zusammensetzung: Gel 10 g (1 Beutel) enthalten: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Gel (12,5%, berechnet als Al_2O_3) 3,48 g, Calciumcarbo
nat 0,6 g. Tabletten: 1 Tablette enthält: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Trockengel (50%, berechnet als Al_2O_3) 0,2 g, Calciumcarbona
0,3 g. Indikationen: Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerde
durch Diätfehler und Medikamente. Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereic
des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung
Akkomodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden. Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Gabe von Amantadin
Chinidin oder trizyklischen Antidepressiva kann die Wirkung von Butinolinphosphat verstärkt sein. Das Präparat kann die Resorption von wichtige
Nahrungsbestandteilen und Arzneimitteln (Eisen-haltige; Tetrazykline; Chenodesoxycholsäure-haltige) beeinträchtigen. Hinweise: Bei schwere
Nierenfunktionsstörungen ist eine hochdosierte Daueranwendung, über 6 Beutel bzw. 12 Tabletten pro Tag, zu vermeiden. Dieses Arzneimittel kann auc
bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur
Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Dosierung und Art der Anwendung: Be
Säure- und Magenbeschwerden 3mal täglich 1-2 Stunden nach den Mahlzeiten sowie zusätzlich vor dem Schlafengehen und bei zwischenzeitlic
auftretenden Magenbeschwerden den Inhalt eines Einzelbeutels einnehmen bzw. 1-2 Tabletten zerkauen und mit oder ohne Flüssigkeit schlucken

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20 Einzelbeuteln Gel, Packung mit 50 Einzelbeuteln Gel,
Packung mit 20 Tabletten, Packung mit 50 Tabletten, Packung mit 100 Tabletten.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · D-8500 NÜRNBERG

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

Stand: Januar 1986

freiverkäuflich

HEUMANN PHARMA

Zum 125.

Auszüge eines Textes, der teilweise vorgetragen wurde anläßlich der Veranstaltung der Société des Sciences Médicales vom 1. 10. 1986.

P. Hippert

Pharmacie du Pélican
Luxembourg

Heidegger hat einmal ironisch bemerkt, daß Gedenkfeiern und Gedankenlosigkeit ungemein einmütig zusammengehen. Seiner schlußfolgernden Diagnose von der zunehmenden Flucht des heutigen Menschen vor wirklichem Denken – nicht berechnendem, sondern besinnendem Nachdenken – sollten wir heute abend wenigstens versuchen, meine ich, kein bestätigendes Symptom zu liefern.

Und unsere Gedenkfeier nicht nur feiern, sondern auch bedenken.

Wie aber? In welcher Perspektive? Unter welchem Blickwinkel?

Was sollen die Fragen? Wäre denn nicht alles bedacht mit dem Hinweis auf die Wissensexplosion der medizinischen Wissenschaft, einerseits; mit der sich hieraus ergebenden Wichtigkeit einer wissensvermittelnden Institution wie die Société des Sciences Médicales, andrerseits; wobei, als vorletztes, deren 125jähriges Bestehen die Vitalität dieser zugleich mit der Dynamik jener bescheinigen würde? Es bliebe, als letztes, zum Festbuffet zu schreiten, und darauf anzustoßen, daß es so weitergehe: Ad multos annos!

So bedauernswert es auch für Sie, meine Damen und Herren, wie für mich, sein mag: Ich bin von der Vortrefflichkeit dieser Prozedur des Bedenkens nicht überzeugt. Nicht bei unseren 125 Jahren.

* * *

Der Einband der Jubiläumsnummer des Bulletin vom Oktober 1961 zum 100. Geburtsjahr unserer Société, trägt auf der Vorderseite zwei goldene Streifen. Der eine ist weniger breit als der andere – immerhin!

Seither hat sich nicht nur einiges an der Goldmetallbörse getan.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 9 – 1986

Und es fragt sich ernstlich, meine ich, ob die alte Perspektive für dieses unser Bedenken notwendig und ausreichend ist, d.h. die erreichten und die zu erwartenden Resultate der medizinisch-pharmazeutischen Wissenschaft aufzulisten. Besteht nicht vielmehr die vorrangige und eigentliche Herausforderung an uns, den heutigen und hiesigen Standpunkt unserer Wissenschaft zu bedenken, zu definieren, zu situieren in einem anderen, weiteren Korrelationsfeld als demjenigen der Daten ihrer alleinigen eigenen Dynamik?

Denn diese medizinisch-pharmazeutische Wissenschaft wurde doch in ein krisenhaft verknotetes Netz verstrickt, das es vielerorts zu inspizieren, zu bewerten und eventuell zu lösen drängt.

* * *

Aus (solchen) aktuellen Bestandsaufnahmen medizinisch-pharmazeutischer Fragestellungen und Lösungsannäherungen rein wissenschaftlicher Prägung, ergibt sich nur umso deutlicher:

Gerade für die von der eigentlichen wissenschaftlichen Problematik Informierten, ist die seit Jahren wie ihr Schatten – im doppelten Sinne des Wortes – sie begleitende «andere» Problematik aus welchen Verständnisdefiziten oder kritischen Argumentationen auch immer, mehr als eine Herausforderung zu bloßem selbstsicheren oder selbstgefälligen Widersprechen oder Achselzucken.

In Anbetracht deren Inzidenz und Virulenz wird die Auseinandersetzung mit den Veränderungen, Spannungen, Rissen und Brüchen im Verhältnis von Wissenschaft und ihrer Umwelt, eine Sache gesellschaftlichen Verantwortungsgefühls.

Der Auftrag, solches konkret zu realisieren, ist gegeben, wie selbstverständlicher auch die rein persönlich begrenzte Verpflichtung unserer Wissenschaft gegenüber, in der tagtäglichen Praxis eines jeden, scheinen mag.

* * *

Es wäre sicher nicht nur unschicklich, es wäre auch aussichtslos, hier jetzt mit aufgerollten Hemdsärmeln auf dem Grund und Boden der zu feiernden Société nach pythischen Dämpfen und verjüngenden Quellen zu graben, um dem Ideal noch mehr Realität zu geben.

Es soll bei einem Zu-bedenken-geben bleiben!

Dabei sollten jedoch die gegebenen Möglichkeiten unserer Société in Evidenz gesetzt werden:

Es sollte, und vielleicht gerade an die Adresse meiner jungen Kollegen, der multidisziplinäre Charakter der Société als Chance unterstrichen werden, die es zu wahren gilt und zu gewahren als Ansatz, über den eigenen Schatten zu springen, und das im weitesten Sinne.

Daraus ergibt sich, nicht nur Mitteilung einerseits und Rezeption andrerseits zu organisieren, sondern Austausch von Informationen aus dem Felde der medizinisch-pharmazeutischen Wissenschaft und, unter einem inter-disziplinären Horizont, den mit jenen interagierenden Randgebieten.

So bewahrt sich nicht nur das Allgemeine, Gemeinsame, Verbindende, Grundsätzliche und, nicht zuletzt, Humane einer medizinisch-pharmazeutischen Praxis, die die technisierende Atomisierung einerseits einer andrerseits unübersehbar verschwimmenden medizinisch-pharmazeutischen Wissenschaft gefährdet.

So artikuliert sich auch das Selbstverständnis medizinisch-pharmazeutischer Wissenschaft mit dem Verständnis ihrer Welt und Umwelt.

* * *

Damit müssen wir uns hier leider begnügen, die anvisierte Artikulation der Träger, Exponenten und Benefizienten der medizinisch-pharmazeutischen Wissenschaft im Geiste von kritischer und selbstkritischer Wissenschaftlichkeit und mit deren rationalem Instrumentarium in seinen Möglichkeiten allzu abstrakt zu belegen.

Es möge angezeigt gewesen sein, gründlicher den vielfältigen spannungsträchtigen Knoten im systemischen Netz nachzuspü-

ren, in das die medizinisch-pharmazeutische Wissenschaft eingebunden ist.

Wie weit dabei jeder der Beteiligten jeweils gefordert ist, möge konkreter fundiert worden sein. Und damit die Schlußfolgerung von der Notwendigkeit, die Umfeld-Problematik stärker in das wissenschaftliche Verständnis und Selbstverständnis einzubringen, und solchermaßen allen damit Befaßten und davon Betroffenen als eine Domäne nicht nur von großer und kleiner Politik und Polemik jeglicher Tonart, sondern auch von Wissenschaft und Wissenschaftlichkeit im weitesten und verbindlichsten Sinne, d.h. im interdisziplinären Dialog mit den Geistes-, Sozial-, Erziehungs-Wissenschaften, nahezulegen.

So überzeugt ich auch bin, ein Mehr an solchem Einsatz sollte – und müßte, ob der augenfälligen objektiven und subjektiven Hindernisse und Hemmnisse, um sich durchzusetzen – in aller Hinsicht gefördert werden, wir mögen in dieser Richtung jetzt nicht weiter bohren: In Grenzbereichen steht bekanntlich explosiver Zündstoff an.

Geben wir heute abend den Vorzug dem berechtigten, sehr berechtigten Freudenfeuer zu Ehren unserer Société des Sciences Médicales!

Daß es zugleich Leuchtkugeln seien, ihren Weg zu erhellen, Wissenschaftlichkeit durchzusetzen gegen Unwissenschaftlichkeit, Wissenschaft einzubringen wo Wissenschaft mangelt, Wissenschaft zu mehren wo Wissenschaft schon wirkt und dennoch endlos unbefriedigt offen bleibt!

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampulle

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapsel

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

so oder so: Gastrosil®

Das Metoclopramid-Programm

rezeptpflichtig

Zusammensetzung: Gastrosil: 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 ml Lösung (≙ 17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (≙ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Zäpfchen für Kinder enthält Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg. Gastrosil Injektionslösung: 1 Ampulle (2 ml) enthält 10 mg Metoclopramidhydrochlorid. Gastrosil 50 Injektionslösung: 1 Ampulle (10 mg) enthält 50 mg Metoclopramidhydrochlorid. Gastrosil retard: 1 Retardkapsel enthält 31,6 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 30 mg Metoclopramidhydrochlorid). Gastrosil retard mite: 1 Retardkapsel enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid). Indikationen: Gastrosil, Gastrosil retard, Gastrosil retard mite: Motilitätsstörungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z. B. bei Refluxkrankheit, Magenschleimhautentzündung, Sodbrennen. Zur unterstützenden symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- bzw. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne, medikamentenbedingte Übelkeit. Bei anhaltendem Schluckauf ist ein Therapieversuch angezeigt. Zusätzlich für Gastrosil retard mite: diabetische Gastroparese. Kontraindikationen: Phäochromozytom, prolactinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil nicht empfohlen. Patienten mit Sorbit-(Fructose)-Intoleranz, z. B. bei Fructose-1,6-Diphosphatasemangel, nicht mit Gastrosil Tropfen behandeln. Säuglinge und Kleinkinder sind von der Behandlung mit Gastrosil ausgeschlossen. Kinder von 8-14 Jahren, Schwangere und stillende Mütter sollen Gastrosil nur bei strenger Indikationsstellung einnehmen. Nebenwirkungen: In Einzelfällen kann nach Einnahme von Gastrosil ein dyskinetisches Syndrom (Krämpfe im Gesichts-, Hals- und Schulterbereich) auftreten. Diese Erscheinungen klingen nach Absetzen des Präparates innerhalb einiger Stunden ab. I.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG; Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen. Gelegentlich kann es zu Unruhezuständen, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkter Darmtätigkeit, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum, Milchabsonderung und Brustdrüsenschwellung kommen. Nach Absetzen von Gastrosil verschwinden diese Nebenwirkungen vollständig innerhalb kurzer Zeit. Bei Langzeitanwendung kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Gastrosil kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: Bei gleichzeitiger Einnahme von Neuroleptika (zentral und peripher dämpfende Arzneimittel, z. B. Phenothiazine) können verstärkt krampfartige Beschwerden auftreten. Anticholinergika können die Wirkung von Gastrosil einschränken. Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxydase-Hemmern, Sympathikomimetika und Cimetidin kann beeinflußt werden. Die Aufnahme von Digoxin aus dem Darm kann vermindert, die Aufnahme von Paracetamol und verschiedene Antibiotika (z. B. Tetracycline) sowie von Alkohol kann beschleunigt werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Gastrosil: Packung mit 20 Tabletten, 50 Tabletten, 100 Tabletten, 20 ml Tropfen, 50 ml Tropfen, 100 ml Tropfen, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen. Gastrosil retard: Packung mit 10 Retardkapseln, 20 Retardkapseln, 50 Retardkapseln. Gastrosil retard mite: Packung mit 10 Retardkapseln, Packung mit 20 Retardkapseln, Packung mit 50 Retardkapseln, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · D-8500 NÜRNBERG

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

Stand: Januar 1986

HEUMANN PHARMA

Actualités en Cardiologie

J. BEISSEL
C. PESCH

Département de Cardiologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

A. ANTIARYTHMIQUES

Le développement des antiarythmiques a connu au cours des dix dernières années un essor extraordinaire. De nombreux produits, essentiellement du groupe I de VAUGHAH-WILLIAMS, ont été mis sur le marché ou sont en cours d'étude (Méxilétine, Procaïnide, Flécaïnide, Encaïnide, Propafénone, Lorcaïnide). Leur utilisation n'est pas toujours sans danger compte tenu de leurs nombreux effets secondaires indésirables, essentiellement inotrope négatif et dromotrope négatif. L'effet arythmogénique des médicaments antiarythmiques est de mieux en mieux connu. Certains produits peuvent entraîner des arythmies ventriculaires graves chez un pourcentage très élevé de patients, rendant un monitoring électrocardiographique ambulatoire indispensable. L'antiarythmique idéal agissant exclusivement sur l'excitabilité sans avoir de caractéristique dromotrope ou inotrope négative n'a pas été découvert. Un antiarythmique ancien toutefois, l'Amiodarone, s'en rapproche. Ce médicament dont l'utilisation se répand à une vitesse vertigineuse est utilisé aussi bien dans le traitement des troubles du rythme supra-ventriculaire que ventriculaire. D'utilisation facile, il est peu dangereux à l'usage à condition d'une surveillance clinique régulière à la recherche de dépôts cornéens, de troubles thyroïdiens ou de fibroses pulmonaires.

Bull Soc Sci Méd
p 13 – 1986

B. BETABLOQUANTS

La décade écoulée a été marquée sur le plan pharmacologique par les bêtabloquants. Leur utilisation dans l'angor a transformé le pronostic médical de cette affection au point de compromettre sérieusement l'intérêt de la chirurgie de la maladie coronaire. Plus récemment, leur utilisation au stade aigu de l'infarctus selon certaines études randomisées (MIAMI; ISIS) semble diminuer de façon significative la mortalité de cette affection à court et à moyen terme. L'évolution pharmacologique des bêtabloquants se fait vers l'utilisation de produits sélectifs hydrosolubles et à longue durée d'action.

C. CALCIUM BLOQUEUR

Les antagonistes du calcium sont les médicaments cardiologiques d'avenir. Créés au cours de dix dernières années, ils marqueront certainement la décade à venir. Les 3 produits actuellement les plus utilisés (Vérapamil; Nifédépine; Diltiazem) se distinguent par leurs effets inotrope, antiarythmique et vasodilatateur. Ils sont utilisés dans les troubles du rythme supraventriculaire (Vérapamil; Diltiazem) et dans l'angor spastique dont ils constituent la base de la thérapeutique mais également dans l'angor d'effort stable. Dans ce dernier domaine ainsi que dans le traitement de l'hypertension, ils tendent à ravir la première place aux bêtabloquants grâce à leur excellente tolérance clinique.

CHIRURGIE CORONAIRE

Le pontage aorto-coronaire reste actuellement une des interventions la plus fréquemment réalisée aux U.S.A. Très contestée au début des années 1980, elle garde une place prépondérante dans le traitement de la maladie coronarienne surtout grâce aux développements chirurgicaux qui ont permis d'abaisser la mortalité opératoire à moins de 1 %. Les grandes études (CASS – étude européenne) ont permis de mieux cerner ses indications qui restent actuellement l'atteinte du tronc commun de la coronaire gauche et les patients tritronculaires avec fonction ventriculaire gauche compromise. Au cours des dernières années, l'utilisation de la mammaire interne, de préférence au pontage saphène, s'impose. En effet la perméabilité à long terme du pontage mammaire semblerait de loin supérieure à celle du pontage saphène.

D. DEFIBRILLATEUR

L'histoire du défibrillateur a marqué un pas avec la mise au point par MIROWSKI en 1980 d'un défibrillateur automatique implantable. Cet appareillage est peu utilisé en raison de la complexité de sa mise en place et de sa surveillance. A l'heure actuelle, on étudie la possibilité d'utiliser les défibrillateurs automatiques ou semi-automatiques externes détectant la fibrillation ventriculaire grâce à des algorythmes complexes en utilisant des électrodes cutanées thoraciques. L'utilisation de ces défibrillateurs ne manquera pas de poser des problèmes médicaux, techniques et éthiques nombreux et restera probablement limitée à un petit nombre de patients étroitement triés et surveillés par des techniques électrophysiologiques de pointe.

E. ENZYME DE CONVERSION

La mise au point des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion a ouvert des voies nouvelles non seulement dans le traitement de l'hypertension mais également dans celui de l'insuffisance cardiaque. L'utilisation de ces médicaments dans le traitement de l'insuffisance cardiaque se répand grâce à leur bonne tolérance et leur maniement facile.

F. FULGURATION ENDOCAVITAIRE

Il s'agit d'une nouvelle technique permettant de délivrer un choc électrique de haute énergie (150 – 240 joules) par voie endocavitaire, par l'intermédiaire d'une sonde de stimulation. Son but est de détruire une voie de réentrée d'une tachycardie, soit faisceau de His ou faisceau de Kent dans les réentrées par préexcitation ventriculaire dans les Bouverets, soit circuit d'un foyer de tachycardie ventriculaire après repérage minutieux par le mapping endocavitaire.

G. GREFFE CARDIAQUE

La transplantation cardiaque s'impose de plus en plus comme alternative réaliste, malheureusement réservée à une trop faible minorité de patients compte tenu du manque de donneurs potentiels. La survie des transplantés cardiaques atteint grâce à l'utilisation d'un nouveau médicament, la Cyclosporine, 75 % à 5 ans dans d'excellentes conditions.

H. HOLTER

L'enregistrement de longue durée de l'ECG (24 h) des patients au cours d'une journée de vie normale et au cours des activités habituelles a énormément augmenté les possibilités du médecin de connaître les variations spontanées, parfois étonnantes, du rythme normal au cours du nycthémère, de détecter et de quantifier les troubles du rythme et, surtout, de contrôler l'efficacité du traitement instauré si celui-ci a été indiqué. Enfin cette technique permet de corréler le trouble du rythme détecté à la symptomatologie ou de l'innocenter.

I. INTERVENTION

La cardiologie dite d'intervention a vu ses débuts lors de la mise au point en 1977 par Andréas GRUENTZIG de l'angioplastie coronaire percutanée, actuellement en pleine expansion.

D'abord réservée aux sténoses monotronculaires proximales non calcifiées son application, grâce au progrès technique (amélioration des guides et des ballons) a pu être étendue aux sténoses multitronculaires calcifiées et distales. Des milliers d'angioplasties sont actuellement réalisées. Plusieurs grandes séries dont celle du National Institut of Health ont établi un inventaire très soigneux des succès et des échecs de cette technique. Le succès primaire de l'angioplastie avoisine les 90 %. Les complications restent fréquentes (21 %) mais la mortalité faible, de l'ordre de 1 %. Les resténoses après une première angioplastie efficace continuent à poser des problèmes. La nécessité chez 1 % des malades d'une revascularisation chirurgicale en urgence rend, pour le moment, toujours la présence d'un chirurgien cardiaque sur place indispensable.

La valvuloplastie mitrale en est à ses débuts mais on commence à avoir une solide expérience de la valvuloplastie aortique. Cette technique qui consiste à dilater au moyen d'un ballon l'orifice aortique calcifié est le traitement de choix des sténoses aortiques du vieillard, difficilement abordables par voie chirurgicale. Le taux de succès est élevé et le nombre de complications est faible compte tenu de la population étudiée. Plusieurs séries ont été publiées avec d'excellents résultats à moyen terme.

L'angioscopie permettra certainement de réaliser des progrès importants dans la connaissance de la maladie coronarienne, notamment dans l'angor instable où il existe une intrication entre athérome, thrombus et spasme et de mieux préciser ainsi les indications des différents traitements possibles.

L'utilisation du laser, par contre, devra probablement attendre encore quelques années avant de pouvoir être appliquée au traitement des sténoses coronaires en se servant de l'expérience qui aura été recueillie par l'angioscopie coronaire et à condition de maîtriser les problèmes posés par la miniaturisation du matériel et la maîtrise de l'énergie délivrée dans le vaisseau.

L. LIPIDES

L'hypotèse de la responsabilité des lipides dans l'athérogénèse s'est amplement confirmée au cours de la dernière décennie grâce aux études épidémiologiques très nombreuses dont la plus récente est l'étude américaine de grande envergure (LRCR) mais aussi grâce aux travaux fondamentaux et tout particulièrement les travaux sur les récepteurs LDL de BROWN et GOLDSTEIN, récompensés en 1985 par l'attribution du prix NOBEL de Médecine. L'ensemble de ces études et travaux tend à démontrer de façon indubitable le rôle du LDL cholestérol dans l'athérogénèse et de nombreuses données convergent actuellement pour indiquer qu'un rapport HDL/LDL favorable permettra non seulement d'arrêter la progression de la

maladie coronarienne mais pourra, dans certaines circonstances, favoriser sa régression.

M. MAGNETIQUE

La résonance magnétique nucléaire sera vraisemblablement comme dans les autres disciplines, une technique fondamentale pour la cardiologie, servant à établir la caractérisation tissulaire et, ainsi, à donner les renseignements fonctionnels importants sur le myocarde, servant à établir l'ischémie myocardique. D'ores et déjà, elle sert à prédire les crises de rejet au cours des transplantations cardiaques.

N. NUCLEAIRE

La cardiologie nucléaire a fait des progrès spectaculaires au cours des dix années écoulées. La scintigraphie cavitaire au technetium est devenue une des méthodes les plus fiables et plus précises pour étudier et quantifier la cinétique du ventricule gauche. La facilité de sa réalisation grâce aux équipements modernes, ne connaît guère d'équivalent en cardiologie.

La scintigraphie myocardique au thallium grâce à l'introduction de la tomographie est devenue une méthode très sensible et très spécifique pour étudier la perfusion myocardique. Elle rend des services inestimables dans l'estimation du retentissement fonctionnel des sténoses constatées à la coronarographie. L'utilisation de nouveaux traceurs métaboliques (acide gras libre) en scintigraphie conventionnelle ainsi que la diffusion de la tomographie d'émission aux positrons qui ne sera bientôt plus liée à la présence d'un accélérateur de particules grâce à la mise au point de générateurs transportables, permettront à l'avenir d'étudier le métabolisme de la cellule myocardique in vivo.

O. ORDINATEUR

L'ordinateur fait actuellement partie intégrante de la cardiologie de laboratoire et on ne peut plus s'imaginer les techniques d'exploration modernes sans son aide. La plupart des unités de soins cardiologiques intensifs utilisent l'ordinateur pour la surveillance des arythmies. Mais l'ordinateur a fait son entrée également dans la cardiologie de tous les jours grâce à l'extension des programmes d'interprêtation automatique de l'électrocardiogramme, disponible à des prix concurrentiels sur le marché.

P. PLAQUETTES

Le rôle des plaquettes dans la progression de la maladie coronarienne et dans la génèse de ses manifestations aiguës comme l'angor instable et l'infarctus, commence à être mieux connu grâce aux travaux cliniques et expérimentaux innombrables qui lui ont été consacrés au cours des dix dernières années. Le rôle de l'Aspirine inhibant la cyclo-oxygénase plaquettaire et empêchant la libération de thromboxane A2 un puissant vaso-constricteur ne fait pas de doute. Les doses d'Aspirine suffisantes pour bloquer la thromboxane sans inhiber la libération par l'endothélium de la prostacycline, un vaso-dilatateur, sont actuellement mal définies et se situent vraisemblablement entre 100 et 500 mg/jour. Malheureusement, les grandes études cliniques comme le PARIS (Persantine, Aspirine Réinfaction Study) ont toutes été réalisées avec des doses d'Aspirine beaucoup plus élevées, de l'ordre de 1000 mg et ne permettent pas de tirer de conclusions définitives quant à l'intérêt clinique et les modalités d'application exactes de ce traitement.

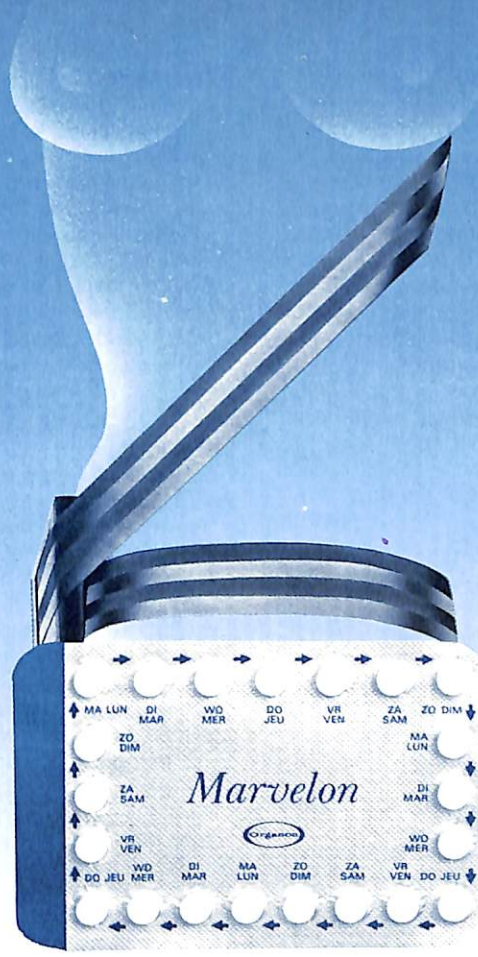
Q. QUANTIFICATION

Une conséquence de l'introduction de l'ordinateur en cardiologie est la possibilité de quantification du processus pathologique (troubles du rythme, fonction ventriculaire, perfusion myocardique) permettant de classer les patients dans des groupes précis à pronostics connus. Toutefois, son application la plus spectaculaire est la coronarographie quantitative rendue possible grâce à la digitalisation de l'appareillage et qui, par méthode vidéo-densitométrique, permet d'établir le degré de sténose dont l'évaluation était laissée jusqu'alors à l'appréciation individuelle du coronarographiste. Cette technique, rendue possible par le développement des ordinateurs, s'imposait vite à

- *monophasique: simplicité sans faille*
- *sécurité contraceptive supérieure*
- *respecte la peau, le cœur et les vaisseaux*
- *excellent contrôle du cycle*

Marvelon

par comprimé : 150 mcg désogestrel + 30 mcg d'éthinyloestradiol



la première pilule de la nouvelle génération

Organon

MARVELON – Composition : Chaque comprimé contient 0,150 mg de désogestrel (un prégestagène) et 0,030 mg d'éthinylestradiol (un œstrogène). **Caractéristiques :** Le Marvelon est un contraceptif oral de type combiné. Chaque strip de Marvelon est constitué de 21 comprimés. Un comprimé contient comme produit actif du désogestrel (0,150 mg), un prégestagène et de l'éthinylestradiol (0,030 mg), un œstrogène. Le désogestrel est un prégestagène très actif. Des recherches cliniques comparatives il est apparu que les combinaisons désogestrel/éthinylestradiol n'ont pas les effets métaboliques néfastes attribués à l'activité androgène des prégestagènes, grâce à l'utilisation du désogestrel. Lors de l'application du schéma posologique préconisé le Marvelon empêche la maturation des follicules ainsi que l'ovulation par inhibition des gonadotrophines hypophysaires. Chaque mois une hémorragie de privation est induite; elle ressemble assez à une menstruation normale quant à la durée et l'intensité. Cette hémorragie mensuelle commence généralement deux à trois jours après la prise du dernier comprimé et est le plus souvent indolore. Le Marvelon a un effet contraceptif fiable tel qu'il apparaît des études cliniques. **Indication :** Contraception orale. **Contre-indications :** Les contraceptifs oraux — parmi lesquels le Marvelon — ne peuvent pas être employés en cas de : 1. Thrombophlébite, processus thrombo-emboliques ou troubles de cette nature dans l'anamnèse. 2. Troubles hépatiques graves, ictère, syndrome de Rotor, syndrome de Dubin-Johnson ou antécédent d'ictère gravidique. L'utilisation de contraceptifs oraux n'est pas contre-indiquée chez les femmes qui ont un passé d'hépatite, mais dont le fonctionnement hépatique est normal. 3. Tumeurs œstrogéno-dépendantes avérées ou soupçonnées. 4. Hémorragies génitales dont l'étiologie n'a pas été établie. 5. Anémie à hématies falciformes. 6. Porphyrie. 7. Hyperlipoprotéinémie, spécialement s'il existe en outre d'autres facteurs de risque prédisposant aux troubles cardiovasculaires. 8. Un passé d'otosclérose qui s'est aggravée pendant la grossesse et/ou lors de l'emploi de contraceptifs oraux. 9. **Grossesse :** Il faut exclure une grossesse avant d'instaurer un traitement au Marvelon. La fiabilité des contraceptifs oraux est réduite dans les conditions suivantes : • la prise des comprimés n'est pas faite selon les instructions; comprimés oubliés, par exemple; • des troubles gastro-intestinaux avec diarrhée ou vomissements se sont produits dans les trois heures suivant la prise d'un comprimé; • certains autres médicaments ont été pris en même temps (voir « Interactions »). Chez certaines femmes utilisant un contraceptif oral, il se peut que la quantité de sang perdu pendant l'hémorragie de privation ou la durée de celle-ci soient réduites. Il arrive même parfois que l'hémorragie de privation ne se produise pas. En l'absence des circonstances mentionnées ci-dessus, une grossesse est improbable. Il n'y a donc pas de raison d'arrêter l'utilisation du Marvelon. Cependant, si chez une femme sous Marvelon qui présentait régulièrement une hémorragie de privation, celle-ci cessait brusquement de se produire, l'éventualité d'une grossesse devrait être exclue, d'autant plus s'il existe d'autres raisons sérieuses de soupçonner une grossesse (voir les circonstances mentionnées ci-dessus). Dans ce cas, il peut être nécessaire de procéder à des diagnostics de grossesse successifs, à des intervalles d'une semaine par exemple. En attendant le résultat des diagnostics, il faut conseiller à la patiente d'interrompre la prise des comprimés et d'utiliser une autre méthode de contraception (non hormonale). Après l'exclusion d'une grossesse, la prise des comprimés peut recommencer de la manière usuelle, c'est-à-dire en entamant une nouvelle plaquette de Marvelon le premier jour des règles suivantes. **Avertissements et précautions :** Il est conseillé de procéder à des examens médicaux périodiques qui se feront généralement tous les six mois, à moins que des circonstances particulières ne requièrent une fréquence plus élevée. Ces examens doivent porter tout spécialement sur le poids corporel, la tension artérielle, le cœur, les seins, les organes pelviens, les jambes et la peau. Au moindre signe de processus thrombo-embolique, l'utilisation de la préparation doit être immédiatement arrêtée. Des études effectuées en Angleterre et aux Etats-Unis ont démontré que, par rapport aux femmes qui n'utilisent pas de contraceptifs oraux, celles qui en usent courent probablement un risque de thrombose légèrement supérieur. Elles présentent un peu plus fréquemment des affections vasculaires, surtout au-delà de 35 ans. Ceci s'applique spécialement à celles qui fument beaucoup ou qui sont immobilisées. Les contraceptifs oraux peuvent faire augmenter le risque de thrombose, il faut donc en tenir compte en cas d'intervention chirurgicale chez des malades utilisant ces préparations. Des fribomyomes utériens préexistants peuvent augmenter de volume sous l'influence d'œstrogènes. L'administration de la préparation doit être arrêtée dans ce cas. La tolérance au glucose peut diminuer pendant l'utilisation de contraceptifs oraux, les patientes diabétiques doivent donc être maintenues sous une surveillance stricte. Les femmes atteintes d'une insuffisance du myocarde ou des reins, d'épilepsie ou de migraine doivent être surveillées avec soin, étant donné qu'une rétention hydrique a été observée lors de l'utilisation continue de contraceptifs oraux. Il faut être prudent quand il s'agit de femmes jeunes dont les cycles ne sont pas encore stabilisés. Chez certaines femmes, la tension artérielle augmente pendant la grossesse et/ou pendant la prise de contraceptifs oraux. Chez ces femmes, la tension artérielle doit être vérifiée régulièrement. En cas d'hypertension grave, il faut immédiatement arrêter l'utilisation de la préparation. Le médecin doit être conscient du fait que la fiabilité des contraceptifs oraux est diminuée quand un comprimé a été oublié ou quand des troubles gastro-intestinaux surviennent pendant la période de prise des comprimés. Après un accouchement ou un avortement, la prise des comprimés doit commencer le premier jour de la première apparition spontanée des règles. Si l'on souhaite instaurer le traitement plus tôt — immédiatement après l'accouchement par exemple — il faut également prendre des mesures contraceptives non hormonales pendant les 14 premiers jours de la prise des comprimés. D'une manière générale, il apparaît que le Marvelon n'exerce pas d'effet nuisible sur la lactation. L'extrétion de substances actives dans le lait est négligeable. Il se peut cependant qu'une suppression de la lactation se produise si la prise de la préparation commence juste après l'accouchement. Il faut être prudent lorsqu'il s'agit de prescrire des contraceptifs oraux à des femmes ayant des antécédents d'herpes gestationis. L'utilisation de contraceptifs oraux peut influencer le résultat de certains tests de laboratoire. Des adénomes hépatiques ont été observés chez des femmes traitées par des contraceptifs oraux. L'adénome peut soit se présenter sous forme d'une masse abdominale, soit se manifester par les symptômes d'une affection abdominale aiguë. Il faut songer à un adénome hépatique hémorragique si la femme présente des douleurs abdominales ou les symptômes d'une hémorragie intra-abdominale. **Interactions :** Des hémorrageis irrégulières et une diminution de la fiabilité des contraceptifs oraux peuvent se produire quand ces préparations sont utilisées en même temps que des médicaments qui activent des systèmes enzymatiques au niveau du foie (tels que la rifampicine, les barbituriques, certains anti-épileptiques) ou lors de l'emploi de l'ampicilline. **Mode d'emploi : • Mode d'administration :** Voie orale. **• Posologie :** Pour obtenir un cycle anovulatoire il faut administrer pendant 21 jours 1 comprimé de Marvelon par jour, à commencer le premier jour du cycle (ce qui correspond au premier jour de la menstruation). Ce comprimé est libéré de l'alvéole correspondant à ce jour de la semaine. Les comprimés seront pris chaque jour à un moment précis de la journée, de préférence lors du repas du soir. Après avoir pris le dernier comprimé d'un strip on entame un nouveau strip après un arrêt de 7 jours. **Effets secondaires :** Pendant les premiers mois de traitement, il peut se produire des pertes de sang irrégulières. L'expérience a prouvé qu'il s'agit là presque toujours d'un problème temporaire. La prise des comprimés doit donc continuer. Si l'hémorragie irrégulière est grave ou prolongée, il y a lieu de consulter le médecin. Il se peut que la patiente souffre de nausées, de vomissements, de céphalées et de mastodynie pendant les premiers mois de traitement. Généralement, ces symptômes disparaissent rapidement, sinon il y a lieu de consulter le médecin. Il existe certains éléments indiquant une relation probable entre l'utilisation de contraceptifs oraux et la survenue d'une cholélithiase. Il se peut que le poids corporel augmente pendant l'utilisation de contraceptifs oraux. Dans ce cas, la femme doit surveiller son régime alimentaire. Des symptômes tels que maux de tête soudains et sévères, douleurs de poitrine, troubles visuels, gonflement d'un bras ou d'une jambe requièrent un examen médical immédiat. Si la femme est atteinte d'ictère pendant le traitement — ce qui n'est pas nécessaireent en rapport avec celui-ci — l'administration de Marvelon doit être arrêtée immédiatement. Une rétention hydrique peut se produire pendant le traitement par contraceptifs oraux. Du chloasma s'observe occasionnellement pendant l'utilisation de contraceptifs oraux, et cela spécialement chez les femmes qui ont des antécédents de chloasma gravidique. Ces femmes doivent éviter de s'exposer au soleil pendant qu'elles utilisent ces préparations. Certaines femmes qui utilisent des associations d'œstrogènes et de prégestagènes peuvent présenter de la dépression. Le métabolisme du tryptophane peut être perturbé chez certaines d'entre elles, dans ce cas, l'administration de vitamine B6 peut avoir une valeur thérapeutique. **Conservation :** Aucune précaution particulière. **Période de validité :** 3 ans (voir date de péremption sur l'emballage extérieur). **Présentation et forme pharmaceutique :** 3 plaquettes de 21 comprimés. Le comprimé porte la mention « Organon » sur un côté et le code TR5 sur l'autre côté. **Formule :** R/Desogestrel. 0,150 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg. - Amyl. - Polyvidon. - Ac. stearic. - Magn. Stearat. - Silicil oxyd. colloid. - dl-α-Tocopherol. - Lactos. q.s. pro compr. uno.

Organon Belge S.A., 13 Av. Marnix, 1050 Bruxelles Organon

l'apparition de l'angioplastie, obligeant les cardiologues à évaluer de façon précise le degré des sténoses. Il est probable qu'au cours des années à venir, l'angiographie digitalisée permettra non seulement de quantifier les sténoses mais également de livrer des données précises sur la perfusion myocardique grâce à l'étude des temps circulatoires du produit de contraste à l'intérieur des artères coronaires.

R. RYTHME

Les études électrophysiologiques endocavitaires en dehors des études de fonctionnement du sinus et de la conduction A-V, se sont surtout portées sur la provocation des troubles du rythme graves (T.V. + fibrillation ventriculaire) chez les patients victimes d'un tel désordre ou chez ceux ayant été réanimés après une mort subite. Ces études de provocation sont couplées à des administrations médicamenteuses en cherchant la drogue qui bloquera le déclenchement du trouble du rythme. Le traitement par un antiarythmique efficace ainsi déterminé laisse espérer une assez bonne protection du patient contre une récidive ultérieure.

S. STIMULATEUR

La dernière décennie a profité de l'évolution de la technologie des microprocesseurs et de l'ordinateur qui ont complètement changé les données de la stimulation cardiaque définitive. En effet, les performances des piles au lithium et l'utilisation de chips électroniques ont entraîné une réduction très importante des dimensions et du poids des stimulateurs. Parallèlement, la durée de vie des sondes a évolué avec, actuellement, une fixation passive (barbillons) ou active (sonde à visser) qui rend exceptionnel un déplacement. Les têtes des électrodes présentent des astuces techniques permettant une petite surface de stimulation et une grande surface de détection (pores creusés au laser par exemple).

Après le PM asynchrone et l'appareil sentinelle simple inhibé par le QRS spontané sont d'abord apparus les stimulateurs sentinelle multiprogrammables, permettant de changer plusieurs paramètres (par exemple amplitude et durée d'impulsion, sensibilité) de l'extérieur par des impulsions électromagnétiques. Le but était d'essayer d'adapter le stimulateur au patient et de diminuer la consommation de courant, c'est-à-dire augmenter la durée de la pile. Le savoir-faire des constructeurs et la réflexion des médecins ont permis ensuite le développement du «stimulateur physiologique». En effet, le pacemaker sentinelle, même multiprogrammable, ne permettait aucune adaptation instantanée de la fréquence cardiaque aux besoins du patient. Il se bornait simplement à dépanner à la fréquence programmée, ce qui n'était déjà pas si mal, mais ne permettait pas d'efforts physiques un peu soutenus.

Reprenant l'idée du pacemaker «synchrone à l'oreillette» des années 1960, abandonné par manque de fiabilité, cet appareil est connecté à 2 sondes. La sonde auriculaire détecte l'onde P (= activité auriculaire) ou, en son absence, stimule l'oreillette à une fréquence programmée. Après un certain délai (correspondant au délai auriculo-ventriculaire), la sonde ventriculaire stimule à son tour s'il n'y a pas d'activation spontanée du ventricule. En résumé, cet appareil fonctionne donc en sentinelle dans l'oreillette et dans le ventricule mais en plus la fréquence du ventricule suit celle de l'oreillette.

Afin de contrôler le bon fonctionnement de ce type d'appareil, une programmabilité assez poussée est souhaitable. Ce genre d'appareil n'est cependant pas exempt d'inconvénients pouvant être à l'origine, de par son mode de fonctionnement, de troubles du rythme iatrogènes (tachycardie par réentrée par le stimulateur ou accélération, voire inhibition par les parasites musculaires).

Enfin, tout «stimulateur physiologique» qu'il est, il ne résout pas tous les problèmes et notamment ne convient pas aux patients porteurs de tachycardies supra-ventriculaires. De même, en cas de défaillance sinusale, il ne permet plus d'accélération à l'effort. Voilà pourquoi un nouveau type d'appareil a été conçu où l'augmentation de la fréquence de stimulation a été asservie à des

paramètres variant au cours de l'effort tels la longueur du QT, la fréquence respiratoire, l'activité musculaire, la saturation d'O2 dans l'OD, le pH sanguin, la t° sanguine et des indices de pression et de volume du V.D.

A l'avenir, la programmabilité va devenir encore plus importante avec la diffusion de stimulateur logiciel (software pacemaker) et qui comportera en plus des fonctions diagnostiques tel un véritable holter, enregistrant dans sa mémoire les troubles du rythme survenus.

T. THROMBOLYSE

Depuis les travaux de DE WOOD, on sait que l'infarctus du myocarde est secondaire à une thrombose coronaire aiguë dans 95 % des cas d'infarctus transmuraux. CHAZOV puis RENTROP ont utilisé l'administration par voie intracoronaire de streptokinase pour dissoudre le thrombus, rétablir la perméabilité artérielle et éviter la constitution d'un infarctus. Actuellement, l'administration de streptokinase par voie i.v. semble gagner du terrain. Grâce aux travaux de SCHROEDER, la méthode est bien codifiée et appliquée dans le monde entier avec un taux de succès d'environ 70 % à condition d'être débutée suffisamment tôt. La survenue possible de complications hémorragiques tant avec l'utilisation de streptokinase qu'avec l'urokinase ont accéléré les recherches sur les nouveaux thrombolytiques comme le rt-PA ou activateur tissulaire du plasminogène dont la sélectivité vis-à-vis du thrombus pourrait diminuer le nombre de ce type de complications.

U. ULTRASONS

La cardiologie clinique s'est trouvée transformée par l'utilisation des ultrasons, notamment de l'échocardiographie TM et BD et de la combinaison de l'échocardiographie avec le doppler pulsé. La chute libre du prix de ces appareillages au cours des dernières années a rendu possible leur diffusion très large parmi les cardiologues dont le travail sans l'utilisation de ces techniques et, en particulier de l'échographie bidimensionnelle, est devenu impensable.

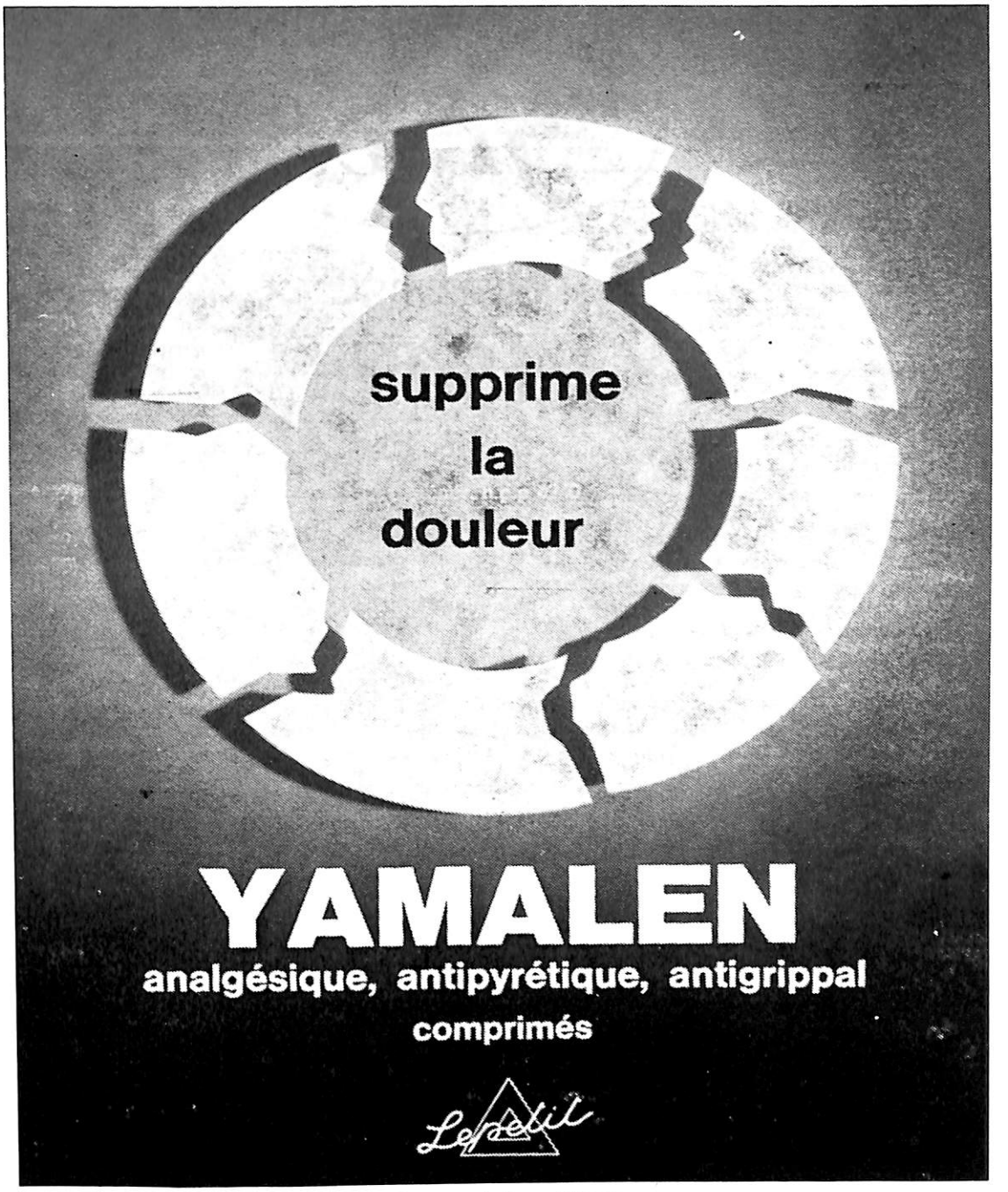
L'échographie permet de réaliser un bilan lésionnel précis de toutes les affections valvulaires congénitales et myocardiques. Dans la maladie coronarienne, elle peut apprécier le retentissement fonctionnel ventriculaire gauche. Combinée au doppler pulsé, elle permet d'étudier la vélocité sanguine à n'importe quel endroit précis des cavités cardiaques et d'ajouter ainsi au diagnostic morphologique, un diagnostic fonctionnel comme dans les sténoses aortiques, les insuffisances mitrales et un grand nombre de cardiopathies congénitales complexes. L'utilisation du doppler couleur où la direction des flux est représentée par des plages de couleurs différentes visualisées à l'intérieur des cavités cardiaques représentées par échographie, permettra d'établir une véritable cartographie des flux sanguins intra-cardiaques.

V. VASODILATATEURS

L'utilisation des vaso-dilatateurs a révolutionné le traitement de l'insuffisance cardiaque. En 1986, le traitement de l'œdème aigu du poumon est impensable sans l'utilisation des dérivés nitrés injectables qui ont rendu superflu la saignée pourtant éprouvée depuis plusieurs siècles. L'utilisation de ces médicaments ainsi que des vaso-dilatateurs artériels et inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont radicalement transformé le pronostic mais, surtout, le confort de vie de l'insuffisant cardiaque. De nombreux problèmes toutefois persistent dans l'utilisation de ces produits et, en particulier, la question de l'effet de tolérance de l'organisme aux vaso-dilatateurs durant leur utilisation n'est toujours pas élucidée.

X. XYLOCAINE

Si l'efficacité de la Xylocaïne dans la prévention de la fibrillation primaire au stade aigu de l'infarctus est bien établie grâce notamment aux études de LIE, ce médicament dont l'usage est largement répandu n'a cependant pas trouvé d'acceptation universelle peut-être à cause de sa toxicité myocardique mais surtout neurologique. Personne toutefois ne conteste son utilité et les effets toxiques peuvent être largement évités par un monitoring biologique suivi de la xylocaïnémie, de réalisation facile.



Sur prescription médicale

PROPHAC – Case postale 2063 – 1020 LUXEMBOURG – Tél. 48 24 82

depuis

1849

Par sympathie

S.A. PFIZER
RUE LEON THEODOR 102
1090 BRUXELLES
TEL.:(02)423 05 11

L'Alpha-Foetoprotéine (AFP)

P. CURZIETTI
M. DICATO

Département d'hématologie-cancérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

1) Physiologie

L'AFP est une glycoprotéine de 590 acides aminés dont la séquence est bien connue. Elle est constituée de 3,5% d'hydrates de carbone et a un poids moléculaire de 69.000 Dalton. Sa structure comprend 32 molécules de cystéine dont 30 forment 15 ponts disulfures responsables de sa morphologie dans l'espace.

Sa synthèse a lieu normalement uniquement chez l'embryon où elle est produite par les cellules endodermiques du sac vitellin, le foie et certaines cellules du tube digestif qualifiées d'AFP+.

L'AFP a son pic de production vers la 13ème semaine de la vie in utéro et est alors dosée en g/l dans le sang du fœtus. Ensuite son taux diminue progressivement en même temps que celui de l'albumine connaît un accroissement.

L'albumine et l'AFP ont à côté de leur lieu de synthèse de nombreux autres points communs. Ainsi elles sont toutes les deux des protéines porteuses et leurs structures sont très proches: 39% de leurs acides aminés sont homologues. A l'origine ces deux protéines auraient eu le même gène ancestral qui aurait donné par duplication les deux gènes actuels séparés. Ainsi le gène de l'AFP est localisé comme celui de l'albumine sur le chromosome 14.

Bull Soc Sci Méd
p 19 - 1986

A noter qu'il existe des grandes similitudes entre espèces: l'AFP de l'homme et celle de la souris présentent 66% d'acides aminés homologues.

2) Biochimie

Le rôle de l'AFP semble être celui d'une protéine porteuse. Ainsi on a pu démontrer que chez le rat elle liait fortement l'œstradiol et l'œstrone, activité qui n'a jamais pu être prouvée chez l'homme.

Chez celui-ci par contre elle se lie à la bilirubine, aux rétinoïdes, au cuivre, aux acides gras polyinsaturés et au diéthylstilbestrol (DES). Ce dernier fait a permis de dégager une intéressante hypothèse explicative de la tératogénicité du DES; du fait de sa forte liaison à l'AFP, le DES serait transporté électivement vers le fœtus où il pourrait pleinement exprimer son action toxique.

Une autre hypothèse intéressante est celle du transport des acides gras polyinsaturés vers le SNC durant la croissance embryonnaire. L'alpha-fœtoprotéine qui n'est pas synthétisée par le SNC, traverse la barrière hémato-encéphalique et se retrouve en concentration très élevée dans le LCR. Elle s'y retrouve en des endroits différents suivant le développement embryonnaire et partage ces lieux avec l'albumine mais avec un timing différent.

La pénétration intra-cellulaire de ces deux substances n'est pas passive car d'autres molécules comme l'IgG et l'ovalbumine ne sont pas endocytées, et présuppose donc l'existence d'un récepteur membranaire, toutefois pas encore isolé.

L'existence de ce récepteur est d'autant plus intéressante que l'incorporation de l'alpha-fœtoprotéine se retrouve dans les cellules tumorales comme par exemple celle du carcinome mammaire.

3) Endocrinologie

Le rat femelle ayant un hépatome avec alpha-fœtoprotéine élevée développe un syndrome de castration. L'injection d'alpha-fœtoprotéine purifiée provoque chez cet animal le même effet. La cause en est une diminution de la maturation folliculaire avec chute du taux de progestérone, ceux des œstrogènes et du LH-FSH restant normaux.

L'explication théorique en est le transport par alpha-fœtoprotéine de l'acide arachidonique qui inhiberait la synthèse de prostaglandines, ces derniers étant responsables de la régulation de synthèse des hormones sexuels.

4) Immunologie

Le rôle immunologique de l'alpha-fœtoprotéine est très controversé. Pour les uns elle inhiberait la réponse primaire et secondaire des anticorps ainsi que la prolifération lymphocytaire sous mitogènes, pour les autres elle n'aurait aucun de ces effets voire des effets opposés. D'ailleurs les gens présentant un taux d'alpha-fœtoprotéines élevé ne sont aucunement immunodéprimés.

En présence de monocytes, l'alpha-fœtoprotéine augmente la différenciation des lymphocytes T – suppresseurs probablement par le biais de sécrétion monocytaire de prostaglandines.

Ainsi l'alpha-fœtoprotéine est responsable du nombre élevé de lymphocytes TS chez le nouveau-né et pourrait être responsable de la tolérance maternelle face à l'unité fœto-placentaire et de l'amélioration de certaines maladies auto-immunes lors de la grossesse.

5) L'alpha-fœtoprotéine comme marqueur

L'alpha-fœtoprotéine sert de marqueur pour le diagnostic prénatal de la spina bifida et de l'anencéphalie, affections dans lesquelles le taux d'alpha-fœtoprotéine est augmenté chez la mère et dans le liquide amniotique. Il y a toutefois lieu d'être prudent car il existe de nombreux faux positifs; la menace d'avortement, la toxémie, la grossesse extra-utérine, la mort fœtale in utéro, le gastroschisis, le syndrome de Turner etc... Utilisé seul ce test a donc une très faible spécificité.

Actuellement il semblerait que le syndrome de Down puisse être décelé par un taux d'alpha-fœtoprotéine effondré mais ceci est fort controversé.

L'alpha-fœtoprotéine est un test très fiable, très peu utilisé dans la détermination de l'âge gestationnel indépendant du poids de naissance.

Chez l'adulte l'alpha-fœtoprotéine est le marqueur tumoral des néoplasies dérivées de cellules embryonnaires productrices d'alpha-fœtoprotéine. Ainsi on distingue celles dérivées:

- du sac vitellin: tératoblastomes, tumeurs ovariennes à cellules germinatives, tumeurs endodermiques du sein, carcinome non-séminomateux du testicule,
- du foie: hépatome,
- du tube digestif: tumeurs gastrique, pancréatique et vésiculaire.

Toutefois ici, comme en embryologie, l'alpha-fœtoprotéine est un test peu spécifique; ainsi elle peut être augmentée dans toute une série d'affections hépatiques impliquant une régénération hépato-cellulaire: métastases hépatiques, cirrhose du foie, traumatisme hépatique, hépatectomie partielle, intoxication au CCL_4 et ataxie-télangiectasie. Dans cette dernière affection héréditaire, le dosage de l'alpha-fœtoprotéine, associé au tableau clinique, a une valeur diagnostique.

Conclusion:

L'alpha-fœtoprotéine est une protéine peu spécifique de nombreux états pathologiques ou physiologiques. De multiples études ont été faites à son sujet sans que toutefois son utilité primaire ait été découverte.

Références:

(1) C.G. Bergstrand: AFP in Pediatrics, Acta Paediatr. Scand. 75: 1–9, 1986.

(2) Kazuyuki Hiramo: Drug-binding properties of human α–fœtoprotéin Biochem. J. (1985) 231, 189–191.

(3) K. Spencer: Screening for Down's syndrome using serum AFP: Brit. Med. J. Vol. 290: 20 June 1985: 1940–1942.

(4) B. Peck: Cellular and Genetic restrictions in the Immunoregulatory Acivity of AFP: Journ. of Immunology, vol. 128, N° 3, March 1982; 1134–1139.

(5) P. Lester: Human AFP as a Modulator of Human Lymphocyte transformation, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 (1976).

(6) E. Goeken: Conditions Affecting the Immunosuppressive Properties of Human AFP, Journ. of Immunology, vol. 119, N° 1, July 1977; 139–142.

(7) Hiroshi Ishikura: An AFP-Producing Gastric Carcinoma with Features of Hepatic Differentiation. Cancer 56; 840–848, 1985.

(8) A. Nakagawara: Hepatoblastoma Producing Both AFP and HCG; Cancer Oct. I; 1985; 1636–1942.

(9) Y. Lu: AFP Inhibits Macrophage Expression of IA Antigens Journ. of Immunology; vol. 132, N° 4, April 1984.

(10) F. Deutsch: Some Biological Roles for AFP Unsatured Fatty acid Complexes; Ann. N° 4, Academy of Sciences.

(11) H. Lomin: AFP, Am. J.Obstet.Gynecol., vol. 124, N° 5, March 1, 1976; 533–549.

Für jeden Fall die richtige Form:

Rheumon®Gel und Creme zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Rheuma: Rheumon®

bei normaler Haut
Kühleffekt
Iontophorese
preisgünstige Langzeittherapie

bei trockener Haut
Massageeffekt
unter Verbänden anwendbar
nicht fettend

Traumon®Gel zur Behandlung stumpfer Traumen (Prellungen, Zerrungen, Verstauchungen).

Trauma: Traumon®

Rheuma-Forschung

Sport, Haushalt, Beruf
Kühleffekt
konzentrierte Tiefenwirkung
olympiagetestet

Das umfassende Lokalprogramm.

Zusammensetzung: 1 g Rheumon Gel enthält 50 mg Etofenamat, 1 g Rheumon Creme enthält 100 mg Etofenamat. **Indikationen:** Weichteilrheumatismus, Periarthropathia humeroscapularis, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis, stumpfe Traumen und Sportverletzungen, Weichteilaffektionen bei Arthrosen und Spondylosen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Etofenamat und Flufenaminsäure. Schwangerschaft, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder. **Nebenwirkungen:** Selten Hautreizungen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. **Hinweis:** Rheumon Gel nicht auf verletzter oder ekzematös veränderter Haut anwenden. **Handelsformen:** Rheumon Gel 40 g; Rheumon Gel 100 g. Rheumon Creme 40 g; Rheumon Creme 100 g; Rheumon Creme 200 g.

Für Luxembourg: Integral S.A., 5, Rue Christophe-Plantin, Tél. 48.56.56

Zusammensetzung: 1 g Traumon Gel enthält 100 mg Etofenamat. **Indikationen:** Sportverletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen, Weichteilrheumatismus, Periarthropathia humeroscapularis, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis, Weichteilaffektionen bei Arthrosen und Spondylosen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Etofenamat, Flufenaminsäure und Propylenglykol. Schwangerschaft, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder. **Nebenwirkungen:** Selten Hautrötungen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. **Besonderer Hinweis:** Traumon Gel soll nicht auf verletzter oder ekzematos veränderter Haut angewendet werden. **Handelsformen:** Traumon Gel 40 g; Traumon Gel 100 g.

TROPON ARZNEIMITTEL KÖLN

Stéréotaxie assistée par CT-scan

Nouvelle approche diagnostique et thérapeutique en Neurochirurgie

Dang Phuoc Trung

Service de Neurochirurgie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Depuis la première mise au point (CLARKE 1920) les procédés stéréotactiques ont toujours maintenu leur place dans l'arsenal thérapeutique neurochirurgical, souvent associés à des investigations neurophysiologiques. L'approche non délabrante des structures nerveuses profondes n'est possible qu'en situation stéréotactique.

L'arrivée de la tomodensitométrie computérisée et de la résonance nucléo-magnétique, avec leurs techniques de production d'images de plus en plus sophistiquées permet une visualisation «anatomique» des structures profondes et surtout la détection de petites lésions non accessibles par des techniques chirurgicales à «ciel ouvert».

Combinée avec un cadre à coordonnées spatiales d'une conception nouvelle, offrant une grande précision, la stéréotaxie entre dans une ère nouvelle avec élargissement de son champ d'application.

Bull Soc Sci Méd
p 23 - 1986

Aspects techniques

L'intervention se déroule entièrement sous anesthésie locale. Mise en place du cadre stéréotactique LEKSELL* qui se compose d'un cadre cubique de coordonnées et d'un arc semi-circulaire. Celui-ci est muni d'un porte-instruments coulissant, supportant les forceps pour biopsie, les électrodes (stimulation et enregistrement) etc... placé dans la position voulue.

Les coordonnées tridimensionnelles «X.Y.Z.» de la cible sont déterminées de façon précise et fiable par le scanner.**

Le patient est ensuite transféré à la salle d'opération pour trépanation.

A noter que le cadre a été conçu de façon à ce que l'objectif puisse être atteint quelle que soit sa localisation, et que les matériaux utilisés, non ferromagnétiques, ne produisent pas d'artéfacts.

Indications

L'intérêt des nucléotomies profondes stéréotactiques dans le traitement des MOUVEMENTS ANORMAUX ou de la maladie de PARKINSON mal contrôlée par la dopathérapie est bien connu. Un générateur de lésions*** rend possible la stimulation électrique et la production de lésions dont la taille et le volume sont réglables.

Des essais de TRANSPLANTATION DE TISSU surrénalien dans le cerveau ont été réalisés (BACKLUND) par la même technique.

L'expérimentation animale de TRANSPLANTATION (SUPPLETIVE) DE CELLULES EMBRYONNAIRES est en cours. Son succès ouvrirait des perspectives thérapeutiques extraordinaires.

Le traitement chirurgical des DOULEURS REBELLES, soit par interruption des voies de conduction de la sensibilité nociceptive, soit par stimulation électrique avec implantation d'électrodes, est devenu plus simple et plus efficace.

L'évacuation DE COLLECTIONS PROFONDES (abcès, hématomes, kystes) est devenue aisée.

Les petites MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES peuvent être désormais détruites sous anesthésie locale, sans embolisation ni crâniotomie.

Dans le domaine des NEOPLASIES, malgré les progrès récents, la tomodensitométrie computérisée et la résonance nucléomagnétique, capables de détecter des tumeurs même de très petite taille, ne peuvent pas toujours différencier une tumeur d'une lésion d'une autre nature. Ici LA BIOPSIE STEREOTACTIQUE permet un diagnostic histologique précis, indispensable en vue d'une thérapeutique appropriée et efficace: exérèse partielle ou complète, chimiothérapie, radiothérapie etc... (ou abstention thérapeutique).

Par la même technique on peut implanter des subtances radio-actives en vue d'une RADIOTHERAPIE INTERSTITIELLE ISOTOPIQUE.

Des essais de destruction par voie stéréotactique de tumeurs cérébrales au LASER assisté par ordinateur ont été réalisés (P.J. KELLY) avec des résultats prometteurs.

