BULLETIN de la

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

2/01

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

2

2001

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:	Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président:	Prof. R. Wennig
Secrétaire général:	Dr M. Schroeder
Membres:	Dr G. Berchem; Dr R. Blum; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.); Jacqueline Genoux-Hames (pharmacienne); Dr M. Keipes; Dr A. Kerschen; Dr P. Putzeys; Dr R. Stein; Dr G. Theves; Dr R. Welter (coopté);

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration:	Dr M. Schroeder, Secrétaire général, 72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 – Fax 33 96 08 Tél. 021 28 20 29
Rédaction:	Dr G. Berchem et Dr G. Theves

Copyright 2001 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul, Luxembourg

Pour créer un monde meilleur, nous avons créé une société encore meilleure.

C'est le début d'une ère nouvelle pour Pfizer et Warner-Lambert. Nous ne formons plus, désormais, qu'une seule société, travaillant à redéfinir l'avenir de la médecine. Nous sommes maintenant encore mieux armés pour guérir ces maladies qui affligent l'humanité : cancer, maladie d'Alzheimer, diabète, affections cardiaques, arthrite ou HIV/SIDA.

Nous pouvons compter sur la collaboration de 12 000 chercheurs et experts de la santé, qui composent la plus grande équipe de recherche pharmaceutique du monde. Rien que cette année, nous consacrerons près de 4,7 milliards de dollars US à la recherche et au développement.

A cela s'ajoutent un groupe de produits de consommation de premier ordre, disposant de quelques-unes des marques les plus connues du monde, ainsi que le groupe vétérinaire le plus complet du monde.

La nouvelle société Pfizer a les ressources, les talents et la détermination qui lui permettront de contribuer davantage à la santé de l'être humain que l'a jamais fait n'importe quelle autre société pharmaceutique.
Une nouvelle société naît, et c'est le monde entier qui en récoltera les bénéfices.

Pfizer

Life is our life's work

www.pfizer.com

LE NOUVEAU PFIZER

Sommaire

- **Ambiance chaude:**
  Mise en place du projet WBGT à l'Armée luxembourgeoise 7
  Charles Bonert; Francis Massen

- **Outcome of an 18 months' training program in CHF** 19
  Indication for lifelong training?
  Charles Delagardelle; Patrick Feiereisen; Sonia Villé; Roland Krecké and Jean Beissel

- **Cancer du sein secondaire au traitement de maladie de Hodgkin** 29
  Caroline Duhem

- **Editorial:**
  Influence de l'alimentation sur les maladies cardio-vasculaires 49
  G. Michel

- **Atherome:**
  Pourqoui modifier l'alimentation? 51
  François Hecq et Danièle Peters

- **Wiederherstellung der Kaufunktionen mittels dentaler Implantate** 59
  M. Lauterwein; Th. Binger; W.J. Spitzer

Vignette historique

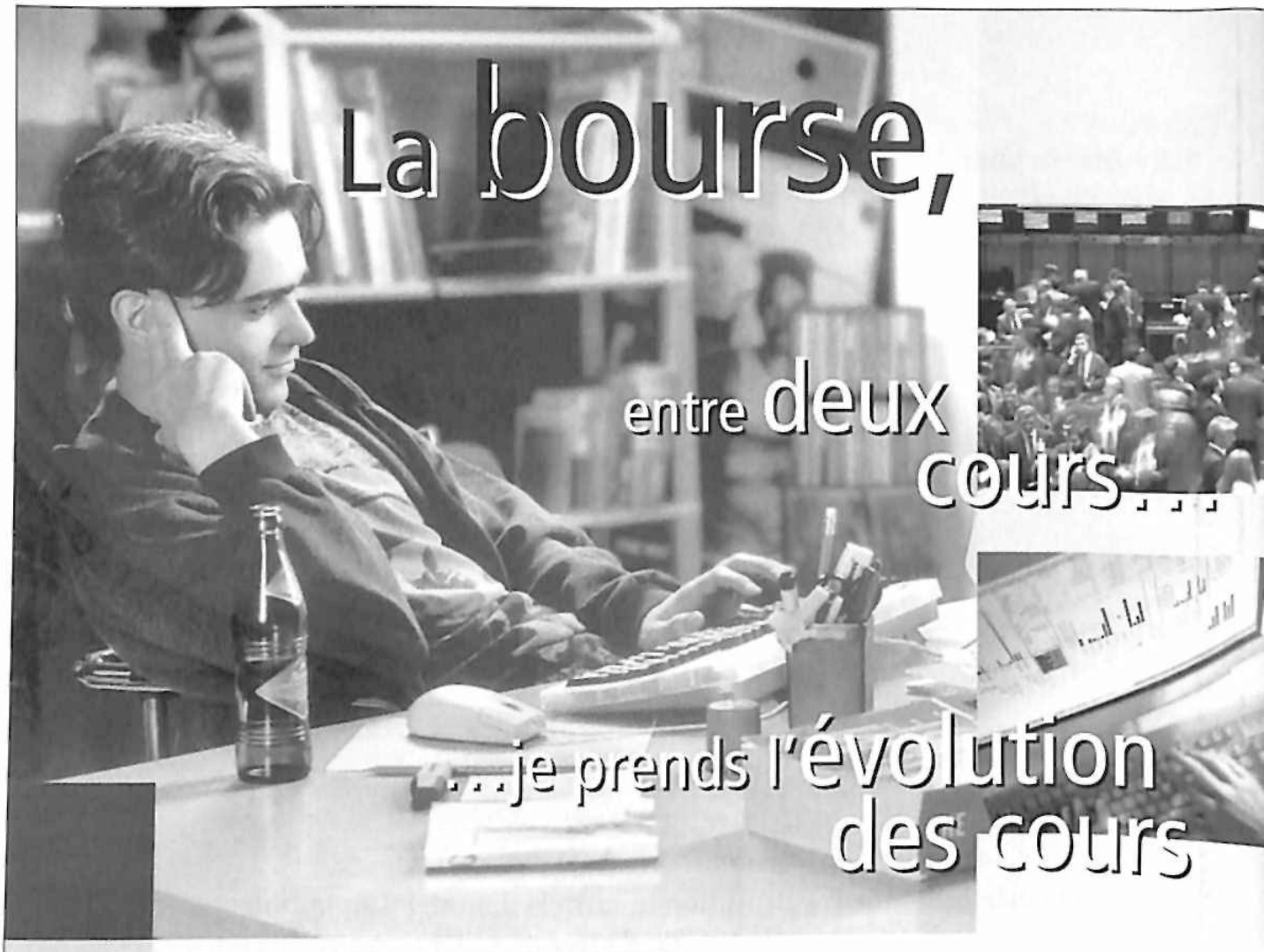
- **Le charbon:**
  une maladie des animaux et de l'homme qui se cache dans la terre 69
  Georges Theves

- **Europe Blanche XXIII** 91
  Henri Metz

Livres:

- **Current Review of Verebrovascular Disease** 93
  Marc Fisher, MD; Julien Bogousslavsky, MD

- **Věra ou Le sens de la continuité** 94
  Georges Erasme



Avec S-net, je découvre la bourse, les sicav, les actions et les placements. Et comme c'est du direct, si j'ai une question, je me connecte et j'ai la réponse en un clin d'oeil. Grâce à S-net, l'outil online de la Spuerkeess, je fais mes premiers pas en bourse et je prépare déjà mon avenir.

S-net, le monde de la bourse est à vous.

Vérifiez par vous-même. www.bcee.lu

S net
online banking

SPUERKEESS
www.bcee.lu

Ambiance chaude: Mise en place du projet WBGT à l'Armée luxembourgeoise.

Charles Bonert*
Francis Massen**

The Luxembourg Army needed an objective measure of outside heat-stress conditions; in a joint work with the meteorological station of the Lycée Classique Diekirch an automatically working facility which measures and publishes in near-realtime the wet bulb globe temperature (WBGT) on the internet was installed. This equipment enables the medical service of the army to issue a new permanent operational order limiting the physical work and specifying the necessary water intake according to the heat stress.

Keywords: heat-stress, WBGT, Luxembourg Army, meteoLCD

1. Définitions

Une **ambiance** est dite **chaude** lorsque les pertes caloriques passives du corps humain sont inférieures à la production interne de la chaleur: seule la mise en jeu de la sudation peut assurer l'équilibre thermique.[1] À condition que l'air ambiant ne soit pas saturé en vapeur d'eau, 1 gramme d'eau évaporée par sudation permet d'éliminer 0.6 kcal (= 2.5 kJ). Pour mesurer une ambiance thermique à l'extérieur quatre paramètres de base doivent être connus: la température de l'air, l'humidité de l'air, l'irradiation solaire et la vitesse de l'air.[2]

L'**inconfort thermique** définit les ambiances qui font varier la température centrale de moins de 0.5 degrés Celsius. La **contrainte thermique** induit une variation plus importante de la température centrale ou encore une sollicitation prolongée des mécanismes physiologiques de régulation à l'origine d'une fatigue excessive de l'individu.

Rappelons que l'homme est un homéotherme: sa température centrale est stable, en dépit des variations de la température extérieure. Le centre de la thermorégulation est situé dans l'hypothalamus.

* Dr Charles BONERT, Service Médical, Armée luxembourgeoise,
Caserne du Herrenberg B.P. 166, L-9202 Diekirch, tel: 80 88 44 309 fax: 80 94 74
email: tsebo@pt.lu
** Prof. Francis MASSEN, Laboratoire de Physique,
Lycée Classique Diekirch, 32 av. de la gare, L-9233 Diekirch,
email: francis.massen@ci.educ.lu

2. Historique de la réglementation en vigueur à l'Armée luxembourgeoise

L'Ordre Permanent du Centre d'Instruction Militaire (OP CIM) 312-9 en vigueur jusqu'à mi-juin 2001 était formulé de la façon suivante:

«Limitation des activités physiques et sportives

a. But

Le présent OP a pour but de régler les détails relatifs à une limitation des activités physiques et sportives en cas de températures extérieures et/ou de valeurs d'ozone élevées pendant la période d'été.

b. Responsabilités

Pendant les périodes de grande chaleur, le Médecin de l'Armée (MédA) ou en cas de son absence le Médecin Militaire (MédMil) journellement décideront de la limitation éventuelle des activités physiques et sportives et transmettront leurs recommandations à l'Officier responsable de l'Instruction et de la Sécurité (Offr Instr/Secu) pour 0900 Hr.

c. Définitions

1. Généralités

En général, la pratique des activités physiques et sportives n'est pas limitée avant 1200 Hr. L'application des limitations porte essentiellement sur la période entre 1200 Hr et 1900 Hr.

2. Stade VERT

La pratique de toutes les activités physiques et sportives se trouvant sur le programme d'instruction des unités est autorisée.

3. Stade ROUGE

Sont défendus: Marche Forcée, Cross, Piste d'Obstacles (contre la montre), Test de Condition Physique.

Sont autorisés, sans demander un effort physique excessif: Marche, Natation, Cross promenade, Parcours naturel, Gymnastique, Sports de combat, Jeux et sports, Technique de la Piste d'Obstacles.

d. Exécution.

Journellement pour 0900 Hr le Service Médical (SvMéd) transmettra un certificat indiquant les limitations éventuelles des activités sportives signé par le MédA ou le MédMil au bureau Instr/Secu CIM.

L'Offr Instr/Secu fera publier le stade respectif par voie de l'Ordre Journalier (OJ) CIM.

Les commandants d'unité feront parvenir les changements éventuels à faire au programme d'instruction de leur unité au bureau Instr/Secu CIM dans les meilleurs délais.»

L'Armée était donc consciente du fait que le climat pouvait blesser un homme. En toute logique elle avait essayé de réglementer les conduites à tenir en responsabilisant les médecins militaires. Mais il ne restait à ceux-ci que de se fier à leur bon sens et d'être prudents. Ils étaient par exemple supposés connaître à 0900 heures du matin le temps qu'il aurait fait l'après-midi. Aucun critère objectif ne leur permettait de prendre une décision fondée.

L'OP CIM en question limitait les activités physiques des soldats par rapport à une température extérieure (non

précisée) et par rapport à une concentration d'ozone atmosphérique (non précisée). Le Médecin de l'Armée ou le Médecin Militaire devaient donc signer des stades (vert ou rouge) qui ne furent jamais clairement définis. Par prudence les médecins avaient intuitivement posé la limite de séparation entre les stades vert et rouge à 25°C.

Le 09 mai 2000 le commandement du Centre Militaire intervient *«afin de faire parvenir avant le 02 juin 2000 au Comd CM une proposition pour modifier l'OP CM en annexe»*.

Le 13 mai 2000, le MédMil répond: *«...Revenons à notre OP CM. L'influence du climat...est beaucoup trop complexe pour ne la décrire que par deux stades: rouge ou vert, basés sur une mesure de la température extérieure et sur des capacités prévisionnelles aléatoires...Il existe un système de mesures appelé **WBGT**....»*.

3. Le Projet WBGT.

(**W**et **B**ulb **G**lobe **T**emperature)

Pour les besoins de l'Armée américaine, YAGLOU et MINARD développent un indice, essayant de globaliser l'influence thermique externe sur l'homme. Déjà entre les deux guerres ils travaillaient sur ce concept. En 1972, le très officiel «National Institute for Occupational Safety and Health» (NIOSH) recommande l'application de cet indice dans les entreprises. [3]

L'indice WBGT constitue le critère d'évaluation adopté pour la protection des travailleurs dans la législation du travail de plusieurs pays industrialisés (Belgique, Finlande, Japon, USA) et il fait l'objet de la norme internationale **ISO 7243**.

Selon cette norme l'indice peut être utilisé pour:

- apprécier le caractère tolérable ou non du travail dans la situation étudiée: l'indice WBGT constitue donc un outil de dépistage de la contrainte.
- organiser l'alternance des périodes de travail et de repos lorsque les valeurs limites sont dépassées. [1]

Militaire au départ, le système WBGT est devenu une notion civile, pour être récupéré finalement par l'Armée.

Comme d'un point de vue médical une hydratation adaptée est la meilleure protection contre les effets d'une contrainte thermique, les hygiénistes militaires américains ont élaboré une grille de conduite qui définit non seulement la durée des cadences de travail et de repos mais également les quantités d'eau à boire. La dernière mise à jour de cette grille fut publiée en avril 1998 par le Surgeon General du WALTER REED ARMY MEDICAL CENTER (WRAMC) de Washington:

<u>La catégorisation militaire du WRAMC:</u>

1. Travail <u>léger</u> ou facile:
   (jusqu'à 200 kcal/h ou 837 kJ/h)
- Maintenance des armes
- Marcher sur une surface dure à une vitesse de 4km/h avec une charge de moins de 13,5kg
- Maniement des armes
- Exercices de tir
- Drill et cérémonies

2.Travail modéré:
(200-350 kcal/h ou 837-1465 kJ/h)

- Marche sur sable sec à une vitesse de 4 km/h sans charge
- Marche sur une surface dure à une vitesse de 6 km/h avec une charge de moins de 18 kg
- Culture physique
- Patrouilles
- Tactique individuelle
- Construction de positions défensives
- Attaques

3 . Travail lourd (ou difficile):
(350-500 kcal/h ou 1465-2093 kJ/h)

- Marche sur une surface dure à une vitesse de 6 km/h avec une charge de plus de 18 kg
- Marche sur sable sec à une vitesse de 4 km/h avec charge.

Nous avons ensuite adapté cette catégorisation militaire américaine aux besoins de l'Armée luxembourgeoise. Le concept théorique était donc en place.

Dans [4] nous trouvons le commentaire suivant: *«Unfortunately the WBGT Index is not reported by radio and weather stations, and is generally not well known, even though it has been in use for over forty years».*

Cette situation était également celle du Luxembourg, et il a fallu trouver un moyen pour pouvoir mesurer professionnellement l'indice WBGT et le diffuser d'une façon fiable.

La station météorologique du Lycée Classique de Diekirch (**meteoLCD**) mesure le (micro)-climat qui règne dans les environs de Diekirch, lieu privilégié des activités «out-door» des volontaires de l'Armée. Ses mesures sont publiées en temps quasi réel sur Internet. [7]

Jusque maintenant cette station ne disposait pas de l'appareillage technique nécessaire pour être à même de réaliser les mesures WBGT. L'Armée le lui a mis à disposition. Un deuxième appareil, Questemp15, portable, se trouve au SvMéd et peut servir de poste de secours en cas de panne de l'installation fixe ou comme poste de contrôle de la qualité des mesures. Les comparaisons des mesures faites jusqu'à ce jour donnent une concordance très satisfaisante.

