

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

N° 2

1988 – 125^e année



BIO**MAGNESIN**[®]

Die Magnesiumtherapie bei erhöhtem Bedarf:
z. B. im Berufsstreß



Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Magnesium hydrogenphosphoricum 265,0 mg, Magnesium citricum 66,0 mg, Acidum citricum 0,8 mg. **Anwendungsgebiete:** Bei allen Folgen eines Magnesium-Mangels, z. B. Gleichgewichtsstörungen (Schwindelgefühl), angstliche Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit, Krampfbefigung der willkürlichen Muskulatur, Kopfschmerz, „Einschlafen“ der Gliedmaßen, neuralgische Beschwerden. Biomagnesin wirkt ferner dämpfend bei gewissen Formen der beschleunigten und unregelmäßigen Herzschlagfolge und vorbeugend bei Neigung zu Nierensteinbildung (Oxalatsteine). Bei Thrombose-Gefahr und zur Thrombo-Embolie-Prophylaxe. **Darreichungsform und Packungsgröße:** O. P. mit 100 Tabletten (frei verkäuflich).

Vertretung für Luxemburg: Integral S. A.

Dr. Madaus GmbH & Co., 5000 Köln 91



BULLETIN

de la

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

Fondé en 1864

N° 2

1988 – 125^e 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 I ^{er} , 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 1988 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Sommaire

* Diagnostics of tumors originating from the bile ducts.	F. Dondelinger et al.	5
* Human monoclonal antibodies produced against bovine thyroglobulin by in vitro immunization.	M. Cl Kockhans et al.	17
* Endocardite infectieuse chez le patient cancéreux.	F. Fries et al.	25
* Editorial.	J. Cl. Faber.	33
* Problèmes posés par l'infection due au rétrovirus Hiv.	F. Brun-Vezinet.	35
* Transfusion autologue.	J. Cl. Faber	39
* Les produits sanguins (PS) et dérivés plasmatiques (PP).	J. Cl. Faber	45
* Immunosuppression par transfusion sanguine.	B. Genetet et al.	55
* L'hépatite post-transfusionnelle Non-A Non-B.	Habibi.	63
* Opportunistic Infections in AIDS.	R. Hemmen.	71
* Tentative de surveillance extemporanée des donneurs de sang par le dosage de la zinc-proto-porphyrine.	D. Kutter et al.	75
* Therapeutic haemapheresis.	Ct. Smit-Sibinga.	79
* Livres.		85

Nomenclature des Laboratoires et Firmes

ayant annoncé dans le présent volume

Astra-Nobelpharma
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
Heumann
Continental Pharma
Integral S.A., Luxembourg
Intecopharm (Diadal), Madaus, Troponwerke
Janssen Pharmaceutica
Labaz-Sanofi
Mathis Prost, Luxembourg
Dentinox & Schuppan, Berlin
Merck Sharp & Dohme
Pfizer S.A.
Philips S.A., Luxembourg
Prophac S.A., Luxembourg
Boehringer, Fabre, Rentschler, Schwarz Pharma
Roussel S.A.
Salvia Werk GmbH
Schaper & Brümmer
Société Belge de Thérapeutique Expérimentale
Laboratoires Upjohn
Will Pharma
Zyma-Galen

Venoruton® forte



Venoruton
le seul venotrope
admis au Royaume-Uni
le seul venotrope
documenté par plus de
900 études et travaux

Boîtes de 30 et 60 comprimés



PAR JOUR

Solution 10% GEL

Venoruton® le seul

Composition O-(β-hydroxyethyl)-rutosidea 500 mg, Exclp. q.s. ad compr. - Venoruton forte exerce son effet sur la paroi des capillaires dont il augmente la résistance et normalise la perméabilité. Ces propriétés ont été démontrées par différents modèles expérimentaux et chez de nombreux patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique, de troubles consécutifs à la radiothérapie ou d'altération vasculaires rétinienne. Venoruton forte a montré également un effet inhibiteur de l'agrégation des thrombocytes et des érythrocytes de même qu'un effet protecteur sur l'endothélium vasculaire. Venoruton forte représente un traitement judicieux de l'insuffisance veineuse chronique par son effet sur la réduction de l'œdème et celle des autres symptômes, tels que douleurs, crampes, troubles trophiques, dermatites variqueuses et ulcères variqueux. Venoruton forte permet d'atténuer les réactions secondaires consécutives à la radiothérapie, telles que cystites, entéroproctites, dysphagies, érythèmes cutanés, etc. - réactions qui nécessitent souvent une interruption du traitement. Venoruton forte, par ses effets sur la résistance et la perméabilité des capillaires, permet également de ralentir l'évolution des rétinopathies diabétiques. - d'autre part, ses effets sur les caractéristiques rhéologiques du sang permettent d'atténuer les épisodes microthrombotiques et les autres formes d'ischémie vasculaire rétinienne. - **Indications** : Douleurs et œdèmes des varices constituées. Varices et hémorroïdes gravidiques. Œdèmes et autres symptômes de l'insuffisance veineuse chronique, syndrome postphlébitique, thrombophlébites superficielles, troubles trophiques, ulcères variqueux et dermatites variqueuses. Prévention et traitement des réactions vasculaires et des muqueuses consécutives à la radiothérapie. Adjuvants dans le traitement des rétinopathies associées au diabète, à l'hypertension et à l'artériosclérose et prévention des épisodes d'amaurose fugace. - **Contre-Indications** : Aucune connue à ce jour. Venoruton forte est bien toléré et permet la prescription d'un traitement prolongé.

Laboratoires Zyma S.A.

Harnwegsinfekte

kompromisslos
und
spezifisch
behandeln



Urospasmon[®]

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko –
daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

Urospasmon[®]
besonders geeignet zur
Behandlung des schmerz-
haften Infekts

Urospasmon[®] sine
besonders angezeigt beim
chronischen Infekt und
zur Langzeittherapie

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

Urospasmon*
Zusammensetzung:
1 Tablette Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin
150 mg, Phenazopyridin 50 mg
Handelsformen
20 Tabletten
50 Tabletten
Anstaltspackungen
Stand Mai 1978

Urospasmon* sine
Zusammensetzung:
1 Kapsel Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin
150 mg
Handelsformen
20 Kapseln
50 Kapseln
Anstaltspackungen

Urospasmon* sine pro infantibus
Zusammensetzung:
1 Kapsel Nitrofurantoin 12,5 mg, Sulfadiazin
37,5 mg
Handelsform
50 Kapseln
Anstaltspackung

HEUMANN
Arzneimittel
NÜRNBERG

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

Diagnosis of Tumors originating from the Bile Ducts

Discussion paper

**Robert F. DONDELINGER (1),
Jean Claude KURDZIEL (1),
Catherine CAPESIUS (2)**

(1) Department of Radiology
Centre Hospitalier
LUXEMBOURG
(GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG)

(2) Service d'Anatomie Pathologique
Institut National de Santé
LUXEMBOURG
(GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG)

Tumors originating from the bile ducts represent a challenge to the radiologist for diagnosis and treatment.

Most tumors originating from the bile ducts are malignant. Main epithelial types are adenocarcinoma, squamous cell and undifferentiated carcinoma. Non epithelial malignant tumors are rare and include myoblastoma, embryonary rhabdomyosarcoma, carcinosarcoma, hematopoietic and lymphoid tumors, and other non classified tumors (1).

Benign tumors of the bile ducts are occasionally documented and are predominantly papillary adenoma. Pseudotumoral lesions are more frequent than benign tumors, including adenomyomatosis, proliferating glandular cholecystitis, fibroxanthogranuloma, polyps, heterotopia and inflammatory pseudo-tumors as seen in longstanding cholangitis or in HIV infection.

A. DIAGNOSIS OF BILIARY TUMORS

For practical purposes, biliary tumors are divided in this chapter according to their location into intrahepatic, gallbladder, choledochal and ampullary lesions.

I. TUMORS ARISING FROM THE INTRAHEPATIC BILE DUCTS

Two different types of tumors are described: intrahepatic cholangiocarcinoma and biliary cystadenocarcinoma.

1) INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Location in intrahepatic bile ducts accounts for 10% of all cholangiocarcinoma. (2) The tumor is more frequent in Asia and associated with chlonorchis Sinensis. It rarely develops

in a cirrhotic liver, but is often associated with hepatocarcinoma. A typical pathological feature is cholangiocarcinoma inside an hepatocarcinoma suggesting "metastasis within a tumor" (3). Histological diagnosis differentiates mucinous cholangiocarcinoma, adenosquamous, squamous and the squamous mucoid type as for the extrahepatic location (1). Radiologically, intrahepatic cholangiocarcinoma presents as an hepatic tumor. Occasionally calcifications are seen on plain films. Ultrasound usually shows a homogenous hyperechoic mass, C.T. a hypodense tumor (4). Angiography reveals a variable vascularity. A predominant hypervascular pattern is seen, when hepatocarcinoma is associated.

No radiological examination enables a specific diagnosis. Percutaneous biopsy of the liver guided by U.S. or C.T. can fail to establish the correct diagnosis. Intrahepatic cholangiocarcinoma is more easily differentiated from hepatocarcinoma than from metastatic adenocarcinoma.

2) BILIARY CYSTADENOCARCINOMA

This type of tumor is rare, compared to benign biliary cysts, which are regularly identified during hepatic screening with U.S. or C.T. Congenital polycystic disease of the liver may degenerate into malignant tumor in 1.3% (5).

Cystadenocarcinoma is the malignant type of cystadenoma and presents as a cystic tumor of medium to large size, often multilocular (6). Multiple tumor foci thicken the cystic wall. Intracystic septae are common. Aspiration of a mucoid or haemorrhagic content should raise the suspicion of cystadenocarcinoma (Fig. 1).

U.S. usually evidences much better a focal thickening of the cystic wall and septae than C.T., but in large tumors, U.S. should be repeated after partial aspiration of fluid to enable more precise imaging of the cystic wall. Small tumor deposits and thin septae may totally escape a well conducted C.T. examination. This means that cystic lesions in the liver exceeding 5 cm in diameter should be aspirated with U.S. or C.T. guidance and routine cytology should be obtained if a secure diagnosis of the lesion has not been established, if the patient is symptomatic, if malignancy is suspected or if a recent increase of volume of the lesion has

been documented. Radiologically, differential diagnosis includes benign cystadenoma, biliary cyst, necrotized metastasis following chemotherapy, ecchinococcal cyst, chronic hematoma and abscess.

II. TUMORS ARISING FROM THE GALLBLADDER

Carcinoma of the gallbladder accounts for 47% (7) to 81% (8) of cancer in the biliary system and for 3% to 6% of cancer in humans. It is the sixth most frequent cancer in the digestive tract. Carcinoma of the gallbladder is disclosed in 0.8% to 4.5% of biliary surgery, 0.2% to 1% are discovered at autopsy (7-10). Association with gallstones is usual and occurs in 65% (11) to 80% (12). Sex ratio male/female is 1:3-4. Maximum frequency occurs in the 6th decade of life (11).

Histological grading (13) recognizes well differentiated (grade I), poorly differentiated (grade II) and undifferentiated adenocarcinoma (grade III). Other histological types are rare. Prognosis of gallbladder cancer is related to the extent of the disease (13). Tumor limited to the mucosa (stage I) and the submucosal layer (stage II) are usually diagnosed incidentally on the cholecystectomy specimen. Survival reaches 100% at 5 years. Surgical techniques include resection of the liver segment adjacent to the gallbladder fossa to prevent lymphatic or hematogenous metastatic spread to the liver. Tumour invasion of the muscular layer of the gallbladder (stage III) is related to a survival at 5 years of only 5%. Stage IV is defined by involvement of the lymph nodes surrounding the cystic duct and stage V by liver invasion or distant metastases. Mean survival of these patients is generally less than 1 year, and no patient lives longer than 5 years. In stages I to III, the diagnosis is usually established preoperatively or postoperatively, although U.S. and more rarely C.T. may reveal a focal wall thickening or a small mass within the gallbladder.

In stage IV and V, obstructive jaundice is the rule, and a mass can be evident clinically and/or radiologically. Gallbladder carcinoma is strongly suggested by U.S. and C.T., when the normal gallbladder is obscured by a mass, invading the upper part of the porta hepatis, or when biliary obstruction is present at the level of the liver hilum or when

the tumor directly invades the quadrate lobe of the liver.

Percutaneous biopsy should be performed with U.S. or C.T. guidance to confirm malignancy whenever a tumor is visible, as only palliative biliary drainage is considered in patients with advanced disease (Fig. 2). Biliary obstruction at the liver hilum is best drained by a bilateral transhepatic approach. Retrograde endoscopic placement of an endoprosthesis may fail for both lobes or for one lobe, when the stenosis is tight and/or when major distortion of the biliary anatomy is present at the hilum.

III. TUMORS ARISING FROM THE CHOLEDOCHUS

Cholangiocarcinoma accounts for 10% to 44% (10) of cancers located in the biliary system. 0.05% to 0.1% are discovered at autopsy. The choledochus is involved in 41%, the hepatico-cystic junction in 27% and the hepatic duct in 16%. The tumor is located at the liver hilum in 11%, it grows from the cystic duct in 5% (14, 15). Sex ratio male/female is 3-4 :1, maximum frequency occurs in the 5th to 7th decade of life. Patients with longstanding chronic biliary obstruction are at a particular risk: choledochal cysts containing calculi may degenerate in 4.2% to 7% (16) and twenty cases of cholangiocarcinoma associated with Caroli disease have been described (17). Tumor growth is usually slow and limited to a local spread. As the infiltrating type is predominant, tumor volume is reduced, but progression of the disease rapidly causes biliary obstruction. Diagnosis is confirmed by percutaneous transhepatic or endoscopic opacification of the bile ducts, showing either complete obstruction or a stenosis or a protruding endoluminal mass (18). U.S. and C.T. are essential to stage the disease, but precise location, extent in length and severity of biliary obstruction are best evidenced by opacification of the bile ducts. Patients presenting with tumor growth into the liver hilum (Bismuth type III, IV) are best evaluated preoperatively by percutaneous transhepatic cholangiography. The bile ducts of all hepatic segments should be filled with contrast for proper therapy planning. Several fine needle punctures of both lobes of the liver may be required. Progress in biliary surgery has shown an increased survival after extensive resection of the tumor above the liver hilum,

with a low operative mortality (19). Palliative biliary drainage combined with intraductal irradiation is an alternative for inoperable patients (20). Patients with advanced disease or who are unfit to undergo surgery can still benefit from the placement of one or several biliary endoprosthesis. Differential diagnosis includes gallbladder carcinoma, metastases to the porta hepatis and benign inflammatory strictures of the bile ducts. Obstruction at the liver hilum may also be caused by an intrahepatic tumor extending to the hilum. Endocholedochal extension of hepatocarcinoma has also been reported. A tissue diagnosis can be obtained by a percutaneous approach under fluoroscopy guidance during opacification of the bile ducts (21,22, 23) or endoscopically. U.S. (24) is helpful in guiding percutaneous biopsy of the extrahepatic bile ducts, angiography (25) is only rarely used.

IV. TUMORS ARISING FROM THE AMPULLA

90% (8) to 98% (26) of tumors originating from the ampulla are malignant. They account for 9% of cancer in the biliary system (8), 0.02% to 0.2% of cancer in humans and 2% of cancer in the digestive tract (27, 28).

When the tumor is limited to the ampulla or protruding in the duodenal lumen without local invasion (stage I) a 5 years' survival of 80% may be expected. Tumors infiltrating the mural layers of the duodenum (stage II and III) carry a survival rate at 5 years of 20% to 40%. 11% of patients with a regional tumor spread (stage IV) survive at 5 years (29). Surgical classification (30) distinguishes tumors with an intraduodenal location (75%) (Blumgart type I), tumors located in the ampulla (Blumgart type II) and tumors which are infiltrating and polymorph (Blumgart type III). Type I has a 25% survival rate at 5 years, type II and III of only 5% at 5 years. Diagnosis is mainly obtained by endoscopy, during brush, forceps and snare biopsy including sampling inside a previous sphincterotomy. Radiological upper G.I. series are of limited help. Endoscopic retrograde cholangiography and wirsungography are essential. Percutaneous transhepatic cholangiography is indicated when endoscopy fails. C.T. and arteriography are only part of preoperative staging.

B. BIOPSY TECHNIQUES IN DUCTS

Intrahepatic tumors originating in bile ducts and invasive gallbladder cancers are mainly diagnosed by percutaneous biopsy as any other upper abdominal tumor. U.S. or C.T. guidance. Tumors at the choledochus are usually 1-2 cm in diameter and not well shown on C.T. Therefore, they are biopsied by an endobiliary approach, either percutaneous or endoscopically or by a percutaneous extrabiliary approach during percutaneous transhepatic or endoscopic biliary opacification of the bile ducts. Fluoroscopy is optimal for controlling the progression of the needle during a percutaneous transvisceral approach. It is easy to be performed. Puncture of the portal vein is avoided by lateral fluoroscopic monitors progression in depth of the needle. The patient remains in a supine position. Turning the patient with the biopsy needle during a transabdominal biopsy can cause a catastrophic tear of the portal vein. A biliary drainage catheter or a biliary prosthesis has been placed previously. Percutaneous biopsy is more easily guided with a biliary opacification alone (3). The contact of the tip of the needle with the wall of the catheter indicates optimal penetration in depth of the needle. Intrahepatic bleeding from multiple punctures of the portal vein is a potential complication. Peritonitis or biloma resulting from important bile leakage, septicemia following repeated transvisceral punctures are less severe possible side effects. Hematogenous seeding is extremely rare, provided a 21-gauge biopsy needle is used and the

BIOPSY IN THE BILIARY TRACT

Endoscopic Diagnosis

- biliary and pancreatic aspiration cytology
LEMON
ENDO (n=22)
KAMEYA (n=17)
- brush cytology
OSNES (n=27)
- transpapillary biopsy
SEIFERT (n=10)
- transduodenal biopsy
TSUHIYA (n=8)

THE BILE

g from the
der cancer
eous biop-
tumor with
ising from
duced in
U.S. and
ed by an
utaneously
cutaneous
cutaneous
retrograde
Biplanar
olling the
ng a per-
which is
the portal
py, which
ne needle,
position.
sy needle
an lead to
n. When a
ary endo-
usly, per-
ided than
1) (Fig. 3).
e with the
mal posi-
eritoneal
s of the
tion. Bile
a persis-
owing re-
more or
Malignant
d a small
e number

of passes is limited. The biopsy needles used should have a sufficient flexibility and should not exceed 1 mm in diameter. Excessive up and down movements of the needle have to be avoided during sampling, when the tumor volume is reduced, as the needle tip easily slips out of the tumor. When the biliary system is obstructed, percutaneous biopsy should be performed only when adequate drainage will immediately follow the procedure. Endobiliary fluid or tissue sampling can be performed endoscopically or percutaneously under fluoroscopy control. The percutaneous biliary drainage catheter is removed and a brush biopsy device is introduced over the guide wire to the level of obstruction (32, 33) (Fig. 4). In all circumstances and particularly following the establishment of a percutaneous internal biliary drainage, bile can be aspirated through the drainage catheter or collected over several hours for cytological examination. Endoscopic diagnostic procedures include aspiration of duodenal fluid around the papilla, inside the papilla and the choledochus. Excretion of malignant cells and preservation of the cytological material can be improved by irrigation of the bile ducts with saline (34), stimulation with cholecystokinin, magnesium sulfate and secretin (35). Endoscopic tissue sampling is performed with a brush, a forceps or a snare. Deep transmural duodenal biopsy and deep biopsy inside a previous sphincterotomy are valuable techniques.

C. RESULTS

Positive results obtained by endoscopic and percutaneous techniques are listed in Table 1.

BILIARY SYSTEM: POSITIVE RESULTS

Percutaneous Diagnosis

	- extrabiliary biopsy	
35% (34)	EVANDER (n=19)	53% (25)
36% (39)	CHITWOOD	66% (23)
71% (40)	BRET	50% (44)
	DONDELINGER (n=19)	68%
	- endobiliary cytology	
4% (41)	HARREL (n=19)	47% (45)
	DONDELINGER (n=16)	50%
0% (42)	MURO (n=100)	34% (46)
	- endobiliary biopsy	
7% (43)	BRET (n=17)	72% (47)

Dénomination: Sufrexal. **Indications:** 1. **Administration chronique:** Sufrexal est indiqué dans le traitement chronique, chez l'adulte, de l'hypertension essentielle et rénale légère, modérée ou grave, en monothérapie ou en association avec des diurétiques ou des β -bloquants. 2. **Administration aiguë:** Sufrexal est indiqué dans le traitement aigu de l'hypertension, telle que l'hypertension per- et postopératoire, la pré-éclampsie, etc. Sufrexal convient au traitement de l'hypertension chez tous les patients, y compris les patients âgés, les patients avec insuffisance cardiaque, diabète sucré, asthme ou troubles circulatoires périphériques. **Posologie et mode d'emploi:** 1. **Traitement oral:** La dose initiale est de 20 mg, deux fois par jour (aussi bien en monothérapie qu'en association avec d'autres antihypertenseurs). Sufrexal exerce son activité progressivement, de sorte que la baisse maximale de tension artérielle est atteinte après 2 à 3 mois. Certaines personnes ont besoin d'une dose double. On ne peut doubler la dose qu'après 2 semaines au plus tôt si la dose initiale n'a pas eu d'effet. • Si, après 2 à 3 mois de monothérapie par Sufrexal, la tension artérielle n'est pas complètement maîtrisée, une association avec d'autres antihypertenseurs, tels que diurétiques ou β -bloquants, peut renforcer l'effet antihypertenseur de Sufrexal. • Sufrexal peut être pris pendant les repas ou en dehors de ceux-ci. • Des doses de plus de 40 mg par prise sont à déconseiller. Elles n'augmentent pas l'effet antihypertenseur de Sufrexal et sont moins bien tolérées. • Les patients âgés et les patients avec insuffisance rénale peuvent être traités par les doses normales de Sufrexal. Chez les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire grave, une dose supérieure à 2×20 mg par jour est à déconseiller. • Sufrexal n'est pas éliminé par l'hémodialyse. • Le traitement par Sufrexal ne doit pas être interrompu en cas d'intervention chirurgicale. 2. **Traitement parentéral:** La dose thérapeutique normale doit être déterminée individuellement et peut varier, chez les adultes, de 5 à 30 mg par administration. a) **voie intraveineuse:** - soit en injection unique: on peut injecter jusque 5 mg (1 ml) en une fois (en 10 sec.). Si nécessaire, l'administration peut être répétée, avec chaque fois un intervalle de quelques minutes, jusqu'à un maximum de 30 mg; - soit en perfusion rapide: 3 mg par minute jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée, avec un maximum de 30 mg: - la dose maximale par 24 heures est de 150 mg (perfusion + injection en bolus). • L'effet thérapeutique est généralement obtenu une à deux minutes après administration de la dose intraveineuse adaptée. • L'effet d'une administration intraveineuse unique est le plus souvent de courte durée (30 à 60 minutes) et peut être entretenu par une perfusion de 2 à 6 mg par heure (35 à 100 μ g par minute). On ne peut procéder à une perfusion qu'après une injection préalable (bolus). b) **voie intramusculaire:** 10 mg (2 ml), à répéter si nécessaire après 15 à 30 minutes, avec un maximum de 30 mg. **Contre-Indications:** Il n'y a pas de contre-indications connues. **Effets Indésirables:** Au début du traitement, une sensation de vide dans la tête peut survenir chez certains patients — le plus souvent jeunes. Cet effet secondaire est peu prononcé, il apparaît 1 à 2 heures après l'administration et disparaît le plus souvent spontanément après quelques jours quand on poursuit le traitement. Occasionnellement, de la céphalée, des vertiges, de la fatigue, de la sécheresse de la bouche et de l'intolérance gastrique ont été mentionnés. Ces effets secondaires ont cependant également été observés chez des patients sous placebo dans des études avec contrôle placebo. Chez quelques patients, une formation d'œdème pendant le traitement par Sufrexal a été signalée. Sufrexal est bien toléré, surtout par les patients âgés. Les paramètres biochimiques et hématologiques ne sont pas influencés négativement lors d'un traitement prolongé par Sufrexal. Bien qu'on n'ait pas rapporté de réactions hépatiques au cours d'un traitement par Sufrexal, de pareilles réactions sont possibles avec tout médicament qui est métabolisé dans le foie. L'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, est très rare. **Précautions particulières:** Il faut éviter l'hypokaliémie. Si Sufrexal est administré en association avec un diurétique, le schéma thérapeutique doit toujours comporter un diurétique épargnant le potassium, que ce soit ou non en association avec un autre diurétique. Les patients qui reçoivent des antiarythmiques ou qui ont un bloc AV doivent être suivis de près.

Endobiliary cytology obtained by aspiration of bile has the poorest results but is the most simple technique and should be part of nasobiliary and percutaneous bile drainage.

Endobiliary biopsy seems to be the optimal technique and superior to a percutaneous extrabiliary approach. Combination of cytological smears and histological specimens should be obtained in order to increase diagnostic accuracy (36). Results of biopsy can be improved by direct endoscopic vision or percutaneous choledoscopy (37, 38) allowing precise sampling with a forceps or a snare. Small caliber endoscopes (Visicath, Microvasive, USA, Milford, MA) are now available and can be introduced through standard biliary drainage catheters.

Endobiliary endoscopy is useful to differentiate pseudotumoral radiological defects in the bile ducts due to stones, sludge, clots, foreign bodies or even air bubbles (38).

Endoscopic intrabiliary cytology has a higher yield than duodenal or ampullary fluid aspiration and is superior to percutaneous bile aspiration, but the most frequent pathological conditions considered for endoscopy are pancreatic and ampullary lesions. Percutaneous techniques, however, also include tumors located at the mid choledochus and at the liver hilum. Bile cytology is limited by the fact that malignant cells may not be detached and released in the biliary flow without previous brushing. Fungating tumors are more prone to detach cells in the lumen than infiltrating neoplasms. Bile salts and acids are responsible for alterations of the detached cells. False positive results may account for 2-4%. The results of fine needle biopsy are limited by several factors: biliary neoplasms are difficult to be separated from pancreatic cancer, inflammatory infiltrates from dysplasia, and dysplasia from a well differentiated adenocarcinoma.

CONCLUSION

Biopsy procedures are an integrated part of radiological imaging and endoscopic inspection of the bile ducts. A palliative treatment as the insertion of an endoprosthesis should only be considered in patients unfit

for potential curative surgery, in whom malignancy has been definitively established by cytology and/or histology.

No conclusions should be drawn from an uncertain or negative cytological or histological result. Endoscopic and percutaneous biopsy techniques carry a negligible number of complications.

REFERENCES

1. Types histologiques des tumeurs du foie, des voies biliaires et du pancréas. Classification histologique internationale des tumeurs N° 20 Organisation Mondiale de la Santé, Genève 1978
2. ROS P. R.
Benign and malignant hepatic tumors: insights into the radiological images
R.S.N.A. Dec 5, 1986 Course 809
3. LABADIE
Cytological diagnosis in: Interventional Radiology, Thieme, Stuttgart 1989 (in press)
4. ITAI Y., ARAKI T., FURUI S., YASHIRO N., OHTOMO K., IIO M.
Computed tomography of primary intrahepatic biliary malignancy
Radiology 1983, 147: 485-490
5. BLOUSTEIN P. A.
Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts
Am. J. Gastroenterol. 1977, 67: 40-46
6. STANLEY J., VUJIC I., SCHABEZ S. I., GOBIEN R. P., REINES H. D.
Evaluation of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma
Gastrointest. Radiol. 1983, 8: 245-248
7. ORCEL L.
Les cancers des voies biliaires
Actual. Anat. Pathol. Masson, Paris 1958: 111-160
8. EDMONDSON H. A.
Tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts
Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Section III, 1967: fasc. 28
9. BISMUTH H., MARTIN E. D.
Les tumeurs des voies biliaires
Rev. Prat. 1971, 21: 131-140

10. NEIBLING H. A., DOCKERTY M. B., WAUGH J. M.
Carcinoma of extrahepatic bile ducts
Surg. Gynecol. Obstet. 1949, 89: 429-438
11. MARCHE C., LAUMONIER R., MARTIN E., DEBRAY C.
Le cancer primitif de la vésicule biliaire. II: Données anatomopathologiques à propos de 52 observations
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1965, 54: 25-50
12. PARKASH O.
On the relationship of cholelithiasis to carcinoma of the gallbladder and on sex dependency of the carcinoma of the bile ducts
Digestion 1975, 12: 129-133
13. NEVIN J. E., MORAN T. J., KAY S., MYREN J.
Carcinoma of the gallbladder. Staging. Treatment and prognosis
Cancer 1976, 37: 141-149
14. BENHAMOU J. P., GOTTFRIED A., DARNIS F., FAUVERT R.
Le cancer de la voie biliaire principale (ampoule de Vater exclue)
Sem. Hop. 1959, 35: 89-100
15. FORSTER E., LAMPERT M., ADLOFF M., NOUZHA E., CINQUALBRE J., WEILL-BOUSSON M.
Tumeurs primitives de la voie biliaire principale (34 observations personnelles)
J. CHIR. 1972, 104: 551-568
16. BOURDIN G., OLIVIER A., RENE E., CHARLEUX H.
Le cancer biliaire développé sur une dilatation kystique congénitale de la voie biliaire principale
J. Chir. 1984, 121: 715-718
17. ETIENNE J. C., BOUILLOT J. L., ALEXANDRE J. H.
Cholangiocarcinome développé sur maladie de Caroli
J. Chir 1987, 124: 161-164
18. OTHO M., TAKANORI O., TSUCHIYA Y., SAISHO H.
Cholangiography and pancreatography Igoka-Shoin Ed, Tokyo, New York, 1978
19. LAUNOIS B.
High bile duct carcinoma in: *Interventional Radiology in Oncology*, Luxembourg, 21-22 June 1985, Abstract book: 28
20. FLETCHER M. S., DAWSON J. L., WHEELER P. G., BRINKLEY D., NUNNERLEY H., WILLIAMS R.
Treatment of high bile duct carcinoma by internal radiotherapy with iridium-192 wire
Lancet II, 1981: 172-174
21. PEREIRAS R. V.
Fluoroscopically guided thin needle aspiration biopsy of the abdomen and retroperitoneum
AJR 1978, 131: 197-202
22. FERRUCCI J. T., WITTENBERG J., MUELLER P. R., SIMEONE J. F., HARBIN W. P., KIRKPATRICK R. H., TAFT P. D.
Diagnosis of abdominal malignancy by radiologic fine needle aspiration biopsy
AJR 1980, 134: 323-330
23. CHITWOOD W. R., MEYERS W. C., HEASTON D. K., HERSKOVIC A. M., MCLEOD M. E., JONES R. S.
Diagnosis and treatment of primary extrahepatic bile duct tumors
Am. J. Surg. 1982, 143: 99-106
24. BRET P.
Radiology and ultrasound of the pancreas
EMC Paris. Foie, pancréas. no 2, 7102: A10
25. EVANDER A., IHSE I., LUNDERQUIST A.
Percutaneous cytodiagnosis of carcinoma of the extrahepatic bile ducts
Ann. Surgery 1978, 1: 90-92
26. MARCHAL G., HUREAU J., MARTIN E. D.
Les tumeurs oddiennes
Monographie Ass. Fr. Chirg., Masson, Paris 1978
27. EPFELBAUM R.
Cancer de la région vaticienne. Etude analytique de 50 observations
J. Chir. 1962, 84: 173-200
28. WISE L., PIZZIMBONO C., DEHNER L. P.
Peri-ampullary cancer. A clinico-pathologic study of sixty-two patients
Am. J. Surg. 1976, 131: 141-148
29. MARTIN E. D.
Tumors of the oddian region: pathological aspects
In the sphincter of Oddi, Karger, Basel, 1977: 156-162

30. BLUMGART L. H., KENNEDY A.
Carcinoma of the ampulla of Vater and duodenum
Br. J. Surg. 1973, 60: 33-40
31. SAINI S., FERRUCCI J. T.
Percutaneous biopsy of pancreatic and peripancreatic masses
Semin. Intervent. Radiol. 1985; 3, 254-263
32. CHAVAILLON A., BRET P. M., CLAUDEL-BONVOISIN S.
Sténose des voies biliaires: intérêt du brossage et des biopsies endocanalairees par voie percutanée transhépatique
Gastroentérol. Clin. Biol. 1982, 6: 1042-1043
33. MENDEZ Jr. G., RUSSELL E., LEVI J. U., KOOLPE H., COHEN M.
Percutaneous brush biopsy and internal drainage of biliary tree through endoprosthesis
A.J.R. 1980, 134: 653-659
34. NISHUMIRA A., DEN N., SATO M., TAKE-DA B.
Exfoliative cytology of the biliary tract with the use of saline irrigation under choledoscopic control
Ann. Surg. 1973, 178: 594-599
35. LEMON H. M., BYRNES W. W.
Cancer of the biliary tract and pancreas: diagnosis from cytology of duodenal aspirations
JAMA 1949, 141: 254-257
36. LABADIE M., BOUVET P., BERGER F., BRET P.A., BRETAGNOLLE M., MINAIRE Y.
Diagnostic contribution of the cytologic and histologic examination of endobiliary tissue specimens obtained by brush and forceps biopsy in order to identify biliary duct strictures
Preliminary study in 29 patients
Acta Endoscopica 1985, 15: 113-114
37. NIMURA Y., HAYAKAWA T., TOYATA S.
Percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS)
Stomach and Intestine 1981, 16: 681-689
38. CHEN M.F., JAN Y.Y., LEE T.Y.
Percutaneous transhepatic cholangioscopy
B.J. Surg. 1987, 74: 728-730
39. ENDO Y., MORH T., TAMUKA H., OKUDA S.
Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration under direct vision using a duodenal fiberscope
Gastroenterology, 1974, 69: 944-951
40. KAMEYA S., KUNO N., KASUGAI T.
The diagnosis of pancreatic cancer by pancreatic juice cytology
Acta Cytol. 1981, 25: 354-360
41. OSNES M.A., SERCK-HANSEN O., KRISTENSEN J., SWENSON S., AUNE J., MYREN J.
Endoscopic retrograde brush cytology in patients with primary and secondary malignancies of the pancreas
Gut 1979, 20: 279-283
42. SEIFERT E., UROKAME Y., ELSTER K.
Duodenoscopic guided biopsy of the biliary and pancreatic ducts
Endoscopy 1977, 9: 154-161
43. TSUCHIYA R., HENMI T., KONDO N., AKASHI M., HARADA N.
Endoscopic aspiration biopsy of the pancreas
Gastroenterology 1977, 73: 1050-1052
44. BRET P.M., FOND A., BRETAGNOLLE M., BARRAL F., LABADIE M., BUFFARD P., BRET P.
Percutaneous fine needle biopsy of intraabdominal lesions
Europ. J. Radiol. 1982, 2: 322-328
45. HARELL G.S., ANDERSON M.F., BERRY P.F.
Cytologic bile examination in the diagnosis of biliary duct neoplastic strictures
A.J.R. 1981, 137: 1123-1126
46. MURO A., MUELLER P.R., FERRUCCI J.T., TAFT P.D.
Bile cytology. A routine addition to percutaneous biliary drainage
Radiology 1983, 149: 846-847
47. BRET P.M.
Les techniques d'abord directes, dites invasives: opacification directe, prélèvements, traitements par voie percutanée in: Voies biliaires. Aspects diagnostiques et thérapeutiques
Masson, Paris, 1984: 75

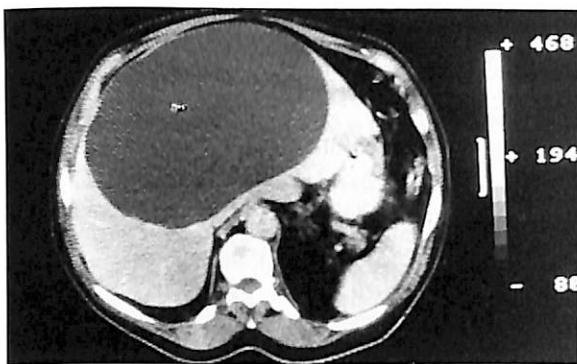


Figure 1 A:
85-year-old male. CT: large cystic hepatic tumor with slight thickening of the anterior wall.