En définitive, la chirurgie stéréotactique assistée par la tomodensitométrie computérisée ou la RMN, par son caractère non-invasif, sa précision, apporte une nouvelle dimension dans l'arsenal diagnostique et thérapeutique neurochirurgical.

---

* Elekta Instrument AB – STOCKHOLM
** Somatom 2 – Siemens
*** OWL Universal RF lesion generator

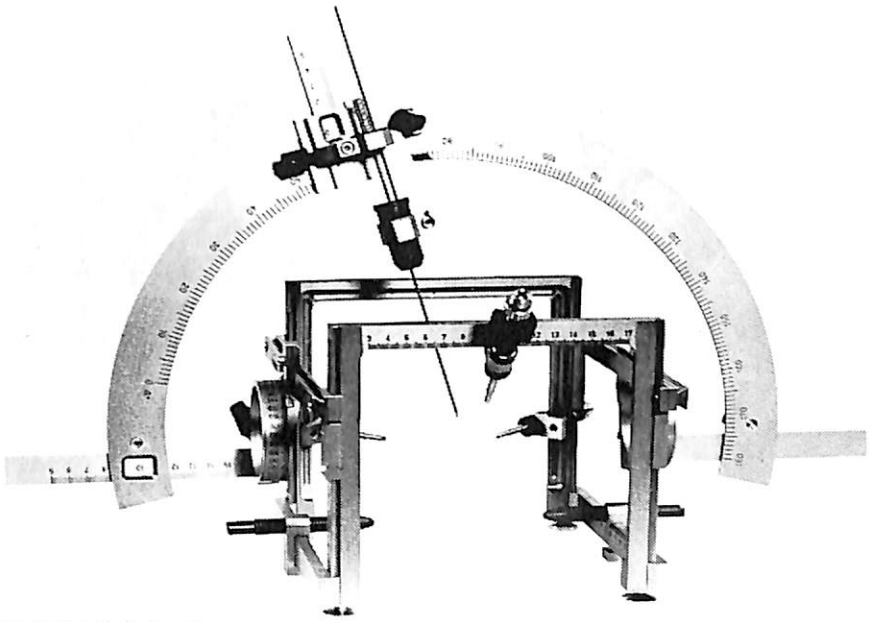


Fig. 1. Appareil stéréotactique

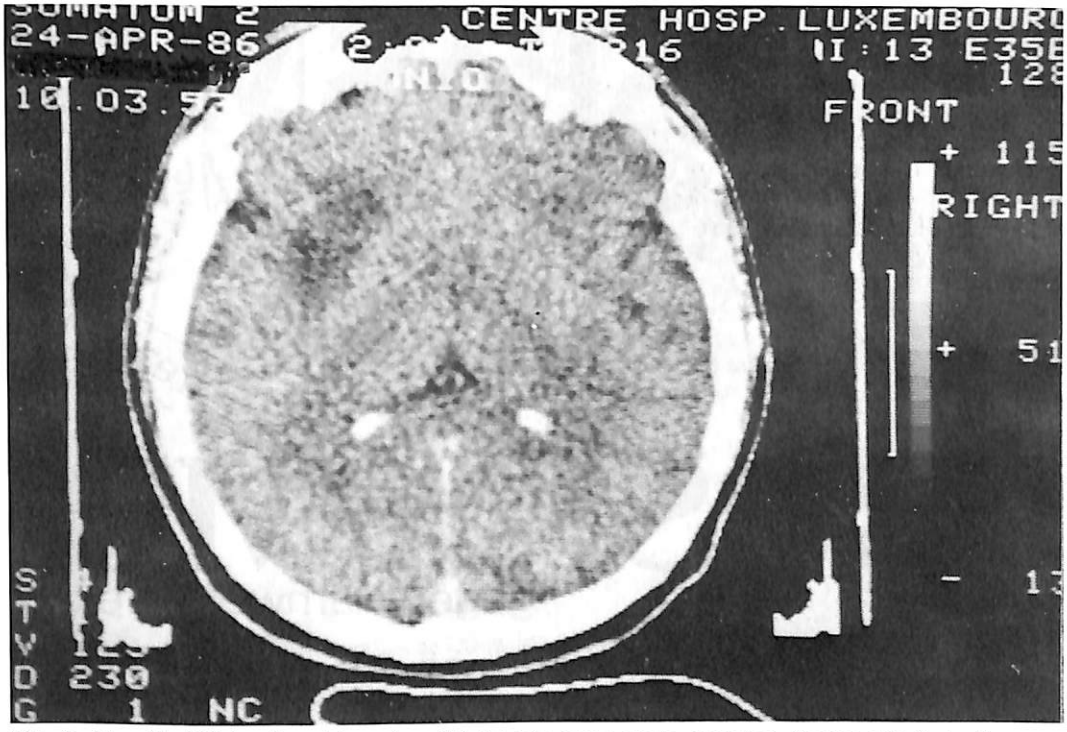


Fig. 2. Comitialité tardive. Hypodensité fronto-temporale gauche. Cadre stéréotactiue en place (détermination des coordonnées spatiales). Biopsie: astrocytome grade II.

rezeptpflichtig

UROSPASMON®

gegen Harnwegsinfektionen

Zusammensetzung: Urospasmon®: 1 Tablette enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. Urospasmon® sine: 1 Kapsel enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg. Indikationen: Akute und chronische Pyelonephritis, Cystitis, Urethritis, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflußstörungen, zur Infektionsprophylaxe bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit spastischen Beschwerden; zur Langzeittherapie bei chronischen Harnwegsinfektionen. Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Neuritiden, Polyneuritis, Nitrofurantoin- und Sulfonamidallergie, schwere Blutbildveränderungen, Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese), letzte Wochen der Gravidität, Laktation, ersten 3 Lebensmonate des Säuglings. Nebenwirkungen: Nausea, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Polyneuropathien, Fieber, interstitielle Lungenfibrose, Allergien, Cholestase, Leuko-, Thrombopenie, Agranulozytose, Methämoglobinämie (selten). Da unter der Therapie mit sulfonamidhaltigen Arzneimitteln eine bestehende Funktionsstörung der Schilddrüse beeinflußt werden kann, muß dies durch entsprechende Kontrollen berücksichtigt werden. Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Gabe von Präparaten, die Hexamethylentetramin, Schwefel, Quecksilber, Benzocain, Procain, Tetracain, Sulfonylharnstoffe (Antidiabetika) und Methotrexat enthalten, ist zu vermeiden. Hinweis: Bei längerfristiger Anwendung ist, wie bei allen sulfonamidhaltigen Präparaten, eine regelmäßige Blutbildkontrolle erforderlich.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20 Tabletten Urospasmon, Packung mit 50 Tabletten Urospasmon, Packung mit 20 Kapseln Urospasmon sine, Packung 50 mit Kapseln Urospasmon sine, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · D-8500 NÜRNBERG. Stand Januar 1986.

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

HEUMANN PHARMA

Concentrés F. VIII

Jean-Claude FABER

**Centre de Transfusion Sanguine
de la Croix-Rouge Luxembourgeoise
Luxembourg**

L'hémophilie A est une maladie héréditaire (X – chromosomale récessive), caractérisée par une activité coagulante F. VIII: C plus ou moins réduite. Ceci implique que le système intrinsèque de la cascade de coagulation ne peut pas produire l'activité hémostatique nécessaire à la transformation de fibrinogène en fibrine, c.-à-d. le caillot garantissant l'arrêt d'une hémorragie.

En cas d'hémorragie (interne ou externe) le traitement de l'hémophilie A se fait par substitution i. v. du facteur manquant, c.-à-d. F. VIII.

Dans les premières tentatives thérapeutiques la transfusion de sang total était utilisée: l'effet était souvent douteux ou nul, dépendant de la fraîcheur de l'unité transfusée (le F. VIII étant un facteur plasmatique trés fragile avec une demi-vie relativement courte de quelques heures).

Par la suite le plasma et le plasma frais congelé furent essayés: maintenant on rencontrait souvent le problème de l'hypervolémie chez le malade (du fait que le plasma contient une activité F. VIII: C maximale de 1 IU/ml, alors que dans les hémorragies graves des substitutions de 3000 IU, jusqu'à trois fois par jour, peuvent s'avérer nécessaires).

Dans les années 50 la cryoprécipitation fut mise au point et le cryoprécipité renfermait le F. VIII sous une forme concentrée: mais à côté du F. VIII se trouvaient d'autres facteurs plasmatiques cryoprécipitables comme le fibrinogène, le F. XIII et la fibronectine. Ces contaminants donnaient souvent des problèmes secondaires

Bull Soc Sci Méd
p 27 - 1986

dans les cas de substitutions massives (p. ex. opération, accident, hémorragie cérébrale, hémophilie avec inhibiteur,...). D'autre part le cryoprécipité doit être conservé au congélateur à – 20° C, un aspect qui devait jouer un rôle pratique important dans le «traitement à domicile» des hémophiles.

Fin des années 60 une nouvelle génération de dérivé plasmatique était mise sur le marché: le concentré F. VIII. Ce médicament était produit à partir de «pools» de 5000 à 10000 l de plasma par cryoprécipitation et par des étapes de purification on arrivait à concentrer l'activité F. VIII: C d'une manière notable (jusqu'à 45 IU/ml). En outre la lyophilisation rendait possible le stockage dans un réfrigérateur et même à température ambiante. Les grands désavantages de ce concentré résultaient du fait que les fractionneurs commerciaux utilisaient de très grands «pools», contenant le plasma de quelques 15000 donneurs de plasma rémunérés. Les effets secondaires étaient programmés: hépatites (du type B ou Non A – Non B), infections HTLV III/LAV/HIV.

L'industrie pharmaceutique a cherché à réagir en introduisant un traitement à la chaleur du concentré F. VIII:
le produit intermédiaire ou final était exposé à la chaleur (p. ex. 60° C pendant 72 h). Bien qu'on ait vu une nette réduction de l'infectiosité de ces concentrés F. VIII HP (= highly purified), HT (= heat treated), la transmission de virus n'a pas pu être éliminée définitivement par les méthodes standards.

Le grand problème reste la dimension du «pool» à fractionner et la nature du donneur: le matériel-source provient en grandes parties de donneurs de plasma payés des Etats Unis. Il est un fait que l'incidence de certains virus est significativement plus élevée dans une population de donneurs payés comparée à un collectif de donneurs bénévoles non-rémunérés. Il est aussi un fait que les U.S.A. montrent une incidence très élevée de cas de S.I.D.A. par million d'habitants comparée aux pays européens: on peut en déduire que ceci est également valable pour les personnes infectieuses pour le HTLV III/LAV/HIV, apparemment en bonne santé, donc éligibles au don de plasma et susceptibles de transmettre le virus. Il est vrai que pour le dépistage systématique de l'anti-HTLV III des tests ELISA ont été élaborés, mais on connaît entretemps des constellations où ces screening-tests peuvent rater des individus infectieux. Pour les hépatites Non A – Non B la situation est encore beaucoup plus grave, étant donné qu'on ne dispose d'aucun test spécifique.

Ces réflexions épidémiologiques, ensemble avec des aspects logistiques et éthiques, ont mené la Croix-Rouge Luxembourgeoise à réaliser l'autosuffisance en dérivés plasmatiques pour le Grand-Duché.

Au Luxembourg les dérivés-clés sont à titre égal:
1. les solutions albumineuses (S.S.P.P. de 4 à 5 %, l'albumine humaine 20 %);
2. les concentrés F. VIII (HP, HT).

Les besoins en F. VIII pour le traitement des hémophiles A luxembourgeois sont de l'ordre de 1.500.000 IU par année. En se basant sur un rendement en F. VIII de 15 à 20 %, il est nécessaire de fractionner quelques 9000 l de plasma luxembourgeois provenant de donneurs de sang et de plasma bénévoles non-rémunérés. Ce volume est fractionné en trois lots donnant ainsi des «pools» d'une dimension acceptable.

2/3 de ce plasma proviennent de la collecte standard, c.-à-d. du don de sang total:
a) 95 % des unités de sang total prélevées sont centrifugées, séparées et travaillées en ses composants, dont un est le plasma frais congelé (PFC);
b) en adoptant un nouveau système de poches (à solution nutritive pour les globules rouges) le rendement en plasma par unité prélevée a pu passer de 200 à 300 ml.

1/3 du plasma nécessité provient de la plasmaphérèse automatique (voir l'article sur la «Plasmaphérèse»).

Le plasma luxembourgeois, testé entre autres pour l'anti-HTLV III et le HBsAg, est fractionné en Belgique par un fractionneur commercial, leader mondial. Les dérivés

plasmatiques en résultant retournent au Luxembourg pour distribution aux hôpitaux/ cliniques ou aux hémophiles, afin de couvrir nos demandes nationales.

En vue d'augmenter encore la sécurité de ces produits, surtout du concentré F. VIII, la question est étudiée quand un «screening» systématique des donneurs de sang / de plasma pour la GPT (= ALT), GOT(= AST) et l'anti-HBc sera performé: en fait ces «surrogate test» pour le dépistage des hépatites Non A– Non B pourraient réduire l'incidence de ce fléau en matière de transfusion sanguine de quelques 40 %.

En plus de nouvelles techniques d'inactivation virale à la chaleur / aux agents chimiques pour les concentrés antihémophiliques sont sous investigation.

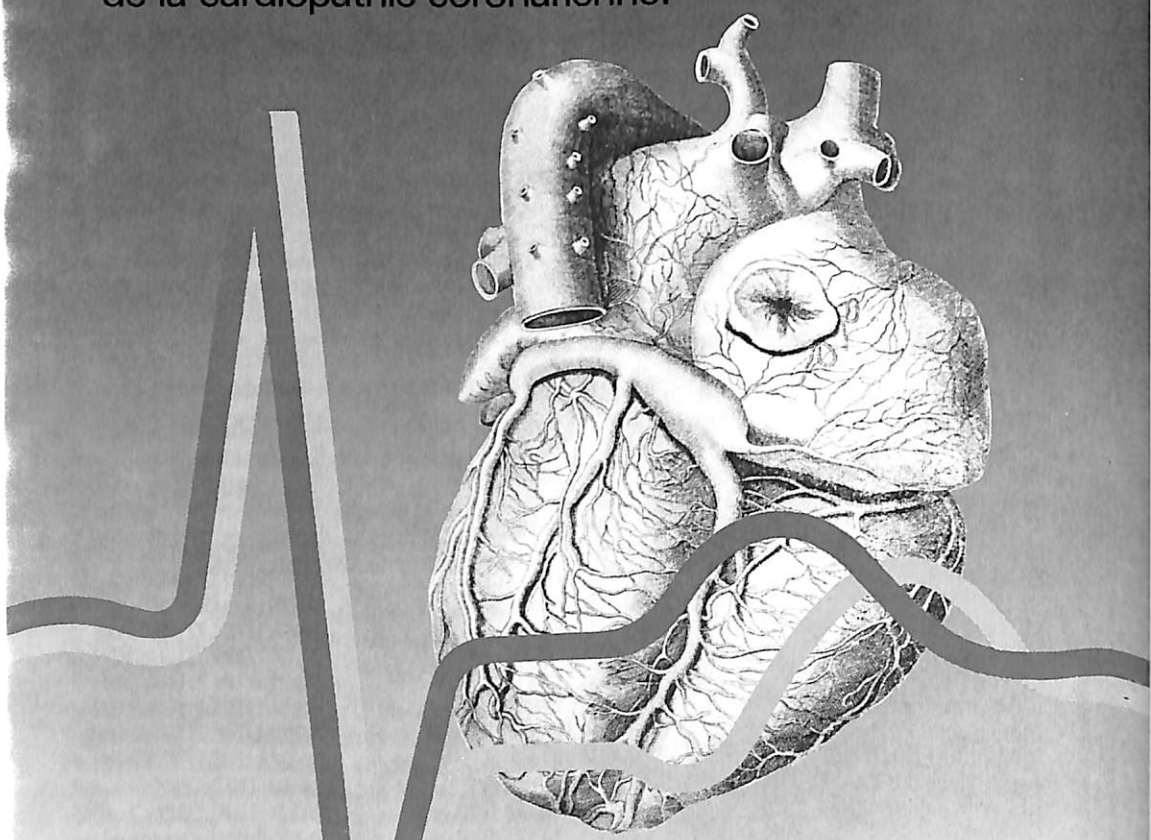
Toutes ces initiatives sont nécessaires pour garantir un maximum de sécurité aux dérivés plasmatiques et surtout au concentré F. VIII: celui-ci est sans aucun doute un outil thérapeutique hautement efficace et irremplaçable pour le moment malgré ses effets secondaires.

Annexe: Extrait du «Release Protocol» du dernier lot concentré F. VIII fractionné à partir de plasma luxembourgeois.

TEST NAME	TEST RESULT	UNIT OF MEASURE	TEST METHOD
STERILITY	SAT	STERILE	E.P. INOCULATION
PYROGEN TEST	O.6	°C	E.P.
SAFETY	SAT	NONTOXIC	E.P.
SOLUBILITY	585	sec	visual (at 20-25 °C)
TOTAL PROTEIN	0.93	mg/I.U.	U.V.
pH	6.8		POTENTIOMETRIC
GLYCINE	0.3	M	SPECTROPHOTOMETRIC
PEG	0.12	g/dl	LASER NEPHELOMETRY
ISO SALINE A	1: 64	DIL	AGGLUTIN TITRATION
ISO SALINE B	1: 32	DIL	AGGLUTIN TITRATION
ISO IMMUNE A	1: 256	DIL	AGGLUTIN TITRATION
ISO IMMUNE B	1: 128	DIL	AGGLUTIN TITRATION
ISO HEMOLYSINS	SAT	NONE	AGGLUTIN TITRATION
ISO SCREENING CEL	SAT	INFO	AGGLUTIN TITRATION
PROTEIN ID HUMAN	SAT	POSITIVE	OUCHTERLONY
PROTEIN ID BOVINE	SAT	NEGATIVE	OUCHTERLONY
HBsAg	SAT	NEGATIVE	R.I.A. 3.generation
FACTOR VIII: C	1060	I.U./vial	I STAGE
MOISTURE	1.3	%	KARL FISCHER
WEIGHT DRIED	2.5	g/vial	GRAVIMETRIC
HEPARIN	0.9	I.U./ml	THROMBIN CLOTTING TIME
SPECIFIC ACTIVITY	1075	I.U./g	CALCULATION
SODIUM	166	mmol/l	FLAME PHOTOMETER
FIRRINOGEN	0.24	mg/I.U.	FIBROMETER
FILL VOLUME	SAT	ml	GRAVIMETRIC
PHYSICAL APPEARANCE	SAT		VISUAL

elantan®

un perfectionnement de
la thérapeutique
aux dérivés nitrés
pour le traitement d'entretien
de la cardiopathie coronarienne.



Composition: 1 comprimé contient 20 mg resp. 40 mg de la substance active mononitrate-5-d'isosorbide. **Indications:** Traitement d'entretien de la cardiopathie coronarienne. Prévention des crises d'angine de poitrine, même lors du stade précoce de la cardiopathie coronarienne. Traitement subséquent de l'infarctus du myocarde. **Contre-indications:** Infarctus du myocarde avec des pressions de remplissage basses; hypotension artérielle prononcée; état de choc. En cas de grossesse, le médicament ne doit être administré que sur prescription formelle du médecin. **Effets secondaires:** Occasionnellement, des maux de tête passagers peuvent apparaître, comme on l'observe avec tous les dérivés nitrés. Il est conseillé de commencer avec une posologie progressive et de poursuivre le traitement avec persévérance, afin d'éviter l'apparition de ces céphalées, resp. de les supprimer. Lors de la première prise du médicament, il peut se produire une chute de la tension artérielle resp. un collapsus circulatoire. **Posologie:** Pour le traitement d'entretien, on administre 1 comprimé 3 fois par jour après les repas. En cas de besoin, on peut aussi augmenter les doses. **Remarque:** En cas d'emploi simultané d'antihypertenseurs, l'effet de ceux-ci peut être renforcé. La consommation simultanée d'alcool peut provoquer une hypotension artérielle et ainsi une diminution de la faculté de réaction.

Pour la prescription: elantan 20: 50 et 100 comprimés, **elantan 40**: 50 et 100 comprimés

Sur prescription médicale

ADROSANOL

Adrosanol Pharma SA 4410 Liestal Industriestrasse 7 Téléphone 061.94 79 79

PROPHAC Luxembourg – case postale 2063 – Tél. 48 24 82

Fluoro-Carbones et autres «Sang Artificiel»

Jean-Claude FABER

Centre de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise Luxembourg

Il n'y a pas de sang «artificiel» ou «synthétique». Le sang comprend des cellules différentes et différenciées (hautement spécialisées dans une fonction physiologique) et le plasma, véhiculant un grand nombre de substances.

Parmi ces dernières, le génie génétique a apporté déjà certains progrès:
l'insuline, l'hormone de croissance (STH) et l'interféron sont produits par une technologie nommée «DNA-recombinant technique». Pour le facteur de coagulation F.VIII, la commercialisation peut être attendue pour le début des années 90. Pour d'autres protéines plasmatiques humaines (p.ex. l'albumine) les perspectives sont beaucoup moins optimistes (vu le manque d'expression des séquences clonées).

En ce qui concerne les cellules sanguines, surtout les globules rouges étaient intéressantes en vue d'une production industrielle. Différentes approches sont possibles:

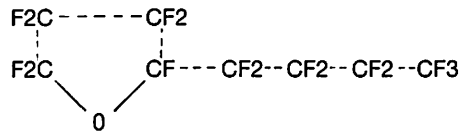
1. solutions d'hémoglobine;
2. chélateurs d'oxygène;
3. solutions d'hémoglobine modifiée;
4. hémoglobine incapsulée;
5. perfluorocarbones.

Ce sont surtout les trois dernières approches qui ont retenu l'attention.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 31 – 1986

Les perfluorocarbones ont été développées et étudiées au Japon. La «Green Cross Company» produit une substance nommée «Fluosol-DA» 20 %, composée de ca. 70 % perfluorodécaline; ca. 30 % perfluorotripropylamine; 2,7 % Pluronic F-68 (émulsifiant); 0,4 % phospholipides de blanc d'œuf.

Les substances oxyphoriques sont basées sur la perfluorobutyltetrahydrofurane:



Les hydrocarbones fluorinées transportent l'oxygène, qui est disssoute physiquement et la capacité oxyphorique montre une linéarité avec le p02 appliqué: ceci présente un inconvénient majeur étant donné que la ventilation du patient doit se faire avec 60 à 100 % d'O2.

Les avantages de ce produit pourraient être les suivants:

1. disponible sans limites;
2. stable, chimiquement inerte;
3. stockage prolongé;
4. non-immunogène: pas de problèmes sérologiques lors de la «transfusion»;
5. pas d'agents infectieux (hépatite B. hépatites Non A- Non B, SIDA,...);
6. pas de détérioration mécanique (p. ex. lors d'un circuit extracorporel);
7. la délivrance de l'O2 n'est pas bloquée par le CO, les oxydants ou d'autres agents toxiques;
8. fonctionne à basse température: utilisation en hypothermie contrôlée;
9. haute solubilité du CO2: transporte le CO2 sans anhydrase carbonique;
10. pas de surcharge martiale: utilisation dans le traitement des anémies chroniques, thalassémies,...;
11. les particules minuscules peuvent transporter l'O2 vers des tissus mal oxygénés suite à l'oblitération de vaisseaux sanguins: infarctus du myocarde, infarct. cérébral;
12. acceptation par les groupes religieux refusant les transfusions sanguines: témoins de Jehovah.

Malgré les avantages énumérés ce produit présente également des effets secondaires et des désavantages:

1. pour délivrer l'oxygène nécessaire aux tissus il faut travailler avec des tensions O2 élevées et non pas avec une atmosphère normale: ceci peut poser des problèmes de toxicité pulmonaire;
2. la demi-vie des perfluorocarbones dans la circulation humaine est assez courte, de l'ordre de quelques heures (7 à 22 hrs);
3. une toxicité sur les plaquettes et des troubles de la coagulation ont été décrits;
4. les fluorocarbones sont retenues dans le foie et un blocage du système réticulo-endothélial peut en résulter.

Pour le moment les perfluorocarbones sont toujours au stade expérimental. Des études cliniques ont été menées sur des personnes décerébrées mais il serait prématuré de tirer des conclusions sur les applications thérapeutiques de ce produit.

DEBEKACYL

MAG 2

PEFLACINE

PIPRAM FORT

AKATINOL

GALLO-MERZ

HEPA-MERZ S

LIPO-MERZ RETARD

ALPHINTERN

GRANUDOXY

SOLUBACTER

STRATENE

Distributeur pour le Grand-Duché de Luxembourg

HANFF Frères

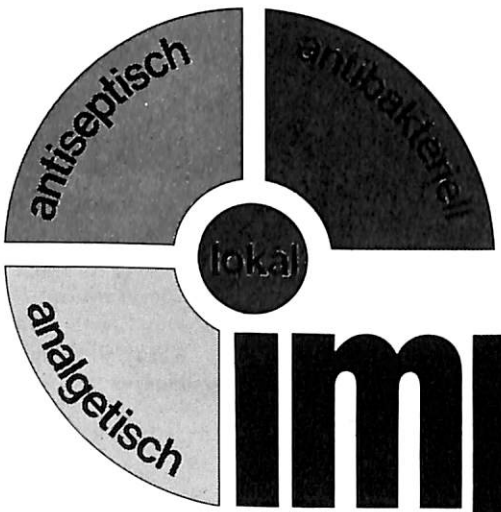
60, rue de la Vallée – LUXEMBOURG

Die Halstablette mit der Dreifach-Kraft.

1. Das in Imposit enthaltene Gramicidin ist hochwirksam gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebakterien u.a. Die starke bakterizide Wirkung von Cetylpyridiniumchlorid setzt rasch ein, auch tief in Krypten und Schleimhautfalten.

2. 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.

3. Das Lokalanästhetikum p-Aminobenzoesäureäthylester führt zu rascher Schmerzlinderung und ist besonders geeignet zur oberflächlichen Anwendung auf Schleimhäuten.



imposit®

wirkt schnell, dreifach, antibakteriell.

Imposit®
Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Gramicidin 0,3 mg, Cetylpyridiniumchlorid 2,0 mg, 2,4-Dichlorbenzylalkohol 2,0 mg, p-Aminobenzoesäureäthylester 2,0 mg.
Indikationen: Bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen des Mund-, Hals- und Rachenraumes: Stomatitis, Soor, Gingivitis, Angina tonsillaris und Pharyngitis. Zur Nachbehandlung operativer Eingriffe im Mund-, Rachen- und Kehlkopfbereich sowie bei bakteriellen Sekundärinfektionen im Verlauf einer Virusgrippe. **Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen:** Bei magenempfindlichen Patienten können nach mehrtägiger Einnahme gelegentlich Beschwerden wie z. B. Übelkeit 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: O.P. mit 20 und 50 Tabletten.
Hersteller: Dr. Madaus & Co., Köln. **Vertretung:** Integral S.A., 5, rue Chr. Plantin, Luxemburg

MADAUS

Plasmaphérèse

Jean-Claude FABER

Centre de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise Luxembourg

Le plasma frais congelé (PFC = FFP, fresh frozen plasma) est le matériel de départ pour le fractionnement des dérivés plasmatiques (p. ex. S.S.P.P. 4 à 5 %, albumine humaine 20 %, concentré F. VIII, P.P.S.B., immunoglobulines, ...).

En fait il y a deux possibilités pour un centre de transfusion sanguine pour se procurer ce matériel-source:

1. séparation des unités de sang total prélevées en ses composants (p. ex. concentré de globules rouges et plasma frais congelé);
2. plasmaphérèse, c.-à-d. don spécifique de plasma.

On distingue en général deux procédures différentes:

a. la plasmaphérèse manuelle (simple ou double), c.-à-d. un don de sang total (450 ml) est prélevé dans une poche plastique, celle-ci est centrifugée dans une centrifugeuse à part, le plasma est séparé et congelé et les globules rouges sont rétransfusés au donneur par une trousse de transfusion traditionnelle; dans une même séance cette procédure peut être répétée;

b. la plasmaphérèse automatique par machine.
   Pour le moment il existe:
   1. la plasmaphérèse automatique par centrifugation: dans une machine spéciale le sang total du donneur est séparé en plasma et en globules par centrifugation; il s'agit d'un flux continu, automatisé et surveillé par un système électronique.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 33 - 1986

2. la plasmaphérèse automatique par filtration:
   le sang total du donneur passe lors du passage dans une machine sur un filtre: dépendant des pores de cette membrane certains composants du plasma passent cette membrane, d'autres sont retenus (p. ex. toutes les cellules sanguines) et réinfusés au donneur. Ce système a été développé en se basant sur les dispositifs utilisés en hémodialyse et en plasmaphérèse thérapeutique. Le système travaille en flux discontinu, est automatisé et est surveillé par un micro-ordinateur.

3. la plasmaphérèse automatique combinée, utilisant centrifugation et filtration en même temps:
   c'est ce type de machines (Hema-Science, Autopheresis C) que le Centre de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise utilise pour produire le volume de plasma nécessaire à couvrir les demandes en dérivés plasmatiques.

Equipement technique

Il s'agit d'une machine automatique travaillant en flux discontinu avec une seule ponction veineuse, entièrement surveillé par une électronique complexe.
Dans ce moniteur est monté un kit contenant à côté des différentes tubulures d'entrée et de sortie une membrane en polycarbonate/nylon, centrifugée à 3600 RPM. Le volume extracorporel est de 180 ml max., l'anticoagulation se fait par ACD–A. La membrane semi-perméable possède des pores de O.8 um autorisant des molécules jusqu'à 1.2 MegaDalton à passer. Les kits sont stérilisés aux rayons gamma, évitant ainsi, le danger potentiel d'une anaphylaxie à l'ETO (= oxyde d'éthylène, substance stérilisante souvent utilisée dans ce type de disposables). Un système de contrôle très sophistiqué surveille la plasmaphérèse: un détecteur d'air (ultra-son), un détecteur d'hémoglobine, deux cristaux pour le monitoring de la pression dans le système et quatre détecteurs de liquide (infrarouge) donnent à cette machine un maximum de sécurité pour protéger le donneur contre une embolie d'air, une hémolyse et une hypovolémie.

Procédure

Chez les donneurs pesant plus de 50 kg nous prélevons 600 g de plasma. Pour un poids corporel de 45 à 50 kg un maximum de 500 g est prélevé. La plasmaphérèse (PLP) dure en moyenne 30 min. et elle est très bien tolérée.
Dans ce programme de PLP nous avons sélectionné:

a. des donneurs, qui de par leurs paramètres hématologiques pourraient donner du sang total seulement une ou deux fois par an; il s'agit surtout de femmes avec une hémoglobine (Hb) à la limite inférieure de la normale, des taux de ferritine bas, des poids corporels faibles;

b. des donneurs de groupe sanguin A, B et AB, tout en évitant si possible les donneurs de groupe O (pour leur activité F.VIII:C significativement plus basse que les autres groupes sanguins).

Les seuls incidents (d'ailleurs très rares) que nous ayons rencontrés étaient des malaises (vago-vasaux) accompagnés d'une hyperventilation et d'une hypocalcémie relative, très bien maîtrisées par l'injection i.v. de calcium.

Plasma récolté

Le plasma séparé est immédiatement congelé à –50° C dans un bain d'alcool. Le matériel est de toute première qualité, destiné au fractionnement de dérivés plasmatiques. Il ne contient pratiquement pas de cellules, ne montre aucun signe d'activation de la cascade de coagulation, ni du complément, ni la formation de kinines. Le plasma montre des taux de protéines et d'albumine normaux, l'activité du F.VIII est de 1 IU/ml (soit 100 %).

Depuis la mise en service au CTS en septembre 1985 quelques 4600 PLP ont été réalisées afin de garantir l'autosuffisance du Grand-Duché en dérivés plasmatiques telles que S.S.P.P., albumine et concentré F.VIII.

Hochkalorisch. In Fusion.

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

boehringer mannheim
Salvia-Infusionen

aminomel® L 10 o. KH salvia

pH-Wert:	7,4 ± 0,2
Titrationsazidität: max. ± 3 mval/l, bezogen auf Blut-pH-Wert	
E/T-Quotient:	2,9

Zusammensetzung:

L-Isoleucin	4,75 g/l
L-Leucin	7,25 g/l
L-Lysin-Hydrochlorid*	8,50 g/l
L-Methionin	6,00 g/l
L-Phenylalanin	8,60 g/l
L-Threonin	4,00 g/l
L-Tryptophan	1,75 g/l
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/l
L-Prolin	15,00 g/l
L-Ornithin-L-Aspartat	2,50 g/l
L-Serin	3,00 g/l
Gesamt-N	15,50 g/l

Elektrolyte		
Na^+	35	mmol/l
K^+	30	mmol/l
Mg^{++}	2,5	mmol/l
Cl^-	77	mmol/l
Acetat$^-$	5	mmol/l
Malat$^-$	39	mmol/l

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

Indikationen: Partielle parenterale Ernährung und Flüssigkeitszufuhr.

Kontraindikationen: Aminosäuren-Stoffwechselstörungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Hyperhydratationszustände, Hyperkaliämie, fortgeschrittene Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz.

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31

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

Anwendung: Intravenöse Dauertropfinfusion.

Dosierung: Dauertropf max. 1,5 ml/kg KG und h i.v. (bzw. max. 30 Tropfen/min) bis zu 1000 ml/Tag bei Erwachsenen.

Für die Verordnung: AP 10 Flaschen mit 500 ml, 6 Flaschen mit 1000 ml.

Kalorische Elektrolytlösung G 24% salvia

Energiewerte: 4080 kJ (960 kcal) pro Liter.

Zusammensetzung:

Kohlenhydrat	
Glucose	240 g/l

Elektrolyte	mmol/l	mval/l
Na^+	50	50
K^+	30	30
Mg^{++}	2,5	5
Cl^-	67	67
$H_2PO_4^-$	18	18

Spurenelement Zinkacetat 10 mg/l

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

Kontraindikationen: Azidose, Diabetes mellitus, Hyperhydratationszustände, Hyperkaliämie, hyperosmolares Koma, Niereninsuffizienz, unbehandelter Schock.

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31

Hinweise: Es wird empfohlen, im Rahmen der kompletten parenteralen Ernährung, die Kalorische Elektrolytlösung G 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 Osmolarität der Lösung erfordert die Zufuhr über einen Venenkatheter.
Kontrollen des Serum-Ionogramms, der Blutglucosekonzentration und der Wasserbilanz sind erforderlich.

Anwendung: Intravenöse Dauertropfinfusion.

Dosierung: Dauertropf max. 2 ml/kg KG und h i.v. (bzw. max. 40 Tropfen/min) bis zu 2000 ml/Tag bei Erwachsenen (bzw. max. 30 ml/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

salvia

Anomalies héréditaires de l'hémoglobine: de l'examen hématologique de routine à la génétique moléculaire appliquée

P. GROFF

Laboratoire National de Santé
Luxembourg

INTRODUCTION: L'HEMOGLOBINE NORMALE

En présence d'oxygène, il est possible d'extraire du glucose dix-huit fois plus d'énergie qu'en l'absence d'O2.

Afin d'assurer aux cellules de leur organisme un flux d'O2 continu et suffisant, les vertébrés se sont dotés – en plus d'un système circulatoire qui permet de délivrer l'O2 à toutes les cellules – de molécules porteuses (transporteuses) d'O2, palliant ainsi au problème physique que pose la faible solubilité de l'O2 dans l'eau: les molécules de myoglobine et d'HEMOGLOBINE.

Si la première sert essentiellement de réservoir d'O2 et facilite le mouvement de l'O2 dans le muscle, l'hémoglobine (Hb) des érythrocytes (RBC) sert de transporteuse d'O2 dans le sang; l'Hb joue par ailleurs un rôle vital dans le transport du CO2 et de l'ion H+.

La molécule d'Hb n'a pas une simple structure polypeptidique, mais elle se présente comme un tétramère particulier: ce tétramère se compose de 4 unités non identiques (en fait identiques 2 par 2), chaque unité étant faite d'une chaîne polypeptidique apoprotéinique appelée GLOBINE (141 ou 146 acides aminés), et d'un groupement non-polypeptidique prosthétique, indispensable à l'activité biologique de la molécule et responsable de la couleur de l'Hb: l'HEME.

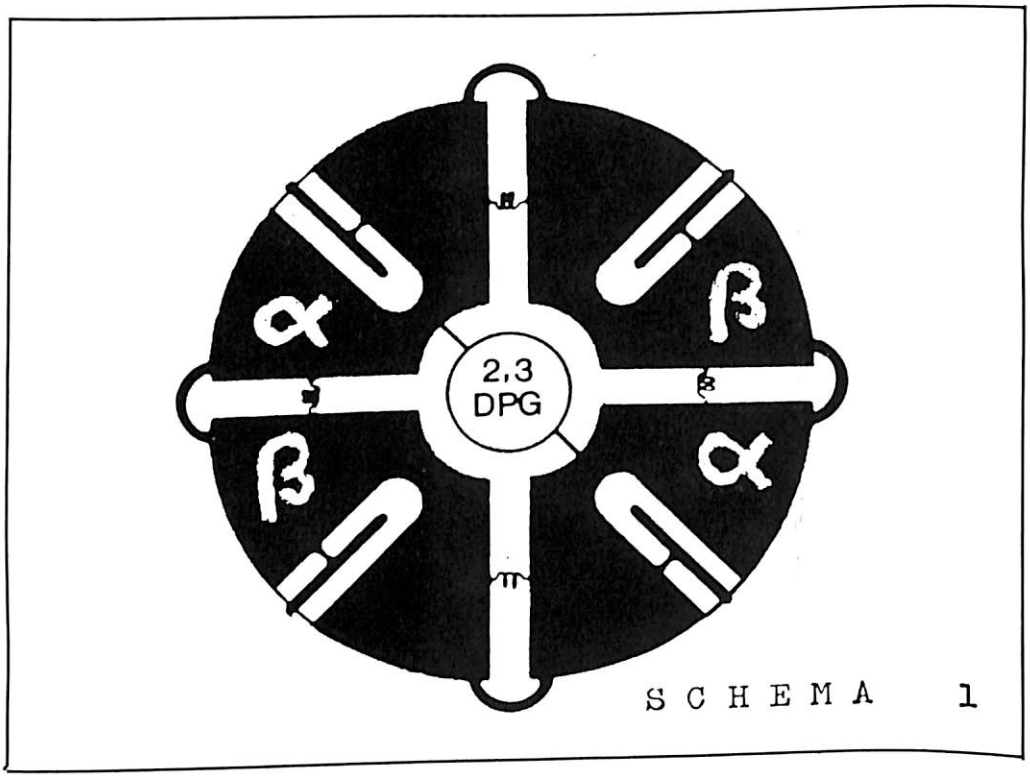
Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 35 – 1986

A l'état physiologique, il existe plusieurs types de chaînes de globines.

Un érythroblaste sain doit pouvoir réaliser la synthèse
- d'au moins 2 types de chaînes globiniques (avec en principe toujours des chaînes alpha);
- de molécules d'hème.

Ces synthèses réussies, il devra d'autre part assembler correctement 4 chaînes globiniques avec 4 hèmes, pour chaque molécule d'Hb à produire.

Le schéma 1 montre un tel assemblage, dans le cas de la molécule d'Hb adulte A.



SCHEMA 1

LES DIFFERENTS TYPES DE CHAINES GLOBINIQUES. LES GENES

Les différentes chaînes de globine rencontrées chez un humain adulte sont
- les chaînes alpha (α),
- les chaînes beta (β),
- les chaînes gamma (γ) et
- les chaînes delta (δ).

En incorporant une molécule d'hème par chaîne et en s'associant entre elles (2 + 2), ces chaînes réalisent 3 molécules différentes d'hémoglobines normales:

- Hb A (Ao) (± 97% de l'Hb totale: 2 ch. α + 2 ch. β)
- Hb F (± 0.5% de l'Hb totale: 2 ch. α + 2 ch. γ)
- Hb A2 (± 2.5% de l'Hb totale: 2 ch. α + 2 ch. δ)

Rocephine®

(ceftriaxone)

ROCHE

La seule céphalosporine à longue durée d'action

1 Puissance bactériologique

Large spectre, particulièrement étendu aux germes Gram⁻ tout en gardant une bonne activité vis-à-vis des Gram+

2 Bactéricide pendant 24 heures

24 heures après administration, encore présente au site de l'infection à des concentrations thérapeutiques

3 Efficacité clinique éprouvée

Très active dans un grand nombre d'infections rencontrées en pratique hospitalière

4 Tolérance bonne

Largement confirmée par l'expérience

5 Posologie simple

1 ou 2 g par jour, dans la majorité des infections hospitalières

6 Une seule injection par jour

Confort pour le patient et facilité d'administration

Rocephine®

(ceftriaxone)

Bactéricidie 24 heures

PRODUITS ROCHE S.A. - RUE DANTE 75 - 1070 BRUXELLES - TEL.: (02) 525.82.11
R.C.B. 884 - D/1986/0692/7 - BR 5376 / «ROCEPHINE»: TRADE MARK.

‹ ROCEPHINE › ® ROCHE

Céphalosporine parentérale à très longue durée d'action
et à large spectre

ROCEPHINE flacon-ampoule 1 g + ampoule solvant i.m.
Flacon-ampoule : Ceftriaxonum (sub forma salis dinatrii anhydr.) 1 g.
Solvant i.m. : Lidocaini hydrochlorid. 35 mg, Aqua ad iniectabilia pro amp. una 3,5 ml).
ROCEPHINE flacon-ampoule 1 g + ampoule solvant i.v.
Flacon-ampoule : Ceftriaxonum (sub forma salis dinatrii anhydr.) 1 g.
Solvant i.v. : Aqua ad iniectabilia pro amp. una 10 ml.
ROCEPHINE flacon-ampoule 2 g
Flacon-ampoule : Ceftriaxonum (sub forma salis dinatrii anhydr.) 2 g.

Composition :
Ceftriaxone - Acide [(amino-2 thiazolyl-4) méthoxyimino-2 acétamido-(Z)]-7 [(hydroxy-6 méthyl-2 oxo-5 dihydro-2,5 triazine-1, 2, 4 yl-3) thio] méthyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 carboxylique-2-(6R,7R)-, sous forme de sel disodique.Flacons-ampoules contenant une quantité de substance sèche correspondant à 1 g ou 2 g de ceftriaxone.

Propriétés :
Pharmacocinétique :
La ‹Rocephine› se distingue par un temps de demi-élimination plasmatique long de ± 8 heures, ce qui permet d'obtenir avec une seule injection par jour aux doses recommandées, des concentrations bactéricides pendant 24 heures.
La ‹Rocephine› est éliminée sous forme active, inchangée, à raison d'environ 60% par les reins et 40% par le foie.
Bactériologie :
La ‹Rocephine› est une céphalosporine caractérisée par un large spectre (englobant la plupart des germes pathogènes Gram négatifs et Gram positifs), par une activité bactériostatique et bactéricide plus importante que celle des premières céphalosporines, par une grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases.

Germes Gram négatifs sensibles à la ‹Rocephine› :

	CMI 50 (γ/ml)	CMI 90 (γ/ml)
Haemophilus influenzae (y compris les souches résistantes à l'ampicilline)	0,012	0,05
Haemophilus parainfluenzae	0,003	0,003
les méningocoques	0,001	0,012
les gonocoques (y compris les souches résistantes à la pénicilline)	0,001	0,012
E. coli	0,06	0,2
Klebsiella sp.	0,06	0,2
Enterobacter sp.	0,2	6,3
Serratia marcescens	0,5	2,0
Citrobacter sp.	0,12	0,25
Proteus mirabilis	0,008	0,025
Proteus indole-positif y compris Morganella morganii	0,5	1,6
Salmonella sp.	0,1	0,4
Shigella sp.	0,05	0,25
Germes Gram positifs sensibles à la ‹Rocephine› :		
Streptococcus pneumoniae	0,05	0,1
les streptocoques du groupe A (y compris Streptococcus pyogenes)	0,025	0,05
les streptocoques du groupe B (y compris Streptococcus agalactiae)	0,05	0,1
Streptococcus viridans	0,25	1,0
Streptococcus bovis (groupe D)	1,6	3,1
Staphylococcus aureus	3,1	6,3
Peptostreptococcus sp.	0,4	1,6
Peptococcus sp.	0,8	3,1
Germes Gram négatifs et positifs moins sensibles à la ‹Rocephine› :		
Staphylococcus epidermidis	3,1	25,0
Listeria monocytogenes	12,5	25,0
Pseudomonas aeruginosa	16,0	64,0
Acinetobacter sp.	16,0	64,0
Chlamydia sp.	4,0	16,0
Bacteroides sp.	4,0	32,0
Clostridium sp.	2,0	16,0
Germes résistants à la ‹Rocephine› :		
Streptococcus faecalis (groupe D, entérocoques)		
Ureaplasma ureslyticum		
Mycoplasma sp.		
Mycobacterium sp.		
Champignons.		

Environ la moitié des souches de Pseudomonas sont sensibles à un traitement à doses élevées de ‹Rocephine›.
La sensibilité à la ‹Rocephine› peut être déterminée sur les milieux de culture habituels grâce au test de dilution et au test de diffusion sur disque.

Indications :
Infections sévères dues à des germes sensibles à la ‹Rocephine› y compris les formes cliniques les plus graves telles que septicémie, méningite.
Des études expérimentales portant sur la ‹Rocephine› associée à des aminosides ont mis en évidence un effet additif ou synergique lequel revêt une grande importance lors d'infections sévères à germes moyennement sensibles ainsi que chez des patients dont les défenses immunitaires sont réduites ou encore en réanimation chirurgicale ou en traumatologie. L'aminoside et la ‹Rocephine› seront injectés séparément.

Contre-indications absolues :
Hypersensibilité aux céphalosporines. En cas d'hypersensibilité à la pénicilline, il faut tenir compte d'une éventuelle allergie croisée.

Contre-indications relatives :
Bien que les études précliniques n'aient pas mis en évidence un effet mutagène ou tératogène, la ‹Rocephine› ne doit être administrée pendant la grossesse — particulièrement au cours des trois premiers mois — que lorsqu'elle est formellement indiquée.

Posologie :
- Adultes - enfants > 12 ans :
  1-2 g une fois par jour, selon la sévérité de l'infection. Dans des cas très graves ou en présence de germes moins sensibles, la dose journalière de ‹Rocephine› peut être augmentée à 4 g, voire davantage.
- Nourrissons et petits enfants : 20-100 mg/kg, en fonction de la gravité de l'infection, une fois par jour.

La durée du traitement est fonction de l'évolution de la maladie. L'administration du produit sera poursuivie au minimum pendant les trois jours suivant la disparition de la fièvre.
Il est recommandé d'utiliser la solution fraîchement préparée. Son activité se maintient au moins 6 heures à température ambiante et au moins 24 heures à 5° C.
L'administration de la ‹Rocephine› se fait par voie intramusculaire ou intraveineuse ou encore sous forme de perfusion brève.
Injection intramusculaire :
Diluer 1 g de ‹Rocephine› dans 3,5 ml d'une solution de lidocaïne à 1% et injecter profondément dans le quadrant supéro-externe des muscles de la fesse. Ne pas injecter plus de 1 g du même côté.
Injection intraveineuse :
Diluer 1 g de ‹Rocephine› dans 10 ml d'eau pour préparations injectables, soit 2 g en 20 ml, et injecter dans la veine en l'espace de 2 à 4 minutes.

Rocephine®
(ceftriaxone)
Bactéricidie 24 heures

Perfusion intraveineuse brève :
Diluer 2 g de ‹Rocephine› dans 40 ml d'un des solutés pour perfusion suivants : chlorure de sod
chlorure de sodium à 0,45% plus glucose à 2,5%, glucose à 5%, glucose à 10%, lévulose à 5
6% dans du glucose.
La durée de la perfusion peut varier de 5 à 15 minutes.
Les solutions présentent une coloration jaune due à la substance.

Recommandations posologiques particulières :
Prématurés : ne pas dépasser la dose de 50 mg par kg de poids corporel et par jour en raison de
des systèmes enzymatiques.
Insuffisance hépatique grave (cirrhose, stéatose, etc..) avec fonction rénale normale : posol
Insuffisance rénale débutante à sévère (clearance créatinine > 10 ml/mn/1.73m²) avec fonc
que normale : posologie usuelle.
Insuffisance rénale grave (clearance créatinine < 10 ml/mn/1.73m²) avec fonction hépatiq
la dose de 2 g une fois par jour ne sera pas dépassée et la teneur plasmatique en ‹Rocephine› se
tous les 3 jours. Si elle atteint ou est supérieure à 400 γ/ml immédiatement après l'administrati
i.v. lente ou en perfusion i.v. brève, l'administration de ‹Rocephine› sera interrompue durant
Insuffisance rénale grave (clearance créatinine < 10 ml/mn/1.73m²) avec une insuffisanc
grave (cirrhose, stéatose, etc..) : même surveillance du taux plasmatique que ci-dessus.
La ‹Rocephine› n'est pas dialysable.
Les effets secondaires de la sphère digestive décrits ci-dessous — notamment la diarrhée —
accrus en cas d'insuffisance rénale.
Traitement à long terme : la formule sanguine sera surveillée hebdomadairement.

Effets secondaires :
Tolérance systémique
La ‹Rocephine› est en général bien tolérée. Ont été observés comme effets secondaires :
- selles molles, diarrhée résultant de la modification de la flore intestinale avec émergence d
  germes résistants (p. ex. Clostridium difficile, Candida albicans, Staphylococcus aureus)
  mination (± 40%) de la substance inchangée par le foie.
  Rarement : nausées, vomissements, stomatite.
- exanthème. Rarement : dermatite allergique, prurit.

D'autres effets secondaires ont également été constatés plus rarement : céphalées, vertiges,
vre médicamenteuse, réaction anaphylactique. En biologie : altérations hématologiques (éosi
copénie, thrombopénie), modification de la coagulation (hypoprothrombinémie), activité
transaminases glutamique oxalo-acétique et glutamique pyruvique ainsi que des phosphatas
augmentation de la créatinine sérique, justifiant le contrôle de ces fonctions.
Tous ces effets secondaires se sont avérés réversibles et, le plus souvent, n'ont pas nécessité l'
tement.
Tolérance locale
- injection intraveineuse : dans de rares cas, on note des réactions inflammatoires des paroi
  C'est pourquoi l'injection lente (deux à quatre minutes) est conseillée.
- injection intramusculaire : en raison de la douleur signalée lors de l'injection i.m., celle-ci r
  quée qu'après solubilisation de la substance par la solution de lidocaïne à 1%.

Interactions médicamenteuses
Administrée seule, la ‹Rocephine› à la dose de 9 g en 3 jours ne déclenche pas de toxicité rénale
tion avec la tobramycine (3 mg/kg pendant 3 jours) elle n'accroît pas la toxicité rénale constat
jection de l'aminoside seul. Pour une association de durée plus longue ou de posologie plus éle
aminoside, il conviendra de surveiller la fonction rénale afin de détecter l'éventuelle survenue
tion rénale.
Dans l'état actuel de nos connaissances, l'injection simultanée de fortes doses de ‹Rocephine›
rétiques très actifs, tels le furosémide, n'a provoqué aucun trouble de la fonction rénale. Un
disulfiram n'a pas été mis en évidence. La ‹Rocephine› n'interfère pas avec la liaison aux protéi
rubine. Le probénécide n'a pas d'influence sur l'élimination de la ‹Rocephine›.

Formes pharmaceutiques et présentations :
Conditionnement pour injection intramusculaire :
- flacon-ampoule renfermant une quantité de substance sèche correspondant à 1 g de ceftriaxone 1
- ampoule de 3,5 ml de solution de lidocaïne à 1% 1

Conditionnement pour injection intraveineuse :
- flacon-ampoule renfermant une quantité de substance sèche correspondant à 1 g de ceftriaxone 1
- ampoule de 10 ml d'eau pour préparations injectables 1

Conditionnement pour perfusion brève :
- flacon-ampoule renfermant une quantité de substance sèche correspondant à 2 g de ceftriaxone 1

Conserver au-dessous de 25° C.
Date de péremption : voir emballage extérieur.

PRODUITS ROCHE, S.A. — Rue Dante 75 — 1070 BRUXELLES

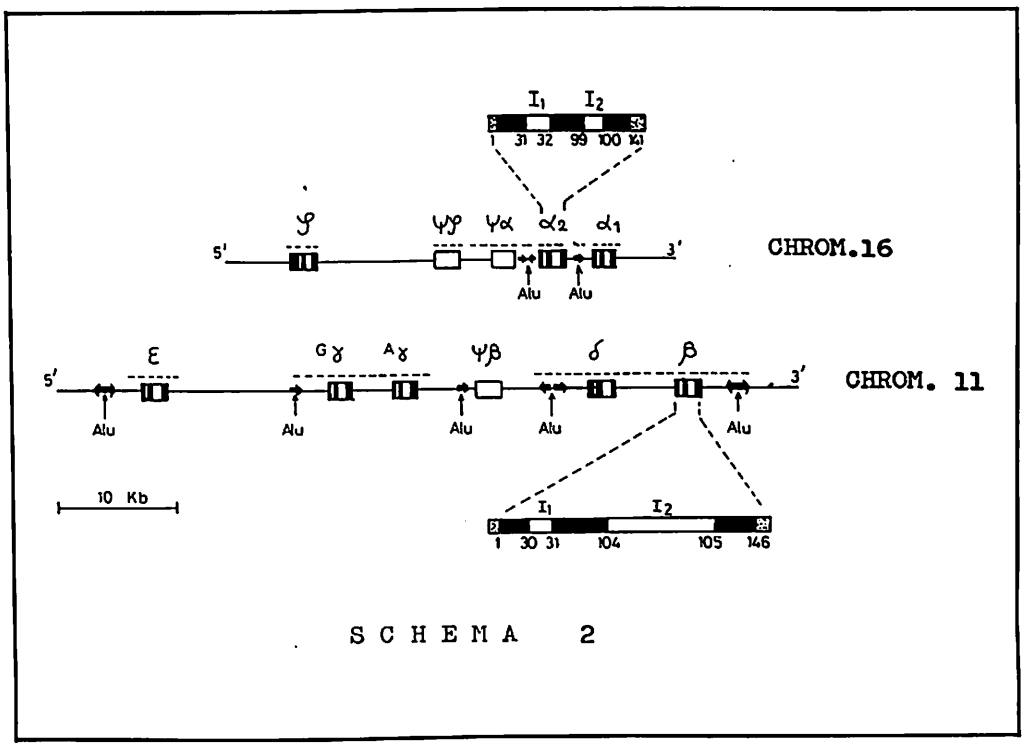
® = Trade Mark
Produits Roche S.A., B

Il existe en plus des chaînes globiniques propres à l'érythropoièse embryonnaire et fœtale:

les chaînes dzeta (proches des chaînes α) et les chaînes epsilon (proches des chaînes β).

Comme pour toute autre protéine, la synthèse des chaînes polypeptidiques globiniques a lieu «sous la direction» de GENES localisés sur certains chromosomes: ainsi les chaînes α et dzeta ont leurs gènes sur le chromosome 16 (porteur en réalité de 2 gènes α, d'1 gène dzeta et de 2 «pseudo-gènes» de mêmes noms); toutes les autres chaînes (dites non-α ou gènes du groupe β) ont leurs gènes alignés sur le chromosome 11, dans l'ordre (5'⟶3'): gène epsilon, 2 gènes γ, «pseudo-β», δ, puis β.

Le schéma 2 reprend ces localisations géniques.



SCHEMA 2

LA NOTION D'HEMOGLOBINOPATHIE

La pathologie humaine qui résulte des anomalies structurelles ou fonctionnelles de l'Hb est très vaste. Dans le cadre de ce travail, on va donc se limiter aux anomalies HEREDITAIRES frappant la synthèse des chaînes de globines (globinopathies), à savoir:

1- anomalies QUANTITATIVES: absence ou diminution de la synthèse de l'un ou/ et l'autre type de chaîne globinique; ces anomalies sont appelées THALASSEMIES; le type de la chaîne (ou du gène) en défaut donne le nom de la thalassémie (α-, β-thalassémie p.ex.);

2- anomalies QUALITATIVES ou DE STRUCTURE, avec la présence d'un «faux» acide aminé à une position N (χ) d'une chaîne globinique; l'Hb S est la plus connue de ces anomalies: valine au

lieu d'un acide glutamique en position 6 de la chaîne β (U au lieu de A dans le codon responsable, au niveau du gène β).

Jusqu'à l'heure actuelle, on a découvert déjà près de 400 anomalies de structure d'un type analogue: si certaines de ces mutations restent sans répercussions cliniques, bien souvent les incidences CLINIQUES de telles anomalies sont loin d'être négligeables, notamment quand l'anomalie moléculaire donne lieu (10):

- à des phénomènes d'agrégation érythrocytaire, avec modifications rhéologiques des RBC (Hb S précisément);
- à une instabilité de la molécule, responsable d'hémolyse, du moins dans certaines conditions;
- à des troubles de la fonction oxyphorique, avec affinité pour l'Hb abaissée ou au contraire exagérée (à l'origine de certaines cyanoses ou de polyglobulies);
- à une méthémoglobinémie (cyanose particulière).

LES OUTILS DIAGNOSTIQUES

(1, 2, 8, 9, 12, 14)

On peut distinguer 3 grands groupes de techniques, allant de la numération érythrocytaire aux techniques d'analyse de l'ADN.

A. Examens de routine, comprenant la numération des RBC, la mesure de l'Hb, les indices érythrocytaires MCV et MCH, la numération des réticulocytes, l'examen du frottis, le bilan sérique du fer, les paramètres biochimiques de l'hémolyse.

B. Techniques plus spécialisées, travaillant sur les RBC, sur des hémolysats, parfois sur des réticulocytes ou des érythroblastes, allant de techniques d'électrophorèse très variées à l'étude isotopique de la biosynthèse in vitro des chaînes globiniques, à l'étude du pouvoir oxyphorique, à la détermination de la séquence en acides aminés de telle chaîne anormale, en passant par la quantification précise des Hb A2, F ou anormales, ou encore des tests de solubilité ou de stabilité;
il faut insister sur l'apport considérable de l'ISOELECTROFOCALISATION et de la CHROMATOGRAPHIE dans ce domaine.

C. Techniques modernes de génétique moléculaire, visant à comprendre et à identifier l'anomalie au niveau des ACIDES NUCLEIQUES, au niveau des GENES, travaillant sur des cellules autres que des RBC.
Successivement, il faut isoler l'ADN des cellules disponibles, «digérer» cet ADN grâce à des enzymes dites «de restriction» (endonucléases, le plus souvent d'origine bactérienne), enzymes permettant d'obtenir des fragments d'ADN de longueur inégale, séparer ces fragments par électrophorèse spéciale, utiliser des techniques dites de «sondes», d'hybridation resp. de recombinaison.

Ces techniques ont permis de connaître l'emplacement, la longueur des gènes (en nombre de bases ou kilobases), la sèquence basique précise de beaucoup d'entre eux (resp. des anomalies de cette séquence), mais aussi de comprendre certains problèmes par l'étude du polymorphisme de portions d'ADN non codantes, mais étroitement liées à certains gènes (gène β notamment).

En permettant d'expliquer ainsi «à la source» certaines des maladies moléculaires que sont les globinopathies, ces techniques ont également montré la NON-UNIVOCITE de ces anomalies: ainsi la mutation induisant la drépanocytose asiatique n'est pas la même que celle de la drépanocytose africaine; d'autre part, il n'y a pas UNE anomalie responsable des β-thalassémies, mais une bonne TRENTAINE (!); d'une façon générale, les défauts de base menant aux thalassémies sont en rapport avec soit:

- une délétion complète d'un gène (α-thalassémies);
- une délétion partielle d'un gène;
- des polymorphismes au niveau des sites de restriction;
- des polymorphismes au niveau des fragments de restriction.

Certaines anomalies peuvent affecter (β-thalassémies) (3):

- la transcription d'un gène;
- la maturation des ARN messagers;
- la fonction des ARN messagers.

FREQUENCE ET IMPACT DES GLOBINOPATHIES (2, 7, 14)

Il convient d'insister sur la fréquence considérable des hémoglobinopathies dans le monde: il est établi que les α-thalassémies sont les anomalies génétiques les plus répandues dans l'humanité; en Europe, il semble que ce sont les β-thalassémies; en France, le nombre des β-thalassémies hétérozygotes est d'environ 180.000 personnes, soit 0.33% de la population; ce taux est très probablement encore plus élevé au LUXEMBOURG.

S'il paraît acquis que la mutation S, mais aussi sans doute les défauts géniques menant aux thalassémies, protègent les humains hétérozygotes vis-à-vis des formes graves du paludisme (cette réalité permettant d'attribuer une finalité à ces mutations et expliquant leur «pénétration» à travers les générations), cette constatation heureuse est largement mitigée par les très grands problèmes cliniques et sociaux engendrés par les situations d'HOMOZYGOTIE (notamment Hb SS et β-thalassémies homozygotes) ou par certaines HETEROZYGOTIES DOUBLES (S+ β-thal).

Jusqu'ici les recherches dans ces domaines ont surtout été menées aux Etats-Unis, en Grèce, en Italie, mais aussi en France et au Royaume-Uni.

Devant la grande fréquence de ces affections, en raison aussi de l'importance des migrations des populations depuis la 2e Guerre Mondiale, l'OMS a assez récemment décidé de s'occuper intensément de ces problèmes, commençant à mettre sur pied des «Programmes de Surveillance des Hémoglobinopathies» (15), applicables à un nombre croissant de pays, programmes proposant 3 facettes, d'ailleurs complémentaires:

- recenser les naissances homozygotes, ainsi que tous les sujets homozygotes (méconnus ou déjà traités), essayer d'optimiser les traitements;
- recenser les sujets HETEROZYGOTES;
- prévoir et, mieux encore, PREVENIR les naissances d'enfants homozygotes (diagnostic prénatal; conseil génétique).

PROGRES THERAPEUTIQUES (β-GLOBINOPATHIES HOMOZYGOTES) (12, 13)

A. Les traitements classiques

- Les améliorations portent surtout sur les Protocoles TRANSFUSIONNELS; dans les drépanocytoses, les transfusions sont surtout indiquées lors des complications (infections aiguës, crises vaso-occlusives, anémies aiguës), pendant les grossesses, avant une intervention chirurgicale; parfois des exsanguino-transfusions partielles sont nécessaires;

dans l'anémie de COOLEY, on parle de stratégie d'«hyper-», voire de «supertransfusion», afin de maintenir un taux d'Hb entre 10 et 14 g et de mettre «au repos» l'érythropoïèse pathologique du sujet; si possible on utilisera des culots érythrocytaires datant de moins de 7 jours, déleucocytés, déplaquettés, ou même du sang frais lavé, parfois un concentré de «néocytes» (enrichissement en réticulocytes: produit coûteux et difficile à obtenir).