A notre connaissance la station **meteoLCD** est la seule station luxembourgeoise qui mesure et diffuse actuellement cet indice. Le service médical de l'Armée reprend les mesures et les transmet aux responsables via le réseau informatique de l'Armée.

Le nouvel OP CM a été adapté en juillet 2001 [voir annexes A et B].

4. Le confort thermique vu par le physicien

4.1. Modélisation

Pour un physicien, le corps humain est un système soumis à des flux thermiques entrant et sortant. L'équilibre thermique correspond à une somme algébrique nulle de ces flux.

Flux thermiques entrants:

- Chaleur reçue de l'environnement (essentiellement de l'air ambiant) par conduction et/ou par convection

- Chaleur radiative reçue du soleil (ou de surfaces chaudes)
- Chaleur dégagée à l'intérieur du corps par le métabolisme de base et le travail mécanique fourni par le sujet

Flux thermiques sortants:

- Chaleur cédée à l'air ambiant par conduction et convection
- Chaleur cédée par évaporation (exhalation, sueur)

Chacun de ces flux est variable et dépend des conditions météorologiques du moment, de l'habillement et du travail fait par le sujet. Fanger [8] a établi un modèle mathématique incorporant ces paramètres («Behaglichkeitsgleichung nach Fanger») et fournissant un nombre appelé PMV (predicted mean vote), où PMV = 0 représente une situation où personne ne se plaindrait d'inconfort thermique. Des valeurs négatives du PMV correspondent à une sensation thermique de trop froid, des valeurs positives à une sensation de trop chaud. En couplant l'équation de Fanger aux flux radiatifs du soleil, Jendritzky [9] et al. ont construit le fameux modèle du «Klima-Michel», utilisé en architecture urbaine et suggéré également comme modèle à appliquer par le «Amt für Wehrgeophysik» de l'armée allemande [10].

Les problèmes de mesure des différents paramètres entrant dans ce modèle sont formidables, et exigent des simplifications drastiques (p.ex.: corps humain = cylindre surmonté d'une sphère, orientation particulière par rapport au soleil, sujet = homme-norme répondant à des caractéristiques précises et fixes de masse, taille, surface corporelle, coefficient d'absorption pour le rayonnement solaire, coefficient d'émission de la peau...). Un logiciel relativement élaboré est nécessaire pour calculer le PMV, et l'acceptation de cette méthode lourde, aussi séduisante qu'elle soit d'un point de vue purement scientifique, est faible. (Citation [10]: *«eine vorliegende Wertung aus der Beratungspraxis gipfelte in dem Hinweis, dass die Aussagen des Modells nur zur Belustigung beim Briefing taugen»*).

4.2. Nécessité d'un indice synthétique simple

Il est évident qu'une situation de stress thermique s'établit si les flux thermiques sortants sont trop faibles, et si en conséquence la température interne du corps humain s'accroît dangereusement. Cette situation est à craindre si l'évaporation est trop réduite, ce qui est le cas par temps humide, chaud et sans mouvement de l'air.

Au moins huit indices simples permettant de reconnaître (et d'éviter) les situations de stress thermique excessif ont été introduits par les services météorologiques [11]: Humisery, Humiditure, Temperature-Humidity Index, Sultriness Factor, Simmer Index, Discomfort Index, Heat Index....

L'humiditure est défini par exemple par $\boldsymbol{humiditure\ (^{o}C) = 0.5\ (T_{db} + T_{wb})}$ où T_{db} est la température mesurée par un thermomètre sec (dry bulb) et T_{wb} celle donnée par un thermomètre à mèche humide (wet bulb).

L'indice humidex a été introduit au Canada à partir de 1965; il est défini par:

Humidex (°C) $= T_{db} + 5/9 * (e_a - 10)$ où e_a est la pression de vapeur en hPa.

Si on connaît le point de rosée (=dewpoint) l'expression devient:

$$humidex = air_temp + 0.5555 * \left[6.11 * e^{5417.7530 * \left(\frac{1}{273.16} - \frac{1}{dewpoint} \right)} - 10 \right]$$

Des valeurs supérieures à 45 sont considérées comme dangereuses, et à partir de 54 un choc hyper thermique est imminent.

On voit tout de suite que plusieurs facteurs météorologiques importants n'entrent pas en compte dans ces indices: ni l'intensité du rayonnement solaire, ni la vitesse du vent ne sont retenues, bien qu'il soit évident qu'une forte irradiation solaire ne peut qu'aggraver une situation d'inconfort, tandis qu'un vent sensible peut la rendre plus supportable.

L'armée américaine a introduit déjà dans les années 50 un indice synthétique appelé **WBGT** (Wet Bulb Globe Temperature) qui comprend essentiellement les mesures de 3 thermomètres différents, réagissant chacun de façon plus ou moins importante sur un ou plusieurs paramètres météorologiques fondamentaux.

- Un premier thermomètre (abrité des rayons du soleil) mesure la température de l'air: c'est la température du bulbe sec (DRY BULB TEMPERATURE).
- Un deuxième thermomètre est monté à l'intérieur d'une sphère en cuivre de 150mm de diamètre, peinte en noir (coefficient d'émission 0.98): sa température dépend évidemment de celle de l'air ambiant, mais surtout de l'intensité du rayonnement solaire et des conditions de vent. La température d'équilibre qui s'établit après environ 20 minutes correspond à une situation d'équilibre complexe entre les flux thermiques entrants (rayonnement du soleil, rayonnement infrarouge de l'atmosphère...) et sortants (refroidissement convectif par le vent, dépendant de la vitesse du vent et des conditions d'humidité de l'air ambiant). Cette (black) GLOBE TEMPERATURE sera pratiquement toujours supérieure à la température de l'air ambiant.
- Finalement un troisième thermomètre est recouvert par une mèche en coton constamment humide, et exposé tel quel aux mouvements de l'air. C'est cette WET BULB TEMPERATURE qui jouera le plus grand rôle. En effet, par temps humide et chaud, l'évaporation et donc le refroidissement qui l'accompagne seront relativement faibles, et l'écart entre la température de ce thermomètre humide et celle de l'air sera faible. Par temps sec et chaud par contre, la température du Wet Bulb pourra être très inférieure (p.ex. de 10°C ou plus) à celle de l'air ambiant. Le Wet Bulb n'est pas un psychromètre: dans cet appareil (utilisé pour la mesure de l'humidité de l'air) un thermomètre sec est comparé à un thermomètre humide soumis à une convection d'air forcée, et abrité du soleil. Tel n'est pas le cas ici: la «natural wet temperature» correspond à un refroidissement «naturel» provoqué par les

mouvements de l'air, et dépendant de la pression de vapeur actuelle, de la vitesse du vent, etc.

On voit donc que les températures du globe et de la mèche humide sont des indicateurs simples de situations complexes!

L'indice WBGT pour l'extérieur («outdoor WBGT») est défini par:

WBGT = 0.7*WBT + 0.2*GT + 0.1*DBT

où WBT = wet bulb temperature, GT = globe temp. et DBT = dry bulb temp.

Il est important de remarquer l'influence dominante du WB!

L'avantage du WBGT par rapport au modèle complexe du Klima-Michel est double:

- c'est un indice transparent, facile à comprendre intuitivement
- c'est un indice facile à mesurer

Le désavantage est que l'indice lui-même est sans utilité, s'il n'est pas mis en rapport avec des situations réelles de stress thermique. Or ce «calibrage empirique» a été réalisé par l'armée américaine et d'autres instances [13] depuis longtemps, et il est constamment revu et adapté à des situations différentes (p.ex. aux conditions dans la nacelle d'un avion de combat, aux vêtements spécifiques...).

4.3. La mesure du WBGT par meteoLCD

La station météorologique du Lycée Classique de Diekirch est une station automatique spécialisée dans les mesures du rayonnement solaire (irradiation totale, UVB, UVA) et des gaz atmosphériques (O_3, NO_x, CO_2). Les mesures sont actualisées deux fois par heure et disponibles en temps quasi réel sur Internet [7]. Les instruments de mesures se trouvent dans un local situé sur le toit de la nouvelle aile («terrain LORTZ») du LCD. Trois thermomètres DB, WB et GB de la marque BABUC (fabriquant: LSI Laboratori di Instrumentazione Industriale s.p.a) ont été montés sur le toit[fig.1].

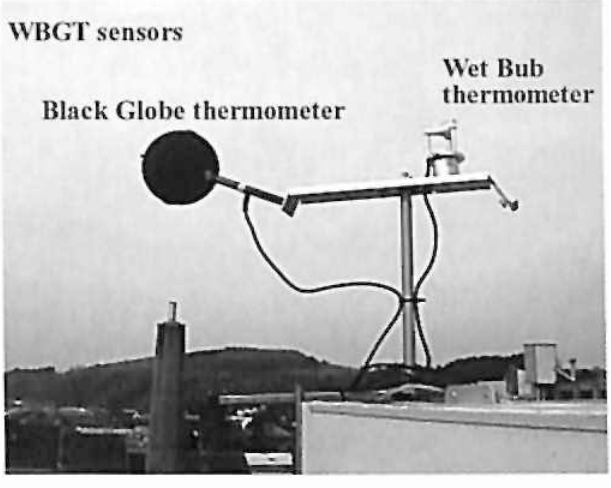


Figure 1: *Photographie de l'installation WBGT montée sur le toit du LCD*

La réserve de 50 cm^3 d'eau distillée du WB donne une autonomie de 2 à 3 jours. Un système comprenant une pompe péristaltique et une horloge programmable permet une alimentation régulière en eau distillée, donc un fonctionnement en continu sans interventions itératives. Le WBGT est calculé par le logiciel qui assure le fonctionnement de la station, et il est affiché graphiquement avec les autres paramètres climatiques [fig.2]. Ceci permet de suivre l'évolution au cours de la journée, et de voir celle des journées précédentes. Ce système a été mis en route en mai 2001 après environ 6 mois de recherches et de tests préliminaires.

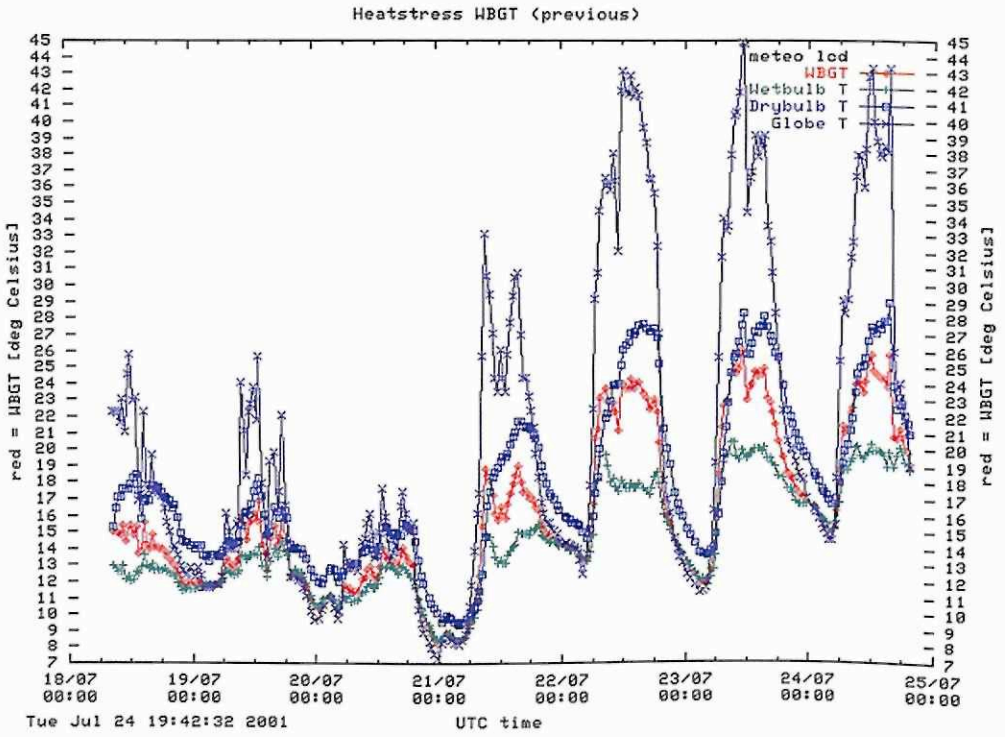


Figure 2: *Graphique montrant l'évolution hebdomadaire du WBGT et des températures qui entrent en compte*

On pourrait se poser la question, si le calcul du WBGT ne pouvait pas se faire sans avoir recours à ces thermomètres spécialisés. La réponse est «oui... mais». Chuck HUNTER de la WESTINGHOUSE SAVANNAH RIVER Co. a publié[14] une étude «Estimating Wet Bulb Globe Temperature using Standard Meteorological Measurments», dans laquelle il montre qu'une modélisation très poussée permet d'estimer la WBT et GT. L'estimation de la WBT repose cependant sur un calage empirique que les auteurs n'ont pas pu reproduire à partir des données mesurées à Diekirch, et sur des calculs complexes pour trouver la GT. Une correspondance avec M. HUNTER a finalement convaincu cet auteur que l'utilisation de thermomètres DB, WB et G était de loin la solution la plus immédiate et la plus transparente.

Références:

[1] Ph. Mairiaux et J. Malchaire: Le travail en ambiance chaude. Collection de Monographies de Médecine du Travail, 1990, Masson.

[2] Institut Universitaire de Médecine du Travail de Rennes: Les ambiances thermiques. http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/med_travail/ambiances_thermiques.htm

[3] Prof. Dr Christophe De Brouwer, ULB, Ecole de Santé Publique, Laboratoire de Santé au Travail et de Toxicologie du Milieu, Cours et séminaires en ligne: Ambiance de travail et Contraintes humaines: la Chaleur. (année 1999 à 2000) http://www.ulb.ac.be/esp/lsttm/coursenlignecdb.html

[4] http: //www.afcintl.com/heatapp3.htm

[5] Ministère du Travail de l'ONTARIO (Canada): Contrainte thermique. http://www.gov.on.ca/LAB/ohs/heatf.htm

[6] PD Dr. Höppe: Wirkung von Ozon in umweltrelevanten Konzentrationen auf die Lungenfunktion und Reizempfindungen. http://www.med.uni-muenchen.de/arbmed/forsch.html#ozon

[7] http://www.restena.lu/meteo_lcd/

[8] VDI Richtlinien: Umweltmeteorologie: Methoden zur humanmeteorologischen Bewertung von Klima und Lufthygiene für die Stadt- und Regionalplanung. Teil 10: Klima. VDI 3787 Blatt 2, 1998

[9] Jendritzky, G., Menz G., Schirmer H., Schmidt-Kessen W.: Methodik zur raumbezogenen Bewertung der thermischen Komponente im Bioklima des Menschen (Fortgeschrittenes Klima-Michel Modell). Beiträge der Akademie f. Raumforschung und Landesplanung, Bd. 114, Hannover 1990

[10] Aufm Kampe, W.: Das Klima-Michel Modell im Dienst der Bundeswehr. Interner Bericht No. 98115, Traben-Trarbach, 1998

[11] Geography 373: Applied Climatology. University of Victoria-Spring 2001 Term Lecture 11: Heat Impacts on Human Health - Weather Indices

[12] http://www.physlink.com/ reference_weather.cfm

[13] Working in the Heat. MG022, July 1999. Workplace Health and Safety Bulletin. Alberta Human Resources and Employment. 1999

[14] Hunter, Aiken, Minyard: Estimating Wet Bulb Globe Temperature using Standard Meteorological Measurements. Charles H. Hunter, Westinghouse Savannah River Co., Aiken and C. Olivia Minyard, College of Charleston. http://ams.confex.com/ams/annual2000/2environment/abstracts/6464.htm

Annexe B.: OP CM 312-09

Adaptation des activités physiques et sportives

a. But

Le présent OP a pour but de régler les détails relatifs à une adaptation des activités physiques et sportives aux conditions climatiques estivales.

b. Responsabilités

Du 01 mai au 30 septembre, le Médecin de l'Armée ou en cas de son absence le Médecin Militaire diffuse par courrier électronique 2 fois par jour

(1000 et 1310) les indices WBGT (en degrés Celsius) et, si nécessaire, la concentration de l'ozone au personnel repris en annexe a. Le message de **1000** Hr est valide de J **1000** à J **1310** et de J + 1 **0800** à J + 1 **1000**, le message de **1310** Hr quant à lui est valable de J **1310** à J + 1 **0800**. Le secrétariat du CM publie par l'OJ le message de **1000** Hr.