Figure 1 B:
Percutaneous aspiration reveals haemorrhagic fluid and multiple loculations also evident on U.S. Histological diagnosis on percutaneous biopsy: biliary cystadenocarcinoma.

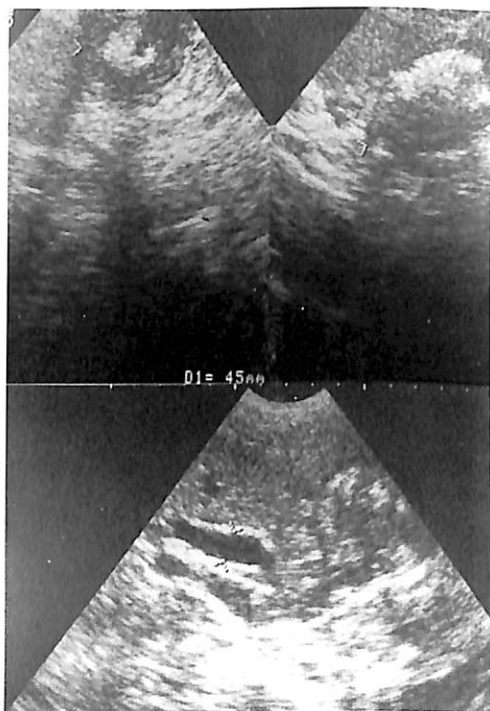


Figure 2 A:
77-year-old male, obstructive jaundice. US shows gallbladder carcinoma, tumor invasion of the porta hepatis and a dilated choledochus.



Duivent[®]

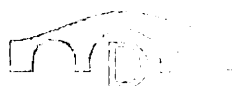
fenoterol + ipratropium

BRONCHODILATATION EQUILIBREE



un produit issu
de notre recherche

Duovent[®] aérosol doseur



fenoterol + ipratropium
le bronchodilatateur à double action

Composition

Une bouffée contient 0,1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0,04 mg de bromure d'ipratropium.

Propriétés

Le fenoterol est un bronchospasmodique puissant stimulant les récepteurs bêta-2-adrénergiques. Il agit sélectivement au niveau de la musculature bronchique et utérine. Ses effets cardio-vasculaires sont faibles. De plus, le fenoterol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-allergique. En inhalation par aérosol-doseur (Berotec[®]), la dose unitaire recommandée est de 0,2 mg (c'est-à-dire une bouffée).

L'ipratropium est un bronchospasmodique à effet parasymphaticolytique qui inhibe la bronchoconstriction réflexe induite par le vague ; contrairement à l'atropine, l'ipratropium n'agit pas au niveau du système nerveux central, du fait de la présence dans sa structure chimique d'un groupement ammonium quaternaire. Par inhalation, une très faible dose suffit pour relâcher la musculature bronchique (la dose unitaire délivrée par l'aérosol-doseur d'Atrovent[®] est de 0,02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0,04 mg) ; une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systémiques de type anticholinergique tels que sécheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle ; par ailleurs, elle est sans influence sur la sécrétion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu'on en accroît les doses, l'ipratropium dispose encore d'une marge de sécurité particulièrement étendue.

Le Duovent associe le fenoterol et l'ipratropium. Grâce à leur mode d'action différent, chacun des composants exerce un effet complémentaire.

En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeutique de la médication et une diminution du taux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influencé quel qu'en soit le mécanisme : sympathique ou para-sympathique, allergique ou non.

La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de l'effet bronchodilatateur, qui apparaît plus lentement sous ipratropium seul. La durée de l'effet thérapeutique varie entre 4 et 8 heures, en fonction du degré de sévérité des bronchospasmes.

Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2,5 pour le fenoterol et de 1 pour l'ipratropium.

L'aérosol-doseur de Duovent délivre par bouffée : 0,100 mg de fenoterol et 0,040 mg d'ipratropium.

Ainsi, l'adjonction d'ipratropium au fenoterol permet une réduction de moitié du dosage de fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet thérapeutique au moins équivalent.

Il en résulte aussi une diminution de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol.

Indications

- Traitement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses
- Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, de cromoglycate disodique ou de dérivés de la théophylline

Contre-indications

- Thyrotoxicose
- Sténose hypertrophique idiopathique subaortique
- Hypertrophie prostatique

Précautions particulières

On utilisera le Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarrhythmies. On évitera la prescription simultanée d'autres substances sympathicomimétiques.

Utilisation au cours de la grossesse

Bien qu'aucun effet délétère ne soit apparu chez l'animal, on évitera par principe d'administrer le Duovent durant les trois premiers mois de la grossesse. Au cours de la période précédant immédiatement l'accouchement, il convient de tenir compte du fait que le fenoterol exerce également un effet tocolytique.

Effets secondaires

Au dosage recommandé, on ne constate qu'exceptionnellement des effets secondaires de type sympathicomimétique et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique.

À dose élevée, ou chez des patients présentant une sensibilité particulière aux sympathicomimétiques, on pourra observer des tremblements digitaux, des palpitations ou de l'agitation.

Rarement, on voit survenir, à titre de réaction locale, une sécheresse buccale ou, en cas de projection dans les yeux, des troubles modérés et réversibles de l'accommodation visuelle.

Surdosage et antidote

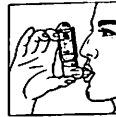
En cas d'intoxication par une dose massive, les symptômes principaux de surdosage sont essentiellement de caractère sympathicomimétique. On administrera dès lors en tant qu'antidote spécifique une substance bêta-lytique. Dans ce cas, il faut toutefois prendre en considération l'éventualité d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologie

Adultes et enfants au-dessus de 6 ans : 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dose peut être pratiquée à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne, l'on ne dépassera pas une dose totale de 6 doubles bouffées réparties sur 24 heures. Comme dose d'entretien moyenne, on administrera 1 ou 2 bouffées 3 à 4 fois par jour. L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

Mode d'emploi

- 1 Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique
- 2 Agiter l'appareil (voir schéma) avant chaque emploi
- 3 Prendre l'appareil entre deux doigts. L'index sur le fond de la cartouche en aluminium et le pouce sur l'embout. La flèche de l'étiquette est ainsi dirigée vers le haut
- 4 Expirer à fond
- 5 Serrer l'embout plastique avec les lèvres (voir schéma)
- 6 Inspirer par la bouche le plus profondément possible tout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil. Il y a libération d'une bouffée d'aérosol. Retenir la respiration quelques secondes
- 7 Retirer l'embout de la bouche, puis expirer lentement
- 8 Remettre le capuchon de protection



L'opacité du flacon ne permet pas de contrôler le niveau du liquide. Aussi faut-il agiter pour en vérifier la présence. Dès qu'il paraît vide, la soupape peut encore fonctionner efficacement une dizaine de fois.

L'embout buccal doit être conservé dans un parfait état de propreté. Il peut être nettoyé facilement à l'eau chaude savonneuse et rincé à l'eau claire. L'aérosol-doseur de Duovent est sous pression. Il ne peut être ouvert avec violence ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

Présentation

Aérosol-doseur cartouche avec embout buccal contenant 30 mg de fenoterol et 12 mg de bromure d'ipratropium (300 doses)

Validité

2 ans

Formule

(B) : 3- α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H, 5 α H-tropaniumbromid (\pm) tropasmonohydras 0,012 g, 1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[[1-(4-hydroxybenzyl)-éthyl]-amino]-éthanol hydrobromid 0,03 g-Sorbitan trioléas-Monofluorodichlorométhane-Dilfluorodichlorométhane-Tetrafluorodichloroéthane q.s. pro 15 ml (= 300 bouffées dosées)

Boehringer
Ingelheim



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

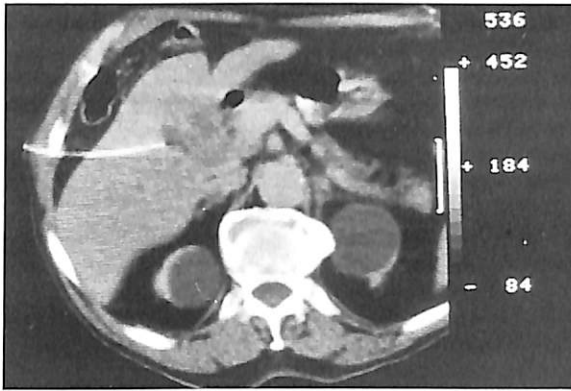


Figure 2 B:
 CT: Tumor invasion of the liver hilum
 – Percutaneous biopsy confirms
 gallbladder carcinoma.



Figure 2 C:
 Percutaneous placement of two Wallstent 12
 mm endoprosthesis (Medinvent,
 CH-Lausanne) for palliative biliary drainage.



Figure 3 A:
 Percutaneous biopsy of a stenosis of the
 upper choledochus. Biplanar fluoroscopy
 control during opacification of the drainage
 catheter allows exquisite biopsy needle
 position.

Figure 3 B:
Percutaneous biopsy of a stenosis of the upper choledochus. Biplanar fluoroscopy control during opacification of the drainage catheter allows exquisite biopsy needle position.

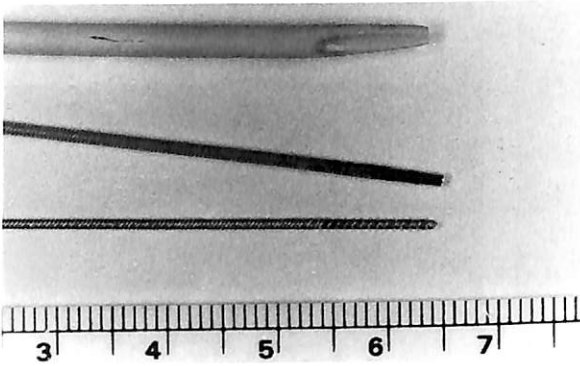
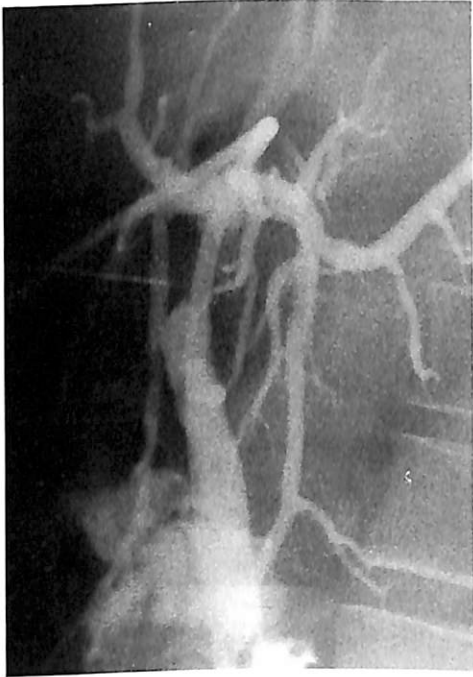


Figure 4 A:
Portner – Koolpe biliary biopsy set
(COOK – USA, Bloomington)

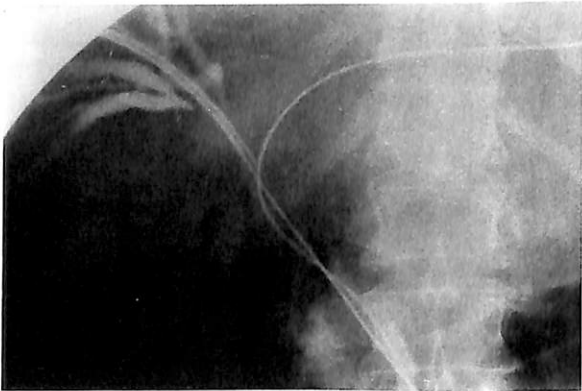


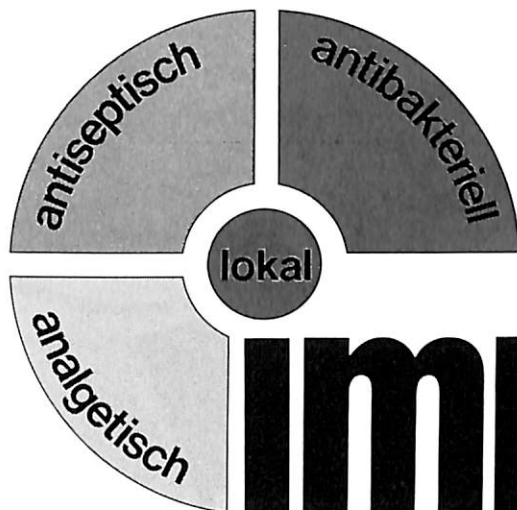
Figure 4 B:
Percutaneous endobiliary biopsy
over the guide wire placed in the bile
ducts of the right lobe.

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-Aminobenzoessäureäthylester 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-Aminobenzoessäureäthylester 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, Begleitscheinungen: Bei magempfindlichen Patienten können nach mehrfältiger 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 Tabletten. **Hersteller:** Dr. Madaus & Co., Köln.
Vertretung: Integral S.A., 5, rue Chr. Plantin, Luxemburg.

Für jeden Fall die richtige Form:

Rheumon® Gel und Creme
zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen.



bei normaler Haut
Kühleffekt
Iontophorese
preisgünstige Langzeittherapie



bei trockener Haut
Massageeffekt
unter Verbänden anwendbar
nicht fettend

Rheuma:
Rheumon®

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



Sport, Haushalt, Beruf
Kühleffekt
konzentrierte Tiefenwirkung
olympiagetestet

Trauma:
Traumon®



Rheuma-Forschung

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 Luxemburg: 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 Hautrotungen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. **Besonderer Hinweis:** Traumon Gel soll nicht auf verletzter oder ekzematös veränderter Haut angewendet werden. **Handelsformen:** Traumon Gel 40 g; Traumon Gel 100 g.
TROPON ARZNEIMITTEL KÖLN

Human Monoclonal Antibodies Produced Against Bovine Thyroglobuline By In Vitro Immunization

**M.-Cl. Kockhans and
F. Hentges**

Department of Immuno-Allergology
Centre Hospitalier de Luxembourg,
4, rue Barblé, Luxembourg

This work was supported by grant 84-01 of the Société pour la Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang and cosponsored by a grant of the Ligue Luxembourgeoise contre le Cancer and a financial aid for technological innovation of the Ministry of Economy, Luxembourg.

ABSTRACT

Human spleen cells were immunized in vitro with bovine thyroglobuline and fused with a non-secreting mouse myeloma line. Antibovine thyroglobuline hetero-hybridomas were regularly obtained. Some hetero-hybridomas were cloned by limiting dilution. The monoclonal antibodies obtained were of the IgM class.

ABBREVIATIONS

Mab = Monoclonal antibody
B-Tyr = Bovine thyroglobuline
ABTS = (2-2' azino-di [3 ethyl benzothiazoline sulfone])
HAT = Hypoxanthine, Aminoptérine,
Thymidine
HT = Hypoxanthine, Thymidine

INTRODUCTION

Thanks to the hybridoma technique, that consists of fusing a specific antibody secreting B cell with a myeloma cell, we actually enjoy the availability of a multitude of monoclonal antibodies of animal origin, directed against many clinical or biologically interesting substances.

However these monoclonal antibodies of mouse and rat

origin have some limitations. First they will generally not recognize human allspecificities (differences that distinguish one human being from another). Indeed the mouse immune system will primarily react to the most salient interspecies differences, and will not react to slight human interindividual variations.

Second when used in therapeutic, or diagnostic purposes these mouse monoclonal antibodies will very rapidly provoke a strong response of the human immune system against the foreign structures on the mouse immunoglobuline, making the further use of these monoclonals useless and hazardous.

The use of monoclonal antibodies of human origin would have a double advantage in these matters over animal monoclonals.

Until now the production of human monoclonals is hampered by several major obstacles: First there exists no human myeloma cell line of equivalent quality to the available mouse myeloma lines, that could be used in human-human fusions. Therefore alternative strategies have been tried, as E.B.V. transformation of human B lymphocytes, or fusion with lymphoblastoid cell lines, or fusion with hetero-myelomas or fusion with heterohybridomas. Another fundamental obstacle is that human *in vivo* immunization is ethically not possible, and the use of accidental (rhesus) (12) or voluntary (tetanus) (9) *in vivo* immunizations is no issue to this problem.

Therefore the elaboration of a useful *in vitro* immunization system would be a major break-through in this area.

For some years different protocols of *in vitro* immunization have been developed in the mouse. More recently several papers reported on *in vitro* immunizations followed by (11) fusions to myeloma cells, with variable degrees of success. Actually attempts are made to transpose these protocols to the human system (14).

To explore the general parameters of *in vitro* human antibody production, we chose bovine thyroglobuline to immunize human spleen cells *in vitro*. Subsequently the immunized spleen cells were fused with a non-secreting mouse myeloma cell line. In this paper we report on the production of these heterohybridomas and on the characterisation of the human anti-bovine thyroglobuline monoclonal antibodies obtained.

MATERIALS AND METHODS

Cell lines and fusion partners

The myeloma line used was the non-secreting mouse myeloma line P3 × 63 - Ag8 - 653 established by Kearny (8). Splenocytes came from a large badge of cells stored in liquid nitrogen. These cells originated from a piece of splenectomy and had been frozen along usual techniques (4) after consent had been given.

In vitro immunization

Splenic mono-nuclear cells that had been separated from erythrocytes over Ficoll-Hypaque gradient, before freezing, were thawed, adjusted to badges of 10^7 living cells. The splenic cells were then cultured at 5×10^6 /ml, or 2×10^6 /ml, with B-Tyr (Sigma) concentrations varying from 0,1 μ g/ml to 100 μ g/ml for 3 to 8 days before fusion. The culture medium was RPMI 1640 with 2 mM Glutamine, Penicilline-streptomycine and 10% fetal calf serum. Cells were seeded in multidishes (Nunc) in volumes of 1-2 ml/well and cultured in a humidified CO₂ incubator for the time indicated.

Fusion and cloning

Splenic cells were harvested after different time intervals of incubation counted and what was left of the 100×10^6 initial cells was fused with an equivalent number of myeloma cells that had been kept in logarithmic growth before fusion. Fusion was performed according to Galfré and Milstein (1) with minor modifications as previously described (5).

The total amount of one fusion was then incubated in 3 microplates of 96 wells. Each microwell was supplemented with 10^5 normal spleen cells as feeder cells. The medium used was R.P.M.I. with H.A.T. and 20% F.C.S. The cells were fed twice weekly, when 1/2 of the medium was replaced. H.A.T. selection was stopped after 2 weeks. The supernatants were screened for monoclonal antibodies at the end of the 3rd week.

Wells found positive for specific monoclonal antibody production were cloned at 5, 2, 1, 0,5 cells per well in microwells, with 10^5 splenic cells as feeder cells with R.P.M.I., H.T., F.C.S. 10% and screened again at 3 weeks for antibody production.

Screening of the supernatants by Elisa

To screen the supernatants for anti B-Tyr Mab, the Elisa plates were precoated with 0,4 μg B-Tyr in 100 μl P.B.S./well (1, 13), for 2 hours at 37° C, after flick-washing, saturating by P.B.S./B.S.A. 1%, flick-washing, 100 μl of hybridoma supernatant were added. After incubation for 1 hour at 37° and flick-washing, 100 μl sheep peroxidase linked anti-serum against human immunoglobulin was added (Serotec). After further incubation, and flick-washing A.B.T.S. was added for colour development. Colour intensity was read by multiscan. Wells were considered positive when colour intensity was at least twice the back-ground.

To determine the antibody class of the positive wells and also to determine the frequencies of secreting hybridomas in the different fusions, the supernatants were screened in Elisa-plates that had been precoated with sheep anti-human Immunoglobulin-antiserum and saturated by P.B.S. B.S.A. 1%. A second specific anti-human IgG, or IgM or IgA peroxydase linked anti-serum was added before reading on multi-scan the colour development by A.B.T.S.

RESULTS

Effect of the amount of B-Tyr used during in vitro immunization on the hetero-hybridoma yield

In a first series of experiments splenocytes were incubated at a concentration of $5 \times 10^6/\text{ml}$ with varying amounts of B-Tyr. At day 3 cells were harvested, washed and fused with an equal amount of myeloma cells. Of the 100×10^6 cells plated on day 0 of the immunization period, 30 to 50×10^6 were recovered for fusion on day 3. The yield of the cells in presence of B-Tyr was higher than in its absence.

As shown in table I the presence of antigen had a positive effect on the total yield of hetero-hybridomas that increased seven-fold.

But also the number of specific anti B-Tyr hybridomas increased with higher antigen concentrations. This is also shown in table II. It should be noted that even in the fusion not preceded by B-Tyr stimulation (table I) one specific anti B-Tyr hetero-hybridoma was obtained.

Effect of the cell concentration used during primary in vitro immunization and effect of time of fusion on hetero-hybridoma yield.

A series of fusions done with the same total amount of cells but at a concentration of $2 \times 10^6/\text{ml}$ (table II) as compared to $5 \times 10^6/\text{ml}$ (table I) gave rise to a lower total amount of hetero-hybridomas especially the antibody secreting hybridomas; the number of specific anti B-Tyr hetero-hybridomas was not clearly influenced.

When the in vitro immunization period increased (Table III), the number of cells recovered before fusion and the number of secreting hybridomas decreased, although the number of specific anti B-Tyr hybridomas seemed to be quite stable up to the 8th day.

These experiments indicate that in this system a cell concentration of 5×10^6 spleen cells/ml, during incubation, with B-Tyr concentrations between 1 - 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and a culture period between 3 - 5 days is optimal.

Cloning efficiency, antibody secretion rate Mab class and specificity (Table IV)

During these fusion essays, 30 wells were found positive for anti B-Tyr by Elisa screening. 4 of the wells initially found positive were cloned by limiting dilution on human splenic feeder cells, at concentrations of 5, 2, 1, 0,5 hetero-hybridomas/well. Of the wells found positive on rescreening at three weeks, those with the strongest colour intensity on Elisa, for the lowest cell number initially seeded, were recloned. Of the 4 wells subcloned, 2 stopped being positive in Elisa after the first cloning. Two remained positive after three cloning procedures. These clones were then expanded in Falcon flasks, the supernatant recovered and concentrated. The Mab content of the concentrates was compared to a dilution series of a standard IgM solution. When using Kallikrein coated Elisa plates as negative control in a B-Tyr fusion, several B-Tyr specific wells gave also a positive Elisa with Kallikrein.

Upon checking, this broad reactivity was also noted for the two established clones, that moreover reacted with a third substance, β lactoglobuline. This broad reactive pattern was not dependent on the saturating substance used in the Elisa and remained the same when replacing P.B.S./B.S.A. by gelatin (data not shown).

DISCUSSION

The human origin of the monoclonal antibodies is established by the fact that fusions were done with a non secreting mouse myeloma and above all by their reactivity with specific antihuman IgG, or IgM or IgA antisera. During this work human-mouse hetero-hybridomas were regularly obtained. By adding antigen to the in vitro cultured spleen cells the fusion frequency (that is the number of hetero-hybridomas present after three weeks compared to the number of spleen cells used for the fusion), increased sevenfold from 1 in 4×10^7 to 1 in sixty thousand. It is noteworthy that by antigenic stimulation not only the yield of specific anti B-Tyr antibody secreting cells increased but that also the yield of hetero-hybridomas with different specificities markedly improved. This is to be seen in relation to the fact that the viability of the cells cultured before fusion was better when antigen was added than in the absence of antigen.

The stability of the hetero-hybridomas was quite acceptable. From the wells initially found positive for anti B-Tyr, and that were subcloned by limiting dilution, fifty percent still secreted specific antibodies after 3 cloning procedures.

The anti B-Tyr monoclonals were with one exception of the IgM class. This is consistent with a primary immune response as opposed to a secondary immune response where IgG antibodies are produced.

The secretion rate of the hetero-hybridomas was low, in the order of $1 \mu\text{g}$ /monoclonal antibody being secreted by 1 million hetero-hybridomas in 24 hours.

The specificity of the monoclonals produced is not restricted. Indeed two of the monoclonals tested more extensively had also affinities for porcine-Kallikrein and beta-lactoglobulin, substances that had not

been used during the in vitro immunization, or during the screening process. Similar observations have recently been reported in several murine in vitro immunization systems, with mouse-mouse hybridoma production (10). These are arguments for thinking that the broadreacting IgM monoclonals obtained by primary in vitro immunization, arise from activation of naive B cells that continuously migrate from the bone-marrow to the spleen. In vivo these B cells normally become committed to the primary idiotypic anti-idiotypic broad reacting antibody network.

Very recent data in a combined in vivo-in vitro mouse system show (3) that in order to obtain high affinity IgG antibody secreting hybridomas, a time lapse of at least three weeks between primary antigen exposure and secondary antigen boosting is necessary.

Until now there are no reports on B cells that have been cultured for periods of more than 3 weeks and that were able to produce high affinity antibodies. However this space of time seems mandatory to allow B cells to switch from IgM to IgG secretion and to go through somatic mutation events of the hypervariable region. By further selection these cells will give rise to clones producing high affinity antibody. Hopefully our daily increasing knowledge on B cell growth factors, B cell regulation and tolerance (6) will provide the necessary skills to search this goal in a not too far future.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are obliged to Mrs Doris Heiser (department of hemato-oncology) for help in characterizing the sub-types of splenocytes during in vitro immunization; we also thank Mrs Véronique Vaccaro for typing the manuscript.

GRAM + GRAM -

Injectable

(IMIPENEM/CILASTATINE SODIQUE, MSD)

TIENAM[®]

AEROBIES ANAEROBIES

la première thiénamycine

L'information détaillée concernant les indications,
contre-indications et précautions se trouve
dans la notice scientifique ci-contre
MERCK SHARP & DOHME
chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles - Tél 02/375 24 30

Registered Trademark of Merck & Co., Inc.,
Rahway, New Jersey, U.S.A.

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME



09-89-TEN-88-B-2741/JA

DEMININATION

Tienam® 250 (impempen/clastatine sodique, MSD) Tienam® 500

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT: MERCK SAS - 92116 BOULEVARD CHASSÉE DE WATERLOO - 1135 - 1180 Bruxelles

COMPOSITION: Tienam® 250: Impempen monohydrate, Impempen anhydride, 250 mg Clastatinum natrium eq, Clastatinum 250 mg; Natrii hydrogencarbonas pro lagena uti.

FORMES, VOIES D'ADMINISTRATION ET CONTIENEMENT: Tienam® 250: poudre pour solution à perfuser par voie intraveineuse, flacon unitaire de 50 ml.

Tienam® 500: poudre pour solution à perfuser par voie intraveineuse, flacon unitaire de 120 ml.

PROPRIETES: La Tienam® (impempen/clastatine sodique, MSD) est un antibiotique à usage courant, large-spectre appartenant à la classe des béta-lactamines.

Les antibiotiques de la classe des tétracyclines, à laquelle appartient l'impempen, sont caractérisés par une action bactéricide curative dont le spectre est plus large que celui de tout autre antibiotique connu.

Microbiologie: La Tienam® est un inhibiteur puissant de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et il inhibe bactériolactone à l'égard d'un large spectre d'agents pathogènes Gram-positifs et Gram-négatifs.

Liste des germes sensibles (CMi pp 8 < 8 mg/ml): CMi pp 0,01-1, CMi pp 0,1-1, CMi pp 1-8. Streptococcus sp. (gr A, B, C, G), Staphylococcus sp. métricilline-5, Staph. aureus métricilline-1*, Staph. aureus métricilline-2*, Listeria monocytogenes, Listeria monocytogenes, Strept. faecalis (Gr D et enterococci), Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus.

* Les valeurs de CMi pp pour le Staphylococcus aureus métricilline-1 se situent entre 4 et 8 mg/ml. Le Staphylococcus aureus métricilline-2 est sensible entre 4 et 8 mg/ml. Le S. aureus métricilline-2 est sensible entre 4 et 8 mg/ml.

- Enterococcus sp. - Enteroecoccus sp. - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis - Strept. faecalis

Le Tienam® est indiqué dans le traitement des formes graves des infections bactériennes, lorsqu'elles sont dues à des germes sensibles...

Les taux plasmatiques maximaux de la clastatine après une administration intraveineuse de Tienam® 250 de 20 minutes, sont de 15 à 25 mcg/ml pour la dose de 500 mg, de 21 à 40 mcg/ml pour la dose de 250 mg, et de 50 à 60 mcg/ml pour la dose de 1000 mg.

La Tienam® est administrée par voie intraveineuse, en solution aqueuse, à un débit constant pendant 20 à 30 minutes.

Les données concernant l'usage du Tienam® dans le traitement de la pneumonie aiguë sont actuellement insuffisantes pour permettre de recommander l'usage du Tienam® dans cette indication.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la fièvre, et contrairement à l'usage des antibiotiques polymyxinés, qui exigent classiquement un traitement antibiotique combiné.

Le spectre des infections mixtes sont associées à une contamination de la flore normale qui n'est pas nocive, comme les bactéries. La pathogène anaérobie que l'on rencontre le plus couramment dans ces infections mixtes est le Bacteroides fragilis, qui est généralement résistant aux antibiotiques, aux céphalosporines et aux pénicillines.

La Tienam® est utilisée en tant que traitement initial des infections dont on ignore l'étiologue, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est également indiquée dans le traitement de certaines infections provoquées par des micro-organismes dotés d'une résistance naturelle ou acquise à l'égard de nombreux antibiotiques, tels que l'érythromycine, la tétracycline, les pénicillines et les tétracyclines.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

La Tienam® est administrée généralement un traitement monothérapeutique dans le traitement de la pneumonie aiguë, en attendant l'identification des agents responsables.

patients atteints de troubles du système nerveux central (par ex. : Méningo-encéphalites ou anomalies récurrentes de crises convulsives) présentant une altération de la fonction rénale et des foyers ostéolytiques de prépondérance accrue.

Effets indésirables complémentaires: Pour les effets indésirables suivants il n'a pas été établi de relation de causalité: syndrome gastro-intestinal, coite hémorragique, gastro-entérite, douleurs articulaires, glossite, hypotension, troubles du rythme, prurit, douleur pharyngée, insolation excessive.

BNc: vertige, somnolence, encéphalopathie, para-esthésies, céphalées. Opènes des yeux: partie traitée de l'oeil chez dans des cas soulevés de perturbations du sens de l'ouïe, bourdonnements d'oreille.

Système respiratoire: gêne thoracique, dyspnée, hyperventilation, douleur thoracique transitoire.

Système cardiovasculaire: hypotension, palpitations, tachycardie. Système génito-urinaire: oligurie/anurie, polyurie.

Peau: érythème, œdème facial, urticaire, prurit, prurite, hyperémie, modification de la texture cutanée, candidose, prurit vulvaire.

Précautions: Réactions générales: polyarthralgies, asthénie/fatiguabilité.

On a rapporté des cas de coite pseudomembraneuse avec le Tienam®. La gravité de la coite peut aller de l'infection légère à la pathologie potentiellement mortelle. Il est toujours d'être prudent en prescrivant le Tienam® à un individu dont les antécédents comprennent de telles infections gastro-intestinales, et particulièrement une coite. Il importe d'envisager la possibilité d'une coite pseudomembraneuse lorsqu'un patient développe la possibilité d'une coite associée à un traitement antibiotique. Bien que certaines études, une fois produites par le Clostridium difficile ont une des causes majeures de la coite associée aux antibiotiques, il n'est pas clair si l'usage également être prise en considération. Le traitement classique de la coite pseudomembraneuse est la vancomycine en administration orale ou de vancomycine. Etant donné que l'on ignore actuellement si a existé une allérgie croisée entre la coite pseudomembraneuse et les céphalosporines, les patients présentant une allérgie connue à ces antibiotiques seront traités avec prudence.

Système nerveux central: Tout comme avec les autres béta-lactamines, on a rapporté des effets indésirables du système nerveux central (par ex. : Méningo-encéphalites, anomalies récurrentes de crises convulsives). Ces effets indésirables se sont produits le plus souvent chez des patients présentant une pathologie au niveau du SNC (par ex. : lésions cérébrales ou antécédents de traumatisme crânien) ou chez des patients qui recevaient également un traitement concomitant avec des médicaments susceptibles de présenter une accumulation ou une altération de la fonction rénale et des foyers ostéolytiques. Si les symptômes persistent, on diminue les doses de Tienam® ou on arrête le traitement.

Il faut instaurer un traitement antibiotique chez les patients ayant une pathologie au niveau du SNC, quel que soit le type concomitant d'antibiotique. Les patients atteints de troubles du système nerveux central, des recrudescences myocloniques ou des convulsions récurrentes recevront un traitement symptomatique. Si les symptômes persistent, on diminue les doses de Tienam® ou on arrête le traitement.

Précautions particulières: Le Tienam® est administré avec du bicarbonate de sodium de sorte que le pH de la solution est au entre 9,5 et 7,5. Il y a des modifications significatives de pH si les solutions sont préparées et utilisées en suivant les recommandations indiquées sur le prospectus.