- La CHELATION du Fer, domaine dans lequel la Desferrioxamine reste le produit de base, souvent en association avec la vitamine C, éventuellement la vitamine E.
D'autres chélateurs (EDHPA, acide rhodotorulique, acide 2,3-OH-benzoïque) n'ont pas fait leurs preuves cliniques ou sont trop toxiques.

- La SPLENECTOMIE, qu'on essaye de reculer au maximum (complications infectieuses), mais souvent indiquée (accident aigu, besoins transfusionnels exagérés).

- Les «petits moyens», comme l'acide folique, le sulfate de zinc parfois.

- Mesures de réanimation médicale dans les crises vaso-occlusives de la drépanocytose, l'échec de l'urée, du CETIEDIL étant reconnu maintenant.

– Déception aussi pour le cyanate de Na, trop neurotoxique.

– Mesures de PREVENTION, surtout vis-à-vis des infections, notamment après la splénectomie (vaccinations, soins dentaires, pénicilline);
contrôles cliniques et hématologiques réguliers;
éviter le froid, l'hypoxie, la fièvre, la déshydratation, l'acidose, les efforts violents ou prolongés;
éducation des malades et de leur entourage.

B. Les approches thérapeutiques modernes

– *Transplantation de moelle*
Elle vise à remplacer les cellules hématopoiétiques au génome malade par des cellules souches saines (ou hétérozygotes pour le défaut); les principales réussites viennent des Etats-Unis et d'Italie (β-thalassémies); mais les risques vitaux liés au procédé sont lourds, et la décision est en principe l'objet d'un dilemme, un grand problème d'éthique médicale.

– *Activation pharmacologique des gènes gamma*
La molécule utilisée est la 5–AZACYTIDINE, induisant une hypométhylation de l'ADN et devant aboutir à une production accrue d'Hb F chez ces malades; des essais cliniques ont été faits, partiellement positifs; mais le produit est cancérigène, et son utilisation reste controversée.

– *Génie génétique*
Le principe consiste à insérer des gènes beta NORMAUX dans la moelle hématopoiétique des sujets homozygotes, ou encore à introduire certains gènes «suppresseurs».

Des essais ont été faits chez l'animal, mais aussi chez l'homme, notamment à Los-Angeles, avec un «take» transitoire (contrôlé) du gène introduit; il s'agit encore d'une technique largement expérimentale, encore grevée des problèmes d'éthique qu'on devine; mais elle représente peut-être la vraie solution pour l'avenir de ces malades.

LE DIAGNOSTIC PRENATAL
(3, 4, 5, 6, 11, 16)

Comme on vient de le voir, les TRAITEMENTS sont souvent lourds, difficiles, douloureux, COUTEUX, voire éthiquement discutables; ils ne mettent pas à l'abri des complications sévères; souvent les sujets meurent jeunes; il y a TOUJOURS de grands problèmes personnels, familiaux, sociaux, scolaires, professionnels.

La meilleure approche ne semble donc pas consister à poser le diagnostic de ces affections graves AU MOMENT de la NAISSANCE, mais AU DEBUT des GROSSESSES à risque.

Pour ce faire, on a d'abord étudié l'hémoglobine, donc le SANG du fœtus, vers la 20e–21e semaine de la gestation, par ponction d'une veine placentaire ou cordonale, sous échographie ou fœtoscopie; entre des mains expertes, le risque fœtal a pu être abaissé jusqu'à 3, voire 1%.

Mais le risque fœtal non–nul, et surtout les inconvénients évidents d'une éventuelle interruption de grossesse au-delà de la 20e semaine ont stimulé les recherches tendant à obtenir un diagnostic nettement plus précoce.

Les techniques d'analyse des GENES, en permettant de travailler sur des cellules fœtales autres que des RBC, ont ouvert des voies nouvelles:
d'abord l'amniocentèse, vers la 17e semaine, qui a p. ex. permis de poser le diagnostic de la drépanocytose homozygote chez le fœtus avec 20 ml de liquide amniotique;
plus récemment, une approche pleine d'avenir permet d'analyser les cellules TROPHOBLASTIQUES (des villosités choriniques placentaires); ces prélèvements se font par biopsie ou aspiration, sous contrôle échographique, à la 10e, voire à la 8e semaine de la gestation; le risque fœtal est minime, et quand une homozygotie peut être affirmée par l'analyse de l'ADN fœtal, on peut proposer au couple procréateur une simple interruption par aspiration, moins difficile et généralement beaucoup mieux acceptée.

CONCLUSIONS

Les Hémoglobinopathies sont TRES FREQUENTES dans beaucoup de pays, et notamment en Europe, y compris l'Europe du Nord-Ouest.

Les progrès réalisés dans leur diagnostic, leur surveillance et leur traitement ont été très impressionnants au cours des 10 à 15 dernières années.

Toutefois, à l'heure actuelle, l'OMS, les pouvoirs publics et les médecins de pays de plus en plus nombreux, mais aussi les familles touchées, s'accordent pour essayer de prévoir et de prévenir les naissances d'enfants porteurs de betaglobinopathies homozygotes graves ou de certaines hétérozygoties doubles.

Or, – et ceci paraît la solution «idéale» – si on veut examiner précocement les fœtus à risque, il faut AUPARAVANT recenser les sujets HETEROZYGOTES d'une façon méthodique et réfléchie. Le recensement des sujets hétérozygotes est simple sur le plan technique (laboratoire).
MAIS, à l'heure actuelle, il n'est REALISE de façon vraiment satisfaisante que dans quelques régions du globe, et il est malheureusement «relativement négligé en Europe du Nord et du Nord-Ouest (OMS, Document de la réunion de Varsovie, 1985)».
Une action concertée, sur les plans national et international, devra s'attacher à combler cette lacune.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BASSET P., BEUZARD et al.: Isoelectric Focusing of Human Hemoglobins BLOOD, vol. 51, p. 971, 1978.

(2) BERNARD J.: Le Sang et l'Histoire, Buchet-Chastel, Paris, 1983.

(3) BEUZARD Y., ROSA J., GALACTEROS F: Maladies héréditaires du globule rouge, vol. 6 de Progrès en Hématologie, Doin, Paris, 1984.

(4) BOEHM C.D., ANTONARAKIS S.E. et al.: Prenatal diagnosis using DNA polymorphisms NEJM, 308, p. 1054, 1983.

(5) CAO A., PIRASTU et al.: The prenatal diagnosis of thalassemia Br. J. Hem., 63, p. 215, 1986.

(6) DUBART A., GOOSSENS et al.: Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies BLOOD, vol. 56, p. 1092, 1980.

(7) FAIRBANKS V.F.: Hemoglobinopathies and Thalassemias, Brian C Decker (Thieme), N. Y., 1980.

(8) HOFFBRAND A.V.: Recent Advances in Haematology, Nr 4, Churchill Livingstone Edinburgh, 1985.

(9) KRISHNAMOORTHY R., WAJCMAN H, LABIE D.: Isoelectrofocusing for Hemoglobin Studies Clin. Chem. Acta, 69, p. 203, 1976.

(10) LABIE D., ELION J.: Données récentes sur les hémoglobines anormales Ann. Biol. Clin., 39, p. 197, 1981.

(11) MODELL Bernadette: Chorionic Villus Sampling: Evaluating safety and efficacy; LANCET, March 30, p. 737, 1985.

(12) NIENHUIS A.W., ANAGNOU N. P., LEY T. J.: Advances in Thalassemia Research BLOOD, vol. 63, p. 738, 1984.

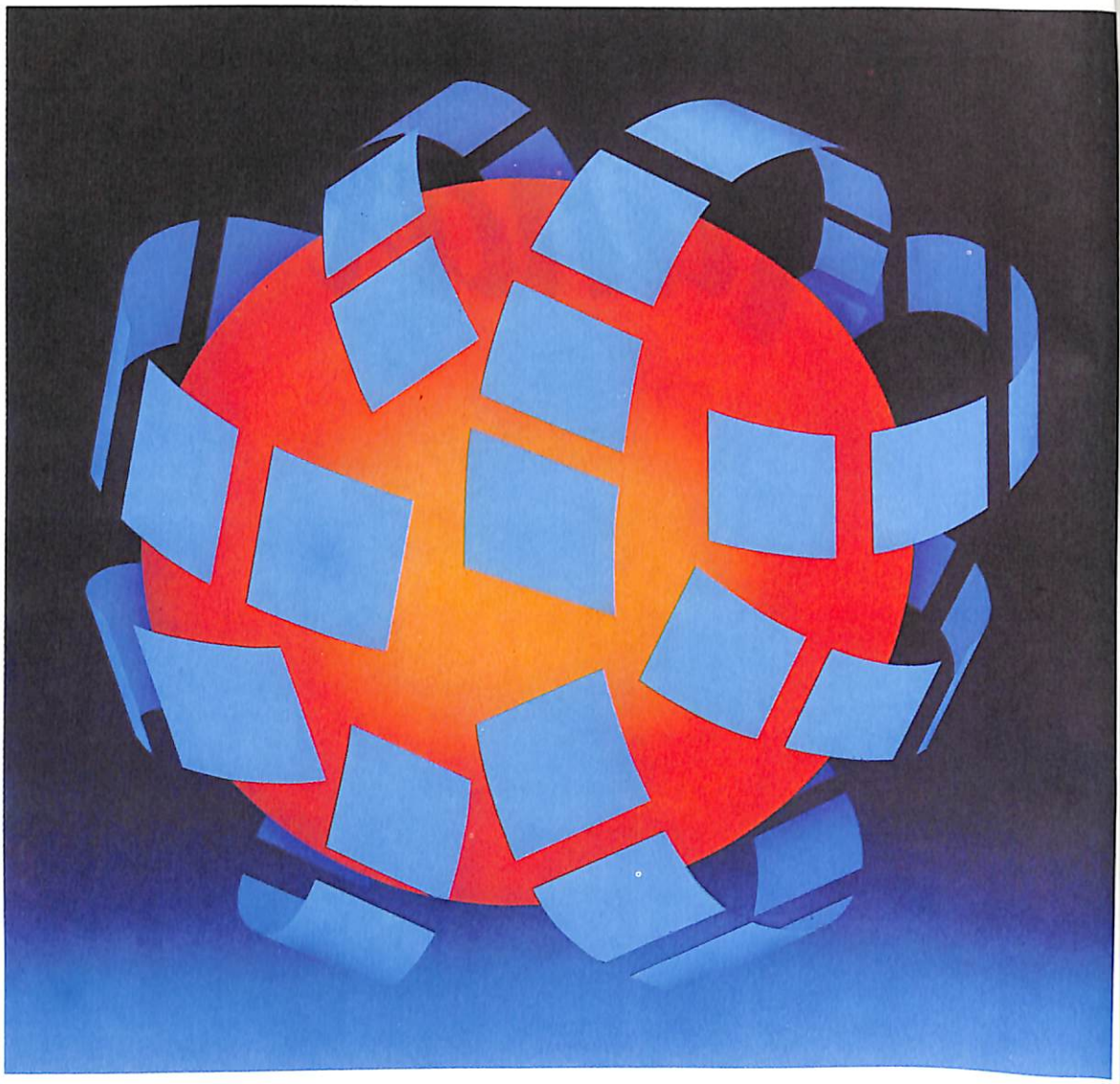
(13) Séminaire INSERM de Pointe-à-Pitre, in Nouv. Rev. Franç. d'Hém., vol. 28, no 4, 1986.

(14) WEATHERALL D.J.: The Thalassemias, Churchill Livingstone, 1983.

(15) W H O Workshop Report: Epidemiology of the Haemoglobinopathies in Europe, Warsaw, Sept. 1985.

(16) WILLIAMSON R., ESKDALE J. et al.: Direct gene analysis of chorionic villi LANCET, Nov. 21, p. 1125, 1981.

Xanax®



®RENGASIL 400

CIBA

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

L'infection à HIV et le SIDA

Robert HEMMER

Département des Maladies Infectieuses
Centre Hospitalier de Luxembourg

En 1981 les premiers cas de SIDA ont été décrits aux Etats-Unis. Depuis lors nos connaissances ont largement progressé et nous allons faire le point de la situation, telle qu'elle se présente en octobre 1986. Nous insisterons sur le savoir acquis depuis 1985 tout en sachant que les connaissances évoluent à tel point qu'entre le mot écrit et le mot imprimé pourront déjà s'intercaler de nouvelles découvertes.

EPIDEMIOLOGIE

74 pays ont jusqu'à maintenant rapporté des cas de SIDA à l'OMS, les derniers chiffres officiels publiés par l'OMS le 19 septembre 1986 font état de 27.166 cas répartis sur le continent américain, dont la majorité aux Etats-Unis, de 3.127 cas en Europe, de 52 cas en Asie et de 293 cas en Océanie. 15 pays du continent africain ont rapporté ensemble 1.008 cas. Ces chiffres africains sont sûrement une sous-estimation dont les explications sont multiples et qu'il serait trop long d'aborder dans ce cadre: tout concourt au contraire à suggérer que la prévalence de l'infection à HIV et du SIDA est extrêmement élevée en Afrique (1).

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 43 – 1986

Aux Etats-Unis et en Europe le nombre de cas de SIDA continue à croître de façon exponentielle (2). Les estimations aux Etats-Unis prévoient pour 1991, dixième anniversaire de la découverte de la maladie, un nombre cumulé de 270.000 cas. (J. Curran, Centers for Disease Control, communication à la 26e Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, USA, septembre 1986). Nul doute donc qu'il s'agit bien d'une épidémie que rien, à l'heure actuelle, ne permet de minimiser.

ETIOLOGIE

L'étiologie virale a été prouvée dès 1983, moins de 2 ans après la description des premiers cas de SIDA. Le virus appelé d'abord LAV en France et HTLV-III ou ARV aux Etats-Unis, a été rebaptisé en mai 1986 et porte actuellement le nom universellement adopté de HIV = Human Immunodeficiency Virus. D'autres virus du SIDA ont été identifiés en 1986 par l'équipe de l'Institut Pasteur et par plusieurs équipes américaines; ces nouveaux virus, appelés d'abord LAV-II et HTLV-IV sont actuellement connus sous la dénomination de HIV-II.

TRANSMISSION

3 voies de transmissions sont prouvées: le contact sexuel intime, l'injection de sang ou de produits sanguins infectés et la transmission périnatale.

Transmission par voie sexuelle: Aux Etats-Unis et en Europe le mode prédominant sont les contacts homosexuels, chez les hommes homosexuels qui ont un grand nombre de partenaires sexuels. Cependant il est démontré qu'une personne infectée peut transmettre le virus par voie hétérosexuelle; la transmission homme-femme semble plus fréquente que la transmission femme-homme, mais les deux modes sont possibles.

Transmission sanguine: Depuis que les banques du sang pratiquent le dépistage des anticorps du virus pour chaque don du sang et depuis que les concentrés de facteurs destinés aux traitements des hémophiles sont chauffés avant usage (le virus meurt à 56° C), la transmission par voie sanguine est essentiellement le fait des toxicomanes. Il s'agit ici d'un problème majeur, et dans certains pays jusqu'à 70 % des toxicomanes sont actuellement infectés par le virus.

De rares cas d'infection parmi le personnel soignant sont connus (3, 4, 5). Tout laisse supposer que l'inoculum de virus doit être massif, contrairement à l'infection par le virus de l'hépatite B.

Transmission périnatale: Une femme infectée enceinte peut transmettre le virus à son enfant, probablement pendant la grossesse, mais aussi pendant la période néonatale. 75 % des cas de SIDA pédiatriques sont des enfants nés de mères toxicomanes.

Par contre il n'existe aucune preuve que le virus HIV puisse se transmettre par des contacts sociaux ou des contacts personnels, à l'intérieur d'un même ménage (hormis les contacts sexuels) ni par les aliments ni par l'intermédiaire d'insectes.

EVOLUTION NATURELLE DE L'INFECTION ET ASPECTS CLINIQUES

En 1986 la définition du cas clinique de SIDA reste celle adoptée par les Centers for Disease Control et qui était complétée dès l'introduction des tests permettant la recherche des anticorps anti-HIV (6). Une nouvelle classification a cependant été adoptée qui rend mieux compte des différentes autres manifestations que l'infection à HIV peut entraîner (7). Cette nouvelle classification donne à elle seule déjà une idée de l'histoire naturelle de l'infection qui passe par plusieurs stades. L'infection à HIV peut aussi s'arrêter pendant longtemps — et peut-être indéfiniment chez certains — à des stades précoces et ne pas aboutir au SIDA complet. La classification actuelle établit 4 groupes qui sont mutuellement exclusifs et qui sont hiérarchiques, c'est-à-dire qu'un malade classé dans un groupe déterminé ne peut plus être classé dans un groupe inférieur, même si les signes ou les symptômes qui l'ont fait classer dans le groupe en question disparaissent.

Groupe I: Infection aiguë

Ce groupe comprend les patients qui présentent des signes transitoires apparaissant peu de temps après l'infection par le virus. Différents tableaux cliniques sont connus. Ils simulent soit un état grippal, soit une mononucléose infectieuse, soit un prurit isolé. Rarement l'infection aiguë provoque une méningite aseptique (8).

Groupe II: Infection asymptomatique

En général la maladie n'est pas reconnue au moment de l'infection aiguë, et le virus persiste dans le corps, sans se faire remarquer. Ce n'est que lors d'une recherche systématique d'anticorps chez les donneurs de sang mais plus encore chez les groupes à haut risque, qu'on met en évidence l'existence de ces porteurs asymptomatiques et sains.

Groupe III: Adénopathies généralisées persistantes

Il s'agit d'adénopathies, ayant un diamètre d'au moins 1 cm dans au moins 2 régions anatomiques extra-inguinales et persistant au-delà de 3 mois.

Groupe IV: Autres maladies

Ce groupe IV est divisé en 5 sous-groupes, selon les manifestations présentes.

Sous-groupe A: Syndromes non-spécifiques

Il s'agit de certaines des manifestations groupées autrefois sous le nom de ARC (AIDS RELATED COMPLEX), à l'exclusion des adénopathies: fièvre persistante, perte de poids, diarrhées persistantes.

Sous-groupe B: Manifestations neurologiques

De plus en plus on se rend compte que le virus HIV n'infecte pas seulement les lymphocytes T4, mais aussi les cellules du système nerveux central et peut entraîner toutes sortes de manifestations neurologiques et psychiatriques (9):démences, myélopathies, neuropathies périphériques.

Sous-groupe C: Infections secondaires

Ce sous-groupe comprend d'une part les infections secondaires indicatives du SIDA complet (pneumonies à Pneumocystis carinii,infections à Mycobacterium avium intracellulare, toxoplasmose cérébrale, méningite à Cryptococcus neoformans etc.) et 6 autres infections qui ne font pas partie de la définition du SIDA mais qui sont fréquemment associées à l'infection à HIV (10): Candidose buccale, bactériémies récidivantes à Salmonella, nocardiose, tuberculose, zona s'étendant sur plusieurs dermatomes et leucoplasie buccale («oral hairy leucoplakia») (le virus Epstein-Barr semble impliqué dans celle-ci).

Sous-groupe D: Cancers secondaires

Ce sont les cancers indicatifs du SIDA: Sarcome de Kaposi, lymphomes non-Hodgkiniens agressifs, lymphome isolé du cerveau.

Sous-groupe E: Autres manifestations associées à l'infection HIV

Il s'agit de manifestations pouvant indiquer une immunité cellulaire déficiente mais qui ne sont pas énumérées dans les groupes et sous-groupes mentionnés, (exemples: pneumonie chronique lymphoïde interstitielle, infections non groupées dans le sous-groupe IV C (10) ou néoplasies non groupées dans le sous-groupe IV D.
Les dernières associations décrites - cardiomyopathie congestive (11) et obstruction du tractus biliaire, peut-être consécutive à une infection à Cytomegalovirus ou à Cryptosporidium (12), peuvent être classées dans le groupe IV E.

LES QUESTIONS QUI RESTENT POSEES

Aucune infection n'a eu dans l'histoire de l'humanité une telle publicité. Aucune infection n'a bénéficié d'un tel effort de recherche. Ces recherches ont rapidement abouti à des résultats: moins de 2 ans après la première description de la maladie, l'étiologie virale était établie, moins de 4 ans après cette description, on savait comment détecter les porteurs potentiels de virus, mais

aucune réponse jusqu'à maintenant n'a pu être donnée aux 3 questions qui tourmentent le plus le public et ses médecins.

(1) Combien de patients infectés par le virus évolueront vers un SIDA complet et mortel? (Les estimations varient entre 10 et 19% pendant les premières 5 années - personne n'ose faire une prédiction au-delà).

(2) Quand y aura-t-il un traitement efficace? Nombreux sont les traitements qui semblaient prometteurs au début, mais qui par la suite se sont révélés inefficaces. Le dernier traitement est l'Azidothymidine (AZT) qui dans une série contrôlée a donné d'excellents résultats jusqu'à la 24e semaine de traitement (S. Broder, communication à la 26e ICAAC, New Orleans, USA, septembre 1986). On attend la suite.

Il ne faut pas oublier non plus que des traitements d'infections opportunistes, comme l'infection à Cytomegalovirus sont en investigation et peuvent apporter - pour le moins - une prolongation et une amélioration de la survie (13).

(3) Quand y aura-t-il un vaccin? Ce serait évidemment la solution idéale, mais on en est loin. Mais là encore les efforts seront certainement poursuivis pour aboutir à cette voie royale qu'est la prévention d'une maladie qui peut être mortelle (14).

Références :

(1) J. SONNET, H. TAELMAN (1986). Clinical and biological profile of African AIDS. In: Clinical Aspects of AIDS and AIDS-RELATED COMPLEX. (Eds. M. Staquet, R. Hemmer, A. Baert) pp. 78-89, Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto.

(2) R.A. COUTINHO, J.M. BOS, E.J. RUITENBERG (1986): The epidemiology of LAV/HTLV-III infections in Europe. In: Clinical Aspects of AIDS and AIDS-RELATED COMPLEX. (Eds. M. Staquet, R. Hemmer, A. Baert) pp. 7-13, Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto.

(3) Anonymous (1985). Update: Evaluation of human T-lymphotropic virus type III/ Lymphadenopathy-associated virus infections in health care personnel - United States, Morbid. Mortal. Weekly Rep. 34,575-577.

(4) Anonymous (1984). Needle stick transmission from a patient infected in africa, Lancet ii, 1376-1377.

(5) E. OKSENHENDLER, M. HARZIC, J.-M. LE ROUX, C. RABIAN, J.-P. CLAUVEL (1986). HIV Infection with Seroconversion after a Superficial Needlestick injury to the Finger. N. Engl. J. Med. 315:582.

(6) CDC (1985). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United-States. Ann. Intern. Med. 103:402-403.

(7) CDC (1986).Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III/ Lymphadenopathy-Associated Virus Infections. Ann. Intern. Med. 105:234-237.

(8) D.D.HO, M.G. SARNGADHARAN, L. RESNICK, F. DIMARZO-VERONESE, T.R. ROTA, M.S. HIRSCH (1985). Primary Human T-Lymphotropic Virus Type III Infection. Ann. Intern. Med. 103:880-883.

(9) D.D.HO, T.R. ROTA, R.T. SCHOOLEY, J.C. KAPLAN, J.D. ALLAN, J.E. GROOPMAN, L. RESNICK, D. FELSENSTEIN, C.A. ANDREWS, M.S. HIRSCH (1985). Isolation of HTLV-III from Cerebrospinal Fluid and Neural Tissues of Patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 313:1493-1497.

(10) J.W.M. GOLD (1986). Infectious Complications of AIDS. In: Clinical Aspects of AIDS and AIDS-RELATED COMPLEX. (Eds. M. Staquet, R. Hemmer, A. Baert), pp. 93-100, Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto.

(11) I.S. COHEN, D.W. ANDERSON, R. VIRMANI, B.M. REEN, A.M. MACHER, J. SENNESH, P. DILORENZO, R.R. REDFIELD, (1986). Congestive Cardiomyopathy in Association with the Acquired Immunodefiency Syndrome. N. Engl. J. Med. 315:628-630.

(12) S.J. MARGULIS, C.L. HONIG, R. SOAVE, A.F. GOVONI, J.A. MOURADIAN, I.M. JACOBSON (1986). Biliary Tract Obstruction in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Int. Med. 105:207-210.

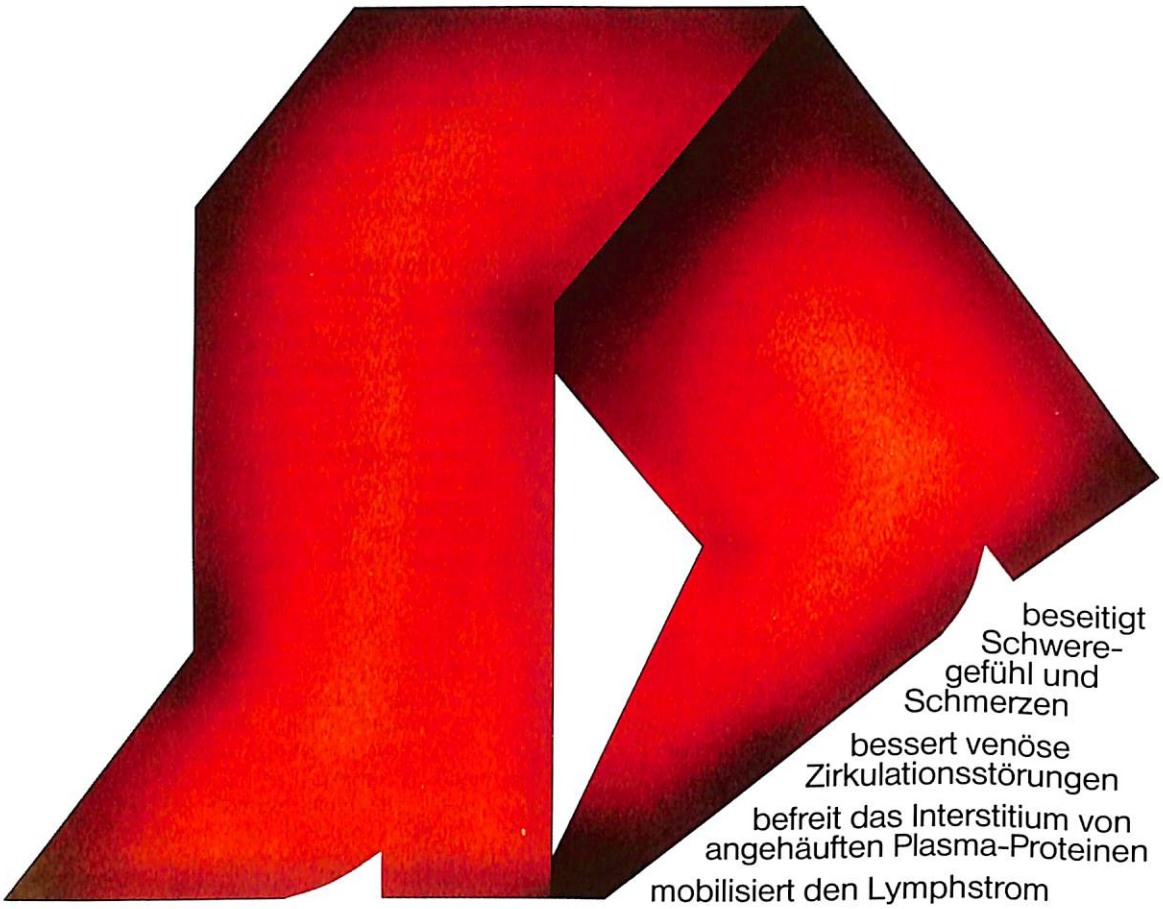
(13) Collaborative DHPG Treatment Study Group (1986). Treatment of Serious Cytomegalovirus Infections with 9-(1,3 Dihydroxy-2-Propoxymethyl) Guanine in Patients with AIDS and other immunodeficiencies. N. Engl. J. Med. 314:801-805.

(14) D.P. FRANCIS and J.C. PETRICCIANI (1985). The Prospects for and Pathways toward a Vaccine for AIDS. N. Engl. J. Med. 313:1586-1590.

„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 I. 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 1 – 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., 75 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

Hybridomes et Anticorps Monoclonaux

F. HENTGES

Département d'Immuno-Allergologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Depuis que Koehler et Milstein ont publié leur article princeps sur la culture continue de cellules fusionnées sécrétant des anticorps de spécificité prédéfinie, il y a un peu plus de 10 ans, travail qui leur a valu le prix Nobel en 1984, les anticorps monoclonaux ont envahi tous les domaines du diagnostic en médecine et en biologie. Ils ont, ou sont en train de déplacer les anti-sera classiques de leurs fiefs habituels et surtout ils ont ouvert des domaines tout à fait nouveaux et inconnus en immunologie cellulaire et en oncologie. Par ailleurs, ils ont permis d'importants progrès dans l'isolation et la purification des molécules biologiques, comme par exemple l'interferon.

La puissance des anticorps monoclonaux, qui sont chacun le produit de sécrétion d'un clone d'hybridomes, résultant de la fusion d'un myélome et d'un lymphocyte sécrétant un anticorps de spécificité connue, vient du fait qu'il s'agit de réactifs ne contenant qu'un anticorps bien défini, à concentration voulue, reproductible à volonté à partir de cellules souches d'hybridome congelées.

Avec un réactif d'une si grande précision et sélectivité, allant détecter parmi une multitude de structures antigéniques l'unique structure pour laquelle il est programmé, telle une fusée retrouve sa cible à distance, il a été tentant de chercher des applications thérapeutiques en cancérologie et en matière de transplantation pour éliminer des cellules indésirées; telles certaines cellules cancéreuses ou certaines cellules responsables du rejet de greffe.

Bull Soc Sci Méd
p 49 – 1986

Pour ce faire, les anticorps monoclonaux ont été couplés soit à des molécules toxiques, soit couplés à un atome radio-actif, soit encore ont été employés tels quels lorsqu'il s'agissait d'anticorps activant la voie du complément. Ces anticorps ainsi utilisés ont d'abord été employés pour traiter in vitro de la moelle osseuse ultérieurement réinfusée (bone marrow purging). Par la suite, les anticorps monoclonaux ont été administrés directement au patient en vue de détruire les cellules cibles.

Pour ce qui est de la transplantation de moelle, l'emploi d'anticorps monoclonaux visant à détruire les cellules T responsables de la réaction greffe contre hôte a entraîné une diminution de cette complication mais semble également favoriser le nombre de rejets de greffe.

Des essais de traitement in vitro de moelle osseuse visant à détruire les cellules leucémiques ou des carcinomes métastasés avec réadministration secondaire ou étude fonctionnelle in vitro ont été effectués avec succès.

Après des débuts de localisation de métastases tumorales à l'aide d'anticorps anti-tumoraux radio-activement marqués, les premières publications viennent de paraître au sujet de l'administration d'anticorps monoclonaux radio-actifs dans un but thérapeutique, telle l'administration de monoclonaux marqués à l'iode 131 dans des cas de carcinomes métastasés aux séreuses avec régression ou disparition de cellules tumorales.

Pour ce qui est des anticorps monoclonaux couplés à des agents cytotoxiques tels que le methotrexate, la vindésine ou l'adriamycine, ils semblent devoir donner le pas aux anticorps monoclonaux conjugués à la chaîne A de la ricine qui est un poison très puissant pour les cellules dont elle inhibe la synthèse protéinique au niveau des ribosomes.

En effet, un essai thérapeutique d'un anticorps monoclonal chargé à la ricine vient d'être terminé pour le mélanome.

Dans le domaine de la transplantation rénale, la F.D.A. vient d'autoriser l'administration de l'anticorps monoclonal OKT3, dirigé contre les lymphocytes T, comme immuno-suppresseur des épisodes de rejet rénal aigu.

Le passage de l'application des anticorps monoclonaux du domaine du diagnostic à celui de la thérapeutique pose certains problèmes qui ne sont pas tellement du domaine de la production; il est vrai qu'au lieu des quelques grammes antérieurement produits, il faudra produire des kilogrammes, ce qui nécessite des dispositifs de culture tout à fait nouveaux. Cependant les difficultés se situent surtout au niveau de l'impact dans l'organisme et de la réponse immunologique de celui-ci face à cet apport antigénique étranger.

D'abord l'anticorps monoclonal administré ne doit pas avoir de réactivité avec les tissus normaux. L'anticorps monoclonal de par sa définition réagit bien sûr avec un épitope précis mais cet épitope peut également se retrouver sur des structures tout à fait différentes, il faudra s'assurer d'une absence de telle réactivité dès le départ.

Deuxièmement l'anticorps monoclonal réagit avec une grande avidité pour l'épitope contre lequel il est dirigé, mais il arrive qu'il réagisse avec une avidité beaucoup moindre, mais néanmoins présente avec des structures différentes. Cela peut poser un problème lorsque l'anticorps monoclonal est administré en grande quantité et de ce fait peut réagir également avec des structures contre lesquelles il ne présente normalement pratiquement aucune réactivité.

Un autre problème est celui du caractère hétérogène de la cible, c'est-à-dire des tumeurs, qui contrairement à ce que l'on croyait peuvent être très variables quant à la composition des différentes cellules qui les constituent. Donc il faudra disposer de plusieurs anticorps reconnaissant des structures différentes pour pouvoir toucher toutes les cellules tumorales. Par ailleurs il faudra être sûr que le toxique lié à l'anticorps monoclonal soit effectivement cytotoxique pour la cellule tumorale en question, ce point semble résolu par l'application de produits toxiques pour le ribosome tels que la ricine A.

Il existe encore des problèmes d'apport et de diffusion de l'anticorps monoclonal vers les cellules cibles surtout pour atteindre les cellules les plus profondes de la tumeur. Ce problème peut se poser surtout pour les anticorps monoclonaux liés à un toxique et probablement moins pour les anticorps monoclonaux portant une charge radio-active.

A côté de ces problèmes énumérés, un autre obstacle à l'emploi à grande échelle et d'une façon prolongée d'anticorps monoclonaux à visée thérapeutique est celui de la réponse immunologique de l'organisme vis-à-vis de cette substance étrangère qu'est un anticorps monoclonal murin pour l'organisme humain; en effet les anticorps monoclonaux utilisés jusqu'à maintenant sont produits à partir d'hybridomes de souris et l'organisme humain va réagir contre la partie de l'immunoglobuline souris qui est différente de l'immunoglobuline humaine et produire des anticorps anti-isotypes. En plus le système immunitaire va faire des anticorps contre la région spécifique pour la reconnaissance des antigènes, ce sont les anticorps anti-idiotypes. Ainsi en 10 à 15 jours, le système immunitaire humain aura fabriqué ses propres anticorps neutralisant l'effet des anticorps monoclonaux utilisés et rendra inefficace cette thérapeutique avec en plus des effets indésirables. Cette réponse est faite en gros pour les deux tiers d'anticorps anti-isotypes souris et d'un tiers d'anticorps anti-idiotypes.

La solution à l'immunisation anti-souris serait l'emploi d'anticorps monoclonaux d'origine humaine qui ne sont pas reconnus comme étrangers par le corps humain. Cependant pour le moment, il n'existe pas de lignée myélomateuse humaine bonne productrice d'hybridomes. Cependant des hétéro-hybridomes obtenus en fusionnant des myélomes de souris avec des lymphocytes humains immunisés semblent donner également des résultats.

Le deuxième problème est d'obtenir des lymphoblastes humains immunisés pour produire des anticorps de spécificité voulue. Une immunisation volontaire in vivo n'étant déontologiquement pas possible, la récolte occasionnelle de lymphocytes sanguins spécifiquement immunisés ou de ganglions drainant un territoire tumoral n'ayant donné que des succès momentanés et non reproductibles, l'idéal serait l'immunisation in vitro mais celle-ci est encore à ses premiers pas malgré certains succès récents.

Il n'est pas étonnant qu'une autre approche audacieuse vient de ce fait d'être essayée et qui consiste à découper de la molécule d'anticorps la partie spécifiquement souris et la remplacer par une partie humaine. Ceci a été fait par une méthode génétique où les manipulations se sont faites au niveau du DNA réarrangé codant pour l'anticorps en question. Ces manipulations viennent d'avoir du succès bien que l'anticorps chimérique ainsi fabriqué avec une tête portant la spécificité de l'anticorps de souris et un torso portant les caractères d'une immunoglobuline humaine ait perdu certaines de ses propriétés.

Quoiqu'il en soit les deux voies principales pour résoudre le problème d'immunisation anti-isotype sont tracées.

En ce qui concerne le problème de la réponse anti-idiotype qui se pose surtout en cas d'administration prolongée ou répétée, on peut essayer de le manipuler par l'administration successive de différents monoclonaux reconnaissant des épitopes différents ou encore par l'administration simultanée d'un traitement immuno-suppressif visant à empêcher la production de ces anti-idiotypes.

En résumé, on peut prévoir que cela prendra encore quelques années avant que les anticorps monoclonaux ne soient du domaine de la thérapeutique courante en oncologie, en transplantation, en immunologie; des progrès techniques restent à faire et bien sûr des schémas d'administration optimale sont à définir.

Immune Netv

F. HENTGES

Département d'Immuno-Allergologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Bull Soc Sci Méd
p 53 - 1986

vork

En 1963, Henry Kunkel et Jacques Oudin ont montré d'une façon indépendante que la région variable d'un anticorps ne constitue pas seulement son endroit de liaison avec l'antigène mais représente à son tour une structure antigénique pouvant faire naître des anticorps contre cette région.

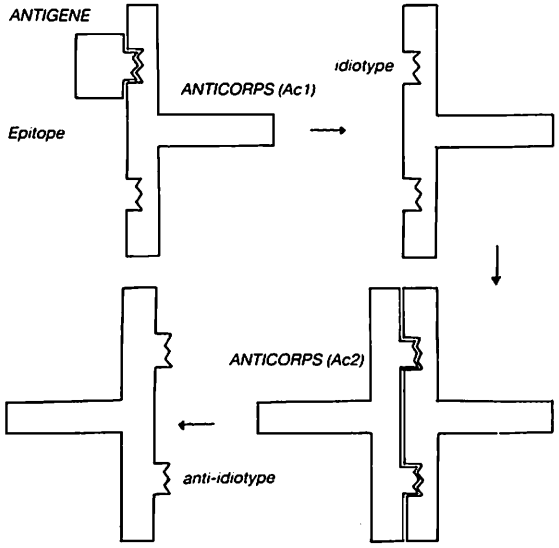
Dans l'expérience en question, des animaux avaient été immunisés avec un antigène ce qui a entraîné la production d'un anticorps (Ac1). Cet anticorps a été isolé du sérum de l'animal et injecté dans un autre animal dans lequel il a induit à son tour la production d'un deuxième anticorps (Ac2).

L'anticorps Ac2 s'est lié uniquement à l'anticorps Ac1 et non à d'autres anticorps contre lesquels il était testé. Oudin appelait les déterminants antigéniques spécifiques de l'anticorps Ac1 son idiotype (idio : propre ou individuel, type : forme ou structure). Il appelait l'anticorps Ac2 réagissant avec cet idiotype un anti-idiotype.

L'idiotype se trouve donc dans la région variable, spécifique de l'anticorps Ac1.

D'autres études ont montré que la structure de l'anti-idiotype peut ressembler à la structure de l'antigène. Quand une hormone telle que l'insuline est utilisée pour faire des anticorps, l'anti-idiotype contre cet anticorps est capable d'entrer en compétition avec l'hormone elle-même pour se lier à son récepteur. On dit que cet anticorps anti-idiotype (Ac2) porte l'image interne de l'antigène. Il a été cependant constaté que ces anti-idiotypes représentant l'image interne de l'antigène sont une minorité et que la plupart des anti-idiotypes ne reproduisent pas les actions de l'antigène du départ.

Antigène - Idiotype - Anti-idiotype



Certains anti-idiotypes sont les images internes de l'antigène; ou d'après Jerne les antigènes ne sont que les images externes de certains anti-idiotypes.

En effet l'idiotype ne coïncide pas toujours avec le site de combinaison pour l'antigène; car on ne peut pas empêcher tous les anti-idiotypes de réagir avec l'anticorps Ac1 en incubant celui-ci préalablement avec l'antigène.

Les Ac2 qui reconnaissent des déterminants antigéniques (ou épitopes) de la trame de l'anticorps différents du site spécifique de la fixation de l'antigène sont pourtant appelés des anti-idiotypes parce qu'ils se lient spécifiquement à l'anticorps Ac1.

Dans les études ayant abouti au concept d'idiotype et d'anti-idiotype, des animaux ont été immunisés avec des anticorps produits par des animaux différents.

En 1974, Leon Rodkey a montré que la production d'anti-idiotype pouvait également être réalisée dans un même animal. Il a immunisé des lapins et a purifié l'anticorps qu'ils ont fait. Après un repos de 14 mois, il leur a réinjecté leur propre anticorps Ac1 et a démontré que ces lapins produisaient un Ac2 anti-idiotype de leur Ac1.

Depuis lors d'autres investigateurs ont démontré que des anti-idiotypes sont produits durant une réponse immune normale et que parfois même les anti-idiotypes sont constatés avant les idiotypes.

A vrai dire avant les expériences de Rodkey, Niels K. Jerne avait déjà développé la théorie sur le réseau idiotypique (idiotypic network) qui non seulement prédisait une telle réponse idiotypique anti-idiotypique dans un même animal mais postulait que le système immunitaire était maintenu en équilibre par un tel système d'anticorps idiotypes et anti-idiotypes et que l'introduction d'un antigène n'était en fait qu'un accident qui perturbait transitoirement et partiellement l'équilibre de ce système en augmentant la production d'anticorps contre cet antigène avec comme corollaire pour maintenir l'équilibre une production secondaire accrue d'anti-idiotype.

Du point de vue concept, cela comporte le passage de l'idée d'un système immunitaire servant à la réponse contre les agressions antigéniques externes au concept d'un système immunitaire fermé sur lui-même se maintenant en équilibre par un jeu

d'idiotypes anti-idiotypes et où l'antigène étranger n'est en fait que l'analogue d'un anti-idiotype déjà présent avant lui.

En citant Jerne, on peut dire que le système immunitaire (comme le cerveau) donne d'abord une image de nous-même, puis produit une réflexion de cette image et que secondairement il donne une image du monde externe.

Plusieurs points méritent encore d'être soulevés. D'après Jerne, le jeu idiotype anti-idiotype ne se limite pas aux anticorps et aux cellules B qui les sécrètent et les portent à leur surface, mais s'étend également aux autres éléments du système immunitaire notamment les cellules T.

Et en effet, il a été démontré entretemps que les cellules T reconnaissent les idiotypes présentés par les molécules d'anticorps et que les cellules B reconnaissent les idiotypes sur les récepteurs des cellules T.

L'action des anti-idiotypes sur la réponse immunitaire peut être stimulatrice ou inhibitrice suivant la concentration des molécules en cause, suivant le type d'éléments qui se reconnaissent et suivant le moment de cette reconnaissance.

Le répertoire immun et le réseau idiotype anti-idiotype peuvent être conçus à deux niveaux différents.
D'abord il y a un répertoire initial néonatal; ce répertoire initial dérive du réarrangement au hasard (?) des pièces V.D.J. du DNA germline pour les chaînes lourdes et légères. Entre ces premiers anticorps et les cellules T s'établit un réseau idiotype anti-idiotype préférentiel. Cela a été confirmé pour la souris. Il reste à définir dans quelle mesure le transfert placentaire des IgG maternelles peut affecter le déploiement de ce répertoire néonatal.

Sur ce premier répertoire se greffe un deuxième répertoire dans lequel certains maillons idiotypes anti-idiotypes ont été développés davantage ou contrôlés au contact avec des antigènes ou des auto-antigènes.

Ces réseaux idiotypes anti-idiotypes une fois établis seraient assez stables et pourraient sélectionner eux-mêmes les spécificités désirables parmi les nouveaux idiotypes dérivant du DNA germline.

Inhérente à la théorie idiotype anti-idiotype est l'idée que au moins quelques-uns des anticorps anti-idiotypes sont les images internes d'antigènes.

En 1981, A. Nisonoff et indépendamment de lui Ivan Roitt ont proposé que les anti-idiotypes à image interne pouvaient être exploités comme équivalents d'antigènes dans des essais de vaccination.

Les résultats obtenus jusqu'à maintenant montrent que cette approche est réalisable. C'est ainsi qu'un anticorps anti-idiotype (anti-id) qui contient une image interne ressemblant à une partie (déterminant) de l'antigène de surface de l'hépatite B (Hbs Ag) a été utilisé pour immuniser des chimpanzés contre l'hépatite B. Après quatre injections, il y a eu production d'anticorps anti-id avec activité anti-Hbs et conférant une protection efficace contre une exposition au virus de l'hépatite B. Chez la souris, le traitement avec des anticorps anti-idiotype a donné une protection partielle ou complète contre une série d'agents infectieux: le virus Sendai, le reovirus, le virus de la rage, le virus pour l'herpès simplex, la polio, le pneumocoque.

Dans le domaine de la recherche des récepteurs, des anticorps fabriqués par le procédé antigène-idiotype-anti-idiotype ont été capables de détecter des récepteurs autrement difficilement accrochables comme les récepteurs de certaines hormones, neuro-transmetteurs ou encore d'autres substances physiologiquement actives. En effet par cette méthode, on peut faire des anticorps réagissant avec un récepteur sans avoir à isoler préalablement ce récepteur.

Dans certaines maladies auto-immunes d'organe, comme la maladie de Basedow, ou encore la myasthénie, les auto-anticorps anti-récepteurs ont été interprétés comme étant l'anti-idiotype d'une réponse anticorps contre un virus ayant un site de reconnaissance pour le récepteur en question.

D'une façon générale, l'étude du réseau idiotype anti-idiotype dans les affections

auto-immunes a été conduite par deux approches différentes.

D'un côté, des anticorps ont été induits contre les auto-anticorps de l'affection auto-immune et ont été étudiés par des techniques radio-immunologiques ou d'ELISA.

Pour voir s'il y avait des idiotypes récurrents dans ces affections auto-immunes, on a regardé si les sérums de différents patients étaient capables d'inhiber la réaction idiotype anti-idiotype dans le système étudié.

Une autre approche consiste à produire des anticorps monoclonaux en fusionnant des cellules lymphoïdes de différents individus sécrétant des anticorps auto-immuns, avec une lignée de myélome et de regarder si les différents anticorps monoclonaux ainsi obtenus portent le même idiotype.

Les études dans le système anti-DNA mais également anti-globuline ont montré que des mêmes idiotypes se retrouvent sur différents auto-anticorps mais qu'ils ne sont pas toujours identiques avec le site de liaison à l'auto-antigène, donc que dans certains cas la connexion avec le réseau anti-idiotype se fait par un site sur la trame de l'auto-anticorps. Des idiotypes récurrents ont également été trouvés dans d'autres systèmes comme celui des auto-anticorps contre les globules rouges, ou les auto-anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine. Par ailleurs, il a été constaté que certains gènes du DNA germline codent directement pour des auto-anticorps. On peut en déduire que la récurrence de ces idiotypes peut ou bien être un élément déclenchant dans les affections auto-immunes ou encore peut avec les anticorps anti-idiotypes qu'ils font naître être un élément de contrôle dans ces affections.

Le but de toutes ces études sur le réseau idiotypique dans les affections auto-immunes est bien sûr de trouver un moyen pour contrôler les affections auto-immunes par une manipulation idiotype anti-idiotype.

Avec l'administration d'anti-idiotypes, on a fait les constatations suivantes: d'un côté l'administration d'anti-idiotypes surtout d'origine hétérologue a entraîné la production d'immun-complexes et d'affections de type maladie sérique, d'un autre côté, on a constaté qu'à la place des idiotypes qu'on supprimait d'autres idiotypes auparavant minoritaires ont fait surface parmi les auto-anticorps présents.

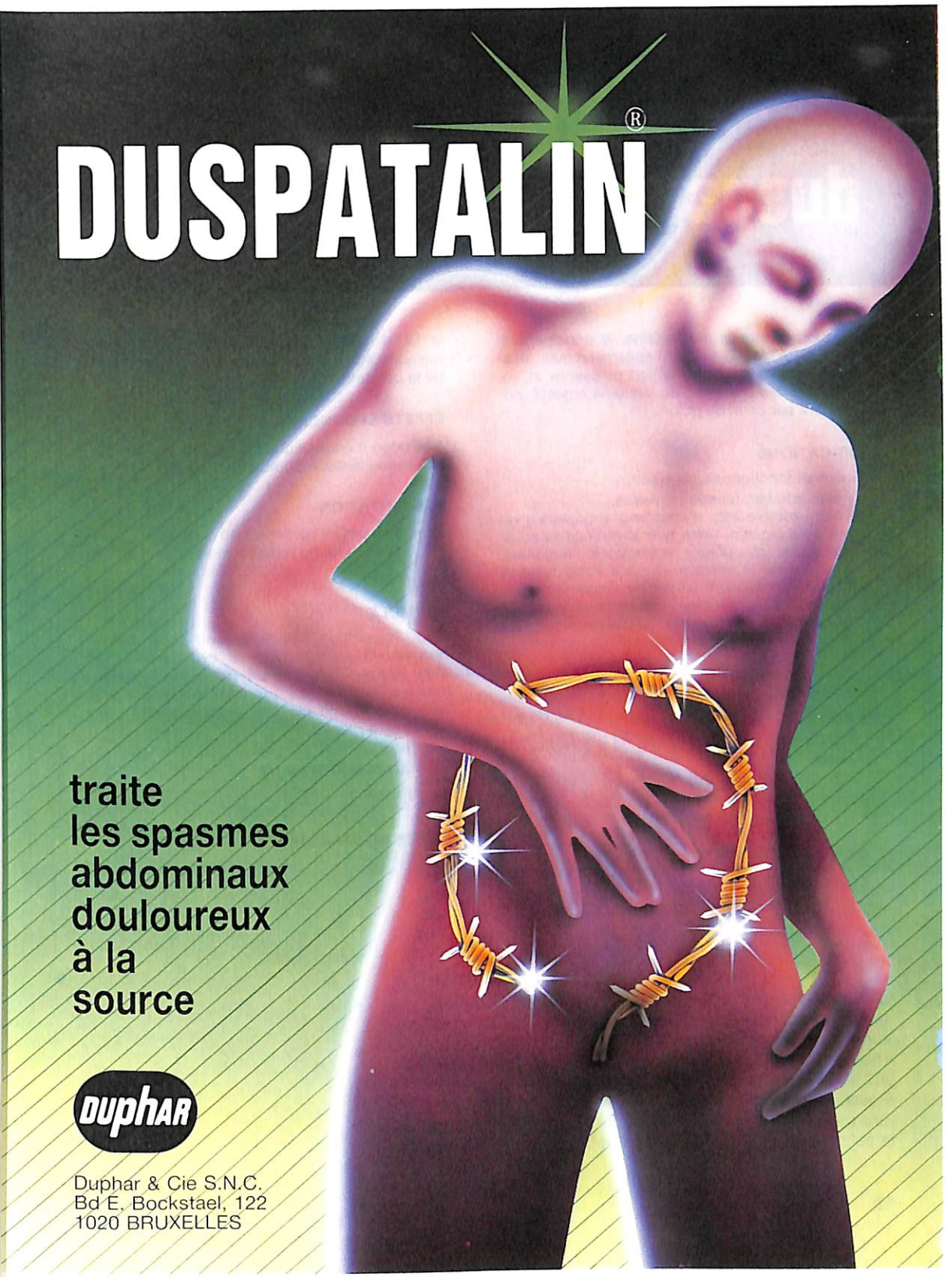
Pour ces raisons, il a semblé à différents auteurs que la manipulation du système idiotype serait à essayer de préférence par le biais des cellules T helper. Il est vrai que l'injection d'une lignée de cellules T spécifiques pour la protéine basique myélinique, auto-antigène de l'encéphalo-myélite auto-immune expérimentale, a empêché l'induction ultérieure de cette affection. Une autre possibilité est l'emploi d'anti-idiotypes couplés à des drogues toxiques afin de détruire les lymphocytes auto-réactifs.

Une approche analogue a été essayée en oncologie où des anticorps monoclonaux anti-idiotypes marqués à la ricine ont été utilisés dans le traitement de certains lymphomes avec un succès relatif, mais également avec la surprise de voir des rechutes du lymphome avec un idiotype modifié par mutation somatique de la région variable du gène d'immunoglobuline exprimé.

Il semble également que le succès thérapeutique d'anticorps monoclonaux dirigé contre les structures présentes sur les cellules tumorales dans des cas de carcinomes coliques et rectaux ait donné un effet clinique positif par le biais d'une influence sur le réseau idiotype anti-idiotype.

Théoriquement les moyens de manipuler le système immunitaire par le biais du réseau anticorps idiotype anti-idiotype sont multiples et opposés suivant la spécificité de l'anticorps utilisé (idiotype ou anti-idiotype) suivant la nature de la cible contre laquelle il est dirigé (anticorps, lymphocyte helper, lymphocyte suppresseur) suivant que l'anticorps est cytotoxique ou stimulateur. Si les difficultés semblent énormes, les premiers succès incitent à la persévérance afin de tâcher de maîtriser ce système d'une grande complexité, mais portant l'espoir d'une spécificité thérapeutique inégalable.

DUSPATALIN®



traite
les spasmes
abdominaux
douloureux
à la
source

DUPHAR

Duphar & Cie S.N.C.
Bd E. Bockstael, 122
1020 BRUXELLES

duspatalin®

Le chlorhydrate de mébévérine, le principe actif de DUSPATALIN, est un spasmolytique musculotrope exerçant une action puissante et sélective sur les spasmes du système digestif, notamment sur ceux du côlon.

INDICATIONS

Spasmes fonctionnels du côlon:

- côlon irritable, formes primaires;
- côlon irritable lors d'affections organiques du système digestif, telles que: diverticulose et diverticulite du côlon, entérocolite régionale, troubles de la vésicule ou des voies biliaires (dyskinésie biliaire), ulcère de l'estomac et du duodénum, dysenterie (notamment celle de l'anamnèse) et inflammations aspécifiques ou spécifiques du système digestif.

POSOLOGIE

1 dragée (135 mg), 3 fois par jour.

Le DUSPATALIN est à prendre de préférence 20 minutes avant le repas.

Lorsque l'effet recherché est atteint, la posologie peut après quelques semaines être progressivement diminuée.

CONTRE-INDICATIONS

On ne connait aucune contre-indication.
Comme il ne provoque aucun effet atropinique, le DUSPATALIN **n'est pas** contre-indiqué aux malades atteints de glaucome ou d'hypertrophie de la prostate.

EFFETS SECONDAIRES

A la dose thérapeutique on n'a pas signalé d'effets secondaires imputables au DUSPATALIN.

PRESENTATION

Conditionnement contenant 40 dragées.
Par dragée: 135 mg d'hydrochlorure de mébévérine.

FORMULE

Acid. veratric., 4-[aethyl(p-methoxy-α-methylphenaethyl) amino]butyl ester hydrochlorid. 135 mg - lactos. - amyl. solan. - polyvidon. - talc. - magnes. stearinic. q.s. pro tabul. compress. una; talc. - sacch. - gelatin. alb. - acacia gummi - carnauba cera - lacca depurata.

N° D'ENREGISTREMENT

314 S 151 F 3

DUREE DE STABILITE

3 ans.

Le dosage des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein. Présentation des résultats obtenus en cinq ans au Luxembourg

J.-P. HOFFMANN

Laboratoire National de Santé
Luxembourg

Introduction

Il est maintenant bien établi que la présence de récepteurs d'œstradiol (RE) et de la progestérone (RP) dans les cancers du sein permet de prévoir dans une large mesure la réponse aux traitements hormonaux. D'autre part, la présence de récepteurs de la progestérone dans les tumeurs primitives du sein est associée à des phases de rémission plus longues et en général à un meilleur pronostic.

Le laboratoire de biochimie du LNS a commencé à faire le dosage des RE en septembre 1982. Depuis septembre 1983 nous pratiquons le dosage combiné des RE et des RP.

Technique

Le dosage des récepteurs est effectué en général sur une biopsie. Une fois prélevée, la biopsie est immédiatement placée sur glace et transportée d'urgence au laboratoire d'anatomie pathologique. Après vérification extemporanée de la malignité de la tumeur, un fragment de 100 à 300 mg est placé dans l'azote liquide où il est conservé jusqu'au moment du dosage. Il faut insister sur le transport sur glace. En effet les récepteurs sont très labiles et

Bull Soc Sci Méd.
p. 57 - 1986

disparaissent rapidement du tissu prélevé si celui-ci est conservé à température ambiante.

Lors du dosage, le fragment de cancer est découpé à l'état congelé en très fins morceaux et est homogénéisé dans un tampon TRIS/EDTA/MTG qui sert à stabiliser les récepteurs. Après centrifugation à 35.000 g pendant 60 minutes à 0° C, le surnageant (le cytosol) est incubé avec six concentrations croissantes, allant de 0.1 à 5.0 nm, d'œstradiol et de progestérone radioactif. Si le cytosol contient des récepteurs, ceux-ci vont fixer les hormones radioactives. En vue d'évaluer une fixation non spécifique, une partie du cytosol est traitée par le diéthylstilbestrol et par la promégestone froids. La radioactivité fixée par les récepteurs est mesurée et à partir de ces données sont calculées les concentrations des deux récepteurs, ainsi que leurs constantes d'affinité (Scatchard plot).

Critères de positivité

La concentration des récepteurs est exprimée en femtomoles d'hormone fixée par mg de protéines tissulaires. Un cancer est considéré comme RE+ s'il fixe plus de 10 fm d'œstradiol et comme RP+ s'il fixe plus de 20 fm de progestérone par mg de protéines tissulaires.

Matériel

Nous présentons ici les résultats de dosages de récepteurs hormonaux obtenus à partir de 515 cancers mammaires primitifs et de 59 lésions secondaires ou récidives locales. La distribution d'âge est reprise dans le tableau I.

Tranche d'âge	Lésions primaires
< 30	4
30-39	32
40-49	102
50-59	150
60-69	96
70-79	95
⩾ 80	36

Tableau I: distribution d'âge des cas présentés.

Fréquence de la positivité des récepteurs hormonaux

En se basant sur nos critères de positivité, 76% des tumeurs primitives examinées contenaient des RE, 59% des RP et 57% des lésions contenaient les deux récepteurs. Par contre, seulement 57% des lésions secondaires contenaient des RE, 37% des RP. Les lésions secondaires étaient moins souvent RE+/RP+ (33%) que les tumeurs primitives (voir tableau II).

Récepteurs	Lésions prim. + sec.	Lésions primitives	Lésions secondaires
RE+	74%	76%	57%
RP+	57%	59%	37%
RE+/RP+	54%	57%	33%
RE+/RP−	20%	19%	24%
RE−/RP+	3%	3%	4%
RE−/RP−	23%	21%	39%

Tableau II: distribution des récepteurs dans 574 cas examinés.

Influence de l'âge

Il existe une relation étroite entre la présence de RE et l'âge des patientes. Cette relation est moins prononcée pour les RP. La concentration moyenne des tumeurs en RE augmente par tranche d'âge de 30 à 80 ans, alors qu'il n'y a pas de relation entre la concentration moyenne en RP et l'âge (voir tableau III).

Âge	RE+	RE+RP+	Taux moyen RE	Taux moyen RP
< 40	44%	33%	29	140
40-49	65%	45%	35	142
50-59	70%	52%	77	139
60-69	73%	58%	163	152
70-79	81%	66%	179	170
⩾ 80	84%	69%	256	149

Tableau III: influence de l'âge.

Influence de la ménopause

Chez les femmes ménopausées, les tumeurs sont plus souvent positives en RE et, en cas de positivité, les concentrations sont plus élevées que chez les femmes préménopausées. Il n'y a pas de différence significative entre les taux moyens des RP avant et après la ménopause. L'incidence des tumeurs RE−/RP+ est nettement plus forte avant la ménopause qu'après la ménopause (tableau IV).

	Préménopause	Postménopause
RE+/RP+	43%	59%
RE+/RP−	14%	20%
RE−/RP+	6%	1%
RE−/RP−	37%	20%
Taux moyen en RE	43 fm/mg	178 fm/mg
Taux moyen en RP	144 fm/mg	157 fm/mg

Tableau IV: influence de la ménopause.

exacyl ®

(acide tranexamique)

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 récidivants
- hémorragies lors d'amygdalectomies

- hématuries essentielles ou traumatiques (surtout des voies urinaires basses); hématuries ou hémorragies dans les suites de prostatectomie ou autres interventions sur les voies urinaires
- hémorragie d'origine obstétricale: décollement du placenta, hémorragie du post-partum
- en ophtal: l'hyphéma
- en cas d'extraction dentaire chez les hémophiles: en premier lieu, recourir aux cryoprécipités ou au facteur VIII (pour assurer la formation du caillot) et en second lieu à l'acide tranexamique pour empêcher la lyse de ce caillot
- hémorragies à la suite d'interventions de chirurgie thoracique, abdominale ou gynécologique
- hémorragies de la cirrhose hépatique
- hémorragies des néoplasies (prostatique, etc.)
- hémorragies des hémopathies (leucémie myéloïde)

Antidote des traitements fibrinolytiques (streptokinase, urokinase)

CONTRE-INDICATIONS
- Manifestations thrombo-emboliques
- Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation
- Grossesse

PRECAUTIONS

L'administration de l'acide tranexamique requiert une surveillance médicale étroite dans les cas suivants:
- 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, le thérapeute doit avoir recours en premier lieu aux cryoprécipités ou au facteur VIII; en second lieu, si la nécessité s'en fait sentir, à l'acide tranexamique.

POSOLOGIE
- Posologies habituelles:
  a) chez l'adulte: comprises entre 1 et 3 g par jour
  b) chez l'enfant: de l'ordre de 30 mg/kg
  Posologies extrêmes: entre 1 et 6 g par 24 h en fonction du poids du malade et de l'intensité du syndrome hémorragique
  Posologies en fonction du degré de l'insuffisance rénale: allonger l'intervalle entre deux doses successives administrées par voie intraveineuse, en fonction des taux de créatinine sérique des patients:
  Créatinine sérique

(mmol/1)	Dose en IV	Fréquence d'administration
< 133	10 mg/kg	2 à 4 fois par jour
134-265	10 mg/kg	toutes les 12 heures
266-442	10 mg/kg	toutes les 24 heures
> 442	10 mg/kg	toutes les 48 heures

EFFETS SECONDAIRES

Troubles gastro-intestinaux banaux (diarrhée, nausée) lors de l'administration orale et vertiges et nausées lorsque l'injection intraveineuse est poussée trop rapidement.
Des cas de douleur dans la région rénale accompagnée d'obstruction urinaire ont été occasionnellement signalés chez des hémophiles traités pour une hématurie massive. Des cas de rétention du caillot dans les voies urinaires ont été rapportés chez des patients avec saignements des voies urinaires.

UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE ET LA PERIODE D'ALAITEMENT

Les perturbations des phénomènes de nidation observés dans les études animales lors de l'administration de fortes doses d'EXACYL doivent inciter à contre-indiquer l'acide tranexamique pendant la grossesse, même si aucune anomalie du développement foetal n'a été observée. L'existence d'une activation de la coagulation relativement importante pendant la gestation constitue une raison supplémentaire à cette décision.
D'autre part, l'acide tranexamique serait présent à l'état de traces dans le lait maternel des patientes traitées par l'acide tranexamique, ce qui devrait inciter à ne pas indiquer l'EXACYL chez les femmes qui allaitent.

PRESENTATIONS Boîtes de 50 et 100 comprimés à 250 mg
Boîtes de 5 ampoules injectables (I.V.) de 5 ml à 500 mg
Boîtes de 5 ampoules buvables de 10 ml à 1000 mg

DUREE DE VALIDITE 3 ans pour les comprimés et ampoules injectables
5 ans pour les ampoules buvables

FORMULE Comprimés: Acid. tranexamic. 250 mg-Amyl-Magnes. stearas-Gummi sandarac.-Mastix-Cetaceum-Cera alba pro tabletta compressa una.
Ampoules injectables: Acid. tranexamic. 500 mg-Aqua ad injectabilia qs ad 5 ml.
Ampoules buvables: Acid. tranexamic. 1 g-Aroma «Natura cerise blanche» – Aqua purificata ad 10 ml.

LABORATOIRE CHOAY **BOURNONVILLE PHARMA**
Parc Industriel de la Vallée du Hain
1430 B.R. WAUTHIER-BRAINE/BRAINE-L'ALLEUD
Tél.: (02) 384.60.80

Aspects de la Médecine Dentaire en 1986

G. Kayser

11, av. de la Porte-Neuve
Luxembourg

Lorsqu'au début de l'année, on m'a demandé d'écrire un article sur l'état actuel de la Médecine Dentaire (Zahn-Mund-und Kieferheilkunde) ou Stomatologie comme on l'appelle encore, je me suis rendu compte qu'attaquer un tel sujet tout seul était chose impossible et devrait donc être fait en équipe.

Aussi un 125e anniversaire de notre Société des Sciences Médicales serait-il une occasion pour réaliser ce travail.

Quelques confrères m'ont ainsi apporté leur concours précieux, qu'ils en soient remerciés, d'autres vont sans doute le faire, un pareil sujet n'est jamais épuisé.

Malgré tout, dans ces quelques pages, je ne vais pouvoir qu'effleurer ou évoquer certains aspects de notre profession, sans pouvoir les traiter à fond.

APPRÉCIATION GÉNÉRALE

En médecine dentaire comme en médecine nous subissons forcément l'influence de nos pays voisins avec leurs différences de vues, de conception et de formation et elles sont nombreuses en Europe.

Nous sortons tout juste de l'ère dominée par la collation des grades, loi qui obligeait nos jeunes confrères luxembourgeois à suivre une voie de formation plus ou moins uniforme complètement intégrée dans la médecine et ceci malgré les différences offertes par les universités.

Bull Soc Sci Méd
p 61 - 1986

La médecine dentaire telle qu'elle est pratiquée chez nous, est-ce la même que celle exercée dans les grandes agglomérations urbaines de plusieurs millions d'habitants? Les maladies traitées, les gestes thérapeutiques sont les mêmes certes; mais l'organisation professionnelle ne l'est pas forcément.

Les spécialisations ou surspécialisations de notre branche de «l'art de guérir» qu'on voit surgir un peu partout, telles l'orthopédie dento-faciale, la chirurgie maxillo-buccale, la parodontologie, la pathologie orale, la pédodontie, l'implantologie, la prothèse fixe ou amovible et bien d'autres encore, pouvons-nous les appliquer telles quelles chez nous? Seraient-elles viables chez nous dans notre petit pays? Des connaissances spéciales nous sont absolument nécessaires certes, car quel Luxembourgeois accepterait d'être moins bien soigné chez lui qu'à l'étranger?

Mais je pense que les spécialisations trop poussées et limitées ne sont pas viables chez nous. Ce qu'il nous faut ce sont des omnipraticiens-médecins-dentistes qui savent manier aussi bien l'endodotonie, la dentisterie conservatrice que les extractions dentaires même plus difficiles, qui savent juguler les infections bucco-dentaires et maxillo-faciales et surtout réaliser des prothèses fixes et amovibles tout comme avoir de bonnes connaissances d'orthodontie. Il nous faut donc des connaissances spéciales telles que les spécialistes étrangers, sans pouvoir pour autant limiter l'exercice à la spécialité. Peut-être l'orthodontie et la chirurgie font-elles exception à cette règle.

Je ne peux m'empêcher de croire, après une expérience de plus ou moins 30 ans d'exercice en cette matière, qu'en chirurgie maxillo-faciale surtout traumatologie, il faut un entraînement spécial poussé et une expérience pratique hospitalière, surtout que dans notre pays il faut savoir s'adapter aux exigences des différentes cliniques ou hôpitaux, migrer d'un hôpital à l'autre.

Bien-sûr, comme nous sommes près des centres universitaires, on peut vite et facilement expédier des grands blessés vers ces centres et je pense que surtout pour la cancérologie maxillo-faciale et la chirurgie réparatrice des malformations c'est la voie à adopter, mais pour la traumatologie, surtout qu'il n'y a pas d'espoir de voir diminuer les accidents de la route chez nous et la violence, il faudra assez de spécialistes à l'avenir pour subvenir aux besoins de notre pays en cette matière.

L'exercice de la médecine dentaire avec toutes les possibilités actuelles: les appareillages technologiques et la chimie moderne ainsi que les exigences grandissantes de la population, le stress généralisé, les rendez-vous, la comptabilité par ordinateur, ne sont certes plus les mêmes qu'au moment de ma formation p. ex. Ma génération a donc été formée entre 1950 et 1957, bien avant l'ère de la turbine, des matières à empreintes élastiques, des composites, des céramiques cuites sur or avant l'ère du travail assis, la vulgarisation des anesthésies générales en circuit fermé.

En évoquant ces quelques idées on peut mesurer aisément l'évolution faite par notre profession durant les dernières trente années et l'importance énorme d'une formation continue absolument nécessaire.

Prenons un exemple où l'évolution est en plein en train de bouleverser les habitudes établies.

LES COMPOSITES

Les composites, notamment les composites photopolymérisants semblent révolutionner la dentisterie restauratrice. Plus besoin de tailler des cavités rétentives, donc gain de substance dentaire saine. Les hiatus entre les obturations et la substance dentaire, si souvent le siège de récidives de caries, semblent à plus ou moins longue échéance bannies. Le passage est parfait entre l'obturation et l'émail dentaire.

L'amalgame, surtout dans les zones exposées à la vue, est prohibé et semble banni partout en bouche à plus ou moins longue échéance.

Grâce à la technique de l'etching de la surface de l'émail, le passage entre les

matières d'obturation et l'émail est continu. Les teintes et le poli se rapprochent de plus en plus de ceux des dents naturelles. Souvent les résultats sont tellement parfaits que même un œil averti ne voit plus ces obturations.

Les composites prêtent leur assistance également en orthopédie dento-faciale tout comme en chirurgie buccale en permettant la fixation des dents et en rendant les ligatures plus ou moins superflues.

En prothèse fixe même, les composites permettent des fixations d'éléments dentaires manquants aux dents voisines sans préparer les moignons, sans détruire la substance dentaire saine, sans devoir donc recourir aux couronnes pilier de bridge.

Faut-il, puisque je parle de prothèse fixe, énumérer les possibilités qu'offre actuellement l'implantologie? Je laisse la parole à notre confrère, le Dr Romain Kraemer, qui a bien étudié cette question.

Les Implants en Stomatologie

L'idée de remplacer des dents manquantes par des corps étrangers inclus dans les maxillaires remonte à l'Antiquité. On a retrouvé des crânes datant de 3000-4000 ans, portant des inclusions en pierre, en ivoire ou en or dans les maxillaires à la place des dents manquantes. Ces inclusions peuvent être considérées comme les précurseurs des implants modernes.

Un véritable implant est un corps étranger, présentant les qualités de biocompatibilité ou de bioinertie requises, entièrement inclus dans l'organisme, n'ayant aucun contact avec le milieu extérieur (prothèse de la hanche p. ex.).

Les seuls implants stomatologiques répondant à cette définition sont les implants en hydroxyapatite synthétique dont la teneur minérale est semblable à celle du tissu osseux. Les principales applications de ces implants sont d'une part la reconstruction d'une crête alvéolaire à la mandibule pour permettre le port d'une prothèse dentaire complète du bas dans des cas difficiles et d'autre part la correction des lésions parodontales.

Parmi les hydroxyapatites actuellement sur le marché il y a surtout une variété d'hydroxyapatite poreuse présentée sous forme de blocs préformés ou de granulés qui semblent donner les meilleurs résultats du fait de sa grande bioactivité. Les études histologiques montrent en effet une colonisation rapide des pores par des cellules osseuses assurant une solidarisation de l'implant avec l'os existant.

Les implants dentaires, destinés à remplacer les dents naturelles manquantes, ne répondent pas exactement à la définition de l'implant donnée plus haut. Tous les types d'implant dentaire comportent une partie intra-osseuse et une partie émergée, extra-osseuse sous la forme d'une tige sortant de la fibro-muqueuse buccale et portant un moignon servant de pilier à une dent artificielle unitaire ou à un bridge. Il s'agit donc de semi-implants, mettant l'os maxillaire en contact permanent avec le milieu buccal septique au niveau du point de passage du moignon à travers la gencive. C'est le point faible de tout implant par les risques d'infection que comporte cette communication bucco-osseuse. Néanmoins on arrive actuellement à des pourcentages de réussite de l'ordre de 90 % pour la mandibule et de 80 % pour le maxillaire supérieur. Ces pourcentages élevés sont obtenus grâce au développement de moignons de forme conique qui assurent un maximum de protection à la gencive perforée et qui permettent une hygiène facile.

Les premiers implants utilisés avec succès ont été les transplantations de dents naturelles. Il s'agissait de dents provenant d'une banque de dents ou de dents incluses réimplantées sur l'arcade. Ces homogreffes donnaient de bons résultats pendant un certain temps. On assistait cependant toujours, après une période de 6-8 ans, à l'expulsion de la dent réimplantée, la racine ayant été résorbée progressivement par l'action des ostéoclastes s'attaquant à la racine non protégée par le ligament alvéolo-dentaire.

Ces échecs à moyen terme ont orienté les recherches vers des matériaux inertes, bien tolérés par le corps humain à savoir le vital-

lium, le tantale, le titane et les céramiques très pures.

Parmi les implants métalliques, les implants sous-périostés en vitallium ont été les premiers utilisés. Ces implants se présentent sous la forme d'une grille reposant sur l'os, maintenue en place par sa bonne assise osseuse et l'accolement de la fibromuqueuse à l'os. Cette grille supporte des tiges traversant la gencive et donnant appui à un bridge fixe. Cette méthode a été abandonnée presque entièrement du fait du grand nombre d'échecs allant du simple rejet de l'implant à la nécrose plus ou moins étendue de l'os maxillaire.

Les implants spiralés consistaient en une spirale métallique creuse, destinée à être envahie par de l'os néoformé. L'implantation nécessitait la destruction d'une quantité appréciable d'os de sorte que la cicatrisation osseuse ne se faisait souvent que partiellement, entraînant un envahissement de la spirale par du tissu fibreux uniquement, d'où un manque de stabilisation et un rejet à la fin.

Pour éviter ces grands traumatismes infligés à l'os, l'idée est alors venue de réaliser des implants en insérant trois aiguilles en tantale (type Scialom) séparément dans des directions variées et de les solidariser par de la résine en dehors de la gencive. On réalise ainsi des trépieds, où l'artifice empêchant le rejet de l'implant tient à la disposition divergente des trois aiguilles. Cette méthode, très peu traumatisante, présente le désavantage du travail aveugle avec le risque de perforation de la corticale et de blessure du nerf dentaire inférieur. En plus, les moignons en résine ne permettent pas une hygiène suffisante pour prévenir les risques infectieux.

L'implant ayant donné et continuant à donner les plus grands pourcentages de réussite est l'implant Lame de Linkow. Cet implant, réalisé en titane pur, se présente sous forme d'une lame rainurée et perforée portant un ou deux moignons. Il existe un grand choix de formes de lames tant pour la mandibule que pour le maxillaire supérieur. Ce type d'implant se prête aussi bien pour des réhabilitations prothétiques fixes sur implants purs que pour des bridges sur piliers mixtes (implant + dent naturelle). La technique d'implantation est peu traumatisante et consiste à réaliser une tranchée dans l'os maxillaire de la longueur de la lame utilisée, la fraise calibrée utilisée étant légèrement plus fine que l'épaisseur de la lame de l'implant. De ce fait la lame est bloquée dans l'os dès l'implantation, et le bridge définitif peut être placé en bouche au moment de l'enlèvement des points de suture. Les études histologiques montrent une pénétration parfaite des rainures et des perforations de la lame par l'os, ce qui explique la grande stabilité de ces implants.

D'autres types d'implants en titane ont été réalisés, notamment les implants tridimensionnels T3D de J.M. Juillet en forme de T où l'implantation nécessite deux fraisages perpendiculaires et où l'implant est introduit dans l'os par voie vestibulaire. Le moignon est ici vissé sur une tige filetée qui émerge de la gencive.

Le dernier en date parmi les implants tridimensionnels en titane pur est le «Diskimplant» de Scortecci qui se présente comme un disque perforé portant une tige filetée sur laquelle se visse un moignon. L'incision osseuse se fait également du côté vestibulaire à l'aide d'un instrument (outil Cutter) assurant d'un seul coup l'incision en T requise.

Un autre matériau bioinerte, fréquemment utilisé pour les implants dentaires, est l'oxyde d'aluminium Al_{203}, une céramique très pure. Différentes formes ont été essayées avec plus ou moins de réussite. On a essayé de copier en céramique les formes des lames de Linkow, on a réalisé des ancres, des tiges, des cylindres en Al_{203}, mais très souvent la trop grande fragilité du matérial conduisait à l'anbandon de la forme utilisée.

Une position à part parmi les implants en céramique revient sans doute à l'implant «Tübingen» mis au point à l'Université de Tübingen par le professeur Schulte. Cet implant présente une forme qui se rapproche très fortement de la forme de la racine d'une dent naturelle. Pour augmenter la surface de contact avec l'os, cette racine artifi-

cielle a été étagée et présente d'innombrables microcavités destinées à être colonisées par l'os. Au niveau du passage à travers la gencive un rétrécissement poli est destiné à éviter au maximum un dépôt de plaque dentaire. L'implant est creusé d'un canal qui doit recevoir un pivot calibré pour la réalisation de la dent pivot. L'incision osseuse se fait à l'aide de fraises coniques étagées de forme identique à l'implant. La principale application de ce système est le remplacement d'une dent unitaire. L'implant peut s'utiliser aussi bien comme implant tardif, dans un os cicatrisé, que comme implant immédiat, se plaçant dans l'alvéole d'une dent fraîchement extraite. Le diamètre de l'implant sera alors légèrement supérieur au diamètre de la racine extraite.

Tous les types d'implants décrits servent soit à remplacer une dent unitaire, soit comme pilier pour un bridge. Leur principal but est de retarder les prothèses dentaires amovibles, solution très souvent inéluctable si le nombre ou la qualité des dents restantes pouvant servir de pilier de bridge est insuffisant.

L'idée de pouvoir remplacer ainsi des dents manquantes par des dents artificielles fixées sur implants ne doit en aucun cas inciter le praticien à placer des implants à tort et à travers. Un certain nombre d'impératifs ne doivent jamais être transgressés sous peine de courir à l'échec de l'implantation.

Le patient doit être en bonne santé générale et présenter une hauteur d'os suffisante pour garantir l'implantation sans danger pour les sinus maxillaires ou le nerf dentaire inférieur, limites anatomiques intouchables.

L'impératif le plus important est cependant l'hygiène buccale du patient. Le patient doit «mériter» l'implant. En effet la communication bucco-osseuse qui existe au niveau du moignon ne peut à long terme être à l'abri d'une infection que si l'hygiène est parfaite et que le nettoyage systématique et quotidien élimine tout dépôt de plaque dentaire dès son apparition.

Une autre contre-indication pour l'implant dentaire est la dysgnathie. Le succès à long terme d'une implantation ne peut être garanti que si les forces de mastication s'exercent dans l'axe des piliers de l'implant. Toutes les dysfonctions telles que le bruxisme tendent à mobiliser l'implant et conduisent au rejet à plus ou moins court terme.

C'est en respectant scrupuleusement tous ces impératifs et en refusant tout compromis qu'on peut espérer un bon succès d'un implant dentaire.

On peut ainsi rendre service à des patients désireux de surseoir à tout prix au port de prothèses dentaires amovibles, grâce à cette science nouvelle qu'est l'implantologie.

LA CARIE DENTAIRE

La carie dentaire est la maladie la plus répandue du genre humain, ses causes précises étaient peu connues. Les observations d'antan montraient que les sucreries, les hydrates de carbone et l'hygiène buccale déficiente avaient une action sur la genèse de la carie mais les connaissances ne se précisent que depuis environ 25 ans, comme l'explique pour nous notre confrère, Dr Louis Klees, qui a voué une grande partie de sa vie à l'étude histologique de la carie dentaire.

A partir du moment où les chercheurs disposaient d'animaux de laboratoire, surtout de rats et de hamsters, nés et élevés dans des conditions *aseptiques,* il leur a été non seulement possible de démontrer enfin qu'aucune carie ne se développe en l'absence de bactéries même si les animaux en question ont reçu une nourriture cariogène, mais encore d'observer comment ces animaux réagissent à la suite d'une infection expérimentale avec une microflore de *composition limitée et connue.*

Ces expériences, réalisées notamment à partir des années soixante, ont conduit à admettre que, chez ces animaux, la carie ne paraît pas simplement être une conséquence accidentelle résultant d'une réaction entre les hydrates de carbone et des microorganismes acidogènes. Elle constitue très vraisemblablement une maladie infectieuse

et transmissible dont le développement dépend de l'existence, dans la cavité buccale, pendant une période suffisamment longue et en quantité suffisante, d'une variété *relativement limitée de micro-organismes,* notamment de certains streptocoques et de lactobacilles (KEYES, 1960).

La question se posait évidemment de savoir si les observations faites sur des animaux de laboratoires s'appliquaient également à l'homme. Or, il a pu être constaté que la différence existant entre la carie provoquée expérimentalement chez des animaux de laboratoire et celle observée chez l'homme, consiste notamment dans la rapidité avec laquelle la carie se développe chez des animaux. A part ce détail, la plupart des facteurs qui tendent à inhiber ou à favoriser l'activité carieuse chez les animaux ont des effets analogues sur la carie des dents humaines (FITZGERALD et KEYES, 1965).

Afin d'évaluer la production *d'acides* dans les plaques dentaires et de démontrer que le pH s'abaisse également et suffisamment au niveau de la face *interne* des plaques qui se trouve directement en contact avec l'émail, GRAF et MUHLEMANN (1966) ont imaginé de fixer des électrodes en verre sur une prothèse dentaire et de les relier à un minuscule radio-transmetteur dans la bouche. Ce procédé ingénieux a permis de mesurer le pH *sous* les plaques qui se formaient sur les électrodes en verre et de préciser que chaque consommation de sucre y est suivie d'un abaissement du pH jusqu'à des valeurs auxquelles il a été possible de provoquer *in vitro* des altérations de l'émail très semblables à celles produites par l'attaque carieuse naturelle.

Au cours de telles expériences, on avait constaté, dans certaines plaques, un abaissement du pH persistant – au lieu des 15 minutes habituelles – pendant deux et même six heures, bien que les plaques en question n'eussent été exposées que brièvement à des solutions glucosées. Ce phénomène trouva une explication dans la constatation selon laquelle certains micro-organismes contenus dans les plaques dentaires humaines, notamment des streptocoques et des fusobactéries, possèdent la faculté de synthétiser, en présence d'hydrates de carbone, des polysaccharides qu'ils emmagasinent dans leur cytoplasme sous forme de fins granules intra-cellulaires iodophiles. Il a été constaté en outre que les plaques de personnes prédisposées à la carie, renferment une proportion plus élevée de micro-organismes fortement iodophiles que les plaques de personnes résistantes à la carie. On estima donc que les micro-organismes en question se constituent ainsi une réserve d'énergie pour une production plus longue d'acide lactique (GIBBONS et SOCRANSKY, 1962).

En poursuivant ces recherches, on constata qu'à côté des polysaccharides *intracellulaires,* les plaques peuvent renfermer également des polysaccharides *extra-cellulaires.* Synthétisés par certains micro-organismes buccaux à partir du saccharose, les polysaccharides extra-cellulairessont notamment des levans et des dextrans. De même que les polysaccharides intra-cellulaires, les *levans* ou polymères du fructose constituent vraisemblablement aussi une réserve d'hydrates de carbone et augmentent ainsi le potentiel acidogène des plaques.

Au contraire, les *dextrans* ou polymères du glucose ne sont pas dégradés par les micro-organismes des plaques. Les dextrans insolubles forment avec les composants de la salive une masse gélatineuse qui favorise l'adhérance des bactéries entre elles et sur la surface dentaire.

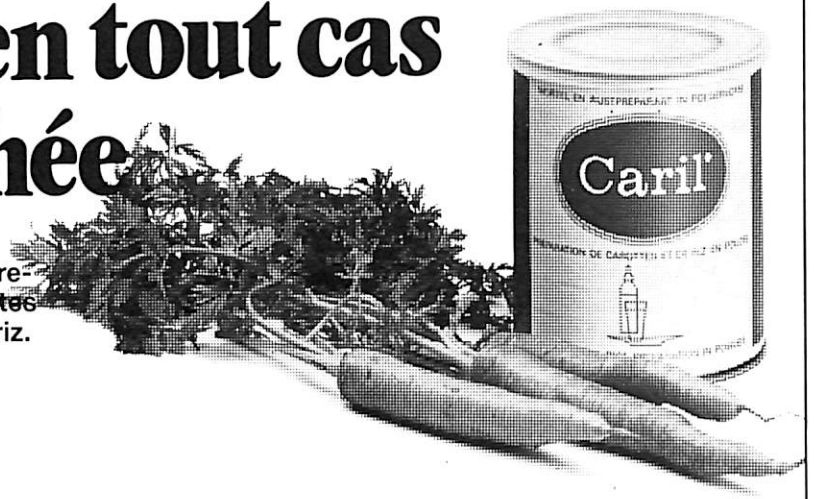
De cette façon, ils permettent la formation de ces plaques épaisses indispensables pour le développement des caries sur les surfaces lisses libres des dents.

Au point de vue *pratique,* toutes ces observations ont conduit à conclure que le développement des caries dépend essentiellement des trois facteurs suivants:

- de la présence, sur les dents, de plaques renfermant une micro-flore bien déterminée, composée en grande partie de micro-organismes cariogènes, c'est-à-dire de micro-organismes qui, inoculés dans la cavité buccale d'animaux de laboratoire élevés dans des conditions asepti-

Caril®
traitement thérapeutique naturel en tout cas de diarrhée

Caril est une préparation entièrement naturelle à base de carottes sélectionnées et d'amidon de riz.



VENDU EXCLUSIVEMENT EN PHARMACIE

diadal b-1890 opwijk
tel.: 052/35.70.24
INTECOPHARM S.A.
LUXEMBOURG – Téléphone 48 58 76

NEO-SABENYL®
NEO-SABENYL®
Solution
NEO-SABENYL®
labaz-sanofi s.a.
Avenue De Béjar 1
1120 Bruxelles

ques, y ont provoqué le développement de caries;
- de la présence d'hydrates de carbone et particulièrement de saccharose dans une proportion plus ou moins importante dans le régime alimentaire;
- enfin d'un terrain, c'est-à-dire de tissus dentaires favorables à l'apparition de caries.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous disposons ainsi de mesures prophylactiques contre la carie qui nous offrent des chances sérieuses non seulement de prévenir le développement de nouvelles lésions, mais encore de modifier l'évolution des lésions existantes qui, d'aiguës peuvent devenir chroniques avec la possibilité d'une reminéralisation des tissus dentaires partiellement déminéralisés.

En effet l'enlèvement mécanique complet et régulier des plaques de toutes les surfaces dentaires au moyen d'un brossage suffit sinon pour empêcher, du moins pour diminuer sensiblement l'activité carieuse. Ce procédé est d'autant plus efficace qu'il est pratiqué tôt, c'est-à-dire dès l'enfance.

Une restriction de la consommation du sucre ainsi qu'une ingestion bien dosée de fluor sont susceptibles d'augmenter encore l'efficacité de l'hygiène buccale.

Enfin le procédé des scellements plastiques occlusaux dont l'idée n'est pas récente, mais dont l'application pratique est devenue possible grâce au développement de nouvelles matières autopolymérisantes a d'autre part de bonnes chances de réduire encore la fréquence des caries occlusales notamment chez les enfants.

TRAUMATOLOGIE MAXILLO-FACIALE

Je m'en voudrais de ne pas dire un mot de la chirurgie buccale et maxillo-faciale, sous-spécialité, que j'ai été amenée à pratiquer depuis 1959 à la demande des chirurgiens de différentes cliniques de notre pays.

Les traumatismes maxillo-faciaux devenant de plus en plus fréquents de nos jours, suite à l'augmentation inouïe des accidents de la circulation et des actes de violence, il importe d'être préparé à les soigner. J'ai parfois l'impression qu'ils deviennent de plus en plus compliqués également.

Me référant à un article que j'avais publié en 1976 dans la même revue je voudrais préciser que j'ai très peu modifié ma méthode de traitement. Je reste fidèle aux immobilisations par blocage bimaxillaire après reposition aussi correcte que possible des pièces fracturées. La plus grande partie de mes malades sont traités de cette façon, pourvu qu'ils aient assez de dents valablements implantées pour réaliser cette technique.

Pour des raisons de sécurité, cette immobilisation avec traction élastique donne les meilleurs résultats à long terme quant à l'articulation dentaire correcte, à la symétrie de la face, tout comme au fonctionnement.

Pour quelques cas de fractures ouvertes avec grands déplacements ou fractures d'édentés chez lesquels un blocage n'est pas réalisable, nous utilisons les plaques d'ostéosynthèse miniaturisées type Champy. Ces miniplaques n'ont cependant pas détrôné les ostéosynthèses par fils d'acier très utilisées, qui gardent de nombreuses indications grâce à leur plus grande souplesse.

Les cas traités au nombre total de 370 durant 25 ans se répartissent comme suit:

période de 1960 à 1975: 111 cas traités;

période de 1976 à 1986: 259 cas traités.

La plus grande part de ces traumatismes sont dus à des accidents de la circulation et environ 10 % à des actes de violence.

On voit donc que la moyenne des cas traités par an a plus que triplé. De 7 cas durant la première période à 25 cas par an durant la deuxième période.

Les accidents de la route constituent donc un vrai fléau de notre temps de plus en plus décevant dans la mesure où on ne voit pas comment l'arrêter sans bouleverser complètement les habitudes chéries de notre population.

Je passe sous silence ici les cas de fractures dentaires ou alvéolaires qui pour la plus grande majorité des cas sont traités en cabinet.

Dans le même chapitre je voudrais encore évoquer les diverses ostéotomies des os de la face permettant aujourd'hui de corriger les plus grandes déformations de la région oro-faciale. Sous l'impulsion de l'école de Nancy avec le dynamique Dr Jacques Dautrey, inspiré par Tessier, Oiwegeser et d'autres connus bien au-delà des frontières de la Lorraine et même de la France, les découpes osseuses les plus osées deviennent sûres et faciles. Pas de cicatrices visibles, pas de perte dentaire, même pas de perte de vitalité dentaire, ménagement des artères nourricières et surtout des troncs nerveux.

On peut ainsi arriver à bout de toutes les malformations pour lesquelles l'orthodontie a été sans résultat satisfaisant:

- les ostéotomies sagittales des branches montantes du maxillaire inférieur par voie endobuccale permettent la correction du prognathisme du rétrognathisme et du latérognathisme mandibulaire jusqu'à 15 mm;
- au-delà des ostéotomies des branches horizontales bilatérales avec ménagement des nerfs dentaires inférieurs sont utilisés;
- les ostéotomies segmentaires des blocs incisivo-canins permettent de corriger les grandes proalvéolies supérieures;
- les prognathies ou rétrognathies maxillaires-supérieurs peuvent être corrigées grâce aux ostéotomies avec mobilisation du maxillaire-supérieur, type Guérin;
- les ostéotomies latérales prémolo-molaires, type Schuchardt, permettent de corriger les articulés croisés ou les béances incisives en réduisant la hauteur de l'articulé.

Grâce à l'anesthésie générale en circuit fermé et à l'instrumentation de plus en plus perfectionnée à l'élaboration de laquelle de nombreux spécialistes ont collaboré, grâce aussi à l'audace et le savoir-faire de certains chirurgiens, des interventions à l'étude et expérimentation il y a 25 ans seulement sont depuis entrées complètement dans l'arsenal des thérapies à notre disposition.

Puisque je viens d'évoquer les bienfaits et possibilités ouvertes par l'anesthésie générale moderne en chirurgie et également pour notre profession, je voudrais terminer cet article en rappelant les possibilités actuelles de donner des soins dentaires conservateurs sous anesthésie générale.

S'il est vrai que déjà en 1964 certains confrères ont donné chez nous des soins conservateurs sous anesthésie générale, avec beaucoup de peine il est vrai, permettez-moi de rappeler ici que depuis 1982-83 le ministère de la Santé a fait équiper une salle d'opération au CHL de toutes les possibilités d'équipement moderne de traitement conservateur sous anesthésie générale.

Inutile de dire que ce mode de travail exceptionnel et peu rodé pour le moment, est destiné à rendre de grands services aux enfants handicapés, tout comme aux enfants intraitables en cabinet.

venn einen entzündungshemmenden Effekt angezeigt ist

Pulmicort®

(budesonid)

2 x täglich

N.V. ASTRA-NOBELPHARMA S.A.

Pulmicort® Inhalet 50

1 mg/ml
(budesonide)

Pulmicort® Inhalet 200

4 mg/ml
(budesonide)

Composition

- *PULMICORT® Inhalet 50* à 1 mg/ml de budésonide, libérant 50 µg par inhalation (200 doses par aérosol doseur contenant 10 ml).
- *PULMICORT® Inhalet 200* à 4 mg/ml de budésonide, libérant 200 µg par inhalation (100 doses par aérosol doseur contenant 5 ml).

Propriétés

La substance active de PULMICORT, le budésonide, est un nouveau glucocorticoïde non halogéné. PULMICORT exerce une puissante action anti-inflammatoire locale. Les études pharmacologiques et l'expérimentation clinique ont établi que le budésonide offrait, dans une large gamme de posologies, une relation favorable entre l'activité thérapeutique locale et les effets secondaires systémiques. Ce rapport favorable est dû au fait que le budésonide, après résorption, est très rapidement inactivé par le foie.
Cette propriété confère au PULMICORT une marge thérapeutique étendue. Le budésonide possède une action anti-anaphylactique, se manifestant cliniquement par une diminution de la bronchoconstriction en cas de réactions allergiques immédiates ou différées. L'expérimentation clinique a mis en évidence l'efficacité thérapeutique de PULMICORT dans l'asthme bronchique. Les effets secondaires sont rares et bénins. PULMICORT est bien toléré comme thérapeutique d'entretien à long terme.
Grâce à l'embout extensible (Inhalet) adapté à l'aérosol doseur, le dépôt de substance active dans la cavité orale diminue et l'inhalation de la dose libérée est plus complète. Cet embout facilite également la coordination entre la libération de la dose et l'inhalation par le patient.

Indications

PULMICORT est indiqué dans les affections bronchospastiques nécessitant une corticothérapie. Son utilisation permet le plus souvent de réduire, voire même de supprimer la corticothérapie orale.

Contre-indications

Tuberculose pulmonaire, infections fongiques ou virales des voies respiratoires.

Posologie

La posologie est individuelle et doit être déterminée par le médecin traitant. Les schémas posologiques suivants peuvent servir de guide.

Adultes

La dose d'entretien est la dose la plus basse qui permette au patient de rester asymptomatique. Elle ne sera pas inférieure à 200 µg par jour, soit 2 inhalations de *PULMICORT® Inhalet 50*, deux fois par jour.
Pour débuter un traitement, de même qu'au cours d'épisodes d'asthme sévère ou lors du passage d'une corticothérapie orale à une corticothérapie par inhalation, on suggère une posologie de 400-800 µg par jour, soit 1 à 2 inhalations de *PULMICORT® Inhalet 200*, deux fois par jour.
Etant donné son haut coefficient de sécurité, PULMICORT a été administré à de fortes doses dans des cas particulièrement graves.

Enfants

La posologie sera déterminée en fonction de la réponse souhaitée. La dose quotidienne peut varier de 50 µg (1 inhalation de *PULMICORT® Inhalet 50*) à 400 µg (2 inhalations de *PULMICORT® Inhalet 200*).

Administration

1. *Patients non traités par corticostéroïdes*

L'effet thérapeutique de PULMICORT se manifeste généralement endéans les 10 premiers jours du traitement. Cependant, certains patients peuvent présenter une accumulation excessive de mucus dans les bronches, empêchant la substance active de pénétrer dans les muqueuses. Dans de tels cas, il est souhaitable d'administrer conjointement une corticothérapie orale de courte durée (2 semaines environ), à posologie graduellement réduite. Après quoi, le traitement normal avec PULMICORT seul sera suffisant.
Des exacerbations de l'asthme provoquées par des infections bactériennes seront traitées par une antibiothérapie appropriée et par une augmentation de la posologie de PULMICORT.

2. *Patients sous corticothérapie*

Chez ces patients, le passage à un traitement au PULMICORT demande une surveillance attentive, nécessitée principalement par la lente restauration de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, perturbée par les corticothérapies orales de longue durée. Lorsque le traitement au PULMICORT est instauré, le patient doit se trouver dans une phase relativement stable. PULMICORT est alors associé à la corticothérapie orale existante pendant 10 jours environ. Ensuite, la posologie orale est graduellement réduite au niveau le plus bas qui, en association avec le traitement au PULMICORT, permet d'obtenir une capacité respiratoire stable.
Dans beaucoup de cas, le traitement au PULMICORT permet la suppression complète de la corticothérapie orale. Dans certains cas cependant, il peut être nécessaire de maintenir une faible dose d'entretien du corticostéroïde oral. Certains patients peuvent éprouver une sensation de malaise pendant la période de sevrage. Il est important de leur conseiller la persévérance dans l'utilisation de PULMICORT. En effet, le temps nécessaire à l'organisme pour récupérer une fonction cortico-surrénalienne normale est souvent long. Par conséquent, des situations de stress, telles qu'infections graves, traumatismes ou interventions chirugicales, nécessiteront l'adjonction d'une dose orale de corticostéroïdes.
Des exacerbations aiguës, principalement lorsqu'elles sont en relation avec une augmentation de la viscosité et une accumulation de mucus bronchique, peuvent nécessiter une corticothérapie orale complémentaire de courte durée.

Effets secondaires

On a signalé occasionnellement des irritations légères de la gorge et de la raucité. Chez quelques patients, on a constaté une infection à Candida de la bouche, du pharynx et du larynx.

Précautions et avertissements

Le passage d'une corticothérapie orale à un traitement au PULMICORT entraîne une diminution de l'effet stéroïdique systémique, jusqu'à la restauration de l'activité cortico-surrénalienne normale de l'organisme.
Des symptômes antérieurement présents, tels que rhinite ou eczéma, peuvent réapparaître. Durant cette période de sevrage, le patient peut également ressentir de la fatigue, des maux de tête, des douleurs dans les muscles et les articulations, et parfois présenter des nausées et des vomissements. De tels symptômes ne doivent pas décourager le patient. Il est en effet très important que le traitement au PULMICORT soit poursuivi avec régularité, selon les instructions du médecin.

Grossesse et allaitement

Dans les études de tératogénèse, il est bien connu que les corticostéroïdes ont un effet nocif. L'administration systémique de budésonide à des animaux de laboratoire a entraîné certaines anomalies du développement fœtal, mais la valeur de cette observation en ce qui concerne l'être humain n'a pas été établie. Comme les autres corticostéroïdes, PULMICORT ne sera administré pendant la grossesse que pour des indications impérieuses.
Il n'existe pas encore de données sur un passage éventuel du budésonide dans le lait maternel.

Présentations

PULMICORT® Inhalet 50 : aérosol doseur contenant 10 ml, avec embout extensible.
PULMICORT® Inhalet 200 : aérosol doseur contenant 5 ml, avec embout extensible.

Formules

PULMICORT® Inhalet 50 : Budesonid. 1 mg - Sorbitan. trioleas. - Trichlorofluoromethan. - Cryofluoran. - Dichlorodifluoromethan. ad 1 ml.
PULMICORT® Inhalet 200 : Budesonid. 4 mg - Sorbitan. trioleas. - Trichlorofluoromethan. - Cryofluoran. - Dichlorodifluoromethan. ad 1 ml.

Durée de validité et conservation

PULMICORT® Inhalet 50 et *PULMICORT® Inhalet 200* : 2 ans, en dessous de 25° C.
Voir date limite d'utilisation sur l'emballage.

Hépatites virales: mise au point

André Kerschen

Département de Gastroentérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Au début des années quarante, des expériences de transmission à des volontaires humains ont établi l'existence de deux types d'hépatites: l'hépatite virale A, sporadique ou épidémique, transmise par voie parentérale ou fécale orale, et l'hépatite B dont on pensait que le mode de transmission exclusif était la voie parentérale. En 1965, Blumberg, Alter et Visnich (2) découvrent l'antigène Australia et peu après l'association de cet antigène à l'hépatite B fut établie. Dans les années qui ont suivi, les connaissances des virus hépatotropes ont progressé à un rythme très rapide jusqu'à la mise au point d'un vaccin efficace contre d'hépatite B. De nouveaux virus ont été identifiés (virus Delta) ou leur existence suspectée (virus nonA-nonB). Cette mise au point reprend quelques acquisitions parmi les plus importantes de ces dernières années.

HEPATITE VIRALE A (6,11,29)

Identifié en 1973 (7) le virus de l'hépatite A (VHA) est classé dans la famille des picoRNAvirus, genre entérovirus (entérovirus 72) dont le chef de file est le virus de la poliomyélite (12). Le VHA est un petit virus de 27 nm, sans enveloppe, dont la paroi, la capside, composée de 4 chaînes polypeptidiques désignées VP1, VP2, VP3 et VP4, entoure le génome viral, un ARN monocaténaire qui est infectieux.

Depuis 1979 le VHA est cultivé sur plusieurs systèmes cellulaires de singe ou humains ce qui a permis l'étude in vitro des mécanismes de réplication du virus. Il a été démontré que le VHA n'a pas d'effet cytopathogène direct et que, in vitro, sa réplication est lente. L'infection par le VHA passe par deux phases: une première phase

Bull Soc Sci Méd
p 69 – 1986

de réplication virale intense et de libération du virus dans la bile et dans les selles, sans atteinte hépatocytaire, suivie d'une deuxième phase durant laquelle coïncident la cytolyse hépatique et le développement de l'immunité avec apparition des anticorps anti-HA sériques (6, 11).

Un seul antigène spécifique a été trouvé associé au VHA et il est probable qu'il soit lié au polypeptide VP1. Le diagnostic spécifique de l'hépatite A repose sur la mise en évidence des anticorps anti-HA IgM. Cette réponse anti-HA IgM est pratiquement constante mais de courte durée, de l'ordre de 3 à 4 mois. Les anticorps anti-HA IgG persistent très longtemps, voire indéfiniment, mais parfois les taux diminuent jusqu'à ne plus être détectables sans que pour autant l'immunité soit compromise.

L'hépatite A ne donne pas lieu à des infections chroniques et les hépatites fulminantes graves sont tout à fait exceptionnelles. L'expression clinique de l'hépatite A varie avant tout en fonction de l'âge du sujet atteint: le plus souvent asymptomatique ou du moins anictérique chez le jeune enfant – population la plus exposée – elle est symptomatique chez la majorité des adultes qui peuvent développer des formes prolongées et parfois sévères.

Environ 10 à 20 % des Américains ont des anticorps anti-HA à l'âge de 20 ans, et 50 % à l'âge de 50 ans (11). Dans les pays méditerranéens les taux sont de 80 à 100 % dès l'âge de 15 ans. En France 40 % des enfants de 11 à 15 ans, et 80 % des adultes ont des anticorps anti-HA IgG (1).

La transmission de l'hépatite A s'effectue dans presque tous les cas par la voie fécale-orale. Les cas documentés de transmission percutanée ou sanguine sont très rares, car la durée de la virémie est brève. La transmission sexuelle est possible notamment dans la population homosexuelle masculine. La plupart de ces hépatites sont symptomatiques et relativement sévères (4).

L'immunisation passive par immunoglobulines standard confère une protection de 80 à 90 % si elle est pratiquée avant ou pendant les deux premières semaines consécutives à l'exposition (13) et elle reste aujourd'hui encore le seul moyen efficace de prévention. Les possibilités de culture du VHA et la transmission du virus au marmouset rendent possible le développement de vaccins de conception classique. Les vaccins tués inactivés, aussi bien que les vaccins vivants atténués confèrent l'immunité et sont en voie d'évaluation. Les premiers ont l'inconvénient d'être onéreux en raison des quantités d'antigène exigées et de la probable nécessité de rappels antigéniques répétés, les seconds posent le problème pour l'instant non résolu du contrôle de la fixité de l'atténuation et du risque éventuel d'une contamination (6,11).

Les recherches les plus récentes font appel à la technologie de l'ADN recombinant pour la synthèse des protéines virales anti-géniques sur vecteurs procaryotes ou eucaryotes, voire à la synthèse chimique des oligopeptides correspondant à l'antigène vaccinant.

HEPATITE VIRALE B (21, 26, 29)

Le nombre de porteurs du virus B dans le monde varie selon les estimations de 20 à 200 millions. L'Afrique tropicale et l'Asie du Sud-Est sont les régions les plus touchées avec une prévalence de 5 à 15 %. Elle est de l'ordre de 0,5 % en Europe du Nord, en Amérique du Nord et en Australie. Responsable l'hépatites aiguës, d'hépatites fulminantes mortelles, d'infections chroniques – symptomatiques ou non –, de cirrhoses, et sans doute co-responsable du carcinome hépato-cellulaire, le virus B pose un problème de santé publique de dimension mondiale.

Le virus de l'hépatite B (VHB) fait partie d'une nouvelle classe de virus, les hépaDNAvirus, dont font partie trois autres virus hépatotropes touchant les espèces animales (marmotte, écureuil, canard de Pékin), et qui se caractérisent par la structure particulière de leur ADN ainsi que par leur mode de réplication. Celui-ci fait intervenir un ARN et une transcriptase reverse, ce qui apparente ces virus aux rétrovirus, virus oncogènes des animaux.

Le virus complet – la particule de Dane – est formé d'une enveloppe sphérique de 42 nm de diamètre, qui entoure une nucléocapside – ou noyau – de 27 nm, de structure hexagonale. Au sein de ce noyau se trouve le génome viral, un ADN circulaire, ainsi qu'au moins deux enzymes, l'ADN polymérase et une protéine kinase. Dans l'hépatocyte l'enveloppe du VHB (Ag HBs) est produite dans le cytoplasme, alors que la réplication de l'ADN et des nucléocapsides (Ag HBc) a lieu dans le noyau hépatocytaire.

L'enveloppe lipoprotéinique de la particule de Dane contient l'antigène de surface HBs, l'ex-antigène Australia. Le noyau – ou «core» – porte l'antigène HBc. Un troisième antigène désigné HBe est un déterminant cryptique de l'antigène HBc.

Une propriété unique du VHB est de produire un grand excès de protéines de surface qui sont libérées dans le sang sous forme de particules sphériques et de filaments qui portent l'antigène HBs. Le nombre de ces particules dépasse communément plusieurs dizaines de milliers de fois celui des virus complets. La synthèse de l'enveloppe n'est pas obligatoirement associée à la production de virus complets.

Le virus B n'est pas cytopathogène par lui-même mais il l'est par l'intermédiaire de la réponse immunologique de l'hôte visant à l'élimination des cellules infectées. L'hépatite habituelle signe une réaction normale, alors que les sujets immuno-déprimés dont l'infection est asymptomatique n'arrivent pas à éliminer le virus et deviennent porteurs chroniques, et qu'à l'inverse l'hépatite fulminante équivaut à un rejet total aigu du foie.

Une notion récente et peut-être de grande importance concerne l'existence de récepteurs spécifiques à la surface du VHB (25). Ces récepteurs, codés par la région pré-S du génome viral, se fixent à une molécule, la polyalbumine humaine sérique polymérisée, qui s'attache d'autre part à un deuxième récepteur situé sur le pôle plasmatique de la membrane hépatocytaire. Ce mécanisme d'adsorption du VHB à la cellule et qui précède sa pénétration dans le cytoplasme est encore hypothétique, mais fait entrevoir une possibilité d'agir sur l'infection en bloquant les récepteurs par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques. Les polypeptides qui portent ces récepteurs à la surface du VHB semblent jouer un rôle essentiel dans l'induction d'anticorps neutralisants vis-à-vis du virus complet (21).

Les antigènes – et leurs anticorps correspondants – constituent les marqueurs sériques de l'hépatite B. Leur signification biologique et clinique est résumée dans le tableau 1. L'antigène HBs apparaît dans le sang trois à six semaines après l'infection, plusieurs semaines avant l'expression clinique et biologique de l'hépatite. Peu après apparaissent l'antigène HBe, l'anticorps HBc de classe IgM, et une activité ADN polymérase, témoins de la réplication virale active. L'antigène HBe et l'activité ADN polymérase disparaissent rapidement, souvent déjà à la phase clinique. L'antigène HBc persiste durant toute phase aiguë, il témoigne de l'intensité et de la durée de la multiplication virale – l'anticorps HBs est le dernier à apparaître dans le sérum, quand l'antigène est complètement éliminé, après le retour à la normale des transaminases.

La transmission est iatrogène (transfusion, matériel à usage multiple), sexuelle, ou verticale, c'est-à-dire de mère à enfant. L'infection de l'enfant se fait à la période néonatale et non pas in utero. L'enfant devient porteur chronique du virus. La transmission verticale détient probablement une place dominante dans les pays à haute endémicité de VHB.

Les manifestations cliniques de l'infection sont la conséquence de deux mécanismes immunopathogéniques distincts: a) la réponse de l'immunité cellulaire qui aboutit à la destruction des hépatocytes infectés, processus de rejet; b) la réponse à médiation humorale avec formation de complexes immuns circulants solubles qui se déposent au niveau de divers tissus et qui sont responsables des manifestations extrahépatiques dont le modèle est la périartérite noueuse (14). La formation de complexes Ag-Ac HBs peut masquer l'antigène Hbs qui devient non détectable.

Les anticorps dirigés contre l'antigène HBs confèrent l'immunité vis-à-vis du virus B. Les vaccins actuels, américains (MERCK) ou français (Institut Pasteur) sont dérivés du plasma de porteurs chroniques humains de l'antigène HBs. Ce procédé unique était rendu nécessaire par l'impossibilité de cultiver le VHB sur des systèmes cellulaires. Les deux vaccins sont sûrs (il n'y a pas de risque de transmission du SIDA) et efficaces. La réponse est diminuée chez les immunodéprimés, les hémodialysés, les personnes âgées. Pour une raison inconnue, environ 4 % des sujets apparemment sains ne développent pas d'anticorps. Le titre des anticorps diminue avec le temps. Des taux adéquats sont maintenus en général pendant 5 ans. Les personnes à risque nécessiteront probablement un rappel après ce délai (21).

Dans nos pays la vaccination s'adresse à quelques groupes de personnes à risque élevé de contamination alors que dans les régions du monde à haute endémicité l'objectif suivi est la vaccination systématique de tous les nouveau-nés et enfants. La sérovaccination associe l'immunisation active (vaccin) et passive (hyperimmunoglobulines spécifiques). Elle est indiquée a) chez les nouveau-nés de mères portant l'antigène HBs; b) immédiatement après une exposition au virus, par exemple après inoculation accidentelle.

Un nouveau vaccin obtenu par la technologie de l'ADN recombinant sera commercialisé dans un proche avenir (Engerix-B, Smith Kline-Rit). Le vecteur utilisé est une levure. Ce vaccin présente des avantages substantiels sur les vaccins actuels: production à l'échelle industrielle de grandes quantités d'antigène HBs absolument pur, sans risque de contamination, et (probablement) coût moindre. Ces nouveaux vaccins permettent d'espérer la vaccination de masse des populations à haut risque et plus particulièrement des nouveau-nés et des enfants, et de contrôler l'évolution vers l'hépatopathie chronique et le carcinome hépato-cellulaire.

HEPATITES B CHRONIQUES: PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Après infection par le VHB environ 10 % des adultes deviennent porteurs chroniques du virus et la moitié d'entre eux vont développer une hépatite chronique. La réponse immunitaire du sujet atteint est déterminante dans cette évolution.

Dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B deux phases se succèdent (22): a) une phase précoce de réplication virale dont les témoins sont la présence dans le sérum de l'antigène HBe, de l'ADN du VHB et de sa polymérase. Durant cette phase le sérum est hautement infectieux et les lésions histologiques sont rapidement évolutives; b) une phase d'intégration du génome viral, c'est-à-dire de l'ADN viral, à l'ADN hépatocytaire, qui signifie l'arrêt complet ou du moins partiel de la multiplication virale. L'antigène de surface est le seul constituant qui continue à être produit. A cette phase l'antigène HBe est remplacé par l'anticorps HBe. Cette séroconversion est souvent accompagnée d'une flambée évolutive suivie d'une réduction significative de l'activité inflammatoire avec amélioration des tests hépatiques et de l'atteinte histologique. La séroconversion touche de façon spontanée 5 à 15 % des malades par an. Les clones de ces cellules à ADN viral intégré sont à la base de la transformation maligne, donc du carcinome hépato-cellulaire. Le risque d'hépatome est augmenté de plus de 200 fois chez les porteurs chroniques de l'antigène HBs, qu'ils aient développé une hépatite chronique ou non.

Les buts du traitement médicamenteux sont de favoriser la séroconversion en anticorps HBe, d'arrêter la réplication virale et donc de limiter les risques de transmission, de diminuer le degré de nécrose hépatocytaire et de ce fait de prévenir l'évolution vers le cirrhose (22).

Un traitement antiviral devrait logiquement s'appliquer à la phase initiale – de réplication virale –, c'est-à-dire aux malades porteurs de l'antigène HBe et de l'ADN du virus B.

Trois types d'antiviraux sont étudiés dans le traitement des hépatites chroniques B: a) la vidarabine (adénine-arabinoside, ARA-A) et son dérivé monophosphate (ARA-AMP); b) l'acyclovir (acycloguanosine); c) les interférons. L'interprétation des études publiées à ce jour est très difficile en raison du petit nombre de malades traités, de l'absence fréquente d'un groupe témoin (important en raison de la fréquence de la séroconversion spontanée), de la diversité des protocoles appliqués (8). Le stade évolutif n'est pas toujours pris en considération alors qu'à la phase d'intégration de l'ADN viral les antiviraux risquent d'être inopérants. Enfin les populations soignées peuvent différer entre elles, ce qui peut influencer les résultats. Par exemple la réponse des homosexuels aux antiviraux est très faible.

L'ARA-A, par voie intraveineuse, et l'ARA-AMP, par voie intramusculaire, sont capables d'inhiber la réplication virale dans un nombre variable de cas, mais l'effet est souvent transitoire, les marqueurs de la réplication réapparaissant après arrêt du traitement (9, 24, 28). Au-delà de 4 semaines un syndrome myalgique sévère peut compliquer ce traitement. Les résultats sont globalement très décevants. Quelques travaux récents semblent démontrer une efficacité accrue des antiviraux quand ils sont précédés d'une corticothérapie de quelques semaines (15, 30).

Les interférons sont des protéines sécrétées par les cellules en réponse à un stimulus par exemple viral. Outre leurs propriétés antivirales – en inhibant la multiplication du virus dans les cellules non infectées – ils ont des effets complexes sur le système immunitaire, amplifiant la lyse des hépatocytes par les cellules immunitaires cytotoxiques. Dans les hépatites chroniques, malgré l'importance de la multiplication virale, le système interféron ne semble pas activé et ce fait pourrait prédisposer à l'état de porteur chronique (10, 17). De façon théorique, si la persistance de l'hépatite B est due à l'infection d'hépatocytes jusque-là non infectés, l'interféron devrait être à même d'arrêter le processus.

Les interférons actuellement utilisés sont les interférons alpha produits par une lignée lymphoblastoïde humaine, et ceux obtenus par la technique de l'ADN recombinant. Dans l'étude du Royal Free Hospital utilisant l'interféron lymphoblastoïde, 19 des 31 (62 %) malades traités ont perdu l'antigène HBe en l'espace d'un an (24). Les résultats de plusieurs études utilisant l'interféron recombinant selon différents protocoles sont très variables (16), mais sufisamment encourageants pour que des études contrôlées à plus grande échelle aient été entreprises aux Etat-Unis et en Europe.

HEPATITE DELTA (19, 21, 27, 29)

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) est le troisième virus des hépatites identifié grâce notamment aux travaux de Rizzetto et coll. de l'école de Turin (18). Le VHD est un virus dit défectif, ce qui signifie que sa réplication nécessite obligatoirement une infection simultanée ou antérieure par le virus de l'hépatite B. Le VHD circulant se compose d'une enveloppe – qui est l'antigène HBs – qui entoure une protéine – l'antigène Delta – et le génome, un petit ARN. L'antigène Delta n'est détectable qu'après destruction par détergents de l'enveloppe d'antigène HBs. Le virus de l'hépatite B assure donc une fonction «helper» vis-à-vis du VHD, probablement au détriment de sa propre réplication (27).

La diffusion du VHD est mondiale mais elle est inhomogène. Les régions les plus exposées sont le Sud de l'Europe, l'Afrique intertropicale et le Moyen-Orient où l'infection est endémique. Des épidémies d'hépatite Delta ont été signalées à Naple (1977), au Vénézuela (1981), en Colombie et au Brésil ainsi qu'en République Centrafricaine (19, 27).

La transmission se fait comme pour le virus B par l'intermédiaire du sang et de ses dérivés, ou par contacts intimes. Dans les pays occidentaux les toxicomanes et les hémophiles traités par produits provenant d'un grand pool de donneurs constituent des catégories à risque élevé d'infection Delta. Comme pour le virus HB la transmis-

sion non parentérale est possible, par contamination muqueuse ou percutanée inapparente, sexuelle ou familiale.

Le VHD est toujours associé à des lésions d'hépatite et l'état de porteur sain n'existe pas. Le VHD a probablement un effet cytopathogène direct. D'un point de vue clinique on sépare la primo-infection double – ou co-infection – qui est la contamination simultanée par les virus HB et Delta, et la surinfection Delta d'un sujet antérieurement contaminé par le virus HB. Dans la première situation la présentation clinique ne diffère guère de l'hépatite B classique. Il peut exister un deuxième pic cytolytique quelques semaines après l'épisode aiguë. L'antigène Delta n'est qu'exceptionnellement détecté dans le sérum au tout début de la co-infection, et il faut généralement attendre l'apparition de l'anticorps Delta pour affirmer le diagnostic. Il existe cependant des formes sérologiquement muettes en cas de synthèse très limitée du VHD. Les formes fulminantes ou chroniques seraient rares en cas de primo-infection double. Le diagnostic sérologique de primo-infection double repose sur la présence et de l'anticorps anti-HBc IgM et de l'anticorps anti-Delta.

Les surinfections qui simulent une poussée évolutive d'une hépatite chronique sont remarquables par leur association fréquente à une hépatite sévère voire fulminante, ainsi que par le risque élevé de passage à la chronicité. A Naples et Cagliari, zones d'endémicité, 81 % respectivement 67 % des formes chroniques d'hépatites B ont rétrospectivement été attribuées à une surinfection par le VHD (19). Le virus Delta aggrave l'histoire naturelle de l'infection à VHB sous-jacente. Dans une série italienne 41 % de 75 malades sans nodules de régénération sur une première biopsie hépatique ont développé une cirrhose après 2 à 6 ans d'évolution et 13 % sont décédés de leur atteinte hépatique (3).

La prévalence de l'infection Delta dans les hépatites chroniques actives HBsAg positives connaît d'importantes variations régionales: de 20 à 50 % en Italie, 20 % en France, 25 % aux Etats-Unis, plus de 80 % en Roumanie et dans le bassin de l'Amazonie. En Europe du Nord la prévalence est très faible ou nulle en Allemagne, de 4 % en Suisse, 13 % en Grande-Bretagne et 24 % en Suède (18).

D'un point de vue thérapeutique les études rétrospectives ont démontré l'inefficacité des corticostéroïdes et de l'azathioprine. Les essais utilisant l'adénine arabinoside ou son composé soluble monophosphate, et l'interféron sont en cours.

HEPATITES NON A-NON B (5, 23, 29)

Plus de dix ans après l'émergence du concept de l'hépatite non A-non B (NANB) il n'existe toujours pas de test sérologique fiable permettant d'affirmer son diagnostic (29). Celui-ci repose sur l'exclusion par sérologies spécifiques des hépatites virales A et B ainsi que des infections à cytomégalovirus, herpès et virus Epstein-Barr. Les réactions hépatiques secondaires à certaines infections ou à divers toxiques doivent être écartées sur les données cliniques et biologiques.

La transmission de l'hépatite au chimpanzé est le seul moyen d'affirmer la présence d'un agent infectieux NANB. L'atteinte histologique présente quelques particularités vis-à-vis par exemple de l'hépatite B, telles la discrétion de la réaction inflammatoire lymphocytaire, la présence de lésions éosinophiles cytoplasmiques et l'activation des cellules sinusoïdales.

Les arguments épidémiologiques suggèrent l'existence d'au moins deux virus différents. On sépare une forme épidémique, proche de l'hépatite A, transmise par l'eau, par voie fécale-orale, signalée en Asie (Inde-Népal), en Algérie et en Russie, et une forme à transmission essentiellement parentérale proche de l'hépatite B. Cette dernière est responsable de la majorité des hépatites posttransfusionnelles quand les donneurs positifs pour l'antigène HBs sont écartés. L'incidence globale des hépatites posttransfusionnelles est actuellement de l'ordre de 7 à 10 % dont 75 à 95 % d'origine NANB (23). L'hépatite NANB est transmise également par les facteurs de coagulation, elle est reconnue de plus en plus fréquemment

dans les centres d'hémodialyse, elle touche particulièrement la population toxicomane. Par contre la transmission par voie sexuelle semble difficile, et son incidence dans la population homosexuelle est faible.

Dans environ un tiers des cas d'hépatite NANB le mécanisme de la transmission reste indéterminé. La forme sporadique est responsable de 20 à 30 % des hépatites aiguës dans plusieurs pays occidentaux.

L'incubation moyenne de l'hépatite NANB est de l'ordre de 7 à 8 semaines (extrêmes de 2 à 26 semaines), intermédiaire entre celle de l'hépatite A (3 à 4 semaines) et de l'hépatite B (12 à 14 semaines). Les manifestations cliniques sont semblables a celles des hépatites A et B, avec toutefois un cours souvent plus modéré voire asymptomatique. Pour les hépatites posttransfusionnelles NANB un quart seulement des malades deviennent ictériques. L'élévation des transaminases est également modérée, oscillant entre 260 et 650 UI/l, mais de façon caractéristique ces taux sont fluctuants (avec parfois des périodes d'activité enzymatique normale) et prolongés.

Les formes fulminantes d'origine NANB rendraient compte de 30 à 40 % de l'ensemble des hépatites graves. Elles ont été signalées dans les épidémies asiatiques où elles étaient responsables d'une mortalité élevée, ainsi que chez des malades présentant un déficit immunitaire ou une hépatopathie chronique sous-jacente.

Le risque de passage à la chronicité est extraordinairement élevé et contraste avec la bénignité habituelle de la phase initiale. Chez environ 50 % des malades les transaminases restent élevées au-delà de 6 mois (5,23). Parmi eux 61 % ont des lésions histologiques de type hépatite chronique active et/ou cirrhose. Le risque de cirrhose est de l'ordre de 5 à 10 %. Enfin il semble exister, comme pour l'hépatite B, un lien entre l'hépatite NANB et le carcinome hépato-cellulaire.

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hépatite NANB. Les corticoïdes et l'acyclovir se sont avérés inefficaces. Les immunoglobulines standard aux doses de 0,06 ml/kg ont été recommandées après transmission périnatale, sexuelle ou parentérale (20).

MARQUEUR	*SIGNIFICATION*	*CLINIQUE*
Ag HBs	Infection	Hépatite aiguë, chronique Porteur sain
Ac HBs	Immunité	Ancienne hépatite: guérison Vaccination
Ac HBc IgM	Infection récente (titre élevé)	Hépatite aiguë
	Infection chronique (titre faible)	Hépatite chronique
Ac HBc IgG	Infection ancienne (Ag HBs (-), titre faible)	Ancienne hépatite: guérison
	Infection chronique (Ag HBs (+), titre élevé)	Hépatite chronique
Ag HBe	Réplication virale active	Hépatite aiguë, chronique
Ac HBe	Diminution ou arrêt de la réplication/intégration du génome viral	Convalescence ou infection persistante
ADN VHB	Réplication virale active	Hépatite aiguë, chronique

Tableau I: Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B et leur signification.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ALLEMAND H., VUITTON D., WACKENHEIM P., JUNG C., PETERS A., MIGUET JP., CARAYON P.: Epidémiologie de l'hépatite A: Etude sérologique dans une population française. Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 3535-3538.

(2) BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S: A «new» antigen in leukemia sera. JAMA, 1965, 191, 541-546.

(3) COLOMBO M, CAMBIERRI R, RUMI MG, RONCHI G, DEL NINNO E, DE FRANCHIS R: Long term superinfection in HBs carriers and its relationship with the course of chronic hepatitis. Gastroenterology, 1983, 85, 235-239.

(4) COREY L, HOLMES KK: Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. Incidence and mechanism. N Eng J Med, 1980, 302, 435-438.

(5) DIENSTAG JL: Non-A, Non-B hepatitis II. Recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology, 1983, 85, 439-462.

(6) FEINSTONE SM: Hepatitis A. in: Progress in liver diseases, Vol 8, Popper H. et Schaffner F. édit. – Grune and Stratton, Orlando, 1986, 299-310.

(7) FEINSTONE SM, KAPIKIAN AZ, PURCELL RH.: Hepatitis A: detection by immune election microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science, 1973, 182, 1026-1028.

(8) GREGORY PB: Antivirals in chronic hepatitis B – problem of small clinical trials. Gastroenterology, 1984, 86, 20-22.