Sauf information contraire, les valeurs mesurées à 1310 du dernier jour ouvrable s'appliquent également aux jours chômés suivants.

L'indice communiqué par les responsables du SvMéd sert de base pour déterminer le stade et les adaptations y relatives au moyen du tableau annexé.

Les Comd UAB sont tenus de s'informer de la valeur de l'indice WBGT et de la valeur de la concentration d'ozone publiées par messages pour pouvoir adapter éventuellement les séances d'instruction en fonction du tableau repris en annexe A.Les Comd UAB feront parvenir les changements éventuels à faire au programme d'instruction de l'unité au bureau Instr/Secu dans les meilleurs délais.

Le cadre chargé de l'instruction est responsable de l'exécution et de la surveillance des conduites à tenir définies par le tableau WBGT.

L'Offr Sv[1] CM est averti à 1310 par le SvMéd de l'indice WBGT et le cas échéant des concentrations d'ozone. Il mentionne ces informations sur le rapport de garde.

Les valeurs de l'indice fournies devront être majorées de 6 degrés Celsius en cas de port de la tenue NBC, du masque à gaz ou de la veste pare-balles.

Les activités reprises sous la rubrique «travail lourd» du tableau WBGT sont interdites en cas de concentration d'ozone supérieure à 2oo micro grammes par mètre cube. Elles ne sont publiées qu'en cas de besoin.

[1] Officier de Service
[2] Nucléaire Biologique Chimique

Annexe A:

	Travail léger	Travail modéré	Travail lourd
	* Maniement d'armes * Exercices de tir * Maintien de l'Ordre * Drill et Cérémonies * Technique PO * Cross Promenade * Parcours naturel * Sports d'équipe * Jeux et Sports * Marche + <13 kg * Course d'Orientation	* Gymnastique * Sports de Combat * Tactique * Marche + <20 kg * Cross contre la montre * CO contre la montre	* Marche rapide + >20 kg * Marche forcée * Course 1000 m * PO contre la montre

INDICES	STADES	AP	L eau/h	A/P	L eau/h	A/P	L eau/h
25	1	NO LIMIT	1/2	NO LIMIT	3/4	40/20 min	3/4
26							
27							
28	2			50/10 min		30/30 min	1
29							
30	3		3/4	40/20 min			
31							
32	4			30/30 min		20/40 min	
et plus	5	50/10 min	1	20/40 min	1	10/50 min	

Légende:

- Les **indices** sont exprimés en degrés Celsius centigrades.
- Un stade est un ensemble défini d'indices facilitant l'application pratique de la grille.
- **No Limit:** activité continue (jusqu'à 4 heures) autorisée, sans pause.
- **A/P:** durée de l'activité par rapport à la durée de la pause (repos) requise, en minutes
- **Repos** ou pause = activité physique minimale (assis ou debout) à l'ombre si possible
- **L Eau/h:** litres d'eau nécessaires par personne et par heure. (Ne pas dépasser 1.5 litres d'eau par heure, ne pas dépasser 12 litres par 24 heures.)
- Le port de la **tenue NBC** ou de la **veste pare-balles** nécessite une ajoute de 6 degrés Celsius à l'indice mesuré.

Remarques:

1. Les militaires **obèses** sont plus sensibles aux effets de la chaleur. Ils doivent donc être étroitement surveillés.
2. La **peau** doit être protégée de l'irradiation solaire (Index UV B[3]).
3. En cas de temps chaud et sec la **concentration pollinique** dans l'atmosphère est élevée.
4. La grille ci-dessus n'est valable que pour les personnes acclimatées. Une dizaine de jours est nécessaire pour une **acclimatation** éventuelle. [5]
5. Les concentrations de l'ozone atmosphérique ne sont rappelées qu'à partir de 200 microgrammes par mètre cube. [6]

[3] mesuré également par la station meteoLCD

Nous ne pourrions pas mener nos activités aussi loin si nous n'étions pas aussi proches.

Riche de plus de 140 ans d'expérience, Dexia Banque Internationale à Luxembourg propose aujourd'hui une gamme étendue de produits bancaires et services financiers hautement spécialisés aussi bien au Luxembourg que sur les plus grandes places financières du monde. Il vous suffit de rencontrer l'un de nos conseillers pour vous apercevoir à quel point nous pouvons aller loin afin de rester proches.

DEXIA

Banque Internationale à Luxembourg

La banque de mes projets.

Société anonyme, fondée en 1856
69, route d'Esch - L-2953 Luxembourg
Tél. : +352 4590-1 - Fax : +352 4590-2010
www.dexia-bil.lu - e-mail : contact@dexia-bil.lu

VOLVO
for life

ELLE EST ENCORE PLUS SÉDUISANTE VUE DE L'INTÉRIEUR.

La Volvo S80 Business Line. Un pack d'options très généreux à très petit prix*. Si la superbe ligne de la Volvo S80 vous a sûrement déjà séduit, son pack d'équipements Business Line vous fera tout simplement tourner la tête. Jugez plutôt: Electronic Climate Control (ECC) avec filtre actif, garniture cuir, volant gainé de cuir, jantes en alliage léger à rayons Argon 15", incrustations Ecowood, radio cassette/CD HU 601, phares antibrouillards avant, ordinateur de bord et cruise control. Prix total des options: 226.587 LUF. Prix du pack Business Line: 120.750 LUF, soit un avantage de 105.837 LUF. Une offre très séduisante, et limitée. Profitez-en vite.

VOLVO S80 BUSINESS LINE

*Valable que sur 2.4 140CV et 2.4 170CV. Informez-vous aussi sur Volvo Lease et Volvo Insurance.

www.volvocars.lu

Scancar Luxembourg SA
18, rue des peupliers
L-2328 Luxembourg
Tél.: 43 96 96-1 • Fax: 43 96 76
E-mail: scancar@scancar.lu
Heure d'ouverture: 6h00 à 22h00

Scancar Nord
2, Porte des Ardennes
L-9145 Erpeldange - Ettelbruck
Tél.: 81 22 55-1 • Fax: 81 22 55-22
E-mail: scancarn@pt.lu

VOLVO TOURIST & DIPLOMAT SALES

OUTCOME OF AN 18 MONTHS' TRAINING PROGRAM IN CHF
Indication for lifelong training?

Charles Delagardelle*, Patrick Feiereisen*, Sonia Villé*, Roland Krecké** and Jean Beissel*

Abstract

The aim of this small observational study was to assess in 4 CHF (congestive heart failure) patients the effects of an intensive 18 months training program on left ventricular function, endurance and strength and to compare it with patients who stopped training after 6 months. At the end of a 6 months' training program in 14 CHF patients 4 asked to continue training for another 12 months (T 18). After 18 months they were compared with a matched control group of 4 patients who had stopped training for one year (T 6)... Methods: The 4 patients underwent a18 months' "in-hospital" 3/week training program: ±200 sessions. Left ventricular function was measured echocardiographically, endurance by spiro-ergometric exercise testing and strength on an isokinetic dynamometer. The T 18 group maintained the improved peak VO2 reached after 6 months, whereas it dropped by 24% in the T6 group. Fractional shortening increased by 16% in the T 18 group and dropped by 25% in the T 6 group. Isokinetically measured muscular endurance improved by 16% in the T 18 group and decreased by 36% in the T 6 group. This small observational study shows that prolonged systematic training has positive effects on LV-function, endurance and especially on muscular strength.

Keywords:
cardiology, congestive heart failure, training program, duration

Introduction

Since 10 years the number of trials about training programs in heart failure is increasing. Most of these publications report about positive results concerning the secondary peripheral manifestations of the syndrome of

Dr Charles Delagardelle*, Patrick Feiereisen*, Sonia Villé*, Roland Krecké** and Dr Jean Beissel*

* Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg

** Service de Kinésithérapie, Clinique d'Eich, Fondation Norbert Metz, 78, rue d' Eich, L-1460 Luxembourg

Address for correspondence: Dr. Charles Delagardelle, Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg G.D.
E-mail; charles.delagardelle@santel.lu

CHF (3). Some more recent reports do also mention favorable effects on left ventricular function and these were all longer, 6 or 12 months, lasting studies (1, 5, 8). So far little is known about the long term planing of such training programs in CHF although it would make sense to pursue these programs as long as possible.

Methods

We have recently reported the effects of a 6 months' endurance combined with strength training program in outpatients with congestive heart failure (CHF). This study showed that progressively adapted global strength training in association with traditional endurance training is feasible and significantly improves working capacity, anaerobic threshold, relative peak VO2, muscular strength and especially muscular endurance of both the knee flexors end extensor muscles in patients with CHF (4).

Although we did initially not plan to continue the study for more than 6 months 4 patients asked to continue the ambulatory training program, 3 times/week, for another 12 months, reaching a total training period of 18 months (T18). After 18 months, we compared the T18 group with a matched group of 4 patients who, after the 6 months' training program, had resumed a sedentary lifestyle since 12 months (T6).

The first aim of this observational follow-up study was to assess the effect of an intensive 18 months' training program on left ventricular function and geometry. The second aim was to compare the evolution of both endurance and strength parameters between the two groups.

Testing methods

Cardiac function was measured with echocardiography, endurance capacity with bicycle spiro-ergometry combined with lactate determination. Muscular strength and endurance were determined on an isokinetic dynamometer. Details of the testing methods have been described extensively elsewhere (4).

Both T18 and T 6 patients were evaluated at baseline, after 6 months and after 18 months.

Training program

The supervised "in hospital" training program consisted of 3 parts. 1: Endurance (40% of total training time): treadmill walking and cycling. 2: Segmental muscular endurance training (50% of total training time): Six different exercises for leg extensors and flexors, shoulder muscles and abdominal muscles. 3: Stretching at the end of session (10% of total training time).

The 4 T 18 patients had +/-200 training sessions compared to +/-80 sessions for T 6 patients.

Details of the training methods have been extensively described elsewhere (4).

Note that the training program after 6 months was considered as a maintenance program and only slight changes of intensity were made during that period.

Data analysis

Non-parametric statistics were used to test for differences between the two study groups. Description of data distribution used the median as summary parameter. The Wilcoxon Rank Sum test was used for all the calculations and p values were two-sided.

Patient characteristics and results

Baseline and evolution of the parameters of the T6 and the T18 group are shown in tab. 1 and 2.

The relative evolution of the relevant parameters is shown in fig. 1-6.

The four T18 patients maintained or even improved the results of endurance and strength parameters obtained after 6 months. Among the numerous tested parameters the 11% improvement of VE peak, the 16.2% increase in FS in the T18 group and the 25% decrease of FS in the T6 group were statistically not significant. The 2.6% increase of extensors' peak-torque reached statistical significance ($p = 0.05$), whereas the 19,2% increase of extensors endurance did not. All four T6 patients regressed in endurance and strength and even fell below baseline level. The 36.5% decrease in extensors' endurance and the 12% decrease in extensors' peak-torque reached statistical significance ($p = 0.01$). Note that the 14.5% decrease in relative peak VO2 and the 25% decrease in peak lactate level of the T6 group did not reach statistical significance.

Discussion

One important question in the new field of CHF training therapy is how intensive it should be and how long it should be continued. So far little information exists about training effects beyond a period of one year's time. (1, 3, 8). Worldwide about 600 patients have been enrolled altogether and those small studies, mainly bicycle endurance training, lasted over 2-6 months periods (3, 5, 6). Recently 2 more such trials with a larger number of patients, 99 and 181 respectively, and a longer duration, 12 and 14 months respectively, have been published (1, 8). These trials report an increase in peak VO2 of 10-18% occurring during the first 3 months of exercise training. They also report an improvement in echocardiographically determined left ventricular function (fractional shortening) and a continuous improvement in maximal ventilation (1).

In our small observational study, we compared 2 groups of 4 patients with CHF who had initially performed a 6 months combined endurance and strength training program (4). After these 6 months, one group continued for another 12 months with the same in-hospital training program, while the control group had stopped training and resumed a sedentary lifestyle. After 18 months the 2 groups were compared. The 4 long term trained patients maintained the improved peak VO2 that they had reached after 6 months. However, peak VO2 declined by 24% in the T6.group. The same result was true for peak lactate levels. Fractional shortening increased by 16% in the long-term training group and decreased of 25% in

the second group. Maximal ventilation increased in the T 18 group by 11% and remained unchanged in theT 6 group.

The long term effects on isokinetically measured muscular strength and endurance for leg extensors show a similar effect with an improvement of 19% in the active group and a decrease of 36% in the other group. The same tendency was found for leg flexors. Although a rapid decrease of muscular strength after discontinuing training has been extensively described in sports medicine literature (7) it is noteworthy that muscular endurance fell under the baseline level in the no longer exercising CHF patients. This may be due to progressive muscular wasting in CHF and to the age dependent loss of muscular strength, because in elderly CHF patients both types of skeletal muscular fibers decrease, type I due to CHF and type II due to age (2, 4).

Our observational study is limited by the small number of patients. However it confirms the positive results of recently published long term endurance training trials with large number of patients as far as cardio-respiratory and echo- cardiographic results are concerned (1, 8). Isokinetic testing appears to be an adequate method for long term follow up of relevant strength parameters in CHF patients and this method could be used in multicentric studies.

Our study indicates that prolonged training increases functional capacity, muscular strength and left ventricular function in CHF patients, provided it is intensive and long enough. In the very new domain of strength training in CHF patients the long term, 18 months, results are even more encouraging. Such a constant improvement of muscular strength increases the quality of daily life of these patients considerably (4). It appears that these patients have to continue training therapy as long as possible, ideally lifelong.

This study was supported by the Société Luxembourgeoise de la Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires.