Tienam® 250 contient 18,6 mg de sodium (0 mEq) et Tienam® 500 contient 37,2 mg de sodium (1,6 mEq).

La poudre stérile de Tienam® sera diluée suivant les indications du tableau 2. La poudre sera diluée dans les 3 minutes et agitée continuellement par mouvement circulaire pendant 20 à 30 minutes. Les doses de 1000 mg doivent être perfusées en 40 à 60 minutes. La vitesse de perfusion peut être ralentie chez les patients atteints de troubles du rythme cardiaque ou de troubles du rythme.

Tableau 2: Reconstitution du Tienam®. Dose de Tienam® (mg d'impempen) / Volume de diluant à ajouter (ml) / Concentration moyenne approximative de Tienam® (mg/ml d'impempen).

Stabilité avant la reconstitution: La poudre sèche doit être conservée à température ambiante (15-25°C).

Stabilité en solution: La Tienam® en solution reste stable pendant 4 heures à température ambiante ou 24 heures au réfrigérateur lorsqu'elle est reconstituée à l'aide des solvants mentionnés ci-dessous.

Chaque dose de 250 mg ou de 500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse durant 20 à 30 minutes. Les doses de 1000 mg doivent être perfusées en 40 à 60 minutes. La vitesse de perfusion peut être ralentie chez les patients atteints de troubles du rythme cardiaque ou de troubles du rythme.

Grossesse et lactation: Grossesse: L'utilisation du Tienam® n'a pas été étudiée chez la femme enceinte, dès lors le Tienam® ne sera prescrit qu'en cours de la grossesse ou au cas de force majeure.

Lactation: On ignore si le Tienam® est excrété dans le lait maternel. Si l'utilisation du Tienam® est jugée indispensable, l'allaitement sera interrompu.

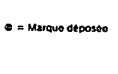
Interactions: Les données actuellement disponibles ne font présager aucune interaction médicamenteuse indésirable (voir néanmoins le paragraphe Solutions compatibles dans la section Précautions particulières).

Surdosage: Il n'existe pas de données concernant le surdosage (Le Tienam® est hémodialysable).

Conservation: Voir rubrique Stabilité dans le paragraphe Précautions particulières.

Delivrance: La Tienam® est uniquement disponible pour l'usage hospitalier.

Dernière mise à jour de la notice scientifique: 13/10/88.



MSD MERCK SAS SOHME

Table I

Effect of antigen concentration during in vitro immunization, on hetero-hybridoma yield and specificity.

Concentration of B-Tyr	Wells with growth	Hybridoma number **	Secreting Hybridomas	Anti B-Tyr Mab
0	23% of 288	72	n. d.	1
0,1 µg/ml	53% of 288	190	IgM 75 162 IgG 78 IgA 9	1
1 µg/ml	83% of 288	490	IgM 135 237 IgG 96 IgA 6	5

100×10^6 spleen cells were cultivated at a concentration of 5×10^6 ml with different amounts of B-Tyr. At day 3 the cells present (30 to 50×10^6) were fused with an equal quantity of mouse myeloma cells.

** The number of the hybridoma clones present was estimated according to de Blas (2) from the number of wells found to contain growing hybridomas at three weeks.

Table II

Effect of cell concentration and antigen concentration during in vitro immunization, on hetero-hybridoma yield and specificity.

Concentration of B-Tyr/ml	Wells with growth	Hybridoma number **	Secreting Hybridomas	Anti B-Tyr Mab
0	25% of 288	78	IgM 36 48 IgG 9 IgA 3	0
1 µg	33% of 288	112	IgM 18 36 IgM 18 IgA 0	2
10 µg	58% of 288	233	IgM 48 80 IgG 32 IgA 0	3
100 µg	60% of 288	239	IgM 30 54 IgG 18 IgA 6	10 (weak)

100×10^6 spleen cells were cultivated at a concentration of 2×10^6 cells/ml with different amounts of B-Tyr. On day 3 the cells present (30 - 50×10^6) were fused with an equal quantity of mouse myeloma cells.

Table III

Effect of fusion date on hetero-hybridoma yield and specificity.

	Wells with growth	Hybridoma number **	Secreting Hybridomas	Anti B-Tyr
Fusion day 3	33% of 288	112	IgM 18 36 IgG 18 IgA 0	2
Fusion day 5	40% of 288	150	IgM 36 63 IgG 24 IgA 3	4
Fusion day 8	57% of 288	222	IgM 15 32 IgG 24 IgA 3	4

100×10^6 spleen cells were cultivated at 2×10^6 /ml with $1 \mu\text{g}$ B-Tyr/ml for 3,5, 8 days. The cells present (from 50 millions to 20 millions) were fused with an equal number of myeloma cells.

Table IV

Characteristics of B-Tyr hetero-hybridomas and their Mab

N and class of B-Tyr positive wells	Subcloning of 4 wells	Mab secretion rate of 10^6 cells/day	Elisa-cross reactivity with porcine-Kallikrein β lactoglobulin
30 1 IgG 29 IgM	2 Mab neg.	0,2 μg	+
	2 Mab positive (after 3rd cloning)	0,4 μg	+

References:

1. Campbell, A.M. Solid-phase-assays; p. 42-66 in Campbell A.M. Monoclonal antibody technology vol. 13. Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology. Burdon R.H. and von Knippenberg ed. Amsterdam 1984 Elsevier.
2. De Blas, A.L., et al. Estimation of the number of Monoclonal Hybridomas in a cell fusion Experiment. Effect of post-fusion cell dilution on hybridoma survival. *Journal of Immunological Methods* Vol. 45: 109-115, 1981.
3. De Boer, M., et al. Stimulation in vitro of sensitized splenocytes for the generation of antigen-specific hybridomas p. 59 in Borrebaeck C. In vitro Immunization in Hybridoma Technology. Amsterdam 1988 Elsevier.
4. Dick, H.M., p. 13 in Dick H.M. Kissmeyer-Nielson F. Histocompatibility techniques. Amsterdam 1979 Elsevier.
5. Galfré G., Milstein C., Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures *Meth. Enzymol*; 73: 1-46, 1981.
6. Goodnow, CC., et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature*, Vol. 334: p. 676, 1988.
7. Hentges, F. and Goergen-Wehenkel, F. Production of Monoclonal antibodies to Lymphocyte Surface Antigens. *Bull. Soc. Sci. Med.*, 1: p. 27, 1986.
8. Kearny, J.F., Radbruch, A., Liesegang, B., Rajewsky K. A new mouse myeloma cell line that has lost immunoglobulin expression but permits the construction of antibody-secreting Hybrid Cell Lines. *J. Immunol* 123: 1548-1559, 1979.
9. Kitano, K., et al. Effective production of a human monoclonal antibody against tetanus toxoid by selection of high productivity clones of a hetero-hybridoma. *Journal of Immunological Methods*, 109: 9-16, 1988.
10. Lögdberg L., Natural antibodies. Founding factors in the production of monoclonal antibodies. In Borrebaeck C.A. In vitro Immunization in Hybridoma Technology. Amsterdam 1988 Elsevier.
11. Ossendorp, F.A., et al. Production of murine monoclonal antibodies against human thyroglobulin using an in vitro immunization procedure in serum free medium. *Journal of Immunological Methods*, 91: 257-264, 1986.
12. Thomson, K.M., et al. Production of human monoclonal IgG and IgM antibodies with anti-D (rhesus) specificity using hetero-hybridomas. *Immunology*, 58: 157-160, 1986.
13. Voller, A., Bidwell, P., Bartlett, A. The Enzyme linked Immunosorbent Assay (Elisa). Guernsey G.B., 1979. Dynatech Europe.
14. Yamaura, N., et al. Production of monoclonal antibodies against prostatic acid phosphatase by in vitro Immunization of human spleen cells. *Journal of Immunological Methods*, 84: 105-116, 1985.

GO PRO

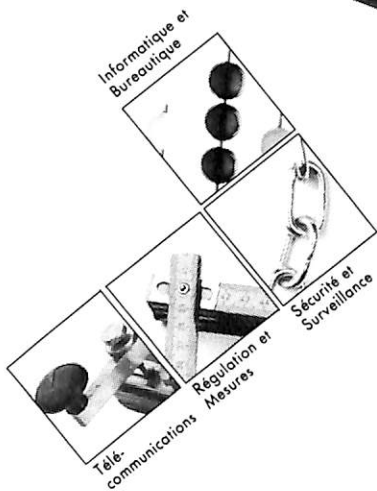
SYSTEMES MEDICAUX



Avant de vouloir aider quelqu'un, il faut être sûr de ne pas lui nuire.

Si, à qualité égale, vous pouvez visualiser l'intérieur du corps humain en limitant l'emploi des rayons X, cela vaut mieux pour la santé du patient.

Tout en améliorant continuellement les appareils à rayons X, Philips pousse le développement d'alternatives. Le diagnostic à ultrasons a été un premier pas, l'imagerie par résonance magnétique le pas suivant dans le développement de techniques de diagnostic encore plus sûres pour le patient.



MADE BY SAM'S

PROFESSIONAL SYSTEMS
4, rue des Joncs Z.I. Howald - Tél: 49 61 11

PHILIPS



Endocardite infectieuse chez le patient cancéreux

**F. RIES¹,
S. MEYER¹,
K. HELOU²,
M. DICATO¹**

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse est généralement considérée comme une complication rare chez le patient cancéreux présentant une bactériémie (1). Ceci serait l'effet de la mise en route sans délai d'une antibiothérapie à large spectre en cas de suspicion de septicémie chez ces patients (2).

Quelques rares articles décrivent une association entre un état cancéreux et la survenue d'endocardites, parfois à micro-organismes relativement spécifiques. Une association d'endocardite et de septicémie à streptococcus bovis a été décrite chez des patients souffrant de néoplasie du côlon (3) (4). La survenue plus fréquente d'endocardites à champignons a également été décrite chez le patient cancéreux (5).

En dehors des endocardites infectieuses, on peut rencontrer de façon assez typique chez le patient cancéreux les endocardites marastiques ou endocardites thrombotiques non bactériennes; ces endocardites sont franchement considérées comme para-néoplasiques et se voient généralement chez des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée chronique. Cette endocardite est constituée de végétations stériles contenant du matériel fibri-

¹ Département
d'Hématologie-Cancérologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg

² Département de Cardiologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg

noïde, riche en plaquettes, situé généralement au niveau des valves cardiaques gauches; cliniquement ces endocardites se manifestent le plus souvent par de la confusion, de la désorientation, des crises épileptiques, signes d'une micro-embolisation vers le cerveau; ces patients ont rarement de la fièvre ou un souffle cardiaque (6) (7) (8).

Frappés par la survenue de deux cas d'endocardite infectieuse parmi nos patients cancéreux, nous avons analysé les données disponibles concernant nos patients, de façon en partie prospective afin de pouvoir évaluer l'incidence et certains facteurs de risque d'endocardite chez les patients cancéreux.

MATERIEL ET METHODES:

Sur une période de neuf mois, notre service a enregistré 692 admissions et réadmissions de patients cancéreux. Les néoplasies les plus souvent rencontrées ont été les cancers mammaires suivies des lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens, suivis des cancers pulmonaires, des leucémies aiguës, des néoplasies ovariennes et des myélomes.

Chez tout patient cancéreux présentant une fièvre sans foyer apparent, surtout chez des patients neutropéniques, sous antibiothérapie à large spectre ou ayant un cathéter veineux central, une recherche systématique d'endocardite a été faite par hémocultures répétitives (sur milieu normal et sur milieu champignon), échographie cardiaque, cultures du cathéter, cultures d'embols périphériques. Ainsi, 5 endocardites infectieuses ont pu être démontrées; deux patients avec forte suspicion clinique d'endocardite ne sont pas repris dans la discussion par manque de documentation (échographie cardiaque). Les caractéristiques des différents patients sont reprises dans le tableau I et sous forme de petits case-reports.

1^{er} cas: Madame S. M.:

Patiente âgée de 68 ans, atteinte de leucémie aiguë non lymphoblastique. Cette patiente a quitté l'hôpital après une entrée en rémission complète de sa leucémie suite à un traitement chimiothérapique d'induction. Cette patiente, qui avait gardé un cathéter veineux central pendant 3 semaines, fut réadmise quelques jours après sa sortie

dans un tableau de septicémie. La mise au point a permis de conclure à une endocardite de la valve aortique (échographie cardiaque); plusieurs hémocultures étaient positives à staphylocoque doré. La patiente fut traitée avec succès par Oxacilline à raison de 8 grammes par jour pendant 5 semaines. Le point de départ de l'infection était très vraisemblablement le cathéter veineux central.

2^e cas: Monsieur S. A.:

Patient de 53 ans, présentant une leucémie aiguë non lymphoblastique. Ce patient a développé en cours de chimiothérapie d'induction de sa leucémie, en période de neutropénie sévère, une pyrexie persistante sans foyer clinique évident; le patient était à ce moment sous antibiothérapie à large spectre par Ceftriaxone et Amikacine. Une endocardite aortique à staphylocoque épidermidis fut documentée; la culture d'un cathéter veineux central était positive pour le même germe.

Le traitement a consisté en une antibiothérapie par Clindamycine à raison de 4 fois 300 mgr par jour pendant 6 semaines avec succès thérapeutique.

3^e cas: Monsieur S. R.:

Patient de 66 ans, atteint de leucémie aiguë non lymphoblastique. Ce patient a développé en cours du traitement d'induction de sa leucémie, en fin de période de neutropénie une pneumopathie à *Candida albicans* documentée par lavage broncho-alvéolaire; une antibiothérapie à large spectre associant Ceftriaxone, Amikacine, Vancomycine était déjà en cours à ce moment; de la Fungizone a été rajoutée. Dans les jours qui suivaient ce patient a développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique pendant 3 semaines. Pendant cette période, il développa une septicémie à *Candida albicans* (hémocultures positives, présence d'embols périphériques et présence d'embols au fond d'œil). Une endocardite fut documentée par échographie cardiaque. Le traitement consistait en l'association de Fungizone pendant 6 semaines et de 5 Fluoro-cytosine pendant 3 semaines avec bonne amélioration de l'état clinique (extubation et sortie de l'hôpital) mais persistance d'une image radiologique

pulmonaire suspecte avec identification répétitive de *Candida* dans les expectorations.

4^e cas: Monsieur F. J.

Patient âgé de 51 ans, atteint d'une maladie de Hodgkin de type sclérose nodulaire stade IV B avec infiltration médullaire massive. Ce patient fut traité par chimiothérapie avec obtention d'une bonne rémission partielle après deux mois de traitement; en cours de chimiothérapie (sans neutropénie grave), le patient a développé un épisode septique à staphylocoque doré avec une abcédation sous-cutanée au niveau du mollet droit. Une recherche d'endocardite et d'ostéomyélite restait négative. Le patient fut traité avec succès pendant 3 semaines par Clindamycine orale avant d'être réadmis 15 jours plus tard dans un état septique grave à staphylocoque doré Clindamycine résistant. Malgré la mise en route rapide d'un traitement par Vancomycine, il a développé une chute de la tension artérielle diastolique, sans souffle cardiaque avec apparition d'embols septiques périphériques. Ce patient fut transféré d'urgence dans un service de chirurgie cardiaque où un remplacement valvulaire aortique fut effectué, confirmant la destruction complète de la valve aortique par du staphylocoque doré. Un traitement par Oxacilline a été poursuivi pendant 6 semaines. Après reprise de la chimiothérapie, ce patient est décédé à domicile, trois mois plus tard dans un tableau de septicémie probable, non documentée.

5^e cas: Madame K. L.:

Agée de 60 ans atteinte de leucémie aiguë non lymphoblastique. Cette patiente fut admise pour une rechute leucémique, après une période de rémission initiale de plus de deux ans. En cours de chimiothérapie de réinduction, alors qu'elle était profondément neutropénique et sous antibiothérapie à large spectre (Ceftazidime, Amikacine, Vancomycine), la patiente a développé une septicémie à *Candida pseudotropicalis* avec présence d'embols périphériques contenant le même micro-organisme. Elle présentait également une diarrhée avec présence de *Candida* à la coproculture. Cliniquement, on notait l'apparition d'un souffle systolique aortique ainsi qu'une chute de la tension artérielle diastolique

avec à l'échographie cardiaque des végétations au niveau de la valve aortique. La patiente fut traitée par Fungizone pendant deux semaines, avant de décéder dans un tableau de leucémie réfractaire avec hémorragie méningée.

DISCUSSION:

Notre expérience contraste avec la plupart des données de la littérature en ce sens que la survenue d'une endocardite infectieuse n'a pas été exceptionnelle chez nos patients cancéreux. Ceci pourrait être consécutif à une meilleure documentation des cas par la réalisation d'une échographie cardiaque et une documentation microbienne systématique au moindre soupçon. L'analyse des données révèle également la présence de certains facteurs de risque. En effet, parmi notre population de malades, on retrouve 4 cas de leucémie aiguë. Tous ces 4 patients étaient soit profondément neutropéniques, soit sortaient d'une période de neutropénie prolongée. Trois de ces patients avaient déjà développé antérieurement de la fièvre en période de neutropénie et furent placés sous antibiothérapie à large spectre, après documentation appropriée. Tous ces patients leucémiques étaient suivis en milieu isolé et ont reçu une décontamination digestive anti-bactérienne et antimycotique. Parmi ces patients, 2 ont développé une endocardite à *Candida*; chez le premier de ces patients, le point de départ semble avoir été pulmonaire; cette infection pulmonaire avait été traitée par de l'Amphotéricine B et malgré ce traitement le patient a développé par la suite une endocardite à *Candida albicans*. Un traitement combiné par Amphotéricine B et 5 Fluoro-cytosine avait permis de contrôler l'endocardite mais n'avait pas permis d'éliminer complètement le champignon au niveau pulmonaire. Dans le cas de la deuxième endocardite à champignon, il s'agissait d'une endocardite à *Candida pseudotropicalis*; chez cette patiente, le point d'entrée avait probablement été digestif; en effet, la patiente n'avait pas pris correctement sa décontamination digestive à base de Nystatine et au moment de la survenue de l'endocardite à *Candida*, elle présentait une diarrhée avec présence de *Candida* à la coproculture. La colonisation par des champignons est une notion tout à fait classique chez les patients neutropéniques, surtout chez ceux qui se trou-

vent sous antibiothérapie à large spectre, ainsi que chez les patients recevant une hyperalimentation parentérale. En ce qui concerne le risque associé à la présence d'un cathéter veineux central et à la présence d'une hyperalimentation parentérale, on peut dire que dans deux cas sur nos 5 patients, le cathéter veineux central peut être mis en cause; il s'agit de cas d'endocardite à staphylocoque doré et à staphylocoque épidermidis respectivement; dans ces deux cas, le cathéter veineux central avait été positif pour le même germe lors de la mise en culture du cathéter retiré. Dans le cas de la 1^{re} patiente, on peut citer comme facteur de risque accessoire la durée de la présence du cathéter qui était de trois semaines. Parmi les 3 autres patients, 2 étaient également porteurs d'un cathéter veineux central au moment de la découverte d'une endocardite; malgré des hémocultures positives en périphérie, les deux cathéters restaient négatifs à la culture, au moment de leur retrait. Chez un seul de nos patients, celui présentant une maladie de Hodgkin, aucun facteur de risque clair et évident n'a pu être documenté; la présence de douleurs dorsales au moment d'une septicémie à staphylocoque doré avait fait suspecter la possibilité d'un foyer d'ostéomyélite ou de spondylodiscite à ce niveau; une scintigraphie osseuse ainsi qu'un CT Scan. de la colonne n'ont cependant pas permis d'objectiver un tel problème. La répétition d'infections systématiques au même germe malgré un traitement médical approprié fait persister un doute quant à la présence d'un foyer infectieux profond méconnu.

La documentation des endocardites infectieuses est actuellement plus aisée, suite à l'introduction de l'échographie cardiaque, pouvant se faire au lit du malade; en dehors de l'échographie cardiaque, nous avons réalisé systématiquement des hémocultures en milieu spécial pour champignons; en présence d'embols périphériques, des prélèvements biopsiques ont été réalisés en vue d'une documentation microbiologique. Un fond d'œil systématique a également été réalisé. Ce fond d'œil était clairement positif dans le cas du troisième patient, qui présentait une endocardite à *Candida albicans*.

En ce qui concerne les résultats thérapeutiques chez nos patients cancéreux, on peut

affirmer que compte tenu de la gravité de la situation, les résultats sont globalement très bons. Deux patients ont guéri complètement de leur infection; un patient a guéri de son endocardite mais est resté porteur de *Candida albicans* au niveau pulmonaire; une patiente est finalement décédée en cours de traitement, d'une cause plutôt liée à l'évolution péjorative de sa maladie sous-jacente. Chez le patient porteur d'une maladie de Hodgkin, la gravité de la situation avait nécessité un remplacement valvulaire aortique; le décès, trois mois plus tard dans un tableau de suspicion de choc toxico-infectieux, laisse planer un doute quant à l'élimination complète du germe en cause.

Parmi nos 5 patients, 2 ont été transférés pour des périodes variables en service de réanimation; dans le premier cas pour une ventilation artificielle, dans le deuxième cas pour surveillance d'un état hémodynamique instable, avant transfert dans un service de chirurgie cardio-vasculaire. L'intérêt des soins intensifs chez le patient cancéreux ne fait pas toujours l'unanimité du corps médical; en effet, certains médecins ont parfois tendance à aborder les complications médicales des patients cancéreux avec un certain fatalisme; notre expérience ainsi que certaines autres études ne confirment pas cette tendance; en effet, le taux de mortalité de certaines complications médicales (par exemple embolie pulmonaire, pneumonie, hémorragie digestive, insuffisance rénale aiguë) n'est pas beaucoup plus grand que dans la population générale (9), (10), (11). Un abord positif s'applique évidemment surtout pour les patients présentant une maladie cancéreuse curable ou au moins traitable avec un certain espoir de survie à moyen et à long terme. Le rôle des soins intensifs et des traitements intensifs est évidemment très limité, voire nul chez des patients arrivés en phase terminale de leur maladie.

CONCLUSION:

Notre expérience montre que l'endocardite infectieuse n'est pas exceptionnelle dans une population de patients cancéreux; les patients profondément neutropéniques semblent être particulièrement exposés. La présence d'un cathéter veineux central est un autre facteur de risque; une période de neutropénie prolongée ainsi qu'une antibiothérapie à large spectre pendant une durée prolongée est un facteur de risque pour les

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

so oder so: Gastrosil®

rezeptpflichtig

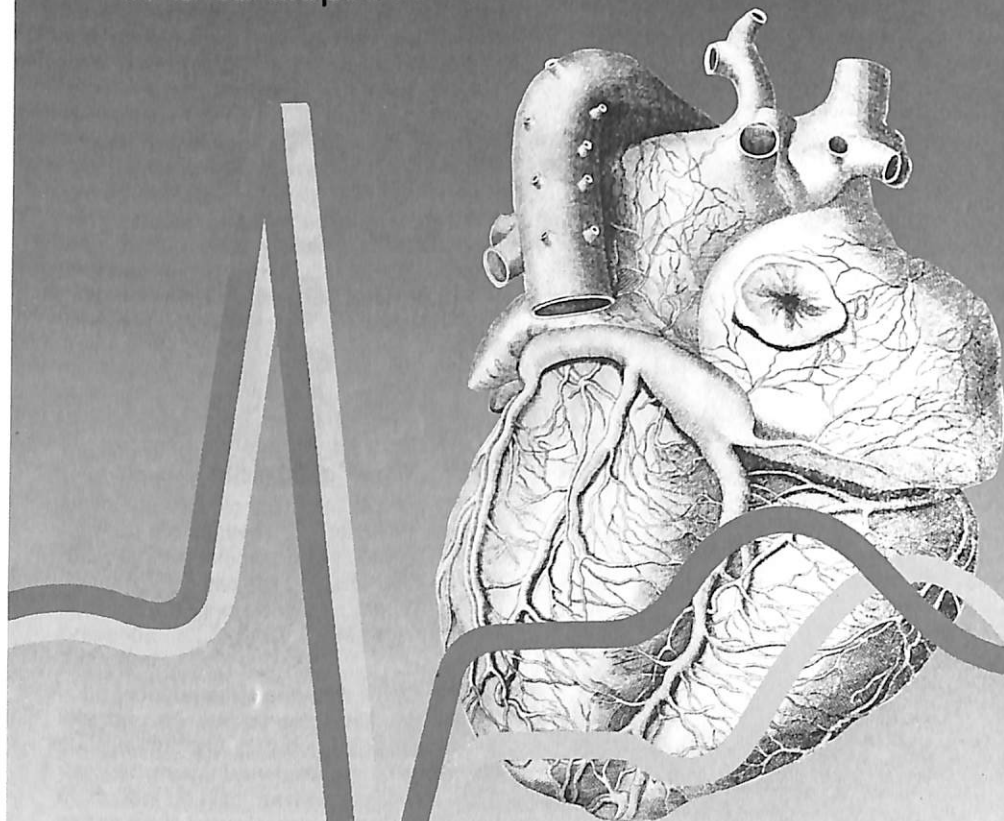
Zusammensetzung: Gastrosil 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid Monohydrat 10,54 mg (± 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 ml Lösung (17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid Monohydrat 5,97 mg (± 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Zäpfchen für Kinder enthält Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg. Gastrosil Injektionslösung: 1 Ampulle (2 ml) enthält 5 mg Metoclopramidhydrochlorid. Gastrosil 50 Injektionslösung: 1 Ampulle (10 ml) 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, Magenschleimhautreizung, Sodbrennen. Zur unterstützenden symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei eber- und Nierenkrankungen, Schädel-1.2w. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne, medikamentenbedingte Übelkeit. Bei anhaltendem Schvack auf ist ein Therapieversuch angezeigt. Zusätzlich für Gastrosil retard mite: diätetische Gastroparese. **Kontraindikationen:** Phäochromozytom, prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und Patienten mit Tetrahydropyridinotonschen Erkrankungen wird Gastrosil nicht empfohlen. Patienten mit Sorbit (Fructose)-Intoleranz, z.B. bei Fructose 1,6-Diphosphatase-mangel, nicht mit Gastrosil Tropfen behandeln. Säuglinge und Kleinkinder sind von der Behandlung mit Gastrosil ausgeschlossen. Kinder von 8-14 Jahren, Schwanger und stillende Mütter sollten Gastrosil nur bei strenger Indikationsstellung einnehmen. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen kann nach Einnahme von Gastrosil ein dyskinetisches Syndrom (Zittern, Zuckern, Krämpfe) im Gesicht, Hals- und Schulterbereich auftreten. Diese Erscheinungen klingen nach Absetzen des Präparates innerhalb weniger Stunden ab. Bei Einnahme von Akineton (4/2 Knoll AG, Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampfsymptomatik sofort zum Abklingen. **sonstige Nebenwirkungen:** Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkter Darmlauf, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum, Müdigkeit, Schwindel und Brustschmerzen, Verstopfung. Nach Absetzen von Gastrosil verschwinden diese Nebenwirkungen vollständig innerhalb kurzer Zeit. Bei Einnahme von Alkohol kann es zu Interaktionsstörungen kommen. Gastrosil kann auch bei bestimmungsgemäßer Einnahme mit einem erhöhten Risiko für einen Herzrhythmusstörungen (z.B. bei Einnahme von Digoxin) verbunden sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Neuroleptika (zentral und peripher) kann bei der Anwendung z.B. Phosphor-32 ein verstärkter krampfartige Beschwerden auftreten. Auch Anticholinergika können die Wirkung von Gastrosil verstärken. Die Wirkung von Gastrosil wird durch Anticholinergika, Monoaminoxidase-Hemmer, Sympathomimetika und Cimetidin verstärkt beeinflusst. Die Aufnahme von Digoxin aus dem Darm kann erhöht werden. Die Aufnahme von Paracetamol und verschiedene Antibiotika (z.B. Tetrazycline) wird durch Alkohol verstärkt. **Dosierung:** Bei Einnahme von Gastrosil (Tropfen) 10 mg (1 ml Lösung) 3-4 mal täglich vor den Mahlzeiten. Bei Einnahme von Gastrosil (Zäpfchen) 10 mg (1 Zäpfchen) 3-4 mal täglich vor den Mahlzeiten. Bei Einnahme von Gastrosil (Tabletten) 10 mg (1 Tablette) 3-4 mal täglich vor den Mahlzeiten. Bei Einnahme von Gastrosil (Retardkapseln) 31,6 mg (1 Retardkapsel) 1-2 mal täglich vor den Mahlzeiten. Bei Einnahme von Gastrosil (Retardkapseln mite) 15,8 mg (1 Retardkapsel mite) 1-2 mal täglich vor den Mahlzeiten. **Indikationsformen und Packungsgrößen:** Gastrosil: Packung mit 20 Tabletten, 50 Tabletten, 100 Tabletten, 20 ml Tropfen, 50 ml Tropfen, 100 ml Tropfen. Gastrosil 50: Packung mit 10 Injektionslösungen (2 ml), 50 Injektionslösungen (10 ml). Gastrosil retard: Packung mit 10 Retardkapseln, 20 Retardkapseln, 50 Retardkapseln. Gastrosil retard mite: Packung mit 10 Retardkapseln, Packung mit 20 Retardkapseln. **Hersteller:** Heumann Pharma GmbH & Co., D-8500 NÜRNBERG. **Importeur:** Pharmacia (Luxembourg) S.A., Luxembourg.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO. D-8500 NÜRNBERG
Pharmacia (Luxembourg) S.A. Luxembourg



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 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 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

infections à champignons, d'où risque d'endocardite mycotique.

Une bonne documentation microbiologique ainsi que l'utilisation de l'échographie cardiaque, à la moindre suspicion, permet de poser rapidement un diagnostic d'endocardite et de mettre en route un traitement approprié. En cas de traitement correct, le pronostic de l'endocardite infectieuse chez le patient cancéreux ne semble pas être beaucoup plus mauvais que dans la population générale; comme pour d'autres complications médicales graves chez le patient cancéreux, ces malades méritent une approche sans fatalisme, du moins si le pronostic lié à leur maladie n'est pas trop mauvais.

Nous remercions notre staff infirmier, les membres de nos départements de maladie infectieuse, de cardiologie et de réanimation médicale, ainsi que nos secrétaires pour leur contribution.

ABSTRACT: INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN CANCER PATIENTS

Infectious endocarditis is generally considered to be a rare complication in cancer patients. Over a 9 months period, while 692 cancer patients were admitted to our department, 5 cases of infectious endocarditis could be diagnosed. 4 of these patients had acute non-lymphoblastic leukemia and were neutropenic; 4 had a central venous catheter with positive catheter culture in 2 patients; 3 patients had been on prior broad-spectrum antibiotherapy and 2 of them developed *Candida* endocarditis. Other causative organisms were *Staphylococcus aureus* in two patients and *Staphylococcus albus* in one patient. Medical therapy with antibiotics was successful in 3 patients; one patient necessitated cardiac valvular replacement and another patient died of progressive leukemia while on medical therapy. Infectious endocarditis may be an underestimated problem in medical oncology; successful management is possible with appropriate diagnostic work-up and optimal therapy.

REFERENCES

1. PIZZO P.A., YOUNG R.C.
Management of infections of the cancer patient.

pp: 1677-1702 in *Cancer*, Editors: De Vita V.T., Hellmann S., Rosenberg S.A. Lippincott, Philadelphia, 1982.

2. LADISCH S.L., PIZZO P.A.
S. aureus sepsis in children with cancer.
Pediatr. 61: 231-234, 1978.
3. KLEIN R.S., RECCO R.A., CATALONO M.T.
Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon.
N. Engl. J. Med. 297: 800-802, 1977.
4. KLEIN R.S., CATALONO M.T., Edberg S.C. et al.
Streptococcus bovis septicemia and carcinoma of the colon.
Ann. Intern. Med. 91: 560-562, 1979.
5. IHDE D.C., ROBEET W.C., MARR K.C. et al.
Cardiac candidiasis in cancer patients.
Cancer 41: 2364-2371, 1978.
6. ROSEN P., ARMSTRONG D.
Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic disease.
Ann. J. Med. 54: 23-29, 1973.
7. Mc DONALD R.A. ROBBINS S.L.
The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis.
Autopsy and clinical study of 78 patients.
Ann. Intern. Med. 46: 255-273, 1957.
8. STUDDY P., WILOUGHBY J.M.T.
Nonbacterial thrombotic endocarditis in early cancer.
Br. J. Med. 1: 752, 1976.
9. RIES F., SCULIER J.P., VERBOVEN N. et al.
Intensive care in medical oncology
Abstract 965, ASCO Meeting 1986.
10. SCULIER J.P., RIES F., VERBOVEN N. et al.
Role of intensive care unit in a medical oncology department
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24: 513-517, 1988.
11. RIES F., SCULIER J.P.: KLASTERSKY J.
Diffuse bilateral pneumopathies in patients with cancer
Cancer Treatment Reviews 14: 119-130, 1987.

TABLEAU I

AGE – SEXE	68 M	53 F	66 M	51 F	60 F
DIAGNOSTIC	LANL	LANL	LANL	Hodgkin	LANL
NEUTROPENIE	-	+	+	-	+
CATH. CENTRAL	+	+	+	-	+
NUTRIT. PARENT	-	-	-	-	+
ORG. CAUSAL	Staph. doré	Staph. épid.	Candida. alb.	Staph. diré	Candida. pseudot.
HEMOC (+)	5/5	5/6	2/2	4/4	5/6
CULT. CATH.	+	+	-	-	-
ECO COEUR	+	+	+	+	+
EMBOL. PERI.	-	-	+	+	+
TRAITEMENT	Oxa 5 s.	Clinda 6 s.	Ampho B 6 s. 5 FC 3 s.	Chir oxa 6 s.	Ampho B 2 s.
SUCCES THERAP.	oui	oui	partiel	oui	décès
ANTIBIOTHERAP. EN COURS	0	Cefta Amika	Cefta Amika Vanco Ampho B	0	Cefta Amika Vanco

légende: LANL = leucémie aiguë non lymphoblastique
 5 FC = Fluoro-cytosine
 Ampho B = Amphotericine B = Fungizone

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.