(9) HOOFNAGLE JH, HANSON RG, MINUK GY, PAPPAS SC, SCHAFER DF, DUSHEIKO GM, STRAUS SE, POPPER H, JONES EA: Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. Gastroenterology, 1984, 86, 150-157.

(10) IKEDA T, LEVER AML, THOMAS HC,: Deficient production of interferon alpha predisposes to chronic hepatitis B infection J Hepatol 1985, 1, 256 (suppl.2).

(11) LEMON SM: Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. N Engl J med, 1985, 313, 1059-1067.

(12) MELNICK JL: Classification of hepatitis A virus as enterovirus type 72 and of hepatitis B virus as hepadnavirus type 1. Intervirology, 1982, 18, 105-106.

(13) MOSLEY JW, REISLER DM, BRACHOTT D, ROTH D, WEISER J: Comparison of two lots of immune serum globulin for prophylaxis of infections hepatitis. Am J Epidemiol 1968, 87, 539-550.

(14) OUZAN D, TREPO C: Etude de la réplication virale et des manifestations hépatiques dans sept cas de périartérite noueuse associée au virus de l'hépatite B. Gastroenterol Clin Biol, 1986, 10, 53-56.

(15) PERRILLO RD, REGENSTEIN FG, BODICKY CJ, CAMPBELL CR, SANDERS GE, SUNWOO YC: Comparative efficacy of adenine arabinoside 5' – monophosphate and prednisone withdrawal followed by adenine arabinoside 5'-monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B. Gastroenterology, 1985, 88, 780-786.

(16) PETERS M, DAVIS GL, DOOLEY JS, HOOFNAGLE JH: The interferon system in acute and chronic viral hepatitis. in: Progress in liver diseases, vol 8, Popper H. et Schaffner F. édit. – Grune and Stratton, Orlando. 1986, 453-467.

(17) POITRINE A, CHOUSTERMAN S, CHOUSTERMAN M, NAVEAU S, MING NGUY THANG, CHAPUT JC: Lack of in vivo activation of the interferon system in HBsAg positive chronic active hepatitis. Hepatology, 1985, 5, 171-174.

(18) RIZZETTO M, CANESE MG, ARICO S, CRIVELLI O, TREPO C, BONINO F, VERME G: Immunofluorescence detection of new antigen-antibody (Delta anti-Delta) system associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carries. Gut, 1977, 18, 997-1003.

(19) RIZZETTI M, VERME G, GERIN JL, PURCELL RH: Hepatitis Delta virus disease in: Progress in liver diseases,

vol. 8, Popper H. et Schaffner F. édit. – Grune and Stratton Orlando, 1986, 417-431.

(20) SEEFF LB, HOOFNAGLE HJ: Immunoprophylaxis of viral hepatitis. Gastroenterology, 1979, 77, 181-182.

(21) SHERLOCK S: Viral Hepatitis. Digestive Diseases and Sciences, 1986, 31, (September 1986 supplement), 122S-132S.

(22) SHERLOCK S, THOMAS HC: Treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B virus. Lancet, 1985, 1343-1346.

(23) SHIH JWK, MUR JIE, ALTER HJ: Non A, Non B Hepatitis: Advances and unfulfilled expectations of the first decade. in: Progress in liver diseases, vol. 8, Popper H. et Schaffner F. édit. – Grune and Stratton, Orlando, 1986, 433-452.

(24) THOMAS HC, SCULLY LJ: Antiviral therapy in hepatitis B infection. Br Med Bull, 1985, 41, 374-380.

(25) THUNG SN, GERBER MA: Hepatitis B virus and polyalbumin receptors. in: Progress in liver diseases, vol. 8, Popper H. et Schaffner F. édit. – Grune and Stratton, Orlando, 1986, 335-345.

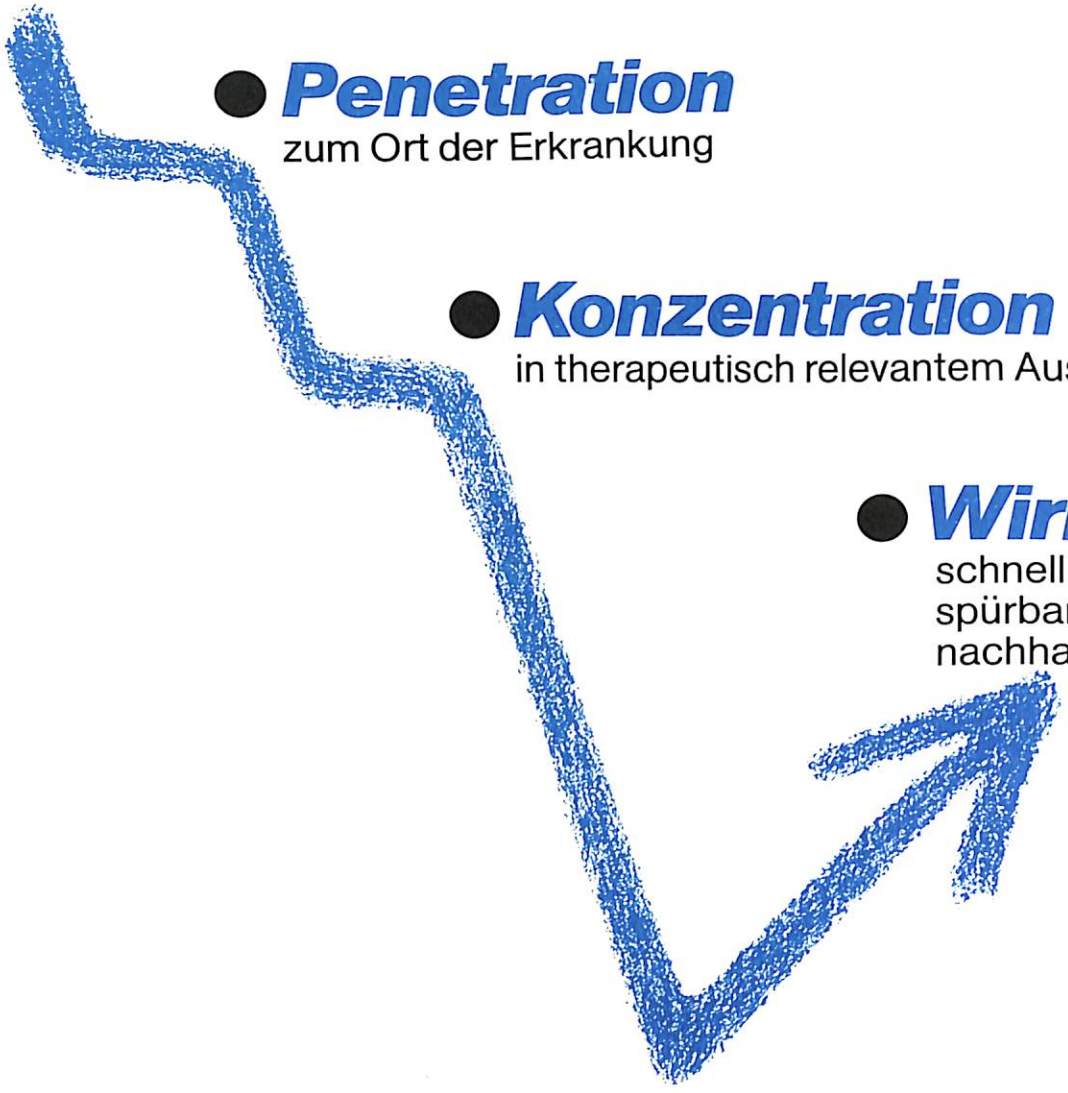
(26) TREPO C, BOUVET B, BERTRAND L: Hepatites virales: les agents responsables. Virus de l'hépatite B. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Foie-Pancréas, 7015 B 3o, 3-1984, 10 pages.

(27) TREPO C, RIZZETTO M: Le virus de l'hépatite Delta (VHD) troisième virus des hépatites identifié. Gastroentérol Clin Biol, 1986, 10, 248-254.

(28) WELLER IVD, LOK ASF, MINDEL A, KARAYIANNIS P, GALPIN S, MONJARDINO I, SHERLOCK S, THOMAS HC: Randomised controlled trial of adenine arabinoside 5 – monophosphate (ARA-AMP) in chronic hepatitis B virus infection. Gut, 1985, 26, 745-751.

(29) WRIGHT R, MILLWARD-SADLER GH, BULL FG: Acute viral hepatitis. in: Liver and biliary disease, Wright, Millward-Sadler, Alberti, Karran, édit. 2eme édition, Baillière Tindall – WB, Saunders, 1985, 677-767 (796 références).

(30) YOKOSUDA O, OMATA M, IMAZEKI F, HIROTA K, MORI J, UCHIUMI K, ITO Y, OKUDA K: Combination of short-term prednisolone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B. A controlled study. Gastroenterology, 1985, 89, 246-251.



DOLGIT® CREME

● schmerzlindernd ● entzündungshemmend

DOLGIT® CREME. Zusammensetzung: 100 g Dolgit® Creme enthalten 5 g Ibuprofen in Öl/Wasser-Emulsion. Anwendungsgebiete: Zur äußerlichen oder unterstützenden Behandlung bei Muskelrheumatismus, degenerativen schmerzhaften Gelenkerkrankungen (Arthrosen), entzündlichen rheumatischen Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule, Schwellung bzw. Entzündung der gelenknahen Weichteile, Schultersteife, Kreuzschmerzen, Hexenschuß, Sport- und Unfallverletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Ibuprofen oder anderen Stoffen des gleichen Wirkmechanismus, Überempfindlichkeit gegenüber Propylenglycol und/oder dem Konservierungsmittel 4-Hydroxybenzoesäuremethylester. Dolgit® Creme nicht auf offene Wunden oder auf Schleimhäute auftragen. Nebenwirkungen: Sehr selten können Hautrötungen auftreten. Gelegentlich kann einige Minuten nach dem Auftragen ein leichtes Kribbeln im Anwendungsbereich empfunden werden. Bronchospastische Reaktionen bei entsprechend prädisponierten Patienten sind bisher während der Therapie nicht aufgetreten, können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Darreichungsform und Packungsgrößen: Packung mit 50 g Creme 195 Bf; Packung mit 100 g Creme 366 Bf.

Stand: 10/86

DOLORGIET

Arzneimittel · D-St. Augustin 3/Bonn

Corrélations entre différents critères anatomo-pathologiques du cancer du sein et le dosage des récepteurs hormonaux

B. LENZEN,
M. PLETSCHETTE,
C. CAPESIUS
Laboratoire National de Santé
Luxembourg

Dans la Division d'Anatomie Pathologique du Laboratoire National de Santé ont été étudiés, entre 1983 et 1986, 303 adénocarcinomes mammaires primitifs invasifs sur les 515 tumeurs mammaires malignes reçues et pour lesquelles un dosage des récepteurs hormonaux a été effectué afin d'évaluer l'existence de liaisons entre différents critères anatomo-pathologiques et les récepteurs œstrogéniques (RE) et progestéroniques (RP).

RESULTATS SELON LES CRITERES ENVISAGES

1. Récepteurs hormonaux et taille de la tumeur

Il n'y a pas de différence significative entre le diamètre des tumeurs et le résultat des dosages hormonaux.

RE– RP–: 25,4 mm (diamètre moyen);
RE+ RP+: 24,7 mm (diamètre moyen).

2. Récepteurs hormonaux et types histologiques

Le type histologique est déterminé selon la classification de l'OMS avec sous-division en formes différenciées, polymorphes et atypiques (selon le Docteur CONTESSO).

Quant aux formes particulières rares (carcinome mucineux, apocrine,épidermoïde, médullaire, adénoïde kystique), leur nombre est trop restreint pour pouvoir en tirer des conclusions.

Bull Soc Sci Méd
p 79 - 1986

Tableau I. Récepteurs hormonaux-types histologiques des adénocarcinomes mammaires – formes canalaires infiltrantes (différenciées – polymorphes – atypiques)

	D	P	A
RE– RP–	0	23	55
RE– RP+	0	0	1
RE+ RP–	2	14	7
RE+ RP+	9(81%)	106(74%)	57(47%)
	11	143	120

$p<0.001$

Les résultats sont similaires si l'on tient compte de l'état hormonal des patientes (M = ménopause – 0 = préménopause).

Tableau Ibis. Récepteurs hormonaux – types histologiques – état hormonal – formes canalaires infiltrantes

	D		P		A	
	M	0	M	0	M	0
E– P–	0	0	9	7	32	12
E– P+	0	0	0	0	0	1
E+ P–	1	1	11	0	6	1
E+ P+	2	5	55	19	30	10
n	3	6	75	26	68	24
%	66	83	73	73	44	41

3. Récepteurs hormonaux et grade histopronostique

Le grade histopronostique est défini selon les critères de Scarff et Bloom concernant:
- la différenciation tumorale;
- le polymorphisme cellulaire;
- le nombre de mitoses.

L'étude des critères permet d'aboutir à 3 grades:
- grade I (score 3 à 5) = tumeur bien différenciée;
- grade II (score 6 à 7) = tumeur moyennement différenciée;
- grade III (score 8 à 9) = tumeur peu différenciée.

Tableau II. Récepteurs hormonaux et grade histopronostique

	I	II	III
RE– RP–	1	24	58
RE– RP+	0	1	6
RE+ RP–	3	17	6
RE+ RP+	40(90%)	115(73%)	26(28%)
n	44	157	90

$p<0.001$

Dans 12 cas le grade n'a pu être déterminé. Les résultats sont identiques si l'on tient compte de l'état hormonal des patientes.

4. Récepteurs hormonaux et stroma-réaction

Il existe également une relation entre la présence de récepteurs hormonaux et la stroma-réaction de type:

- inflammatoire;
- élastosique;
- fibro-hyalin;

Tableau III. Récepteurs hormonaux et stroma-réaction

	type inflammatoire		type élastosique		type fibro-hyalin	
	−	+	−	+	−	+
RE− RP−	29	58(66%)	69	18(20%)	29	58(66%)
RE− RP+	0	1	1	0	0	1
RE+ RP−	19	8(29%)	3	24(88%)	3	24(88%)
RE+ RP+	143	42(22%)	57	128(69%)	43	142(76%)
n	191	109	130	170	75	225
	$p<0.0001$		$p<0.0001$		$0.02<p<0.05$	

Les résultats sont similaires si l'on tient compte de l'état hormonal des patientes.

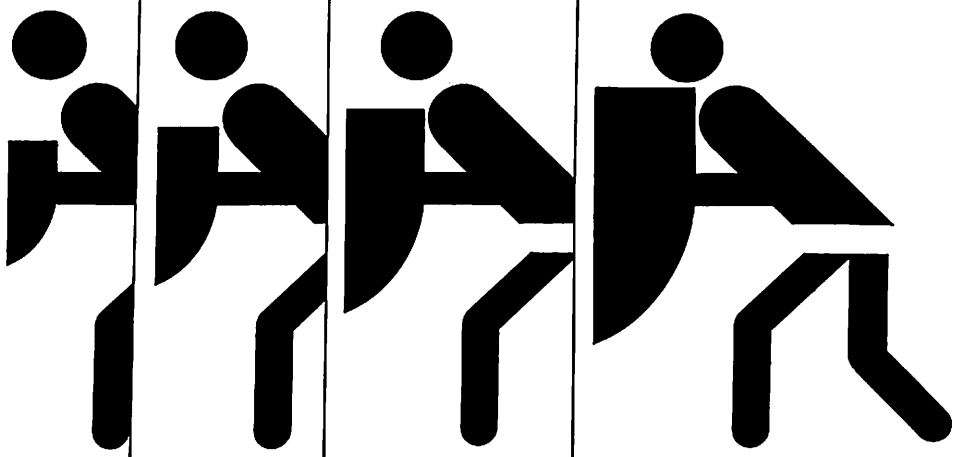
CONCLUSION

Les résultats obtenus montrent des relations étroites entre la présence de récepteurs hormonaux RE et RP et:

1) la différenciation de l'adénocarcinome, appréciée surtout par son grade histopronostique ($p<0.001$);
2) la stroma-réaction
   - élastosique $p<0.001$;
   - fibro-hyaline $0.02<p<0.05$.

Par contre il y a une relation inverse entre la présence de récepteurs hormonaux et une forte stroma-réaction inflammatoire $p<0.001$. Les corrélations statistiques ont été estimées par le calcul du x^2 standard de PEARSON ainsi que par la valeur de t de STUDENT.

Les résultats obtenus dans cette étude sont comparables à ceux de la littérature.



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.

MADAUS

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

Echinacin®

Acquisitions récentes en Neurologie

H. METZ

Département de Neurologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Pour cet essai de «Digest» des actualités neurologiques je me dois d'abord de vous citer les sources essentielles dont je me suis inspiré. Il s'agit notamment des «Proceedings of the XIIIth World Congress of Neurology», congrès auquel j'ai activement participé à Hambourg en septembre 85 et du «1986 Yearbook of Neurology and Neurosurgery». Ensuite comme co-organisateur du Third Cooperative Meeting on Epilepsy and EEG of Austria, Belgium, Luxembourg and Switzerland le 17 et 18 octobre 1986 je fus chargé de faire une mise au point en épileptologie où je me suis intéressé à la nouvelle classification éditée par la Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie ainsi qu'à 3 livres récents sur les crises épileptiques et que j'ai revus dans le dernier bulletin de la Société des Sciences Médicales.

Je ne peux malheureusement pas m'étendre sur de nombreux articles originaux parus dans les journaux scientifiques ou spécialisés en neurologie de langue anglaise, française et allemande où j'ai de nouveau constaté, comme par le passé, la prépondérance de la littérature anglo-saxonne et cela tant qu'au contenu et l'originalité des articles, qu'à la forme et la présentation des travaux scientifiques. Comme preuve je n'ai qu'à citer des revues comme «Nature» et «Scientific American» ainsi que des journaux comme le «New England», «Lancet» et «Brain», qui à eux seuls me paraissent suffisants pour garantir un recyclage optimal, dans tous les domaines médicaux susceptibles d'intéresser non seulement les médecins-spécialistes, mais aussi les généralistes et tout

Bull Soc Sci Méd
p 83 - 1986

clinicien digne de ce nom. Il faut constater, avec peut-être une certaine nostalgie, que l'ère des pontifs de la clinique neurologique, telle que les a produits dans le passé les deux grandes Mecques de la neurologie, à savoir le National Queen Square de Londres et la Salpêtrière de Paris est révolue. Elle a été remplacée par des superspécialistes dans les différentes compétences de la neurologie telle que la neurophysiologie avec des crénaux comme l'EMG, les potentiels évoqués et la neuro-imagerie dont les derniers-nés sont la résonance magnétique et la tomographie à émission de positron. Mais il faut regretter, qu'à force de se familiariser avec les examens complémentaires, d'aucuns négligent l'anamnèse et l'examen clinique détaillés et pour parer au manque du savoir clinique, ils décuplent les investigations souvent extrêmement coûteuses et ruineuses pour notre Sécurité Sociale. Ainsi il est grand temps de retrouver le juste milieu et de combiner la neurochimie, la physique nucléaire et l'histopathologie aux connaissances cliniques de base et à une sémiologie rigoureuse, seule garante d'une bonne anamnèse clinique, elle-même génératrice de ce qui restera toujours essentiel dans toute pratique médicale, à savoir, un contact suivi et profondément humain avec le malade.

Les grandes têtes de chapitres au congrès mondial de neurologie de Hambourg furent les démences avec la maladie d'Alzheimer à la une, la neuropsychologie, la neuroépidémiologie, les essais cliniques dans l'épilepsie, les traumatismes crâniens, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et la neuro-imagerie avec surtout des résultats spectaculaires dans la résonance magnétique et la tomographie à émission de positron.

L'intérêt croissant que suscite la maladie d'Alzheimer, décrite cependant déjà en 1907, réside dans le fait que les chercheurs espèrent trouver dans cette maladie la clé du vieillissement cérébral. Dans leur conférence d'introduction du XIIIème congrès mondial de la neurologie intitulé: «On the Dynamics between Growth and Decline in the Aging of Intelligence and Memory» BALTES ET KLIEGL de l'institut Max Planck ont réussi à l'aide de la tomographie à émission de positron à montrer que la croissance et le déclin de l'intelligence peuvent évoluer conjointement avec l'âge, mais ils ont insisté que pour la plupart des personnes âgées il persiste une grande capacité de réserves et de potentiels pour apprendre. Ainsi ils ont montré que l'entraînement combiné à l'enrichissement cognitif permet à des personnes jusqu'à l'âge de 75 ans d'acquérir des gains et même des pointes de performance intellectuelle, voire de mémorisation, alors qu'il était généralement admis jusqu'ici que la perte de neurones en rapport avec le vieillissement entraînerait irrémédiablement un déclin d'intelligence et surtout de mémorisation. Ils insistent aussi sur le fait que le vieillissement physiologique est conditionné par le contexte bioculturel et par l'activité intellectuelle et physique du vieillard. Dans leur article sur l'évolution et le diagnostic des démences les neurologues KATZMAN et KAWAS relèvent que l'erreur de diagnostic des démences se situait entre 30 et 50 % il y a 10 ans, alors que dans les deux dernières années ce pourcentage a été réduit à 20 %. Selon la plupart des auteurs américains la maladie d'Alzheimer est responsable de 50 à 55 % des démences alors que les maladies cérébro-vasculaires s'accompagnent seulement dans 20 à 35 % de cas de démence. Mais en plus le clinicien doit maintenant considérer plus que 60 autres maladies génératrices de démences avec comme étiologie la plus récente le SIDA puisque le HTLV3 virus a été identifié chez des patients se présentant avec une démence et des signes pyramidaux. Nombreux auteurs insistent aussi sur la pseudodémence, par exemple dans la dépression, qui peut être une source d'erreurs de diagnostic. Mais ces erreurs ont considérablement diminué grâce à la tomodensitométrie cérébrale et l'imagerie par résonance magnétique. Cette dernière permet notamment de faire le diagnostic de la démence vasculaire et d'estimer le volume de tissu détruit après des attaques multiples.

TOMLINSON et al. ont démontré que la démence survient lors de multiples attaques

cérébro-vasculaires, lorsque environ 100 grammes de matière cérébrale a été détruite. Ceci devient particulièrement évident dans la maladie de Binswanger. HACHINSKI a aussi une méthode neuropsychologique appelée le «Hachinski Ischemic Score», qui permet apparemment de distinguer entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer. Finalement on insiste de plus en plus sur les potentiels évoqués et notamment le P_{300} qui est altéré dans la démence type ALZHEIMER.

Un intéressant article paru en janvier 85 au LANCET où BALL et coll. définissent la maladie d'Alzheimer comme une démence hippocampique, comme il est bien connu que l'hippocampe joue un rôle critique dans la mémorisation. Pour faire le diagnostic précoce, l'idéal serait évidemment d'avoir un marqueur biochimique spécifique qui n'existe malheureusement pas encore. Mais le diagnostic d'une démence présénile peut dorénavant déjà être confirmé assez précocément par la démonstration d'une atrophie au scan cérébral et plus précisément encore avec la résonance magnétique. Il faut en plus faire les potentiels évoqués avec notamment le P_{300} et apprécier le degré d'immunosuppression, mesurer l'acétylcholinesterase dans le LCR et éventuellement la résorption de choline dans les cellules rouges. Malheureusement il n'existe aucun traitement valable pour cette terrible maladie. En dépit de quelques essais thérapeutiques où on a notamment fait état des cholinomimétiques:
ainsi d'un article tout récent de juillet 86 des Archives of Neurology intitulé: «Muscarinic Agonist Therapy of Alzheimer's Disease», il ressort que les monothérapies cholinomimétiques ne donnent aucun résultat valable.

Le deuxième grand thème du congrès mondial de neurologie traitait des sujets neuropsychologiques et fut intitulé: «Cerveau et Comportement.»

RIZZOLATTI de Parme souligne le fait que l'unité de notre comportement n'implique pas nécessairement la notion de lésion d'un centre et montre que dans l'attention spatiale de nouveaux centres et aires corticales sont impliqués. Le Pr. SIGNORET de la Salpêtrière pose la question s'il ne faut pas distinguer trois types d'agnosies visuelles pour éviter des confusions lexiques et pathophysiologiques.

ELLIS de l'université d'Aberdeen présente une publication intéressante sur les désordres de la reconnaissance des visages. Il relève aussi le fait que la prosopagnosie c'est-à-dire l'incapacité de reconnaître les visages relève plus souvent de lésions bilatérales des convolutions ventro-médiales et occipito-temporales que d'une seule lésion au niveau de l'hémisphère droite comme cela a été admis jusqu'ici.

Von CRAMON et al. de l'institut Max Planck estiment que les perturbations de la mémoire dans les lésions thalamiques à étiologie vasculaire peuvent être considérées comme un syndrome de disconnection intrathalamique.

BADDELEY de Cambridge rappelle que la mémoire humaine n'est pas une fonction unitaire et qu'il y a eu de nombreuses controverses dans les dernières années concernant les différentes formes de mémoire. Mais la plupart des auteurs sont tombés d'accord qu'il existe au moins trois sortes de mémoire séparée désignées par la terminologie anglo-saxonne de: «sensory memory», «working memory» et «long-term memory». Ceci nous semble important puisque l'atteinte de ces différentes mémoires est variable notamment dans les troubles amnésiques des traumatisés du crâne et dans ceux du vieillissement.

Le troisième grand thème du congrès mondial traite de la neuroépidémiologie.

SHI-CHUO-LI de la République de Chine dans un travail qu'il a fait ensemble avec SCHOENBERG de Bethesda insiste sur les différences géographiques du taux de mortalité des maladies cérébro-vasculaires dont la moyenne mondiale est 100 morts pour 100.000 personnes par an.

Les incidences des maladies cérébro-vasculaires sont de 200 nouveaux cas pour 100.000 personnes par an.
L'incidence semble plus élevée au Japon avec 2,9 par mille comparée avec 2,2 par mille aux U.S.A. La moyenne totale de trou-

bles cérébro-vasculaires de tout genre est de 500 à 700 sur 100.000.

Un des thèmes qui continue à préoccuper de nombreux neurologues est celui des facteurs de risque dans les maladies cérébro-vasculaires, puisque leur traitement constitue toujours le moyen de prévention le plus efficace.

HACHINSKI du Département des Sciences Neurologiques de l'hôpital universitaire de Ontario affirme que les 10 % des malades qui subissent 50 % des accidents cérébro-vasculaires peuvent être identifiés par la présence de facteurs de risque dont le premier est l'âge, car l'incidence des accidents cérébro-vasculaires augmente de façon très significative après l'âge de 55 ans. Mais le facteur traitable le plus important est l'hypertension artérielle qui constitue un risque pour les infarctus athéro-thrombique, lacunaire et hémorragique ainsi que pour l'hémorragie sous-arachnoïdienne dans les deux sexes et à tous les âges. Viennent ensuite les maladies cardiaques, ischémiques, hypertensives et valvulaires ainsi que les arythmies.

L'hyperglycémie double et même triple le risque, car il est bien connu que les infarctus cérébraux chez les diabétiques sont beaucoup plus larges que chez les personnes avec une glycémie normale. Dans les tranches d'âge inférieures à 50 ans la sténose mitrale à la suite d'un RAA, associée à une fibrillation atriale, est la lésion la plus commune qui mène à des séquelles neurologiques. Le prolapsus de la valve mitrale, bien que asymptomatique dans la majorité des sujets, est devenu une cause bien connue d'accidents cérébro-vasculaires et notamment d'attaques ischémiques transitoires chez les jeunes. Un autre facteur de risque semble être la migraine, notamment chez les femmes. Dans la même population féminine le rôle des contraceptifs a été prouvé par une étude prospective très large du Collège Royal des Omnipraticiens faite en 83 et qui a montré que le risque de thrombose cérébrale ou d'embolie cérébrale est 19 fois plus élevé chez les femmes qui prennent la pilule.

L'on ne peut pas insister assez sur le risque du tabac dans les accidents cérébro-vasculaires et notamment aussi dans les maladies cardio-vasculaires. Toujours chez les jeunes, l'association de plusieurs facteurs telle que l'hypertension, la migraine, la nicotine avec la pilule augmentent ce danger d'une façon significative. L'obésité et l'inactivité physique constituent des facteurs de risque bien qu'ici les études statistiques varient beaucoup dans la littérature. Très discuté reste aussi le rôle de l'hyperlipidémie et certains pensent qu'un cholestérol élevé à lui seul constitue peu de risque après l'âge de 55 ans. Mais selon l'étude de FRAMINGHAM il existe une relation inverse entre l'élévation du LDL (low density lipoprotéines) et le risque d'accident cérébro-vasculaire. Mais nous allons revenir encore plus en détail sur le rôle du LDL et du HDL (high density lipoproteines) lorsque nous parlerons de possibilités thérapeutiques.

Le rôle de l'hérédité n'est pas encore clairement défini. Il semble exister une prédisposition familiale multifactorielle.
Les facteurs environnants, ainsi que le mode de vie, jouent aussi un rôle qu'il importe encore d'élucider de façon plus précise. Finalement il faut encore citer des causes moins fréquentes et EASTON et SHERMAN ont notamment fait état d'un trauma vertébral direct et cela notamment après des manipulations chiropratiques intempestives dont les indications restent d'ailleurs toujours douteuses. L'éthylisme chronique est certainement un facteur aggravant et même l'abus d'autres drogues.

KAPLAN et col. ont déjà montré en 82 que des amphétamines et l'héroïne intraveineuse peuvent entraîner une artérite responsable d'un infarctus ou d'une hémorragie cérébrale.

La neurosyphilis, jadis responsable de nombreux accidents cérébro-vasculaires, a diminué depuis le traitement de la méningo-syphilis par la pénicilline, mais a de nouveau légèrement augmenté, particulièrement chez les jeunes. Je suis convaincu que l'on va aussi retrouver chez les patients atteints de SIDA des complications cérébro-vascu-

laires qui resteront probablement noyées dans une symptomatologie autrement dramatique. Mais tous les facteurs de risque sont loin d'être connus et, comme dans d'autres maladies, l'avenir consistera probablement aussi dans la recherche de marqueurs génétiques.

BACK et al. ont montré dans une étude prospective que le phéno-type C3F chez les hypertendus mâles augmente lors d'un accident cérébro-vasculaire de 9,1.

Il a été très peu question de traitement efficace au Congrès Mondial de Neurologie et dans le Yearbook de 86 sur 442 pages seulement 2 parlent de traitement médical qui se limite toujours aux antiagrégants dont l'efficacité reste discutée et discutable. On a d'ailleurs considérablement réduit les doses d'aspirine et le dernier traitement schéma-thérapeutique consiste en 40 mg. d'Aspirine/jour associé à 75 mg. de Dépyramidol comprimés 3/jour. Un des éditeurs du Yearbook l'éminent Pr. DE JONG de l'université de Michigan estime d'ailleurs que seul 40 mg. d'Aspirine sont efficaces. Mais, selon mon maître le Pr. John MARSHALL de l'Institut de Neurologie de Londres, ces basses doses sont basées sur des spéculations biochimiques théoriques alors que les essais cliniques ont été effectués avec des doses d'aspirine aux alentours du gramme. Il ne croit pas que le dépyramidol ajoute grand chose et, contrairement à l'étude canadienne, pense que la dose est également efficace dans les deux sexes. Tout récemment le Rogosin Institute de New York a commencé une étude multicentrique consistant en LDL-phérèse dans les maladies coronariennes, associée à un régime, arrêt complet de tabac et des médicaments hypocholestérémiants. Vu qu'il y a eu des résultats encourageants on va probablement étendre ces essais thérapeutiques sur des malades souffrant de thromboses cérébrales. Le Centre Hospitalier de Luxembourg aura probablement le privilège de participer à cette étude.

CRUZ et coll. des Départements d'Epidemiology de la Mayo Clinic et de Bethesda s'intéressent à l'épidémiologie de l'épilepsie. Dans les études épidémiologiques récentes la définition de l'épilepsie est basée sur la survenue d'au moins deux convulsions afébriles. Sont donc exclues automatiquement les crises épileptiques fébriles, les convulsions hyperthermiques et les convulsions qui se manifestent lors des perturbations métaboliques. D'après mon expérience les céphalées, les convulsions, constituent certainement une des raisons principales d'une consultation neurologique. Dans nos pays européens les dernières varient entre 3,5 par mille (Norvège) à 6,2 par mille en Italie. (Au Luxembourg des études systématiques n'ont malheureusement pas été faites. Selon l'étude de mes propres cas sur une durée de 20 ans elle se situe certainement au-delà des 5 par mille.) Il est difficile de faire une estimation exacte des types d'épilepsie, puisque la classification internationale n'est toujours pas universellement acceptée et semble changer au cours des années. Dans le cadre du conseil génétique pour la détermination de pronostic il serait intéressant de signaler le travail de HAUSER et al. dans Archives of Neurology, 1981 indiquant qu'à l'âge de 20 ans, 1 % de la population a fait une crise unique et 1,1 % une crise récidivante. A l'âge de 80 ces chiffres montent à 8,6 % et respectivement 3,2 %.

Dans une étude récente chinoise de 85 apparue dans Epilepsia, LI et coll. parlent des facteurs de risque dans l'épilepsie idiopathique à savoir: prématurité, accouchement difficile, maladies pendant la grossesse, antécédents de convulsions hyperthermiques, une histoire familiale d'épilepsie et un âge maternel au-delà de 30 ans.

Dans l'étiologie de l'épilepsie symptomatique figurent les commotions cérébrales 47,5 %; les infections intracrâniennes 24,6%; les maladies cérébro-vasculaires 16,4 %; les tumeurs cérébrales 3,3 % et autres causes 8,2 %.

Dans le New England Journal of Medicine d'octobre 84, ELWES et al. publient un article intéressant intitulé: «The Prognosis for Seizure Control in Newly diagnosed Epilepsy», où ils retiennent que le pronostic est bon chez les malades où un schéma thérapeutique efficace peut être institué en

déans de 2 ans. Mais néanmoins 25% des patients ne répondent pas à une monothérapie et chez ces malades un changement de médication ainsi que des associations thérapeutiques ne donnent guère de résultats spectaculaires.

Le pronostic de l'épilepsie infantile est assez bien résumé dans une phrase apparue dans l'éditorial, le 27 avril 85 au LANCET: «Factors associated with a good prognosis are cryptogenetic seizures starting after the age of 6 months in a child whose physical and mental development has been normal, who has had infrequent brief and generalized seizures, who has a normal initial EEG, and who has a family history of epilepsy.»

L'épileptologue allemand SCHMIDT s'intéresse aussi bien au pronostic dans l'épilepsie chronique avec des crises partielles complexes. Dans un article apparu en 1984 dans J. Neurol.Neurosurg. & Psychiatr. où il dit:
«Patients whose seizures remained uncontrolled with high-dose drug therapy gave a history more frequently of severe depression or psychotic episodes, clusters of complex-partial seizures, two or more seizures per day, and an aura preceding the attack.»

DALESSIO discute le pronostic et le traitement de l'épilepsie de femmes enceintes dans le New Engl. J. paru en février 85.

Il note que 40 % des patientes enceintes ont plus de crises et 10 % en ont moins pendant la grossesse. Il fait état d'un projet périnatal collaboratif qui indique une augmentation des morts-nés, d'hydrocéphalie, de retard mental et de crises non fébriles chez les enfants de ces femmes. Il insiste surtout sur le risque accru d'hémorragies pendant l'accouchement à cause d'une déficience de vitamine k, provoquée par les médicaments anti-épileptiques. Il souligne l'importance d'injections de vitamine k chez la mère et l'enfant ainsi que de la monothérapie antiépileptique chez les femmes enceintes.

Le syndrome de Gélineau décrit pour la première fois en 1880 continue à intéresser certains chercheurs. Ainsi LANGDON et ses coll. de Londres discutent dans un article, paru au LANCET de novembre 84, l'intérêt de rechercher des marqueurs génétiques dans la narcolepsie-cataplexie en étudiant les antigènes leucocytaires humains. Ils ont trouvé une élévation significative du HLA A3 ainsi que la présence de l'antigène DR2. Notons encore que les essais thérapeutiques dans le syndrome de Gélineau restent décevants puisqu'on n'a guère trouvé de mieux que des amphétamines.

De récents essais cliniques ont aussi porté sur les désordres extra-pyramidaux. Il importe alors de dire si l'introduction de la L-Dopa a révolutionné le traitement de la maladie de Parkinson, elle n'a guère changé le taux de mortalité. Il est toujours 1,7 fois plus élevé après un an que dans un groupe de contrôle et 1,6 fois plus élevé après 5 et 10 ans d'évolution. Ceci selon RAJPUT et al. qui situent dans la même publication des Ann. Neurol. de septembre 84 l'incidence annuelle de la maladie de Parkinson à 20,5 par 100.000. Des essais avec un nouveau agoniste dopaminergique CU32/085 qui est un 8-alpha-amino-ergoline dérivatif, ont montré qu'il ressemble à ceux des autres agonistes dopaminergiques mais a possiblement moins d'effets secondaires comme l'ont montré TERAVAINEN et al. de Helsinki en Neurology janvier 85.

Dans Neurology de mars 85, JAMES et coll. de la Yale University ont eu des résultats encourageants avec la clonidine dans la maladie des tics (Syndrome de Gilles de la Tourette), où la compliance avec l'Haloperidol, généralement utilisé, est limitée à cause des effets secondaires.

KURTZKE du Service de Neurologie du Veterans Administration Medical Center de Washington a fait au Congrès Mondial de Neurologie une évaluation critique de la thérapie de la sclérose en plaques. Sa conclusion est assez pessimiste puisque selon lui le seul traitement efficace dans cette terrible maladie est l'ACTH ou d'autres corticoïdes dans les poussées aiguës. Selon lui il n'existe pas de preuve valable pour les traitements par facteurs de transfert, oxygène hyperbarique, interferon intrathécal, azathioprine, cyclophosphamide, thymectomie et/ou plasmaphérèse. Le fait que

l'azathioprine peut être cancérogène à long terme a notamment été prouvé par LHERMITTE et al. dans la Revue Neurologique, 140, 1984 où les auteurs ont trouvé que 10 % de ceux traités pendant 5 ans ont développé un cancer.

DWORKIN et al. apportent en Neurology de novembre 84 des résultats positifs avec l'acide linoléique. Ils pensent que cet acide non saturé peut altérer le système immunitaire et même, si leur efficacité n'est pas spectaculaire, ils recommandent les acides non saturés puisqu'ils ont aussi une action favorable sur l'artériosclérose. Certains auteurs essaient encore la plasmaphérèse ensemble avec une thérapie immuno-suppressive chez les scléroses en plaques qui progressent rapidement et qui ont une prédominance de signes cérébraux. Je pense personnellement que la seule indication de la plasmaphérèse en neurologie reste le syndrome de Guillain-Barré, comme l'a montré l'essai multicentrique nord-américain avec une efficacité particulière si les malades sont traités dans la première semaine lorsqu'ils présentent une détérioration rapide. Ceci a d'ailleurs été confirmé par OSTERMAN et al. dans le LANCET du 8 octobre 84 où les auteurs précisent en plus les différents schémas thérapeutiques.

Le XVème chapitre du Yearbook 86 est consacré aux complications neurologiques des Maladies du Système:

SPENCE et coll. rapportent dans CAN. MED. ASSOC. J. de décembre 84 un pourcentage plus élevé de prolapsus de la valvule mitrale chez des patients migraineux et mettent cela en rapport avec des anomalies de l'agrégation plaquettaire.

DAGGETT et NABARRO de Londres rapportent dans le POSTGRAD. MED. J. de septembre 84 des complications neurologiques des insulinomes où prédominent des états confusionnels, les pertes de connaissance et des convulsions et ils insistent sur le fait de soupçonner un insulinome chaque fois que des signes neurologiques inexplicables apparaissent d'une façon intermittente.

MOSKOWICZ et al. publient dans ARCH. PATHOL. LAB. MED. de novembre 84 les résultats neuropathologiques de 52 patients souffrant d'un SIDA et dont 38 montraient des lésions neuropathologiques significatives dont 26 étaient directement dues à l'agent infectieux.

Jean-Marie BRUCHER, de l'Université Catholique de Louvain dans la réunion commune de la société neurologique allemande et des sociétés neurologiques du Benelux du 18 septembre 1986 rapporte une étude neuropathologique de cerveaux de 30 cas de SIDA où il trouve dans 26 cas des lésions attribuables au SIDA. Il fait état de la littérature à ce sujet, où 70 à 80% des cerveaux étudiés ont des lésions résultant des complications SIDA alors que seulement 40 à 50% montrent des atteintes neurologiques cliniques.

HEGGLE et ANGLEL rapportent en janvier 85 dans le CAN. MED. ASSOC. J. un triomphe thérapeutique en traitant par de fortes doses de vitamines E une jeune fille avec une neuropathie et une myopathie secondaire à une abetalipoprotéinémie.

J'ai dû constater que le corps médical connaît encore très mal les maladies mitochondriales auxquelles appartiennent le syndrome de KEARNS-SAYRE caractérisé par une ophtalmoplégie, une dégénérescence rétinienne, une hypoacousie, un syndrome cérébelleux, un retard statural et une démence associée à une épilepsie myoclonique. Des variations de ce syndrome sont le MERRF (myoclonus epilepsy + ragged red fibre) et le MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, recurrent cerebral insults)

Aux maladies mitochondriales appartiennent en plus la maladie de LEIGH de Van BOGAERT-BERTRAND , d'APERS et possiblement aussi de REFSUM.

Il importe aussi de signaler qu'il existe des atteintes secondaires des mitochondries dans la maladie de ZELLWEGER et dans les syndromes de MENKES et de REYE.

Le syndrome de REYE mérite une attention spéciale. Décrit pour la première fois en

1963 il est donc considéré comme un syndrome de sidération mitochondriale avec arrêt de la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue. En résulte une encéphalopathie aiguë associée à une atteinte hépatique, une étiologie virale associée possiblement à un déficit immunitaire génétiquement déterminé avec en plus comme facteurs déclenchants des éléments externes tels que les médicaments et en particulier les acides salicyliques. Dans 90 % des cas il s'agit d'enfants en bas âge, parfois victime d'une infection virale. Ils commencent à vomir, tombent dans un coma d'abord agité puis de plus en plus profond et subdivisé par LOVEJOY en 5 stades.

Le diagnostic est confirmé par des examens biologiques comme le diagnostic d'une insuffisance hépatique en montrant l'association d'une hyperamoniémie et d'une hypertransaminasémie. La mortalité peut être réduite par une restriction liquidienne associée à l'hyperventilation, à un coma barbiturique et à la mesure de la pression intracrânienne. La fréquence aux Etats-Unis se situe entre 0,30 à O,80 pour 100.000 enfants.

Je constate que je suis en train de dépasser le nombre de pages qui m'a été alloué et je me réjouis d'ailleurs d'avoir pu terminer par un sujet de neuropédiatrie, subspécialité de la neurologie à laquelle je reste particulièrement attaché tout en regrettant de ne pas avoir pu m'élargir sur la neuro-néonatologie et sur l'intégration des handicapés dans notre société, mais ces sujets feront l'objet d'autres publications.

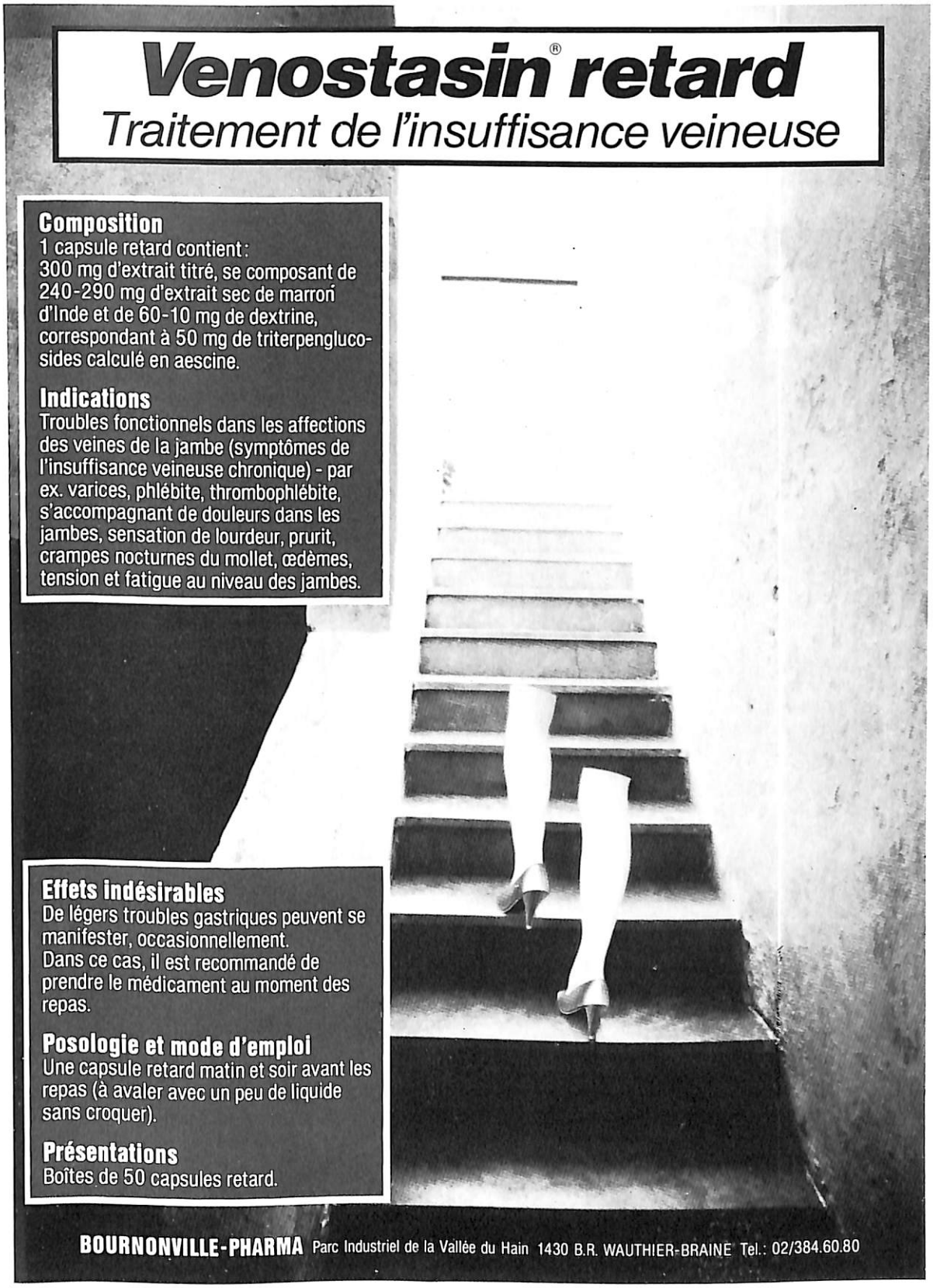
BIBLIOGRAPHIE

I.- POECK, K., H. J. FREUND, H. GAENSHIRT (ed.): Neurology. Proceedings of the XIIIth World Congress of Neurology, Hamburg, September 1 – 6, 1985. New York, Berlin, Heidelberg, Springer-Verl. (1986), XI, 497 pp.

II.- DE JONG, Russell N., CURRIER, Robert D., CROWELL, Robert M. (ed.): The Year Book of Neurology and Neurosurgery. Chicago, London. Year Book Medical Publishers. Inc. (1986), 464 pp.

Venostasin® retard

Traitement de l'insuffisance veineuse



Composition
1 capsule retard contient :
300 mg d'extrait titré, se composant de 240-290 mg d'extrait sec de marron d'Inde et de 60-10 mg de dextrine, correspondant à 50 mg de triterpenglucosides calculé en aescine.

Indications
Troubles fonctionnels dans les affections des veines de la jambe (symptômes de l'insuffisance veineuse chronique) - par ex. varices, phlébite, thrombophlébite, s'accompagnant de douleurs dans les jambes, sensation de lourdeur, prurit, crampes nocturnes du mollet, œdèmes, tension et fatigue au niveau des jambes.

Effets indésirables
De légers troubles gastriques peuvent se manifester, occasionnellement.
Dans ce cas, il est recommandé de prendre le médicament au moment des repas.

Posologie et mode d'emploi
Une capsule retard matin et soir avant les repas (à avaler avec un peu de liquide sans croquer).

Présentations
Boîtes de 50 capsules retard.

BOURNONVILLE-PHARMA Parc Industriel de la Vallée du Hain 1430 B.R. WAUTHIER-BRAINE Tel.: 02/384.60.80

VISKENE®

angine de poitrine

VISKENE® dans l'angine de poitrine, les troubles du rythme, l'hypertension.
Posologie:
Angine de poitrine: Viskène® retard 20 mg, 1 comprimé par jour.
Hypertension: Viskène® (pindolol) 10 mg, 1 comprimé par jour.
Pour de plus amples informations sur la composition, les indications, la posologie, les effets secondaires et les contre-indications, veuillez consulter le Compendium Suisse des Médicaments ou le prospectus d'emballage.

VISKENE®
plus de 8 millions d'années-patients.

SANDOZ

PRODUITS SANDOZ (SUISSE) SA
Département pharmaceutique
Missionsstrasse 60/62
4012 Bâle, tél. 061/44 00 71

VK 7b

Interleuklin – 2

C. MEYERS

Laboratoire de «Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang» Luxembourg/Leudelange

M. DICATO

Département d'hématologie-cancérologie Centre Hospitalier de Luxembourg

Interleukin-2 formerly referred to as T-cell growth factor (TCGF) is a lymphokine which is produced by mitogen, or alloantigen activated helper T-lymphocytes (1, 2).

Lymphokines or monokines are generally defined as soluble factors which are exclusively produced and secreted by activated lymphocytes (B-, T-cells, macrophages etc.), and which only have a regulatory effect on the components of the immune system.

Human interleukin-2 (IL-2) has a molecular weight of 15.000. The primary structure of the IL-2 polypeptide was deduced from a cDNA clone produced by Taniguchi et al. (3). It consists of 153 amino acids and has a molecular weight of 17,631, whereas the N-terminal region of the protein is quite hydrophobic and probably serves as a signal peptide which is cleaved off in the secretion process of mature IL-2. If so, mature human IL-2 would contain only 133 amino acids with the calculated molecular weight of 15,420, which is comparable with the reported m.w. of the human IL-2 protein from Jurkat cells (15,000) (4).

Preliminary analysis of human genomic DNA indicates that the IL-2 gene exists in a single copy.

IL-2 is an immunoregulatory molecule. Its biological activities include:

- stimulation of the growth of activated T-cell clones,
- enhancement of thymocyte mitogenesis that means, after interaction of the IL-2 molecule with specific IL-2 receptors (IL-2 R/Tac antigen) on the surface of T- or B-cells induction of the DNA synthesis,
- induction of cytotoxic T-cell reactivity by switching on the differentiation from quiscent pre-cytototxic T-lymphocytes to cytotoxic T-"killer" cells,
- augmentation of the natural killer activity (7), suggesting a potential use in the treatment of neoplastic diseases,

Bull Soc Sci Méd
p 91 - 1986

- induction of the differentiation of pre-B-cells to antibody producing lymphocytes,
- mediation of immune interferon (interferon-gamma) release from activated T-lymphocytes and natural killer cells. Separation of T_{Helper} ($T4^+$) and $T_{Suppressor/Cytotoxic}$ ($T8^+$) cells with monoclonal antibodies and complement showed that both $T4^+$ and $T8^+$ cells produce interferon-gamma in response to IL-2 (8).

Interferon-gamma also belongs to the class of the lymphokines, and after interaction with specific receptors on the target cell induces a lot of biological chances, in order to establish an antiviral status:

Synthesis of specific proteins and induction of a large number of enzymes i.e. the 2'5'Oligoadenylat Synthetase, which is normally activated by double-stranded RNA molecules.
Enhanced expression of HLA (Human leucocyte antigen) antigens on the surface of T-,B-lymphocytes, macrophages and tumor cells.
Induction of the expression of interferon-dependent genes.

Finally one can say that IL-2 acts on T-cells and natural killer cells to produce interferon-gamma.

Interferon-gamma as a part of the cascade of lymphokine-cell interactions promotes host defense mechanisms against foreign substances and tumors by promoting differentiation of natural killer cells and $T_{cyt.}$ lymphocytes as well as Ia antigen-mediated function of macrophages.

Both IL-2 and interferon-gamma stimulate the development of CTL (Cytotoxic T lymphocyte induction) in a mixed lymphocyte reaction. All the immunological and inflammatory reactions are regulated by a real circuit of lymphokine-cell interactions.

First macrophage derived Interleukin-1 interacts with specific receptor on helper T-cells and induces the production of IL-2.

IL-2, in turn supports the proliferation of cytotoxic T-cell precursors and is involved in the production and secretion of interferon-gamma, which may be required for the development of CTL (9). J.R. Klein and J. Bevan even have shown the ability of IL-2 to restore in young athymic nude mice the interferon response, a fact which has significant implications for purposes of IL-2 immunotherapeutic treatment of humans, particularly of persons with depressed T-cell function (10).

In recent experiments one observed (in vivo and in vitro) a cytotoxic effect of IL-2 activated lymphocyte cultures on autologous tissues. Patients treated with IL-2 infusions demonstrated afterwards a normal toxicity like in a Graft-versus-Host reaction. The authors (11) suggest that the IL-2 treatment implies an immune mediated destruction of normal tissues. Even the in vitro experiment showed that IL-2 activated LA 's (lymphokine activated killer cells) react cytotoxic against allogenic target cells and autologous lymphocytes, and that the degree of cytotoxicity is dependent of the IL-2 concentration.

These facts have to be considered during the IL-2 treatment.

References:

(1) Morgan, D., Ruscetti, F.W., Gallo, R. Science 1976, *193*, 1003.

(2) Gillis, S., Ferm, M.M., ou, W., Smith, K.J. J. Immunology, 1978, *120*, 2027.

(3) Taniguchi Tadatsugu et al. Nature, 1983, *302*, 305.

(4) Gillis, S. et al. Immun. Rev., 1982, *63*, 167.

(5) Chen, B.M., Di Salvato, G. Cell. Immun., 1967, *22*, 211.

(6) Shaw, J., Monticone, V., Paetkau, V. J. Immunology, 1967, *120*, 1967.

(7) Henney, C.S., Kuribayaski, K., Kern, D.E., Gillis, S. Naure 1981, *291*, 335.

(8) Tadashi Kasahara, Hooks, J.J., Dougherty, S.F., Oppenheim J.J., J. Immunology, 1983, *130*, 1784.

(9) Klein J.R., Bevan, J.M., J. Immunology, 1983, *130*, 1780.

(10) Lotze, M.T., Line B.R., Mathisen, D.J., Rosenberg, S.A., J. Immunology, 1980, *125*, 1487.

(11) Sondel, P.M., Jacquelin, A.H., Hohler, P.C., Chen, P.B., Minkoff, Z.D., Molender, J.A., PNAS, 1986, *137*, 502.

Was macht Rantudil forte so schnell?

Die Ungebundenheit im Plasma.

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.

Zusammensetzung: *1 Kapsel Rantudil enthält 30 mg Acemetacin. 1 Kapsel Rantudil forte enthält 60 mg Acemetacin.* ***Indikationen:*** *Schmerzen und Bewegungseinschränkungen bei: chronischem Gelenkrheumatismus, degenerativen Gelenkerkrankungen, insbesondere der großen Gelenke und der Wirbelsäule, Bechterew-Erkrankung, Gicht, entzündlichen Zuständen der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnenscheidenentzündung, Schleimbeutelentzündung, Hexenschuß (Lumbago), Entzündung oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis) und anderer Gefäße (Vasculitis).* ***Kontraindikationen:*** *Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure oder Indometacin. Bei Patienten mit vorausgegangenem oder bestehendem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür nicht oder nur unter strenger ärztlicher Kontrolle. Patienten mit schweren Leber- oder Nierenschäden sorgfältig überwachen.*

Nebenwirkungen: *In wenigen Fällen können Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Magen-Darm-Störungen auftreten, manchmal Augenflimmern, sonstige vorübergehende Beeinträchtigungen des Sehvermögens, Ohrenklingen, Müdigkeit oder allergische Hautreaktionen. Sehr selten auch Allergien gegen den Farbstoff Tartrazin.* ***Handelsformen:*** *20 Rantudil Kapseln; 50 Rantudil Kapseln; 20 Rantudil forte Kapseln; 50 Rantudil forte Kapseln.*

TROPON ARZNEIMITTEL KÖLN

Fur Luxembourg:
Integral S.A.
5, Rue Christophe · Plantin
Tél. 48.56.56

Die unmögliche Rheumatherapie:

RANTUDIL FORTE.

Wirksam wie die Stärksten.
Nebenwirksam wie die Schwächsten.

DAHMEN & MORGENSTERN

Rétrovirus

J.-M. MICHELS

Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang Luxembourg-Leudelange

1) Classification et structure

Les rétrovirus doivent leur nom à leur mode de réplication. En effet le génome de ces virus est formé de RNA et c'est en 1970 que TEMIN et MIZUTANI (1) ainsi que indépendamment BALTIMORE (2) ont découvert que ces virus contiennent une enzyme catalysant la synthèse du DNA à partir du RNA. C'est ce type particulier de synthèse réalisé par la Réverse Transcriptase qui a consacré le terme de *rétro*virus.

Ces virus font partie de la famille des rétroviridae. Dans cette famille, il est possible de distinguer trois sous-familles: les oncovirinae, les spumavirinae, les lentivirinae (3).

Dans cet article, nous allons nous restreindre aux oncovirinae dont des représentants se distinguent par des propriétés remarquables, tant chez l'homme que chez l'animal. Ces virus sont capables d'induire des états néoplasiques chez l'hôte infecté. De par cette propriété, ils présentent tant pour le biochimiste que pour le médecin le moyen d'essayer de comprendre les mécanismes de la transformation cellulaire (4) et l'espoir de prévenir et de guérir ce type de maladie.

Trois types de néoplasies sont induits par les oncovirinae:

a) des sarcomes, dont les agents sont: le RSV, le virus du sarcome de Rous, chez le poulet; les virus du sarcome murin (Mo-MuSV, Ha-MuSV, etc) chez la souris et le rat; le virus du sarcome félin (FeLV) chez le chat.

Bull Soc Sci Méd
p 95 - 1986

b) des carcinomes, dont l'agent est le virus de la tumeur mammaire chez la souris (MMTV).
c) des lymphomes/leucémies, dont les agents sont le virus de la leucose bovine (BLV) chez les bovins et enfin les virus des leucémies à cellules T (HTLV) chez l'homme.

Ces exemples ne sont pas exhaustifs.

Du point de vue de leur structure, les oncovirinae se ressemblent: d'un diamètre de 80-130 nm, ils consistent en un nucléoïde refermant le matériel génétique, entouré d'une enveloppe composée d'une membrane lipidique présentant vers l'extérieur diverses projections de glycoprotéines. L'enveloppe du virion se forme lorsque celui-ci bourgeonne de la membrane plasmique de la cellule hôte.

Morphologiquement, les virions sont classés en particules de type A, B, C, etc selon leur mode d'assemblage. Les virions à morphologie de type C sont fréquents, par exemple, RSV, MuLV, HTLV (5).

2) Structure du génome.

Le RNA génomique des rétrovirus a une structure simple qui peut s'écrire: 5' RU_5-gag-pol-env-U_3R-polyA 3'. Ce n'est qu'une fois transcrit en DNA double-brin (le RNA génomique est simple-brin) linéaire qu'apparaît la structure typique du LTR (Long Terminal Repeat): U_3RU_5. Cette structure particulière est répétée et elle encadre les gènes de réplication du virus:

5' LTR-gag-pol-env-LTR 3'

C'est dans cette orientation que le DNA du virus est intégré dans le DNA de l'hôte (6, 7). Il y a beaucoup de sites potentiels dans lesquels le DNA viral peut s'intégrer (8). Une fois intégré, le provirus peut commencer l'expression de son génome.

La régulation spécifiquement virale de cette expression dépend principalement du LTR (9) qui contient tous les signaux d'augmentation, de promotion, d'initiation et de polyadénylation du RNA (5). Le premier produit de transcription du provirus est un RNA comprenant une partie des LTR ainsi que les gènes de réplication du provirus. De ces RNA, environ la moitié sert à devenir de nouvelles sous-unités virales, l'autre est destinée à servir de RNA messager pour les produits des gènes gag, pol et env.

Ainsi le gène gag code pour les protéines du nucléoïde, le gène pol dirige la synthèse de la Réverse Transcriptase et le gène env celle des protéines de l'enveloppe. Ces protéines sont généralement synthétisées sous forme de précurseurs de haut poids moléculaire qui subissent des modifications protéolytiques aboutissant ainsi aux produits définitifs.

Le produit de transcription primaire du provirus, destiné à l'expression de son génome, subit de complexes opérations d'épissage, ce qui permet d'introduire un niveau de régulation supplémentaire dans l'expression du DNA proviral.

3) Les gènes v-onc

Certains oncovirus possèdent, en plus des gènes déjà mentionnés, un gène dit «onc» qui augmente hautement le potentiel tumorigène du virus. Ce gène est généralement situé en aval du génome du provirus et plus précisément du côté 5' du 3' LTR, ce qui donne la structure suivante pour le provirus:

5' LTR-gag-pol-env-onc-LTR 3'

Ces gènes v-onc, par analogie avec leurs homologues cellulaires c-onc ont été transduits de la cellule eucaryote dans un rétrovirus préexistant (4). Les gènes c-onc sont des entités hautement conservées durant l'évolution des espèces. Ils sont présents chez tous les vertébrés ainsi que chez certains invertébrés, la mouche drosophile et la levure incluses. Ces gènes sont normalement impliqués dans la croissance, la division et la différentiation cellulaire. Certains c-onc sont exprimés à des moments différents dans les tissus embryonnaires (10, 11).

En particulier notons que les gènes onc portés par les virus ne contiennent pas d'introns dans leurs séquences codantes.

C'est la découverte des gènes v-onc qui a permis d'étudier les fonctions des proto-

oncogènes cellulaires. La mise au point d'anticorps dressés contre les produits des oncogènes cellulaires a mené à l'identification de ces derniers quant à leur activité et leur rôle (pour certains d'entre eux). Par exemple le gène c-src code pour une protéine de 60 kd localisée dans la membrane plasmique et à activité tyrosine kinase: le gène homologue v-src du virus du sarcome de Rous (RSV) code pour une protéine tout à fait similaire (4, 5).

Certains oncovirus ne possèdent pas d'oncogènes v-onc, comme par exemple les virus BLV et HTLV. Pour ces deux virus notamment, les séquences v-onc sont remplacées par des séquences dont les produits induisent des mécanismes tumorigènes différents.

4) Le système HTLV

Les virus HTLV sont des rétrovirus à morphologie de type C. Ils provoquent des lymphomes/leucémies chez l'homme. Actuellement il semble que ce soit le seul rétrovirus se répliquant dans l'espèce humaine. Les cellules cibles sont les cellules T du système immunitaire.