Fig. 1 *Progression of VO2 peak (ml/min/kg)*

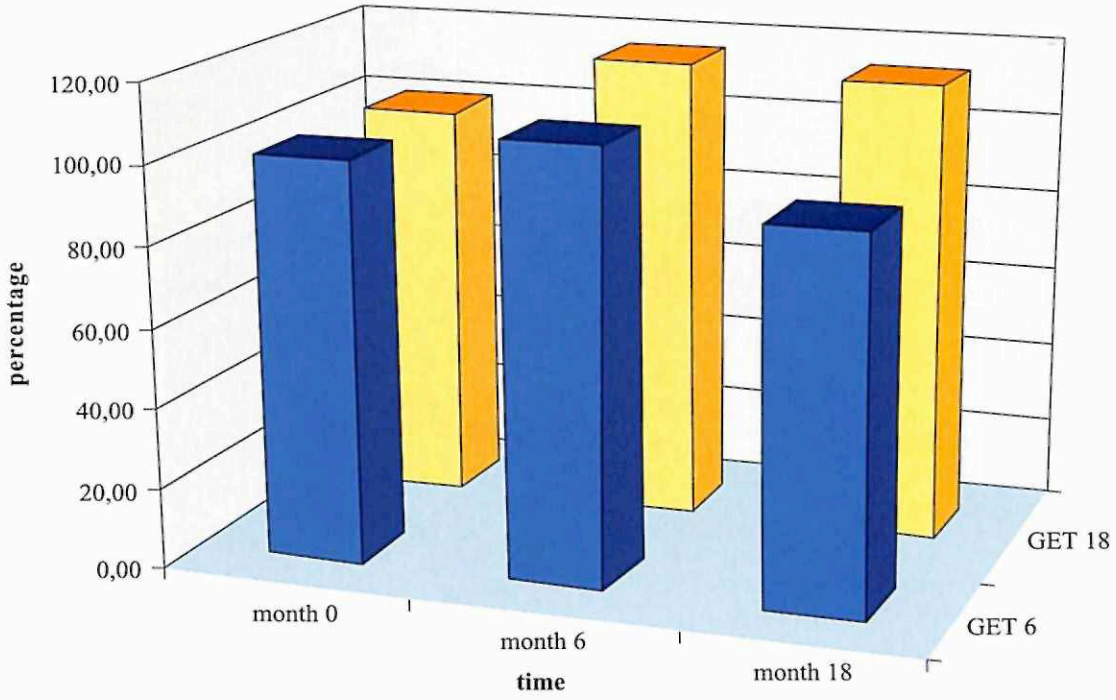


Fig. 2 *Progression of shortening fraction*

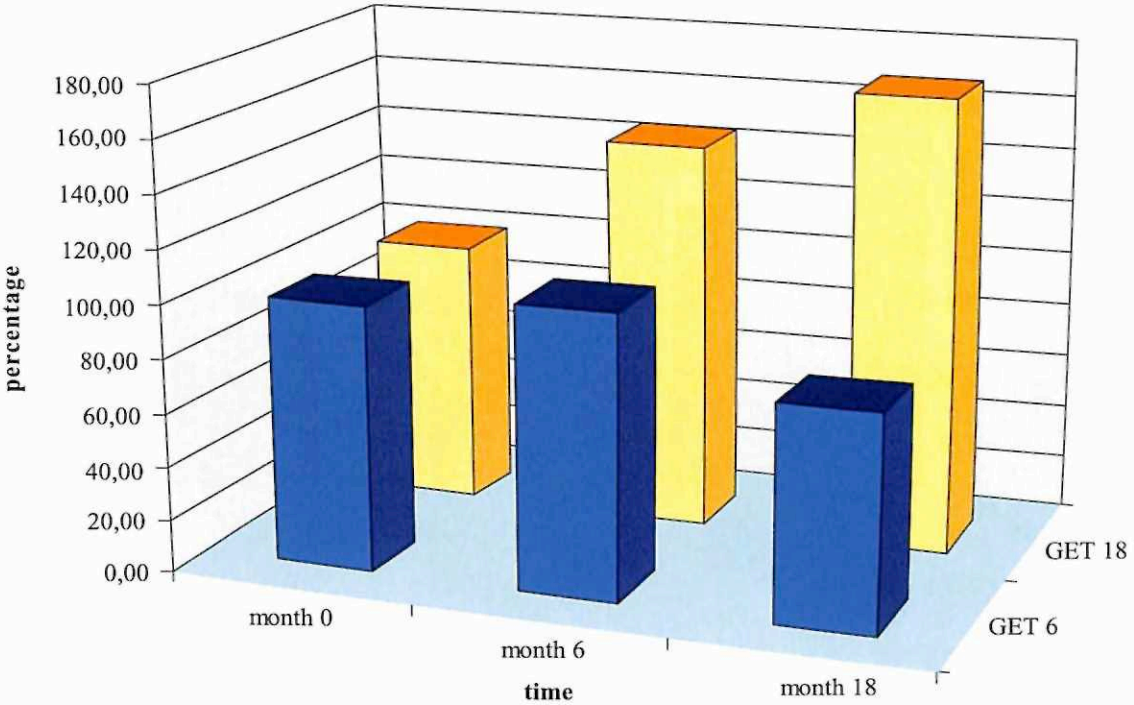


Fig. 3 ***Progression of working capacity***

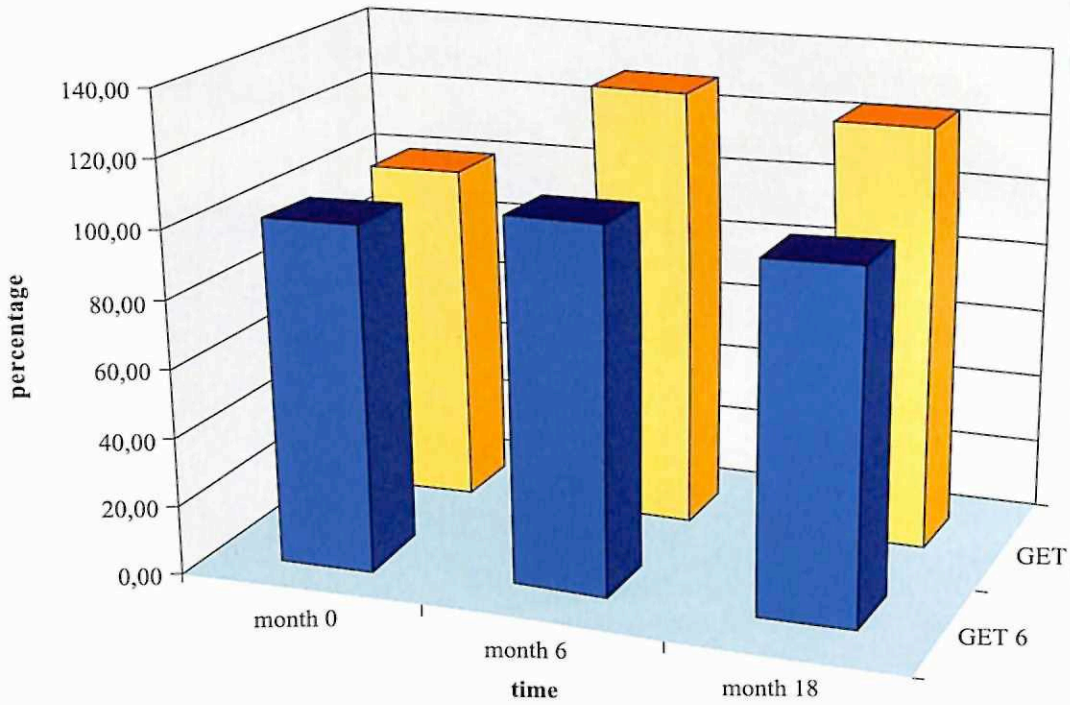


Fig. 4 ***Progression of VE peak***

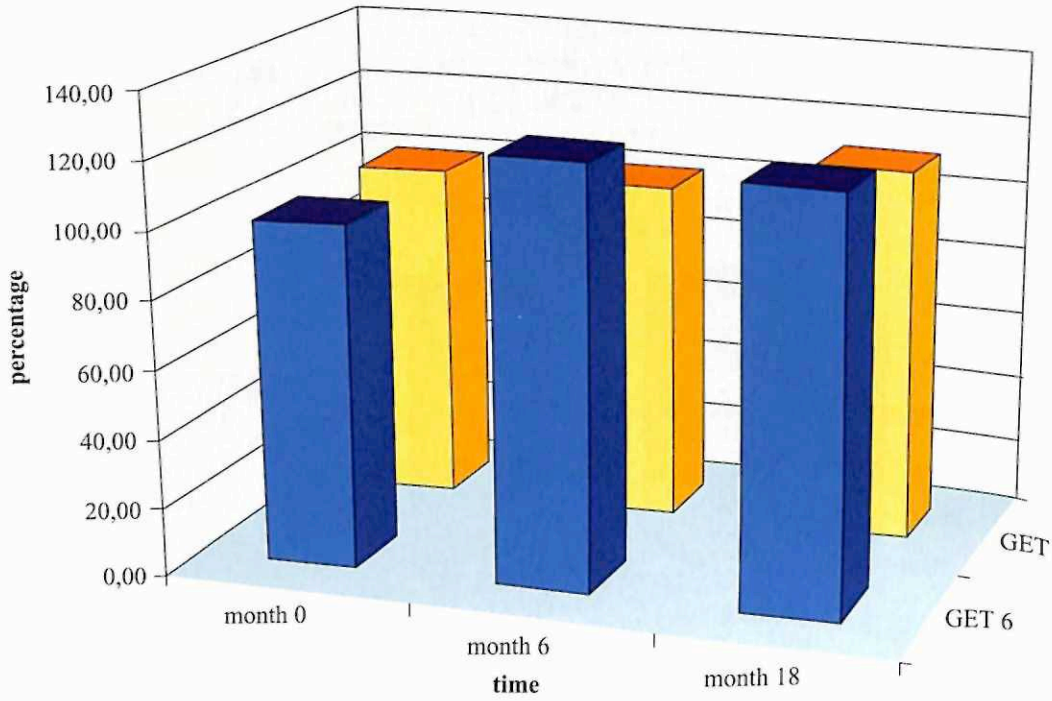


Fig. 5 ***Progression of peak lactate***

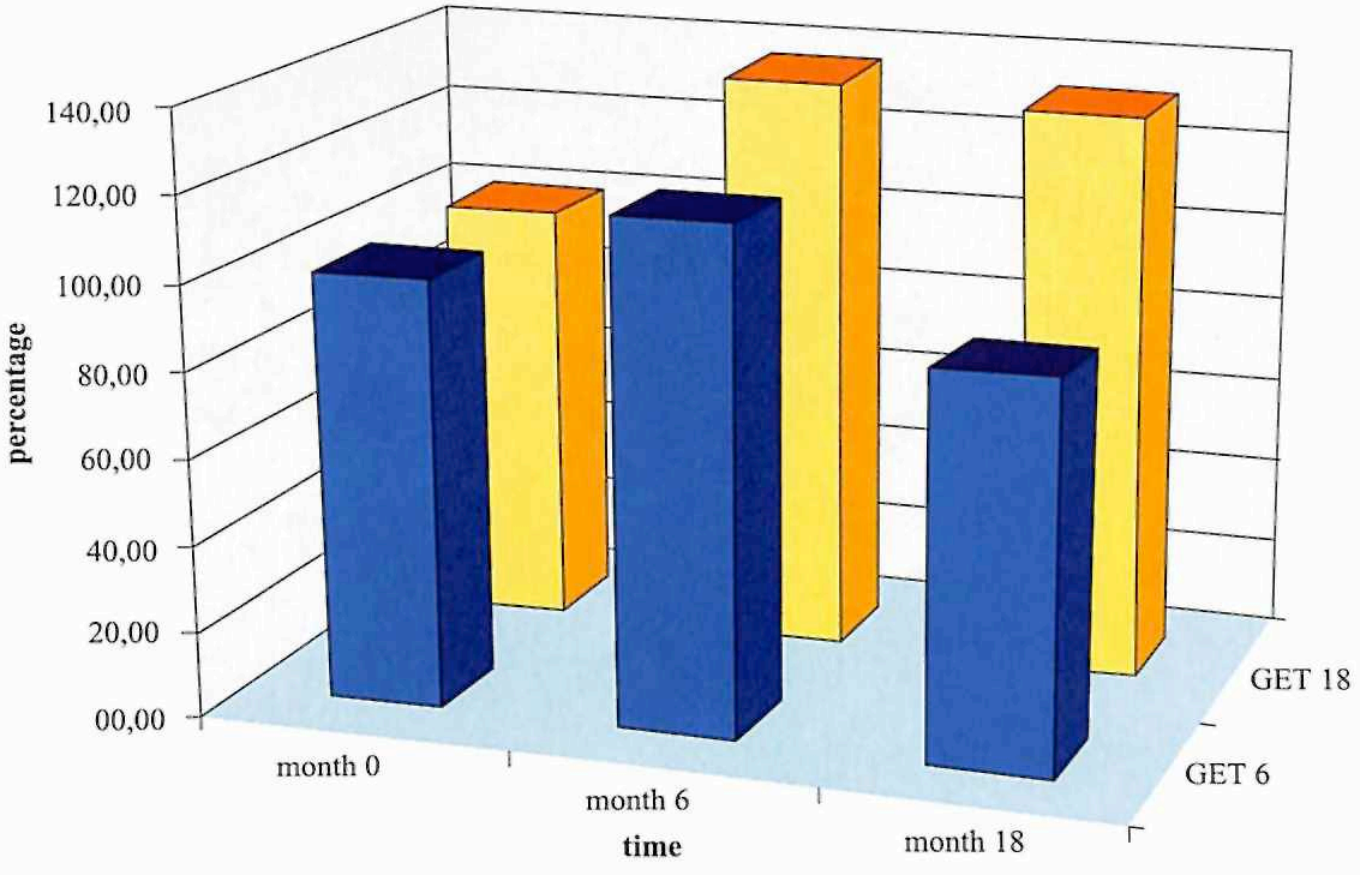


Fig. 6 ***Progression of knee extensor peak torque***

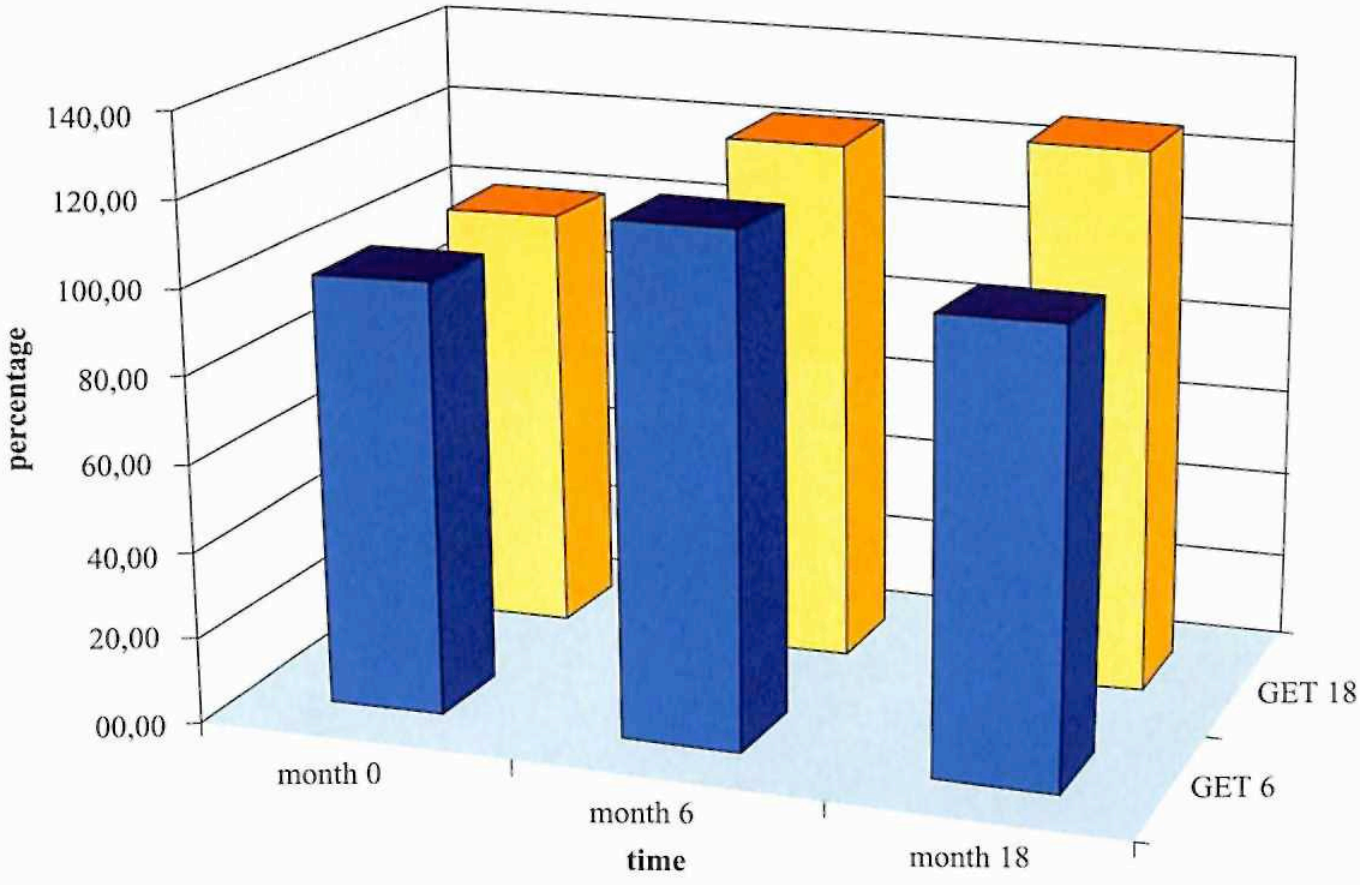


Table 1: Baseline and evolution of the parameters of the T6 group						
	Parameter	**Month 0**	**Month 6**	**Month 18**	**% Change**	**Signif.**
	Age at month 0	59.25 ± 2.87				
	Weight (kg)	77.75 ± 19.91	80 ± 17.7	81.50 ± 19.65	+ 1.88	NS
echocardio-graphy	LVTD (mm)	71.25 ± 7.09	75 ± 7.18	74.5 ± 5.25	– 0.67	NS
	FS (%)	20.75 ± 5.91	22 ± 1.73	16.5 ± 4.65	– 25.00	N = 0.15
Spiro-ergometry	Workload (Watts)	90 ± 27.08	95 ± 35.94	90 ± 22.17	– 5.26	NS
	VO2 peak (ml/min)	1305 ± 394	1367 ± 476	1274 ± 362	– 6.77	NS
	VO2 peak (ml/min/kg)	18.20 ± 2.94	20.65 ± 4.01	17.65 ± 4.54	– 14.53	NS
	VE peak peak (Liter/min)	44.50 ± 9.25	54 ± 14.8	53.5 ± 5.23	– 0.93	NS
	Lactate peak (mmol/l)	4.60 ± 0.95	5.4 ± 1.4	4.05 ± 0.39	– 25	NS
Isokinetic evaluation	Peak-torque 60°/sec Extensors (Newton/meter)	137	159	139.5	– 12.26	N = 0.01
	Muscular endurance Extensors (Joule) 240°/sec	1001	1365.5	866	–36.58	N = 0.01

Table 2: Baseline and evolution of the parameters of the T18 group						
	Parameter	**Month 0**	**Month 6**	**Month 18**	**% Change**	**Signif.**
	Age at month 0	59.25 ± 8.99				
	Weight (kg)	73.75 ± 8.18	72.5 ± 8.8	77 ± 10.98	+ 6.21	NS
echocardio-graphy	LVTD (mm)	66.75 ± 8.18	70.5 ± 7.77	65.5 ± 2.06	– 7.09	NS
	FS (%)	12.75 ± 7.09	18.5 ± 8.66	21.5 ± 3.38	+ 16.22	N = 0.15
Spiro-ergometry	Workload (Watts)	85 ± 17.32	110 ± 8.16	105 ± 33.67	– 4.55	NS
	VO2 peak (ml/min)	1402 ± 226.15	1536.5 ± 141.04	1551 ± 239	+ 0.98	NS
	VO2 peak (ml/min/kg)	17.75 ± 2.22	20.6 ± 3.35	20.2 ± 4.71	– 1.94	NS
	VE peak peak (Liter/min)	59 ± 6.38	59 ± 2.94	66 ± 7.72	+ 11.86	N = 0.04
	Lactate peak (mmol/l)	4.3 ± 0.81	5.85 ± 1.67	5.65 ± 2.33	– 3.42	NS
Isokinetic evaluation	Peak-torque 60°/sec Extensors (Newton/meter)	106	103.5	134	+ 2.68	N = 0.05
	Muscular endurance Extensors (Joule) 240°/sec	733	1048	1250	+ 19.27	N = 0.06

LVTD = Left ventricular end-diastolic diameter
FS = Fractional shortening
VO2 peak = Oxygent uptake at peak effort
VE peak = Ventilation at peak effort

References:

(1) Bellardinelli., D. Georgiou, G. Cianci, A. Purcaro: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. Circulation 99: 1173-1182, 1999.