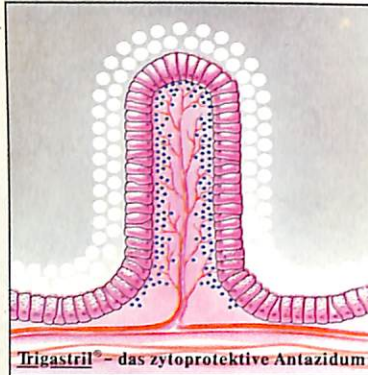


VENDU EXCLUSIVEMENT EN PHARMACIE



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

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei



Reizmagen
Gastritis
Erosionen
Ulzera

Trigastril® 75 Gel · Trigastril® 50 Granulat · Trigastril® Tabletten · **Zusammensetzung:** Trigastril® 75 Gel: 10 ml (≈ 1 Beutel bzw. 1 Einzeldosis ≈ 11,87 g) enthalten: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (≈ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (≈ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (≈ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. Trigastril® Tabletten: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≈ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg. **Anwendungsgebiete:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis) vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Völlegefühl, Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. **Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. **Hin-**

weis: Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von täglich mehr als 12 Einzeldosen (≈ 120 ml) Trigastril® 75 Gel, 18 Beuteln Trigastril® Granulat bzw. 4,2 mg Magnesiumhydroxid (entsprechend 36 Trigastril® Tabletten) zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® kann den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere bei Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphatsteinen) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Aluminium- und Magnesiumspiegels im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Trigastril® 75 Gel und Trigastril® 50 Granulat: Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung sind insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxibenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® sollte nicht zeitgleich mit anderen Arznei-

mitteln (z. B. Tetracyclinen, Digoxin, Desocholsäurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflusst werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel ein- bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Trigastril® 75 Gel: Packung mit 20 Beuteln Gel DM 18,25, Packung mit 50 Beuteln Gel DM 39,90, Packung mit 200 ml Gel DM 18,25, Packung mit 2x200 ml Gel DM 31,75. Trigastril® 50 Granulat: Packung mit 20 Beuteln Granulat DM 15,95, Packung mit 50 Beuteln Granulat DM 34,70. Trigastril® Tabletten: Packung mit 20 Tabletten DM 8,70, Packung mit 50 Tabletten DM 19,60, Packung mit 100 Tabletten DM 34,25, Anstaltspackungen. Stand: Februar 1987

Trigastril

Editorial

Dr. Jean-Claude Faber

**Service de Transfusion Sanguine de la
Croix-Rouge Luxembourgeoise**

Le 27 février 1988 fut organisée par la Croix-Rouge Luxembourgeoise une première «Journée Scientifique de la Transfusion Sanguine» avec la participation d'éminents orateurs compétents dans la matière. Quelque 427 participants manifestaient leur intérêt pour une branche médicale souvent marginalisée: la transfusion sanguine. En effet, il apparaît souvent que le seul paramètre important dans ce contexte soit la disponibilité du sang: le côté logistique garanti, cette sous-discipline semble perdre rapidement d'intérêt en milieu hospitalier.

Or, il faut rappeler en mémoire que la transfusion sanguine (TS) revient à une transplantation d'organe, d'un organe vital. Depuis toujours, un mythe inébranlable est associé au sang, symbole même de la vie. Une idée thérapeutique n'a cessé de hanter les cerveaux des hommes: transfuser avec le sang d'un individu sain la santé tout court à un malade. A l'époque des Egyptiens, les premières tentatives de transfusion furent entreprises. Au Moyen Age, des transfusions de sang, soit d'origine animale soit humaine, allaient de pair avec les saignées. Le premier succès transfusionnel documenté en détail remonte à James Blundell (1818). Faute de connaissances sur les groupes sanguins cette thérapeutique était hasardeuse. Grâce à la découverte des groupes ABO en 1900 par Karl Landsteiner les TS perdaient leur caractère aléatoire et les résultats devenaient prévisibles; avec la mise en évidence des systèmes Rhésus (Landsteiner et Wiener, 1940) et Kell (par Coombs en 1946), les accidents hémolytiques devenaient de plus en plus rares. Avec les techniques actuelles de compatibilité sérologique, les réactions transfusionnelles dues à une réaction «antigène – anticorps» propre-

ment dite sont tout à fait négligeables en chiffre absolu, même si la matière immuno-hématologique avec ses 641 antigènes érythrocytaires (connus en 1987) présente quotidiennement de nouveaux problèmes complexes.

Comme presque tout outil thérapeutique efficace, la TS présente malgré tout (et déjà par son origine humaine cf. transplantation d'un «organe» liquide) certains risques; une fois le problème des accidents transfusionnels (par hémolyse) maîtrisé, surgissait une nouvelle catégorie de dangers: les maladies transmissibles par le sang. A citer: syphilis, hépatite B, hépatites Non A – Non B (HNANB) et plus récemment les HIV 1 et 2 (sans détailler HTLV I et autres). Bien que tous les prélèvements soient testés scrupuleusement, il reste à noter que les tests ne peuvent donner une garantie «absolue» (si souvent revendiquée): à défaut d'une méthode de recherche systématique, les hépatites Non A – Non B continuent d'être le problème majeur lié à la TS. Le grand public par contre est surtout alerté par la transmissibilité des virus causant le SIDA. Il est vrai que les HIV peuvent être transmis par la TS; mais il est aussi bien vrai qu'en Europe le risque est minime, voire négligeable en nombre absolu. Je m'explique: le concept global de la lutte contre la transmission HIV par la TS prévoit plusieurs mesures coordonnées et conjointes afin de réduire le risque de transmission au minimum possible actuellement:

- 1) système de donneurs de sang / de plasma bénévoles, non rémunérés
- 2) information détaillée aux donneurs sur l'infection HIV et la transmission du virus; par un questionnaire les individus avec activités à risque sont écartés du don de sang
- 3) recherche systématique de l'anti-HIV 1 (et par réaction croisée, d'une partie notable des anti-HIV 2) par technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
- 4) recherche de l'anti-HBc (considérée comme «surrogate test»

pour les infections potentielles HNANB et HIV)

- 5) inactivation virale des dérivés plasmatiques (soit par la chaleur, soit par des substances chimiques)

- 6) autosuffisance

(afin d'éviter toute importation de produits sanguins et dérivés plasmatiques de l'étranger, surtout de régions avec un taux de séropositivité général supérieur au nôtre; pour situer l'ordre de grandeur au Luxembourg concernant la séropositivité des donneurs de sang / de plasma, voici les chiffres: du 1. 8. 1985, début de la recherche systématique, jusqu'au 31. 10. 1988 env. 100 000 prélèvements provenant de quelque 15 000 donneurs différents ont été testés: 2 (deux) étaient confirmés positifs).

En tenant compte de tout ceci, il se cristallise un point essentiel: pour chaque malade il est absolument nécessaire de prendre en considération et les effets bénéfiques et les risques d'une TS. Sont passés les temps où la limite omineuse des 10 g % d'hémoglobine introduisait un certain mécanisme «automatique» de la TS. La décision («le trigger») d'entreprendre une transfusion doit dorénavant être prise sur base individuelle. Afin de bien justifier ses conclusions, il est nécessaire d'avoir des connaissances correctes et approfondies sur la TS: il est essentiel p.ex. de connaître les caractéristiques des produits sanguins et dérivés plasmatiques. A cet effet, la Croix-Rouge a édité un «Guide Clinique de la Transfusion Sanguine» (vademecum disponible aux corps médical et paramédical) et distribué lors de la Journée.

Il importe d'informer sur les progrès et évolutions en la matière: c'était un des buts de cette première «Journée Scientifique de la Transfusion Sanguine». Vous trouverez dans cette édition du «Bulletin» quelques-unes de ces présentations et j'espère qu'elles peuvent vous être utiles dans une approche rationnelle du complexe TS.

Babylax[®] Glycerin-Miniklistier

- ▶ **Schnelle und sanfte Wirkung**
- ▶ **Keine Nebenwirkungen**
- ▶ **Keine Belastung für Magen und Darm**

Zusammensetzung: 1 Miniaturklistier (Rectiole) à 3 ml enthält 1,8 g Glycerol (85%).
Anwendungsgebiete: Symptomatische Behandlung von Darmträgheit und Stuhlverstopfung bei Säuglingen und Kindern. Zur schonenden Enddarm-Entleerung vor diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen im unteren Darmbereich, vor rektaler Arzneimitteltherapie.
Dosierung: Soweit nicht anders verordnet, werden bei Säuglingen unter 3 Monaten 1/2-1 Rectiole, bei Säuglingen über 3 Monaten und Kleinkindern 1 Rectiole, bei Schulkindern 2-3 Rectiole rektal appliziert.

Pakungsgrößen und Preise:
O P mit 3 Miniaturklistieren DM 4,85. O.P. mit 6 Miniaturklistieren DM 8,70. AP mit 30 Miniaturklistieren.
Vertrieb für Luxemburg: M. Prost S.A., L-1019 Luxemburg



D
Dentinox KG, 1000 Berlin 48

Alle m^agen Solugastril[®] Spasmo-

Zusammensetzung: Gel 10 g (1 Beutel) enthalten: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Gel (12,5%, berechnet als Al_2O_3) 3,48 g, Calciumcarbonat 0,6 g. Tabletten: 1 Tablette enthält: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Trockengel (50%, berechnet als Al_2O_3) 0,2 g, Calciumcarbonat 0,3 g. **Indikationen:** Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. **Kontraindikationen:** Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. **Nebenwirkungen:** Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötungen, 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 wichtigen Nahrungsbestandteilen und Arzneimitteln (Eisen-haltige; Tetrazykline; Chenodesoxycholsäure-haltige) beeinträchtigen. **Hinweise:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist eine hochdosierte Daueranwendung, über 6 Beutel bzw. 12 Tabletten pro Tag, zu vermeiden. Dieses Arzneimittel 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. **Dosierung und Art der Anwendung:** Säure- und Magenbeschwerden 3mal täglich 1-2 Stunden nach den Mahlzeiten sowie zusätzlich vor dem Schlafengehen und bei zwischenzeitlich 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



HEUMANN
PHARMA

Problèmes posés par l'infection due au rétrovirus HIV

Dr Brun-Vézinet
Service de Virologie
Hôpital Claude Bernard
Paris

Jamais, c'est évident, pour aucune autre infection, les progrès scientifiques n'ont été aussi rapides, que pour le SIDA. Le SIDA a été décrit pour la première fois en juin 1981, le premier virus responsable de SIDA, son agent étiologique a été isolé en 1983, cloné et séquencé en 1985, les premiers tests sérologiques ont été commercialisés cette même année. A la fin de l'année 1985 et au début 1986, a été isolé le deuxième rétrovirus responsable de SIDA, HIV 2. Pourtant, malgré les progrès scientifiques, il est évident qu'il reste un très grand nombre de problèmes non résolus et parmi ceux-ci pourrait être citée la physiopathologie exacte de la maladie et en particulier le mécanisme exact de la destruction des lymphocytes, le mécanisme intime de l'atteinte du système nerveux central, l'histoire naturelle de la maladie, l'évaluation de la réplication virale in vivo. Il s'agit d'un point extrêmement important, puisque l'évaluation exacte des thérapeutiques antirétrovirales va en dépendre; enfin la possibilité ou non d'une vaccination. La découverte d'un deuxième rétrovirus humain responsable de SIDA, l'HIV 2, n'a fait encore, si c'était possible, que compliquer les problèmes.

Il a été isolé la première fois de deux malades originaires d'Afrique de l'Ouest, l'un de Guinée Bissau, l'autre des îles du Cap Vert. Ces deux malades présentaient un SIDA (pour celui originaire du Cap Vert le SIDA avait été diagnostiqué en 1983) et avaient des tests sérologiques HIV 1 complètement négatifs, aussi bien en ELISA / Western Blot, qu'en Radio-Immuno-précipitation Assay. L'isolement de ce virus a donc été réalisé à partir des lymphocytes du sang périphérique de ces deux malades. Il présentait la même morphologie, le même lymphotropisme, le même récepteur sur les lymphocy-

tes CD4 que le HIV 1, ainsi que le même effet cytopathogène. Il s'agissait donc d'un lentivirus et si à l'époque on l'avait appelé LAV 2 ou HIV 2, c'est que l'ARN viral de ce virus n'hybridait pas dans des conditions de stricte rigueur avec l'ADN du virus HIV 1. Or, toutes les souches de virus HIV 1 qui possèdent une homologie d'au moins 75%, hybrident entre elles. Mais les protéines internes du virus HIV 2 présentaient une antigénicité croisée avec celles du HIV 1.

Par contre ce virus HIV 2 semblait bien plus proche du virus du singe, qu'on appelle le STLV 3 (MAC), parce qu'isolé du macacus rhésus virus, et qu'on appelle maintenant SIV (MAC) pour Simian Immunodeficiency Virus, parce qu'il existe une antigénicité croisée complète, d'une part, entre les protéines internes de ces deux virus, mais aussi entre leurs glycoprotéines externes.

En microscopie électronique HIV 2 et HIV 1 présentent donc le même aspect: lentivirus de 100 nm de diamètre, avec un core interne excentré et petit.

La caractéristique de l'HIV 2 est de porter des spicules sur son enveloppe de façon plus fréquente et plus régulière que celles que l'on peut observer sur l'enveloppe de l'HIV 1. Depuis ces premières publications, le virus HIV 2 a été cloné, séquencé et par les études comparatives des séquences nucléotidiques de l'HIV 1 et l'HIV 2, on a mis en évidence que leurs acides nucléiques partageaient 42% d'homologie; l'HIV 2 partage 72% d'homologie avec le virus du singe, SIV MAC.

Quand on étudie le schéma des rétro-lentivirus, il semble évident que le virus SIV est la contrepartie simienne du virus humain HIV 2. Par contre, on n'a pas encore mis en évidence de contrepartie chez le singe du premier virus isolé en 1983, HIV 1. Quand on examine leurs séquences nucléotidiques et que l'on réalise l'arbre phylogénétique, il semble évident aussi que l'HIV 2 n'est pas un simple intermédiaire entre le virus du singe et l'HIV 1. Il semble que l'HIV 1 et l'HIV 2 aient un ancêtre commun, qui aurait comme caractéristique parmi les lentivirus d'avoir un tropisme pour les lymphocytes CD4 et que cet ancêtre soit en fait extrêmement ancien.

L'HIV 2 en fait a strictement la même organisation génomique que l'HIV 1; ce qui

le caractérise ou le différencie, c'est que son génome est plus long et l'augmentation de la longueur du génome porte essentiellement sur les séquences LTR (Long Terminal Repeat), qui sont de chaque côté du provirus intégré et d'autre part sur le gène F du HIV 2. Or il serait possible que le gène F soit le gène de la latence.

Et ceci a peut-être une importance pour expliquer les différences de pathogénicité entre le virus HIV 1 et le virus HIV 2. D'autre part, le virus HIV 2 possède par rapport au HIV 1 une séquence supplémentaire qu'on appelle la séquence X et dont on ne connaît pas les fonctions jusqu'à maintenant. Les questions qui se posent quant à HIV 2 concernent son extension en Europe, aux USA, en Afrique, son ancienneté en Afrique de l'Ouest, son mode de transmission et sa pathogénicité.

Dans le Service de virologie à l'Hôpital Claude Bernard, ont été recensés pratiquement 40 cas d'infection à virus HIV 2 depuis 1986. Parmi ces 40 cas, 90% des sujets étaient originaires d'Afrique de l'Ouest et chez 10% de sujets on ne reconnaissait pas de lien direct avec l'Afrique de l'Ouest. Parmi ces quarante cas 11 étaient des SIDA, 14 des ARC et 15 ont été diagnostiqués chez des sujets asymptomatiques. Dans tous ces cas une transmission sexuelle a été, soit soupçonnée, soit mise en évidence et aucun cas de transmission sanguine n'a été diagnostiqué en France jusqu'à maintenant. Chez les SIDA dus à l'HIV 2, l'expression de la maladie semble la même que chez les malades infectés par HIV 2. L'HIV 2 peut être isolé des lymphocytes périphériques et du LCR des sujets infectés, mais ne présentant aucun symptôme neurologique.

Il semble donc bien que l'HIV 2 présente un neurotropisme à peu près comparable à celui de l'HIV 1 bien qu'encore une fois, les études cliniques portent sur trop peu de sujets, et que seule une étude plus extensive pourra vraiment l'affirmer.

Du premier malade HIV 2 originaire du Cap Vert le virus a également été isolé du liquide de lavage broncho-alvéolaire; il présentait alors une pneumopathie lymphoïde interstitielle. Ce qui est plus intéressant, c'est qu'il semble bien que la pathogénicité due à ce virus HIV 2, même si l'expression de la maladie est la même, puisse être moindre, moins rapide que celle due au virus HIV 1.

Dans 1 cas de SIDA il a été constaté une incubation de la maladie supérieure à 15 ans. D'autre part, parmi les 11 cas de SIDA diagnostiqués, la survie a été supérieure au moins dans un cas de 7 ans et dans 3 cas de 3 ans. Donc, il semble que le temps de survie moyen soit plus long, une fois la maladie déclarée, chez les sujets infectés par le virus HIV 2. Mais encore une fois, ce seront uniquement des études prospectives au long court qui pourront l'affirmer.

Quelle est la diffusion de ce virus HIV 2 chez les donneurs de sang français?

A la fin de l'année 1987, 11 établissements ont en France testé 100 000 dons du sang, de façon systématique en HIV 1 et en HIV 2, en utilisant un test HIV 2 spécifique. 30 HIV 1 et zéro HIV 2 ont été diagnostiqués. D'autre part, les centres de transfusion français ont testé et étudié 10 000 sérums de sujet à risque. Le recrutement est assez mal défini, mais parmi ces 10 000 sérums, 730 sujets ont été retrouvés porteurs d'anticorps HIV 1 et 9 sujets porteurs d'anticorps HIV 2; parmi ces 9 sujets, tous présentaient un lien, soit direct, soit indirect avec l'Afrique de l'Ouest. L'estimation des centres de transfusion sanguine français est que l'on diagnostique 1 cas d'infection HIV 2 pour environ 80 cas d'infection HIV 1. En dehors de ces deux études, qui ont été des études systématiques, on a mis en évidence, dans les centres de transfusion français, à peu près 20 cas – 20 donneurs – HIV 2 séropositifs qui ont été détectés par l'intermédiaire des tests HIV 1.

Quelle est la diffusion du HIV 2 en Afrique?

Ce virus est quasiment localisé de façon spécifique à l'Afrique de l'Ouest et toutes les études qui ont été faites en Afrique Centrale ont montré que l'HIV 2 y était extrêmement rare.

Dans les pays les plus à l'ouest de l'Afrique de l'Ouest, l'HIV 2 est présent de façon quasiment exclusive. Par exemple, si on examine les résultats séroépidémiologiques concernant la Guinée Bissau ou Praia, la capitale des Iles du Cap Vert, on s'aperçoit que le virus HIV 2 est présent de façon presque exclusive, le virus HIV 1 n'a quasiment pas été retrouvé.

Les taux de séroprévalence HIV 2 en Afrique de l'Ouest sont les plus forts en Guinée Bissau, puisque les publications rapportent que 9% de la population contrôle de Bissau,

la capitale, sont porteurs d'anticorps anti-HIV 2 ainsi que 64% des prostituées étudiées.

Dans des pays comme le Sénégal, le virus HIV 2 est prédominant et pratiquement le seul retrouvé dans les populations contrôles des femmes enceintes. Par contre, le virus HIV 1 fait son apparition dans les groupes les plus à risque et en particulier les prostituées. Mais encore une fois dans ce pays, le virus HIV 2 est le virus prédominant. Par contre en Côte d'Ivoire, ou au Burkina Faso, le virus HIV 2 et le virus HIV 1 sont présents de façon simultanée et équivalente; avec des taux de séroprévalence HIV 2 chez des donneurs de sang à Abidjan, de 3,4%-2,4% pour l'HIV 1 et l'HIV 2; de plus 4% présentaient à la fois des anticorps HIV 1 et HIV 2. Les seules études rétrospectives concernant des sérums originaires d'Afrique de l'Ouest ont été faites par le CDC, qui a repris des sérums prélevés en 1980 en Guinée Bissau. Ils ont retrouvé, sur 440 sérums prélevés sur toute la Guinée Bissau (zone rurale et urbaine) la présence d'anticorps anti-HIV 2 (HIV 2 uniquement) chez 1,1% de la population.

Au laboratoire de virologie de l'Hôpital Claude Bernard à Paris ont été examinés 56 sérums porteurs d'anticorps anti-HIV 2 (Western Blot et RIPA); sur certains tests détectant les anticorps anti-HIV 1, la détection des anticorps anti-HIV 2 en utilisant les tests HIV 1 est assez variable; elle était dans cette étude de 29% en utilisant le test de Diagnostics Pasteur, de 78% en utilisant le test Dupont et de 70% en utilisant le test Abbott avec protéines recombinantes.

Il est évident qu'en utilisant le nouveau test de Diagnostics Pasteur, qui a été commercialisé en avril '87 et qu'on appelle Rapid-Mixte, qui contient à la fois l'antigène HIV 1 et l'HIV 2 dans la même cupule, 100% des sérums HIV 2 ont été détectés. De même en utilisant un test de peptides synthétiques fabriqué par la firme américaine Génétic Systems, les 56 sérums ont été détectés par ce test.

De toute façon, quel que soit le test HIV 1 utilisé, certains sérums HIV 2 ne seront pas détectés. Et ceci un peu moins avec certains tests comme Dupont et Abbott et sans doute beaucoup plus avec un test de compétition, ou seulement 13 à 15% des sérums HIV 2 sont détectés. Il est évident qu'il faut donc pour faire un diagnostic HIV 2, utiliser des tests spécifiques HIV 2.

Ces 56 sérums porteurs d'anticorps anti-HIV 2 ont été testés avec le test ENVACORE Abbott (protéines recombinantes sur deux billes différentes): 48% d'entre eux étaient détectés par la bille ENV, sans doute par le fait qu'elle utilise des protéines recombinantes étalées sur une bille et les épitopes présentés sont alors extrêmement différents de ceux présentés par l'antigène natif purifié à partir de cultures cellulaires. Il existe donc des réactions croisées entre les protéines internes de l'HIV 1 et de l'HIV 2 et les sérums porteurs d'anticorps anti-HIV 2 sont parfois détectés par des tests utilisant l'antigène HIV 1. Testés sur les Western Blot HIV 1, les sérums HIV 2 peuvent être complètement négatifs ou donner une réaction croisée sur les protéines internes du HIV 1 = p 25, p 18, p 13 et leurs précurseurs p 40 et p 55, ainsi que p 34 et p 68 codés par le gène POL. Enfin certains sérums HIV 2 présentent une réaction croisée au niveau du précurseur d'enveloppe, la gp160, du HIV 1.

Du fait de ces réactions croisées entre les protéines internes de l'HIV 1 et de l'HIV 2, c'est en mettant en évidence les anticorps anti-enveloppe de l'HIV 2 que l'on va affirmer le diagnostic de l'infection par ce virus. Ces anticorps anti-enveloppe sont dirigés contre des glycoprotéines, qui apparaissent sur le Western Blot de poids moléculaire pour le précurseur d'environ 140 et pour la glycoprotéine d'enveloppe externe, d'environ 110 KD. Pour les protéines codées par le gène GAG, le précurseur (comparable à la p 55 du HIV 1) aurait un poids moléculaire aux alentours de 55/56 KD; il n'y a pas de protéine précurseur chez l'HIV 2 analogue à la p 40 de l'HIV 1. Les trois protéines internes constitutives du virus sont de poids moléculaire 26 000, 16 000 et 12 000. Les protéines de l'HIV 2 codées par le gène POL seraient de poids moléculaire, d'une part 68 000 (la polymérase) et, d'autre part de 33 000 (l'endonucléase). Quant aux protéines codées par le gène ENV, le précurseur a un poids moléculaire de 140 000. La glycoprotéine d'enveloppe externe a un poids moléculaire estimé en Western Blot aux alentours de 105 000/110 000, il semble qu'en Radio-Immuno-précipitation Assay, elle soit plus élevée, aux alentours de 115 000/120 000. Donc encore une fois, il s'agit de poids moléculaires estimés et sans

doute non définitifs. Quant à la glycoprotéine transmembranaire du virus HIV 2, elle est d'un poids moléculaire aux alentours de 36 000 et ce sont de récentes manipulations de glycosylation qui l'ont montré.

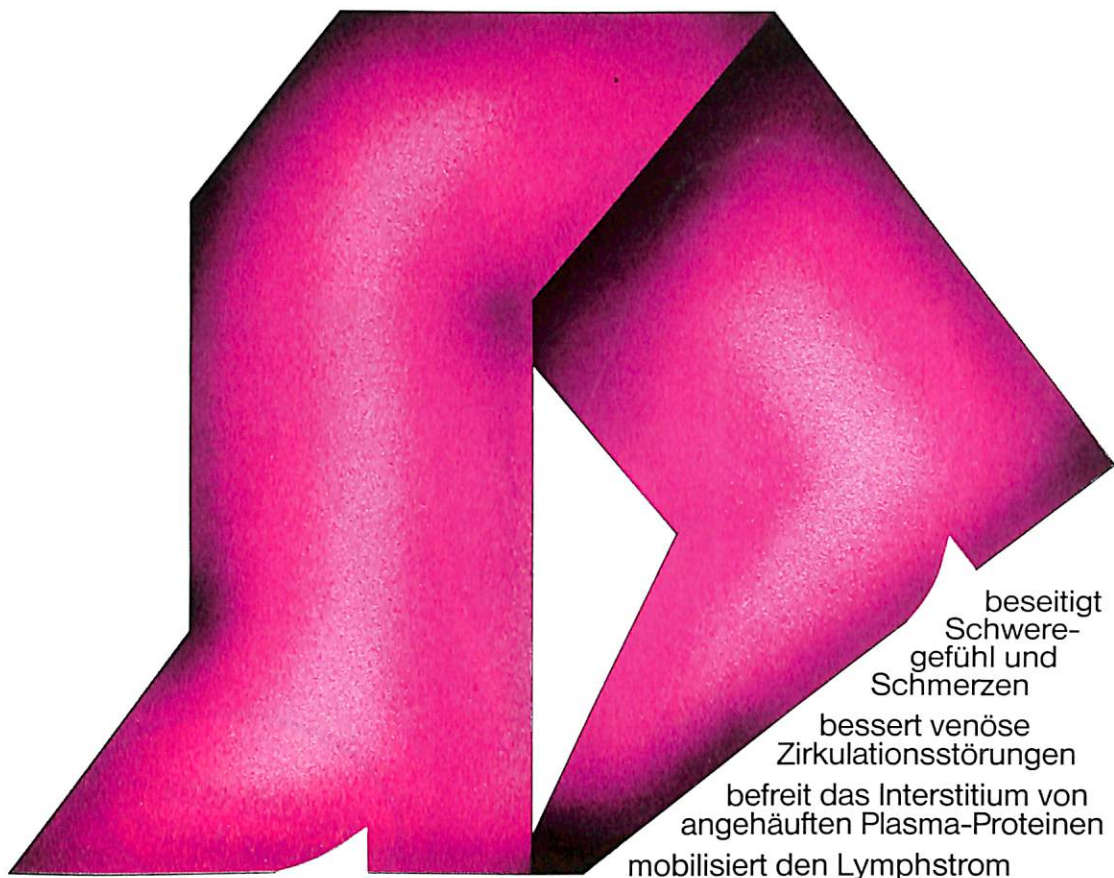
Cependant il faut savoir que les fabricants modifient sans arrêt la préparation des antigènes, sans parfois en avertir leur client et qu'il faut faire extrêmement attention à tous ces détails pour pouvoir analyser correctement le Western Blot.

Un certain nombre de sérums HIV 2 ont été trouvés, qui donnaient des réactions croisées en Western Blot sur les glycoprotéines d'enveloppe d'HIV 1 et en particulier sur la glycoprotéine précurseur de poids moléculaire 160 000. De la même façon, ont été trouvés des sérums ayant des anticorps anti-HIV 1 et donnant une réaction croisée sur l'enveloppe de l'HIV 2. Et il se pose des problèmes d'interprétation sérologique pour savoir s'il s'agit de sérum soit HIV 1 soit HIV 2, soit doublement séropositif. Et l'attitude que nous avons adoptée maintenant est d'abord de pratiquer des Radio-Immuno-précipitation Assay, puis de vérifier les résultats par l'utilisation de peptides synthétiques. Enfin il est intéressant de rendre attentif à la possibilité que nous donnera peut-être l'HIV 2 d'un modèle animal. Il est connu que pour l'HIV 1 il n'existe pas de modèle animal; le seul animal sensible à l'infection par le virus HIV 1 est le chimpanzé et encore n'est-il pas malade, alors qu'il a été inoculé il y a maintenant 4 ans. Le virus HIV 2 a l'avantage, par rapport au virus HIV 1, de se multiplier chez les macaques rhésus. Et les macaques rhésus sont des animaux beaucoup plus faciles à étudier, beaucoup moins rares que les chimpanzés. Le virus HIV 2, qui a été inoculé au mois de juillet '86 aux macaques rhésus, a entraîné chez ces macaques une séroconversion et on peut maintenant isoler le virus des lymphocytes du sang périphérique. Jusqu'à maintenant les macaques n'ont présenté aucun symptôme, mais il est possible que l'HIV 2 puisse apporter un modèle animal pour les études concernant les rétrovirus humains, modèle animal qui permettrait de mieux étudier la physiopathologie de la maladie, de mieux étudier la vaccination, et de mieux étudier l'évaluation des thérapeutiques antirétrovirales.

„Dickes Bein“ • Postthrombophlebitisches Syndrom • Ulcus cruris

Venalot[®]

trifft Stauung • Entzündung • Ödem • Schmerz



Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält: Extr. Melilot, stand. sicc. 25 mg, (Cumarinegehalt 5 mg), Rutosid 25 mg, 1 Ampulle zu 2 ml/5 ml enthält Extr. Herb. Melilot stand. 10 mg/25 mg (Cumarinegehalt 3 mg/7,5 mg), Rutosidschwefelsäureester, Natriumsalze 50 mg/125 mg. 1 Depotdragée enthält: Cumarin 15 mg, Troxerutin 90 mg. 10 ml Liniment enthalten: Extr. Herb. Melilot, stand. 5 ml (Cumarinegehalt 50 mg), Heparin 500 I. E. **Kontraindikationen:** sind bisher nicht bekannt. **Nebenwirkungen:** wurden bisher nicht beobachtet. Depot: mathis prost s.a. 4, rue du fort wallis, 1019 Luxembourg.

Dosierung: Oral: Venalot[®]-Depot: 3 x täglich 1 - 2 Dragées. Venalot[®]-Kapseln: 3 x täglich 1 - 2 Kapseln. Parenteral: 2 - 5 ml i.v. oder i.m. Venalot[®]-Liniment: mehrmals täglich die erkrankten Stellen einreiben. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Kapseln 50 St., 100 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 70 ml, 150 ml, AP 700 ml; Depot-Dragées 20 St., 50 St., 100 St., AP 1000 St.; (Stand: September 1988).



Schaper & Brümmer
D 3320 Salzgitter - Ringelheim
Naturstoff-Forschung und -Therapie

Zusammensetzung: (je Retardkapsel) Dihydroergocristinmethansulfonat 1,5 mg, Dihydroergocorninmethansulfonat 1,5 mg, Alpha-Dihydroergocryptinmethansulfonat 1,0 mg, Beta-Dihydroergocryptinmethansulfonat 0,5 mg. **Indikationen:** Als unterstützende Maßnahme beim hirnrigen Psychosyndrom mit den Leitsymptomen Niedrigschlagheit, Schwindel, Verwirrtheit und Verhaltensstörungen. Zur symptomatischen Behandlung des Zervikalsyndroms. **Kontraindikationen:** Nicht im letzten Drittel der Schwangerschaft und bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Mutterkornalkaloiden anwenden. **Nebenwirkungen:** Gefühl der verstopften Nase, Schwindelgefühl, leichter Kopfdruck, Übelkeit oder Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden können auftreten. Da DCCCK® Depot den Blutdruck senken kann, ist bei Patienten mit Erfordermishochdruck oder mit Hypotonie Vorsicht geboten. In sehr seltenen Fällen wurden Einschlafstörungen, Hyperaktivität, leichte Bradykardie, orthostatische Beschwerden,

pektanginöse Beschwerden bei Angina-pectoris-Anamnese nach längerer Therapiedauer (3-4 Wochen) beschrieben. Ein Unterbrechen der Behandlung ist nur in Ausnahmefällen erforderlich. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** DCCCK® Depot beeinflusst die Plättchenaggregation und Blutviskosität. Bei Patienten, die gleichzeitig die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel erhalten, sollten bei Therapiebeginn mit DCCCK® Depot häufigere Kontrollen der Gerinnungsverhältnisse vorgenommen werden. **Packungsgrößen:** Originalpackung mit 20 Retardkapseln (N1) Anstaltspackung, Moderne Arzneimittel für den Fortschritt der Medizin - rezeptpflichtig -

Rentschler

Dr. Rentschler Arzneimittel

für den Fortschritt der Medizin

- rezeptpflichtig -

Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co., 7958 Laupheim
PROPHAC Luxembourg BP_2063, Tel.: 48 24 82

Wenn Sie dem Symptom **Schwindel** begegnen, denken Sie an zerebrale Mangelversorgung




**Täglich eine -
weiter keine**

DCCCK® Depot

**stellt Ihren Zerebralpatienten
wieder auf sichere Beine**

Transfusion autologue – autotransfusion

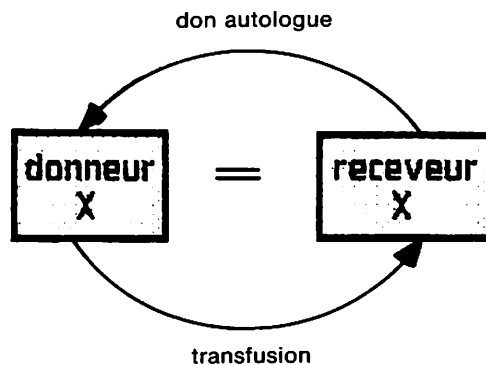
Docteur Jean-Claude Faber

Médecin en chef du Service de la Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Luxembourgeoise

La transfusion sanguine est une transplantation d'«organe». Ainsi on retrouve pour la transfusion sanguine et la transplantation des terminologies semblables:

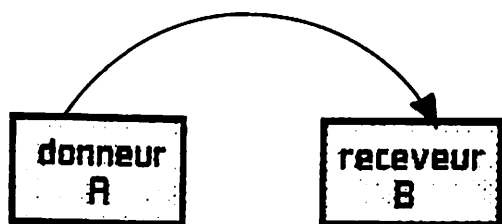
1) TRANSFUSION AUTOLOGUE

= transfusion d'un malade avec son propre sang. Le donneur et le receveur sont la même personne



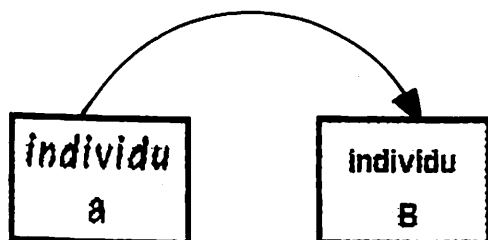
2) TRANSFUSION HOMOLOGUE

= transfusion d'un individu sur un autre individu appartenant à la même espèce, p. ex. d'un homme sur un autre – cas classique de la transfusion sanguine.