On distingue trois types de virus HTLV:

a) HTLV-I, l'agent étiologique des leucémies à cellules T chez l'adulte (ATL) (12, 13, 14);
b) HTLV-II, l'agent étiologique des leucémies dites «hairy cell» (15);
c) HTLV-III, l'agent étiologique du SIDA (16).

Les virus HTLV-I et II sont associés à des maladies lymphoprolifératives, alors que HTLV-III provoque un grave désordre immunosuppressif. Toutes ces maladies intéressent plus particulièrement la population OKT4+ des lymphocytes T (17).

Du point de vue de sa structure, le provirus HTLV ressemble aux autres oncovirus avec cependant le gène v-onc remplacé par une séquence dite LOR (Long Open Reading frame) qui vient s'insérer entre le gène env et le LTR du côté 3' du provirus:

5' LTR-gag-pol-env-LOR-LTR 3'

L'homologie dans la séquence globale des acides nucléiques entre HTLV-I et II est de l'ordre de 70 %, alors que entre HTLV-III et HTLV-I/II l'homologie réside plutôt dans la région gag-pol ainsi que dans la conservation fonctionnelle d'un facteur d'activation transcriptionnelle (18).

Ce facteur semble codé par une des phases du gène LOR, ce tant pour HTLV que pour BLV. En effet la séquence située en 3' du provirus entre env et LTR donne un produit de transcription primaire qui après épissage permet d'aboutir à un produit polypeptidique correct. Ainsi, chez HTLV-I le gène LOR comporte une région dite X (17).

Chez HTLV-I, il existe quatre phases de lecture possibles (X-I à X-IV) dont l'une, X-IV, semble coder pour une protéine de 40 kd, nommée $p40^{x}$ (19).

Chez HTLV-II, la région X possèderait trois phases de lecture (X_a-X_c) dont la troisième, X_c, coderait pour un polypeptide de 38 kd (20).

La région X de HTLV-III semble être différente de celle de HTLV-I car il y a peu, sinon aucune hybridation possible des régions de HTLV-I et III (21).

Les protéines X de HTLV-I et II ont pu être mises en évidence (20). Le rôle de ces protéines dans l'oncogenèse reste actuellement encore inconnu.

Toutefois, on pense que le produit pX agirait en trans soit sur le LTR du provirus, soit sur un autre gène de la cellule T (17,19). L'action de ce facteur de trans-activation ne serait que transitoire. Ainsi, la pX pourrait provoquer une croissance anormale des cellules T infectées, mais les cellules positives pour les antigènes viraux seraient rejetées via les anticorps reconnaissant les produits du gène env (19, 22). Chez les porteurs sains du virus, ce cycle de réinfection, croissance atypique et rejet serait indéfiniment répété. En tant qu'événement très rare, une cellule négative dans l'expression de l'antigène viral, mais conservant la croissance anormale, échapperait au contrôle immunitaire, donnant ainsi naissance à l'expansion, monoclonale caractéristique des ATL par exemple.

Références

(1) TEMIN, H.M., MIZUTANI, S.; Nature, *226*, 1211-1213, (1970).

(2) BALTIMORE, D.; Nature, *226*, 1209-1211, (1970).

(3) MURPHY, A. F.; in «Virology», (1), FIELDS, B. N., et al. editors, Raven Press, New-York, p. 7-25, (1985).

(4) BISHOP, J. M.; Ann. Rev. Biochem., *52*, 301-354, (1983).

(5) LOWY, D. R.; in op. cit. (1), p. 235-263, (1985).

(6) HUGHES, S. H., SHANK, P. R., SPECTOR, D. H., KING, H.-J., BISHOP, J. M., VARMUS, H. E., VOGT, P. K., BREITMAN, M. L.; Cell, *15*, 1379-1410, (1978).

(7) SABRAN, J. L., HSU, T. W., YEATER, C., KAJI, A., MASON, W. S., TAYLOR, J. M.; J. Virol.,*29*, 170-178, (1979).

(8) SHIMOTOHNO, K., TEMIN, H. M.;Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *77*, 7357-7361, (1980).

(9) CHANG, E. H., ELLIS, R. W., SCOLNICK, E. M., LOWY, D. R.; Science, *210*, 1249-1251, (1980).

(10) MULLER, R., SLAMON, D. J., ADAMSON, E. D., TREMBLAY, J. M., MULLER, D., CLINE, M. J., VERMA, I. M.; Mol. Cell. Biol., *3*, 1062-1069, (1983).

(11) GOYETTE, M., PETROPOULOS, C. J., SHANK, P. R., FAUSTO, N.; Mol. Cell. Biol., *4*, 1493-1498, (1984).

(12) UCHIYAMA, T., YODOI, J., SAGAWA, K., TAKATSUKI, K., UCHINO, H.; Blood, *50*, 481-491, (1977).

(13) HINUMA, Y., NAGATA, K., HANAOKA, M., NAKAI, M., MATSUMOTO, T., KINOSHITA, K., SHIROKAWA, K. MIYOSHI, I.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *78*, 6476-6480, (1981).

(14) YISHIDA, M., MIYOSHI, I., HINUMA, Y.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *79*, 2031-2035, (1982).

(15) KALYANARAMAN, V.S., SARNGADHARAN, M. G., ROBERT-GUROFF, M., MIYOSHI, I., BLAYNEY, D., GOLDE, D. W., GALLO, R. C.; Science, *218*, 571-573, (1982).

(16) POPOVIC, M., SARNGADHARAN, M. G., READ, E., GALLO, R. C.; Science, *224*, 597-600, (1984).

(17) HASELTINE, W. A., SODROSKI, J., ROSEN, C., in «Retroviruses in Human Lymphoma/Leukemia» (2), MIWA, M., et al., (eds), Japan Sci. Soc.Press, Tokyo/VNU Science Press, Utrecht, p. 187-196, (1985).

(18) WONG-STAAL, F., HAHN, B.H., SHAW, G.M., ARYA, S. K., HARPER, M., GONDA, M., GILDEN, R., RATNER, L., STERCICH, B., OKAMOTO, T., JOSEPHS, S. F., GALLO, R. C.; in op. cit. (2), p. 291-300, (1985).

(19) YOSHIDA, M., KIYOKAWA, T., WATANABE, T., HATTORI, S., FUJISAWA, J.-I., SEIKI, M.;in op. cit. (2), p. 39-47, (1985).

(20) SHIMOTOHNO, K., TAKAHASHI, Y., SHIMIZU,N., TAKANO, M., MIWA, M., SUGIMURA, T.; in op. cit. (2), p. 165-175, (1985).

(21) SHAW, G. M., HAHN, B. H., ARYA, S. K., GROOPMAN, J. E., GALLO, R. C., WONG-STAAL, F.; Science, *226*, 1165-1171, (1984).

(22) KIYOKAWA, T., YOSHIKURA, H., HATTORI, S., SEIKI, M., YOSHIDA, M.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *81*, 6202-6206, (1984).

pour les plaies difficiles...
...qui exigent un traitement très efficace
50 g flammazine®
Antibactérielle crème
Crème antibactérienne
DUPHAR B.V. AMSTERDAM, HOLLAND
FLAMMAZINE®
DUPHAR & CIE S.N.C. - Bd E. Bockstael, 122 - 1020 Bruxelles - Tél. 02/428.00.50

flammazine®

Chez les grands brulés, les infections sont responsables d'un nombre considérable de complications et de décès.
On considère que l'application locale d'agents antibactériens qui permet de contrôler la contamination des plaies par le milieu extérieur, réduisant ainsi les risques d'infection, constitute une partie importante du traitement de ces patients.
Les études cliniques ont montré la bonne efficacité de la FLAMMAZINE à cet égard. Le pouvoir antibactérien de la FLAMMAZINE s'exerce notamment contre les micro-organismes à Gram (Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter pyogenes, Klebsiella pneumoniae) qui sont le plus souvent responsables des infections en cas de brûlure et qui généralement répondent mal à l'administration systémique d'antibiotiques.

L'application de FLAMMAZINE permet de prévenir dans une certaine mesure l'infection des plaies et la septicémie.

INDICATIONS

La FLAMMAZINE est indiquée dans le traitement des brûlures, notamment les brûlures graves mettant la vie en danger, ou, dont la localisation peut entraîner une invalidité ou une mutilation.

MODE D'ADMINISTRATION - POSOLOGIE

La FLAMMAZINE peut être appliquée directement sur la plaie. Dans ce cas, une couche d'au moins 2 - 3 mm d'épaisseur est nécessaire. On peut également utiliser une gaze stérile enduite de crème.

L'application doit être renouvelée une fois toutes les 24 heures.

Contrairement à d'autres traitements, l'application de la FLAMMAZINE est indolore. De plus le produit ne tache pas le linge avec lequel il est en contact.

CONTRE-INDICATION

Aucune.
Au cours des essais cliniques, il n'a jusqu'à présent, été fait aucune mention d'une action sensibilisatrice de la sulfadiazine argentique qui est, théoriquement, possible.
Des recherches en pharmacologie humaine (test de Draize) n'ont pu mettre en évidence ni irritation de la peau, ni sensibilisation.

EFFETS SECONDAIRES

Dans un nombre de cas limité, on a constaté des éruptions cutanées, ainsi que l'apparition d'un exsudat stérile de couleur grise.
Aucun des effets secondaires qui se produisent quelquefois lors de l'administration orale de sulfamides n'a jamais été signalé.
Aucune dégradation des tissus rénaux, hépatite toxique, agranulocytose etc. n'a jamais été signalée. Ceci est dû vraisemblablement à la faible résorption de sulfadiazine à partir de la crème.
L'influence sur la rétention des électrolytes est faible ou nulle.

PRESENTATIONS

Pot de 500 g (emb. clin.)
Tube de 50 g.

FORMULE

pro 100 g crème:
Arg. (N^1-2-pyrimidinylsulfanilamid.) 1 g. - polysorb. 60-polysorb. 80-glyceryli monostear. - alcohol cetyl. - paraf. liq. - propylenglycolum - aqua pur.

N° D'ENREGISTREMENT

410 IS 60 F 7

CONSERVATION

Garder au frais et à l'abri de la lumière.

DUREE DE STABILITE

3 ans.

Actualités en Psychiatrie

C. B. PULL

Service de Psychiatrie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Le 2 avril 1979, «Time Magazine» publiait un article retentissant intitulé «Psychiatry's Depression». Dans cet article, les auteurs évoquaient le faible prestige de la psychiatrie en tant que branche de la médecine, aussi bien chez les médecins que dans le public et constataient, chez les psychiatres eux-mêmes, une certaine tendance à la dépression et à la résignation. Ce constat était certainement exagéré. S'il est vrai que les grandes découvertes qui ont révolutionné la psychiatrie remontent aux années 50 et que, depuis, il n'y a pas eu d'autre poussée sensationnelle, la psychiatrie a tout de même fait des progrès considérables au cours des dernières années. Nous en relèverons les plus importants.

1. LE DIAGNOSTIC

Dans les manuels de psychiatrie et les glossaires des classifications traditionnelles, les descriptions et les définitions des troubles mentaux ne comportaient pas de critères diagnostiques explicites et spécifiques. Le clinicien était de ce fait livré à lui-même pour définir le contenu exact des catégories diagnostiques et pour en établir les frontières avec précision.

Cette situation a radicalement changé au cours des dix dernières années. Les maladies mentales ont, en effet, été décrites avec de plus en plus de rigueur, à l'aide de glossaires d'abord, à l'aide de critères diagnostiques d'inclusion et d'exclusion ensuite. Dans la dernière classification de l'Association Américaine de Psychiatrie, le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Discorders ou DSM III,

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 99 - 1986

chaque trouble psychique est défini par des critères descriptifs, très clairs, non ambigus et souvent quantitatifs. Cette approche permet aux psychiatres qui l'adoptent de communiquer plus facilement, d'une part entre eux-mêmes et, d'autre part, avec leurs confrères non-psychiatres.

On peut regretter que le diagnostic psychiatrique continue à reposer presque exclusivement sur des critères cliniques et que, abstraction faite de certains tests psychométriques, nous ne disposions pas, pour l'instant, d'examens complémentaires pertinents. Les efforts entrepris dans cette direction au cours des dernières années laissent toutefois entrevoir des progrès sensibles dans les années à venir, même si les résultats obtenus jusqu'ici (par exemple test de freinage à la dexamethasone dans les états dépressifs) restent controversés.

2. LE TRAITEMENT

Les moyens thérapeutiques n'ont pas fondamentalement changé au cours des dernières années. Les différents traitements actuellement disponibles peuvent toutefois être maniés avec plus de précision, d'efficacité et de circonspection que par le passé.

En ce qui concerne les psychotropes, les doses efficaces, les durées d'action, les vitesses d'élimination et les interactions sont actuellement mieux connues, de même que les effets indésirables, immédiats ou tardifs. Il est devenu possible, par ailleurs, de déterminer facilement et rapidement les concentrations sanguines de nombreux psychotropes. Tel est le cas, par exemple, des antidépresseurs classiques dont la plupart peuvent actuellement être dosés. Il n'existe, certes, pas de corrélation parfaite entre les concentrations sanguines et l'effet clinique d'un antidépresseur; des taux trop bas ou au contraire, trop élevés, permettent toutefois de réajuster la posologie.

A noter également que des progrès considérables ont été réalisés dans l'élucidation du mécanisme d'action des psychotropes, concernant notamment leur impact sur les neuro-transmetteurs, catécholaminergiques et indolaminergiques.

En ce qui concerne les psychothérapies, les querelles entre écoles s'estompent de plus en plus, de nombreux psychothérapeutes acceptant d'utiliser, selon les cas, des approches très variées, considérées comme non conciliables il y a encore quelques années.

3. L'ORGANISATION DES SOINS

L'organisation des soins et leur «système de distribution», suivant l'expression actuelle, ont subi des modifications extrêmement importantes au cours des dernières années.

Même si les hôpitaux psychiatriques subsistent, le nombre de malades qui y sont hospitalisés et la proportion de patients retenus contre leur gré a décru massivement. Ceci est dû à l'ouverture, notamment, de services de psychiatrie au sein des hôpitaux généraux et à la prise en charge, en ambulatoire, d'un nombre croissant de patients par des cliniciens individuels ou des organismes de soins: polycliniques rattachées à des centres hospitaliers, centres de santé mentale, psychiatres installés en ville, médecins généralistes.

S'il est vrai que le diagnostic, les indications thérapeutiques et certains traitements spécifiques relèvent de la compétence du psychiatre, le rôle considérable joué par les médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge des troubles psychiques ne nécessitant pas l'hospitalisation est un fait indiscutable et, d'ailleurs, les psychiatres eux-mêmes s'efforcent d'améliorer la qualité de cette activité. Un enseignement psychiatrique de base fait actuellement partie intégrante du cursus universitaire général de la plupart des Facultés de médecine, et des efforts considérables sont faits, dans le cadre de formes diverses d'enseignement post-universitaire, pour mieux préparer les médecins généralistes à collaborer à la prise en charge de patients présentant des troubles psychiques.

4. LA RECHERCHE

La recherche est actuellement dominée par l'empirisme descriptif, la renaissance de la nosologie, l'appel à la quantification et les investigations épidémiologiques, généti-

ques, biochimiques et psychophysiologiques. Les résultats obtenus jusqu'ici dans les différents domaines cités démontrent que la pathologie mentale est d'une complexité extrême et mettent en garde contre des simplifications abusives. En particulier, les théories pathogéniques des psychoses, par exemple la théorie d'une diminution des catécholamines dans les dépressions et celle de l'hypersensitivité des récepteurs à la dopamine dans les schizophrénies, se sont révélées trop simplistes. A mesure que l'on découvre la complexité des systèmes de neurotransmetteurs, que l'on met en évidence des récepteurs spécifiques et que l'on s'aperçoit du rôle joué par les polypeptides, les schémas initiaux cèdent la place à des vues plus prudentes considérant ces mécanismes comme un simple fil conducteur vers la compréhension du support biochimique des psychoses.

QUELQUES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Discorders (Third Edition) (DSM III). American Psychiatric Association, Washington DC, 1980. Traduction française, Masson, Paris, 1983.

KAPLAN H.I., SADOCK B.J. (eds) – Comprehensive textbook of Psychiatry. Williams and Wilkins, Baltimore/London, 4e edition, 1985.

KOUPERNIK C., LOO H., ZARIFIAN E. – Précis de Psychiatrie. Flammarion, Paris, 1982.

PICHOT P. – Un siècle de psychiatrie. Roche, Paris, 1983.

PULL C.B., GUELFI J. D., BOYER P., PULL M.C. – Les critères diagnostiques en psychiatrie: historique, état actuel et perspectives d'avenir. Masson, Paris, 1986.

ZARIFIAN E., LOO H. – Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques. Roche, Paris, 1982.

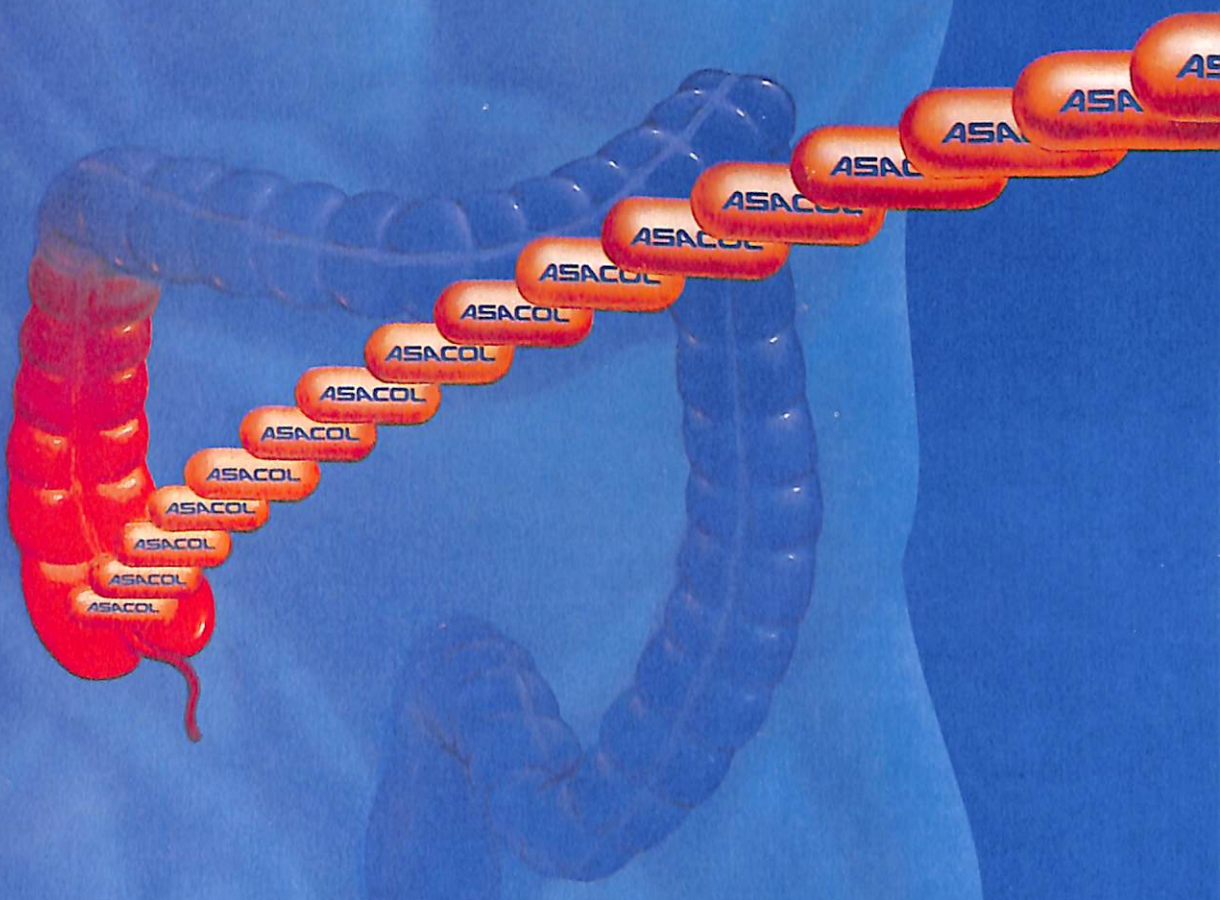
ASACOL™

MESALAZINE* (5-aminosalicylic acid)

5-ASA

400 mg

POSITION RELEASE PREPARATION



RECTOCOLITE ULCERO HEMORRAGIQUE
MALADIE DE CROHN

BYK

ASACOL Mesalazinum

■ **Titulaire d'enregistrement:** BYK BELGA S.A. B- 1030 BRUXELLES ■ **Fabricant:** CEDONA B.V. NL- 2003 RW HAARLEM ■ **Composition:** Mesalazine 400 mg - Lactose - Sodium Starch Glycolate - Magnesii stearas - Talcum - Polyvidonum - Eudragit S - Dibutylphtalas - Ferric oxide yellow - Ferric oxide red - Polyéthylène glycol. ■ **Formes, voies d'administration et conditionnements:** Comprimés gastro-résistants à usage oral. Conditionnement de 100 comprimés. ■ **Propriétés:** L'Asacol est un anti-inflammatoire intestinal dont le seul principe actif est l'acide-5-amino-salicylique ou Mesalazine, la partie active de la Sulfasalazine. L'enrobage gastro-résistant n'assure la libération du principe actif qu'à des pH supérieurs à 7, c'est-à-dire au niveau de l'iléon terminal et du côlon. L'action de la Mesalazine paraît plus topique que systémique et s'effectue par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les pics sanguins atteints après administration de 2,4 g d'Asacol se situent aux environs de 3,8 ug/ml. Seulement 30 % du 5-ASA sont absorbés; le reste est éliminé par les selles. Environ 95 % du 5-ASA absorbé subissent une rapide acétylation hépatique. Il semble exister un cycle entéro-hépatique. Le taux de ½-vie plasmatique du métabolite N-acétyl-5-ASA est d'environ 24 heures. Le N-acétyl-5-ASA est lié aux protéines plasmatiques pour 83 % environ et ce indépendamment de la concentration. Le 5-ASA et le N-acétyl-5-ASA sont éliminés via les urines par sécrétion tubulaire. La clearance rénale du N-acétyl-5-ASA est 2 à 3 fois supérieure à celle de la Créatinine. ■ **Indications:** Iléite régionale, Colite ulcéreuse aussi bien dans leurs phases aiguës que pour la prévention de récidives. ■ **Posologie et mode d'emploi:** Adultes: de 3 à 6 comprimés par jour, fractionnés en plusieurs prises. Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau. ■ **Contre-indications:** Hypersensibilité aux salicylés. ■ **Effets indésirables:** Dans de rares cas peuvent apparaître des nausées, de la diarrhée, des douleurs abdominales ou à céphalées. Des réactions d'hypersensibilité peuvent aussi apparaître. ■ **Précautions particulières:** Comme pour tous les dérivés salicylés, une certaine précaution est préconisée pour les patients insuffisants rénaux graves. ■ **Grossesse et lactation:** En ce qui concerne l'utilisation du produit durant la grossesse, les données sont insuffisantes pour juger d'un possible effet néfaste. Il n'existe pour l'instant aucune démonstration d'effet néfaste chez l'animal. ■ **Interactions indésirables:** Des préparations telles que le Lactulose qui abaissent le pH intestinal, peuvent réduire la libération de la Mesalazine de l'Asacol. ■ **Conservation:** A température ambiante, dans son emballage d'origine, l'Asacol peut être conservé 18 mois. ■ **Délivrance:** Sur prescription médicale. ■ **Dernière mise à jour de la notice:** Mars 1988.

La Borréliose de Burgdorfer ou Maladie de Lyme. premiers cas luxembourgeois

J. REIFFERS-METTELOCK
39, bd Royal, Luxembourg

G. GLAESENER,
M. SCHROELL
Service de Pédiatrie
Centre Hospitalier de Luxembourg

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Durant des années, on attribuait en médecine un ensemble de faits cliniques aux morsures de tiques sans en connaître une étiologie exacte.

La première observation de l'erythema chronicum migrans a été attribuée à Afzelius en 1909. C'est Lipschütz qui en a donné une description complète et en a assuré l'autonomie. Suite aux descriptions de cas en Scandinavie et en Tchéchoslovaquie des auteurs présument le rôle étiologique des piqûres de tiques. On discutait une origine toxico-allergique parasitaire ou infectieuse de l'affection.

En neurologie, on connaissait également comme complication des morsures de tique, la méningoradiculite lymphocytaire (syndrome de Bannwarth 1941) qui anciennement était décrite sous le nom de méningopolynévrite de Garin-Bujadoux (1922).

En novembre 1975, Malawista décrivait une forme d'arthrite inflammatoire chez les enfants en relation avec piqûres de tiques avec ou sans erythema chronicum migrans, tous de la région de Lyme dans le Connecticut.

On se rendait compte qu'il s'agissait d'un syndrome de nature immunologique et d'origine infectieuse pouvant survenir à n'importe quel âge dans les 2 sexes avec recrudescence annuelle en été.

L'agent étiologique a été découvert en 1982 par le Suisse Willy BURGDORFER dans l'intestin des tiques vectrices de la maladie. Il s'agit d'un spirochète appartenant au genre Borrelia et est appelé à juste titre Borrelia burgdorferi.

Il a pu développer un test sérologique qui nous aide grandement dans le diagnostic.

Bull Soc Sci Méd
p 103 - 1986

La nouvelle désignation «Maladie de Lyme» se rapporte à cette rivière du Connecticut où plus d'une centaine de cas sur 12.000 habitants ont été recensés.

Des foyers d'endémie ont été découverts en dehors de cette région sur les 2 côtés des Etats-Unis, dans toute l'Europe ainsi qu'en Australie.

LA TIQUE

La tique est une sorte d'arthropode pourvue de ventouses buccales. Elle sévit jusque dans les coins les plus reculés du monde. Dans nos régions on connaît surtout la tique du chien, Ixodes ricinus, (Holzbock), mais sont également infectées de spirochètes, la tique du mouton et celle des petits rongeurs.

Notons que dans la région de Lyme, c'est l'Ixodes damini, parasite du chevreuil qui est à l'origine des endémies.

La tique est un petit sachet parcheminé qui enfuit sa tête microscopique dans la peau de sa victime et s'y soûle de sang en quelques jours, ce qui lui donne la gracieuse silhouette d'un grain de ricin turgescent.

La femelle surtout est gloutonne. Gorgée de sang, elle se laisse tomber dans l'herbe où elle se consacre à la production d'une quantité invraisemblable d'oeufs. Ces oeufs donnent naissance à des larves qui pendant la saison chaude passent par un cycle exophile sur les plantes, suivi d'un cycle parasitaire zoo- ou anthropophile pendant les saisons froides.

En règle générale, la salive de la tique contient une substance anesthésiante, ce qui fait qu'on ne ressent la morsure qu'après quelques jours. On reconnaît l'endroit par la plaque rougeâtre de la morsure.

ASPECTS CLINIQUES

La plupart des cas cliniques décrits semblent nous indiquer qu'il y a un déroulement dans le temps des différentes manifestations qui s'étendent sur des années et que la maladie de Lyme paraît traverser différents stades.

Laperrouza et d'autres auteurs dans leur exposé cherchent à juste titre un spectre clinique classique au déroulement de la borréliose de Burgdorfer.

Le tableau I nous indique plus ou moins ces différents stades.

STADE INITIAL

Morsure de tique

L'animal est de très petite taille –tête d'épingle– et peut être éliminé par grattage avant d'avoir pris suffisamment de sang pour être identifié.

Si la tique est non-infectée –il peut rester un granulome de résorption minime à l'endroit de la piqûre.

Histologiquement la lésion de morsure de l'insecte peut réaliser l'aspect d'un lymphocytome.

MANIFESTATIONS PRECOCES

STADE I
(environ 3-30 jours après la morsure)

Primo-infection

- Erythème chronique migrant (ECM);
- lymphadénose cutanée bénigne;
- céphalées, myalgies;
- lymphadénopathies.

Laboratoire

Sang: banal, VS souvent accélérée;
sérologie: augmentation tardive des IGM (6 semaines).

STADE II
(semaines, mois)

Système cardio-vasculaire

- Troubles de la conduction et de la repolarisation;
- troubles du rythme;
- insuffisance cardiaque.

Laboratoire

Sang: banal, VS souvent accélérée;
sérologie: augmentation des IGM et des IGG.

Système nerveux

– Méningite lymphocytaire;
– méningo-encéphalite;

- paralysie faciale aiguë;
- radiculites, radiculalgies, amyotrophies;
- chorées, troubles ataxiques cérébelleux;
- troubles de la mémoire et de l'humeur.

Laboratoire

Sang: banal, VS souvent accélérée;
LCR: lymphocytose, protéinorachie;
sérologie: augmentation des IGM et des IGG.

MANIFESTATIONS TARDIVES

STADE III

(mois, années)

Articulations

- Epanchements récidivants des genoux;
- arthralgies évoquant la polyarthrite rhumatoïde.

Laboratoire

- VS accélérée;
- complexes immuns circulants;
- cryoglobulines IGM;
- HLA prédisposant: DR W2;

sérologie: augmentation des IGM et des IGG.

STADE IV

(années)

Peau

- Acrodermatite chronique atrophiante (ACA, Herxheimer);
- sclérodermie en gouttes (morphée).

Laboratoire

Sang: banal;
sérologie: augmentation des IGG.

DESCRIPTION DE NOS CAS CLINIQUES

Cas nº 1

Le 25.10.1985 l'enfant F.T. âgé de 10 ans vient consulter pour une lésion papuleuse au niveau de l'épaule droite, traitée comme mycose et qui, malgré le traitement, a continué à s'étendre.

Du point de vue dermologique il existe près de la clavicule droite une plaque rouge-foncée légèrement surélevée, très peu prurigineuse qui paraît être l'endroit de la morsure.

Autour de cette lésion initiale existe une bordure en forme d'anneau légèrement squameuse, s'étendant dans le dos jusqu'au niveau de l'omoplate droite et descendant devant par l'épaule sur la poitrine pour remonter vers la clavicule gauche.

L'anneau est légèrement surélevé et ne se distingue du reste de la plaque que par sa teinte plus prononcée.

Il n'existe pas d'adénopathie. L'enfant se plaint d'une fatigue anormale.

Le diagnostic ne fait pas de doute. Il s'agit d'un erythème chronique migrant sur piqûre de tique (photo I et II).

Vu l'âge de l'enfant on ne fait pas de biopsie, ni d'autres investigations.

On prescrit du sirop de Terramycine à la dose de 1 g/j. qui est arrêté par les parents au bout de 4 jours devant une amélioration nette.

En date du 29.11.1985, hospitalisation de l'enfant pour exploration d'une paralysie faciale droite d'apparition subite dans la matinée du même jour.

Dans les antécédents existent depuis quelques jours des céphalées, un état de fatigue et un amaigrissement. Pas de vomissement, ni de diarrhée, ni de fièvre.

Effectivement à l'admission l'enfant présente une parésie faciale droite intéressant la bouche et l'occlusion palpébrale visible uniquement lors de la grimace.

L'enfant est fébrile, conscient, l'examen neurologique est normal. Il y a absence de tout exanthème.

Le L.C.R. montre une méningite lymphocytaire avec 880 leucocytes/mm3 dont 90% de lymphocytes, une protéinorachie légèrement augmentée à 0,6 g/l. et une glycorachie à 32 mg%.

Il existe une Hb à 15,2, des GB à 16.100, des plaquettes à 391.000.

Une sérologie du sang est demandée en vue de mettre en évidence par immunofluorescence des anticorps anti-borrelia (Elisa) à la Clinique Neurologique de Cologne (Prof. Dr. R. ACKERMANN). Le résultat confirme le diagnostic d'une maladie de Lyme, le taux étant positif de façon significative (supérieur à 1.600 U).

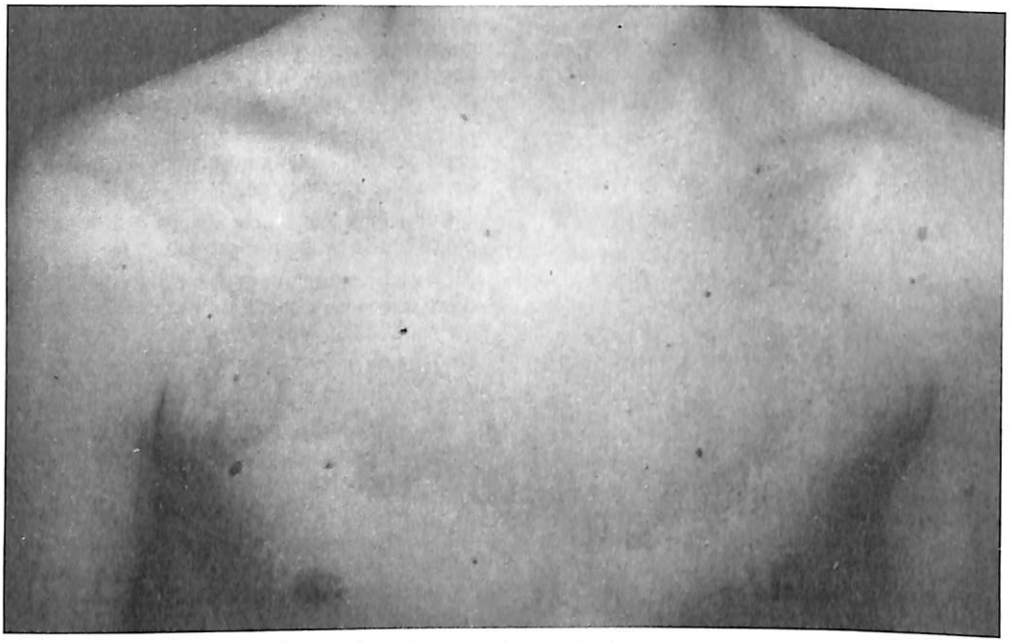


Photo I: Erythème chronique migrant avec plaque de la morsure de tique au niveau de la clavicule droite

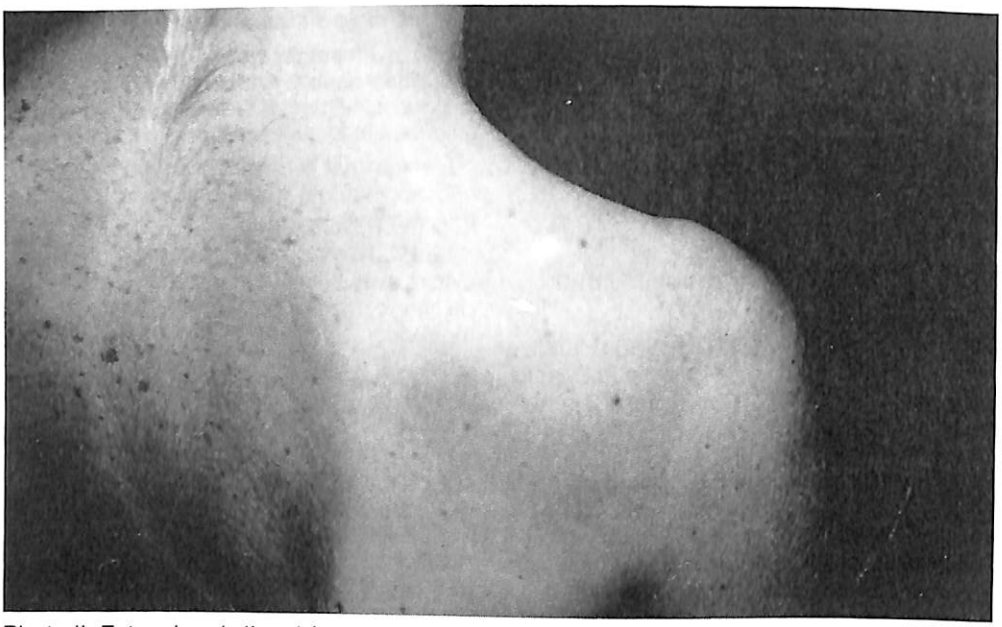


Photo II: Extension de l'erythème migrant au niveau du dos

Cas n° 2

Le patient monsieur G. R. âgé de 55 ans, sportif, vient consulter en date du 06.05.1985 pour une lésion au niveau du dos.

Il s'agit d'une plaque de plusieurs centimètres de diamètre en demi-arc de cercle (photo III), rouge surélevée avec une bordure saillante. L'évolution est de quelques semaines.

Il existe en même temps un état grippal pour lequel il a consulté son médecin traitant qui a prescrit de la Vibramycine. Il lui a recommandé d'aller voir un dermatologue.

La biopsie qui a été faite en bordure de cette lésion, montre un infiltrat lymphocytaire, à prédominance péri-annexielle, prenant parfois une disposition vaguement nodulaire, avec présence de quelques cellules centro-folliculaires. En surface la lésion est souvent séparée de l'épiderme par une mince bande de conjonctive. En profondeur elle atteint l'hypoderme* (photo IV).

* *Dr CAPESIUS, Dr FROMENT*
Laboratoire national de santé, Luxembourg

Photo III: Infiltration cutanée lymphoïde bénigne

Laboratoire: VS 3/7, GB 5.200 dont 65% de lymphocytes.

La sérologie faite seulement après 15 jours de traitement au Tétracycline, montre une valeur limitée de 184 U (IgG Elisa).

Un contrôle clinique après 3 semaines de traitement montre une diminution des lésions cutanées (photo V).

Le traitement est continué pour un mois supplémentaire.

Photo IV: Histologie de la lésion: vue générale faible grossissement (H.E.S.)

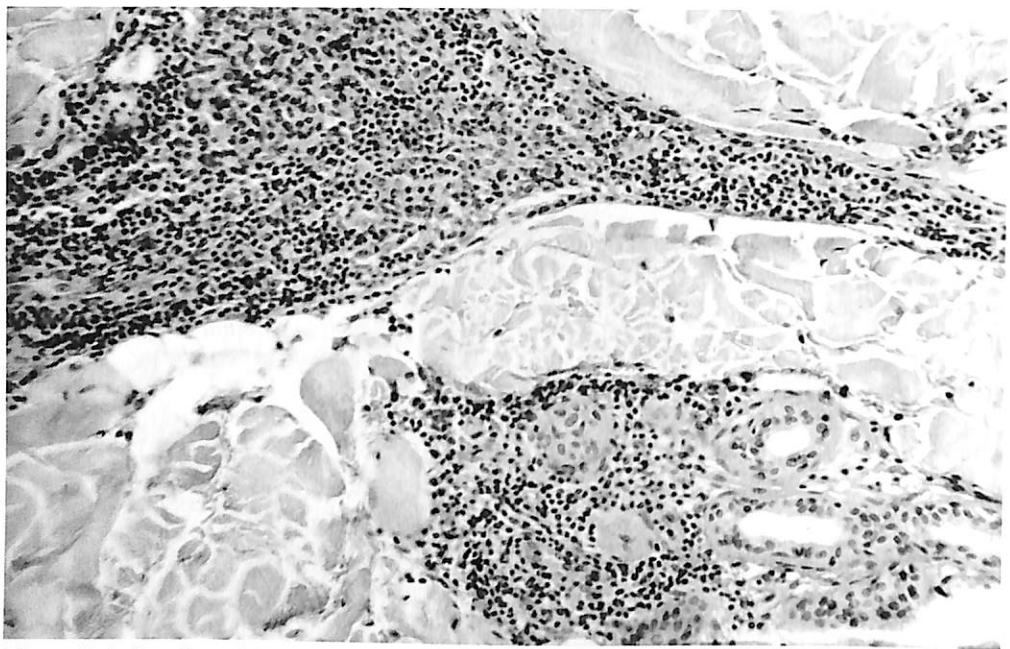


Photo V: Infiltration périvasculaire et périannexielle du derme superficiel (H.E.S.)

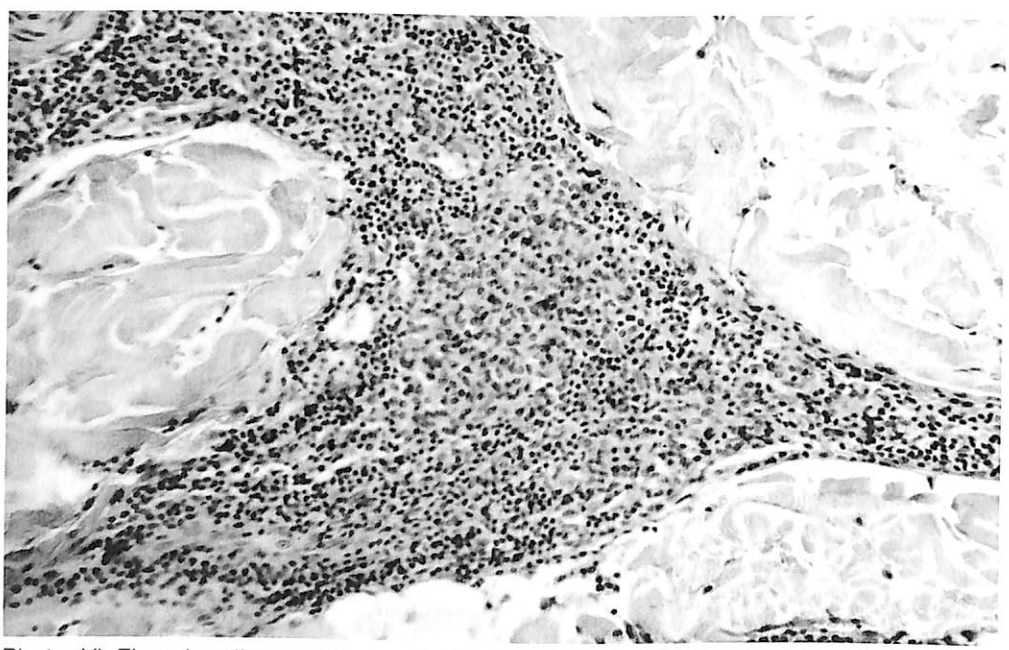


Photo VI: Ebauche d'un centre germinatif dans l'infiltrat (H.E.S.)

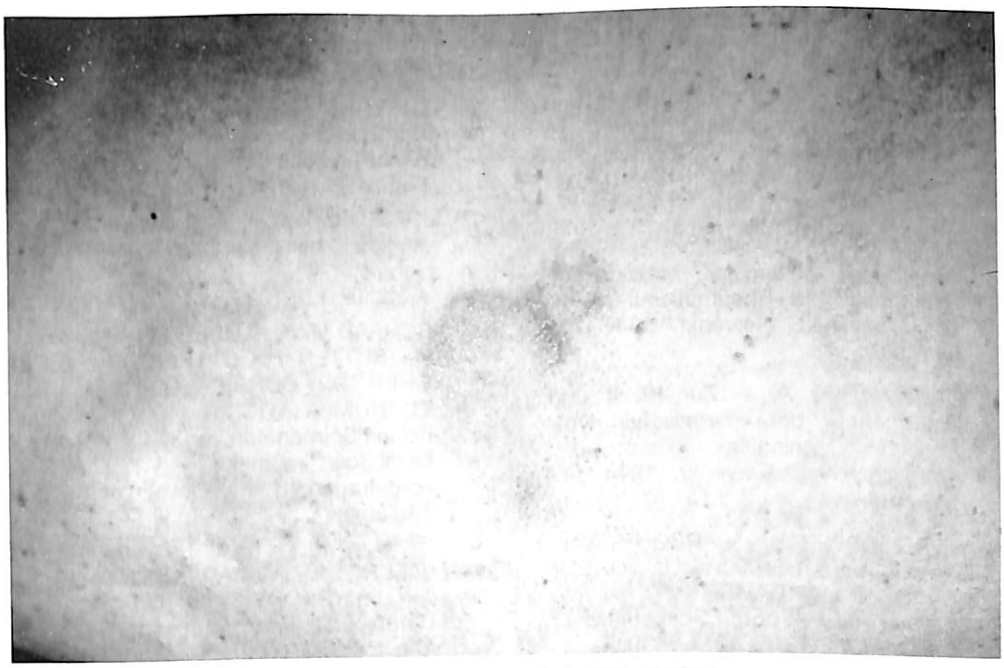


Photo VII: Disparition de l'infiltrat sous traitement de Tetracycline

Lieu de contamination de nos patients:

Dans le 1er cas l'enfant F.T. a fait une randonnée de 15 km à travers les bois et champs de la région de Niederwiltz dans les Ardennes luxembourgeoises, en date du 12.09.1985.

Cependant ni l'enfant ni les parents n'ont remarqué la tique.

Dans le 2e cas le lieu d'une éventuelle contamination n'a pas été mis en évidence, vu que le patient est fort sportif.

CONCLUSIONS

Dans son exposé, LAPERROUZA fait la conclusion en disant: «Lues silvatica versus lues venerea.» Ce qui pour le dermatologue inclut un tas de choses, c.-à-d. ne pas méprendre une véritable syphilis pour une borréliose et vice-versa.

Le seul instrument valable de notre diagnostic reste la clinique et la sérologie.

Le traitement comme pour les autres spirochétoses dans les primo-infections, consiste dans l'administration de Tétracycline. Les lésions plus tardives semblent mieux répondre aux hautes doses de pénicilline.

Il n'existe pas de vaccination préventive.

BIBLIOGRAPHIE

(1) AFZELIUS A. – Rapport lors des «Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm»; 16 décembre 1909.
Arch. Dermatol. Syph. 1910 *101* 405-406.

(2) BANNWARTH A. – Chronische Lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus».
Arch. Psychiat. Nervenkr. 1941 *113* 284-376.

(3) BANNWARTH A. – Zur Klinik und Pathogenese der «chronischen lymphocytären Meningitis».
Arch. Psychiat. Nervenkr. 1944 *117* 162–185.

(4) BURGDORFER W., BARBOUR A.G., HAYES S.F., BENACH J.L., GRUNWALDT E and DAVIES J.P. – Lyme disease – a tick-borne Spirochetosis?
Science 1982 *216* 1317-1319.

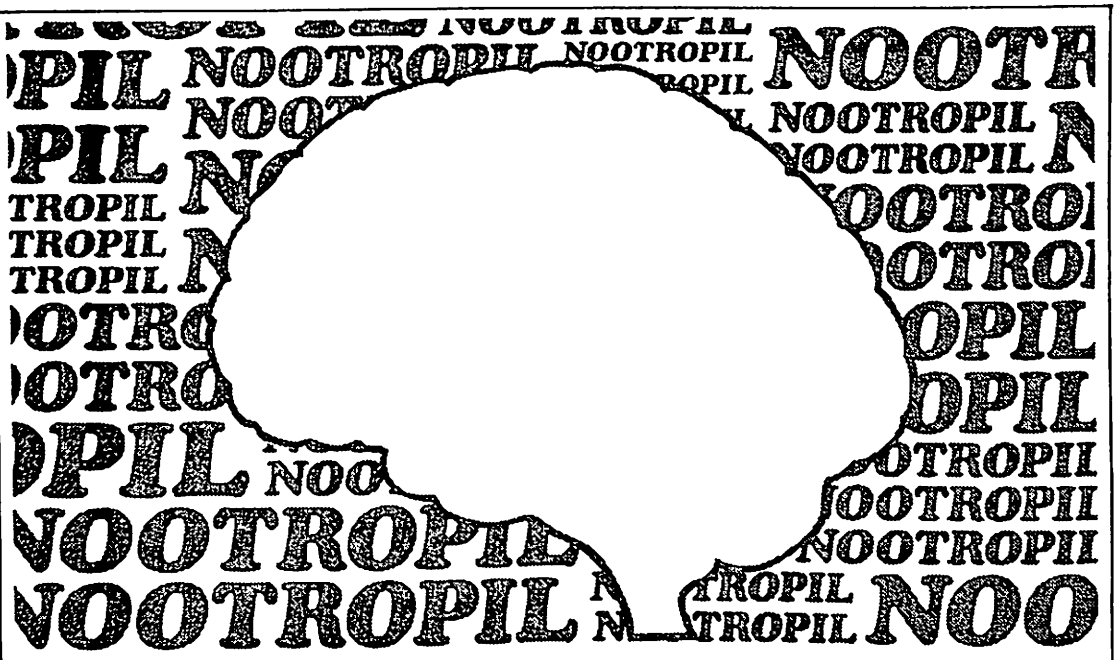
(5) GARIN CH et BUJADOUX – Paralysie par les Tiques.
J. Med. Lyon 1922 *71* 762-765.

(6) LAPERROUZA C. – La borréliose de Burgdorfer ou maladie de Lyme: expérience en zone endémique.
Méd. et Hyg. 1985 *43* 2885-2896.

(7) LIPPSCHÜTZ B. – Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Erythema chronicum migrans.
Arch. für D.S. 1923 *143* 365-374.

(8) SCHAAD U.B., FLUELER U., SCHAUB H., SUTTER H., CALFISCH U., VISCHER D., DURRER D., VEST M., TSCHUMI A., WICK H. – Durch Ixodes-ricinus Spirochäten verursachte Krankheitsbilder;
vorgetragen: Sch. Gesellschaft für Pädiatrie.
Appenzell 6. u. 7. Juni 1986.

(9) STEERE A.C., MALAWISTA S.E., HARDIN J.A., RUDDY S. an al. – Erythema Chronicum Migrans and Lyme Arthritis
Ann. Intern. Med. 1977 *86* 685-698.



NOOTROPIL

PIRACETAM

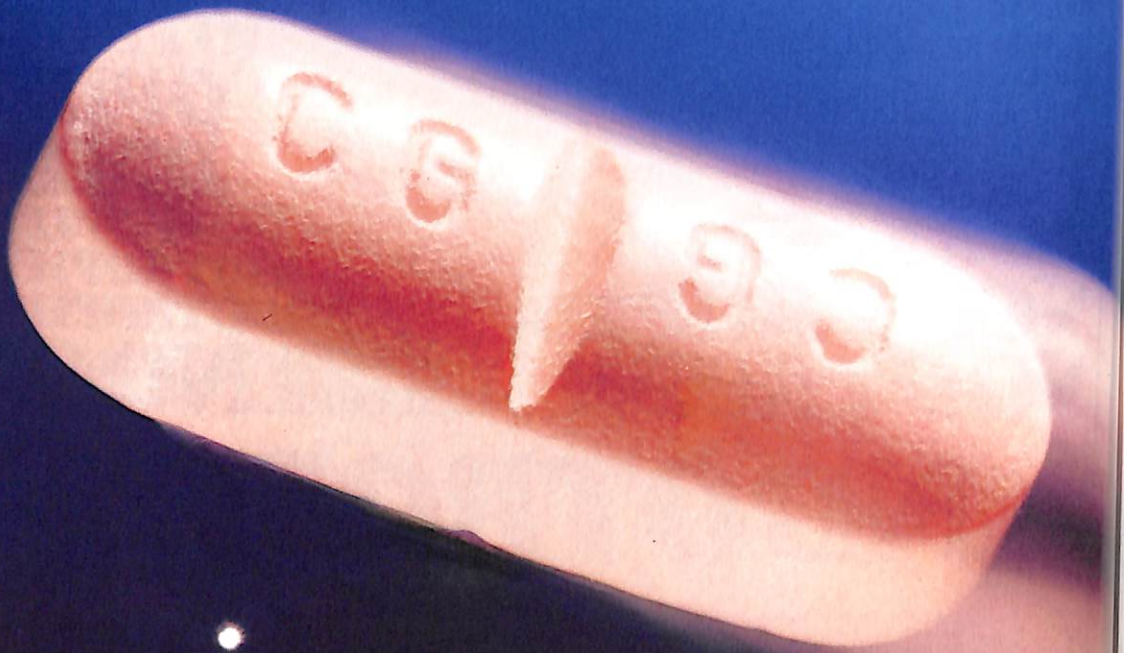
Le NOOTROPIL ou piracetam (2-pyrrolidone acétamide) agit sélectivement au niveau du télencéphale, dont il améliore les fonctions associatives et intégratives. Il augmente le rendement énergétique de la cellule cérébrale et active ses potentialités neuro-physiologiques, particulièrement dans les situations déficitaires. Pratiquement atoxique, il est exempt d'activité stimulante, sédative ou neurovégétative. INDICATIONS. L'activité du NOOTROPIL en fait, chez le sujet âgé, une médication d'appoint sérieuse dans la correction de l'asthénie, des troubles de la vigilance, de l'attention et de l'activité psychomotrice. Il permet par conséquent une meilleure adaptation au milieu. Le NOOTROPIL possède une action thérapeutique sur les syndromes psycho-organiques consécutifs à un traumatisme crânien (syndrome dit «subjectif» des traumatisés crâniens) et sur le décours des comas et des troubles profonds de la conscience d'origine post-traumatique. Le NOOTROPIL utilisé pendant 5 jours permet de raccourcir la cure de sevrage chez l'alcoolique chronique. Le NOOTROPIL n'est pas actif dans le cas de démences constituées et de lésions cérébrales irréversibles. CONTRE-INDICATIONS. Le NOOTROPIL n'ayant pas révélé de toxicité à ce jour, aucune contre-indication n'a été mise en évidence. CONDUITE DU TRAITEMENT. — Dans les syndromes psycho-organiques consécutifs à l'involution sénile ou à un traumatisme crânien (syndrome dit «subjectif» des traumatisés crâniens), l'amélioration commence en général à se manifester vers la troisième semaine. Afin de la parfaire et de la maintenir, il convient de poursuivre le traitement au-delà de cette période, suivant l'avis du médecin traitant. — Dans les troubles profonds de la conscience, la durée du traitement reste fonction de l'évolution de chaque cas. Les techniques de réanimation et la rééquilibration hydro-ionique demeurent indispensables. — Dans les cures de sevrage alcoolique, le traitement classique par les vitamines ou des sédatifs reste indiqué en cas de carence vitaminique ou d'excitation psychomotrice majeure. POSOLOGIE. Selon avis du médecin. Généralement : — **dans les cas chroniques** : 400 à 800 mg, 3 x par jour. — **dans les cas aigus** : 1 à 3 g, 3 x par jour. CONSERVATION DES GELULES. Ne pas dépasser 25° C. PEREMPTION (ampoules à 3 g-soluté). Assurez-vous que la date limite d'emploi qui figure sur les emballages n'est pas dépassée. PRESENTATIONS ET FORMULES. — **60 gélules à 400 mg** : 2-pyrrolidon. acetamid. 400 mg — Acid. silicic. part. methyl. — Lact. — Magnes. stear. — Polyaethylen. glycol. 6000 : q.s. pro capsul. gelatin un. cum Titan. dioxyd. color. cum Erythrosin. et Flav. Sunset. — **12 ampoules pour injection à 1 g** : 2-pyrrolidon. acetamid. 1 g — Natr. acet. — Acid. acet. — Aqua : q.s. ad ml 5. — **30 ampoules pour injection à 3 g** (usage clinique) : 2-pyrrolidon. acetamid. 3 g — Natr. acet. — Acid. acet. — Aqua : q.s. ad ml 15. — **60 comprimés «film-coated» à 800 mg** : 2-pyrrolidon. acetamid. 800 mg — Acid. silicic. — Magnes. stear. — Polyaethylen. glycol. 6000 : q.s. ad tablett. compress. un. ; Aethylcellulos. — Hydroxypropylmethylcellulos. — Hydroxypropylcellulos. — Polyoxyaethylen. sorbitan. monooleas — Titan. dioxyd. — Flav. Sunset lac. color. obduct. — **200 ml de soluté à 20 % — 1 ml = 200 mg** (mesurette) : 2-pyrrolidon. acetamid. 200 mg — Glycerin. — Methyl. paraoxybenzoas — Natr. acet. — Natr. saccharin. — Propyleneglycol. — Propyl. paraoxybenzoas — Sorbitol. solut. — Arom. pharmaceutic.-derog. n° 42/476 — Aqua : q.s. ad ml un. — Acid. acetic. q.s. ad pH 5,6.

S.A. **UCB Pharma** N.V.
rue Berkendael 68 - 1060 Bruxelles - Téléphone 02/343.01.17

ucb

NOUVEL ANTI-HYPERTENSEU

LOGROTON
DIVITABS



DIVITABS :
UNE INNOVATION GALENIQUE

Associe **Hygroton**, le diurétique à longue durée d'action, et **Lopresor**, le b-bloquant cardiosélectif lipophile dans un comprimé à action retard sécable.

CIBA

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

Chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse

F. RIES
M. DICATO

Département d'hématologie-cancérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg
Luxembourg

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années la transplantation de moelle s'est imposée soit comme traitement de choix, soit comme traitement d'option pour une variété de maladies cancéreuses et non cancéreuses. Les différents groupes de pathologies susceptibles de pouvoir bénéficier d'une greffe de moelle peuvent être subdivisés comme suit:

1) Maladies non cancéreuses du système lympho-hématopoiétique, impliquant la cellule souche ou ses dérivés: il s'agit de maladies diverses comme l'anémie aplastique, la thalassémie majeure, l'immunodéficience sévère combinée, l'ostéopétrose. Pour ces maladies l'objectif fixé est celui de détruire le système lympho-hématopoiétique anormal et de le remplacer par celui d'un donneur sain compatible.

2) Maladies de stockage, maladies génétiques du lysosome: il s'agit d'affections telles que la maladie de Gaucher ou le syndrome de Hurler, maladies souvent rapidement fatales suite à un déficit enzymatique lysosomial aboutissant à une accumulation tissulaire de matériaux anormaux. Dans ces affections la greffe de moelle à partir d'un donneur sain va fournir au receveur un stock de cellules médullaires saines, permettant de pallier au déficit enzymatique des autres cellules du patient.

Bull Soc Sci Méd
p 111 - 1986

3) Maladies cancéreuses, en particulier celles du système lympho-hématopoiétique: leucémie aiguë non-lymphoblastique, leucémie aiguë lymphoblastique en rechute, leucémie myéloïde chronique, maladie de Hodgkin réfractaire. Pour ces diverses maladies la greffe de moelle permet d'administrer une quantité de chimiothérapie très importante, potentiellement curative, souvent associée à une irradiation corporelle totale (TBI ou total body irradiation). La moelle administrée après ce traitement éradicateur permettra la reprise d'une fonction lympho-hématopoiétique qui serait sinon compromise.

C'est essentiellement dans ce dernier groupe de pathologies que les indications de la greffe de moelle seront discutées ici.

Dans les hémopathies malignes les premières greffes ont souvent été réalisées chez des patients présentant des leucémies réfractaires à tout traitement classique; ces patients étaient souvent en 2e ou 3e rechute de leur leucémie et pouvaient être considérés comme condamnés. Environ 10% de ces patients ont cependant pu être guéris par des *allogreffes* de moelle à partir de donneurs familiaux HLA-compatibles. Les résultats ont même été nettement meilleurs (30% de guérisons) pour les patients pouvant bénéficier d'une greffe à partir d'un jumeau monozygote (*greffe syngénique*). En effet, ces patients ne couraient pas le risque de la réaction de la greffe contre l'hôte (GVHD ou graft versus host disease), ainsi que d'autres risques associés aux allogreffes (comme p.ex. la nécessité d'administrer un traitement immunosuppresseur favorisant les infections opportunistes). A côté de la greffe allogénique et syngénique on peut, faute de donneur de moelle compatible, également utiliser la moelle du patient, prélevée en cours de rémission et infusée après le traitement intensif; on parle alors *d'autogreffe.* Comme pour la greffe syngénique, l'autogreffe ne comporte pas le risque de la réaction de la greffe contre l'hôte. Cependant cette technique comporte de multiples autres inconvénients; en effet chez les patients fortement prétraités la réserve médullaire est parfois insuffisante pour garantir une bonne reprise de moelle en période post-greffe; d'autre part la moelle du patient, même prélevée en cours de rémission risque d'être contaminée par des cellules néoplasiques, non détectables sur le médullogramme. Finalement, certains considèrent que le phénomène de réaction de la greffe contre l'hôte pourrait jouer un rôle bénéfique dans l'éradication définitive des cellules leucémiques restantes («graft versus leukemia»); l'autogreffe et la greffe syngénique, ne donnant pas lieu à cette réaction, seraient donc désavantagées sur ce point par rapport à l'allogreffe.

Le choix des différents systèmes de greffe varie selon la pathologie qu'on désire traiter. Dans les affections non cancéreuses du système hématopoiétique et les maladies de stockage on sera obligatoirement amené à pratiquer soit des allogreffes soit des greffes syngéniques, le système hématopoiétique lui-même étant défectueux. Dans le cas d'affections malignes on pourra envisager les diverses attitudes. Malheureusement les donneurs, jumeaux monozygotes sont rares et on sera le plus souvent amené à choisir entre l'allo- et l'autogreffe.

MODALITES PRATIQUES DE LA GREFFE DE MOELLE ET COMPLICATIONS:

La recherche d'un donneur de moelle pour une allogreffe devra toujours passer par le typage du système HLA du donneur et du receveur afin d'établir l'histocompatibilité; dans le cas idéal d'identité génotypique dans le système HLA et de non-réactivité dans le test de culture lymphocytaire mixte le risque de réaction de la greffe contre l'hôte (GVHD) est acceptable. Dans certains cas, surtout s'il s'agit de receveurs jeunes on accepte parfois une légère incompatibilité dans le système HLA si ce risque paraît justifié. Dans ces cas on peut réduire la GVHD, soit en réalisant in vitro une déplétion lymphocytaire sur le greffon, soit par un traitement immunosuppresseur accru chez le receveur durant la période post-greffe. Si le risque de GVHD paraît trop important ou si aucun donneur n'est disponible, on pourra envisager la solution de l'autogreffe. Idéalement l'autogreffe devra être prélevée

au moment ou la moelle est aussi intacte que possible (p.ex. leucémie en rémission complète; ou p.ex. tumeur solide sans métastases médullaires connues); il convient également de s'assurer par des cultures de cellules médullaires que la moelle prélevée sera capable de reconstituer ultérieurement une fonction hématopoiétique correcte, et de ne pas choisir une localisation antérieurement irradiée comme site de prélèvement. Alors que les allogreffes sont généralement restreintes aux sujets jeunes (inf. à 50 ans), les autogreffes, moins risquées, peuvent être tentées chez des gens plus vieux. *Le prélèvement de moelle* se réalise généralement en salle d'opération, soit sous anesthésie générale, soit épidurale. Les ponctions sont effectuées au niveau des 2 crêtes iliaques avec de multiples aspirations de petites quantités de moelle dans des seringues héparinées; on collecte approximativement 10 – 20 ml/kg de poids du donneur et on essayera dans la mesure du possible de retirer plus de 2×10^8 cellules nucléées/kg de poids du receveur. Lorsqu'il s'agit d'une autogreffe, la moelle devra le plus souvent être congelée pour être donnée ultérieurement après le traitement intensif; l'autogreffe peut également faire l'objet de multiples manœuvres de *purification* afin de la débarrasser d'éventuelles cellules néoplasiques persistantes. Ces techniques peuvent être du type chimiothérapie in vitro (p.ex. incubation avec de l'hydroxyperoxycyclophosphamide ou de l'Asta Z), soit immunologiques (lyse in vitro des cellules tumorales par des anticorps monoclonaux et du complément), soit physiques (passage des cellules médullaires sur des gradients de densité et séparation mécanique) soit de type immuno-physique (tri cellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux fixés sur des billes magnétiques et élimination du complexe cellule néoplasique-anticorps-bille dans un champ magnétique). Aucune de ces techniques ne s'est révélée réellement supérieure à une autre, ni d'ailleurs supérieure à l'allogreffe de moelle nonpurifiée (manque d'études contrôlées). *Le conditionnement du receveur* à la greffe de moelle se prépare selon un compte à rebours bien calculé par rapport au jour de l'infusion de la moelle. En général on combine un traitement chimiothérapeutique intensif suivi d'une irradiation corporelle totale (TBI). Le conditionnement le plus «classique» utilise le cyclophosphamide à raison de 120 – 200 mg/kg, donné en 2 – 4 jours, suivi d'une TBI de 800 à 1000 rads. Certains auteurs utilisent une irradiation plus forte mais plus fractionnée (maximum 1200 rads), d'autres utilisent une protection pulmonaire partielle (vu le risque de pneumonite radique). Certains régimes de conditionnement utilisent uniquement une chimiothérapie (p.ex. cyclophosphamide + busulfan ou cyclophosphamide + ARA-C) sans TBI. Lorsqu'il s'agit de pratiquer une autogreffe chez un patient porteur d'une tumeur solide, on n'espère en général pas pouvoir éradiquer cette tumeur par une TBI; dans ce cas on essaye de choisir une chimiothérapie qui doit remplir deux conditions principales: 1) être active sur la tumeur en question, 2) ne pas présenter une forte toxicité autre que hématologique en utilisation à mégadose. De multiples agents chimiothérapeutiques couramment utilisés ne répondent pas à ces critères (p.ex. Cisplatine, Adriamycine, Vincristine) à cause d'une toxicité dose-limitante autre que hématologique (toxicité sur les muqueuses, les reins, le système nerveux, etc...). Parmi les drogues utilisables en intensification il faut citer le cyclophosphamide, le melphalan, le busulfan, le VP 16, l'ARA-C et certaines nitrosurées.