(2) Brooks, S.V. and J. A. Faulkner: Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. Med. Sei. Sports Exer. 26: 432-439, 1993.

(3) Coats A. J. S: Exercise Training for Heart Failure. Coming of Age. Circulation; 99: 1138-1140, 1999.

(4) Delagardelle C, P. Feiereisen, R. Krecké, B. Essamri and J. Beissel: Objective effects of a 6 months' endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. Med. Sci. Sports Exerc. 31: 1102-110, 1999.

(5) Hambrecht, R., J. Niebauer, E. Fiehn, B. Kälberer et al.: Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultra-structural abnormalities of leg muscles. J Am Coll Cardiol 25: 1239-1249, 1995.

(6) Kavanagh, T., M.G. Myers, R. Baigrie, D. J. Mertens, P. Sawyer, R. J. Shephard: Quality of life and cardiorespiratory function in congestive heart failure: effects of 12 months' aerobic training. Heart 76: 42-49, 1996.

(7) McArdle W.D., F.I. Katch, V.L. Katch: Exercise Physiology, 4th edition, Williams & Wilkins,, P. 402, 1996.

(8) McKelvie R. S., K. K. Teo, N. McCartney, R. S. Roberts, L.A. Costantini, T. J. Montague, D.P. Humen, G. H. Guyatt, S. Yussuf: Randomized controlled trial of exercise training in patients with congestive heart failure (EXERT) J Am Coll Cardiol 31 (suppl A): 1226-1231, 1998.

IPP nouvelle génération

Pariet®

RABEPRAZOLE

Posologie:

	Dose	Durée
Reflux gastro-œsophagien • traitement aigu • traitement d'entretien	20 mg 1x/j. 20 mg 1x/j. (évent. 10 mg 1x/j.)	4 à 8 semaines —
Ulcère duodénal	20 mg 1x/j.	4 semaines
Ulcère gastrique	20 mg 1x/j.	6 semaines

Pariet 10 mg: 56 comprimés

Pariet 20 mg: 28 comprimés

Pas d'adaptation de la dose chez:

- **les patients âgés**
- **les patients présentant de troubles rénaux ou hépatiques**

Humphries T.J., Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 115,117 Abstracts

...on commerciale du produit: PARIET™ 10 mg; PARIET™ 20 mg. **Composition qualitative et quantitative:** Un comprimé contient: 9,42 mg de rabéprazole sous forme de 10 mg de rabéprazole-sodium; 18,85 mg de rabéprazole sous forme ...e rabéprazole-sodium. **Forme pharmaceutique:** Comprimés gastro-résistants. **Indications thérapeutiques:** Les comprimés PARIET sont indiqués pour le traitement de: l'ulcère duodénal actif; l'ulcère gastrique bénin actif; le reflux gastro-...n pathologique (RGOP) érosif ou ulcératif symptomatique; la prise en charge à long terme du reflux gastro-oesophagien pathologique (traitement d'entretien du RGOP); l'éradication d'*Helicobacter pylori*, en association avec le traitement ...) approprié, chez les patients présentant des ulcères peptiques. **Posologie et mode d'administration: Adultes/personnes âgées:** *Ulcère duodénal actif et ulcère gastrique bénin:* la dose orale recommandée tant pour l'ulcère duodénal actif ...lcère gastrique bénin est de 20 mg, à prendre une fois par jour le matin. La plupart des patients souffrant d'un ulcère duodénal actif guérissent en quatre semaines. Il est cependant possible que certains patients aient besoin de quatre ...upplémentaires de traitement pour obtenir une guérison. La plupart des patients souffrant d'un ulcère gastrique bénin guérissent en six semaines. Dans ce cas aussi, certains patients pourraient avoir besoin de six semaines de traitement ...r obtenir une guérison. *Reflux gastro-oesophagien pathologique (RGOP) érosif ou ulcératif:* la dose orale recommandée pour le traitement de cette maladie est de 20 mg, à prendre une fois par jour pendant quatre à huit semaines. *Prise en ...g terme du reflux gastro-oesophagien pathologique (traitement d'entretien du RGOP):* pour un traitement prolongé, on peut utiliser une dose d'entretien de PARIET de 20 mg ou de 10 mg une fois par jour, selon la réponse du patient. ...*H. pylori:* les patients atteints d'une infection d'*H. pylori* doivent recevoir un traitement d'éradication. L'association suivante est conseillée en cas d'administration pendant 7 jours: PARIET 20 mg deux fois par jour + clarithromycine 500 mg ...jour + amoxycilline 1 g deux fois par jour. Pour les indications qui exigent une prise une fois par jour, les comprimés PARIET doivent être pris le matin avant le petit déjeuner; bien que le moment de la journée ou la prise d'aliment n'ait ...démontrable sur l'activité du rabéprazole-sodium, ce schéma posologique favorisera l'observance du traitement. Les patients devront être avertis que les comprimés PARIET ne doivent pas être croqués ou écrasés, mais avalés entiers. ...**rénale et hépatique:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. **Enfants:** L'emploi de PARIET n'est pas recommandé chez les enfants étant donné qu'il n'existe aucune ...l'utilisation de ce médicament dans ce groupe de patients. **Contre-indications:** L'utilisation de PARIET est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue au rabéprazole-sodium, aux benzimidazoles substitués ou à ...t utilisé dans la composition. PARIET est contre-indiqué pendant la grossesse et au cours de l'allaitement. **Effets indésirables:** Les comprimés PARIET ont été généralement bien tolérés durant les essais cliniques. Les effets indésirables ...ont généralement légers à modérés et de nature transitoire. Les effets secondaires les plus fréquents (incidence ≥ 5%) ont été la céphalée, la diarrhée et la nausée. Les autres effets indésirables observés (incidence ≥ 5% et ≥ 2% pour ...urs abdominaux, asthénie, flatulence, pharyngite, vomissements, douleurs non spécifiques/douleurs lombaires, vertiges, syndrome pseudo-grippal, infection, toux, constipation et insomnie. D'autres effets indésirables moins fréquents, ...(1%) ont été: éruptions cutanées, myalgie, douleurs thoraciques, bouche sèche, dyspepsie, nervosité, somnolence, bronchite, sinusite, frissons, éructations, crampes des jambes, infection des voies urinaires, arthrite et fièvre. Dans des ...s effets suivants ont été observés: anorexie, gastrite, gain de poids, dépression, prurit, troubles de la vision ou du goût, stomatite, sudation, leucocytose. Néanmoins, seuls des cas de céphalée, de diarrhée, de douleurs abdominales, d'asthénie, ...d'éruptions cutanées et de bouche sèche ont été associés à l'emploi des comprimés PARIET. Expérience post-commercialisation: de l'érythème et de rares cas de dermatose bulleuse ont été rapportés chez des patients traités avec Pariet. ...dentaires ont disparu spontanément à l'arrêt du traitement. De rares cas de thrombocytopénie, de neutropénie et de leucopénie ont été signalés. Des cas d'élévation du taux d'enzymes hépatiques ont été rapportés. **Nature et contenu de ...Emballage primaire:** Plaquettes thermoformées (feuille d'aluminium/laminé en PVC/PVdC/PE-5 épaisseurs) en unités de 7 ou 14 comprimés. **Emballage secondaire:** Sachet d'aluminium contenant plusieurs plaquettes thermoformées ...7 ou 14 comprimés, et sachet de gel de silice comme agent siccatif. **Emballage tertiaire:** Boîte en carton contenant un ou plusieurs sachet(s) d'aluminium ainsi qu'une notice. **Formats des emballages:** 7, 14, 28 ou 56 comprimés. **Emballage ...comprimés 20 mg):** **Emballage primaire:** Plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) de 7 ou 14 comprimés. **Emballage secondaire:** Boîte en carton contenant une ou plusieurs ...aluminium de 7 ou 14 comprimés et notice. Conditionnements: 7, 14, 28 ou 56 comprimés. **No. d'enregistrement:** comprimés 10 mg: 2 IS 161 F3; comprimés 20 mg: 2 IS 162 F3. **Titulaire ...tion de mise sur le marché:** Janssen-Cilag S.A. **Date de révision (partielle) du texte:** le 6 octobre 2000.

Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

JANSSEN-CILAG

Die neue Flexibilität unseres Bausparens.

Mit unserem neuen Bausparen haben Sie die Wahl:

- Günstiges Baugeld oder hohe Rendite
- Mehr Geld oder schneller starten
- Hohe Guthabenzinsen oder niedrige Belastung

Welcher Weg ins eigene Heim für Sie der günstigste ist und wie Sie sich dabei staatliche Prämien sichern können, sagen wir Ihnen am besten in einem persönlichen Gespräch. Jetzt Beratung bei der Caisse Centrale Raiffeisen, den Caisses Rurales Raiffeisen oder Schwäbisch Hall Luxemburg, Telefon 46 60 40.

Schwäbisch Hall
Auf diese Steine können Sie bauen
NIEDERLASSUNG LUXEMBURG

Cancers du sein secondaire au traitement de maladie de Hodgkin

Caroline Duhem*

Abstract

With modern treatment providing excellent cure rates for Hodgkin's disease, especially in early stages, long-term toxicities are becoming increasingly important. Among those, the occurrence of second malignancies is the most serious.

Since the first case reports of secondary breast cancers in the late eighties, several large series have been published in the literature, recognising breast irradiation at a young age as a major risk factor. The intervention of other treatment or patient-related parameters is suggested.

Patients presenting with breast cancer secondary to the treatment of Hodgkin's disease need a specific therapeutic approach. However, no real consensus on guidelines exists as prospective studies are lacking.

Likewise, suggestions in terms of screening and prevention have not been prospectively validated in the specific cohort with young women pre-treated for Hodgkin's disease.

In the future, the awareness of predisposing risk factors for secondary breast cancer coupled to efficient prevention and early detection could reduce the aggressiveness of management of these tumours.

Keywords:
breast cancer, hodgkin, screening, lymphoma, secondary cancers

Introduction

La maladie de Hodgkin est l'une des maladies néoplasiques pour laquelle les progrès thérapeutiques ont été les plus impressionnants depuis une trentaine d'années au point qu'actuellement plus de 70% des patients, tous stades confondus, peuvent en être guéris. Parallèlement à cette curabilité accrue, les effets secondaires à long terme (notamment cardiaques, endocriniens et néoplasiques) sont de mieux en mieux documentés, un nouveau challenge consistant dès lors à les détecter précocement, à en déterminer le traitement optimal et mieux encore, à les prévenir.

* Dr Caroline Duhem, Service d'Hémato-Cancérologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg
L-1210 Luxembourg
Tel: +352 4411 2084, Fax: + 352 441215, Email: sec.hemato@chl.lu

Les néoplasies induites sont bien entendu, parmi les toxicités tardives, les plus sérieuses; un risque significativement accru de leucémies non-lymphoblastiques aiguës, de lymphomes non-Hogkiniens et de tumeurs solides ont été rapportés surtout chez les patients traités pour maladie de Hodgkin en tant qu'adolescents ou que jeunes adultes, avec toutefois des cinétiques d'apparition un peu différente selon les pathologies (3, 23, 26, 30).

Les leucémies non-lymphoblastiques aiguës furent les premières complications malignes décrites après traitement de maladie de Hodgkin survenant le plus souvent dans les 4-5 années faisant suite à l'administration de combinaisons chimiothérapeutiques contenant des agents alkylants avec une incidence atteignant clairement un plateau après 14 ans de suivi.

Epidémiologie

Chronologiquement, les premiers cas rapportés de cancers du sein après maladie de Hodgkin furent sporadiquement décrits dans la littérature fin des années 80, suivis de trois larges études multicentriques rapportant 6, 19, et 20 cas de cancers du sein secondaires représentant respectivement 9,7 et 6,3% des néoplasies induites sans détails toutefois quant à leur stade clinique, caractéristiques histologiques ni au traitement ou au devenir des patientes. De même d'autres études épidémiologiques ont rapporté un nombre moins grand de cas (5 à 20) de tumeurs mammaires secondaires à nouveau sans détail spécifique (23, 32, 30, 38).

Plus récemment, trois études internationales ont confirmé le risque de cancer du sein après traitement de maladie de Hodgkin chez des patientes traitées durant l'enfance ou l'adolescence.

Dans la première étude d'origine scandinave (26), ce risque cumulatif de cancers du sein parmi 670 filles traitées pour maladie de Hodgkin avant l'âge de 20 ans (âge moyen 16 ans) est de 5% à 20 ans et 10% après 30 ans de suivi.

Dans la deuxième, Bathia (3) rapporte 17 cas de cancers du sein durant un suivi d'une moyenne de 11,4 ans de 483 filles traitées avant l'âge de 16 ans (âge moyen 11 ans).

La probabilité actuarielle estimée de cancers du sein était de 35% (95% CI, 17,4-52,6% à l'âge de 40 ans).

Dans une étude récemment publiée concernant 5.925 cas pédiatriques de maladie de Hodgkin (traités avant l'âge de 21 ans), incluant 2.725 filles, 52 cancers du sein furent rapportés (49 après un follow-up de 10 ans ou plus) (2). Parmi les séries «adultes» les plus importantes récemment publiées, la principale concerne la mise à jour (faite par Wolden) des cas de Stanford; il existe dans ces séries un intervalle remarquablement constant entre le traitement de maladie de Hodgkin et la survenue d'un cancer du sein d'environs 15 ans, alors que l'âge moyen de diagnostic de maladie de Hodgkin est un peu plus variable mais oscille autour de 25 ans (2, 8, 11, 35) avec une moyenne d'âge de diagnostic du cancer du sein de 42 ans (range 25-73 ans). Concernant le délai d'apparition dans

les revues les plus récentes, il semble que 23% des cancers du sein arrivent endéans les 10 ans de diagnostic de maladie de Hodgkin et 30% arrivent après 20 ans.

Parmi les patientes développant un cancer du sein «précoce», endéans les 5 ans de diagnostic de maladie de Hodgkin, l'âge moyen de diagnostic de tumeur mammaire était de 41 ans; on peut imaginer l'existence de lésions mammaires latentes devenues évidentes à moyen terme mais non véritablement induites par le traitement d'une maladie de Hodgkin.

De toutes les séries publiées, dont certaines sont reprises dans le tableau 1, il ressort essentiellement que le risque relatif de développer un cancer du sein semble nettement lié à l'âge du traitement avec une valeur de 10 à 30 pour une jeune fille irradiée durant l'adolescence (jusque 75 dans la cohorte des adolescents péripubères) et une très nette diminution voire une normalisation du risque (risque relatif aux alentours de 1) si le traitement est administré après l'âge de 25-30 ans.