3) TRANSFUSION HETEROLOGUE

= transfusion d'une espèce sur un individu d'une autre espèce, p. ex. injection de concentré F. VIII porcine à un hémophile A avec inhibiteur.



L'autotransfusion peut se faire de plusieurs manières:

a) *don de sang autologue préopératoire (type «predeposit»)*

La préservation du sang dans les nouveaux milieux liquides peut être étendue à 35 jours et des prélèvements multiples sont possibles.

b) *hémodilution pré-/intraopératoire*

(1 ou 2 unités de sang total sont remplacées avant l'opération par des solutions colloïdales ou cristalloïdes pour rétablir la normovolémie).

c) *«blood salvage»*

C'est la récupération intraopératoire du sang dans le champ opératoire par aspiration, p. ex. Cell-saver de Haemonetics, Auto-trans de Dideco, Sorenson ATS, Solco Trans, ...

d) *récupération du sang dans les drainages*

Dans les deux derniers cas le problème de la contamination microbienne du sang récupéré existe.

La transfusion autologue constitue le moyen le plus sûr pour transfuser un malade.

Tous les dangers inhérents à la transfusion homologue sont exclus:

1) *transmission des maladies infectieuses*

- hépatite B (HB)
- hépatites Non A - Non B (HNANB)
- HIV
- CMV
- EBV
- paludisme
- syphilis
- HTLV I et autres

2) *allo-immunisation contre des antigènes*

- érythrocytaires
- leucocytaires
- plaquettaires

3) *réactions hémolytiques*

4) *réactions allergiques / fébriles*

5) *réactions anaphylactiques.*

Mais il y a encore d'autres avantages:

- stimulation de l'érythropoïèse du malade par les dons préopératoires
- le nombre d'unités de sang homologues transfusées à un malade est réduit
- les unités de sang autologue ménagent l'inventaire des unités de sang homologues, étant donné que le malade nécessite après transfusion des unités autologues moins de sang homologues.

INDICATIONS

Les cas classiques pour la transfusion autologue sont:

- 1) toute intervention chirurgicale électorale (programmable) où il y a une certaine chance que des transfusions sanguines sont nécessaires
 - orthopédique
 - cardiovasculaire
 - plastique
- 2) allo-immunisation complexe (c.-à-d. présence de plusieurs allo-anticorps ou d'un allo-anticorps contre un antigène érythrocytaire de haute fréquence)
- 3) groupe sanguin très rare
- 4) sectes religieuses (p. ex. témoins de Jéhova)
- 5) crainte exagérée de maladies infectieuses (p. ex. HIV/SIDA)
- 6) sévères réactions transfusionnelles dans les antécédents, où les investigations immuno-hématologiques n'ont pas donné de résultat concluant.

Les contre-indications pour l'autotransfusion du type «predeposit» sont les suivantes:

- a) *absolues*
 - bactériémie
 - septicémie
 - insuffisance cardiaque
 - anomalies de l'ECG
(p. ex. AV-bloc du 3^e degré, signes d'hypoxémie grave du myocarde)
- b) *relatives*
 - anémie
 - hypovolémie
 - grossesse
 - coagulopathie
 - insuffisance coronarienne.

4. ORGANISATION

La sélection des patients pour l'autotransfusion est réservée aux médecins traitants.

Les problèmes associés à l'autotransfusion peuvent être:

- * pour les prélèvements préopératoires:
 - réaction vasovagale
 - anémie
 - hypovolémie
 - déplacements du malade pour les dons de sang
 - erreurs possibles dans le prélèvement, l'étiquetage et le stockage
 - travail supplémentaire du médecin traitant / anesthésiste

5. ASPECTS PRATIQUES

Le médecin traitant guide chaque fois qu'il est possible (c.-à-d. pour toute intervention chirurgicale élective programmable) le malade pour l'autotransfusion. Il performe un «check» préopératoire, qui décide également de l'aptitude de donner du sang auto-

logue (examens pulmonaire, cardiovasculaire, hématologique et autres ainsi que les antécédents).

Le malade est adressé au CTS/CRL avec un certificat médical spécifiant:

- nom et prénom
- n° matricule
- diagnostic
- opération prévue et sa date
- fréquence, volume et intervalles des prélèvements
- analyses hématologiques réalisées.

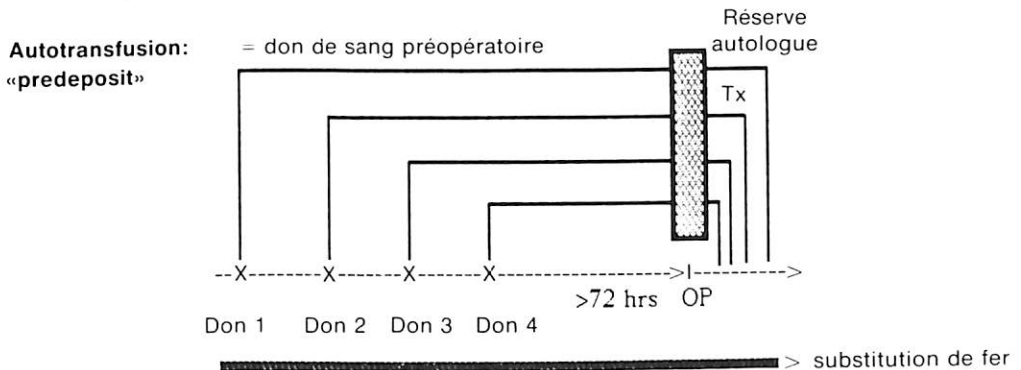
Le volume prélevé à chaque fois dépend du volume sanguin et donc du poids corporel:

- > 50 kg: 450 ml ± 45 ml
- < 50 kg: 450 ml - 8 ml / kg < 50 kg.



Photographie 1: «Prélèvement autologue»

L'intervalle entre deux prélèvements doit être 72 heures au moins, normalement 1 semaine. Le dernier prélèvement doit se faire au moins 72 heures avant l'opération.



Le maximum de dons autologues est difficile à déterminer à l'avance: jusqu'à 8 dons en 3 semaines sans anémie grave ont été décrits. L'orientation se fait suivant les valeurs hématologiques: normalement l'hémoglobine (Hb) baisse de 1,0 à 1,5 g% par prélèvement chez l'adulte. Ceci est vrai pour les premières unités prélevées; par après il y a une phase de stabilisation. En général on évite de réduire le Hb < 11 g% et le Hct < 0,34. Mais des exceptions sont possibles.

En ce qui concerne l'âge il n'y a pas de limite supérieure (s'il n'y a pas de contre-indications médicales). La limite d'âge inférieure dépend du développement intellectuel (donc de la coopération) de l'enfant (p. ex. 12 à 14 ans).

La substitution de fer du patient est essentielle et inévitable. Par les pertes de sang lors du prélèvement, l'érythropoïèse est stimulée: elle peut atteindre 5 à 6 fois la normale, mais ne peut être efficace qu'en présence de réserves martiales suffisantes. Pour des dons aussi rapprochés ceci n'est possible qu'avec une substitution iatrogène. Pour l'adulte une posologie de 3x325 mg sulfate de fer, p. ex. Ferrlecit R, Ferrosanol R, Eryfer R, Ferrogradumet R etc., est suffisante (à commencer de préférence 1 se-

maine avant le 1^{er} prélèvement et à continuer si possible plusieurs semaines après l'opération). Pour l'enfant la dose est réduite.

Chaque prélèvement est précédé d'un contrôle hématologique à la CRL (héмограмme à 15 paramètres): WBC, RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, PLT, % et // LYMP, % et // MONO, % et // GRAN, RCMI.

Les unités prélevées peuvent être laissées comme sang total (de préférence) ou être travaillées en différents composants (p.ex. concentré de globules rouges et plasma frais congelé). Chaque unité autologue porte une étiquette spéciale avec les informations suivantes:

«Autotransfusion»

Nom:
 Prénom:
 N° matricule:
 Date de prélèvement:
 Date de péremption:

Deux journées avant l'opération, la clinique/l'hôpital (où le malade sera opéré) fera la commande des unités autologues à la CRL tout en spécifiant qu'il s'agit d'une autotransfusion.

Un crossmatch est vivement recommandé dans l'hôpital et le bedside-test est obliga-



Photographie 2: «Etiquette spécifiant l'origine autologue et l'identité du donneur autologue»

toire (comme il l'est pour les transfusions homologues).

La documentation des transfusions autologues doit se faire de la même manière que pour les transfusions homologues.

Il en est de même pour le stockage des produits sanguins autologues qui doit se faire strictement comme suit:

réfrigération continue

- pour le sang total (WB): + 1° à + 6° C
- pour les concentrés de globules rouges: + 1° à + 6° C
- pour le plasma frais congelé (PFC = FFP): au moins - 20° C
- pour les concentrés plaquettaires: + 20° à + 24° C.



Photographie 3: «Le stockage correct des produits sanguins est extrêmement important»

CROIX-ROUGE LUXEMBOURGEOISE
CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE

Demande de
Transfusion autologue
pour

Signalétique:

Mme, M.: _____

date de naissance: ____/____/____

N° matricule: _____

Caisse de maladie: _____

Adresse: _____

Diagnostic:

Opération prévue pour le: ____/____/____

Opération prévue: _____

Résultats du dernier bilan hématologique:

Hb	:	_____	g/%	
Hct	:	_____		
érythrocytes	:	_____	/ μ l	(RBC)
MCV	:	_____	fl	
MCH	:	_____	pg	
MCHC	:	_____	g/%	
leucocytes	:	_____	/ μ l	(WBC)
plaquettes	:	_____	/ μ l	(PLT)

Transfusions autologues:

Fréquence (nombre total de prélèvements): _____

Intervalles ou dates des prélèvements: _____

Volume des prélèvements: _____ ml

Le sang prélevé doit

être laissé comme sang total (de préférence)

être séparé dans les composants RBC et PFC

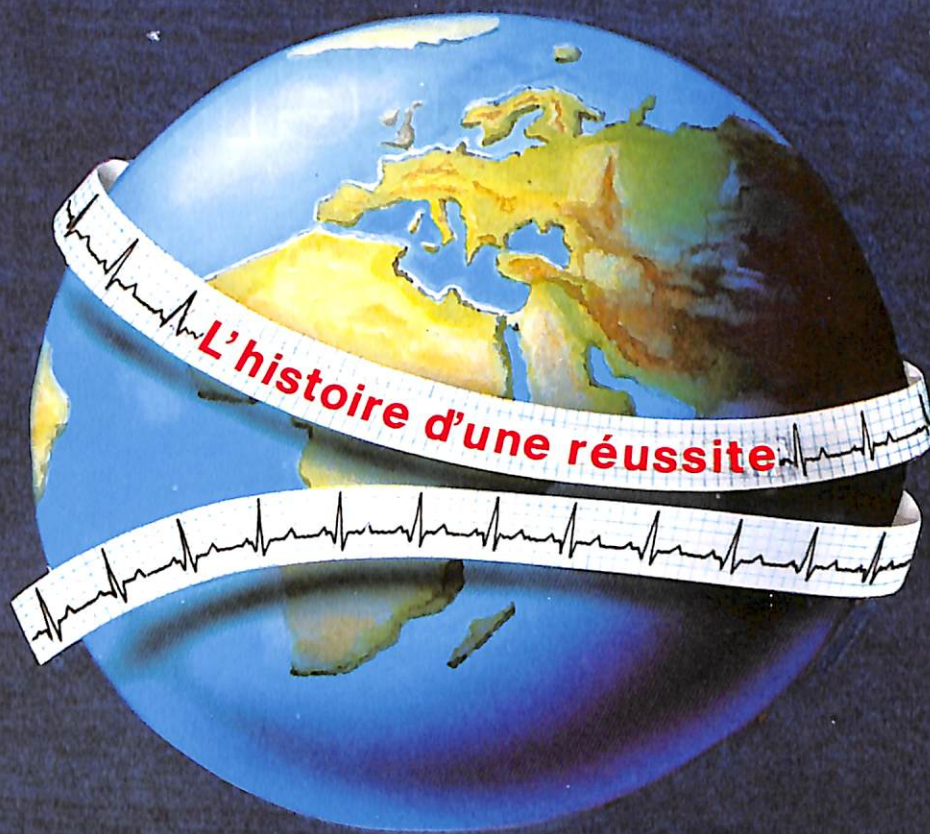
Une substitution de fer a été prescrite: oui / non

Particularités: _____

Médecin: _____

Date: _____

Rythmodan®



15 ans d'expérience
Introduit dans 140 pays
Plus de 10 millions de patients traités
Documenté par plus de 2500 publications

ROUSSEL 

Altägliche Hautläsionen wirksam behandeln

Echinacin[®]-Salbe

Zusammensetzung :

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

Indikationen :

Bei entzündlichen Hauterkrankungen (Ekzemen), Herpes simplex, zur Förderung der Wundheilung, wenn Salbenbehandlung angezeigt ist, bei Verbrennungen, Verbrühungen, Sonnenbrand, Erfrierungen.
Handelsform : 50 gr

Hersteller :

Dr. Madaus G.m.b.H. & Co., Köln

Vertretung

für Luxemburg INTEGRAL S.A.
5, rue Plantin
Luxembourg
Tél. 48 56 56

Anwendung :

Salbe mehrmals täglich auf die zu behandelnden Hautbezirke bzw. den Wundverband auftragen.
In Apotheken auf Rezept oder freiverkäuflich

Les produits sanguins (PS) et dérivés plasmatiques (DP)

Docteur Jean-Claude FABER

Médecin en chef du Service
de Transfusion Sanguine
de la Croix-Rouge Luxembourgeoise

Dans les années '70 la transfusion sanguine se faisait essentiellement avec du sang total: aujourd'hui, grâce à la «thérapie par composants», le malade est transfusé en fonction de ses besoins. Afin de transfuser sélectivement, il faut disposer de produits spécifiques, dérivés du sang humain (tabl. 1).

Malgré les multiples progrès scientifiques, la source de tous ces produits reste le donneur.

On distingue plusieurs formes de prélèvements chez un donneur (bénévole et non rémunéré au Luxembourg):

- don de sang total
- don de plasma (plasmaphérèse)
- don de cellules (cytaphérèse).

LE DON DE SANG

Peuvent être prélevées des personnes en bonne santé et âgées de 18 à 65 ans. Des critères d'acceptation stricts et détaillés établissent déjà un certain degré de sécurité, et pour le donneur et pour le receveur.

1. Analyses hématologiques (hémogramme à 15 paramètres)

- WBC (=leucocytes)
- RBC (=érythrocytes)
- Hb (=hémoglobine)
- Hct (=hématocrite)
- MCV (=volume globulaire moyen)
- MCH (=contenu d'hémogl. globulaire moyen)

- MCHC (=concentr. d'hémogl. globulaire moyen.)
- PLT (=plaquettes)
- LYMPH % (=pourcentage de lymphocytes)
- # (=nombre absolu)
- MONO % (=pourcentage de monocytes)
- # (=nombre absolu)
- GRAN % (=pourcentage de granulocytes)
- # (=nombre absolu)
- RCMI (=Red Cell Morphology Index)

2. *Analyses sérologiques*

- BW
- HBsAg
- anti-HIV

3. *Analyses biochimiques*

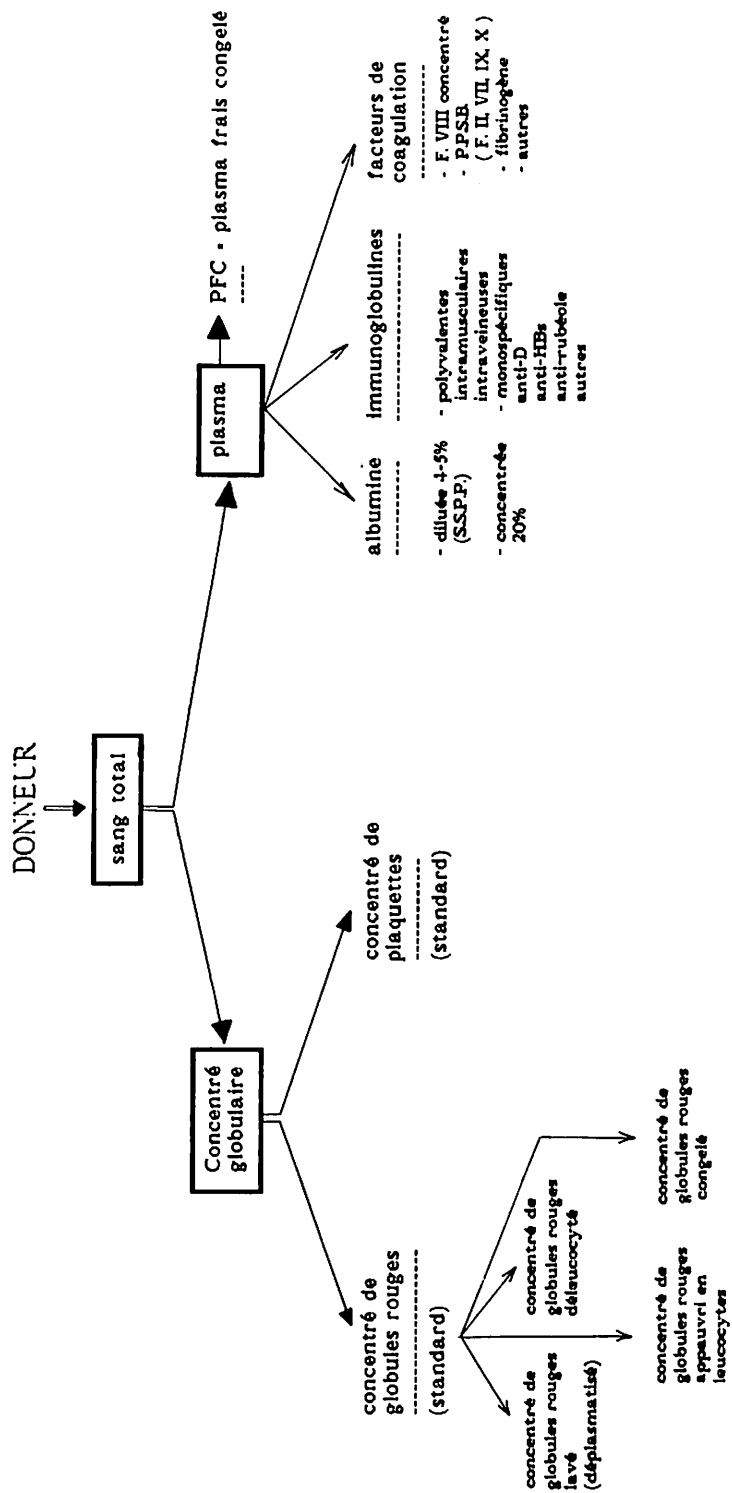
- GPT (=ALT)
- GOT (=AST)
- g-GT

4. *Analyses urinaires*

- glucose
- protéines
- sang

5. *Détermination du groupe sanguin*

Tabl. 1: TABLEAU SYNOPTIQUE des produits sanguins (PS) et dérivés plasmatiques (DP)



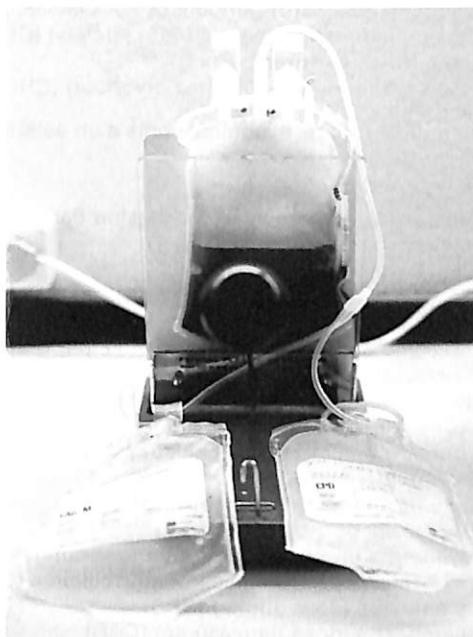
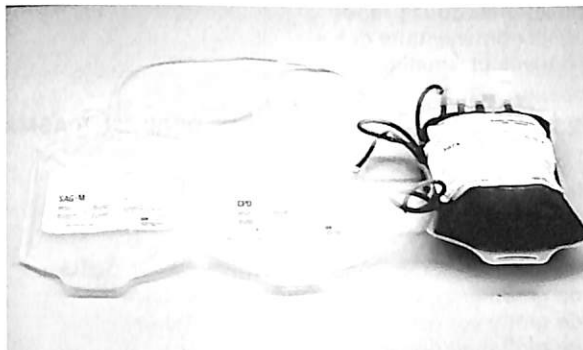


Recherche de l'anti-HIV en microplaque par technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sur chaque don de plasma



Surveillance hématologique du donneur par hémogramme à 15 paramètres

Différentes manipulations (centrifugations, lavages, filtration...) sont effectuées sur les prélèvements de sang total.



Séparation d'un prélèvement de sang dans ses différents composants

Ces manipulations préparent toute une gamme de PS et DP.
Extrait du «Mémorial» (A N° 71 du 28 août 1987): Règlement ministériel du 11 août 1987 portant fixation de la nomenclature des produits sanguins et dérivés plasmatiques

NOMENCLATURE DES PRODUITS SANGUINS ET DES DÉRIVÉS PLASMATIQUES

1. Produits sanguins (PS)

- * PS 1 Sang total frais (CRL)
- PS 2 Sang total (CRL)
- PS 3 Concentré de globules rouges standard (CRL)
- PS 4 Concentré de globules rouges appauvri en leucocytes (CRL)
- PS 5 Concentré de globules rouges déleucocyté (CRL)
- * PS 6 Concentré de globules rouges déplasmatisé (CRL)
- PS 7 Concentré de globules rouges congelé (CRL/CRB)
- PS 8 Concentré de plaquettes (standard) (random donor platelets) (CRL)
- PS 9 Concentré unitaire de plaquettes (single donor platelets) (CRL)
- PS 10 Plasma frais congelé (CRL) par gramme
- PS 11 Plasma, dépourvu de cryo-protéines (plasma cryopoor) (CRL), par gramme

Remarque 1: La prescription des produits sanguins munis d'un astérisque doit comporter une indication médicale précise.

Abréviations:

CRL = Croix-Rouge Luxembourgeoise/Centre de Transfusion Sanguine

CRB = Croix-Rouge de Belgique.

2. Dérivés plasmatiques

- DP 1 Albumine humaine diluée 4 g%, 400 ml (CRL)
- DP 2 Albumine humaine diluée: autres conditionnements, par gramme
- DP 3 Albumine humaine concentrée 20 g%, 100 ml (CRL)
- DP 4 Albumine humaine concentrée: autres conditionnements, par gramme
- * DP 5 Concentré F. VIII (CRL) (inactivation virale à la chaleur à l'état sec), par unité
- * DP 6 Concentré F. VIII (inactivation virale à la chaleur à l'état humide), par unité
- DP 7 Concentré F. IX, par unité
- DP 8 P. S. B. (complexe prothrombinique), par flacon
- DP 9 Fibrinogène (CRB), par flacon
- DP 10 Cryoprécipité (provenant d'une unité de plasma frais congelé à 300 g) (CRL)
- DP 11 Immunoglobulines normales polyvalentes intramusculaires (CRB)
- DP 12 Immunoglobulines anti-HBs (dose adulte) (CRB)
- DP 13 Immunoglobulines anti-HBs (dose nouveau-né) (CRB)
- DP 14 Immunoglobulines anti-rubéoles (CRB)
- DP 15 Immunoglobulines anti-varioles (CRB)
- DP 16 Immunoglobulines anti-varicelles (CRB)
- DP 17 Immunoglobulines anti-ourliennes (CRB)

Remarque 2: La prescription des dérivés plasmatiques munis d'un astérisque doit comporter une indication médicale précise.

LE DON DE PLASMA

Le don de plasma se fait à l'aide de la plasmaphérèse automatisée par un principe combiné filtration – centrifugation. Chaque prélèvement porte sur 600 ml et l'intervalle

entre deux dons est de 4 semaines, vu la synthèse rapide des protéines plasmatiques. Les plasmaphérèses produisent un plasma de haute qualité, destiné au fractionnement afin de garantir l'autosuffisance du GDL pour les DP-clés.

Dans les troubles de la mémoire.



OXYGERON

Stimule

- le métabolisme
- l'hémodynamie
- la rhéologie
- les neurotransmetteurs impliqués dans la senescence cérébrale

Composition: Vincamine - Retard 30 mg.
Indications: Insuffisance cérébrale - Ischémie cérébrale - Troubles vasculaires de la région optique - Migraines - Céphalées - Vertiges.
Contre-indications: Grossesse.
Effets secondaires: Rares cas de nausées et rougeurs de la face.
Précautions: Ne pas croquer les microgranules.
Posologie: 1 gélule matin et soir.
Délivré sur ordonnance médicale..

Will-Pharma
luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

hémorroïdes

triAnal[®]

Pommade - Suppositoires

triamcinolonacetonide et lidocaine HCl

Indications:

Hémorroïdes externes et internes, eczéma anal, prurit anal, traitements pré- et postopératoires.

Propriétés:

Le triAnal, en suppositoires et en pommade, est indiqué pour le traitement des douleurs hémorroïdales aiguës ainsi que pour les inflammations et le prurit de la région anale.

Le triAnal hâte la régression de la douleur, des démangeaisons et des phénomènes inflammatoires.

Mode d'emploi:

Suivant la gravité du cas: 1 suppositoire, 1 à 2 fois/jour ou 2 à 4 applications de pommade/jour, sur la partie cutanée irritée ou sur les hémorroïdes externes. En cas d'hémorroïdes internes situées profondément, on utilisera les suppositoires.

Afin de permettre une introduction hygiénique de ceux-ci, 10 doigts sont joints à l'emballage (des suppositoires seulement).

Contre-indications:

Processus tuberculeux de la région anale.

Présentations:

Pommade: 1 x 20 g
Suppositoires: 1 x 10 suppositoires

Formule:

Pommade: Triamcinolon acetonid 0,25 mg - Lidocain hydrochlorid 50 mg - Paraffin liq - Polyethylen q. s. ad 1 g
Suppositoires: Triamcinolon acetonid 0,5 mg - Lidocain hydrochlorid 50 mg - Adeps synth dérog. - n° 42/615. - Adeps solidus q. s. pro supposit uno

Will-Pharma
luxembourg

Rue d'Anvers 35 - Luxembourg-Ville
G.D. Luxembourg
Tél.: 48.83.60

Délivré sur ordonnance médicale.

L'AUTOSUFFISANCE

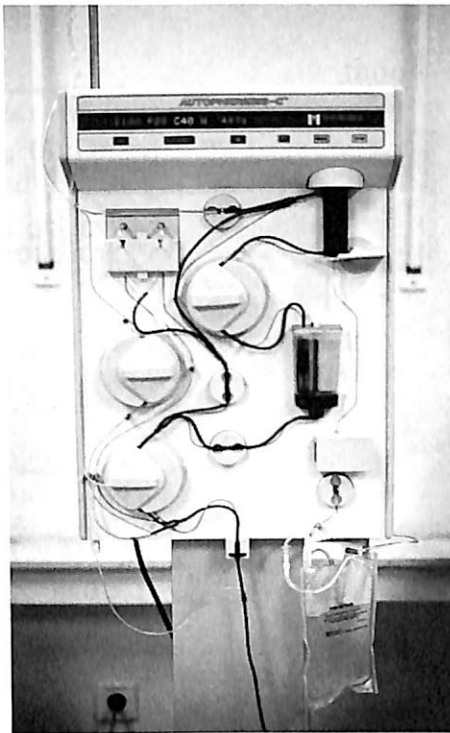
L'infection HIV/SIDA a clairement établi les problèmes liés à l'importation de dérivés plasmatiques d'origine commerciale. Il est indiscutable que les donneurs payés, alimentant le système orienté vers le bénéfice, ont un risque de transmettre une maladie infectieuse (comme les hépatites B ou Non A-Non B, les infections HIV) nettement supérieur à celui des donneurs bénévoles, non rémunérés. D'autre part cette dépendance des importations étrangères pose un problème de logistique non négligeable lors de pénuries internationales.

Confrontée à ces problèmes, la Croix-Rouge a élaboré en 1985 un programme

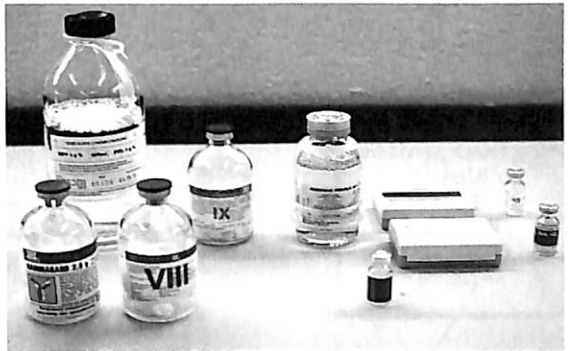
d'autosuffisance («self-sufficiency») pour le GDL au niveau des dérivés plasmatiques (l'autosuffisance pour les produits sanguins existant depuis le début des activités transfusionnelles).

Compte tenu des demandes et des rendements de fractionnement il est apparu que la production de plasma devrait atteindre les 10 000 kg par an pour assurer cette autosuffisance.

N. B.: Des informations détaillées sur les PS et DP distribués par la CRL peuvent être retirées du «Guide Clinique de la Transfusion Sanguine» (disponible au CTS de la CRL).



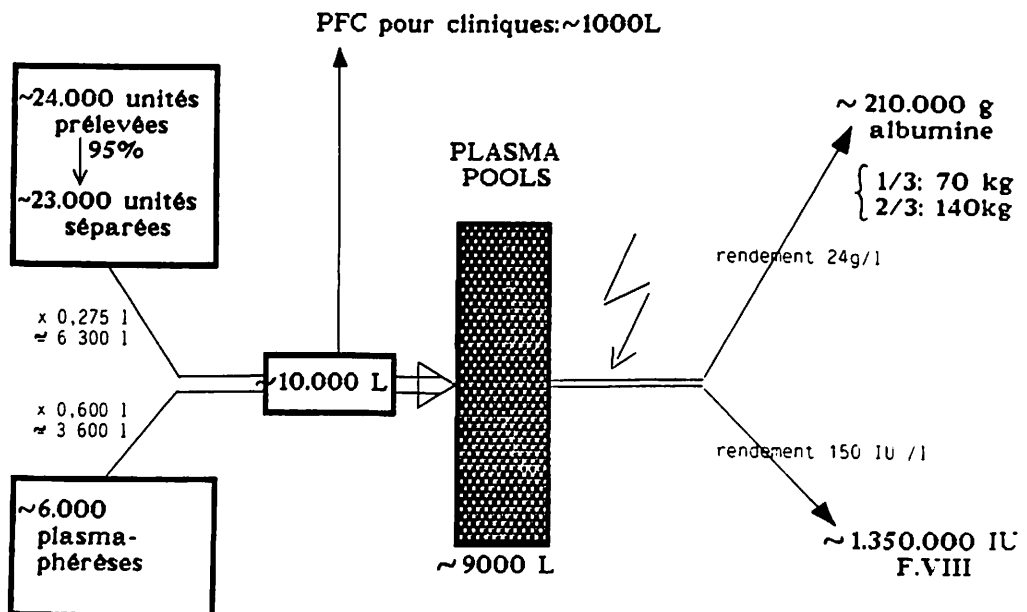
Plasmaphérèse automatique



Quelques dérivés plasmatiques, obtenus par fractionnement de plasma frais congelé

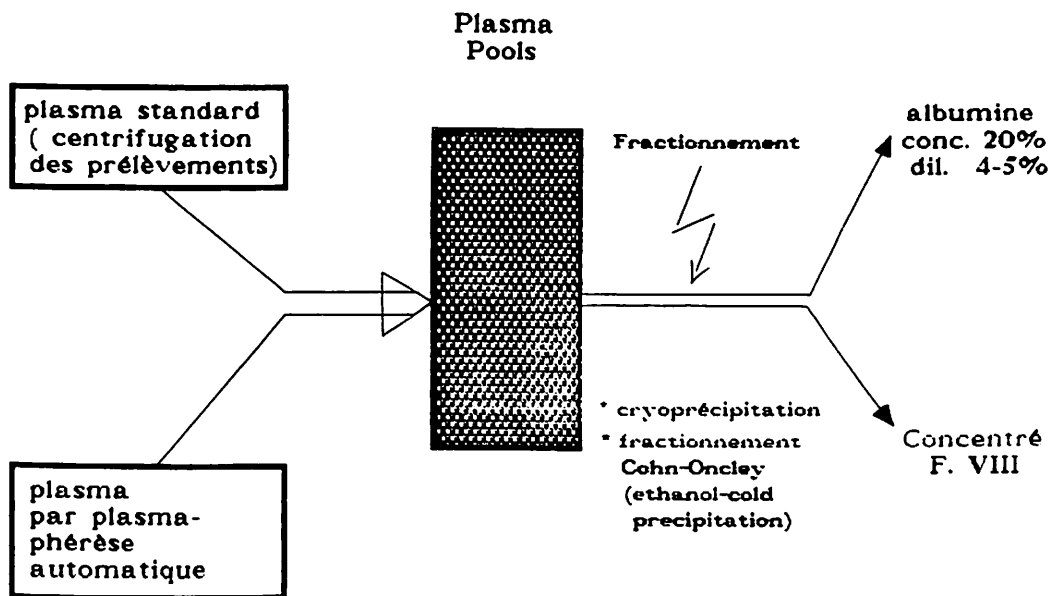
Autosuffisance en Dérivés Plasmatiques (DP) du GDL

en chiffres:



Autosuffisance en Dérivés Plasmatiques (DP) au GDL

principe:



Importation :

- PPSB
- Fibrinogène
- immunoglobulines

Kompetent für die klinische Ernährung



Salvia-Infusionen

Das moderne Konzept für die parenterale Versorgung Ihrer Patienten

- Praxisgerechte Ernährungsregime
- Individuelle Kombinationsmöglichkeiten
- Umfassendes Programm

Salvia-Diätetica

Das komplette Programm für Ihre enterale Ernährungstherapie

- Innovative Produkte
- Vollwertige Ernährung
- Sichere Anwendungstechnik

Ihre speziellen Fragen beantworten wir gern.
Bitte schreiben Sie uns.