Une fois le traitement de conditionnement terminé, *l'infusion de moelle* peut avoir lieu; il convient cependant toujours de s'assurer que l'agent chimiothérapeutique préalablement administré a une 1/2 vie suffisamment courte pour ne pas endommager la moelle infusée. La transfusion de moelle se passe en général sans trop de problèmes, même si cette moelle n'a pas été filtrée; la transfusion rapide d'une moelle préalablement congelée induit fréquemment des frissons.

Le succès de la greffe de moelle après ces diverses manœuvres dépendra ensuite en grande partie des *traitements supportifs* qui devront être assurés au patient. Suite au traitement intensif celui-ci passera par une

phase d'aplasie médullaire avec besoins transfusionnels multiples et un risque infectieux majeur, nécessitant une surveillance étroite et souvent de véritables soins de réanimation hématologique. Lorsqu'il s'agit d'un patient receveur d'une allogreffe, cette période comporte des facteurs de risque supplémentaires:

1) risque de contracter une infection à cytomégalovirus (CMV), soit via les leucocytes du donneur de moelle, soit par les produits ultérieurement transfusés;

2) risque accru d'infections opportunistes (CMV, pneumocystis carinii, herpès, mycoses) suite à l'administration d'un traitement immuno-suppresseur anti-GVHD (cyclosporine-A, methotrexate, corticoïdes);

3) risque de GVHD dès la période de prise du greffon. Certains des problèmes post-greffe peuvent être en partie prévenus, p.ex.: sélection de donneurs de plaquettes CMV-négatifs, isolation du patient en période neutropénique et décontamination digestive, administration rapide d'antibiotiques à large spectre au moindre signe infectieux, hyperalimentation parentérale contre la dénutrition, administration de corticoïdes à fortes doses au moindre signe évocateur d'une GVHD. Pour d'autres problèmes cependant les perspectives restent actuellement décevantes; il s'agit p.ex. des infections à CMV, fréquemment fatales faute d'un traitement efficace, il s'agit des infections à Aspergillus qui répondent souvent mal à l'Amphothéricine B; ceci est également le cas des GVHD graves (éruption cutanée généralisée, diarrhées importantes, cholostase hépatique, brochiolites) qui obligent à l'escalade du traitement immunosuppresseur et favorisent ainsi de graves infections opportunistes.

Lorsque tout se passe bien, on peut attendre la récupération médullaire après une période d'aplasie de 2 à 3 semaines; on assistera alors à une montée progressive des leucocytes avec une montée plaquettaire et réticulocytaire. Lorsqu'il s'agit d'une allogreffe, des investigations cytogénétiques et/ou le contrôle des groupes sanguins permettent en général de voir rapidement si c'est bien la moelle du donneur qui a poussé. La récupération est souvent totale après 5 à 6 semaines pour la lignée blanche, parfois un peu plus tardive et incomplète pour la lignée plaquettaire. La nécessité de traiter une GVHD débutante par des immunosuppresseurs peut retarder la bonne récupération médullaire; ceci est également le cas lorsqu'on applique des antibiothérapies à potentialité médullotoxique (p.ex. administration de Trimethoprime-Sulfamethoxazole qui a un effet anti-folique).

Résultats et indications:

Les résultats publiés sur les allogreffes de moelle dans les *maladies lysosomiales* ainsi que dans les *maladies non cancéreuses du système lympho-hématopoiétique* sont généralement bons à excellents. Dans ces cas la greffe est souvent appliquée chez des enfants, et les résultats sont globalement meilleurs par rapport à la population adulte, le risque de GVHD étant moindre (système immunitaire immature). D'autre part, le traitement de conditionnement ne doit pas être aussi lourd, vu qu'il n'y a pas d'affection néoplasique à éliminer et finalement les patients n'ont pas été prétraités par des chimiothérapies pouvant donner lieu à une toxicité cumulative excessive lors du traitement intensif.

En ce qui concerne la greffe dans les *affections néoplasiques,* les résultats sont extrêmement divergents selon les diverses séries publiées. Les résultats sont souvent excellents lorsqu'on peut utiliser la greffe syngénique dans des leucémies aiguës en 1re ou 2e rémission chez des sujets jeunes.

Les résultats pour les allogreffes peuvent être résumés comme suit:

Leucémie aiguë non-lymphoblastique:

En 1re rémission complète: environ 50% de rémissions prolongées, en 1re rechute ou 2e rémission complète: env. 30%, et en phase de chimio-résistance: environ 10% de rémissions prolongées.

Leucémie aiguë lymphoblastique:

En 2e rémission complète: environ 35% de rémissions prolongées, en 1re rémission complète: environ 70% de rémissions prolongées.

(A noter cependant qu'un pourcentage non négligeable d'enfants est facilement guérissable par un traitement classique et que l'intensification avec greffe en 1re rémission complète devrait être restreinte à des patients présentant de gros facteurs de risque de rechute.)

Leucémie myéloïde chronique:

Greffe en phase chronique: environ 65% de longues rémissions; greffe en phase accélérée: environ 35% de longues rémissions; greffe en phase aiguë, blastique: env. 15% de longues rémissions.

Le traitement par greffe dans la leucémie myéloïde chronique pose des questions très délicates quant au moment de pratiquer la greffe: faut-il la faire au début en phase chronique, avec une très bonne chance de guérison définitive mais avec un risque non négligeable de décès dans l'immédiat alors que le patient peut encore vivre tranquillement pendant plus de 5 ans en phase chronique sans traitement agressif? Le choix est souvent difficile pour le médecin et surtout pour le malade qui doit peser la chance de guérison définitive contre le risque de mort imminente alors qu'il se trouve dans une situation où rien ne le menace dans l'immédiat.

En ce qui concerne les autogreffes, les résultats sont souvent encore plus difficiles à interpréter; comme pour les allogreffes les résultats à très long terme ne sont pas encore bien connus; la plupart de ces traitements doivent encore être comparés par des études randomisées aux traitements plus classiques qui eux aussi évoluent et se perfectionnent constamment.

En ce qui concerne les autogreffes dans les tumeurs solides, aucune recommandation évidente ne peut être faite sur base des diverses études publiées. Presque toutes les études démontrent bien la validité du principe dose-effet avec souvent démonstration de régressions tumorales spectaculaires après l'intensification; cependant on assiste rarement à des réponses complètes et durables et le bénéfice en termes de survie globale est rarement établi. Les quelques rares indications qui pourraient se dégager de ces études semblent se limiter actuellement aux tumeurs solides pédiatriques (sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, neuroblastome). Dans les lymphomes non-Hodgkiniens et dans la maladie de Hodgkin on a également rapporté plusieurs séries de cas où l'autogreffe de moelle après traitement intensif a donné des réponses inespérées et durables; le pourcentage de guérisons reste cependant très faible et les indications précises sont encore mal délimitées. Faut-il pratiquer l'intensification en période de rémission ou faut-il la réserver aux cas en rechute ainsi qu'aux cas franchement réfractaires? Faut-il purifier la moelle? Faut-il faire le traitement combiné avec la TBI ou rien que la chimiothérapie intensive? Beaucoup de questions restent sans réponse. Ici également la situation se complique de par le fait que les traitements soi-disant «classiques» se sont très nettement perfectionnés; de nouvelles polychimiothérapies assez sophistiquées et intensives (mais ne nécessitant pas de greffe de moelle) permettent actuellement d'atteindre d'excellentes réponses thérapeutiques et un grand nombre de guérisons. Un échec à ces traitements signifie le plus souvent que la chimiothérapie très intensive ne saura plus être curative non plus. Dans les lymphomes d'histologie agressive ainsi que dans certaines tumeurs solides très chimiosensibles (comme p.ex. l'épithélioma anaplasique à petites cellules du poumon) la chimiothérapie intensive avec greffe de moelle devra être comparée à l'approche classique dans des essais randomisés avant qu'on ne puisse recommander cette approche sur une plus large échelle.

Conclusion:

La chimiothérapie intensive avec greffe de moelle peut s'appliquer pour des pathologies diverses, tant cancéreuses que non cancéreuses. La plupart des problèmes liés à la sélection du donneur, au prélèvement et à l'infusion de la moelle sont actuellement assez bien résolus; les régimes de conditionnement à la greffe pourront certainement encore être perfectionnés; ceci est surtout le cas dans le traitement par chi-

miothérapie intensive dans les tumeurs solides; c'est le cas également pour la TBI qui comporte un grand risque de toxicité pulmonaire.

En ce qui concerne les indications précises, aucune règle générale ne peut être donnée; de multiples facteurs, indépendants de la pathologie du malade, doivent être respectés, à savoir: l'âge du patient, la présence ou l'absence d'un donneur de moelle «idéal», l'état général du malade. Parallèlement aux progrès en matière de greffe de moelle, d'énormes progrès ont été réalisés dans l'application de traitements plus «classiques». L'avenir devra montrer si la chimiothérapie avec greffe de moelle aura un rôle majeur à jouer dans l'arsenal thérapeutique de l'oncologiste. Dans certaines indications très précises cette approche peut actuellement s'intégrer très valablement dans un plan thérapeutique précis; dans d'autres indications la greffe constitue une option thérapeutique parmi d'autres, et le choix du traitement devra être laissé en fin de compte au patient bien informé.

Références:

BLUME K.G. et al. (Ets): Clinical bone marrow transplantation. New York, Churchill Livingstone, 1983, 1-372.

DINSMORE R. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute non-lymphocytic leukemia. Blood 63: 649, 1984.

GALE R.P. et al.: Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Lancet 663, 1983.

KAIZER H., Santos G.W.: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of leukemia, lymphomas and other cancers. Progress in Clinical Cancer. I Aviel (Ed) New York, Grune & Stratton, 1982, 31-43.

O'REILLY R.J.: Review: Allogeneic bone marrow transplantation: current status and future directions. Blood 62: 941, 1983.

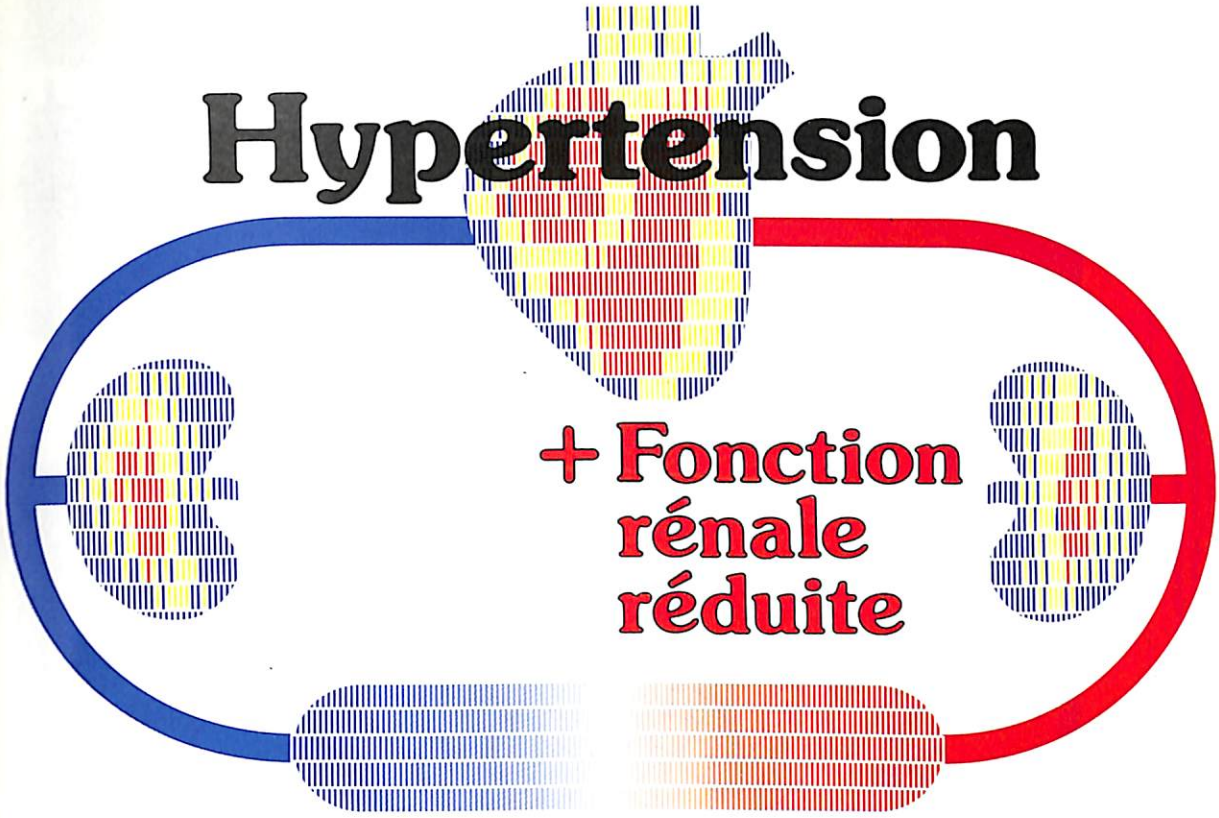
SANTOS G.W.: History of bone marrow transplantation. Clin. Haematol. 12: 611, 1983.

SANTOS G.W.: Bone marrow transplantation in leukemia: current status. Cancer 54: 2732, 1984.

SPECK B. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. Lancet i: 665, 1984.

THOMAS E.D.: Hig-Dose therapy and bone marrow transplantation. Seminars in Oncology, 4: 15-20, 1985.

Hypertension



Diurexan®

pour des patients hypertendus,
même
en cas de fonction rénale réduite

Avantages d'une thérapeutique antihypertensive avec Diurexan:

- Efficacité élevée
- Pas d'accumulation rénale
- D'un emploi sûr,
  même chez les patients âgés

1 comprimé par jour
= pression sanguine
sous contrôle
pendant 24 heures

Homburg
Degussa Pharma Gruppe

Ets A. de Bournonville & Fils, S. A. Dép. Homburg,
Parc industriel de la Valée du Hain,
1430 BR. Wauthier-Braine

Bei allen akuten Schmerzen am Bewegungsapparat

DOLO-DOLGIT

wirkt wie gespritzt

schnell und inten

- analgetisch
- antiphlogistisch
- antirheumatisc

Dolo-Dolgit. Zusammensetzung: 1 Dragée enthält **600 mg Ibuprofen.** Anwendungsgebiete: Entzündliche und entzündlich aktivierte degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates: Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, akuter Gichtanfall, Arthrosen, Spondylarthrosen, Neuritiden, Neuralgien, Zervikalsyndrom, Weichteilrheumatismus, nichtrheumatische entzündliche Schmerzzustände. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen, Asthmapatienten, bei denen nach Acetylsalicylsäure oder anderen Prostaglandinsynthetase-Hemmern Asthmaanfälle, Urticaria oder Rhinitis aufgetreten sind, Ulcus ventriculi et duodeni, hämolytische Anämie. Patienten mit schweren Leber- oder Nierenschäden sollten nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes und unter sorgfältiger Kontrolle mit Dolo-Dolgit behandelt werden. Schwangerschaft und Stillzeit. Nebenwirkungen: Magen-Darm-Beschwerden, gegebenenfalls mit Hämorrhagien und Ulcera im Magen-Darm-trakt, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmen, Hautreaktionen, selten Blutbildungsstörungen (Agranulozytose, Thrombozytopenie). Bei hoher Dosierung und Langzeitanwendung sind Beeinträchtigung des Sehvermögens, Ohrenklingen und Verwirrtheitszustände, Erhöhung der Leberenzyme und des Harnstoffspiegels möglich. Selten Beeinträchtigung des Elektrolythaushaltes mit Flüssigkeitsretention. Bei Langzeitanwendung sind Kontrollen des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktion sowie der Sehkraft angezeigt. Bei Verdacht auf Einschränkung der Sehkraft ist Ibuprofen sofort abzusetzen. Das Auftreten von Schwindel kann die Fähigkeit zur selbständigen Teilnahme am Straßenverkehr sowie beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Dolo-Dolgit: Packung zu 20 Dragées 332 Bf; Packung zu 50 Dragées 703 Bf; Packung zu 100 Dragées 1241 Bf; Anstaltspackung.

DOLORGIET Arzneimittel · D-St. Augustin 3/Bonn

Stand 10/86

Actualités Pneumologiques

Jean-Claude SCHNEIDER, Jean-Paul PARINI

Clinique Ste-Thérèse, Luxembourg

I. TUBERCULOSE

Ce n'est pas un anachronisme que de parler de tuberculose au Luxembourg en 1986 puisque l'incidence de la tuberculose active se maintient à un même niveau depuis plusieurs années. Ainsi nous enregistrons chaque année entre 70 et 80 nouveaux cas. Notre situation est plus mauvaise que celle de nos voisins, français et belges. Chaque année surviennent des décès par tuberculose, décès injustes puisque évitables par un traitement actuellement efficace à 100%. L'existence de formes extra-pulmonaires, comme les méningites, les formes digestives, rénales et même osseuses, est un indice que notre situation épidémiologique est loin d'être brillante et que l'éradication ne peut être envisagée dans un avenir proche.

Les statistiques sont très certainement sous-estimées, les déclarations n'étant pas toujours faites et le diagnostic pas toujours posé. L'ampleur réelle du problème tuberculeux ne peut être mesurée, étant donné que nous font défaut d'importants paramètres tel le taux d'infection tuberculeuse c.-à-d. le pourcentage de sujets spontanément positifs à la tuberculine à un âge donné.

Les causes principales du décès par tuberculose sont liées, d'après l'OMS au fait que les médecins ne pensent plus au diagnostic de tuberculose ou trop tard. Des enquêtes ont montré que même en milieu hospitalier 50% des formes fatales de tuberculose peuvent ne pas être

Bull. Soc Sci Méd
p. 117 - 1986

reconnues jusqu'à l'autopsie. Une autre raison de la mortalité est la prescription d'un traitement inadéquat soit que l'association tuberculostatique n'est pas la plus efficace ou qu'elle est prescrite à des doses insuffisantes. Les autres causes de décès par tuberculose sont en relation avec le terrain (ethylisme, cas psychiatriques...) et enfin avec des récidives à bacilles résistants, éventualité relativement rare.

Pour réduire la mortalité, il faut donc envisager le diagnostic de tuberculose et ceci le plus tôt possible.

Afin de réduire la morbidité tuberculeuse, il convient de protéger les sujets sains. L'on peut d'une part réaliser une vaccination par le B.C.G. qui assure une protection d'environ 80% et qui empêche surtout l'éclosion de formes graves de tuberculose.

Le deuxième moyen consiste à rechercher les patients présentant une tuberculose active avec B.K. positifs à l'examen direct. Ceci implique à nouveau un diagnostic précoce qui permet de réduire la contagion. Le dépistage se fait le plus souvent sur symptomes respiratoires qui existent chez plus de 80% des malades et qui sont le plus souvent négligés depuis au moins 6 mois.

Le dépistage systématique est actuellement peu performant puisqu'il permet de découvrir moins de 5% des cas de tuberculose. Par contre, il faut s'adresser à des groupes à haut risque, comme les patients qui toussent et qui crachent, les patients présentant un diabète, un ulcère, les personnes présentant une ancienne tuberculose jamais traitée par les tuberculostatiques modernes, les personnes de plus de 60 ans. Le risque est également plus élevé chez les immigrés pour lesquels il faudrait réaliser un cliché radiologique non seulement lors de l'entrée dans le pays, mais également surtout les 2 premières années après leur arrivée, car ce sont l'adaptation et les conditions sociales qui sont responsables de la réactivation d'infections bacillaires latentes.

Les dernières années est apparu un nouveau groupe à risque pour la tuberculose, à savoir les personnes présentant une infection à HTLV III, soit un SIDA confirmé. Cette nouvelle tendance sur le plan infectieux semble se développer, le tableau clinique étant volontiers celui d'une tuberculose disséminée.

Afin de réduire le réservoir de bacilles, il convient de mettre en œuvre une thérapeutique anti-tuberculeuse le plus rapidement possible. Pour être efficace, le traitement doit être correctement conduit.

Le traitement le plus sûr et efficace à 100% est le régime de chimiothérapie de 6 mois: administration pendant 2 mois d'une quadruple association à base d'Isoniazide, de Rifampicine, de Pyrazinamide et d'Ethambutol, suivie d'une bithérapie pendant 4 mois par Isoniazide et Rifampicine. Les effets secondaires sont rares, mais doivent toujours être recherchés par une surveillance régulière.

L'hospitalisation des sujets bacillifères est recommandée pendant 4 semaines seulement, ce qui suffit pour écarter tout risque de contagion. La primo-infection patente bénéficiera du même traitement que la tuberculose-maladie.

Dans un souci d'éradication de la tuberculose, il faut également traiter les cas présentant des lésions peu étendues, sans bacilles dans les différents prélèvements et qui sont le plus souvent asymptomatiques.

Le dépistage dans l'entourage des malades est évidemment important pour rechercher un éventuel contaminateur qu'il faudra traiter et pour mettre en évidence des primo-infections, surtout chez les enfants, qui devront bien entendu être traitées même si le seul stigmate de la primo-infection est représenté par un virage tuberculinique, auquel cas d'aprés les données actuelles le traitement pourra se limiter à une bithérapie par Rifampicine et Isoniazide pendant 6 mois. Ces formes doivent absolument être traitées si l'on veut un jour assurer l'éradication de la tuberculose. Ont droit enfin à un traitement anti-tuberculeux de couverture, les patients présentant d'anciennes lésions tuberculeuses, même minimes, s'ils doivent recevoir une chimiothérapie anti-cancéreu-

se, des corticoïdes de manière prolongée ou une radiothérapie thoracique.

La mise en place d'un programme de lutte anti-tuberculeuse sur des bases nouvelles tenant compte du moment épidémiologique actuel, doit permettre l'éradication de cette maladie puisque le traitement est efficace à 100% à condition de penser à ce diagnostic.

II. PNEUMOPATHIES CHEZ LES IMMUNO-DEPRIMES

Parallèlement aux progrès réalisés par la chimiothérapie anti-cancéreuse, par les greffes d'organes et de moelle osseuse, l'on assiste à une augmentation d'états d'immuno-dépression. Cependant un des faits les plus marquants de la médecine moderne est l'apparition soudaine et l'accroissement rapide du syndrome immuno-déficitaire acquis (SIDA). L'apparition d'une pneumopathie chez un immuno-déprimé constitue une cause importante de morbidité et de mortalité. Le succès thérapeutique dépend en règle de la précocité du diagnostic. Il faut par ailleurs savoir qu'en cas d'affection maligne, l'infection n'est pas seule à l'origine des infiltrats pulmonaires. Il peut en effet s'agir d'infiltrations liées à la pathologie maligne, à la toxicité de la radiothérapie et de la chimiothérapie, d'un œdème pulmonaire non lésionnel ou d'une hémorragie intra-pulmonaire. En fonction de la pathologie primitive sous-jacente, l'examen radiologique permet déjà de donner quelques orientations étiologiques.

Les moyens diagnostiques mis en œuvre pour aboutir au diagnostic de la pneumopathie doivent tenir compte de la maladie immuno-dépressive, des traitements mis en œuvre, des conditions hématologiques (thrombopénie, granulopénie) et de l'état respiratoire (troubles de la diffusion, hypoxémie ventilation assistée).

L'on doit bien évidemment toujours réaliser des examens des expectorations, avec ou sans induction, des hémocultures et un bilan sérologique complet. La bronchofibroscopie est bien tolérée et permet de réaliser 3 types de prélèvements: le lavage bronchiolo-alvéolaire, le brossage bronchique et enfin la biopsie pulmonaire transbronchique.

Le lavage bronchiolo-alvéolaire a l'avantage d'être non invasif et de n'entraîner que très rarement des complications infectieuses. Son rendement est très élevé dans la pathologie opportuniste (pneumocystis carinii, mycobacterium etc.). L'on mesure l'importance du lavage bronchiolo-alvéolaire quand l'on sait que les pneumopathies à pneumocystis carinii représentent 85% de la pathologie opportuniste du SIDA et que son rendement est exceptionnel (94%), enfin que son association avec des brossages ou biopsies pulmonaires permet d'obtenir un diagnostic d'affection médicalement curable dans près de 90% des cas. Pour mesurer l'importance des pneumopathies à pneumocystis carinii, citons que sur les 22.983 cas de SIDA recensés au mois d'août 1986 aux Etats-Unis, 13.590 ont présenté une telle infection à pneumocystis carinii. L'existence d'antigènes de l'agent infectieux causal présents dans le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire et fixant les anticorps monoclonaux peut être détectée par l'immuno-fluorescence indirecte et permet ainsi le diagnostic de pneumopathie à cytomégalovirus. Par ailleurs, cette technique facilite le diagnostic de pneumonie interstitielle lymphoïde (hypercellularité et hyperlymphocytose T8). En l'absence d'infiltration pulmonaire, l'étude des sous-populations lymphocytaires va retrouver dans les cas de SIDA un abaissement du rapport helpers/suppresseurs comme dans les pneumopathies d'hypersensibilité. Enfin, l'examen des éléments cellulaires recueillis permet de poser le diagnostic d'hémorragie intra-pulmonaire.

Le brossage bronchique est en général réalisé sous contrôle télévisé et assure en général un diagnostic dans 28 à 39%. L'apparition de brosses protégées permet d'obtenir du matériel non contaminé bactériologiquement. L'intérêt de cette technique en cas de pneumocystis carinii n'est plus à démontrer.

La biopsie pulmonaire transbronchique recueille du parenchyme pulmonaire dans la majorité des cas. Les complications restent

rares si cet examen est effectué sous contrôle télévisé et si l'on respecte les contre-indications, essentiellement liées à l'hémostase (coagulopathie, thrombopénie), et l'urémie. Selon les auteurs, un diagnostic peut être posé chez 42 à 76% des patients.

Signalons qu'il y a peu de place pour les prélèvements pulmonaires réalisés par voie transbronchique, étant donné le risque élevé de complications. Cette technique paraît actuellement dangereuse, d'autant plus que les prélèvements endobronchiques apportent plus de renseignements et que l'étude microbiologique du liquide du lavage alvéolaire est en progrès constant (immunofluorescence, anticorps monoclonaux...).

Le succès diagnostique des pneumopathies chez les immuno-déprimés dépend aussi de la prise en charge précoce des patients dès les premiers signes même s'ils paraissent anodins. Ceci implique évidemment l'information du patient et la prise en charge rapide par le généraliste et les spécialistes afin d'entreprendre les investigations complémentaires dans les plus brefs délais, permettant de déboucher souvent sur une thérapeutique efficace.

III. CANCER PRIMITIF DES BRONCHES

Le cancer bronchique est actuellement devenu une des plus grandes priorités pneumologiques. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme et aux Etat-Unis dans plusieurs Etats, il est devenu le plus fréquent des cancers chez la femme. Il est à prévoir que nous assistions à une évolution identique en Europe dans un avenir plus ou moins lointain. Le tabagisme, est-il nécessaire de le préciser, est le facteur de risque N° 1 responsable de plus de 95% des cancers du poumon, toutes histologies confondues. La suppression du tabac ferait disparaître la majorité des cancers bronchiques en moins d'une génération. Les conséquences du tabagisme sont malheureusement acceptées au nom de considérations socio-économiques. Les médecins ont donc deux missions, d'une part la prévention du tabagisme et d'autre part la réalisation de progrès dans le contrôle de ces affections. De nombreuses études, notamment le «Mayo Lung Project» ont montré que le dépistage de masse des sujets à haut risque est en fait peu efficace. En effet, si l'on peut espérer un traitement précoce et plus facile, la survie semble peu influencée. Il ressort également de ces études qu'en général la radiographie reste supérieure à l'examen cytologique. Il paraît néanmoins logique de pratiquer un contrôle radiologique annuel chez les personnes exposées.

Les cancers épidermoïdes bronchiques ont un temps de doublement situé entre 55 et 80 jours. Il est important de classer ces tumeurs par stades TNM, stades qui conditionnent le pronostic. Il n'y a actuellement pas de marqueur biologique circulant spécifique du cancer épidermoïde. L'ACE peut être parfaitement normal. Son augmentation néanmoins doit faire redouter le développement de métastases et sa persistance en période post-opératoire est également d'un mauvais pronostic.

Si l'on veut mettre en évidence le plus précocement le cancer bronchique, il faut être attentif à tout symptôme chez le fumeur, souvent bronchiteux chronique, qui présente notamment une toux inhabituelle, tenace, une pneumopathie aiguë, même si elle est en apparence complètement régressive, une hémoptysie même minime ou des douleurs thoraciques. Malheureusement souvent la tumeur est découverte à la suite d'une dysphonie, témoignant d'une paralysie récurrentielle gauche, en rapport avec une adénopathie médiastinale. Il peut par ailleurs s'agir d'un syndrome cave supérieur, d'adénopathies sus-claviculaires. Dans d'autres cas les métastases, notamment cérébrales, ou des syndromes paranéoplasiques font découvrir la tumeur thoracique. Le bilan radiologique est complété par la bronchofibroscopie qu'il faut avoir facile et qui permet de pratiquer des prélèvements plus distaux que l'ancienne bronchoscopie rigide. L'aspect peut être celui d'une tumeur bourgeonnante, soit d'une sténose par compression extrinsèque avec infiltration de la muqueuse. Un scanner thoracique permettra de juger de l'extension loco-régionale, notamment médiastinale de la tumeur. Le scanner abdominal et cérébral

permet la recherche de métastases à distance. La scintigraphie osseuse recherche des métastases du squelette, se traduisant par des zones d'hyperfixation. Des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes vont juger de l'opérabilité chez des patients souvent bronchiteux chroniques. Le traitement de choix reste évidemment l'exérèse chirurgicale. La technique de résection-anastomose permet d'opérer des patients qui ne tolèrent qu'une lobectomie sur le plan fonctionnel respiratoire alors que normalement l'on aurait dû pratiquer une pneumonectomie. Parmi les malades qui ont un stade T1 N0, ceux qui ont le plus de chances de survivre au-delà de 5 ans sont ceux qui n'ont pas perdu de poids et qui ont un bon score de Karnofsky et un temps de doublement supérieur à 100 jours lorsqu'il est mesurable. Dans certaines études, les stades T1 N0 survivent dans 80% des cas à 5 ans.

La comparaison entre pneumonectomie et lobectomie pour des tumeurs NO fait apparaître un meilleur pronostic en faveur des pneumonectomies. Ceci s'explique très vraisemblablement par l'extension locale microscopique notamment de la sous-muqueuse qui est sous-estimée dans ce type de cancer. La chirurgie peut être combinée à une irradiation pré-opératoire, comme cela est le cas classiquement dans le syndrome de Pancoast-Tobias. Par contre, une irradiation post-opératoire d'un épidermoïde N2 n'améliore pas la survie. En ce qui concerne la chimiothérapie pré-opératoire, elle semble devoir être prise en considération dans certains cas pour rendre des tumeurs inopérables opérables et améliorer le pronostic. Quant à la chimiothérapie post-opératoire, intéressante en théorie, elle n'améliore pas la survie dans les cas N1 et N2.

Les cancers bronchiques épidermoïdes inopérables, localisés, étaient classiquement uniquement traités par irradiation. L'on délivre en général 60 GY à l'aide de Betatron, ce qui donne des résultats meilleurs que le Cobalt. L'on peut observer une régression quasi-complète dans 50% des cas, mais il n'est pas sûr que ce traitement améliore la survie puisque la plupart de ces malades décèdent de métastases à distance. Actuellement l'on fait de plus en plus appel dans les formes localisées inopérables à la chimiothérapie suivie d'irradiation qui est à nouveau relayée par une chimiothérapie.

Les premiers résultats sont prometteurs et méritent une étude randomisée. Les drogues recommandées sont le platine et la vindésine avant l'irradiation et le platine et la bléomycine après ce traitement, afin de diminuer les fibroses post-radiques. Enfin, le traitement des cancers bronchiques avec métastases bénéficie également de la chimiothérapie. Une survie dans des conditions acceptables et dépassant 2 ans peut être espérée dans 20% des cas. Le laser YAG dont nous disposons depuis quelques années permet de pallier à des risques asphyxiques lorsque des tumeurs bourgeonnantes obstruent les axes bronchiques principaux. Cette nouvelle technique améliore nettement le confort des patients et peut être utilisée conjointement aves tous les autres traitements anti-cancéreux ou lorsque la tumeur ne répond plus à aucun d'entre eux. Il est par ailleurs intéressant chez les patients en mauvais état général ayant un mauvais score de Karnofsky chez lesquels la reperméabilisation bronchique permet d'améliorer rapidement l'état fonctionnel alors que l'irradiation demanderait plusieurs semaines de traitement au prix d'effets secondaires beaucoup plus marqués. Le traitement au laser peut être indiqué en première intention dans les tumeurs surtout trachéales, obstruant pratiquement toute la lumière, condition dans laquelle une irradiation pourrait entraîner une asphyxie par son œdème initial. Les résultats sont dans ces cas particuliers souvent spectaculaires. Ce traitement est pratiqué par bronchofibroscopie.

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 la détection et la localisation de cancers bronchiques occultes, normalement non repérables par la simple vision optique. Ce repérage se double d'une action thérapeutique, la photoradiation d'une durée d'une quinzaine de minutes, assurant une nécrose tumorale en plusieurs jours. Cette technique, encore peu employée mais fort prometteuse, est surtout efficace dans les cancers intrabronchiques de petit volume, inopérables du point de vue fonctionnel.

Les cancers à petites cellules forment une entité à part dans le groupe des cancers bronchiques. Il s'agit en effet d'une tumeur à croissance très rapide donnant volontiers et précocement des métastases. L'apparition de la polychimiothérapie permet actuellement des survies de 1-2 ans alors que la survie sans traitement était de 7-12 semaines. Les survies à 5 ans restent exceptionnelles, et malgré les progrès thérapeutiques nous sommes loin du pronostic de la maladie de Hodgkin. L'on peut considérer actuellement les cancers à petites cellules comme des tumeurs du système APUD (amine precursors uptake and decarboxilation) provenant de la muqueuse bronchique et d'origine endodermique. Les études récentes démontrent que cette tumeur n'est en fait pas une forme indifférenciée ou anaplasique puisqu'elle est constituée de cellules stables et reproductibles en cultures qui peuvent produire de nombreux peptides, qui peuvent parfois être utilisés comme marqueur, bien qu'ils aient une importance pratique limitée, sauf pour la surveillance de l'évolution. Les derniers en date sont la fraction BB de la créatine-kinase et l'énolase neurospécifique. Il est à préciser que ces marqueurs ne permettent pas de déceler la tumeur à un stade précoce infraclinique. De part ses caractéristiques, le cancer à petites cellules se manifeste dans environ 30% des cas par des syndromes para-néoplasiques.

La polychimiothérapie est le traitement de choix. L'on essaye de prévenir les résistances en adoptant des traitements alternés, en utilisant un traitement d'entretien différent de celui de l'induction, en associant un grand nombre de drogues, supérieur aux 3-4 habituellement utilisées et enfin en débutant le traitement par des doses élevées d'agents chimiothérapeutiques. Aucune de ces variantes n'a permis d'augmenter la survie de manière évidente. L'irradiation de la tumeur primitive et du médiastin peut être concomitante de la chimiothérapie et augmente la survie au stade limité. De plus, l'irradiation crânienne prophylactique réduit le risque de métastases au niveau du système nerveux central étant donné la fréquence de cette localisation secondaire et la mauvaise pénétration des substances anti-tumorales au niveau du liquide céphalorachidien et au niveau du tissu cérébral. La radiothérapie peut par ailleurs toujours être envisagée à titre antalgique au niveau de métastases. Un stade limité, des performances physiques satisfaisantes et une rémission complète rapide au traitement constituent 3 éléments de meilleures chances de survie à long terme.

En ce qui concerne les adénocarcinomes et les carcinomes bronchiolo-alvéolaires, l'exérèse chirurgicale si elle est possible, constitue comme pour les épidermoïdes le meilleur traitement, bien que les résultats soient moins bons. La radiothérapie a montré qu'elle pouvait être active sur ces formes alors que dans le passé elles étaient reconnues non radiosensibles. La chimiothérapie semble actuellement encore peu efficace.

IV. LES MESOTHELIOMES

Les mésothéliomes sont des tumeurs pleurales primitives, très rares, développées à partir de cellules mésothéliales, de pronostic toujours fatal. Elles peuvent intéresser également d'autres séreuses, notamment le péritoine. L'on constate une augmentation de l'incidence au niveau mondial et il est maintenant bien établi qu'il existe des relations étroites entre l'apparition de ce cancer et l'exposition professionnelle à l'amiante (80% des cas).

La période de latence entre le début de l'exposition et la mise en évidence clinique du mésothéliome est habituellement très longue, de 30 à 45 années, en moyenne.

Ces expositions peuvent être très brèves, de l'ordre de quelques semaines. La symptomatologie clinique est en général faite de douleurs thoraciques, de toux ou de dyspnée qui permettent de mettre en évidence un épanchement pleural, souvent abondant, ainsi qu'un épaississement pleural pariétal, irrégulier et mamelonné. Un test d'orientation, mais non spécifique, est la forte concentration d'acide hyaluronique dans le liquide pleural.

Le diagnostic peut parfois être confirmé par des biopsies pleurales à l'aiguille d'Abrams. Le rendement est meilleur si l'on effectue des biopsies pleurales dirigées lors d'une thoracoscopie. L'aspect évocateur est représenté par des nodules blanchâtres ou jaunâtres sur la plèvre pariétale. Le diagnostic histologique est reconnu difficile, raison pour laquelle il peut être intéressant de faire confirmer le diagnostic par un groupe d'anatomo-pathologistes, par exemple comme celui du Registre Français du Mésothéliome. Nous avons pu observer en 3 années 2 cas de mésothéliomes, qui ont été confirmés par ce registre. Aucun traitement n'est actuellement efficace, qu'il s'agisse de l'exérèse chirurgicale, de la radiothérapie qui a surtout un effet antalgique ou de la chimiothérapie. Dans un de nos deux cas, qui présentait un mésothéliome au stade II, où la survie n'excède en général pas 5 mois, nous avons pu observer une réponse complète par l'association Cis-platine et Etoposide sans reprise évolutive pendant 24 mois.

Pour prouver une exposition professionnelle à l'amiante, l'on peut rechercher les corps asbestosiques dans le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. Une concentration supérieure à 10 corps asbestosiques par ml est considérée comme anormalement élevée et significative d'une exposition professionnelle. Cet examen serait donc fort utile en médecine du travail, afin de surveiller à long terme les groupes à haut risque, d'autant plus que l'amiante peut être à l'origine d'une fibrose pulmonaire. Le mésothéliome est reconnu comme maladie professionnelle.

V. BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO)

Le terme de BPCO désigne des affections s'accompagnant au cours de leur évolution d'un trouble ventilatoire obstructif chronique et qui sont représentées essentiellement par la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire. De par leur fréquence, ces affections représentent un véritable problème de santé publique. L'on peut évaluer dans notre pays à 20.000 le nombre de BPCO et la mortalité à 100 personnes par année. L'impact économique est énorme. Le facteur étiologique N° 1 est ici également la cigarette. L'US Department of Health and Human Services estime que plus de 90% des BPCO sont attribuables uniquement à la fumée de cigarette. Il existe une relation entre la diminution du VEMS et la consommation de cigarettes qui est exprimée en paquet/années.

L'on sait actuellement que les oxydants inhalés et l'inflammation sont les agents étiologiques principaux de l'emphysème. Ainsi, les neutrophiles et les macrophages alvéolaires peuvent produire des oxydants. La fumée de cigarettes est néanmoins la source la plus importante d'agents oxydants inhalés. L'on estime à environ 10^{14} le nombre d'oxydants contenu dans une bouffée de cigarette. La cible de ces oxydants sont les structures épithéliales parenchymateuses. L'atteinte du tissu élastique s'explique par l'oxydation de l'α-1 antitrypsine, molécule qui protège le poumon profond des neutrophiles. Si l'α-1 antitrypsine est oxydée, elle est placée dans de mauvaises conditions pour inhiber l'élastase des neutrophiles et peut même dans certains cas être complètement inactivée. Une molécule déjà connue pour son action mucolytique la N-acétyl cystéine s'est révélée être un agent anti-oxydant et peut donc théoriquement s'opposer au développement de l'emphysème.

Il n'existe pas encore de confirmation clinique de cette nouvelle propriété. En ce qui concerne la physio-pathologie des BPCO, l'on sait depuis les travaux de Macklem que l'obstruction bronchique débute en général au niveau des petites voies aériennes péri-

phériques. L'obstruction bronchique et l'augmentation des résistances étant inégalement réparties, il en résulte des inégalités dans la distribution de la ventilation à l'origine d'une hypoxémie par effet-shunt, d'abord isolée puis associée à une hypercapnie. Il s'en suit une vaso-constriction hypoxique réduisant le débit sanguin des zones à rapport ventilation/perfusion abaissé au profit des zones pulmonaires saines. L'hypoxémie est d'abord constatée à l'effort, puis au repos. La majorité des auteurs considère qu'elle est la cause principale de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque droite.

En ce qui concerne le traitement, les mucomodificateurs, dont le but est d'améliorer l'épuration mucociliaire, doivent tenir compte des caractéristiques rhéologiques des sécrétions bronchiques. En effet, le choix du traitement mucolytique ou mucorégulateur doit tenir compte de l'ancienneté, du stade évolutif de la maladie et de l'existence d'une éventuelle surinfection.

Etant donné qu'il existe souvent un bronchospasme chez les patients présentant une BPCO, les bronchodilatateurs sont indiqués, d'autant plus qu'ils peuvent améliorer la contractilité musculaire et particulièrement celle du diaphragme. L'on peut utiliser les théophylliniques, surtout sous leur forme retard, en ajustant la dose de manière à obtenir un taux sérique entre 10 et 20 μg/ml les bêtamimétiques et les vagolytiques.

Les analeptiques ventilatoires ne sont plus guère employés. Par contre, une nouvelle molécule, l'almitrine, est capable d'entraîner chez les patients atteints de BPCO une amélioration de l'hypoxémie et de l'hypercapnie.

Cet effet, favorable sur les échanges gazeux, sans argumentation concomitante de la ventilation, s'opère par un effet primaire de ce médicament au niveau des zones de shunt, zones hypoventilées à bas rapport ventilation/perfusion.

Les infections bronchiques doivent toujours être combattues par les antibiotiques. Dans la prévention des infections respiratoires, la vaccination anti-grippale peut être intéressante, de même que les vaccinations anti-microbiennes puisque ces patients présentent souvent un déficit fonctionnel de l'immunité, lié à une diminution de l'immunité locale, en rapport en particulier avec les altérations anatomiques.

La rééducation fonctionnelle respiratoire garde une place importante dans le traitement des BPCO à condition d'être bien conduite et surveillée. Quant au programme de réadaptation à l'effort, il doit être personnalisé en fonction du handicap respiratoire.

Enfin, le nouveau moyen de traitement dont on parle beaucoup actuellement et qui est de plus en plus utilisé, est représenté par l'oxygénothérapie au long cours à domicile chez les patients présentant une BPCO arrivée au stade d'hypoxémie chronique. D'après Levi-Valensi, elle peut être définie comme l'inhalation d'air enrichi en oxygène de 28 à 35% au repos et/ou à l'effort pendant une durée minimale de 15 heures sur 24. L'air inspiré est enrichi en oxygène entraînant une augmentation de la fraction en oxygène du gaz alvéolaire et par conséquent une meilleure oxygénation du sang qui quitte le poumon avec pour effet une majoration de l'oxygène tissulaire et une augmentation du transport sanguin en oxygène. L'efficacité de l'oxygénothérapie a été prouvée par 2 études importantes (anglaise MRC – américaine NOTT) entraînant une prolongation significative de la durée de survie et une amélioration de la qualité de survie. Il existe également une amélioration de la saturation en oxygène pendant la nuit, bien que les phases d'apnée ne soient pas modifiées. Par contre, l'amplitude des pics de désaturation pendant les phases de sommeil paradoxal est réduite. De nombreuses études confirment que l'oxygénothérapie améliore les conditions hémodynamiques à long terme, donc l'hypertension artérielle pulmonaire et le taux d'hématocrites pour les oxygénothérapies permanentes 24 heures sur 24. S'il n'y a pas d'amélioration de l'insuffisance ventriculaire droite ou de la polyglobulie en cas de ré-apparition de ces signes ou de mauvaise tolérance fonctionnelle, malgré un traitement suivi dans de bonnes conditions, il faut envisager une tra-

chéotomie avec une ventilation assistée à domicile.

Les indications de l'oxygénothérapie ne seront envisagées qu'à l'état stable. Les indications sont une hypoxémie avec PaO2 inférieur à 60 mmHg constante pendant 3 mois et vérifiée à plusieurs reprises, en dehors de tout épisode aigu, associée à une hypertension artérielle pulmonaire au repos avec PAP supérieur à 20 mmHg, surtout si elle s'accompagne de signes d'insuffisance ventriculaire droite.

Le choix des sources d'oxygène est guidé par des aspects médicaux et économiques et par l'éloignement du domicile au distributeur en cas d'oxygène gazeux ou liquide. Actuellement à Luxembourg seul l'oxygène gazeux est partiellement remboursé par les Caisses de Maladie. L'oxygène liquide n'a pas encore été utilisé au Luxembourg. Cette source semble intéressante puisque l'oxygène peut être stocké sous un volume réduit et permet par ailleurs la déambulation par l'intermédiaire d'un appareil portable. Cette modalité est surtout intéressante pour les patients encore très actifs. La troisième modalité concerne les extracteurs d'oxygène qui fournissent l'oxygène à partir de l'air ambiant par absorption sur zéolite. La teneur en oxygène à la sortie n'est jamais supérieure à 90%. Ces appareils fonctionnent avec une source électrique et sont les plus fréquemment utilisés en Europe. Les moyens de raccordement consistent en masques, lunettes et sondes nasales et depuis peu de cathéters transtrachéaux qui permettent une administration directe et efficace de l'oxygène.

Il existe bien sûr des règles de surveillance et de sécurité. Il est évident que l'oxygénothérapie ne sera prescrite qu'à des patients qui ont cessé de fumer. Une surveillance au domicile du patient s'effectue de manière régulière par le médecin praticien. Une surveillance technique est indiquée au domicile du patient. Enfin une surveillance biologique et physiologique doit être effectuée en milieu hospitalier environ tous les 3 mois. Le coût des traitements des insuffisants respiratoires chroniques, surtout hypoxémiques, est élevé, mais permet une survie longue dans de meilleures conditions. L'on peut évidemment réduire le coût si l'on dépiste les bronchiteux chroniques à un stade précoce où les répercussions fonctionnelles respiratoires sont modérées et réversibles à l'arrêt du tabagisme.

VI. ASTHME ALLERGIQUE

Les connaissances de la physio-pathologie de l'asthme ont progressé au cours des dernières années. En effet, actuellement l'asthme n'est plus considéré comme un simple problème de bronchoconstriction. Il s'agit d'un mécanisme complexe où le processus inflammatoire est fondamental.

Le mastocyte joue un rôle important, libérant après activation par l'IgE et l'allergène des médiateurs comme l'histamine qui entraîne une broncho-constriction. D'autres facteurs comme l'eosinophil chemotactic factor et le neutrophil chemotactic factor interviennent non pas dans la réponse immédiate, mais par l'afflux de cellules inflammatoires. D'autres médiateurs, en particulier les dérivés de l'acide arachidonique, sont également importants.

Par le voie de la cyclo-oxygénase, l'on aboutit à la formation de prostaglandine D2 et par la voie de la lipoxygénase sont produits les leucotriènes LTC 4 LTD 4 LTE 4 qui correspondent en fait au slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A). Le mastocyte joue donc le rôle non seulement dans la réaction bronchospastique immédiate, mais également dans l'inflammation. L'hyperréactivité bronchique se caractérise par un bronchospasme exagéré à différents stimulis physiques, chimiques et pharmacologiques. Le tonus du muscle lisse bronchique est sous la dépendance du système nerveux, sympathique et parasympathique dont les modifications pourraient être responsables de l'hyperréactivité bronchique. Pour d'autres auteurs par contre, elle serait sous la dépendance d'une altération de la fibre musculaire lisse elle-même. Mais actuellement l'on admet que c'est l'inflammation bronchique qui joue le plus grand rôle dans le développement de l'hyperréactivité bronchique. Les réactions inflammatoires sont d'ailleurs très fréquen-

tes lors des biopsies de muqueuse bronchique chez les asthmatiques. Il apparaît que l'hyperréactivité bronchique et l'allergie sont étroitement liées puisque l'on note une augmentation de l'hyperréactivité après exposition allergique et sa diminution lors de l'éviction.

Après contact allergénique, l'on constate 2 types de réponse, l'une précoce bronchospastique mais également souvent une réaction tardive, inflammatoire qui paraît également IgE dépendante et dans laquelle intervient vraisemblablement le facteur chimiotactique des neutrophiles.

A signaler que la corticothérapie n'empêche pas la réaction précoce, mais inhibe parfaitement la réaction tardive, le cromoglycate de sodium prévenant les 2 types de réaction. Les bronchodilatateurs usuels quant à eux n'entraînent qu'une levée du bronchospasme initial. L'augmentation de l'hyperréactivité associée à une réponse tardive va encore augmenter la réponse bronchique aux allergènes, créant ainsi un cercle vicieux et l'emploi de bronchodilatateurs risque de masquer l'inflammation et donc d'aggraver l'hyperréactivité bronchique. De ces notions nouvelles découlent des applications thérapeutiques puisque certains auteurs vont jusqu'à préconiser l'utilisation de corticoïdes en inhalations en première intention, alors que ces derniers étaient surtout préconisés dans le traitement des formes sévères de l'asthme. Des études ont au long cours montré que les stéroïdes inhalés n'entraînaient pas l'altération de la muqueuse mais au contraire une normalisation de l'aspect histologique avec réduction tout à fait nette du nombre de cellules inflammatoires. D'une manière générale il faut constater une résistance considérable à l'emploi des corticoïdes qui sont seulement prescrits en dernier ressort, la raison majeure étant la crainte d'effets secondaires.

En ce qui concerne le bilan de l'asthme, il faut toujours rechercher une composante allergique qui est présente dans 60 à 80% des cas chez l'enfant mais seulement chez 30% des adultes. L'anamnèse doit être exhaustive afin de cerner au maximum l'allergène responsable. Les tests cutanés se basant sur les données de l'interrogatoire montrent souvent une hypersensibilité à plusieurs allergènes et permettent d'étudier non seulement la réaction immédiate, mais également parfois la réaction retardée. Dans l'interprétation des tests il faut tenir compte de leur relation avec les signes cliniques. Lorsqu'il existe une discordance avec les RAST, il faut accorder une plus grande fiabilité aux tests cutanés. La demande de RAST est utile dans les cas douteux ou quand les tests cutanés sont difficiles à interpréter. L'American Academy of Allergy and Immunology s'inquiète de la multiplication des dosages de RAST, qui sont fort coûteux et qui ne devraient être utilisés qu'en complément aux tests cutanés avant de mettre en œuvre une immunothérapie. Le test de dégranulation des basophiles peut être un appoint intéressant dans certaines conditions. Enfin, les tests de provocation inhalatoire sont d'une grande utilité pour prouver l'origine allergique de l'asthme.

Comme mesure nous préférons en général les courbes débit-volume qui semblent plus précocement détériorées. Ici également, l'on peut observer une réaction tardive après 5-6 heures.

Un des éléments les plus importants pour l'évolution est la surveillance régulière des épreuves fonctionnelles respiratoires qui peuvent montrer en dehors de tout symptôme subjectif et en dehors de toute crise d'asthme une obstruction bronchique nette, nécessitant un traitement au long cours. La désensibilisation ou immunothérapie spécifique est le traitement étiologique de fond des asthmes allergiques, ceci d'autant plus que les travaux actuels montrent la relation entre allergie, inflammation et hyperréactivité bronchique. Ainsi, il a été démontré qu'à la fois la réponse immédiate et tardive étaient diminuées à la suite de la désensibilisation. De nombreux travaux ont montré que l'immunisation peut apporter un réel bénéfice au malade asthmatique. Un tel traitement ne se conçoit que s'il existe une composante allergique nette, dûment prouvée par des tests cutanés franchement positifs confirmés par les tests de provoca-

tion bronchiques inhalatoires. D'autre part les symptômes doivent être suffisamment gênants et l'éviction des allergènes impossible. Des progrès certains ont été réalisés dans la purification et dans la standardisation des allergènes. Les extraits actuellement les plus utilisés sont les extraits retard avec augmentation progressive des doses. Plus récemment une méthode rapide (Rush desensibilisation) permet d'obtenir des doses d'entretien en 3-4 jours. Il est bien entendu qu'un tel traitement doit se faire en milieu hospitalier en raison du nombre d'accidents plus élevé que par les méthodes classiques. Il est encore trop tôt pour pouvoir comparer les résultats de cette méthode à ceux de l'immunothérapie classique.

VII. DIVERS

a) Sarcoïdose

De très nombreux travaux ont été consacrés à la sarcoïdose et l'on comprend actuellement mieux le déroulement des évènements au niveau cellulaire. C'est surtout le lavage bronchiolo-alvéolaire qui a bouleversé les conceptions antérieures puisqu'il a permis de montrer que c'est l'alvéolite qui est à l'origine de la plupart des désordres même si elle n'est pas visible radiologiquement, notamment au stade I où l'on ne retrouve que des adénopathies sur le cliché du thorax. Le lavage permet de suivre l'évolution de l'alvéolite et c'est un des paramétres qui doit être pris en considération dans la décision thérapeutique. Malgré tous les progrès réalisés ces dernières années, l'on ne connaît toujours pas l'agent causal de ce désordre immunitaire.

b) Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire reste une affection fréquente dont le diagnostic est souvent méconnu. La non-spécificité de l'examen clinique, de la radiographie du thorax, de l'électrocardiogramme et des gaz du sang explique les difficultés du diagnostic. L'existence d'anomalies de la perfusion sur la scintigraphie ne permet pas de conclure à un diagnostic de certitude, une scintigraphie de perfusion et de ventilation est plus spécifique si la ventilation reste conservée. L'angiographie pulmonaire doit par contre toujours être réalisée avant le traitement car c'est le seul examen qui permet de poser le diagnostic avec certitude. L'angiographie digitalisée ne possède pas la sensibilité de l'angiographie conventionnelle.

En ce qui concerne le traitement, les thrombolytiques sont de plus en plus utilisés car ils permettent de supprimer la cause des embolies et de lever rapidement l'obstacle vasculaire. Une bonne surveillance permet d'éviter les complications. S'il existe un état de choc, il faut d'abord rétablir les conditions hémodynamiques, surtout grâce à la dobutamine et la noradrénaline. En cas de contre-indication au traitement thrombolytique, et lorsque les patients ne répondent pas au traitement médical, une embolectomie peut éventuellement être envisagée. La meilleure façon d'essayer de diminuer les embolies consiste en la prévention chez des patients à haut risque.

c) Examens complémentaires

La thoracoscopie connaît un regain d'intérêt depuis 10 ans puisqu'elle permet de visualiser la cavité thoracique et d'effectuer des prélèvements en fonction de l'aspect macroscopique rencontré, contrairement à l'aiguille d'Abrams où la biopsie reste toujours aveugle. Le diagnostic de cancer pleural peut être porté dans 90% des cas environ. Les prises biopsiques peuvent être multiples et de par leur taille elles permettent, comme dans les métastases du cancer du sein, le dosage de récepteurs hormonaux pouvant guider utilement l'attitude thérapeutique. En cas de récidive de pneumothorax, la thoracoscopie permet souvent de mettre en évidence des bulles d'emphysème à la surface de la plèvre. En fonction de la taille de la bulle, l'on pourra effectuer une coagulation éventuellement un traitement au laser suivi d'un talcage pleural permettant de réduire le risque de récidive à 6%. Si la bulle est trop volumineuse, il faudra confier le malade au chirurgien.

Signalons encore que le talcage est également très efficace dans les pleurésies cancéreuses chroniques, récidivantes.

La thorascoscopie permet enfin de réaliser des biopsies pulmonaires qui peuvent être multiples, permettant d'apporter un diagnostic dans les lésions pulmonaires périphériques inaccessibles, dans les pneumopathies diffuses après échec d'une biopsie transbronchique.

La bronchofibroscopie souple a actuellement remplacé pratiquement complètement la bronchoscopie rigide. Elle permet d'explorer l'arbre bronchique très en profondeur et est en général parfaitement tolérée. L'on ne recourt malheureusement pas encore suffisamment à cet examen qui devrait entrer dans la routine, comme la gastroscopie. Elle permet des biopsies bronchiques, des biopsies pulmonaires transbronchiques, des brossages, des aspirations et enfin une étude de l'immunité du poumon profond, grâce au lavage broncho-alvéolaire. Les traitements endoscopiques des tumeurs par laser sont également réalisés à travers le canal opérateur du bronchofibroscope souple, la seule indication du bronchoscope rigide restant les corps étrangers chez les enfants.

d) Prévention

Etant donné qu'une grande partie de la pathologie pulmonaire est uniquement la conséquence du tabagisme, il ne faut pas passer sous silence la prévention. En effet, beaucoup de maladies respiratoires sont évitables (cancers bronchiques et bronchopneumathies chroniques obstructives) et devraient pouvoir être éradiquées en une génération, après l'arrêt des habitudes du tabagisme. Il s'agit évidemment d'une action difficile et peu gratifiante. Notre société accepte en effet aujourd'hui les décès et la morbidité liés à ces maladies sous prétexte de considérations socio-économiques. La prévention passe par la mise en place de consultations pour fumeurs qui ont surtout un intérêt sur le plan individuel. Sur le plan collectif, il y a lieu d'éviter les mesures trop autoritaires qui souvent entraînent des effets inverses. Il faut par contre insister sur l'éducation à la santé chez les jeunes enfants qui est à notre avis le seul moyen d'obtenir des résultats concrets pour les générations futures.

Actualités en Toxicologie Clinique

R. WENNIG

Laboratoire National de Santé
Luxembourg

La toxicologie clinique est une discipline médicale relativement récente qui s'occupe du diagnostic, du traitement, ainsi que de la prévention des intoxications. Depuis toujours on a connu des intoxications, mais jamais dans l'histoire de notre civilisation, on a observé autant d'empoisonnements qu'aujourd'hui.

En effet nous assistons à la fois à des intoxications aiguës et chroniques, volontaires (abus de stupéfiants, tentative de suicide) et involontaires (accidents, expositions professionnelles). Les empoisonnements criminels par contre sont apparemment moins fréquents qu'autrefois.

En République Fédérale d'Allemagne et au Royaume-Uni p. ex. le nombre de morts par intoxication atteint 40% du nombre de morts par accidents de voiture (1, 2). A l'heure actuelle 5 à 10% des admissions dans les hôpitaux concernent des intoxications (3).

Lors d'un congrès OMS-CEE-BIT à Luxembourg en 1983 on a recommandé trois grandes subdivisions de la toxicologie pour la formation des futures toxicologues, à savoir: la toxicologie expérimentale (prévention!), la toxicologie analytique (diagnostic!) et la toxicologie clinique (traitement!).

La toxicologie expérimentale (4, 5) est une discipline voisine de la pharmacologie classique, mais elle s'intéresse également à la mutagenèse, la cancérogenèse, l'immunologie, etc. Un effet particulier est effectué

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 129 – 1986

pour développer des méthodes pour remplacer progressivement les essais de toxicité sur animaux par des tests «in vitro».

La toxicologie clinique est très proche de la réanimation classique (6, 7). De plus en plus cependant, on fait appel à des équipes spécialisées en toxicologie clinique, notamment avec l'utilisation d'antidotes spécifiques (encore rares à l'heure actuelle) comme p. ex. les fragments Fab d'anticorps antidigoxine lors des intoxications digitaliques aiguës (8).

La toxicologie analytique est nécessaire pour reconnaître une intoxication aiguë ou chronique ou pour en exclure une, car le diagnostic clinique d'un empoisonnement n'est pas toujours facile pour le médecin. Il est souvent difficile de distinguer entre les symptômes d'une maladie et d'une intoxication.

Par exemple: l'intoxication par le paracétamol ne présente pas de symptômes précoces caractéristiques. Cette intoxication cependant peut être mortelle si le malade ne bénéficie pas d'un traitement adéquat en temps utile.

Par ailleurs, l'anamnèse peut être incomplète, voire même fausse.

Le degré de sévérité et le pronostic d'une intoxication peuvent être déterminés par le dosage du ou des toxiques dans le sang en relation avec l'état clinique présenté par le malade, dans la mesure où une telle relation existe et dans la mesure où la toxicocinétique de la substance incriminée est connue. En fonction de ces constatations une thérapie adéquate peut être entamée.

Bien que la toxicologie analytique puisse fournir une aide précieuse dans le diagnostic d'une intoxication ou dans le suivi d'une thérapie invasive de désintoxication, elle n'est pas encore généralement admise (1) et ceci principalement pour des raisons budgétaires. La combinaison de la toxicologie médico-légale avec la toxicologie analytique clinique (3) peut constituer un bon compromis scientifique et économique.