Facteurs de risque

a. Facteurs de risque liés au traitement de la maladie de Hodgkin

Il apparaît clairement que le risque accru de développer un cancer du sein après maladie de Hodgkin est lié aux modalités thérapeutiques entreprises plutôt qu'à l'immunosuppression inhérente à la maladie, le cancer du sein, par opposition à d'autres pathologies malignes telles que le cancer du col de l'utérus ou les lymphomes non-Hodgkiniens n'étant pas une tumeur se développant particulièrement chez les sujets immunodéprimés.

1. Radiothérapie

a) Carcinogénèse radio-induite

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque reconnu de longue date de développement de cancer du sein: l'irradiation liée à des procédures diagnostiques (fluoroscopies à répétition chez des patientes atteintes de tuberculose, radiographies fréquentes dans le cadre de scoliose dorsale) a été incriminée avec un risque particulièrement élevé lié lorsqu'elle est appliquée durant l'adolescence (5).

De même les radiothérapies thoraciques administrées dans le cadre d'affections bénignes ont également été retenues comme un facteur de risque de cancer du sein, la plupart de ces indications étant actuellement abandonnées: hypertrophie thymique, hémangiomes cutanés, spondylarthrite ankylosante, mastite aiguë du post-partum, ...

En ce qui concerne les indications malignes de radiothérapie thoracique, les seules données substantielles concernent le traitement de maladie de Hodgkin; l'hypothèse d'une augmentation de cancers de sein controlatéraux chez des femmes irradiées pour une néoplasie mammaire primitive avant la ménopause, en particulier chez des patientes hétérozygotes pour le gène de l'ataxie-télangiectasie a parfois été émise mais même chez ces patientes, aucune différence significative n'a pu être démontrée (4, 27).

On ne peut donc pas considérer les néoplasies mammaires controlatérales après traitement primitif d'un cancer du sein comme des tumeurs radio-induites même chez certaines patientes à risque.

En ce qui concerne l'incidence de cancer du sein après traitement de maladie de Hodgkin, l'existence d'une relation de cause à effet voire dose-effet a rapidement pu être établie non seulement sur base de données d'épidémiologie mais sur la répartition de ces cancers du sein dans les régions irradiées ou directement adjacentes au champ de radiothérapie (9, 22 28).

Il ressort clairement des études suscitées que l'âge est un facteur de risque particulièrement important avec une période «sensible» entre 10 et 25 ans, ce qui correspond à l'âge de mammogénèse maximale. Des modèles animaux supportent l'hypothèse qu'une croissance et une différenciation cellulaire actives rendent le tissu mammaire plus susceptible à la transformation et la carcinogénèse: quand des rates sont irradiées à des stades variables de développement mammaire (intra-utérin, grossesse ou lactation), l'incidence de cancer mammaire chez la rate pendant la gestation et la lactation était plus élevée que chez la rate vierge; les rates irradiées in-utéro ne développaient aucun cancer du sein; la période de sensibilité maximale du tissu mammaire aux hormones ovariennes semble donc le temps de carcinogénèse maximale radio-induite (8).

b) Mécanismes moléculaires

La transformation d'un épithélium mammaire d'un phénotype normal en cancer est un processus progressif avec toutefois des étapes moléculaires moins bien individualisées que dans la carcinogénèse de l'épithélium colique par exemple mais qui peut néanmoins être comprise en tant qu'initiation, promotion et progression.

Les radiations ionisantes semblent agir comme initiateur en causant des lésions chromosomales et des translocations menant à une instabilité génomique perturbant les points de contrôle de réplication.

D'un point de vue oncogénèse mammaire, l'irradiation semble agir plus par un processus de perte de fonction de gènes suppresseurs (perte d'hétérozygotie) que de stimulation de protooncogènes (34). Etant donné que les gènes BRCA 1 et BRCA 2 normaux correspondent à des gènes suppresseurs de tumeur mammaire intervenant dans le développement de cancers familiaux en cas de mutation germinale, il était tentant dans ce modèle de supposer qu'une perte d'hétérozygotie à leur niveau puisse participer au développement d'une tumeur mammaire radio-induite.

Récemment, une telle perte d'hétérozygotie a été recherchée selon un design «case control» dans les tumeurs de dix patientes ayant présenté un cancer du sein après irradiation en mantelet pour une maladie de Hodgkin et comparée à celle de femmes avec des cancers du sein non radio-induits (14). Aucun différence statistique n'a pu être observée en terme de perte d'hétérozygotie au niveau des gènes BRCA1 et BRCA 2, ce qui infirme donc l'hypo-

thèse d'une intervention, du moins systématique, de mutation au niveau des deux gènes de sensibilité dans le développement des tumeurs mammaires radio-induites.

Le gène p.53 est également un candidat souvent incriminé dans le développement de pathologies malignes radio-induites. Wazer a étudié le comportement des cellules mammaires avec une activité p.53 «wild-type» à partir d'échantillons de mammoplasties humaines irradiés à 30 Gy (2 Gy par fraction quotidienne) afin de mimer les modalités de radiothérapie des maladies de Hodgkin (34).

Les cellules irradiées ne présentèrent aucun signe de sénescence, furent immortalisées et présentaient une perte de la protéine p.53 due à une délétion d'un allèle et également d'une région de 26 paires de bases sur l'autre allèle.

Cette modification du gène p-53 fut observée immédiatement après radiothérapie, supportant la notion plusieurs fois démontrée que la radiothérapie agit précocement dans le processus de carcinogènèse.

Lorsque les cellules furent alors réinjectées à des souris «nude», les tumeurs mammaires se développaient dans 100% des cas; de plus, le NES 1 (normal epithelial specific gene number 1) était abondamment représenté dans les cellules normales, mais présentaient une diminution importante dans les cellules irradiées. NES 1 est probablement un autre anti-oncogène impliqué dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires.

Il semble que les mutations radio-induites amènent à une perte de sénescence avec des cellules porteuses qui deviennent immortelles, processus qui au même titre que l'absence de contrôle cellulaire est une étape importante dans la tumorigénèse.

Ces étapes d'initiation précoce de la carcinogénèse par radiothérapie (quels qu'en soient les mécanismes moléculaires sous-jacents) peuvent expliquer le temps de latence prolongé nécessaire au développement final de tumeurs mammaires ouvertes.

c) Effet de la dose et du fractionnement

Du fait de la dose et du fractionnement, l'irradiation en mantelet encore communément utilisée pour traiter les maladies de Hodgkin (même si à l'avenir tant les volumes irradiés que les doses administrées seront revus à la baisse moyennant administration combinée de chimiothérapie) expose les portions médianes et latérales du sein à une radiothérapie directe alors que les «surfaces bloquées» restantes reçoivent 3 à 5% de la dose délivrée (en fonction de la taille des seins et de la position du patient).

Les données disponibles suggèrent une augmentation linéaire du risque du cancer du sein avec l'augmentation de la dose de l'irradiation. Bathia et al. (3) retrouve un risque relatif de 5,9 (95% CI, 1,2-30,3) pour les femmes ayant reçu 20 à 40 Gy par opposition à celles ayant reçu moins de 20 Gy; de même Tinger et al (31) retrouvent un risque relatif de 6,2 pour les femmes ayant reçu plus de 40 Gy en comparaison

avec un risque relatif de 2,6 pour celles ayant reçu une dose moindre.

Par contre, le mode de fractionnement de la dose ne semble pas devoir être retenu comme facteur de risque important.

2. Chimiothérapie:

Les données disponibles concernant la combinaison chimio- et radiothérapie sont assez discordantes et demeurent incertaines quant à l'augmentation du risque de cancer du sein secondaire.

D'un point de vue théorique, il est possible que l'usage de protocoles carcinogènes (en particulier ceux incluant un agent alkylant) en combinaison avec la radiothérapie puisse augmenter la sensibilité du sein chez la jeune fille au développement de tumeurs; d'autre part, en permettant une diminution de la dose et de l'étendue des champs d'irradiation, une chimiothérapie d'induction devrait diminuer ce risque.

Enfin certaines chimiothérapies induisent une ménopause précoce et donc une diminution de l'exposition aux œstrogènes endogènes susceptible de diminuer le risque de cancer du sein à long terme pour autant qu'une hormonothérapie de remplacement ne soit pas instaurée.

Hancock(17) retrouve une augmentation du risque relatif de l'addition d'une chimiothérapie de type MOPP (Méchlorétamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisolone) à la radiothérapie (passage d'un risque relatif de 0,8 à 6,3) augmentation du risque également retrouvée par Wolden dans la série de Stanford (37); il semblerait exister une tendance à l'apparition plus précoce de cancers du sein (endéans les 15 premières années de suivi) lors de l'ajout d'une chimiothérapie de type MOPP à une radiothérapie en mantelet.

De nombreux autres auteurs par contre rapportent un risque apparemment réduit de traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie à doses et à champs réduits (15,30).

Dans une série Française rapportant 467 cas de maladies de Hodgkin traités de manière intensive (chimiothérapie d'intensification avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques) soit en première ligne pour une maladie insuffisamment sensible ou réfractaire soit pour une maladie en rechute (traitement entre 1982 et 1995), 8 cas de tumeurs solides ont été rapportés dont un seul cancer du sein, ce qui ne permet pas de conclure à une augmentation significative du risque relatif après une telle procédure, du moins à cours et moyen terme (1).

Dans le cas d'allogreffe de moelle osseuse, il ne ressort pas non plus des données des registres internationaux une augmentation particulière de cancer du sein en tant que tumeurs induites que les traitements aient été administrés à une population pédiatrique ou adulte; du reste, l'effet «graft versus tumor» engendré par ce type de procédure a même été recherché par certains auteurs comme but primaire (immunothérapie adoptive) pour traiter des tumeurs mammaires chez des jeunes patientes dans un contexte désespéré (13).

3. Splénectomie

La splénectomie réalisée systématiquement par le passé à visée de diagnostic lors de staging clinique de maladie de Hodgkin précoce est retrouvée par certains auteurs (10) comme la seule variable associée à un risque de cancer du sein. Dans la plupart des revues toutefois, dans lesquelles le rôle de la splénectomie a été examiné; celui-ci n'a qu'une valeur statistiquement significative limite ou négative. Par contre, son rôle paraît plus clair dans la survenue de leucémies aiguës induites.

Etant donné l'abandon pratiquement systématique de la splénectomie comme procédure de staging, les études à venir ne pourront probablement pas préciser ce point.

b. Facteurs de risque liés au patient

1. Age:

L'importance d'un âge précoce comme facteur de risque a été discuté dans le volet d'épidémiologie; la puberté est probablement la période la plus radiosensible pour le sein.

2. Morphologie:

Il s'agit d'un facteur difficilement objectivable mais il est clair que la morphologie de la patiente elle-même influencée par son âge, son poids, sa taille ainsi que par la forme et la taille de seins peuvent causer d'importantes variations tant au niveau de la proportion de tissu mammaire irradié que de la dose absorbée.

Dans deux études expérimentales de dosimétrie utilisant un dosimètre thermoluminescent dans un fantôme; les mesures montraient un grand étalement des doses (60 à 2740 cGy) délivrées au sein de différentes patientes dans une même série lors d'une irradiation classique en mantelet (9, 22).

3. Sexe masculin:

Le peu de composant canalaire et l'absence de composant lobulaire chez l'homme en rendent la glande mammaire structurellement similaire au stade pré-pubertaire chez la jeune fille, donc moins sensible à la radiothérapie; toutefois, des cas de cancers du sein radio-induits chez l'homme ont été rapportés après fluoroscopie.

Quelques case reports de cancers du sein chez l'homme ont été décrits après traitement de maladie de Hodgkin mais avec une fréquence tellement basse qu'il est difficile de savoir si elle est liée au hasard (bien que la latence et d'autres facteurs de risque soient assez superposables au cancer du sein radio-induit chez la femme) ou corresponde à une véritable tumeur secondaire; dans un cas rapporté par Boussen, l'association chez un jeune homme de 24 ans à un cancer de la thyroïde (classiquement lui-même cancer radio-induit également) plaide pour la deuxième hypothèse (7).

Chez l'homme, aucune recommandation quant au screening en particulier mammographique ne peut être faite étant donné la rareté des cas de cancers du sein secondaires décrits. Toutefois, un examen clinique régulier s'impose dans le suivi à moyen et long terme des patients traités.

4. Prédisposition génétique:

Celle-ci peut se comprendre de deux façons, d'une part prédisposition aux pathologies (et en particulier aux néoplasies) radio-induites et d'autre part prédisposition génétique aux cancers du sein.

Dans la première catégorie, les gènes-candidats les plus sérieux sont certainement ceux de l'ataxie-télangectasie ainsi que p-53.

Le cancer du sein figure parmi les nombreuses néoplasies se développant chez les patients présentant une mutation germinale du p-.53 (syndrome de Li-Fraumeni) mais il n'existe pas de cas rapporté de cancer du sein développé après radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin ou autre pathologie chez ces patients.

Les patients homozygotes pour une mutation du gène de l'ataxie-télangiectasie développent de manière classique des leucémies ou des lymphomes surtout non-Hodgkiniens mais il n'existe pas non plus de cas décrits de patients atteints d'ataxie-télangiectasie rapportée dans les séries de cancer du sein induit après maladie de Hodgkin; par contre, les patientes présentant un état d'hétérozygotie pour une mutation du gène de l'ataxie-télangiectasie présentent un risque relatif de 3,3 à 7 selon les séries de développer un cancer du sein (25); étant donné la radiosensibilité augmentée des patients porteurs d'une telle mutation, ce risque relatif devrait être particulièrement majoré chez les patientes irradiées précédemment pour maladie de Hodgkin mais il n'existe pas actuellement de données disponibles.

De même, concernant les facteurs de risque de cancer lié à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, il n'existe pas de donnée quant à l'incidence de telles mutations dans les cas rapportés de cancer du sein secondaire; sur base de l'étude de Gaffney sus-citée, il ne semble pas exister d'augmentation de mutation de ces gènes sporadiquement dans les tissus de tumeurs mammaires induites (14).

On ne dispose dans les séries rapportées que de données épidémiologiques avec en particulier dans la série de Stanford, une histoire familiale de cancer du sein retrouvée dans 25% des cas (antécédents de cancer du sein chez au moins une des femmes de la famille du premier ou second degré), ce qui est similaire au taux rapporté dans tous les registres de cancer du sein du moins aux Etats-Unis; dans la même série, il n'existe pas d'augmentation de la proportion d'histoire familiale chez les patientes ayant présenté un cancer mammaire bilatéral.

La systématisation à l'avenir de la recherche d'une mutation de ces gènes de prédisposition (p-53 et BRCA1 et BRCA2, ataxie-télangiectasie) pourrait aider à déterminer la susceptibilité individuelle des patients aux tumeurs induites et éventuellement à proposer un traitement préventif chez les patientes à risque génétique majoré.

Caractéristiques des cancers du sein secondaires

a. Topographie:

Quand ce paramètre a été rapporté, la plupart des séries font état de 80 à 90% de cancers du sein se développant dans

ou à la limite du champ de radiothérapie initial avec une proportion plus importante de tumeurs développées dans les quadrants supéro- et inféro-internes que dans les cancers du sein sporadiques (39-50% versus 21%).

Toutes les séries importantes rapportent un taux plus élevé que dans les tumeurs sporadiques de cancer du sein bilatéral, allant de 9 (36) à 29% (3); il s'agissait pour la moitié environ de tumeurs synchrones, dans le cas de cancers apparaissant dans le cadre du suivi, ceux-ci étaient majoritairement diagnostiqués à un stade précoce (Tis-T1b N0 M0); dans la série de Wolden, l'incidence de cancer du sein métachrone controlatéral est estimée à 1,36%/an (37); cette incidence bien que basée sur un suivi limité ne peut justifier en soi, du moins de manière systématique des attitudes agressives telles que biopsies systématiques du sein controlatéral ou mastectomie bilatérale d'emblée.

Dans le cas de cancer du sein sporadique, la bilatéralité est observée dans 7 à 12% des cas avec environ 3% de cancers synchrones.

b. Histologie et caractéristiques cellulaires:

La répartition des sous-types histologiques de cancers du sein induits recouvre assez fidèlement celle des tumeurs sporadiques avec 80 à 85% de cancers canalaires invasifs, 3-5% de cancers lobulaires invasifs et 3-5% pour les sous-types minoritaires (médullaire, tubuleux, mucineux, ...). 10% des néoplasies sont non invasives (majoritairement intra-canalaires).

Dans la série de Stanford (36), le grading cellulaire est ventilé de manière classique (45% de grade II, 13% de grade I, 27% de grade III); de même les récepteurs oestrogéniques sont positifs dans 63% des cas.