Salvia-Werk GmbH
D 6650 Homburg/Saar

Immunosuppression par transfusion sanguine

Genetet, B.

Professeur d'Immunologie – Faculté de
Médecine de Rennes – Directeur du
C.R.T.S. de Rennes

Genetet, N.

Chef du Service d'Immunologie
Cellulaire – C.R.T.S. de Rennes

Faucher, R.

Directeur Adjoint du C.R.T.S. de Rennes
Chef du Service d'Immunologie
Tissulaire

La transfusion sanguine est réputée avoir des effets positifs. Cette réputation n'est pas surfaite et chacun sait que chaque jour la thérapeutique transfusionnelle convenablement appliquée rend d'infinis services. Mais il est nécessaire de se souvenir que cette thérapeutique a, comme toute thérapeutique, des inconvénients, des effets secondaires dont certains relèvent de l'immunohématologie et d'autres de la virologie transfusionnelle.

Au titre des premiers, l'accident transfusionnel aigu par hémolyse intra-vasculaire, consécutive à un conflit antigène anticorps est très connu et des mesures simples mais consciencieusement respectées ont permis d'en diminuer le nombre. L'allo-immunisation par des antigènes fortement immunisants D du système Rhésus, K du système Kell-Cellano par exemple, demeure un problème réel si une stratégie rigoureuse n'est pas mise en place qui permet d'éviter l'apparition des anticorps ou d'éviter le conflit immunologique lorsque ces derniers sont présents.

Au titre de la virologie transfusionnelle, une réelle problématique demeure notamment en ce qui concerne la transmission du ou des virus NANB (Non A Non B) alors même que la transmission du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), du moins dans les pays développés, est pratiquement maîtrisée (même si des possibilités de passage du virus demeurent, pour plusieurs raisons qui sont évoquées ailleurs).

En 1974, une étude exhaustive d'Opelz et Terazaki (25), devait par ses résultats bouleverser un certain nombre d'idées reçues, puisqu'elle démontrait que la transfusion avant une greffe de rein pouvait avoir un effet bénéfique sur le devenir du transplant. A dater de ce moment, l'attitude

restrictive des néphrologues – du fait de la peur de l'allo-immunisation anti-HLA des transplantés, en ce qui concernait la transfusion de leurs patients en attente de greffe – devint plus ouverte et la transfusion pré-greffe devint une règle. Il ne sera pas fait mention dans ce texte des différents protocoles transfusionnels proposés, mais seulement des différentes hypothèses retenues pour expliquer la bonne tolérance du rein greffé, chez un malade pré-transfusé, encore que très rapidement l'unanimité se soit faite sur un processus immunitaire, l'injection de sang induisant une dépression du système de défense. Cette hypothèse se révélait d'autant plus concevable, que le rejet de greffe est démontré être de nature immunitaire. Toutefois, aucun consensus réel ne s'est trouvé pour décider si la meilleure «tolérance» du greffon était induite par le sang total, ou par certains éléments figurés du sang, encore qu'un certain nombre d'arguments aient plaidé en faveur des molécules antigéniques présentes sur les leucocytes (16).

Le fait que la transfusion pouvait donc être reconnue comme «immuno-dépressive» à une époque, il n'est pas inutile de le rappeler, où étaient publiées les premières communications sur le SIDA – orienta les recherches de certains praticiens vers des analyses rétrospectives. Celles-ci avaient pour finalité de montrer que le devenir de malades opérés de cancers était en terme de survie et/ou de récurrences tumorales moins bon chez les malades transfusés que chez ceux qui ne l'avaient pas été. L'hypothèse était que la défense anti-tumorale étant pour une grande part d'ordre immunitaire comme le démontrait l'exemple du rejet de greffe, une dépression du système chez un malade cancéreux ne pouvait avoir que des effets négatifs. Le fait que la ciclosporine ait une action équivalente à la transfusion a confirmé les tenants de cette hypothèse. Cette dernière pouvait s'étayer par ailleurs par les travaux les plus récents sur l'immunologie et la reproduction (trop longtemps limitée aux conflits allo-immunitaires) qui démontraient que la grossesse était pour une part la tolérance, par la mère, des antigènes foetaux codés par des gènes paternels (15).

Mais ce n'est qu'en 1982 que la première étude rétrospective sérieuse a été publiée par Burrows et Tartter (6). Ces deux auteurs

étudiant un groupe de malades opérés pour cancer du colon, constatent qu'à 5 ans 84 p. 100 des malades non transfusés étaient vivants et n'avaient pas montré de récurrence de leur tumeur initiale, alors que toujours à 5 ans, 51 p. 100 seulement des malades transfusés étaient vivants et sans récurrence. Cette première publication en initia un certain nombre d'autres (19) et aujourd'hui de très nombreuses études font état de séries similaires ou contradictoires. En 1987 le Comité SP-HM du Conseil de l'Europe inscrivit cette question à son ordre du jour annuel et organisa un mini-colloque international à Rennes (10, 17).

TRANSFUSION SANGUINE ET DEVENIR DE CERTAINS CANCERS

Cancer du colon et du rectum

Il a été rappelé ci-dessus que la première étude datait de 1982. Depuis ce premier rapport onze études ont été publiées sur le devenir des malades opérés de cancer du colon ou du rectum. En 1983, Agarwal et Blumberg (1) montrent à partir d'une série importante de malades que le pourcentage des récurrences est 6 fois plus élevé chez les transfusés par rapport à ceux qui ne l'ont pas été:

absence de récurrence à 5 ans: $92 \pm 3,7\%$
chez les non-transfusés

absence de récurrence à 5 ans: $48 \pm 5,2\%$
chez les transfusés

alors que la survie est de $97 \pm 2\%$ chez les premiers et de $65 \pm 6\%$ chez les seconds ($p. < 0,05$).

En 1985, Foster et Coll. (11) présentent une étude rétrospective à partir des dossiers de 146 malades ayant des cancers de stade A, B et C (classification de Duke). Dans ce rapport les contrôles du sexe, de l'âge, du stade histologique, de la localisation tumorale, du degré de l'anémie per-opératoire éventuelle sont scrupuleusement réalisés. Il en ressort que le pourcentage de survie à 5 ans est de 68 p. 100 pour les non-transfusés et de 51 p. 100 chez les transfusés. Ce qui se traduit par le fait que le risque relatif de mourir est 2,3 fois plus élevé chez les transfusés par rapport aux non-transfusés.

Corman et Coll. (8) en 1986 rapportent les résultats similaires mais corrélés au nombre de transfusions reçues par le patient.

La même année, à partir de l'étude de 517 dossiers, Parrot et Coll. (27) font état à 5 ans d'un pourcentage de récurrences de 20 p. 100 supérieur chez les transfusés par rapport aux autres. Mais en 1985, Ota et Coll. (26) ayant étudié 207 dossiers constatent un pourcentage de survie à 5 ans de 77 pour cent chez les non-transfusés et de 72 p. 100 chez les transfusés. Weiden et Coll. (34) avaient constaté un taux de récurrence à 5 ans identique chez les deux groupes de malades opérés alors qu'ils étaient au stade B ou C. Cette dernière étude a été confirmée par celle de Frankish et Coll. (13) en 1985, étude réalisée à partir de 174 patients, les auteurs ayant trouvé un taux de récurrence identique.

S'agissant des cancers colo-rectaux dont le devenir a été particulièrement sollicité, on retiendra que les études sont en partie contradictoires, notamment du fait qu'il est difficile d'homogénéiser les données.

Cancers du col

Une étude documentée de Blumberg et Coll. (2) datant de 1985, établie à partir de 129 malades, montre qu'il existe un rapport défavorable entre la survie des malades et les transfusions. Toutefois, les auteurs estiment que les conclusions sont délicates à tirer, plusieurs paramètres intervenant: le degré d'anémie, la transfusion et la radiosensibilité des malades.

Cancers du rein

Les dossiers de 67 malades ont été analysés par Moffat et Coll. (23) en 1985 qui montrent une survie à 5 ans de 58 p. 100 chez les non-transfusés pour 48 p. 100 chez les transfusés (p. < 0,08). Ces résultats sont pratiquement corroborés par l'équipe de Manyonda (27) qui démontre l'année suivante une légère différence dans la survie de 80 malades, le devenir étant meilleur chez les non-transfusés. Cependant les auteurs, sans pouvoir intégrer réellement cette donnée, indiquent que l'état clinique des patients le jour de l'intervention est un paramètre important. En 1986 Mikulin et Coll. (22) font état également de résultats identiques.

Cancers du poumon

Nous disposons de trois publications documentées. La première est celle de Tartter et Coll. (31) qui rapportent en 1986 que la survie à 5 ans de malades opérés pour une

tumeur de stade I est de 76 p. 100 chez les non-transfusés et de 62 p. 100 chez les transfusés (p. < 0,01). Hyman et Coll. (18) quant à eux en 1985 indiquent pour la survie à 5 ans de cancéreux opérés pour tumeur de stade I ou II un pourcentage de 44 p. 100 chez les non-transfusés et de 27 p. 100 chez les autres (p. < 0,09). Par contre Pastorino et Coll. (28) en 1986 rapportent des chiffres pratiquement identiques mais en faveur des transfusés (34 p. 100 versus 36 p. 100).

Cancers du sein

Plusieurs publications font état des résultats contradictoires: Nowak et Coll. (24) en 1984 ne trouvent pas à l'étude de 81 dossiers, de différence dans la survie entre les malades transfusées et les non-transfusées sauf chez celles qui ont reçu du tamoxifen (p. < 0,05 pronostic meilleur chez les non-transfusées). La même année Foster et Coll. (12) n'avaient pas trouvé de différence entre deux séries de malades. Tartter et Coll. (32) l'année suivante interrogent les dossiers de 169 malades (stade I à II) et constatent l'absence de récurrence à 5 ans chez 51 p. 100 des transfusées pour 65 p. 100 des non-transfusées.

Une dernière publication de Cohem et Coll. (7) montre a contrario un effet bénéfique de la transfusion. En effet, 157 malades (stade I et II) sont étudiées, ce qui permet de constater une absence de récurrence à 5 ans de 72 p. 100 chez les transfusées et de 57 p. 100 chez les non-transfusées.

Cancers de la vulve

196 dossiers ont été pris en compte par Dalrymple et Coll. (9) qui permettent de constater que les pourcentages respectivement de récurrence et de mort sont de 25 p. 100 et 23 p. 100 chez les transfusées et de 10 p. 100 et de 9 p. 100 chez les non-transfusées.

Cancers des parties molles

Nous ferons uniquement référence à la publication de Rosenberg et Coll. (29) Celle-ci datant de 1985, s'efforce d'établir la relation entre la transfusion préopératoire, la récurrence et la mort des malades. L'absence de récurrence est observée chez 70 p. 100 des non-transfusés et seulement chez 48 p. 100 de ceux qui l'ont été (p. < 0,09). Les auteurs apportent en outre la précision qu'un effet dose peut exister, les réactions étant fonction du nombre d'unités de sang reçues.

Cancers de l'estomac

Une publication récente de Kaneda et Coll. (20) fait état d'une augmentation de la mortalité chez les opérés transfusés.

TRANSFUSION SANGUINE ET COMPLICATIONS PERIOPÉRATOIRES DE TYPE INFECTIEUX

L'effet réputé négatif sur le système de défense de l'organisme des transfusions peut être, selon Tartter et Coll. (33) observé très en amont puisque selon ces auteurs le pourcentage d'infections postopératoires serait de 25 p. 100 chez les transfusés et seulement de 9 p. 100 chez les malades. L'hypothèse retenue pour expliquer l'éventuelle «dépression» des défenses est que le métabolisme des prostaglandines serait altéré par la transfusion comme le prouve la chute de l'élimination des bactéries. Plus précisément le système des phagocytes mononucléés devant débarrasser l'organisme de débris d'IgG ou des débris cellulaires verrait ses fonctions phagocytaires et bactéricides déviées.

SI IMMUNO-DEPRESSION IL Y A, QUEL EST – OU QUELS SONT LE(S) COMPOSANT(S) SANGUIN(S) RESPONSABLE(S)?

Cette question n'a pas, à ce jour, trouvé de réponse définitive, quoique le rôle des leucocytes ait été, ainsi qu'il a été rappelé ci-dessus, souvent évoqué, et encore que Blumberg et Heal, dans deux publications récentes (3, 4) s'efforcent d'apporter quelques éléments nouveaux.

La question est donc de savoir s'il existe une différence significative dans les récurrences de cancers et la survie des malades lorsque la transfusion a été pratiquée avec du sang total ou des concentrés érythrocytaires. L'étude rétrospective rapportée analyse les cas de cancers colo-rectaux, du col, de la prostate, du sein et du poumon aux USA.

Les auteurs ont établi les différences entre les malades qui ont reçu du sang total et ceux qui ont reçu des concentrés érythrocytaires. On peut retenir de leur étude que globalement (cancers colo-rectaux, cancers du col, cancers de la prostate), le pourcentage de récurrence est de 19 p. 100 et le pourcentage de mortalité est de 2 p. 100 chez les malades ayant reçu 1 ou 2

concentrés érythrocytaires (valeurs non significativement différentes des patients non transfusés, 26 p. 100), alors que les pourcentages sont respectivement 49 p. 100 et 22 p. 100 pour ceux qui ont reçu 3 (ou moins) unités de sang total (ce qui est significatif par rapport aux précédents).

Chez les malades qui ont reçu 4 (ou plus) concentrés érythrocytaires sont observés les mêmes pourcentages de récurrence et de survie que chez ceux ayant reçu du sang total.

L'analyse multifactorielle montre que le risque est 2,04 fois plus élevé chez les malades ayant reçu du sang total ou 4 (ou plus) concentrés d'hématies comparé à ceux n'ayant pas reçu de sang total ou au maximum 3 concentrés. Le risque de mort par cancer est de 9,32 fois plus grand chez ceux qui reçoivent du sang total ou un nombre de concentrés égal ou supérieur à 4. Il existe donc pour les concentrés érythrocytaires une dose réponse non observable avec le sang total. Ces travaux suggèrent que des «substances» à la fois présentes dans le sang total et les concentrés érythrocytaires peuvent être, du moins en partie, responsables de l'augmentation du pourcentage de récurrence de la tumeur initiale.

Ces «substances» sont contenues dans le mélange plasma – solution de prélèvement (qu'elles soient ou non particulières). Ces substances susceptibles d'engendrer une immunosuppression peuvent être des molécules d'histocompatibilité, des anti-idiotypes (5) mais peut-être plastifiants, en l'occurrence le DEHP (diéthylexylphtalate) associé aux lipo ou lipoprotéines plasmatiques. Au titre d'autres «substances» l'hypothèse a été avancée qu'il pourrait s'agir de virus (autres que le VIH) à fonction immunosuppressive.

LES MÉCANISMES POSSIBLES DE L'IMMUNOSUPPRESSION POST-TRANSFUSIONNELLE

Les stockages dont il a été fait mention précédemment démontrent que les transfusions de sang ou de concentrés érythrocytaires effectuées en période périopératoire chez les malades cancéreux, peuvent soit augmenter le nombre de récurrences de la tumeur initiale soit diminuer la survie des patients. Néanmoins les statistiques rapportées ne sont pas univoques dans leurs résultats et peut-être y a-t-il lieu d'évoquer

au moins la notion de susceptibilité. Ce qui cache un certain nombre d'inconnues. Si l'on exclut l'«effet» opératoire et les stress opératoire et anesthésique (dont on connaît certains effets déprimeurs sur l'immunité), les études prospectives devraient s'efforcer d'établir avec le plus de précisions possibles, quel est le statut immunitaire du malade au moment de l'intervention, de préciser si possible son passé immunitaire, la qualité du sang reçu (durée de conservation par exemple), le rapport poids du malade / sang ou concentrés reçu. Ces études, il faut en convenir, sont difficiles et leurs résultats délicats à interpréter d'autant que des séries témoins (malades non transfusés) devraient conforter les analyses.

Toutefois, il est évident qu'en l'état il est possible d'évoquer une altération des fonctions lymphocytaires et monocytaires, voire une atteinte de l'action primordiale en oncologie, des cellules NK. Une dernière hypothèse a été avancée récemment qui expliquerait la «dépression» des cellules du système des phagocytes mononuclées. Il s'agit de l'effet dû aux eicosanoïdes (Shelby J-30). Ces derniers, qui représentent l'ensemble des produits du métabolisme des acides gras polyinsaturés à 20 carbones ont pour chef de file l'acide arachidique. Ils sont issus de deux voies métaboliques: la voie de la cyclooxygénase (prostaglandines – PGE2 – D2 – prostacyclines, PGI2 thromboxane) ou des lipoxygénases (acides gras monohydroxylés – HE TEs – leucotriènes dihydroxylés – LTB4 – leucotriènes substitués par des sulfodipeptides – LTC4, LTD4). Leur rôle est important puisqu'ils sont des messagers intercellulaires et des modulateurs-amplificateurs ou inhibiteurs locaux – des réponses biologiques. Ceci explique leur rôle reconnu dans l'inflammation. La synthèse des eicosanoïdes est en partie effectuée par les monocytes-macrophages (prostaglandines-leucotriènes LTB4 – LTC4). En ce qui concerne les relations entre les eicosanoïdes et l'«effet» transfusionnel immunosuppresseur, il est nécessaire d'évoquer certaines de leurs fonctions particulières pour le comprendre. Les prostaglandines de la série E inhiberaient les fonctions lymphocytaires, la production d'interleukine 2, et provoqueraient la génération des cellules T suppressives à courte durée de vie. Quant aux leucotriènes de la série 4, ils induiraient une activité

suppressives. La transfusion est susceptible – in vitro – de générer la synthèse de prostaglandines par les cellules du système des phagocytes mononuclées et par voie de conséquence peut entraîner les effets déprimeurs sus-évoqués. La prostaglandine E apparaît actuellement comme le médiateur primaire de l'«effet» transfusionnel immunosuppresseur (une augmentation de sa concentration a été observée chez les hémodialysés transfusés).

CONCLUSION

Il est difficile d'affirmer que toutes les transfusions pratiquées chez les malades opérés pour cancer sont nocives. Il est tout aussi difficile d'affirmer qu'elles sont exemptes de tout risque. L'apport de sang total ou d'un composant sanguin a toujours des effets multiples et il serait inconvenant de prétendre que cette thérapeutique n'a pas d'effets secondaires, dont certains en l'état vraisemblablement méconnus. Il n'est pas innocent pour le système immunitaire déjà sollicité chez le malade cancéreux d'avoir à «intégrer» des cellules et des molécules plasmatiques voire des déchets plastifiants ou des virus non identifiés. Ce système extrêmement sollicité en ces occasions peut effectivement être déprimé et dévié de sa fonction «existentielle»: le maintien de l'intégrité de soi.

Il est vrai que la transfusion est encore actuellement indispensable (14), et ce en permanence, et aucun réanimateur ne prétend réellement se passer de cette thérapeutique. A la lumière de ce qui précède, il convient néanmoins de demeurer économe dans les prescriptions, d'utiliser le plus souvent possible des concentrés érythrocytaires (éventuellement déplasmatisés). L'auto-transfusion dont la technologie est souvent lourde ou pour le patient ou pour l'équipe chirurgicale, voire pour les deux, n'a pas apporté la preuve de son innocuité sur le système immunitaire (et cette preuve dans la méconnaissance des processus endogènes, comme exogènes, impliqués dans l'éventuelle immunosuppression demeure d'approche difficile).

Il est évident que les publications, et elles sont nombreuses dans le domaine évoqué, dans la présente communication, interpellent le thérapeute. Mais avant de décider que

le risque transfusionnel est très largement supérieur au bénéfique, des études prospectives sont nécessaires, notamment chez les patients non cancéreux. Sur le plan pratique une attitude stricte et réfléchie dans les prescriptions de sang ou composants, s'impose, ici comme dans de nombreuses situations médicales, dans lesquelles sont en balance le risque encouru à terme par le traitement entrepris et le risque, éventuellement vital, immédiat, consécutif à l'abstention.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGARWAL (M.), BLUMBERG (N.)
Colon cancer patients transfused perioperatively have an increased incidence of recurrence
Transfusion 1983, 23, 427
2. BLUMBERG (N.), AGARWAL (M.), CHUANG (C.)
A possible association between survival time and transfusion in patients with cervical cancer
Blood 1985, 66 (suppl. 1) 274a
3. BLUMBERG (N.), HEAL (J.M.)
Perioperative Blood Transfusion and solid tumor recurrence
Blood Review 1987, 1, 219-229
4. BLUMBERG (N.), HEAL (J.), CHUANG (C.), MURPHY, AGARWAL (M.)
Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and earlier cancer recurrence
à paraître in *Annals of Surgery* (1988)
5. BURLINGHAM (W.J.), SOLLINGER (H.W.)
Anti-idiotypes and transfusions in press – *Transplant Proc.* 1988
6. BURROWS (R.), TARTTER (P.)
Effect of Blood Transfusion on colonic malignancy recurrence rate
Lancet 1982, 2, 662
7. COHEN (E.), LANE (W.), ROSNER (D.) et al.
Do blood transfusions adversely affect survival and metastatic interval following mastectomy?
Proc. Int. Soc. Bl. Transf. 1986, 490
8. CORMAN (J.H.), ARNOUX (R.), PELOQUIN (A.) and al.
Blood transfusions and survival after colectomy for colorectal cancer
Cancer J. of Surgery 1986, 26, 325
9. DALRYMPHE (J.C.), MONAGHAN (J.M.)
Recurrent carcinoma of the vulva: relationship with operative blood transfusion
Journ. of Obstet. and Gyn. (GB) 1986, 7, 65-67
10. FAUCHET (R.), GENETET (B.)
Transfusion and Transplantation: effects on the immune system
Colloque Conseil de l'Europe, Rennes, 4-5 février 1987
11. FOSTER (R.S.), COSTANZA (M.C.), FOSTER (J.C.), WANNER (M.C.), FOSTER (C.B.)
Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer
Cancer 1985, 55, 1195
12. FOSTER (R.S.), FOSTER (J.C.), COSTANZA (M.C.)
Blood transfusions and survival after surgery for breast cancer
Arch. Surg. 1984, 119, 1138
13. FRANKISH (P.D.), McNEE (R.K.), ALLEY (P.G.), WOODFIELD (D.G.)
Relation between cancer of the colon and blood transfusion
Brit. Med. J. 1985, 290, 1827
14. GENETET (B.), ANDREU (G.), BIDET (J.M.)
Aide-Mémoire de Transfusion
Flammarion Paris ed. 1984, 367 p.
15. GENETET (N.), FAUCHET (R.), GENETET (B.)
Réponse immunitaire aux allo-antigènes paternels au cours de la grossesse normale chez la femme
Immunologie de la reproduction, Colloque INSERM, 1987, vol. 154, 63-74
16. GOLDMANN (S.P.)
Red Cell transfusions for polytransfused patients
Haematology and Blood transfusion 1985, vol. 29, 102-106
17. HASSIG (A.), VAN AKEN (W.G.), GENETET (B.)
Clinical aspects of immune suppression by blood transfusion
Colloque Conseil de l'Europe, Rennes 4-5 février 1987
18. HYMAN (N.H.), FOSTER (R.S.), DEMEULES (J.E.), COSTANZA (M.C.)
Blood transfusions and survival after lung cancer resection
Am. J. Surg. 1985, 149, 502

19. KAHAN (B.D.)
Effects of transfusion on recipient immune status: relationship to transplantation. Infection – Immunity and Blood Transfusion
A.R. Liss. Edt. 1985, 345-374
20. KANEDA (M.), HORIMI (T.), NINOMIYA (M.) et al.
The effect of perioperative blood transfusion on patient's survival rate after gastric cancer surgery
Proc. of the Int. Soc. Blood Transfusion Sydney 1986, 490
21. MANYONDA (I.T.), SHAW (D.E.), FOULKES (A.)
Renal cell carcinoma: blood transfusion and survival
But. Med. J. 1986, 293, 537
22. MIKULIN (T.), POWELL (C.S.), URWIN (G.H.) et al.
Relation between blood transfusion and survival in renal adenocarcinoma
Brit. Journ. of Surg. 1986, 73, 1036-37
23. MOFFAT (L.), SUNDERLAND (G.)
Relation between recurrence of cancer and blood transfusion
Brit. Med. L. 1985, 291, 971
24. NOWAK (M.M.), PONSKY (J.L.)
Blood transfusion and disease free survival in carcinoma of the breast
J. Surg. Oncol. 1984, 27, 124
25. OPELZ (G.), TERASAKI (P.I.)
Poor Kidney, Transplant survival in recipients with frozen blood transfusion or no transfusion
Lancet 1974, 2, 696-698
26. OTA (D.), ALVAREZ (L.), LICHTIGER (B.) et al.
Perioperative blood transfusions in patients with colon carcinoma
Transfusion 1985, 25, 392
27. PARROT (N.R.), LENNARD (T.W.J.), TAYLOR (R.A.R.) et al.
Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer
Brit. J. Surg. 1986, 73, 970
28. PASTORINO (U.), VALENTE (M.), CATOLDO (I.) et al.
Perioperative blood transfusions and prognosis of resected stage – la lung cancer
Eur. Journ. of Cancer and Clin. Onco. 1986, 22, 1375-1378
29. ROSENBERG (S.A.), SCIPP (C.A.), WHITE (D.E.), WESLEY (R.)
Soft tissu sarcoma and blood transfusion
J. Clin. Oncol. 1985, 3, 698
30. SHELBY (J.)
The role of eicosanoïds on the transfusion effect. Symposium on Biology of transfusion induced immuno-suppression
January 20.23.1988, Snowbird USA, Transpl. Proc. 1988 (à paraître)
31. TARTTER (P.I.), BURROWS (L.), KIRSHNER (P.)
Perioperative blood transfusions adversely affects prognosis after resection of stage I (subset N.O.) non-oat cell lung cancer
Journ. of Thorac. and Cardio Vasc. Surgery 1984, 88, 654-622
32. TARTTER (P.I.), BURROWS (L.), PAPATESTAS (A.E.), LESNICK (G.), AUFSES (D.H.)
Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer
Surgery 1985, 97, 225
33. TARTTER (P.I.), QUINTERO (S.), BARRON (M.D.)
Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations
Am. Jour. of Surgery, 1986, 152, 479-482
34. WEIDEN (P.L.), BEAN (M.A.), SCHULTZ (P.), THOMPSON (D.)
Perioperative blood transfusion does not increase risk of colorectal cancer recurrence
Blood 1984, 64, 232a

Fraxiparine®

FRAXIPARINE ETABLIT DE NOUVELLES
NORMES DANS LA PROPHYLAXIE
DE LA MALADIE
THROMBO-EMBOLIQUE



Dénomination du médicament: Fraxiparine.
Nom et domicile du responsable de la mise dans le commerce:
S.A. SANOFI-LABAZ N.V. Avenue de Béjar, 1 - 1120 BRUXELLES
Composition qualitative complète et quantitative en principes actifs:
Principe actif
Fragments du glycosaminoglycane héparine (masse moléculaire moyenne 4.500 daltons) sel Ca
Eau pour préparations injectables Q.S.P. 100 ml
Composition centésimale
2.500.000 U. AXa IC. (Unité antifacteur X activé Institut Choay)
Présentation
0,3 ml soit 7.500 U. AXa IC
Forme pharmaceutique: Ampoule seringue prête à l'emploi.
Voie d'administration: Sous-cutanée.
Contenu des différents conditionnements: 2 ampoules seringues.
Indication thérapeutique: Prévention de la thrombose veineuse profonde en chirurgie générale.
Posologie et mode d'emploi: Administration par voie sous-cutanée à la posologie standard de 0,3 ml (7.500 U. AXa IC) 2 h avant l'intervention puis 1 fois par jour jusqu'à la mobilité complète du malade.
Contre-indications: - Allergie à la Fraxiparine - Manifestations ou tendances hémorragiques (à l'exception de celles traduisant une coagulopathie de consommation) - Ulcère gastro-duodénal en évolution - Accidents vasculaires cérébraux (sauf en cas d'embolie systémique) - Endocardite bactérienne aiguë - Suite d'intervention chirurgicale sur le cerveau ou la moelle épinière - Thrombocytopenie chez les malades présentant un test d'agrégation positif in vitro en présence de Fraxiparine dans cette circonstance.
Effets indésirables: - Manifestations hémorragiques - Phénomènes allergiques généraux ou locaux. Dans certains cas, leur existence doit conduire à un arrêt total du traitement (passage aux anticoa-

gulants par voie orale) - Le risque de thrombopénie ne peut être écarté en l'absence d'étude spécifique - De petits hématomes au point d'injection peuvent se produire. **Précautions d'emploi:** - Ne pas administrer par voie intramusculaire ou intraveineuse - Prudence en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, d'antécédents d'ulcères digestifs ou de toutes autres lésions organiques susceptibles de saigner, de maladie vasculaire de la chorioretine quelle qu'en soit l'étiologie.

Incompatibilité: -

Utilisation en cas de grossesse et de lactation: Les essais effectués chez l'animal n'ont montré aucune contre-indication à l'utilisation du médicament au cours de la gestation, aux doses préconisées. Toutefois la prudence est recommandée.

Interactions médicamenteuses et autres: Prudence en cas de prescription simultanée de médicaments anti-inflammatoires (non stéroïdiens) et/ou contenant de l'acide acétylsalicylique et/ou des antiagrégants plaquettaires, dextrans, triméthoprimsulfaméthoxazol, antivitamines K, en raison d'une potentialisation possible.

Effet sur la capacité de conduire un véhicule: -

Symptômes lors du surdosage, traitement: - Le sulfate ou le chlorhydrate de protamine injecté par voie intraveineuse lente neutralise la faible activité anticoagulante de la Fraxiparine tout en maintenant une activité anti Xa résiduelle sans incidence sur le saignement. - Dans des conditions, une unité antihéparine (U.A.H.) de sulfate de protamine neutralise environ 4 U AXa de Fraxiparine c'est-à-dire que 0,6 ml de protamine (625 U.A.H.) neutralise environ 0,1 ml (2.500 U AXa IC) de Fraxiparine.

Précautions lors de la conservation: A température ambiante (au-dessous de 25°C) le produit garde ses propriétés pendant 2 ans. La date de péremption exprimée en mois/année est indiquée sur l'emballage après le sigle Ex.

Mode de délivrance au public: Sur prescription médicale
Date de la dernière mise à jour de la notice: 15 juillet 1987

UNE CONTRIBUTION MAJEURE DANS LA THROMBOSE



SANOFI-LABAZ S.A.
Avenue de Béjar, 1
B - 1120 - BRUXELLES

L'hépatite post-transfusionnelle non-A non-B

HABIBI

Centre National
de Transfusion Sanguine
Paris

Les quelques vérités fondamentales concernant l'hépatite non-A non-B sont aux nombres de 6:

- 1 – A l'heure actuelle, 90% des hépatites dites post-transfusionnelles sont non-A non-B.
- 2 – ¾ de ces hépatites post-transfusionnelles sont asymptomatiques. Leur reconnaissance est affirmée par l'augmentation d'un indicateur biologique: les alanines aminotransférases (ALT) dans les semaines ou mois qui suivent une transfusion.
- 3 – L'absence d'une démarche active de recherche systématique de l'augmentation de ce marqueur. En l'absence de cette démarche, la majorité de ces hépatites passe cliniquement inaperçue, d'où la méconnaissance de leur incidence et leur sous-déclaration.
- 4 – Nous venons de le dire, il n'existe pas de marqueur spécifique de l'hépatite non-A non-B, donc le diagnostic de cette affection repose sur non pas l'affirmation de ce qu'est l'hépatite post-transfusionnelle non-A non-B, mais sur l'élimination de ce qu'elle n'est pas. C'est-à-dire les hépatites dues à d'autres causes, HBV, CMV, EBV, toxiques, médicaments, mécanismes immunologiques, etc . . . Il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. C'est pour cette raison qu'il faut considérer avec beaucoup de prudence et de vigilance ce diagnostic en clinique. C'est pourquoi également les publications de la littérature sont dissemblables. Il faut donc les regarder avec un oeil critique.
- 5 – Le marqueur unanimement admis de ces hépatites, augmentation des ALT, a dans la population normale d'autres raisons de variations que virales: l'âge, le sexe, l'ethnie, la population, l'obésité, prise d'alcool, etc . . .

6 – Une hépatite constatée après une transfusion n'est pas obligatoirement liée à cette transfusion mais peut-être à l'environnement général ou hospitalier et pour illustrer ce dernier point fondamental, je voudrais vous projeter deux tableaux. D'abord cette étude italienne comparant la fréquence des marqueurs du HBV entre divers types de populations: la fréquence des marqueurs du virus B constaté dans la population générale est de 12,5% contre 30 à 40% dans la population hospitalisée et vous constatez que, que les malades soient transfusés ou non transfusés, cette incidence est identique. Ceci est un point capital. Lorsqu'on compare l'incidence de ces marqueurs par rapport à la durée de l'hospitalisation, on s'aperçoit que les deux paramètres varient en parallèle (tableau 2).

d'hépatites non-A non-B cliniques rapportés à ce centre, 55% n'ont aucun facteur de risque. 26% surviennent chez les toxicomanes, 16% chez les transfusés. Voici donc le chiffre qui peut donner une idée de la place de la transfusion dans les hépatites non-A non-B. En fait, cela ne veut pas dire que 16% des hépatites constatées sont dues à la transfusion, il faudrait en retrancher la moitié puisque 55% de ces hépatites n'ont aucun facteur de risque. Donc la fréquence corrigée serait plutôt de 8% et non de 16%. Cette réflexion est malheureusement rarement faite lorsque l'on considère les chiffres.

	n. malades	% + au moins pour un marqueur HBV	
Malades hématologiques transfusés	266	33,1	NS
non transfusés	79	41,8	
Polytransfusés autres	187	29,4	S
Hospitalisés non transfusés	99	30,3	
Population générale	66	31,8	
	72	12,5	

Incidence des marqueurs HBV chez les malades hospitalisés (Baraldini et al. 1983)

	< 10 J	> 20 J	χ^2
Malades hématologiques	17,1	39,8	P < 0,025
Non hémato. polytransfusés	17,8	48,1	P < 0,05
Non hémato. non transfusés	18,7	48,3	P < 0,05

% de positivité des marqueurs HBV en fonction de la durée d'hospitalisation

C'est donc avec l'ensemble de ces 6 points que je vous invite à aborder le vif du sujet, c'est-à-dire le problème de l'incidence et de ses hépatites post-transfusionnelles.