A une époque où les notions de pharmacocinétique et de toxicocinétique sont en train de rentrer de plus en plus dans le vocabulaire courant des cliniciens, il est indispensable que la toxicologie analytique puisse offrir ses services à ces médecins.

Il convient de noter que la toxicologie analytique ne contribue pas toujours de façon significative à sauver la vie de l'intoxiqué. Le médecin traitant doit toujours faire un traitement symptomatique rapide. Même si la réponse du laboratoire est rapide, elle reste toujours trop longue pour des situations critiques. Néanmoins il faut y faire appel pour des raisons scientifiques. Etant donné qu'on n'a pas le droit de faire des expériences sur l'homme pour des raisons éthiques évidentes (9), il faut au moins profiter des cas rencontrés pour améliorer nos connaissances sur le traitement des intoxications futures. Il ne faut pas non plus perdre de vue qu'une intoxication banale peut avoir des conséquences médico-légales. Par ailleurs l'omission d'un prélèvement, de même qu'un prélèvement tardif d'échantillons de liquides biologiques peut être une des causes d'une non-découverte d'un crime!

Le résultat de l'analyse toxicologique en relation avec le tableau clinique présenté par le malade doit être discuté avec le médecin traitant pour évaluer le pronostic, la sévérité de l'intoxication et le traitement du malade, en tenant compte des données toxicologiques cliniques et toxicocinétiques de la littérature.

Les concentrations «toxiques» et «thérapeutiques» dans les liquides biologiques publiées dans divers ouvrages doivent être interprétées avec une certaine prudence (2, 10).

C'est incontestablement en toxicologie analytique que les progrès les plus spectaculaires ont été réalisés ces dernières années. La toxicologie analytique a fait ses modestes débuts dans le domaine de la toxicologie médico-légale (11, 12, 13, 14) pour devenir une discipline de relais entre les autres «toxicologies». Ce furent d'abord les méthodes spectroscopiques, ensuite les méthodes chromatographiques, puis les deux combinées qui ont fait progresser l'analyse toxicologique.

La méthode de choix en toxicologie analytique clinique moderne est la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et ceci surtout à cause de sa rapidité d'information due au couplage à des ordinateurs puissants (15, 16).

A ceci s'ajoute d'une part la chromatographie liquide à haute performance pour les dosages et d'autre part les méthodes immunologiques telles que les tests radio-immunologiques, enzymo-immunologiques, les tests immunologiques faisant appel à la polarisation de fluorescence et à la luminescence (14). En tout cas nous sommes loin des essais simples des travaux pratiques de chimie pendant nos études universitaires.

Un laboratoire de toxicologie analytique doit faire face à une multitude de produits très divers, comme p. ex. les métaux (Li, As, Tl, Hg, Pb, Cd, V etc.) (17), différents anions toxiques (chlorates, cyanures, fluorures etc), gaz (oxyde de carbone), solvants, pesticides, produits phytopharmaceutiques, produits utilisés dans l'industrie (18) et à domicile, stupéfiants et médicaments (19). Une certaine spécialisation est souhaitable, p. ex. les investigations concernant la médecine du travail ou la surveillance thérapeutique ne sont pas nécessairement effectuées par la même équipe au laboratoire.

La recherche qualitative des médicaments, de même que le dosage sanguin permet au médecin de voir l'observance ou la non-observance du traitement thérapeutique par le patient et de voir si sa posologie à été correcte ou non.

L'analyse toxicologique permet de différencier entre la prise thérapeutique de médicaments et l'abus de médicaments ou l'utilisation de stupéfiants. Dans le domaine de l'abus, la tendance est encore vers la hausse, avec l'apparition de nouvelles drogues telles que les dérivés du fentanyl (designer drugs) fabriqués dans des laboratoires clandestins et la cocaïne-base (crack et free basing) où une toute nouvelle pharmacocinétique a été observée (20).

Les intoxications par les plantes (phytotoxicologie) sont rares chez les humains, moins rares chez les animaux et posent toujours un problème d'identification et de diagnostic. Ce problème est partiellement résolu par l'apparition d'un excellent livre sur les plantes vénéneuses (21).

Les intoxications par les champignons (plus fréquentes celles-ci) sont maintenant mieux comprises et les protocoles de traitement bien codifiés (6, 7, 22). Deux tests RIA différents sont maintenant disponibles pour la détection précoce des anatoxines dans les urines.

Avec l'installation de la «Direction: Santé et Sécurité» de la Commission Européenne à Luxembourg, beaucoup d'activités de formation post-universitaire et d'évaluation toxicologique se font dans notre pays, sans que le grand public en prenne note. A ce sujet, il est intéressant de noter qu'en 1990 la Fédération Mondiale et la Fédération Européenne de toxicologie clinique et des centres anti-poisons vont organiser leur Congrès Mondial dans notre ville.

BIBLIOGRAPHIE

(1) M. Geldmacher von Mallinckrodt, Ed., *Klinisch-toxikologische Analytik,* DFG-Verlag Chemie, Weinheim, 1983.

(2) R. J. Flanagan et B. Widdop dans *Analytical Methods in Human Toxicology, Part 1,* A.S. Curry, Ed., Verlag Chemie, Weinheim, 1985.

(3) H. Brandenberger, *Forensische und klinische Toxikologie: eine oder zwei Disziplinen?,* Fresenius Z. Anal. Chem., *324,* 230, (1986).

(4) A.W. Hayes, *Principles and Methods of Toxicology,* Raven Press, New York, 1982.

(5) Caserett and Doull's Toxicology, *The basic Science of Poisons,* J. Doull, C.D. Klaasen and M.O. Amdur, Ed., MacMilkan Publ., New York, 1980.

(6) S. Moeschlin, Ed., *Klinik und Therapie der Vergiftungen* G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1986.

(7) L.M. Haddad and J.F. Winchester, *Poisoning and Drug Overdose,* W.R. Saunders, Philadelphia, 1983.

(8) Smith T.W. V.P. Jr, Haber E. Fozzard H., Marcus F.I., Bremer W.F., Schulman I.C., Philips A. *Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin specific Fab antibody fragments; experience in 26 cases,* New. Engl. J. Med., *307,* 1357-1362, (1982).

(9) M. v. Clarmann, *Bedeutung der toxikologischen Analytik für den Kliniker,* Fresenius Z. Anal. Chem., *324,* 234, (1986).

(10) R.C. Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man,* 2nd Edition, Biomedical Publication, Davis, California, 1982.

(11) Th. Daldrup, *Forensische Toxikologie,* Chemie i.u. Zeit, *19,* 125-136, (1985).

(12) R. H. Cravey et R. C. Baselt, *Introduction to Forensic Toxicology,* Biomedical Publications, Davis, Califonia, 1981.

(13) R. Wennig, *Evaluation d'un schéma d'analyse systématique utilisé en toxicologie clinique. Bilan de 4 années d'activités d'un Laboratoire National de Santé,* Toxicol. Europ. Res., *5,* 277-280 (1980).

(14) A. Moffat, Ed., *Clarke's Isolation and Identification of Drugs,* The Pharmaceutical Press, London, 1986.

(15) K. Pfleger, H. Maurer et A. Weber, *Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons and their Metabolites, I et II,* Verlag Chemie, Weinheim 1985.

(16) The Forensic Science Society, *An eight peak Index of Mass Spectra of compounds of forensic Interest,* The Scottish Academic Press, Edinburgh, 1983.

(17) R. Wennig et N. Kirsch, dans *Handbook on the Toxicity of Inorganic Compounds,* H.G. Seiler et H. Sigel, Eds., M. Dekker Inc., New York (sous presse).

(18) N.I. Sax, *Dangerous Properties of Industrial Materials* 6TH Edition, Van Nostrand Reinhold, New York, 1984.

(19) E. Mutschler, *Arzeimittelwirkungen,* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1986.

(20) R. Wennig, *Spektrum der Suchtstoffe,* dans *Biologie der Sucht,* W. Poser et M. Möller, Eds., Springer Verlag, Berlin, (sous presse).

(21) Frohne et Pfänder, *Giftpflanzen,* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1982.

(22) Bresinsky et Besl, *Giftpilze,* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1985.

OXYGERON

CAR IL VEUT RESTER ACTIF!

OXYGERON

(vincamine retard 30 mg)

Stimule

- le métabolisme
- l'hémodynamie
- la rhéologie
- les neurotransmetteurs impliqués dans la senescence cérébrale

dications: Insuffisance cérébrale - chémie cérébrale - Troubles sculaires de la région optique - igraines - Céphalées - Vertiges.
ntre-indications: Grossesse.
fets secondaires: Rares cas de usées et rougeurs de la face.
écautions: Ne pas croquer les crogranules.
sologie: 1 gélule matin et soir.
livré sur ordonnance médicale.

Will-Pharma luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

une nouvelle molécule à puissante action spécifique

Composition : Nordazepam 5 mg par dragée.
Indications : Anxiété - (Benzodiazépine)
Contre-indications : Myasthénie grave, grossesse, allaitement, glaucome.
Effets secondaires : Ataxie, démarche ébrieuse, diminution de la capacité respiratoire.
Précautions : Eviter l'alcool et les sédatifs. Peut diminuer les réflexes. Limiter la durée du traitement. Dépendance psychique en utilisation à long terme.
Posologie : 2 à 3 dragées par jour.

Délivré sur ordonnance médicale.

CALMDAY®

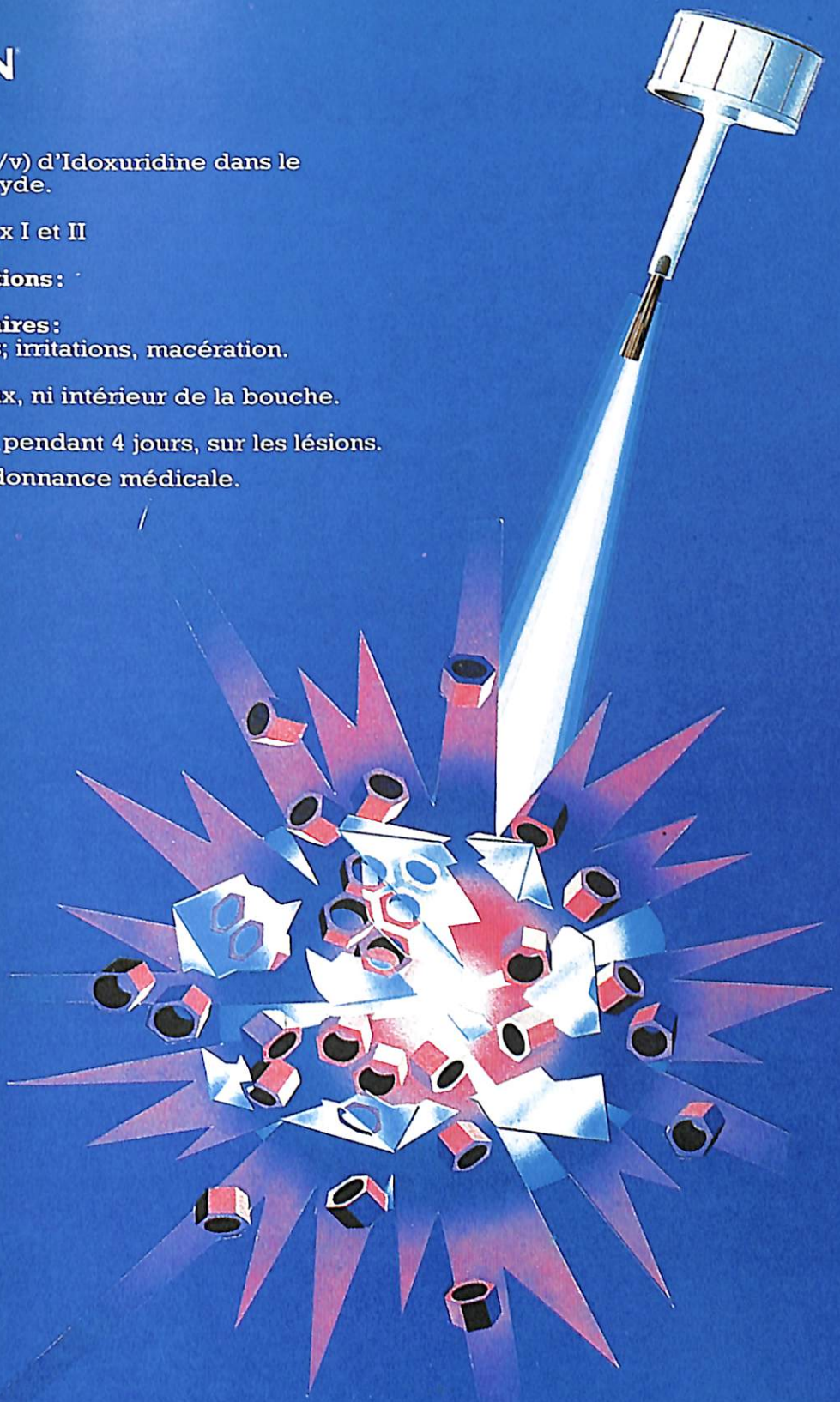
"le calmant"

Will-Pharma luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

REXEN

nposition:
ou 40% (p/v) d'Idoxuridine dans le
ethylsulfoxyde.
cations:
pes Simplex I et II
pes zoster.
tre-indications:
ssesse.
ts secondaires:
es allergies; irritations, macération.
cautions:
sur les yeux, ni intérieur de la bouche.
ologie:
is par jour, pendant 4 jours, sur les lésions.
ivré sur ordonnance médicale.



ue d'Anvers
EMBOURG-VILLE
LUXEMBOURG

Will-Pharma
luxembourg

Dans l'insuffisance veineuse :

Mediaven®

Composition :
Naftazone 5 mg par comprimé

Indications :
Insuffisance veineuse

Contre-indications :
Insuffisance hépatique ou rénale grave - Premier trimestre de la grossesse.

Effets secondaires :
Troubles digestifs bénins.
Coloration orangée des urines.

Posologie :
1 comp. 3 x par jour pendant 1 mois ou plus, au cours des repas.

Délivrance :
libre

Will-Pharma luxembourg

rue d'Anvers 35
Luxembourg-Ville

Licence
SYNTEX PHARM S.A.
4123 Allschwil, Suisse

La cellule pariétale gastrique et la sécrétion acide

J.-M. WEYDERT

Département de Gastroentérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Depuis longtemps, le rôle de la cellule pariétale au sein de la muqueuse gastrique est connu: c'est d'elle dont dépend la sécrétion acide.

Les méthodes d'étude récentes ont permis de préciser certains points du mécanisme de cette sécrétion et de mieux comprendre les processus physiologiques qui s'opèrent dans la cellule. En effet, non seulement les deux membranes, latéro-basale et apicale y jouent un rôle, mais l'ensemble de la cellule subit des transformations remarquables touchant son aspect et ses fonctions, lorsqu'elle passe du stade de repos au stade activé.

Beaucoup d'études ont été consacrées aux membranes qui se situent aux deux pôles : la membrane latéro-basale est tournée vers le milieu intérieur et elle est au contact notamment avec les systèmes sanguin et nerveux. Elle est le siège des récepteurs qui réagissent aux informations qu'ils reçoivent en initiant le mécanisme de la sécrétion acide.

La membrane apicale, située au contact de la lumière de la glande principale et par-là même avec la lumière gastrique, est le lieu de sécrétion des ions H^+ encore appelés protons.

En simplifiant, on peut dire que la cellule pariétale a deux fonctions «symétriques»: sécréter des ions H+ au pôle apical et des ions OH^- (sous forme de HCO_3^-) au pôle basal.

Bull Soc Sci Méd
p 133 - 1986

Nous étudierons d'abord les récepteurs et les seconds messagers cellulaires avant de parler du pôle apical et de la sécrétion H^+.

I. LES RECEPTEURS DE LA CELLULE PARIETALE

La cellule pariétale semble surtout sécréter sous l'effet d'une stimulation. Cette stimulation est de différentes sortes, mais il est actuellement admis que les plus importantes sont de type hormonal et qu'elles agissent au niveau de la membrane latéro-basale. C'est là qu'existent des récepteurs pour trois types de stimuli bien définis. Leur étude a été très difficile et s'est faite d'abord sur la muqueuse gastrique totale, puis sur la glande gastrique pariétale isolée, puis dernièrement sur la cellule pariétale isolée.

1. Les récepteurs histaminiques

Deux types de récepteurs à l'histamine ont été identifiés dans la muqueuse gastrique intacte.

Le premier, dit H1, est connu de longue date. Comme l'histamine stimule la sécrétion acide, et que le blocage de H1 par un anti-histaminique classique n'inhibe pas cette sécrétion, on a postulé l'existence d'un deuxième récepteur histaminique, dit H2. Il a été trouvé de façon indirecte dans les années soixante par le développement d'un antagoniste H2 qui bloquait la sécrétion acide. Cela constitue à la fois une découverte scientifique de premier ordre, mais aussi un très réel progrès dans notre connaissance du fonctionnement de la cellule pariétale.

Cependant ce récepteur H2, situé sur la membrane latéro-basale de la cellule pariétale, demeure encore bien mystérieux. En particulier sa structure, sa fonction, le mécanisme de liaison de l'histamine restent encore à découvrir. En tout cas l'hypothèse originale finalement assez simple de la reconnaisance par le récepteur du noyau imidazole de l'histamine est peut-être incomplète: il semble qu'une chaîne latérale aminée soit importante.

Notons cependant que l'histamine constitue le stimulus le plus important de la sécrétion acide. Son inhibition par les anti-H2 constitue un grand progrès dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

2. Les récepteurs muscariniques

La stimulation du nerf pneumogastrique conduit à une sécrétion gastrique acide qui peut être bloquée par l'atropine.

En expérimentation animale, les réponses sont en fait variables selon les espèces animales. Chez le lapin, la réponse à un agent muscarinique (acétylcholine par exemple) est transitoire, alors que chez le chien elle est durable. Cette différence ne connaît pas d'explication pour le moment. Mais dans les deux cas, la réponse n'est pas inhibée par les antagonistes H2, alors qu'elle l'est par l'atropine. Elle dépend également de la présence dans le milieu d'ions calcium.

L'acétylcholine, par l'intermédiaire du récepteur muscarinique, déclenche une sécrétion H^+ moins importante que celle de l'histamine, qui est largement prépondérant.

Tous les médicaments atropiniques ont été essayés pour inhiber la sécrétion acide gastrique sans succès durable. Le dernier en date, la pirenzépine aurait, à l'avantage des autres, une activité uniquement sur l'estomac à l'exclusion des autres organes cibles habituels.

3. Les récepteurs gastriniques

C'est le récepteur de la cellule pariétale qui a le plus été mis en doute, bien que chez l'homme, la stimulation de la sécrétion acide par les repas puisse être mise sur le compte de l'hypergastrinémie qu'ils entraînent. Et bien que la réponse gastrinique puisse être en majeure partie inhibée par les antagonistes H2, ce qui indique pour le moins l'intervention d'une voie histaminique, il y a une stimulation résiduelle qui persiste. Ce fait est de grande importance dans l'hypergastrinémie du syndrome de Zollinger-Ellison.

En expérimentation animale, il y a des différences notables entre les espèces et chez certaines, le récepteur gastrine est absent ou ne joue qu'un rôle de relais.

Un médicament bloquant le récepteur gastrine n'a pas été trouvé avec certitude. Son intérêt n'est d'ailleurs probablement

pas très grand en pathologie humaine vu l'intervention d'un relais histamine dans l'activation de la sécrétion acide par la gastrine.

4. Autres récepteurs

D'autres récepteurs, notamment hormonaux, siègent sur la cellule pariétale et semblent inhiber la sécrétion acide. Chez le lapin, le facteur de croissance épidermique inhibe la sécrétion acide due à l'histamine.

Chez le même animal, la somatostatine semble inhiber la sécrétion acide due à l'histamine, mais peut-être aussi celle de la gastrine via l'histamine.

II. LES SECONDS MESSAGERS DANS LA CELLULE PARIETALE

L'effet de la stimulation des récepteurs se traduit à l'intérieur de la cellule principalement par deux mécanismes: activation de l'AMP cyclique par l'adénylate cyclase et changement de la perméabilité de la membrane cellulaire au calcium.

A leur tour l'AMP cyclique et les ions calcium provoquent des modifications morphologiques et métaboliques au sein de la cellule.

1. L'AMP cyclique

Il est actuellement établi que le récepteur histaminique est couplé à l'adénylate cyclase et que son activation augmente l'AMP cyclique dans la cellule pariétale.

Cette activation répond à un mécanisme complexe. Par analogie, on pense qu'il y intervient la guanosine diphosphate (GDP) changée en guanosine triphosphate (GTP) pour activer le mécanisme, alors qu'une GTPase interrompt ensuite l'activation et l'arrête.

Par quel mécanisme ensuite l'AMP cyclique lui-même active la cellule pariétale est inconnu: on a montré seulement qu'il se lie à des phosphokinases protéiques, mais on ne connaît pas la suite des réactions qui sont déclenchées.

2. Les ions calcium

La réponse aux stimuli gastrine et acétylcholine requiert la présence de calcium extracellulaire, et un influx de cet ion a été montré comme consèquence de l'action des stimuli.

Mais l'étude directe, intracellulaire du calcium est très difficile d'autant que son taux est régi par plusieurs systèmes indépendants.

Le contrôle du calcium cellulaire dépend de son entrée passive dans la cellule et de sa sortie active à travers la membrane latéro-basale. Une pompe à calcium, liée à un système ATP-ADP, a été décrite.

Les effets des changements intracellulaires de calcium ne sont pas encore connus avec certitude, bien qu'on ait décrit une protéine-kinase qui serait en relation avec lui. Mais le rôle physiologique du calcium dans la cellule pariétale semble important.

Aucun médicament agissant soit sur l'AMP cyclique, soit sur le calcium au niveau de la cellule pariétale, n'a été trouvé jusqu'à ce jour.

III. LES TRANSFORMATIONS CELLULAIRES DUES AUX SECONDS MESSAGERS

La mise en route de la sécrétion acide se traduit par un certain nombre de transformations de la cellule pariétale et dans sa structure et dans ses fonctions métaboliques.

1. Modification de structure

Au repos, la cellule pariétale est remarquable par le grand nombre de mitochondries qui occupent environ 34 % de la cellule, et par la présence abondante de vésicules dites tubulo-vésicules. A son sommet, il y a une invagination de la membrane apicale appelée canalicule sécréteur, dont les replis, appelés microvillosités, sont courts. Après stimulation, ce canalicule devient beaucoup plus grand et il est bordé de nombreuses microvillosités longues et fines contenant des microfilaments disposés régulièrement. En même temps, les tubulovésicules cytoplasmiques disparaissent.

Pour expliquer ces transformations, l'hypothèse a été émise d'une fusion des tubulovésicules avec la membrane canaliculaire.

Une autre explication proposée est que les tubulovésicules se gonflent osmotiquement pour former le canalicule sécréteur. A l'heure actuelle, aucune des deux hypothèses n'est prouvée.

Une autre transformation survenant dans ce contexte concerne le cytosquelette, qui joue probablement aussi un rôle important. Les microfilaments qu'il contient deviennent ordonnés le long des microvillosités et ils sont impliqués clairement dans le maintien de la structure villeuse et dans la sécrétion acide.

Il faut enfin noter que si la modification structurelle n'est pas nécessaire pour la production acide – ce dernier s'accumule dans les cellules au repos – elle est cependant indispensable pour la sécrétion acide, c'est-à-dire pour que l'acide apparaisse dans la lumière glandulaire.

2. Modification des fonctions métaboliques

L'activation de la cellule pariétale aboutit à une importante augmentation de la consommation d'oxygène, directement proportionnelle d'ailleurs à la quantité d'acide produit. Cette consommation est liée à l'action des mitochondries dont nous avons vu qu'elles sont très abondantes dans la cellule pariétale. Le substrat énergétique utilisé par les mitochondries semble être aussi bien le glucose que les acides gras, comme le montre l'expérimentation animale.

Bien entendu, la régulation de la mise en route de l'activité des mitochondries est très importante. Elle dépend probablement de sites régulateurs, mais ils ne sont pas encore identifiés pour le moment. Ils agissent peut-être en réglant le transport du substrat énergétique dans la mitochondrie.

IV. LA SECRETION ACIDE ET LES MEMBRANES CELLULAIRES LA POMPE A PROTONS

1. La membrane latéro-basale

Nous avons vu qu'elle est le siège de plusieurs récepteurs spécifiques. Mais elle est aussi l'endroit par où pénètrent certains ions indispensables à la sécrétion acide. En premier lieu il faut citer le chlore. Celui-ci est en déséquilibre électro-chimique de part et d'autre de la membrane et on admet donc qu'il y a processus d'absorption active.

On a pu montrer que cette absorption pouvait se faire selon diverses modalités: échange Cl^- – HCO_3^-, accompagné d'un échange Na^+ – H^+: ces deux échanges sont peut-être couplés pour produire l'absorption de NaCl.

En ce qui concerne le K^+, on note la présence d'une (Na^+ + K^+) ATPase qui alimente l'absorption du K^+. Par ailleurs, une conductance K^+ a été démontrée dans la muqueuse intacte.

2. La membrane apicale et la pompe à protons

La sécrétion d'HCl par la cellule pariétale dépend de l'activité d'une enzyme particulière de l'estomac, l'ATPase H^+ K^+.

Dans la cellule pariétale au repos, elle est située dans les tubulovésicules, et dans la cellule activée, elle est située dans les microvillosités.

Cette enzyme est semblable aux ATPases Na^+ K^+ et Ca^{2+}, plus connues, mais en diffère légèrement par son mode d'action.

Celui-ci est complexe et comprend une transphosphorylation réversible, l'enzyme devenant alors capable d'activer un échange ATP-ADP. Il y a d'ailleurs probablement changement de configuration spatiale au moment de la fixation de l'ATP.

Le K^+ a un effet «biphasique» sur l'enzyme: à faible concentration stimulant l'ATPase, à haute concentration inhibant son action.

Le modèle de fonctionnement global de cette enzyme actuellement proposé est celui d'un mécanisme d'échange H^+ – K^+, c'est-à-dire que le K^+ extracellulaire, situé dans la lumière glandulaire, est pompé dans la cellule en échange d'un H^+ cellulaire rejeté dans la zone luminale. D'où le nom de pompe à protons. On la figure comme une sorte de chenal avec deux sites de liaison ionique aux extrémités et au moins deux barrières. Par le jeu de la liaison de H^+ au système enzymatique, suivi de l'abaisse-

ment de la barrière du côté luminal, H^+ est transporté vers la lumière glandulaire. K^+ est fixé ensuite à la face luminale, ce qui restaure la barrière de ce côté et rend le chenal imperméable à H^+; K^+ est transporté à l'intérieur de la cellule pariétale.

3. La membrane apicale activée

Il faut donc un apport continu de K^+ pour assurer l'activité de l'ATPase et la sécrétion H^+. Et de fait cette dépendance a été montrée sur le modèle animal: tout dépend des possibilités du K^+ de parvenir à la face luminale. Il y a donc probablement une voie métabolique physiologique qui assure le passage du K^+, mais le mécanisme n'en est pas encore établi avec certitude.

On admet cependant qu'il y a une conductance permanente de K^+ dans la membrane au repos et après activation, mais que la conductance Cl^- n'apparaît qu'après activation. C'est peut-être ce phénomène qui constitue l'amorce directe de la pompe à protons.

Mais il ne s'agit là en fait que d'hypothèses non encore confirmées, et le mécanisme de ces conductances reste à établir.

4. Inhibition de la pompe à protons

Les deux sites logiques d'inhibition de la sécrétion acide de l'estomac sont les récepteurs H2 de la membrane latéro-basale qui commandent une grande partie de cette sécrétion, et la pompe à protons de la membrane apicale. Ce dernier site a l'avantage d'être une voie unique et son blocage entraîne la suppression totale de la sécrétion H^+ quel que soit le stimulus de départ.

La découverte de l'Oméprazole, qui est un inhibiteur spécifique de l'ATPase H^+ K^+ à sa face luminale, répond à ces critères et constitue l'inhibiteur le plus puissant connu à ce jour de la sécrétion acide.

Bien qu'il ne soit pas encore largement utilisé, les études faites jusqu'à présent ont montré qu'il constitue un traitement de choix du syndrome de Zollinger-Ellison, mais que ses indications peuvent être étendues aux ulcères gastro-duodénaux et à l'œsophagite de reflux selon des modalités qui restent à être définies.

Références

MALINOWSKA, D., SACHS, G. (1984) Cellular mechanisms of acid secretion. Clinics in Gastroenterology – Vol. 13, No 2, 309–323.

BERGLINDH, T. (1984) The mammalian gastric parietal cell in vitro. Annual Review of Physiology, 46, 377-392.

BINDER, J.H., COCCO, A., CROSSLEY, R.J. ET AL (1978) Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a multicenter double-blind study. Gastroenterology, 74, 380-388.

GROSSMAN, M.I. (1967) Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In Handbook of Physiology, Section 6 (Alimentary Canal), Vol. 2 (Secretion) (Ed.) Code, C.F. pp. 835-863, Washington D.C.: American Physiological Society.

GROSSMAN, M.I. & KONTUREK, S.J. (1974) Inhibition of acid secretion in dog and by metiamide, a histamine antagonist acting on H2-receptors. Gastroenterology, 66, 517-521.

un produit issu de notre recherche

Ceci est plus qu'un slogan...

...notre investissement dans la recherche est le plus important du monde.*

La confiance que vous continuerez à accorder à nos produits originaux nous permettra de poursuivre dans cette même voie de recherche.

Notre spécialité : les médicaments concernant les systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, gastro-entérologique et nerveux central.

Sans parler des innovations thérapeutiques récentes issues de la biotechnologie : tPA, interférons, TNF.

THE ORIGINAL ® PRODUCT

BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer Ingelheim

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

* Dans le secteur pharmaceutique en pourcentage du chiffre d'affaires mondial 1983-1984 (Réf. : Scrip's League Tables).

385/B/frz

La rage, problème ancien, solutions nouvelles. Synthèse

Frank Wolff

Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat

La rage, disparue de notre territoire depuis 1908 a été réintroduite le 18 octobre 1966 par un renard qui fut abattu à Schrassig, à 12 km au nord-ouest de la capitale.

L'Inspection Vétérinaire a réagi immédiatement par une série de mesures sanitaires qui visaient un double but:

1. l'endiguement, voire l'éradication de l'épizootie par la destruction du renard, considéré à juste titre comme le vecteur principal;
2. la protection de l'homme par la vaccination obligatoire des chiens, l'immunité de l'animal familier constituant ainsi une barrière entre le vecteur sauvage et l'homme.

Toutefois 20 ans après, cette anthropozoonose redoutable et redoutée persiste dans presque tous les pays européens atteints. Les mesures de lutte classiques n'ont pas su vaincre la maladie.

Cet échec a entraîné grand nombre de recherches tant sur le plan épidémiologique que virologique. Les connaissances récentes dressent une nouvelle image de la maladie: la rage de Pasteur, rage du chien, rage citadine, rage des rues a disparu de nos régions. Nous sommes confrontés à une rage sylvatique qui évolue parmi la faune sauvage et dont le génie épidémiologique est influencé par de multiples facteurs écologiques. Il paraît vraisemblable que la rage citadine, véhiculée par les chiens, existe depuis que l'homme a bâti des villes. Mais il en va autrement des formes sauvages. On est enclin à émettre l'hypothèse que la forme épizootique de la rage des animaux sauvages est d'une apparition récente et par conséquent que cette maladie se développe à mesure que la civilisation interfère avec le fonctionnement des

Bull Soc Sci Méd
p 139 - 1986

écosystèmes naturels. Ce qui caractérise les vecteurs principaux de la rage, semble essentiellement être leur accoutumance à l'activité humaine. Il en est ainsi du renard en Europe. (ARTOIS 1985)

Nous envisagerons successivement les chapitres suivants:

I VIROLOGIE
II EPIDEMIOLOGIE
III MESURES DE LUTTE

I VIROLOGIE

1. Le virus rabique

Le virus rabique appartient à la famille des rhabdoviridés qui comprend environ 80 membres. Il est le prototype d'un petit groupe sérologiquement apparenté, le genre lyssavirus, qui comporte le virus rabique et les virus apparentés au virus rabique (Lagos bat, Mokola, Duvenhage, Obodhiang, Kotokan). Le virus de la rage à morphologie caractéristique, dite en balle de revolver, comporte cinq polypeptides consécutifs, dont un seul transmembranaire, la glycoprotéine. Parce que transmembranaire, elle est la seule capable de susciter la synthèse d'anticorps neutralisants et la seule capable de réagir avec ces derniers. (KIENY et al 1984. PERRIN et al 1984). Une batterie d'anticorps monoclonaux dirigés contre les déterminants antigéniques du virus rabique (WIKTOR et KOPROWSKI 1978) permettent de reconnaître les souches du virus rabique, les virus apparentés, les souches d'origine géographique différente, certaines souches vaccinales.

Parmi les souches de virus rabique on distingue des souches naturelles dites des rues (essentiellement canines), des souches sauvages (vulpines en Europe mais adaptées à d'autres espèces de la faune sauvage dans d'autres régions du globe) et des souches fixes (ayant subi de nombreux passages sur cellules ou sur animaux de laboratoire et utilisées pour la fabrication de vaccins).

L'ancien mythe de l'unicité parfaite du virus rabique est donc détruit. Des observations épidémiologiques et des faits expérimentaux plaident en faveur d'une variabilité biologique du virus. Le virus rabique responsable de l'épizootie des renards en Europe centrale et occidentale est parfaitement adapté à cette espèce qui constitue le vecteur et le réservoir de ce virus.

2. La sensibilité du renard au virus vulpin

Les marqueurs génétiques ne permettent pas de définir le pouvoir pathogène de chaque variant, seules les expériences directes par innoculation aux diverses espèces sont à même de le définir. Le renard est incontestablement l'espèce animale la plus sensible au virus vulpin. Un tiers d'une dose létale 50 intracérébrale pour souris suffit pour tuer un renard sur deux en intramusculaire (BLANCOU et al 1979. BLANCOU 1985).

La vache est 10000 fois plus résistante au virus vulpin, le chat et le chien au moins 100000 fois plus. Inversement le renard est très résistant aux souches non vulpines isolées d'autres espèces.

Le pouvoir immunogène du virus rabique ne semble pas lié à l'espèce. La conséquence de cette hypersensibilité du renard est que tout renard contaminé est condamné à une mort pratiquement certaine. Les chances de se voir constituer parmi la population un noyau de sujets résistants sont nulles ou très faibles (BLANCOU).

3. Excrétion du virus vulpin

La rage se transmet presque exclusivement par morsure.

Pourqu'un animal puisse transmettre la rage, il faut qu'outre sa sensibilité à l'agent viral, il l'excrète par la salive.

Sur 100 renards enragés 93 à 100 (selon les auteurs) hébergent du virus rabique dans leurs glandes salivaires à des titres variables, mais en général très élevés (en moyenne 10^7 DL50 IC souris). La salive peut être contaminante cinq jours avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie (BLANCOU et al. 1979 c). Cette même souche vulpine n'est excrétée en proportion

aussi élevée que par le blaireau (83%) et les bovins (80%). Les autres espèces excrètent moins facilement le virus vulpin: chats 70%, fouine 50%, chiens et furets: excrétion rare ou de titre faible.

Le renard est donc un vecteur idéal pouvant parfaitement transmettre la maladie. Mais ce fait est insuffisant pour entretenir la chaîne épizootologique; il faut en plus un comportement particulier de l'animal malade garantissant le passage du virus sur ses congénères sains ou éventuellement sur d'autres espèces.

Ceci nous emmène à envisager l'épidémiologie de la rage.

II EPIDEMIOLOGIE

L'épizootie de rage sylvatique, partie de la Pologne après la Seconde Guerre mondiale et s'étendant actuellement à toute l'Europe, est épizootiquement et virologiquement vulpine. Elle ne s'étend pas aux autres espèces et les centaines de souches virales isolées de renards morts ont toutes les mêmes caractères pathogènes et les mêmes marqueurs génétiques.

1. La biologie du renard

Le renard roux (vulpes vulpes) fait preuve d'une grande faculté d'adaptation et il est le carnassier le plus répandu dans les zones tempérées.

Son habitat est très varié et il semble avoir profité des actions de l'homme sur l'environnement. Ainsi trouve-t-on des populations stables aux alentours des villes et même à l'intérieur des agglomérations où ils se nourrissent de déchets et de rats. Délaissant autant que possible les grands massifs forestiers, le renard préfère les terrains agricoles structurés où les conditions d'alimentation sont les meilleures. Son terrier est situé généralement en bordure de forêt, mais ne se trouve jamais au-delà de 1000 mètres des terres de culture (IOKEM 1985a). Le menu des renards lui aussi est très varié. Ils se nourrissent surtout de micromammifères et d'oiseaux, mais aussi de vers de terre et de fruits selon la saison.

Il vit moins de trois ans en moyenne (ANDERSON 1981). En général un territoire est occupé par un mâle et une femelle dominante qui seule élève des jeunes, ainsi que d'autres femelles non couvertes. La période du rut (fin décembre, début janvier) et le moment de la dispersion des jeunes (automne) favorisent les migrations et expliquent les pics annuels de la rage.

2. La rage du renard

Après une période d'incubation allant de 10 à 41 jours apparaît la phase clinique qui dure de 3 à 5 jours. Bien que les symptômes soient très variés, il importe de relever que la forme furieuse est rare: 11% (attaque spontanée d'autres animaux); 45% des renards présentent la forme d'excitation (au cours de laquelle on peut provoquer l'attaque). Les autres meurent apathiques, immobiles, paralysés.

3. La transmission de la rage du renard

Le renard enragé a un comportement considérablement modifié, il perd la notion du temps et de l'espace et circule à découvert pendant la journée, sans toutefois sortir de beaucoup des limites de son territoire (ANDRAL, BLANCOU, ARTOIS). Il y a donc une différence nette avec le chien furieux qui parcourt de longues distances et mord tout sur son passage. Les formes furieuses sont rares et les attaques directes de l'homme rarissimes. C'est généralement le renard sain qui se contamine en voulant repousser un sujet enragé venu agoniser hors des limites de son territoire. Ceci explique que la rage se propage plutôt par contiguïté du territoire et que les renards n'ont pas tendance à propager l'épizootie sur de longues distances.

Ceci explique en outre la fréquence de contamination de certaines espèces par rapport à d'autres. Ainsi les bovins et les moutons, attirés par leur curiosité naturelle, s'approchent de tout renard agonisant dans un pré et se font mordre au museau. Les espèces fuyant normalement les renards sont beaucoup moins contaminées. Ainsi les bovins, vu le haut degré d'élimination du

virus rabique, sont les principaux responsables de la contamination humaine.

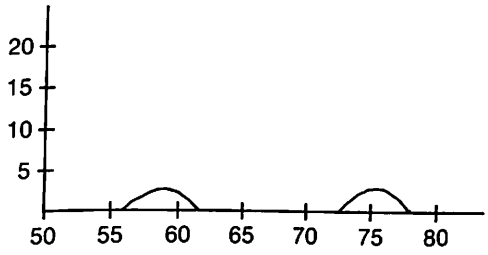
En dehors du renard, toutes les autres espèces constituent des culs de sac épizootiques car elles ne sont pas à même d'entretenir la chaîne épidémiologique.

4. Modèles épizootiques

L'allure de l'épizootie rabique varie selon les régions. Elle dépend de la topographie, de la densité des renards, qui à son tour est influencée par cette topographie et les actions de l'homme.

SCHNEIDER distingue 4 modèles épizootiques:

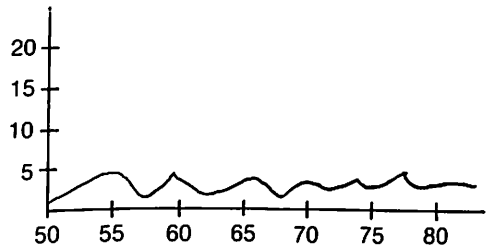
– *Type 1: Incidence insignifiante*



La rage est complètement absente ou se réduit à des cas sporadiques; (pas plus de 3 cas rapportés par 100 km² et par an).

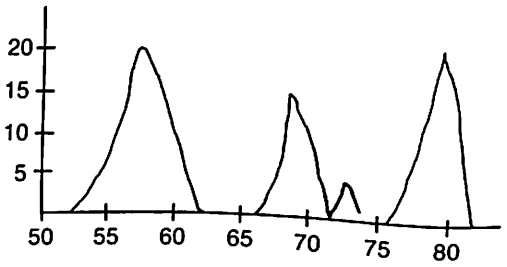
Ce type existe dans les régions où la population vulpine est très faible et/ou la fréquence de contact entre les renards est très basse.

– *Type 2: Ondulations faibles*



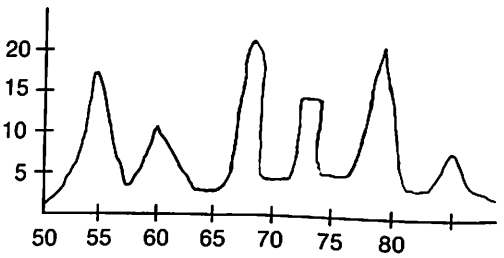
La rage est le plus souvent constamment présente mais le nombre absolu de cas est très faible (inférieur à 5 cas rapportés par 100 km² et par an). Dans ces régions la population vulpine n'est jamais réduite au-dessous du seuil ne permettant plus la transmission de la maladie.

– *Type 3: Pics intermittants*



Dans certaines régions la fréquence des cas de rage atteint des niveaux bien supérieurs à 5 cas par 100 km² et par an, mais il y a des périodes où la rage est complètement absente. Ce type se présente au cas où une vague de rage venant d'une région adjacente traverse la région en cause et qu'à la suite de la mortalité due à la maladie, la population des renards a été réduite à un seuil très bas.

– *Type 4: Fortes oscillations*



La rage est présente continuellement et présente des pics qui dépassent souvent les 10 cas rapportés par 100 km² et par an.

L'intervalle entre les pics est de 3 à 7 ans.

Le Luxembourg range sous le type 4 et selon SCHNEIDER, ce type est indiqué avant tout pour être soumis à la vaccination orale du renard.

III LA LUTTE CONTRE LA RAGE VULPINE

1. Prophylaxie hygiénique

L'objectif de la prophylaxie hygiénique est de limiter le nombre des renards à un seuil au-dessous duquel la transmission de la rage devient impossible, qui serait d'un renard pour 250 à 500 ha.

Toutefois les mesures de prophylaxie hygiénique (tir au fusil, empoisonnement, piégeage, gazage des terriers) n'ont pas réussi à arrêter l'extension de la maladie et ceci pour des raisons diverses:

- impossibilité technique et financière à maintenir le rythme des mesures d'éradication dans l'espace et dans le temps;
- opposition de divers milieux à certaines méthodes de destruction notamment au gazage des terriers;
- migration accrue des populations de renards dont l'équilibre est constamment bouleversé;
- reconstitution rapide des populations par l'élevage d'un plus grand nombre de jeunes par un plus grand nombre de femelles.

2. La vaccination antirabique du renard

a) Les vaccins

Après de nombreuses années de recherches, la vaccination en masse d'animaux sauvages en vue d'interrompre la chaîne d'infection est devenue une réalité.

La vaccination par voie parentérale à l'aide d'un vaccin à virus inactivé après capture n'a pas eu de résultats car la proportion de la population vulpine atteinte a été insuffisante. De même la vaccination orale ou intestinale avec un virus inactivé s'est avérée impraticable et complètement inefficace.

Restait la voie de la vaccination orale par un vaccin atténué. Depuis 1972 des essais ont été entrepris dans cette direction, encouragés par l'OMS. Ces essais ont porté sur l'innocuité, l'efficacité, la stabilité du virus vaccin ainsi que sur la meilleure forme d'appât.

Un vaccin oral, pour être acceptable, doit être:

- immunogène pour l'espèce cible,
- non pathogène pour les autres espèces et pour l'homme,
- génétiquement stable,
- identifiable par marqueurs,
- facile à distinguer des virus sauvages,
- stable le plus longtemps possible aux variations thermiques.

La souche de virus SAD/BKH Berne mise au point par Steck et son variant SAD/B 19 Tübingen mise au point par Schneider sont le résultat d'années d'efforts dans ce sens et elles ont démontré leur efficacité et leur innocuité lors d'essais sur le terrain à grande échelle (SAD = Street Alabama Dufferin).

La souche SAD/B 19 Tübingen, cultivée sur cellules clonées a l'avantage sur la SAD/BKH Berne d'être plus thermostable et de supporter la congélation sur de longues périodes.

Le renard vacciné par voie orale survit à l'innoculation d'épreuve et il fait une bonne immunité durant plus d'un an à condition que le virus vaccinal possède un titre suffisant, en général supérieur à 10^7 UFP.

b) L'appât

La dose de 1,8 ml de vaccin est introduite dans une capsule en matière plastique ronde de 3 cm de diamètre et de 0,5 cm d'épaisseur, sellée par une feuille en aluminium.

L'appât toujours utilisé en Suisse est une tête de poulet et la capsule est introduite sous la peau du cou. Sont injectés dans la région rétroorbitaire 150 mg de tétracycline en guise de marqueur.

Les Allemands ont abandonné la tête de poule, nécessitant de longues manipulations et de grandes capacités de stockage en faveur d'un appât fabriqué machinalement à base de farine de poisson et de

graisse végétale ayant un point de fusion de 37° C. Les dimensions de l'appât sont de 4×4×1 cm.

Les vaccins, non encore commercialisés, continuent à être fabriqués par les instituts de virologie de Berne et de Tübingen.

Toutefois en Allemagne la capsule contenant le vaccin est enrobée dans l'appât par une firme privée. Les appats sont conditionnés par 20 dans un sachet en matière plastique; 40 sachets c.-à-d. 800 doses sont emballés dans un carton. Les appâts sont stockés à −20° C pendant des mois et décongelés juste avant la distribution.

Le prix d'une dose s'élève à 1,70 DM.

La stabilité du vaccin Tübingen est excellente:

- à 4° C pas de chute du titre dans les 5 jours;
- à 22° C pas de chute du titre dans les 3 jours, mais une chute mineure dans les 5 jours;
- à 37° C chute du titre par 1 log 10 dans les 3 jours,
  chute du titre par 2 log dans les 5 jours.

Sauf conditions extrêmes de température on peut s'attendre à ce que le vaccin conserve sa pleine efficacité pendant au moins deux semaines.

c) La distribution

La densité de distribution des appâts est de 15 par km^2 et le répandage se fait régulièrement sur toute la zone aux endroits supposés fréquentés par les renards, tels que rives des ruisseaux, bordures des champs, lisières des forêts, bosquets etc.

Sans être véritablement enfouis, les appâts doivent être légèrement recouverts par des feuilles ou de l'herbe. Le renard repère l'endroit appâté par l'odorat. L'odeur dégagée, fort désagréable pour l'homme, exerce un fort attrait pour le renard.

Pour bien garantir l'uniformité de la répartition, chaque équipe sera muni d'une carte à l'échelle de 1:20000 sur laquelle l'emplacement des appâts sera indiqué avant la distribution.

Plusieurs aires de distribution seront déclarées comme zone de contrôle, à l'intérieur de laquelle chaque emplacement sera marqué par un petit piquet.

Toute la zone de vaccination devra être desservie en un laps de temps très court, de préférence en l'espace de 2 à 3 jours (pendant un week-end p. ex.).

Il est recommandé de vacciner deux fois par an, une première fois vers la fin mai/début juin et une deuxième fois en automne, en septembre/octobre, à cause du renouvellement rapide des populations de renards.

L'expérience ultérieure montrera si une campagne annuelle suffira et déterminera s'il s'agira de celle du printemps ou de celle d'automne.

d) Les contrôles et les résultats

La vaccination orale des renards est pratiquée actuellement à très grande échelle: 50% du territoire de la Suisse et 25% de celui de la RFA sont couverts, des premiers essais se font en Italie et en Autriche; le nombre de doses-vaccins distribués dépasse les 2 millions. Toutefois on considère toujours la méthode comme une méthode expérimentale à large échelle, suivie de près et sujette à un certain nombre de contrôles.

1. Devenir des appâts

Dans les zones de contrôle le devenir des appâts sera déterminé en repérant les endroits marqués aux jours 4, 8 et 14 après la mise en place. Les différentes modalités seront portées sur un formulaire: appât intact, disparition de l'appât et de la capsule, appât disparu et capsule intacte, capsule perforée, etc.

Des personnes bien entraînées pourront se faire une idée sur l'espèce de l'animal ayant consommé l'appât (renard ou autres animaux entrant en compétition avec lui: chiens, chats, sangliers, mustélidés, rongeurs, rapaces, corneilles . . .).

En général l'image suivante se présente:

au 4e jour, 30 à 40% des appâts ont disparu

au 8e jour 50% des appâts ont disparu

au 14e jour 70 à 100% des appâts ont disparu.

2. Fréquence d'acceptation des appâts par les renards

Il s'agit là d'un critère essentiel jugeant de la performance de la méthode.

A partir du 14e jour et jusqu'à 3 mois et demi après la distribution des appâts, des renards de contrôle seront examinés en vue de

- la recherche du virus rabique
- la recherche de la tétracycline
- la détermination des anticorps antirabiques.

Le nombre de renards examinés sera de un animal par 10 à 40 km^2 de surface vaccinée.

La prise de l'appât par un renard se traduit par un dépôt de tétracycline dans les os et les dents. Sur les animaux de contrôle on prélève le maxillaire inférieur et à l'aide d'une scie circulaire à double tranchant et tournant à faible vitesse, on scie une tranche de 70 à 200 microns qui est examinée au microscope à UV. La présence de tétracycline se traduit par la présence d'anneaux ou de lignes à fluorescence verte. Les résultats obtenus en Allemagne après un recul de plusieurs années sont plus que satisfaisants, voire spectaculaires: 60 à 85% de la population vulpine ont pris les appâts après une seule campagne de vaccination.

3. Degré d'immunisation et évolution de l'épizootie

Il s'agit du critère par excellence pour juger de l'efficacité de la méthode.

Les anticorps antirabiques seront recherchés dans le liquide thoracique des renards de contrôle.

Le titrage se fait par séroneutralisation suivie de l'immunofluorescence directe (méthode de la réduction des foyers fluorescents). On tient compte seulement des titres supérieurs à $^1/_{60}$.

Les vastes expériences en Allemagne ont montré qu'après une campagne de vaccination 50 à 75% des renards présentaient des anticorps neutralisants. Si l'on tient compte que le liquide prélevé est souvent de mauvaise qualité et d'un titre certainement inférieur à celui d'un sérum de bonne qualité, on peut affirmer que les résultats sont excellents.

Les conséquences sur l'évolution de l'épizootie n'ont pu être que celle d'une diminution spectaculaire des cas de rage. Ils se sont réduits à quelques cas sporadiques survenus toujours aux limites des aires de vaccination et dus à des renards provenant des territoires limitrophes. Les 25% du territoire allemand actuellement couverts par la vaccination correspondent à peu près aux zones où l'épizootie prend l'allure de type IV. Un des objectifs du professeur Schneider est de savoir si on réussira à faire mourir la rage en limitant la vaccination à ces régions de type IV.

4. Recherche des antigènes

Tous les renards de contrôle ainsi que tout animal suspect de rage seront examinés sur la présence d'antigènes rabiques par la méthode de l'immunofluorescence directe sur décalque de cerveau.

Afin de déterminer s'il s'agit du virus sauvage ou du virus vaccinal, tout animal positif est réexaminé par immunofluorescence indirecte à l'aide de deux anticorps monoclonaux:

MAK 1 NC 239.17

MAK 2 NC 187.5.10

fournis par la «Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere» à Tübingen en vue de la recherche du virus vaccinal.

L'anticorps monoclonal NC 239.17 (MAK1) réagit avec tous les virus rabiques isolés connus, y compris les virus associés. L'anticorps monoclonal NC 187.5.10 (MAK2) reagit avec tous les virus isolés en Europe, mais ne

réagit pas avec la souche vaccinale ERA/SAD.

Il en découle le schéma réactionnel suivant:

Ag viral	MAK 1	MAK 2
Virus sauvage	4+	4+
Contrôle SAD	4+	–

Si la souche testée réagit avec les deux anticorps, il s'agit d'une souche sauvage et il n'y a pas besoin de pousser plus loin les investigations. Si la souche testée réagit comme le contrôle SAD, la présence de virus vaccinal est très probable et il faut pousser l'analyse sérologique du virus par une batterie d'anticorps monoclonaux afin de définir exactement la souche.

Après l'examen de milliers d'animaux sur une période de plusieurs années, le virus vaccinal n'a été identifié qu'une seule fois chez un chat dont on ignore malheureusement tous les antécédents (immunodépression?).

e. Campagne de vaccination orale au G.-D. de Luxembourg

La base légale d'une vaccination orale des renards contre la rage est donnée par le règlement ministériel du 31 janvier 1985 qui préconise que «dès la disponibilité d'un vaccin présentant toutes les garanties d'innocuité pour la faune sauvage, les ministres de l'Agriculture et de l'Environnement peuvent autoriser les administrations des Services vétérinaires et des Eaux et Forêts à procéder à la vaccination de la population vulpine».

Toutefois les 2 587 km² de notre territoire, qui par ailleurs n'est guère protégé contre la pénétration des renards par des barrières naturelles, étaient insuffisants pour constituer une aire de vaccination indépendante.

Après de multiples contacts avec les responsables de nos trois pays voisins, il a été possible de s'accorder à une action commune sur un territoire de quelque 5 600 km² pour une première campagne qui a eu lieu les 21 et 22 septembre 1986. Cette action a intéressé toute la surface du Grand-Duché, en Belgique une bande de 20 à 30 km de profondeur le long de notre frontière, soit une superficie de 2 000 km²; en France un territoire limitrophe de 1 100 km².

Pour 1987 deux campagnes sont prévues et les aires de vaccination allemandes toucheront les frontières du G.-D. et de la Belgique.

Ainsi nous nous approcherons du but finalement visé, c.-à-d. la stabilisation des résultats obtenus par la vaccination de vastes territoires contigus. A ce moment il sera possible de réduire les campagnes à une par an et de réduire éventuellement le nombre des appâts par km².

Il s'agit d'un bel exemple de coopération internationale. Sans l'assistance scientifique et technique des instituts étrangers spécialisés, la réalisation de l'objectif aurait été très difficile, notamment en ce qui concerne l'obtention des vaccins, des anticorps monoclonaux, l'exécution de la séroneutralisation et la détermination de la présence de tétracycline.

Il convient de remercier surtout:

- le professeur L. G. Schneider, directeur du Centre de la Rage de la «Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere» à Tübingen;
- le docteur J. Blancou, directeur du Centre national d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages à Malzéville/France;
- le professeur P. P. Pastoret, service de virologie, immunologie et pathologie des maladies virales de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Liège.

Le professeur Pastoret a fondé une a. s. b. l.: le fonds pour la recherche contre la rage (FORERA), dont le but est de contribuer à la lutte contre la rage en favorisant la recherche fondamentale et appliquée en vue de la mise au point de nouvelles techniques.

Au G.-D. les opérations de vaccination seront coordonnées par une commission comportant des membres de l'administration des Services vétérinaires, de l'administration des Eaux et Forêts, du ministère de la

Santé ainsi que des représentants des deux associations de chasseurs, la Fédération des chasseurs luxembourgeois et le St-Hubert-Club du Grand-Duché de Luxembourg.

En effet chaque chasseur répartira les appâts sur son propre lot de chasse. Dès les premiers contacts que nous avons eus avec les milieux de la chasse, les dirigeants des deux associations ont été spontanément collaborateurs.

Le laboratoire de médecine vétérinaire de l'Etat procédera à la recherche de l'antigène rabique sur tous les animaux de contrôle par le conjugué normal et les anticorps monoclonaux et collectera les échantillons d'os et de liquide thoracique afin de les envoyer à Malzéville ou à Tübingen en vue de la détermination de la tétracycline et du titrage des anticorps.

La chronologie de la campagne de vaccination se déroulera de la façon suivante:

Jours avant et après vaccination	**Activités**
Immédiatement	– Planning général; responsabilités – Budget
−100 à −60	– Information des autorités gouvernementales (Santé publique, Agriculture, Eaux et Forêts, Intérieur) – Attribution des tâches et des fonctions – Prévoir des congélateurs pour le stockage des appâts – Mettre au courant le centre de la rage de Tübingen de la date de vaccination et du nombre d'appâts nécessaires
−60 à −14	– Information des chasseurs et des gardes-chasses, attribution des tâches – Information des autorités locales
−30 à −10	– Transport des appâts au lieu de stockage (−20° C)
−7	– Information des écoles
−4	– Information des médias
−1	– Préparation des appâts pour la distribution (+4° C)
0	– Donner les appâts et les cartes aux équipes chargées de la distribution – Distribution des appâts
+1	– Retour des cartes
+4, +8, +14	– Observation de la prise des appâts dans les zones de contrôle
+1 à +200	– Analyse virologique, sérologique et recherche de la tétracycline – Evaluation des informations – Prendre en considération les résultats en vue d'essais futurs

f. Perspectives d'avenir

La méthode de vaccination orale des renards a fait sapreuve d'activité. Le virus vaccinal SAD/B 19 a démontré son absence de tout pouvoir pathogène vis-à-vis de l'espèce cible et de toutes les autres espèces susceptibles d'ingérer le vaccin. Toutefois il subsistera toujours une légère incertitude quant au devenir à long terme d'un virus sauvage répandu dans la nature.

Les recherches se sont poursuivies en vue de la recherche de vaccins oraux qui ne possèdent pas cet inconvénient.

Par les méthodes du génie génétique il a été possible de fabriquer un virus de la vaccine recombinant ($VV_{TG}RG$) contenant la glycoprotéine rabique (Blancou, Pastoret).

Ce vaccin présente une remarquable activité par voie orale et une innocuité totale pour le renard. Il pourrait représenter le meilleur vaccin antirabique actuel pour le renard.

Toutefois les recherches se poursuivent dans cette voie et s'orientent vers d'autres virus pouvant être combinés à la glycoprotéine rabique, venant ainsi à la rencontre de ceux qui critiquent le répandage dans la nature d'une partie du génome du virus vaccinal.

PROS TATE

boîte de 60 comprimés

Sur prescription médicale

Permixon

Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens

nouveau traitement médical de l'adénome prostatique

Comprimés enrobés Boîte de 60 comprimés. **Composition** Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens : 0,080 g par comprimé, soit 4,8 g par boîte. Excipient : carbonate de magnésium léger, silice colloïdale, kaolin lourd, amidon de blé, caséine méthylée, polyvidone excipient, stéarate de magnésium QS pour un noyau de 0,423 g ; hydroxy-propyl méthyl cellulose, oxyde de titane, laque bleue indigotine, laque jaune de quinoléine, glycérol QS pour un comprimé pelliculé de 0,438 g. **Propriétés pharmacologiques** • Permixon possède des propiétés anti-androgènes au niveau des organes-cible (prostate), sans interférence sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sans activité œstrogénique ou progestative. • Permixon a par ailleurs une activité antiœdémateuse très nette. **Indications** Manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne de la prostate. **Contre-indications** Aucune contre-indication ou effet secondaire connu à ce jour. **Mode d'emploi et posologie** Voie orale. 4 comprimés par jour en 2 prises (cure de 4 à 8 semaines).

Laboratoires Pierre Fabre - P.F. Médicament - 125, rue de la Faisanderie - 75116 Paris

PROPHAC Luxembourg - case postale 2063 - Tél. 48.24.82

boz medical Visa PM 663 N 483

Bei Bluthochdruck: dreispurig*

Tri-Torrat®
Tri-Torrat® forte

Zusammensetzung: 1 Dragée Tri-Torrat enthält: 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid, 28,9 mg Dihydralazinsulfat 2½ H_2O, entsprechend 25 mg Dihydralazinsulfat. 1 Retardkapsel Tri-Torrat forte enthält: 40 mg Metipranolol, 5 mg Butizid, 57,8 mg Dihydralazinsulfat 2½ H_2O, entsprechend 50 mg Dihydralazinsulfat. **Indikation:** Arterielle Hypertonie. **Kontraindikationen:** Nicht kompensierte Herzinsuffizienz, Sinusknotensyndrom, AV-Block 2. und 3. Grades, sinuatrialer Block, Bradykardie (≤55 Schläge/min.), rheumatische Mitralklappenfehler, Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, spastische Bronchitis, Lungenemphysem, allergische Rhinitis), Schwellung der Kehlkopfschleimhaut), Cor pulmonale, akuter hämodynamisch wirksamer Herzinfarkt, Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,5 mg %, Kreatinin-Clearance <30 ml/min.), Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hydralazin- und Sulfonamidüberempfindlichkeit, Azidose, Fastenkur, hochgradige kardiale, zentrale und periphere Durchblutungsstörungen, Schwangerschaft, Stillzeit. Patienten mit Phäochromozytom erst nach α-Blockade mit Tri-Torrat/Tri-Torrat forte behandeln. Vorsicht bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. **Nebenwirkungen:** Schwindelgefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen, Schwächegefühl, Hautrötungen, gastrointestinale Störungen, Muskelkrämpfe, Kribbeln, Schwere- und Kältegefühl im Bereich der Gliedmaßen. Selten: Verstärkung einer Claudicatio intermittens bzw. Raynaud'schen Krankheit und einer latenten Herzinsuffizienz. In Einzelfällen: Bradykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, bronchokonstriktorische Effekte, orthostatische Beschwerden, Hypokaliämie, Veränderungen des Harnsäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels (Regelmäßige Kontrollen!), Appetitlosigkeit, verstopfte Nase, Lymphdrüsenschwellung, psychische Störungen, Leberfunktionsstörungen, Polymyopathie, Polyneuritis, rheumatoide Arthritis, Fieber, Schlafstörungen, Störungen des Blutbildes, allergische Hautreaktionen, verminderter Tränenfluß (Träger von Kontaktlinsen!), Pankreatitis. Bei Prinzmetal-Angina können Angina pectoris-Anfälle verstärkt werden. Ein verborgener Diabetes kann in Erscheinung treten, ein bereits bestehender verschlechtert werden. Die Warnsymptome einer Hypoglykämie können maskiert werden. Verminderte Konzentrationsfähigkeit (Kraftfahrer!).

Der breitere Weg zum Therapieerfolg

- β-Blockade + Saluretic
+ Vasodilatation

Senkt den Blutdruck zur Norm – die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren bleiben im Ausgangsbereich.

Rezeptpflichtig

Neueinführung von

mannheim boehringer

Ihre Partner im Kampf gegen die Hypertonie

PROPHAC – Postfach 2063 – 1020 Luxemburg – Tel.: 48 24 82

OFFSET SAINT-PAUL