Dans la série de 10 tumeurs induites déjà citée (14), divers paramètres cytologiques (récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, grading nucléaire) et moléculaires (p53, her-2-neu et topoisomérase II Alpha) ont également été étudiés; il existait une différence significative en faveur d'un plus grand pléiomorphisme nucléaire et une augmentation de l'expression de la topoisomérase II dans le cas de tumeurs induites, ce qui évoquait une agressivité biologique augmentée de ces tumeurs.

Il est évident que ces données doivent être confirmées dans de plus larges séries. De même, les patientes dont les tumeurs seront ainsi analysées devront être suivies prospectivement afin de voir si ces anomalies leur confèrent un pronostic plus sombre.

c. Stade et pronostic:

Le stade des cancers du sein secondaires varie dans les séries selon la méthode diagnostique (auto-examen, examen par un clinicien, mammographie, ...), elle-même pouvant dépendre de l'époque du diagnostic; ainsi dans la série de Stanford (37), il y existait une proportion significativement plus grande de stade 0 et I selon que le diagnostic ait été posé avant ou après 1990 (45%, vs. 73%, p = 0,05); après cette époque, la plupart des cliniciens avaient pris conscience de l'émergence

de tumeurs mammaires induites et de la nécessité d'un dépistage précoce chez les patientes à risque.

La proportion de patientes présentant un envahissement ganglionnaire était de 27% dans cette série avec un taux de positivité ajusté au «T» similaire à celui de la population de cancers du sein «naïfs». Dans la série de Cutuli (11), une proportion particulièrement élevée de patientes «node positive» (50%) était rapportée; dans cette dernière, avec un recul moyen de 40 mois, aucune donnée de survie n'est disponible.

Il ne semble pas ressortir clairement des séries publiées que l'évolution des patientes traitées pour cancer du sein induit ne soit particulièrement péjorative après ajustement des facteurs de risque (âge, taille de la tumeur, status nodal, ...). Cependant, aucune donnée statistique n'est actuellement disponible étant donné le caractère rétrospectif des études, l'inhomogénéité des traitements entrepris et le manque d'élément de suivi à long terme (disease free survival, survie) dans les séries publiées.

Traitement et prise en charge

a. Chirurgie

1. Mammectomie

Dans la grande majorité des cas rapportés, le geste chirurgical concernant les cancers invasifs consiste en une mammectomie, attitude du reste recommandée pour les tumeurs du sein survenant en territoire précédemment irradié ou en bordure de champ et ce quel que soient la taille ou les caractéristiques de la tumeur primitive (atteinte ou non à la peau, absence de situation rétromamelonnaire, ...).

La justification de cette attitude radicale réside surtout dans la crainte d'effets secondaires directs et à long terme résultant d'une dose cumulative trop élevée de rayons, délivré au moins à certaines parties du sein, génératrice de modification de la pigmentation cutanée, de nécrose des tissus mous ou de l'os et d'un résultat cosmétique médiocre.

Les complications post-opératoires ne semblent pas être particulièrement élevées en terrain irradié: dans la série de Stanfort, 3% de mauvaise cicatrisation et un cas sur 65 de pneumothorax post-opératoire (37) ont été rapportés; il n'existe pas d'augmentation significative de cas de lymphoédème en dépit de l'irradiation axillaire et supraclaviculaire antérieure.

La reconstruction après mastectomie est une option importante à proposer aux femmes jeunes, qui devrait être discutée avant chirurgie définitive. Une reconstruction par lambeau myocutané du grand droit peut être réalisée chez des femmes précédemment irradiées pour maladie de Hodgkin tout en sachant que le prétraitement peut endommager l'intégrité des vaisseaux de petit à moyen calibre; si une reconstruction par lambeau est programmée, une échographie préopératoire de l'artère mammaire interne est recommandée pour en confirmer la béance (avec une indication récusée en cas de sténose significative) (16).

La radiothérapie adjuvante après mastectomie est devenue une recommandation fréquente, en particulier chez des femmes jeunes opérées pour une tumeur non-externe volumineuse et/ou avec risque d'envahissement ganglionnaire interne.

Dans le cas particulier de femmes précédemment traitées pour maladie de Hodgkin, les bénéfices doivent en être balancés avec les effets secondaires d'une deuxième série de radiothérapie; dès lors, les indications devraient être individualisées en fonction du risque de rechute locorégionale.

Aucune femme dans la série de Stanford n'a reçu de radiothérapie de la paroi thoracique adjuvante mais 4 sur 65 ont par contre été irradiées lors d'une rechute locale (2 avec hyperthermie concomitante), sans complication notable à court terme (décès précoce des 4 patientes).

Dans la série française rapportée par Cutuli (11), 10 femmes sur 77 mastectomisées ont été traitées par radiothérapie adjuvante sans complication notoire rapportée.

2. Chirurgie conservatrice

Si la mastectomie reste la modalité chirurgicale classique des tumeurs invasives du sein survenant chez les patientes prétraitées pour maladie de Hodgkin, l'indication d'une chirurgie conservatrice peut être discutée dans certains cas sélectionnés; en effet, le désir de conservation du sein est souvent présent chez les femmes plus jeunes que dans la population générale des patientes porteuses de cancer du sein.

Si certains groupes récusent cette indication en raison de la crainte d'un taux prohibitif de complications d'une radiothérapie adjuvante correcte (nécrose cutanée pariétale tardive radio-induite), une première série de 12 cas (dont un lymphome non-Hodgkinien) a été récemment actualisée (21):

12 patientes présentant des tumeurs situées pour 5 d'entre elles dans le quadrant supéro-externe, 6 dans les quadrants internes et 1 présentant une adénopathie axillaire métastatique sans primitif mammaire évident ont été traitées par chirurgie d'excision suivie d'une radiothérapie délivrant 50 Gy en 25 fractions sur tout le sein avec un boost de 10 Gy sur le lit tumoral chez 11 des 12 patientes; aucune complication immédiate, ni à moyen terme n'a été observée (suivi moyen de 46 mois) pas davantage que de récurrence locale.

Les patientes étaient sélectionnées sur base d'un intervalle entre la fin de traitement et le diagnostic de cancer du sein d'au moins 10 ans et l'absence de modification cutanée suite à la radiothérapie initiale; dans la série française de 131 cas, récemment rapportée (11), 44 furent traités par tumorectomie sans (12) ou avec (32) radiothérapie avec parmi ces dernières, aucun effet secondaire particulier observé.

Ici, le taux de récurrence locale était de 29% sans radiothérapie et 12,5% après radiothérapie (suivi moyen 40 mois).

Plus encore donc que pour les patientes «naïves» porteuses de cancer du sein, une approche pluridisciplinaire concer-

nant la prise en charge loco-régionale de tumeurs mammaires survenant chez des patientes traitées pour maladie de Hodgkin, doit être faite et individualisée (mastectomie simple +/- reconstruction immédiate +/- radiothérapie adjuvante, possibilité de conservation du sein, ...).

b. Traitement médical adjuvant

Les seules données concernant l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante émanent de la série de Wolden (37); dans cette série, 48% des femmes reçurent une chimiothérapie adjuvante, le plus souvent selon un protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et Fluorouracil); en effet, outre le fait qu'il s'agisse d'une série américaine (réticence prolongée à utiliser les anthracyclines en adjuvant) la toxicité de ces drogues était particulièrement redoutée chez des femmes ayant reçu une radiothérapie thoracique et/ou ayant reçu une chimiothérapie à un âge précoce pour maladie de Hodgkin.

Dans la série citée, il n'y a pas eu de toxicité à court ou moyen terme inattendue après chimiothérapie adjuvante.

La Doxorubicine a été utilisée systématiquement par contre chez les femmes ayant présenté une maladie métastatique ou en rechute sans complication cardiaque prohibitive décrite (données limitées toutefois par un suivi relativement court chez ces femmes à mauvais pronostic).

Actuellement, étant donné l'explication de plus en plus fréquente des chimiothérapies adjuvantes en particulier chez les femmes jeunes opérées d'un cancer du sein, une plus vaste proportion de patientes traitées pour maladie de Hodgkin devraient également y être candidates pour autant qu'un monitoring serré de la fonction cardiaque puisse être assuré chez celles prétraitées par anthracyclines (p. ex., protocole ABVD) et/ou irradiée sur la paroi thoracique gauche. Ici encore, comme dans la prise de décision chirurgicale, une discussion individualisée s'impose.

Enfin, l'hormonothérapie adjuvante par Tamoxifène a été prescrite chez une minorité de patientes sans complication particulière ou inattendue.

Screening

Les recommandations en terme de screening du cancer du sein dans la population à risque des patientes prétraitées pour maladie de Hodgkin doivent être faites de manière structurée mais en tenant compte non seulement de l'âge des patientes dépistées (plus jeune que dans une population de dépistage standard) mais également du fait que ces femmes ont déjà vécu une expérience pénible de diagnostic et de traitement de maladie cancéreuse.

Peu d'études relatant le risque de cancer de sein après maladie de Hodgkin font état de la manière spécifique dont la tumeur a été diagnostiquée; de plus, celles rapportant un taux de détection mammographique dans 80-90% des cas ne détaillent pas l'intention initiale de la mammographie: propos de screening ou en réponse à des symptômes suspects. Il n'existe pas davantage de revue

systématique de la séméiologie radiologique des cancers dépistés chez ces patientes irradiées.

La mammographie est souvent de moindre valeur diagnostique quand réalisée chez des femmes asymptomatiques de moins de 35 ans, en raison de l'incidence basse de cancer du sein dans ce groupe d'âges et de la sensibilité diminuée due à la densité élevée du sein ; de plus, même si elle est minime, on peut se soucier d'administrer une irradiation complémentaire à fin diagnostic ainsi que de l'impact psychologique désastreux des nombreux faux positifs des examens mammographiques, plus fréquents chez les femmes jeunes.

De ce point de vue, on pourrait envisager comme chez les femmes à haut risque familial du cancer du sein et /ou présentant une mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2 l'intérêt de l'IRM de screening qui semblerait supérieure à la mammographie dans ce contexte particulier selon des données récentes (33). On reconnaît également l'intérêt de la technique d'IRM dans le cadre du suivi à moyen et long terme des seins opérés pour cancer (chirurgie conservatrice) et irradiées, en particulier chez les femmes jeunes. Aucune proposition n'a encore été faite dans ce sens dans le cadre de suivi de femmes à haut risque traitées pour maladie de Hodgkin.

L'ajout diagnostique à la mammographie d'un examen clinique en phase folliculaire réalisé par un praticien expérimenté est bien documenté dans la détection du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans et doit donc être proposé chez les femmes suivies pour maladie de Hodgkin.

L'intérêt de l'auto-examen continue à être débattu mais il n'existe certainement pas d'argument pour ne pas le recommander à l'heure actuelle.

Enfin, une politique agressive de biopsie à la moindre anomalie radiologique (degré faible de suspicion) a été recommandée chez ces femmes, en particulier par Hancock et al (17) qui rapporte que 5 nodules sur 18, cliniquement suspects mais radiologiquement rassurants, se sont révélés malins à la biopsie; il est évident qu'une telle attitude est source d'anxiété majeure chez les patientes ayant un examen faussement positif (biopsie négative) et l'intérêt d'une telle attitude est encore assez discutable d'autant que ces chiffres n'ont pas été retrouvés dans les autres séries.

Actuellement, il n'existe pas de consensus clair quant au screening des femmes traitées pour maladie de Hodgkin avant l'âge de 30 ans; la plupart des auteurs toutefois s'accordent à recommander une mammographie de base 5 à 8 ans après irradiation supradiaphragmatique (mantelet complet ou involved field) suivie de mammographie tous les deux ans ou tous les ans, en fonction des caractéristiques du tissu mammaire (notamment de la densité: une fois par an si seins denses) et surtout s'il existe une association avec d'autres facteurs de risque de cancer du sein telle qu'une histoire familiale.

Le suivi par IRM mammaire peut certainement être intéressant dans ce contexte.

Prévention

Les mesures de prévention en terme de diminution de risque de cancer du sein après traitement de maladie de Hodgkin peuvent s'appliquer d'une part aux modalités thérapeutiques de maladie de Hodgkin et d'autre part celles-ci peuvent viser à diminuer le risque global de cancer du sein dans la population à risque de femmes traitées, en particulier celles qui l'ont été à un âge précoce.

a. Action sur les modalités thérapeutiques de traitement de maladie de Hodgkin:

Il est clair que la radiothérapie lorsqu'elle est administrée à hautes doses (40 Gy) selon des champs entreprenant une importante proportion du tissu mammaire constitue avec l'âge précoce lors du traitement un des facteurs de risque principaux: La tendance actuelle est de traiter une proportion croissante des patients porteurs d'une maladie de Hodgkin de manière combinée, par une chimiothérapie d'induction, y compris dans les stades précoces avec en corollaire une diminution des doses et des champs d'irradiation par rapport aux patients qui auraient été précédemment traités par radiothérapie exclusive. Le but évident de la chimio-radiothérapie combinée est de diminuer le taux de rechute et d'augmenter la survie des patients mais également, en particulier chez les enfants et les adolescents, de diminuer les effets secondaires à moyen et long terme, telles que les tumeurs solides, les pathologies thyroïdiennes et cardiaques.

La chimio-radiothérapie permet accessoirement d'abandonner la spénectomie comme procédure systématique de staging; en ce qui concerne plus spécifiquement le cancer du sein, il faut s'attendre à une diminution de l'incidence des tumeurs induites sur base des facteurs de risque reconnus. Bien entendu un monitoring à long terme des effets secondaires s'avère particulièrement nécessaire afin de reconnaître outre la toxicité immédiate évidente de la chimiothérapie, la survenue d'autres effets secondaires connus (en particulier hémopathies malignes) ou insoupçonnés.

b. Prévention de la carcinogénèse mammaire

1. Manipulations hormonales

Comme discuté plus haut, l'influence d'un âge précoce lors du traitement de maladie de Hodgkin sur la survenue de cancer du sein s'explique par l'effet particulièrement délétère de la radiothérapie sur un tissu mammaire en pleine différenciation; une approche logique afin de minimiser le risque serait celle d'une manipulation hormonale, administrée aux jeunes patientes (de la ménarche jusque 30 ans) pendant le traitement de maladie de Hodgkin, soit par l'administration de contraception orale (visant à mimer un phénotype pleinement différencié du sein) ou d'autre part en bloquant pharmacologiquement durant cette période l'effet des hormones ovariennes sur le sein par exemple par LH -RH angoniste; si une telle proposition est intéressante, il n'existe pour l'heure aucune donnée clinique étayant son efficacité pratique (8).

2. Chimioprévention

Les résultats des grandes études de chimioprévention par Tamoxifène sont encore largement discutées, en particulier en ce qui concerne les femmes jeunes à haut risque familial. Toutefois, le Tamoxifène a reçu l'approbation de FDA dans l'indication de chimioprévention de cancer du sein chez les femmes à risque et pourrait à ce titre être proposé à la dose de 20 mg/jour pendant 5 ans chez les femmes traitées durant une période à risque pour maladie de Hodgkin.

3. Mastectomie bilatérale prophylactique

La réalisation d'une mastectomie bilatérale prophylactique consiste en un attitude extrême mais efficace de prévention qui ne peut être proposée que sur base individuelle, notamment chez les femmes présentant un autre facteur de risque de cancer du sein (risque familial reconnu et/ou mutation des gènes BRCA1, notion de biopsie positive pour une hyperplasie épithéliale atypique, ...) en particulier celles chez lesquelles le screening s'avère peu efficace en raison par exemple d'une densité trop importante du sein ou celles présentant un profil psychologique particulièrement anxieux (18). Une telle attitude radicale peut s'accompagner d'une reconstruction bilatérale dans le même temps opératoire.

En terme de prise d'hormones synthétiques (contraception orale ou remplacement hormonal après la ménopause), il n'existe pas de recommandation, ni de contre-indication claire à leur prescription chez les femmes prétraitées pour maladie de Hodgkin. L'avis du clinicien doit se baser sur des données individuelles, en fonction de l'appréciation des risques de la personne prétraitée (modalités de traitement, âge du diagnostic) sur la base de facteurs de risque individuel (familial, modèle de Gail) et enfin après discussion et exposition des risques à la patiente; il n'existe stricto pas de contre-indication formelle à la prise d'hormones d'autant qu'en ce qui concerne le remplacement après ménopause, cette indication s'adresse à une population en général plus âgée (après 50 ans) que celle chez laquelle le diagnostic de tumeur du sein secondaire est posé.

Conclusion

Le développement précoce de cancer du sein chez des patientes traitées surtout durant l'adolescence pour maladie de Hodgkin est une complication grave reconnue depuis une quinzaine d'années mais évaluée qu'au travers d'études rétrospectives.