Tout d'abord, quelle est l'importance du facteur transfusionnel dans l'ensemble de ces hépatites non-A non-B constatées? Voici la dernière statistique du centre d'épidémiologie d'Atlanta datant de 1987. Nous observons que sur ces 4 000 cas

Facteurs de risque dans 4 000 cas d'H-NANB (CDC, USA, 1987)

Toxicomanes IV	26%
Transfusés	16%
Personnel médical	1%
Hémodialysés	1%
Contact avec malade H-NANB	1%
Aucun facteur de risque	55%

Xanax[®]

Upjohn

Babynos ^{Carminativum} [®] Meteorismus-Therapie. Tropfen für Tropfen behutsam.

- ▶ **Krampflosend**
- ▶ **Beseitigt Gasansammlungen**
- ▶ **Rein pflanzlich. Mit Fenchel, Koreander, Kamille, Baldrian**

Zusammensetzung: 1 g (= 36 Tropfen) enthält 890 mg Fluidextrakt (1:1 Ethanol 35 Vol.%) aus 320 mg Fenchelfrucht (DAB 8), 200 mg Korianderfrucht (EB 6), 200 mg Kamillenblüte (Ph. Eur. III) und 170 mg Baldrianwurzel (Ph. Eur. III) sowie 0,5 mg Fenchelöl (DAB 8) und 109,5 mg Honig (DAB 6). Enthält 24 Vol.% Alkohol.

Anwendungsgebiete: Zur Verhütung und Beseitigung von Blähungsbeschwerden jeder Art bei Säuglingen und Kindern, insbesondere mit krampflosender Wirkung. Zur Regulierung der Verdauungsfunktionen (z.B. nach Kostumstellung oder Abstillen) oder bei nervösen Magen-Darmstörungen, falls ein ernstes organisches Leiden ausgeschlossen werden kann.

Folgeerscheinungen wie Verstimmung, Unruhe und Schlaflosigkeit werden ursächlich mitbehandelt. Dosierung: Soweit nicht anders verordnet, Säuglingen 3 mal täglich 3-6 Tropfen. Kindern über 1 Jahr 3 mal täglich 6-10 Tropfen. Schulkindern 3 mal täglich 10-15 Tropfen verdünnt eingeben.

Packungsgröße und Preis: DM 6,65, O.P. mit 30 ml Lösung
Vertrieb für Luxemburg: M. PTrost S.A., L-1019 Luxemburg



Dentinox KG, D-1000 Berlin 48

Dentinox KG, 1000 Berlin 48

Quel est l'incidence de ces hépatites chez les malades transfusés? Voici l'analyse de 23 séries de la littérature à laquelle je me suis livré. Le cumul de ces 23 séries montre que sur 8 961 malades prospectivement étudiés, qui ont reçu en moyenne 7,5 unités de sang chacun, il y a 0,76% d'hépatites B qu'il ne faut pas oublier bien que les unités de sang aient été testées, et que 8,82% font une hépatite non-A non-B définie par l'augmentation de l'ALT à deux reprises dans les semaines ou les mois qui suivent la transfusion. Les groupes contrôle non transfusés comportaient 5 791 malades et l'incidence d'hépatite non-A non-B y est de 1,6%, donc le facteur de correction. Telles sont les données actuelles de la littérature cumulée concernant les malades transfusés.

Incidence d'HPT – NANB dans 23 études
de la littérature
Synthèse

N. malades transfusés	8 961
N. moyen unités transfusées	7,5
% malades hépatite B	0,76
% malades transfusés hépatite NANB	8,82
N. malades non transfusés contrôlés	5 791
% malades non transfusés hépatite NANB	1,6

Chez les hémophiles, l'incidence est beaucoup plus élevée. Elle augmente en fonction de la quantité, de la durée et de l'intensité du traitement substitutif. De nombreuses publications existent, je ne veux pas vous fatiguer

pour vous donner les fréquences. Une étude parisienne montrait sur 55 hémophiles suivis pendant 4 ans, des hémophiles qui étaient vaccinés contre le virus B, une incidence des perturbations hépatiques à 47%.

Si le caractère asymptomatique des hépatites non-A non-B est une des caractéristiques majeures de cette morbidité transfusionnelle, la deuxième caractéristique majeure est sa tendance à passer à la chronicité. Cette tendance est parfaitement démontrée dans les expérimentations animales chez le singe et chez l'homme.

Dans ces 10 études publiées, 140 malades ont été biopsiés. Sur ces 140 malades, nous avons 66, c'est-à-dire autour de 47% d'hépatites chroniques actives et une évolution cirrhogène. A ce tableau, il faut ajouter les résultats tout récents d'une étude prospective de 40 malades à Toulouse, suivis de 6 mois à 4 ans, et dont 50% sont passés à la chronicité, 4 malades ont été biopsiés et tous les 4 avaient une hépatite chronique active.

Vous voyez donc que les données sont sombres. Mais ces données doivent être modérées compte tenu de 3 types d'arguments:

- Premièrement, le nombre très réduit de ce type d'observation compte tenu du nombre énorme d'hépatites post-transfusionnelles potentiellement induites dans le monde.

- Deuxièmement, la biopsie hépatique n'est faite que chez les malades qui ont une forme grave cliniquement exprimée et non

Auteurs	N. Cas biopsies	HCP	HCA	Cirrhose ± HCA	% des cas HCA ± cirrhose
Knodell (40)	10	1	8	1	90
Berman (41)	8	2	5	1	75
Rakela (42)	6	2	3	1	67
Alter (48)	29	5	14	6	69
Omata (43)	5	2	2	1	60
Koretz (44)	18	10	4	4	44
Realdi (45)	13	3	5	5	77
Kiyosawa (46)	13	8	5	0	38
Naouri (47)	20	2	14	4	90
Roudot (50)	18	6	6	4	55
Total	140	41	66	27	66

Evolution histologique des HPT NANB
Tableau modifié et complété d'après Dienstag

pas chez tous les malades qui font une hépatite post-transfusionnelle.


- Troisième argument modérateur, la maladie sous-jacente qui a causé la transfusion et les autres facteurs peuvent jouer dans le sens de l'aggravation.

Malgré ces arguments de modération, il n'en reste pas moins vrai que la tendance à la chronicité est une caractéristique comme je viens de le dire majeure des hépatites non-A non-B en général, et des non-A non-B post-transfusionnelles en particulier, et que le potentiel d'évolution cirrhogène est le facteur de gravité majeur de ces hépatites.

Que faire? Quels moyens de prévention?

Aucun de vraiment satisfaisant, mais deux d'efficacité partielle et discutée. Ces deux moyens: 1) Dépistage des anilines amino-transférases chez le donneur et élimination des unités fortement positives, à taux élevés. 2) Elimination des unités de sang des donneurs ayant l'anti-HBc. Ces deux mesures sur lesquelles on discute depuis plus de 12 ans ont été plus récemment alimentées par ces deux grandes études américaines dont ici j'apporte la synthèse des résultats.

Frequency of NANB – Hepatitis in recipients as related to donor anti-HBc status and ALT level (Stevens et Al. 1984)


Donor Status		Recipients				Risk of NANB-H
ALT (IU/L)	Anti-HBc	Total N.	N.	with NANB-H %	%	
All < 45	All (-)	874	49	5,6	6,4	
	Any (+)	164	18	11		
Any > 45	All (-)	79	20	25,3	34,5	
	Other unit (+)	15	5	33,3		
	Same unit (+)	19	14	73,7		
	All (-)	953	69	7,2		
	Any (+)	198	37	18,7		

Dans cette étude, près de 1.200 malades ont été suivis prospectivement. Qu'observons-nous? Que chez les malades qui n'ont reçu aucune unité ALT anormale l'incidence de l'hépatite non-A non-B est de 6,4%, que chez ceux qui ont reçu au moins une unité ALT anormale, l'hépatite survient dans 34%.

En ce qui concerne l'anti-HBc, chez ceux qui n'ont reçu aucune unité anti-HBc positif, l'incidence d'hépatite non-A non-B est de 7,2% et chez ceux qui ont reçu au moins une

unité positive l'incidence est de 18,7%. Quand on regarde la combinaison de ces marqueurs chez les malades qui ont reçu les uns et les autres ou les uns ou les autres, on observe un gradient de gravité, que j'ai symbolisé par ce triangle, qui va de 5,6% chez les gens qui n'ont reçu ni anti-HBc positif ni ALT anormale, à 73,7% chez ceux qui ont reçu sur la même unité à la fois ALT anormale et anti-HBc positif.

Frequency of NANB – Hepatitis in recipients as related to donor anti-HBc status and ALT level
(Koziol et Al. 1986)

Donor Status		Recipients				Risk of NANB-H
ALT (IU/L)	Anti-HBc	Total N.	N.	with NANB-H %	%	
All < 53	All (-)	134	6	4,5	8,16	
	Any (+)	62	10	16,1		
Any > 53	All (-)	16	2	12,5	23,5	
	Any (+)	18	6	33,3		
	All (-)	150	8	5,3		
	Any (+)	80	16	20		

Le même type de conclusion pour la deuxième grande étude américaine, celle de l'Institut National de la Santé. C'est avec ces deux grandes études que le problème déjà ancien qui a été camouflé pendant quelques années par le problème SIDA a de nouveau ressurgi. Qu'avons-nous observé en France? Deux études prospectives, une à Lyon, l'autre à Toulouse, ont été conduites.

Dans cette étude lyonnaise réellement randomisée prospective, une des seules dis-

ponibles, l'incidence d'hépatites non-A non-B est de 6,25% chez les receveurs de sang non sélectionnés et 0,9% chez les receveurs de sang à ALT normale. Quand on mélange les individus des deux groupes randomisés et l'on compare l'incidence de l'hépatite chez les receveurs de sang à ALT normale et chez les receveurs de sang à ALT élevé, la différence est encore plus grande.

Dons	N. unités transfusées	N. receveur	N. Moyen unités transf. par malade	HPT NANB malades	
				N.	%
non sélectionnés	834	112	7,4	7	6,25
ALT normale	859	110	7,8	1	0,9
Tous ALT normale dans les 2 groupes	1279	181	7,06	1	0,55
Au moins un ALT élevé dans les 2 groupes	414	41	10	7	17,07

Résultats de l'étude prospective randomisée lyonnaise

En ce qui concerne Toulouse, l'étude a été prospective mais légèrement biaisée par la conception de l'étude puisque seuls les gens qui avaient reçu ALT anormale ont fait l'objet d'un suivi dans le temps, d'où la disparité des deux effectifs. Là encore, les différences sont très parlantes.

augmentation, l'hépatite liée à une toxicité médicamenteuse, à une hémochromatose, à une stéatose, à l'alcoolisme, etc. Donc on peut orienter le malade vers une consultation ou donner des conseils pratiques en ce qui concerne l'alcool, l'obésité, d'où l'intérêt de ce dépistage en santé publique;

Dons	N. unités transfusées	N. receveurs	N. Moyen unités transf. par malade	HPT NANB malades	
				N.	%
Tous ALT normale	682	67	10,1	3	4,4
Au moins un ALT élevé	1826	132	13,8	35	26,5

Résultats de l'étude prospective toulousaine

Lorsque l'on rassemble ces deux études françaises, on aboutit à la synthèse présentée dans le tableau suivant.

Transfusion associated NANB-Hepatitis (1) according to donor ALT level in 2 prospective studies from Lyon and Toulouse. France 1985

Donor ALT status	N. Patients (2)	Blood units		NANB-Hepatitis	
		N.	X	N.	%
- Unselected	112	834	7.4	8	7.1
- ALT normal	248	1961	7.9	6	2.4
- At least 1 unit with ALT > N	173	2240	12.9	42	24.2

* Statistically significant (P < 0.001)

(1) Definition criteria: ALT > 2,5 N, at least 11 days after surgery, persisting on at least 2 specimens taken at 3 - 17 day intervals

(2) Cardiac bypass surgery

Donc, en ce qui concerne l'ALT, du moins en France, mon propre sentiment est que c'est un test qui mériterait d'être envisagé sérieusement:

- c'est un test logique à faire chez les donneurs et largement utilisé en clinique et qui est un témoin relativement fiable d'une atteinte hépatique, autrement dit quelque chose de concret;

- la notification des donneurs qui ont un ALT élevé n'est pas trop malaisée, il y a des anomalies objectives qui sont liées à cette

- enfin, dernier argument, le taux d'exclusion des donneurs est faible.

Que se passe-t-il pour l'anti-HBc? Les problèmes sont moins simples, en ce qui concerne la France, une seule étude est disponible, c'est celle de Toulouse non randomisée donc rétrospective. Nous observons chez les malades qui ont reçu du sang anti-HBc positif que l'incidence de l'hépatite non-A non-B est de 36,4% (4 sur 11) alors qu'elle est de 17,7% seulement chez ceux qui ont reçu du sang anti-HBc négatif.

**Incidence of transfusion associated NANB-Hepatitis
according to the donor's ALT and anti-HBc status
W. Smilovici et Al., Toulouse-France (1985)**

Donor blood	Anti-HBc +		Anti-HBc -		Total NANB-H %
	nH/n	%	nH/n	%	
ALT = N	1/5	20	3/57	5.3	6.4
ALT > N	3/6	50	26/107	24.3	25.6
Total NANB-H	4/11	36.4	29/164	17.7	

Mais l'efficacité du dosage de l'anti-HBc est très discutée et controversée. Il y a des études qui ont montré que cela servait à quelque chose comme ces trois études dont je viens de parler, d'autres pour montrer qu'il ne servait à rien, y compris une étude française et plusieurs études en Espagne, aux Etats-Unis, aux Pays-Bas. L'efficacité de ces deux mesures pour la diminution du chiffre de l'incidence des hépatites non-A non-B a été évaluée par le Centre d'Epidémiologie d'Atlanta pour les Etats-Unis dans le tableau suivant.

ment à nos craintes, il y avait une très bonne corrélation sur 10.000 donneurs testés dans 10 régions de la France. Grâce à l'ensemble de ces tests qui ont été colligés et analysés de façon informatique par le Docteur Smilovici qui est de Toulouse, voici les chiffres que nous pouvons donner. Sur ces 10.000 individus, il y a 4,6% d'anti-HBc positif, 1,3% d'ALT supérieur à deux fois la normale, 0,98% qui ont les deux marqueurs. Basé sur cette incidence, si on faisait l'élimination des donneurs, on aboutirait à 6,73% d'individus ayant l'un ou les deux marqueurs, donc

**Predicted efficacy of surrogate testing in the prevention of
transfusion related NANB-Hepatitis in USA (CDC - 1987)**

Donor strategy	Outcome in recipients				Reduction rate	
	Total NANB-H	Chronic infection	CAH	Cirrhosis		
No test	48.000	24.000	6.000	2.400	30%	60%
ALT or anti-HBc	33.600	16.800	4.200	1.680		
Both	19.200	9.600	2.400	960		

Devant ces démonstrations, quelle a été notre attitude en France? Au sein du Comité que j'ai la charge de coordonner au niveau de la Société Nationale de Transfusion Sanguine, nous avons tenté de simuler et étudier les problèmes qu'un tel dépistage éventuel pouvait poser au niveau des centres de transfusion de ce pays sur le plan technique, sur le plan stratégique et sur le plan de répercussion chez les donneurs.

Premièrement, la corrélation technique entre les résultats EIA et RIA, test de référence. Nous observons que contraire-

ça vous donne le taux d'élimination des dons qui auraient ces marqueurs en France.

Je disais qu'un des objectifs de cette étude était de voir quelles étaient les répercussions d'une telle politique au niveau français. Notre seconde approche a été l'évaluation économique du coût des hépatites post-transfusionnelles non-A non-B induit en France. Les détails de cette étude seront prochainement publiés mais je vous présente un des tableaux de conclusion de ce volet économique.

	N. Cas/An		Coût/Cas/An		Coût total/An	
H. Aigüe	4500	9000	3208	3208	14.436.000	28.872.000
HCP	15000	30000	1353	3728	30.442.000	83.880.000
HCA	15000	30000	3400	11828	76.500.000	266.130.000
Coût des soins pour HPT NANB par an =					121.378.000	378.882.000
Coût des soins engendré par chacun des 4.000.000 de PSI					30,34	94,72

Compte tenu de cette analyse, je voudrais terminer en résumant nos réflexions en deux volets:

Le premier, les éléments négatifs, les problèmes et les interrogations que soulèvent ce double dépistage.

- Premièrement, même si on introduisait cette stratégie, on continuerait à avoir au moins 40% d'hépatites non-A non-B, donc pas d'éradication totale.

- Deuxièmement, une forte proportion des receveurs de sang ayant reçu du sang à ALT élevé et anti-HBc positif ne feront jamais d'hépatite.

- Troisièmement, une proportion importante des donneurs anti-HBc positif ne transmet certainement aucun virus.

- Quatrièmement, dans plus de 50% des cas, une augmentation des ALT est liée à une cause non virale.

- Cinquièmement, pour l'ensemble de ces raisons, écarter un donneur porteur de ces deux marqueurs est dans un très grand nombre de cas injustifié.

- Sixièmement, le nombre des études randomisées, bien conçues, n'est pas suffisant pour vérifier les résultats prédits par les deux études américaines ou par l'ensemble de ces études randomisées dont je vous parlais.

- Enfin, le coût économique d'une telle stratégie n'est bien entendu pas négligeable, 200 millions de francs pour la France au moins.

Voici en ce qui concerne, du moins d'après mon analyse, la récapitulation de ces éléments négatifs.

Mais terminons par les éléments positifs.

- Premièrement, si 40% des hépatites ne sont pas éliminées, toujours d'après ces projections, 60% le seront. Ce n'est donc pas négligeable.

- Deuxièmement, il n'existe aucun test spécifique d'hépatite non-A non-B actuellement à notre disposition et on n'en prévoit pas dans un proche avenir. Autrement dit, si on ne fait rien, on est obligé de baisser les bras complètement.

- Troisièmement, le dépistage de l'ALT chez les donneurs de sang peut être considéré comme une mesure de santé publique.

- Quatrièmement, le marqueur anti-HBc aide à dépister des individus appartenant à des groupes à risques pour d'autres agents viraux, en particulier retrovirus.

- Cinquièmement, avec l'existence des publications actuellement disponibles démontrant, même si cela est discuté, que l'introduction de ces mesures a un impact même partiel sur la prévention des hépatites non-A non-B, se pose le problème éthique de refaire des études randomisées prospectives, c'est-à-dire injecter intentionnellement à un groupe de receveurs des unités de sang à ALT élevé et anti-HBc positif, pour vérifier les données déjà existantes. Par ailleurs, le problème médico-légal peut être soulevé lorsque de telles hépatites sont démontrées après l'injection de sang et nous commençons à en avoir des exemples.

C'est donc en fonction de ces réflexions et études que nous avons recommandé aux autorités sanitaires françaises l'introduction systématique de ces dépistages en attendant la mise au point des tests spécifiques.

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, Sehnscheidenentzündung, 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, Ohrklingeln, 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

Für Luxemburg:
Integral S. A.
5, Rue Christophe · Plantin
Tél. 48.56.56



Die unmögliche Rheumatherapie:

RANTUDIL® FORTE.

Wirksam wie die Stärksten.
Nebenwirksam wie die Schwächsten.



FELDENE[®]

P I R O X I C A M



S.A. PFIZER N.V.
RUE LEON THEODORSTRAAT 102
1090 BRUXELLES - BRUSSEL



Pfizer

Opportunistic Infections in AIDS

Most patients with AIDS die of opportunistic infections. Many of these can be cured if treatment is started early. Early recognition requires a good knowledge of the frequency of each infection. Prompt diagnostic procedures lead to quick and correct management.

Dr ROBERT HEMMER

Head of the Department of Infectious Diseases, Centre Hospitalier de Luxembourg

AIDS is diagnosed by its complications which are opportunistic infections and neoplastic disease (Kaposi's sarcoma and lymphoma). Infectious complications can be divided into those which are common and those less commonly found; the order of frequency may differ from one country to another.

They can also be divided into those which are easy to diagnose (without invasive procedures) and those less easy to diagnose (necessitating invasive procedures).

They can finally be divided into those for which a treatment is available and those for which no effective treatment is available at present.

Frequency of Opportunistic Infections

Table 1 shows the most frequently diagnosed opportunistic infections in AIDS. Of the first 30,000 AIDS patients from the USA 63.6% suffered at least one episode of *Pneumocystis carinii* pneumonia, which is thus by far the most frequent opportunistic infection in AIDS.

Oral or pharyngeal candidiasis (which is not an indicator of AIDS, according to the CDC definition) is found in 44.8% of patients. Oesophageal candidiasis (which is indicative of AIDS) occurs in 10.6%. Between 2 and 10% of patients suffered from the other infections in Table 1.

Less frequently found opportunistic infections, occurring in 0.1 to 1.9% of patients, include tuberculosis, papovavirus infection, bronchopulmonary candidiasis, chronic enteric isosporiasis, other atypical mycobacterial infections, *Salmonella* septicaemia, *Legionella* pneumonia, aspergillosis, nocardiosis, histoplasmosis and coccidiomycosis.

Non-opportunistic infections, like pneumonia and other infections caused by *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* tend to be more frequent in the HIV-infected population.

Clinical Syndromes and Diagnostic Procedures

Pulmonary syndrome. It consists of cough, dyspnoea, fever and pain in the thorax. The chest X-ray may show infiltrates (diffuse, patchy or lobar) or may be normal.

Pneumocystis carinii is the first pathogen to consider, but other infections (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, CMV, Legionella spp, fungi, encapsulated bacteria) or non-infectious causes (Kaposi's sarcoma, non-specific interstitial pneumonia) must be kept in mind.

The investigations include sputum stains and cultures, blood cultures, arterial blood gas measurement and especially bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and biopsy.

Upper gastrointestinal syndrome. Candida oesophagitis should be suspected if the patient complains of dysphagia, retrosternal pain, anorexia or abnormal taste sensation, especially if these symptoms are associated with oral thrush. Endoscopy confirms the diagnosis.

Gastrointestinal syndrome with diarrhoea. Acute or especially chronic diarrhoea, often associated with weight loss, should lead to microbiological stool examination for *Mycobacterium avium-intracellulare*, cryptosporidia, cytomegalovirus – and also for parasites and bacteria which are not indicators of AIDS, but which are frequently found in HIV-infected persons, such as *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis* and Salmonella. Kaposi's sarcoma may be responsible for the diarrhoea and should be looked for by endoscopy.

Central nervous system syndrome. Headache, altered mental status, fever, focal neurological signs, slowly progressive neurological disease, varying degrees of confusion or dementia may be caused by the HIV or by an opportunistic disease: lympho-

ma of the brain or infection by *Cryptococcus neoformans*, toxoplasmosis or more rarely papovavirus.

Computerized tomographic scanning, magnetic resonance imaging, examination of the cerebrospinal fluid, CSF and serum cryptococcal antigen levels may guide the diagnosis; sometimes a brain biopsy is necessary.

Syndrome of persistent fever. One of the most challenging diagnoses is persistent or recurrent fever without pulmonary, gastrointestinal or neurological symptoms or signs. It is most often caused by disseminated infection with CMV, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis carinii* or Salmonella; more rarely by disseminated tuberculosis or septicaemia with encapsulated bacteria.

Blood cultures for atypical mycobacteria, viruses, bacteria and fungi, bone marrow cultures, stool cultures and lymph node cultures are often useful.

Mucocutaneous syndromes. Many skin manifestations have been described in HIV-infected patients. Some of them are of infectious origin: *Herpes simplex* and *Varicella zoster* infections, ano-genital warts, Molluscum contagiosum, fungal infections, folliculitis.

Others are not attributed to infectious causes: Kaposi's sarcoma, seborrhoeic dermatitis, maculopapular pruritic eruption etc. Culture and biopsy may be necessary for diagnosis.

Treatment

Effective treatment is available for candidiasis, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, toxoplasmosis, *Herpes simplex* and *Varicella zoster* infections, tuberculosis and encapsulated bacteria. Treatment must be started early in the course of the disease and must often be continued indefinitely (prophylactic treatment of relapse).

Treatment for *Mycobacterium avium-intracellulare* and cytomegalovirus infections exists on an investigational basis.

No effective treatment is known for cryptosporidiasis and for progressive multifocal leukoencephalopathy.

The long-term prognosis of AIDS is unlikely to change before effective treatment for reversing the immune deficiency is available; we now can diagnose accurately and treat effectively many opportunistic infections. Early diagnosis and prompt treatment of opportunistic infections prolongs the survival of patients with AIDS.

- *Pneumocystis carinii* pneumonia
- Oral, pharyngeal and oesophageal candidiasis
- Cryptococcal meningitis
- Herpes virus infections (cytomegalovirus, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*)
- Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*
- Chronic enteric cryptosporidiasis
- Toxoplasmosis of the brain

Table 1: The most frequent infectious complications of HIV infection.

Résumé d'une conférence faite par l'auteur le 29 janvier 1988 au Royal College of Physicians, London et le 27 février 1988 à la Journée Scientifique de la Transfusion Sanguine, Luxembourg.

Rantudil®

NEU
von Tropon

retard

Gegen
Rheuma



Wirkung: stark – Verträglichkeit: sanft

Wenn der Schmerz im Vordergrund steht.

Rantudil forte

Wenn die chronischen Beschwerden dominieren.

Rantudil retard

Zusammensetzung: 1 Kapsel Rantudil enthält 30 mg Acemetacin, 1 Kapsel Rantudil forte enthält 60 mg Acemetacin, 1 Kapsel Rantudil retard enthält 90 mg Acemetacin. **Indikationen:** Chronischer Gelenkrheumatismus, Psoriasis-Arthritis, aktivierte Arthrose/Spondylarthrose, M. Bechterew, Gichtanfall, Entzündungen der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Schleimbeutel, chronische Lumbago-Ischialgie, posttraumatische/postoperative Entzündungen und Schwellungen, Thrombophlebitis und Vasculitis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Indometacin und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer sowie Neigung zu Überempfindlichkeit infolge Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen oder chronischen Atemwegsinfektionen. Vorausgegangenes oder bestehendes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (ausgenommen unter strenger ärztlicher Kontrolle). Sorgfältige Überwachung bei schwerer Leber-, Nieren- oder Herzinsuffizienz bzw. stark erhöhtem Blutdruck. Schwangerschaft, Stillzeit und Kinder unter 14 Jahren. **Nebenwirkungen:** Magen-Darm-Störungen sind möglich, gelegentlich Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl, selten Augenflimmern, vorübergehende Beeinträchtigung des Sehvermögens, Ohrenklingen, Müdigkeit, allergische Reaktionen, sehr (z. T. mit Blutungen) sowie Leberfunktionsstörungen (u. U. mit Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit schienen beeinträchtigt wird, verstärkt im Zusammenwirken mit 20 Rantudil forte Kapseln; 50 Rantudil forte Kapseln; 20 Rantudil



retard Kapseln; 50 Rantudil retard Kapseln. Tropon Arzneimittel Köln.

Für Luxemburg: Integral S. A., 5, Rue Christophe-Plantin, Téléphone 48.56.56

- rezeptpflichtig -

Tentative de surveillance extemporanée des donneurs de sang par le dosage de la Zinc-Protoporphyrine

Dolphe Kutter
Centre Universitaire de Luxembourg,
Département des Sciences
Charles Missenard
Laboratoire de la Clinique Eich,
Luxembourg
Jean-Claude Faber
Laboratoire
du Centre de Transfusion
de la Croix-Rouge,
Luxembourg

L'épuisement des stocks de fer constitue le principal effet secondaire du don de sang répété. Pour cette raison le bilan du fer doit être effectué régulièrement chez tous les donneurs. L'examen hématologique ne décèle que les déficiences en fer importantes, entraînant une anémie, alors qu'une déficience latente ne saurait être mise en évidence que par un dosage coûteux de la ferritinémie.

Nous avons voulu nous rendre compte de la valeur d'un nouveau paramètre de la déficience en fer, la Zinc-Protoporphyrine (ZnPP). Dans le métabolisme normal la ferrochélatase incorpore un ion Fe^{++} dans la molécule de protoporphyrine pour en faire l'hème. Cette réaction a lieu dans les mitochondries des érythroblastes. En l'absence de Fe^{++} , soit en cas de déficience martiale, soit à la suite d'une inhibition de la réductase qui transforme le Fe^{+++} en Fe^{++} , la ferrochélatase va incorporer les ions Zn^{++} dans la molécule de protoporphyrine et synthétiser ainsi la ZnPP. Une inhibition de la ferro-réductase est attribuée à certains métaux lourds, comme le plomb et le vanadium. Une augmentation de la ZnPP sera toujours un signe d'une déficience de Fe^{++} au niveau de la mitochondrie (figure 1).

La ZnPP peut être déterminée sur une goutte de sang par fluorimétrie de surface directe. La mesure ne prenant que quelques secondes peut être effectuée en présence du donneur. Nous avons voulu savoir si cet examen permettait de tirer des conclusions sur les réserves de fer du donneur.

Nous avons pu examiner 327 échantillons de sang veineux prélevé sur EDTA provenant de 73 femmes et de 254 hommes. De chaque donneur nous ont été communiqués les résultats de la numération sanguine et le nombre de dons. Les mesures

de ZnPP ont été effectuées au moyen d'un hématofluorimètre AVIV 205.

Nous avons d'abord calculé les statistiques basales des collectifs de donneurs féminins et masculins. Nous avons obtenu des valeurs pratiquement identiques à celles de collectifs normaux examinés dans un travail précédent. Un appauvrissement systématique en fer des donneurs est donc exclu (1).

Nous trouvons une corrélation négative très faible entre ZnPP et le taux d'hémoglobine ($r = 0.17$).

Sur les 327 donneurs l'examen hématologique a mis en évidence 32 cas d'anémie, dont 24 anémies normochromes et 8 anémies microcytaires. En opposant la présence d'une anémie au taux de ZnPP selon le théorème de Baye nous obtenons le tableau suivant:

		Anémie	
		Présente	Absente
ZnPP	Augmentée	4 (vrais +)	15 (faux +)
	Normale	28 (faux -)	280 (vrais -)

d'où nous tirons une sensibilité diagnostique pour les anémies de 13% et une spécificité diagnostique de 95%. En d'autres termes la ZnPP ne nous révèle que 13% des anémies de tout type. Devant une augmentation nous pouvons par contre conclure à une anémie dans 95% des cas. Sur 8 anémies microcytaires, nous en décelons 4 par la ZnPP. La sensibilité diagnostique monte donc à 50% pour les anémies microcytaires. Dans le groupe des «faux +» nous avons trouvé une intoxication saturnine nette et une hypoferrémie importante. Nous ajoutons donc ces 2 cas au groupe des vrais +.

Du tableau ainsi modifié nous calculons une valeur prédictive positive médiocre de 32% et une valeur prédictive négative de 91%. On pourra en d'autres termes conclure d'une ZnPP augmentée à une anémie avec une probabilité de 32%, d'une ZnPP normale

à l'absence d'une anémie avec une probabilité de 91%.

Ces chiffres méritent cependant une discussion. Il ne faut pas perdre de vue qu'une augmentation de la ZnPP n'indique qu'une déficience en fer au niveau des mitochondries, déficience qui peut bien précéder un état anémique, tout comme elle peut faire défaut dans des cas d'anémie manifeste. Si nous admettons qu'une telle déficience ne doit pas exister chez un donneur de sang, nous réduisons à zéro notre taux de faux positifs, tout en amenant notre valeur prédictive positive à 100%. Même si la sensibilité diagnostique est nettement insuffisante, la haute valeur prédictive nous semble faire de la ZnPP un outil valable dans la surveillance des donneurs de sang. Une ZnPP normale n'indiquera non seulement avec une probabilité de 91% l'absence d'une anémie, mais avec certitude une disponibilité suffisante d'ions Fe^{++} au niveau de la mitochondrie.

Schifman, Rivers, Finley et Thies (2) ont jusqu'ici été les seuls à comparer la valeur diagnostique de la ZnPP à celle de la ferritine chez des donneurs de sang. Ils rapportent une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives très semblables pour les deux paramètres. Ils constatent par contre une nette influence du nombre de dons sur le taux de ZnPP, alors que nous constatons une corrélation pratiquement nulle ($r=0.045$). Des déterminations journalières après le don chez un donneur masculin montrent bien une phase déficiente entre le 15° et le 40° jour après le don, suivie d'un retour à la normale. Nous pensons que la constatation américaine provient du nombre nettement plus élevé de dons annuels, jusqu'à 6 dons/an, alors que le nombre de dons/an n'est que de 3 à 4 à Luxembourg.

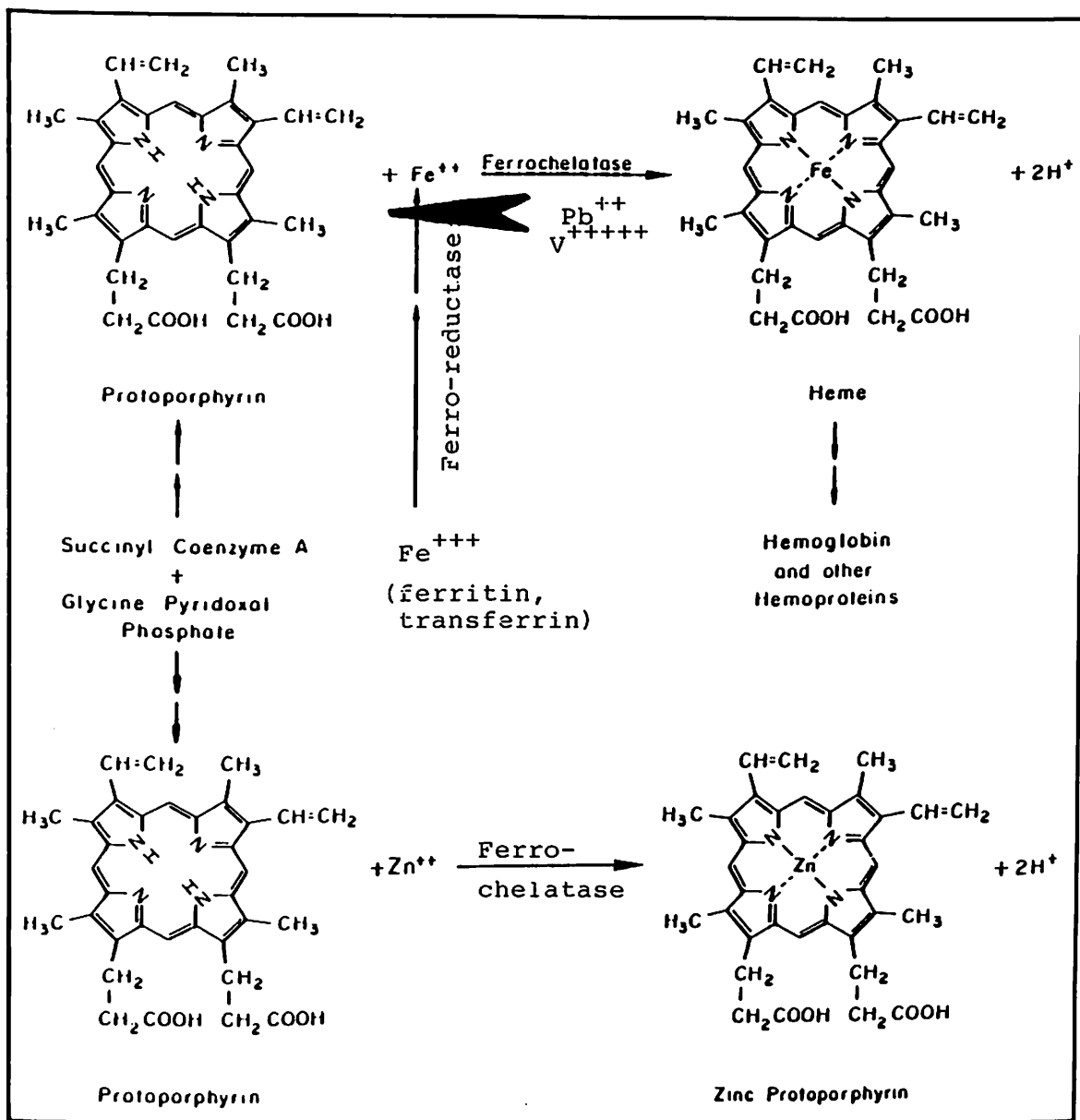


Figure 1. Dernière étape de la synthèse de l'hème dans le cas normal et en cas de déficience en Fe^{++} .

Bibliographie

1. D. Kutter, K. Al Haidari, Ch. Missenard. Valeur diagnostique d'un nouveau paramètre hématologique: la Zinc-Protoporphyrine. Bull. Soc. Sci. Méd. Lux. 124, 45 (1987)
2. R. B. Schifman, S. L. Rivers, P. R. Finley, C. Thies. RBC Zinc Protoporphyrine to Screen Blood Donors for Iron Deficiency Anemia. JAMA 248, 2012 (1982).



Therapeutic Haemapheresis

C. Th. Smit Sibinga, MD, PhD,

**Red Cross Blood Bank
Groningen-Drenthe,
Groningen, NL**

Apheresis is a word, which is from Greek origin and means to take away. The first therapeutic haemapheresis as being indicated and documented, seems to come from Ovidius *Metamorphoses* the 7th book. It says that Iason the son of Aeson desperately pleaded Medea to restore the youth of his old father. Medea took her unsheathed knife, cut the old man's throat and let all his blood out. She filled his old veins with a rich elixer. The elixer, the replacement she used, was a very specific recipe of "herbs, seeds and flowers, strong juices and pebbles from the farthest shores and oceans East and West, hoar-frost taken at the full of the moon, a hoot owls' wings and flesh, a werewolf's entrails, the filet of a snake, the liver of a stag and the eggs and head of a crow which had been alive for nine centuries". The king as by magic received back his natural strength and magnificent youth, like the expectation physicians still have today of therapeutic haemapheresis: Magic outcome of what we would like to see, but usually do not achieve.

What should therapeutic haemapheresis be and how should we set up indications for modality we have in transfusion practice, today. The rationale which we have for plasma exchange is either removal of circulating antigens, immune complexes or abnormal proteins and toxins, or replenishment of specific plasma factors as for instance in ITP. The potential techniques which are available for therapeutic plasma exchange are centrifugation and filtration, practised through continuous flow or discontinuous flow principles with almost the same result. Time is the only relative factor which changes from technique to technique. In the filtration principle, we can apply simple filtration or a cascade system in which the first

recovered plasma is then filtered through specific secondary filters to remove what was anticipated to be the causative agent of the disease involved. Increasingly new principles come on the market, specifically affinity columns. On the horizon of medical practice in this respect, to selectively remove what we think is pathogenic for the disease involved, are activated charcoal columns for the extraction of bile acids in cholestatic syndromes, DNA collodion charcoal for specific immuno-adsorption and removal of single stranded DNA antibodies and immune complexes, heparin agarose columns for the specific removal of LDL in hyperlipidaemiae patients, A and B antigen columns for effective removal of circulating high titre isoagglutinins and Staphylococcus protein A columns to bind the FC portion of IgG immunoglobulins. However, sufficient clinical trials are not yet available to really justify the need for all these new developments in haemapheresis. Further developments which are under investigation now, are the specific removal of pathogenic substances through plasma perfusion and through specific precipitation either by chemical means or by physical-chemical means, such as the application of a magnetic field and specific chemicals to precipitate pathogenic substances.

The fundamental criteria for assessing plasma exchange are in the potential evidence to suggest that the disease or symptomatology is due to an abnormal plasma constituent or the deficiency of a normal plasma constituent as for instance in ITP. The assessment of these criteria for therapeutic haemapheresis should be based on a scientific rationale and not an emotional feeling, should follow an appropriate treatment schedule, should follow an appropriate replacement fluid regime and should follow a defined clinical indication. These four premises are extremely important to keep in mind when we start practising therapeutic plasma exchange. Not always is it very well defined what factor is involved and how active the unwanted factor to be removed is. There is a dynamic equilibrium between the intravascular and extravascular volume. (fig. 1) Many substances disappear at a certain rate from the intravascular compartment and are therefore not available for the exchange. On the other hand there is a refill of constituents from the extravascular

compartment into the intravascular mass. The plasma exchange only affects what is in the intravascular compartment. That is why we should look into the efficacy of removal, because if we deal with IgG type of antibodies and complexes, the majority will be in the extravascular mass and therefore not accessible to removal. If we deal with IgM types of antibodies or complexes, the vast majority will stay in the intravascular compartment and is accessible to the exchange. The ideal curve of removal follows a strict linear pattern. (fig. 2) The majority of constituents does not follow at all such an ideal curve. An optimal exchange calculated from the formula $\frac{V_t}{V_0} = e^{-n}$ is 1-1,5 plasma volume which means that in each case and in each indication before one starts the plasma volume of the patient involved should be calculated. To be as effective as possible one should try to reach the removal of at least 1,5 plasma volume per procedure.

The clinical acceptance of therapeutic exchange, especially the validity of such modality in the treatment of patients should be in the evidence for clinical improvement due to the removal of abnormal plasma constituents and not based on subjective feelings of both the patient and the physician. Clinical trials, properly designed, randomised and controlled are therefore necessary. Looking critically into the enormous literature available on therapeutic haemapheresis, we can state that there are only few publications which really deal with properly designed randomised and controlled trials. The majority is anecdotal information. The conditions commonly supported with therapeutic haemapheresis not meeting one or more assessment criteria are given in table 1. The disorders in which efficacy of plasma exchange can be monitored by measuring abnormal constituents in the plasma are listed in table 2. In fact, in these diseases there is possibly a constituent which is believed to be pathogenic for the disease. There are a few other diseases with a related abnormal constituent which is believed to be pathogenic and therefore can be monitored over such procedure. By far the best example of an accepted disease state in which plasma exchange can contribute to the benefit of the patient, is Waldenström's hyperviscosity syndrome. Here the indication is well established and based on the criteria and clinical trials done so far and

recorded in the literature. In antibody mediated immunologic disorders specifically the autoimmune haemolytic anaemia, the post-transfusion purpura and the Factor VIII antibody non-responsive to any type of treatment, plasma exchange might be supportive, but is never causative. A further overview is given in table 3.

To determine the size and frequencies of therapeutic plasma exchange there are three functions of importance: clinic, physiology and economy. The clinical situation of the patient, the clinical experience of the team, the possible complications to be anticipated, the patient's condition and tolerance to the technique because of the extracorporeal circuit over a longer period of time and the potential risks related to the technique should be carefully considered before one starts therapeutic haemapheresis. The risk factors of therapeutic plasma exchange are in three categories: the machine and software or disposables, the personnel and the procedure per se. However, if the indication for the patient is in the benefit of the doubt, the risks might even further exceed the benefits to be anticipated. The efficacy relates very much to the amount of and behaviour of pathogenic constituents to be removed. We therefore have to study carefully the synthesis and catabolism, the distribution of the pathogenic and abnormal constituent over the intravascular and extravascular compartment and the effect of removing the plasma from the intravascular compartment. An important point to consider is that medication could interfere with synthesis and catabolism rates. The economic factor relates very much to the replacement fluid used, the availability and the costs. For the prevention of risks related to the transfusion of human origin type of replacement, plasma albumin solutions are by far the safest, but also are the most expensive ones. Plasma is far less costly but has much higher risks for transmitting diseases and causing allergic reactions.

In the set-up and the operating costs, specifically filters are very expensive. The personnel conditions of course are of importance. The responsibilities in therapeutic exchange are disease bound, machine bound and procedure bound. All these aspects should be known very carefully before

one starts. Haemapheresis procedures should be done with equipment capable of processing sufficient large volumes. Satisfactory and specific removal of unwanted substances should be possible with the equipment. In setting up not only equipment is needed, but also location. The haemapheresis unit and the choice of equipment should be based on specific programmes. If we deal with plasma or cytopheresis for donors only, of course this is completely different. But if we deal with therapeutic haemapheresis or the combination of both donor and patient responsibilities, we need an adjusted set-up. The management and the organisation responsibilities should be filled in through a qualified supervising physician. A haemapheresis operator should be qualified by specific training. Usually, this training is not in the curricula of any type of paramedic or medic training. Therefore, we have to conduct such training ourselves. There is at the moment a limited number of places in the world where specific training in haemapheresis technology is given. All equipment should be maintained carefully and serviced regularly to avoid problems and failures which are mechanical, electrical and electronical of type.

Therapeutic haemapheresis may have a specific beneficial supportive function in a limited number of well-defined disease entities. Before starting to practise first think, do it carefully and do it long enough before making the decision. Plasma exchange is not a heroic measure. It is a supportive treatment, not without risk. Remember: *Primum est non nocere*.

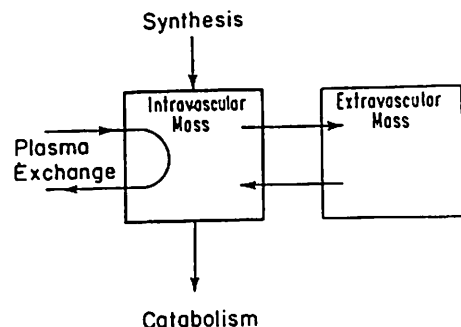


Fig. 1 Simplified physical model for the plasma exchange process

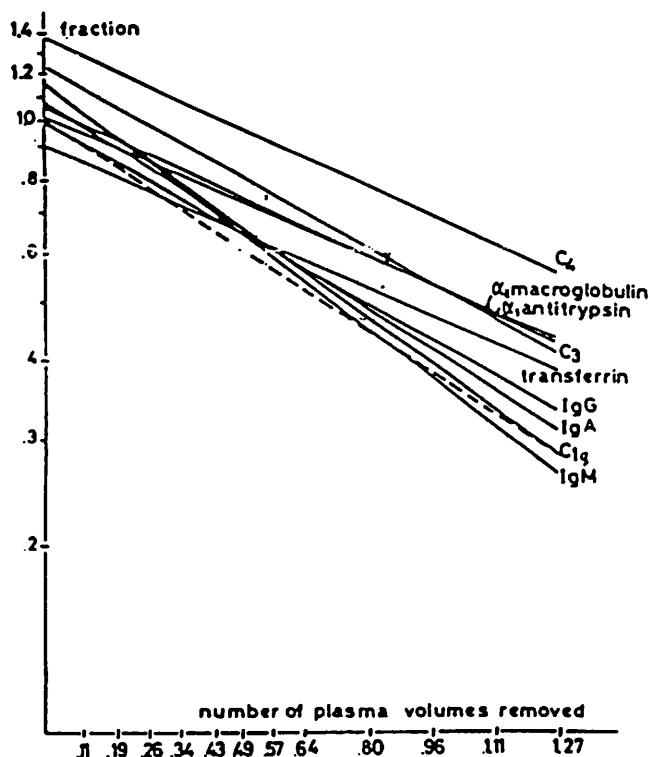


Fig. 2 Disappearance curve of various plasma components from the intravascular compartment during plasma exchange in a healthy volunteer. Concentrations of components were measured in serum from blood samples taken during the session (abscissa) and expressed as a fraction of the pre-exchanged concentration (ordinate). Curves were calculated by linear regression on the Ln-transformed values and the number of plasma volumes removed at time of sampling. Broken line (---) represents curve from the physical model (From: Derksen, R.H.W.M. Plasma exchange in human diseases).

Table 1 – Conditions commonly treated with therapeutic haemapheresis not meeting one or more assessment criteria

	scientif. rationale	apprpr. schedule	apprpr. repl. fluid	clinical indicat.
Rh (D) allo-antibody	yes	no	no	no
TTP	no	no	yes	no
ITP	no	no	no	no
cryoglobulinaemia	yes	no	no	no
BMT (ABO incomp.)	yes	yes	yes	yes
Guillain Barré syndr.	no	no	no	no
multiple sclerose	no	no	no	no
rheumat. arthritis	no	no	no	no
systemic LE	no	no	no	no
rapidly progr. glomurelonephr.	no	no	no	no
renal allograft. rej.	no	no	no	no
biliary cirrhosis	no	no	no	no
fam. hypercholest.	yes	no	yes	no

Table 2 – Disorders in which efficacy of plasma exchange can be monitored by measuring abnormal constituent in plasma

Disorder	Abnormal constituent
hyperviscosity syndrome	monoclonal immunoglobulin
cryoglobulinaemia	cryoglobulin
cold antibody-type AIHA	red cell auto-antibody
FVIII inhibitor	antibody to FVIII
post-transfusion purpura	platelet antibody/anti-PL ^{A1}
BMT (ABO incompat.)	antibody to A or B antigen
Rh (D) allo-immunisation	antibody to Rh (D) antigen
fam. hypercholesterolaemia	LDL and cholesterol
poisoning	drug and toxin
myasthenia gravis	auto-antibody to acetylcholin receptor
Fabry's disease	ceramide trihexoside
Refsum's disease	phytanic acid
Goodpasture's syndrome	antibody to basement membrane
SLE	immune complexes
pemphigus	autoantibody to epidermal cell-membrane glycoproteins

Table 3 – Established indications for plasma exchange

<p>Hyperviscosity syndrome – IgG, IgM – relief of acute syndrome IgM – prophylaxis when other treatment ineffective</p> <p>Antibody-mediated haematologic disorders – cold antibody-type AIHA post-transfusion purpura FVIII-antibody (unresponsive)</p> <p>Myasthenia gravis – relief of acute and threatening weakness</p> <p>Refsum's disease – as an adjunct to dietary therapy</p> <p>Goodpasture's syndrome</p>

Livres

LES CONDUCTIONS NERVEUSES CHEZ L'ENFANT NORMAL

J. Raimbault

Expansion scientifique française

**P. J. Delwaide,
Liège**

Ce livre envisage d'abord les propriétés conductrices des nerfs et les techniques de mesure de leur vitesse de conduction. Ensuite, il aborde, nerf par nerf, les problèmes particuliers qui peuvent se rencontrer spécialement chez l'enfant. Comme on le voit, ce livre, par ailleurs bien écrit, s'adresse à un public spécialisé comprenant d'une part les neurologues, les pédiatres et neuropédiatres et les praticiens de l'Electromyographie. Pour eux, il constitue un remarquable outil de référence pour l'interprétation des données paracliniques. Les tableaux sont clairs et complets, envisageant les paramètres qui influencent les mesures obtenues. On peut certainement faire siennes les remarques que le Professeur Lasfargues écrit dans la Préface: «La seule lecture des annexes laisse parfois d'admiration le lecteur puisque pour chaque nerf y est prévue la vitesse de conduction à chaque âge de la vie, non seulement pour les fibres motrices, mais aussi pour les fibres proprioceptives. Tous ceux qui liront ce livre devineront la somme de travail, l'acharnement qu'il représente.» Bien du temps passera avant que ce livre soit démodé et son achat est certainement à recommander à tous ceux qui veulent se constituer des références valables pour leur pratique professionnelle.

SELECTION AND REGULATION OF ANTIBODY REPERTOIRES

A study on resting versus "naturally" activated B lymphocytes

By Inger Lundkvist

Umeå University medical dissertations 1988

ISBN 91-7174-317-0

F. Hentges Luxembourg

This book is in fact the medical thesis of Inger Lundkvist presented at Umeå University in 1988.

In the first part of this volume, the author gives a brief but good review on our actual knowledge of the essential elements playing a role in the regulation of the immune system. Thereafter Inger Lundkvist develops her thesis on the laws guiding the selection of the antibody specificities in the nascent immune system.

The B cells arising "randomly" in the bone-marrow will be selected against the existing internal images of the auto-antigens and also the specificities (idiotypic) of other but different primary B cells. This will lead to an internally directed, permanently activated, idiotypic – anti-idiotypic antibody network, with degenerated broad-reacting idiotypic connectivity. The cellular support of this primary network is represented by a pool of large internally activated B lymphocytes.

The bone-marrow-born B cells that manage to sneak through this palette of internal images (auto-antigens and idiotypic network) without being activated, because they possess a different antibody specificity, will go to a pool of small resting lymphocytes capable of reacting to external antigenic stimuli, for instance bacterial polysaccharides, by clonal expansion and differentiation.

It's obvious that the specificities of these outward looking B cells, will have gone through a negative selection against the specificities of the primary pre-immune B-cell-antibody network.

The experimental support for the author's thesis comes from a series of papers that she has published since 86, or

that are actually submitted, and that are reprinted in detail in the second part of this book.

Using the antibody response (IgM) to Dextran (a thymus independent antigen) in the C57BL/6 and BALB/c mouse strains as the model system, and by analysing the different aspects of antibody secreting cells (plaque-forming-cells) and the characteristics of the antibodies found in the supernatants of the in vitro stimulated spleen cells by lipopolysaccharide (L.P.S.), the author dissects step by step the primary immune network in these strains.

- A first paper looks for the frequencies of Dextran specific B cell precursors in different mouse strains.
- A second paper specifies the representation of the dominant-idiotypic among of the anti-Dex antibodies.
- Subsequently the validity of the L.P.S. driven limiting dilution system for analysing the functional antibody repertoire is established.
- The next step points out the differences that exist between available versus expressed antibody repertoire.
- Then comes the demonstration of an inverse correlation between the utilization of an idiotype in specific immune respon-

ses (to an external stimulus) and its representation in pre-immune "natural" antibodies.

- A further paper gives support for an idiotypic regulation contributing to specific unresponsiveness in Dextran-primed mice (one mechanism of B cell tolerance in adult mice).
- Then experimental evidence is presented for the existence of a functional idiotypic network among natural (pre-immune) antibodies in normal (non manipulated) mice.

The experimental work for this publications was done both at the Department of Applied Cell and Molecular Biology at Umeå University and at the laboratory of Immunobiology Pasteur Institute Paris and although this thesis represents the personal ideas of the author, it reflects the concepts and immuno-philosophy of both teams.

This thesis is the actual state of the art on antibody repertoire selection and regulation. Because of the difficulty of the subject treated, it is not a "just run-through book", it asks for some reflection between reading. This excellent publication should be found in the library of every Immunological Institution.

F. Hentges, Luxembourg

LIPOPROTEIN LIPASE

Synthesis, Turnover and Regulation

Henrik Semb

Publication: PRINTING OFFICE OF UMEA UNIVERSITY

New Series n° 212 – ISSN 0346-6611 1988

**R. L. Humbel
Luxembourg**

La thèse de Médecine de Henri Semb est consacrée à l'étude de la lipoprotéine-lipase, sa synthèse, son métabolisme et sa régulation.

La lipoprotéine-lipase joue un rôle primordial dans le métabolisme lipidique. Les graisses alimentaires absorbées au niveau de l'intestin, triglycérides et cholestérol, sont introduites dans les lipoprotéines pour former des chylomicrons. Ces derniers sont alors transportés par la circulation sanguine dans les capillaires des tissus adipeux et musculaires. La lipoprotéine-lipase, synthétisée par les cellules paremchymateuses et stockée au niveau de l'endothélium vasculaire, sépare les triglycérides et les transforme en source d'énergie pour les cellules musculaires ou en graisse de dépôt pour les cellules adipeuses. Le reste des chylomicrons transportent le cholestérol vers le foie. Des modifications de l'activité de la lipoprotéine-lipase entravent fortement le métabolisme lipidique.

Le métabolisme de la lipoprotéine-lipase a été étudié depuis sa synthèse jusqu'à son site d'activité au niveau de l'endothélium vasculaire. La sécrétion de l'enzyme est stimulée par injection d'héparine. Au niveau de l'endothélium vasculaire, elle est associée à l'héparansulfate. Le taux de synthèse de l'enzyme est supérieur à la quantité sécrétée, mais cet excès est rapidement dégradé et n'est donc pas stocké.

L'activité de la lipoprotéine-lipase est fortement abaissée en période de jeun et après administration de facteur tumoral nécrotique (TNF). Dans les deux cas, on note un blocage du taux de LPL-mRNA, donc de la synthèse de l'enzyme. Cependant, si l'activité est faible au niveau du tissu adipeux, elle

reste normale au niveau de l'endothélium vasculaire. Des modifications dans le transport et le métabolisme de la lipoprotéine-lipase interviennent également dans cette chute d'activité.

L'action du TNF permettrait d'expliquer les troubles du métabolisme lipidique observés dans certaines néoplasies. L'activité de la lipoprotéine-lipase peut également être inhibée par l'interleukine-1 et le gamma-interferon, deux substances dont la production est stimulée par le TNF.

La lipoprotéine-lipase est une enzyme clef pour assurer le stockage correct des graisses dans le tissu adipeux. L'absence de l'enzyme ou son inactivité peuvent entraîner des troubles graves, comme la cachexie. Il peut également en résulter des modifications dans le stockage des acides gras dans les divers tissus, et en particulier dans le coeur.

MALADIES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE, DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES ET DES MUSCLES

H. Metz
Luxembourg

J'aimerais attirer l'attention des intéressés sur un livre édité en 87 par l'Expansion Scientifique Française sous le thème d'Actualités Neuromusculaires et traitant les acquisitions récentes des maladies de la moelle épinière, des nerfs périphériques et des muscles sous la direction de Georges Serratrice, Jean-François Pellissier et Jean Pouget.

Dans une première partie sont traitées les neuropathies périphériques avec notamment un bilan étiologique d'une enquête hospitalière portant sur 516 malades atteints de neuropathies périphériques. Ensuite, on parle de la détection électrophysiologique précoce des dégénérescences axonales, des neuropathies périphériques induites par le bismésilate d'almitrine, des atrophies péronières de type Charcot-Marie, des polyneuropathies métaboliques héréditaires. Un grand chapitre est consacré aux neuropathies dysglobulinémiques.

La deuxième partie traite des maladies musculaires. Elle commence par la forme néo-natale de la dystrophie myotonique. Nous faisons ensuite connaissance du syndrome de Schwarz-Jampel qui présente une association de symptômes cliniques jusqu'alors non individualisés à savoir: blépharophimosis, réduction de la motilité faciale, raideur, nanisme et difformités ostéo-articulaires. Suivent les actualités sur la myasthénie, les dystrophies musculaires congénitales et anomalies de la tomodensitométrie cérébrale. Les données récentes sur les myopathies mitochondriales avec ophtalmoplégie et les maladies musculaires inflammatoires méritent aussi tout notre intérêt.

Dans la troisième partie, il est question du syndrome de Guillain-Barré qui garde toute son actualité, et il est posé une

question intéressante: «Que reste-t-il des polyneuropathies au cours des néoplasies?». On trouve alors un exposé sur les conceptions actuelles des neuromyélopathies tropicales et un article important sur la polyneuropathie du SIDA et les syndromes apparentés.

La quatrième partie est consacrée aux maladies de la moelle épinière avec l'atrophie musculaire spinale infantile et juvénile ainsi que des réflexions sur les amyotrophies spinales de l'adulte.

Nous faisons ensuite connaissance avec le syndrome de Kennedy qui est une forme originale d'amyotrophie spinale progressive de l'adulte dont la transmission est liée au chromosome X. Dans ce chapitre est traitée

aussi la gangliosidose à GM2 et amyotrophie spinale, les hérédodégénérescences spinocérébelleuses avec notamment les formes intriquées, intermédiaires et complexes et finalement les syringomyélie atypiques. Plusieurs articles traitent la sclérose latérale amyotrophique avec notamment le traitement par la TRH et la recherche des causes de cette maladie fatale.

Le Pr. Serratrice a écrit l'introduction sur les actualités neuromusculaires qui se sont déroulées en mars 86 à Marseille et il résume les faits essentiels en insistant sur les points importants. La bibliographie est bonne et l'index alphabétique correct. En somme, il s'agit d'un ouvrage qui devrait figurer dans la bibliothèque de tous ceux qui s'intéressent de loin ou de près aux neurosciences.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES PSYCHOTROPES CHEZ L'ENFANT

Sonia Dollfus et Michel Petit

Expansion scientifique française, 1988, 130 FF

**C.B. Pull,
Luxembourg**

Les psychotropes ont révolutionné la Psychiatrie. Ils ont permis de guérir certaines maladies mentales et d'en stabiliser d'autres. Ils ont permis d'ouvrir les hôpitaux psychiatriques et ont rendu possible l'admission des patients psychiatriques à l'hôpital général, ainsi que leur prise en charge en ambulatoire. L'étude de leur mécanisme d'action a, par ailleurs, fait avancer considérablement nos connaissances sur les mécanismes psychophysiologiques ou biochimiques de nombreux troubles mentaux.

Malgré leur intérêt indéniable, les psychotropes constituent toutefois une arme à double tranchant, notamment en raison de leur effets secondaires. Les neuroleptiques entraînent, dans de nombreux cas, des effets extrapyramidaux très gênants, ils peuvent conduire à des dyskinésies tardives définitives, provoquer des dépressions majeures ou, encore, des états de léthargie caractéristiques. Les antidépresseurs entraînent, de façon quasi systématique, des effets secondaires neurovégétatifs pénibles, ils peuvent retentir sur la fonction cardiaque, provoquer des rétentions urinaires ou favoriser la survenue d'un glaucome aigu. Les benzodiazépines et autres tranquillisants peuvent conduire à des abus, voire à une dépendance.

Il s'agit, de ce fait, de toujours savoir utiliser ces médicaments avec prudence et selon des indications posées avec circonspection. Toute prescription de psychotropes doit être soigneusement surveillée; il faut savoir s'abstenir de toute prescription psychotrope chez certains patients et savoir les arrêter au bon moment. De toute façon, toute prescription de psychotropes doit s'intégrer dans une prise en charge globale du patient, en particulier dans le cadre de l'une ou de l'autre forme de psychothérapie.

Les réserves que l'on peut exprimer vis-à-vis de l'utilisation de psychotropes chez les adultes s'appliquent, à fortiori, dès qu'il s'agit de leur prescription chez les enfants. Il serait toutefois dommage de vouloir s'en abstenir a priori en psychiatrie infantile. Bien utilisés, ils peuvent, en effet, rendre d'importants services dans ce contexte.

L'intérêt essentiel du livre de Sonia Dollfus et Michel Petit est, justement, de clairement exposer les avantages et les inconvénients de la prescription d'un psychotrope chez l'enfant. Pour chacune des grandes catégories de psychotropes, les auteurs précisent les indications, les dosages, les effets positifs et les effets secondaires. Ils se basent, dans leur présentation, sur des données empiriques, et non pas seulement sur de simples opinions. La bibliographie

rapportée est exhaustive et les données qui en sont tirées sont rapportées avec minutie. On peut regretter, à ce sujet, que les données actuellement disponibles reposent souvent sur des études ne comportant que des échantillons très réduits. Ce fait montre bien que la recherche en psychiatrie infantile n'en est encore qu'à ses débuts et que la psychiatrie infantile reste une discipline jeune, bien qu'indispensable et prometteuse de grands espoirs.

Dans l'ensemble, le livre de Sonia Dollfus et Michel Petit constitue une excellente mise au point de l'efficacité et de la tolérance des psychotropes chez l'enfant. Ce livre pourra être consulté avec intérêt par tous les psychiatres d'enfants et constituera probablement l'un des livres de référence dans ce domaine pour les années à venir.

PIEGES DE LA CHIRURGIE VASCULAIRE ARTERES DES MEMBRES INFERIEURS

par Jacques Descostes

édité par Expansion Scientifique Française, 1988

**Robert Wilhelm,
Luxembourg**

Ce livre explique sur 182 pages les examens, les explorations vasculaires diverses, les interventions avec les différentes techniques et les problèmes rencontrés en chirurgie vasculaire. Bien illustré, bonne bibliographie, c'est un livre facile et agréable à lire. Bien que toutes ces techniques soient publiées ailleurs, l'ensemble constitue néanmoins un bon résumé de la chirurgie vasculaire, des membres inférieurs et devrait intéresser et le chirurgien chevronné et le débutant en chirurgie vasculaire.

REEDUCATION DES ARTERITIQUES

par J.P. Didier, F. Becker et J.M. Casilas

Edition Expansion Scientifique Française

**R. Wilhelm,
Luxembourg**

Ce livre de 136 pages est divisé en deux parties. La première s'intitule «Artériopathie oblitérante des membres inférieurs» et traite de l'examen du malade vasculaire et des explorations fonctionnelles vasculaires nécessaires pour bilan qui précèdent en principe la mise en route d'un programme de rééducation.

La rééducation des artéritiques proprement dite (70 pages) décrit les possibilités de travail et d'exercices visant à favoriser et à améliorer la ventilation d'oxygène, la circulation sanguine avec correction des facteurs métaboliques et autres qui sont perturbés au début chez ces malades. Des moyens thérapeutiques efficaces, ainsi qu'une collaboration entre les différents spécialistes sont proposés afin d'améliorer la marche, la rééducation et le bien-être de l'artéritique et de l'amputé, et cela tout au long de l'évolution de la maladie vasculaire.

Euglucon[®] 5

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

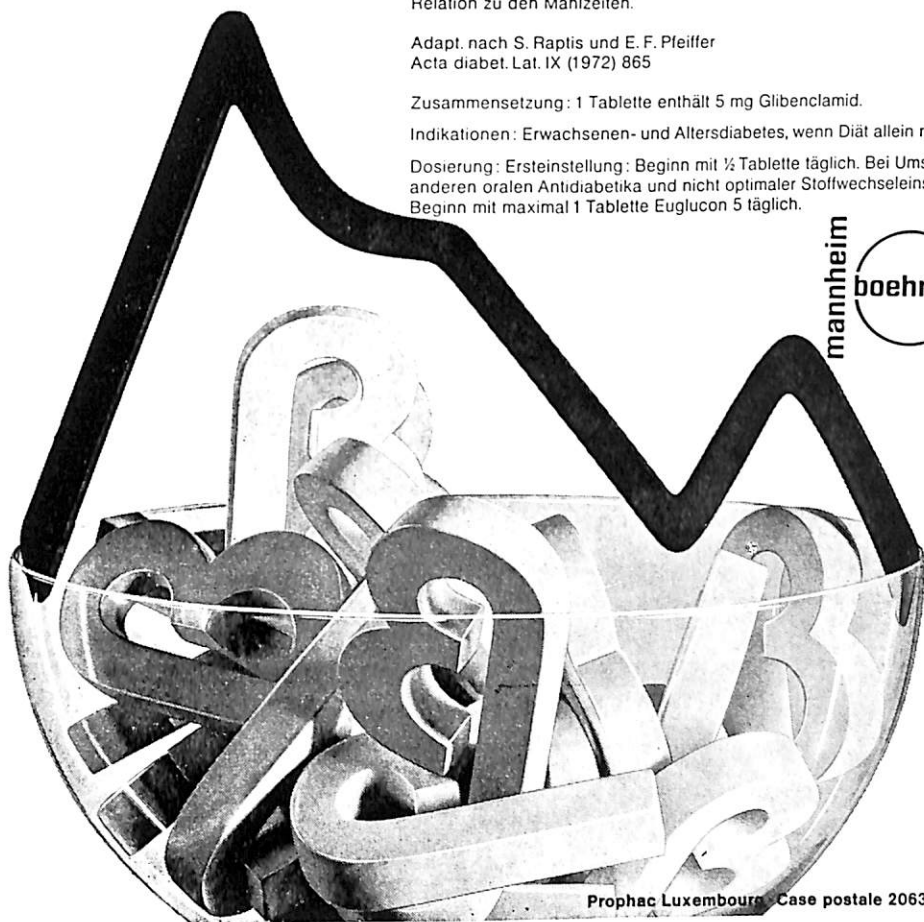
■ Insulinsekretion bei mit Euglucon 5 behandelten Altersdiabetikern in Relation zu den Mahlzeiten.

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

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

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

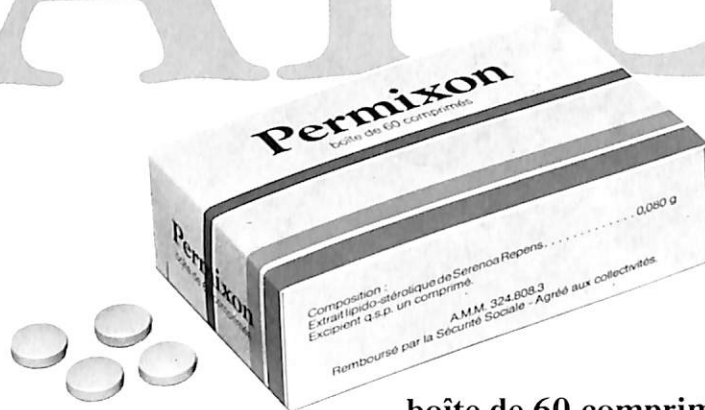
Dosierung: Ersteinstellung: Beginn mit ½ Tablette täglich. Bei Umstellung von anderen oralen Antidiabetika und nicht optimaler Stoffwechseleinstellung: Beginn mit maximal 1 Tablette Euglucon 5 täglich.



mannheim



PROS TATE



boîte de 60 comprimés

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 propriétés 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

Sur prescription médicale

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