Dès lors, les attitudes en terme de screening et de prévention ne peuvent qu'être suggérées.

Il est douteux que des résultats inattaquables puissent émerger d'études prospectives d'intervention (par exemple chimioprévention ou manipulations hormonales) étant donné la difficulté d'obtenir une population d'étude homogène (âge, traitement, facteur de risque familial).

Un diagnostic de cancer du sein chez des femmes souvent jeunes, ayant déjà subi un traitement anti-cancéreux lourd

durant l'enfance ou l'adolescence est particulièrement pénible surtout quand une chirurgie mutilante le plus souvent et une chimiothérapie doivent être proposées.

Toutefois, la morbidité et surtout la mortalité liée à cette complication grave et tardive doivent être replacées dans la perspective d'une maladie auparavant systématiquement fatale et maintenant guérie dans une majorité des cas: dans la série de Stanford, le décès spécifique par cancer du sein concernait 1,4% des survivants de maladie de Hodgkin, pronostic qui devrait à l'avenir nettement s'améliorer à la faveur d'une meilleure connaissance des facteurs de risque, d'un meilleur screening voir de méthodes interventionnelles de prévention.

Tableau 1:
Risque de Cancer du Sein après traitement de Maladie de Hodgkin
(Séries de plus de 10 cas)

Population, traitement (étalement de l'étude) (référence)	*Nbre de CS*	*âge moyen au diagnostic de CS (range)*	*temps de latence depuis traitement (range)*	*suivi moyen en années (range)*	*Risque relatif*
427 femmes ≤ 30 ans RT CT (1965-1990) (15)	15	41 (30-52)	17 (9-25)	12.3	10,6 (95% CI 5,8-17)
207 femmes< 21 ans RT CT (1960-1995) (35)	16	/	18,0 (8,5-27,9)	13.1	26 (96% CI 15-42)
483 femmes< 16 ans RT CT (1955-1986) (3)	17	31,5 (16-42)	/	11.4	75,3 (95% CI 49,9-118,4)
544 femmes 40 ans RT CT (1966-1986) (32)	27	/	(1-20+)	14.1	5,2 (95% CI, 3,4-7,6) 16,9 si 20 ans 5,6 si 21-30 ans 2,4 si 31-39 ans
885 femmes RT CT (1961-1990) (17)	25	40 (22-75)	15 (4,5-23)	10 (0-20+)	4,1 (95% CI 2,6-5,9)
11491 femmes RT CT (1945-1984) (20)	62	/	/	1-20+	1.4 (CI non atteint)
2085 femmes RT CT (1963-1993) (30)	19	/	/	1-15+	7,7 (95 CI, 3,5-14,4) si 25 ans 0,8 (95 CI, 0,3-1,7) si 25-44 ans 14,4 (95 CI, 5,7-29,3) si RT seule 25 ans 4,6 (CI non atteint)) si RT + CT 25 ans

CS = Cancer du sein; RT = Radiothérapie; CT = Chimiothérapie; CI = Confidence interval

Références

1. Andre M, Henry-Amar M, Colombat P et al.
   Treatment – related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for hodgkin's disease.
   Blood 1998, 92 (6): 1933-1940.
2. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP et al.
   High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with hodgkin's disease.
   Cancer 1997, 79: 1203-1210.
3. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O at al.
   Breast cancer and other second neoplasms after childhood hodgkin's disease.
   NEJM 1996, 334 (12): 745-751.
4. Boice JD, Harvey E, Blettner et al.
   Cancer in the controlateral breast after radiotherapy for breast cancer.
   NEJM, 1992, 326: 781-785.
5. Boice jd.
   Radiation and breast carcinogenesis.
   Med Pediatr Oncol 2001, 36 (5): 508-13.
6. Boivin JF, Huztchison GB, Zauber AG et al.
   Incidence of second cancer in patients treated for hodgkin's disease.
   JNCI, 1995, 87: 732-741.
7. Boussen h, kochbati l, besbes m et al.
   Male secondary breast cancer after treatment for hodgkin's disease. Case report and review of the literature.
   Cancer Radiother 2000, 4 (6): 465-8.
8. Clemons M, Loijens L, Goss P
   Breast cancer risk following radiation for hodgkin's disease.
   Cancer treat rev 2000, 26: 291-302.
9. Christie DR, Wills R, Drein J et al.
   The doses received by the breast during mantle radiotherapy.
   Int. J. radiat. oncol. biol. phys, 1998, 41: 223-226.
10. Chung TC, Bobart JA, Adams JF et al.
    Increased risk of breast cancer in splenectomized patients undergoing radiation therapy for hodgkin's disease.
    Int. J.radiat.oncol.biol.phys., 1997, 37: 405-409.
11. Cutuli B, Borel C, Dhermain F et al.
    Breast cancer occurred after treatment for hodgkin's disease: analysis of 133 cases.
    Radioth oncol 2001, (59): 247-255.
12. Deutsch M, Gerszten K, Bloomer WD et al.
    Lumpectomy and breast irradiation for breast cancer arising after previous radiotherapy for hodgkin's disease or lymphoma.
    Am J Clin Oncol 2001, 24 (1): 33-34.
13. Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D et al.
    Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative-chemotherapy and allogenic bone marrow transplantation for breast cancer.
    Blood 1996, 88 (4); 1501-1508.
14. Gaffney DK, Hemmermeir J, Holden J et al.

Breast cancer after mantle irradiation for hodgkin's disease: correlation of clinical, pathologic and molecular features inducing less of heterozygoty at brca1 and brca2.
Int J Radiot Oncol Phys 2001, 49 (2): 539-46.

15. Gervais-Fagnou DG, Girovard C, Lapierre N Et al.
Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for hodgkin's disease.
Oncology 1999, 57: 224-231.

16. Greenberg L
Post-mastectomy breast reconstruction in women previously irradiated for hodgkin's disease.
Presc. 67th ann mtg, am. soc. plast. reconstr. Surg, 1998, 141.

17. Hancok SL, Tucker MA, Hoppe RT
Breast cancer after treatment of hodgkin's disease.
JNCI, 1993, 85: 25-31.

18. Harling C, Bundred NJ
Unilateral breast cancer after previous mantle radiotherapy: Is bilateral mastectomy justified?
Breast 1996, 5: 267-269.

19. Henry -Amar M
Second cancer after the treatment for hodgkin's disease: a report from the international database on hodgkin's disease.
Ann. oncol., 1992, 3 (suppl.4); 5117-5128.

20. Kaldor JM, Lasset C.
Second malignancies following hodgkin's disease.
In: somers r., Henry-amar m, meerwaldt jk, carde p. Editors.
Treatment strategies in hodgkin's disease, 196 Montrouge: john libbey eurotext 1999, 139-150.

21. Karasek K, Deutsch M
Lumpectomy and breast irradiation for breast cancer after radiotherapy for lymphoma.
An. J. Clin. Oncol. 1996, 19: 451-454.

22. Kowalski A, Smith S
Measurement of radiation dose delivered to breast tissue during mantle field irradiation for hodgkin's disease.
Med. Dosim. 1998, 23: 31-36.

23. Metayer C, Lunch OF, Clarke EA et al.
Second cancer among long-term survivors of hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence.
J. Clin. Oncol., 200, 18 - 2435-2443.

24. Nickols KE. Levitz S, Shannon KE et al.
Heterozygous germlines atm mutations do not contribute to radiation-associated malignancies after hodgkin's disease.
J. Clin. Oncol. 1999, 17: 1259-1265.

25. Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen al et al.
Cancer in patients with ataxia-teangectasia and in their relatives in the nordic countries.
JNCI 2001, 93: 121-127.

26. Sankila R, Garwicz S, Olser JM et al.
Risk of subsequent malignant neoplasm among 1641 hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based short study in the five northern countries.
J. Clin. Oncol., 1996, 14: 1442-1446.

27. Schafman TD, Levitz S, Nixon AJ et al.
Prevalence of germline truncating mutations in atm in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor.
Genes chromosomes cancer 2000, 27: 124-129.

28. Shapiro CL, Mauch RM.
Radiation associated breast cancer after hodgkin's disease: risk and screening in perspective.
J. Clin. Oncol., 1992, 10: 1662-1665.

29. Socie G., Curtis RE, Deeg HJ et al.
New malignant diseases after allogenic bone marrow transplantation for childhood acute leukemia.
J. Clin. Oncol., 2000, 18 (2): 348-57.

30. Swerdlon AJ, Barber JA, Vaughan-Hudson G et al.
Risk of second malignancy after hodgkin's disease in a collaborative.
Britisch cohort: the relation to age at treatment.
J. Clin. Oncol., 2000, 18: 498-509.

31. Tinger A, Wassermann TH, Klein EE et al.
The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique.
Int. j. radiat. Oncol. Biol. phys., 1997, 37: 865-870.

32. Van leeuwen FE, Klockman WJ, Van't Veer MB et al.
Long-term risk of second malignancy in survivors of hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood.
J. Clin. Oncol., 2000, 18: 489-497.

33. Warner E, Plewes DB, Schumak RS et al.
Comparaison of breast magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer.
J. Clin. Oncol., 2001, 19 (15): 3524-3531.

34. Wazer DE, Band V
Molecular and anatomic considerations in the pathogenesis of breast cancer.
Rad. Onc invest, 1999, 7: 1-12.

35. Wieqnik PH, Ho X., Ratech H et al.
Non-hodgkin's lymphoma in women with breast cancer.
Cancer J, 2000, 6 (5): 336-342.

36. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF et al.
Second cancers following pediatric hodgkin's disease.
J. Clin. Oncol., 1998, 16: 536-544.

37. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW et al.
Management of breast cancer after hodgkin's disease.
J. Clin. Oncol., 2000, 18 (4): 765-772.

38. Yahalom J., Petrek JA, Biddin PN et al.
Breast cancer in patients irradiated for hodgkin's disease: clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients.
J. Clin. Oncol., 192, 10: 1674-1681.

39. Zaydas S, Samin B, Yavuz S et al.
Postmastectomy malignant lymphoma.
Leukemia lymphoma 2000, 36 (3-4), 417-20.

L'assurance santé
des professions libérales
et des indépendants

medicis Pro

- **La couverture «perte de revenu»**
- **Les frais de traitement ambulatoire chez le médecin**
- **Les frais hospitaliers**

6, rue Albert Borschette
L-1246 Luxembourg
Tél.: 437 437-876
www.lefoyer.lu

LE FOYER SANTE

Faites-vous une idée neuve de l'assurance.

EDITORIAL:
Influence de l'alimentation sur les maladies cardio-vasculaires

G. Michel

Le diabète, et en particulier le diabète non insulino-dépendant, est une des maladies les plus athérogènes connues, comme le soulignent à juste titre les auteurs de l'article «ATHEROME: Pourquoi modifier l'alimentation?» publié dans ce numéro du Bulletin. Il est démontré que l'association de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire dans le syndrome métabolique ou syndrome X de Reaven (obésité androïde, hypertension artérielle, insulino-résistance, diabète, anomalies lipidiques) entraîne une morbidité et mortalité cardio-vasculaires très élevées.

L'influence de l'alimentation sur les complications cardio-vasculaires du diabète a été très bien étudiée dans le diabète de type 1 insulino-traité dans le volet nutritionnel d'une très grande étude européenne portant sur 3.250 sujets diabétiques insulino-dépendant (EURODIAB IDDM Complications Study). Malgré le fait qu'il s'agissait d'une population relativement jeune (32,7 ans en moyenne avec une durée moyenne du diabète de 14,7 ans) les complications cardio-vasculaires étaient de 10% (1). Ainsi comme le soulignent également les auteurs de l'article publié dans ce numéro, l'obésité androïde avec l'insulino-résistance qu'elle entraîne est un facteur de risque très important et l'étude EURODIAB l'a confirmé. Ceci c'est même vérifié comme facteur de risque pour des complications micro-angiopathiques comme la rétinopathie.

L'étude EURODIAB IDDM Complications Study a montré également très nettement l'effet d'une consommation élevée des graisses saturées sur l'élévation du LDL-cholestérol, l'abaissement du HDL-cholestérol et donc une augmentation du risque cardio-vasculaire (2). Par contre, l'ingestion de fibres végétales est très nettement corrélée à une diminution de complications vasculaires chez les femmes surtout (3). Ainsi dans les centres d'Europe de l'Est où la consommation de cholestérol, de graisses saturées était particulièrement élevée et la consommation de fibres végétales basse, les complications cardio-vasculaires étaient de 12,8% contre 8,8% dans les centres du Sud de l'Europe. Il est clair qu'une alimentation riche en graisses entraîne une diminution de l'ingestion de fibres végétales (4). Les auteurs de l'article de ce numéro du Bulletin ont donc raison de souligner le bénéfice de la diète méditerranéenne pauvre en graisses et riche en fibres sur les complications cardio-vasculaires.

Bull. Soc. Sci. Med.
p 49-N° 2/2001

Ces données peuvent également être transposées aux diabétiques non insulino-dépendants ainsi qu'à tous les sujets ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire comme par exemple les sujets avec antécédents personnels ou familiaux. Ces données nouvelles résumées dans cet éditorial donnent donc une réponse claire aux auteurs à la question : Pourquoi modifier l'alimentation?

G. MICHEL
Service
d'Endocrinologie-Diabétologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Références

1. KOIVISTO V.A. et al
Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in IDDM in Europe
Diabetes Care 1996; 19: 689

2. Toeller M. et al
Associations of fat and cholesterol intake with serum lipid levels and cardiovascular disease: The EURODIAB IDDM Complications Study
Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 512

3. Toeller M. et al
Fiber Intake, Serum Cholesterol Levels, and Cardiovascular Disease in European Individuals With Type 1 Diabetes
Diabetes Care 1999; 22 (Supplement2): B21

4. Toeller M. et al
Prevalence of Chronic Complications, Metabolic Control and Nutritional Intake in Type 1 Diabetes: Comparison Between Different European Regions
Horm Metab Res 1999; 31: 680

ATHEROME:
Pourquoi modifier l'alimentation?

Françoise Hecq et Danièle Peters*

Abstract

Arteriosclerosis and its complications, thrombosis and embolism are the first causes of cardiovascular disease. Several nutritional factors protecting or favoring arteriosclerosis have been studied (cholesterol, saturated-mono-unsaturated and polyunsaturated fatty acids, trans fatty acids antioxidants, fiber). These factors effect blood lipid levels, a few seem to act directly on arteriosclerosis.

Nutritional regulations could reduce the atherogenic risk, when diets contain low levels of saturated fat, and when they are enriched in monounsaturated or polyunsaturated fatty acids. So diets such as Mediterranean diet bring about an increase in HDL cholesterol and a decrease in total and LDL cholesterol which reduces the coronary risk.

Keywords:
Arteriosclerosis, Nutritional factors, Fatty acids, LDL, HDL, Cholesterol, Antioxidants, Preventive diets

* Françoise Hecq et Danièle Peters
Service diététique,
Centre Hospitalier Luxembourg,
4, rue Barblé, L1210 Luxembourg

Introduction

L'athérogenèse est un processus complexe, multifactoriel.

La priorité donnée au facteur cholestérol est probablement due à son lien avec la table ce qui inscrit l'infarctus dans la thématique générale de la maladie «punition du plaisir».

Depuis plusieurs années, il a été mis en évidence des facteurs nutritionnels favorisant ou protégeant contre l'athérosclérose. Ces facteurs nutritionnels interviennent principalement en influençant le bilan lipidique sanguin, mais certains semblent jouer un rôle direct sur l'athérogenèse.

Facteurs de risques nutritionnels (1; 2)

Obésité androïde

La surcharge pondérale du type androïde, avec prédominance du tissu graisseux dans les régions supérieures du corps et en particulier intra abdominale, est associée à une prévalence accrue de maladie cardio-vasculaire.

L'obésité androïde est caractérisée par une résistance à l'action de l'insuline et une hyperinsulinémie chronique réunissant une série d'anomalies métaboliques favorisant l'arthérothrombose, comme le diabète non insulinodépendant.

Quantité de lipides dans l'alimentation

Pendant très longtemps la quantité totale de lipides consommée dans l'alimentation était considérée comme facteur de risque.

En fait, plus que la consommation lipidique totale, c'est le type de lipide consommé qui module le risque de coronaropathie (3, 4). Il semble raisonnable de limiter l'apport lipidique à 30% du contenu énergétique total: dont 1/4 acides gras saturés, 1/4 acides gras polyinsaturés, 1/2 acides gras monoinsaturés.

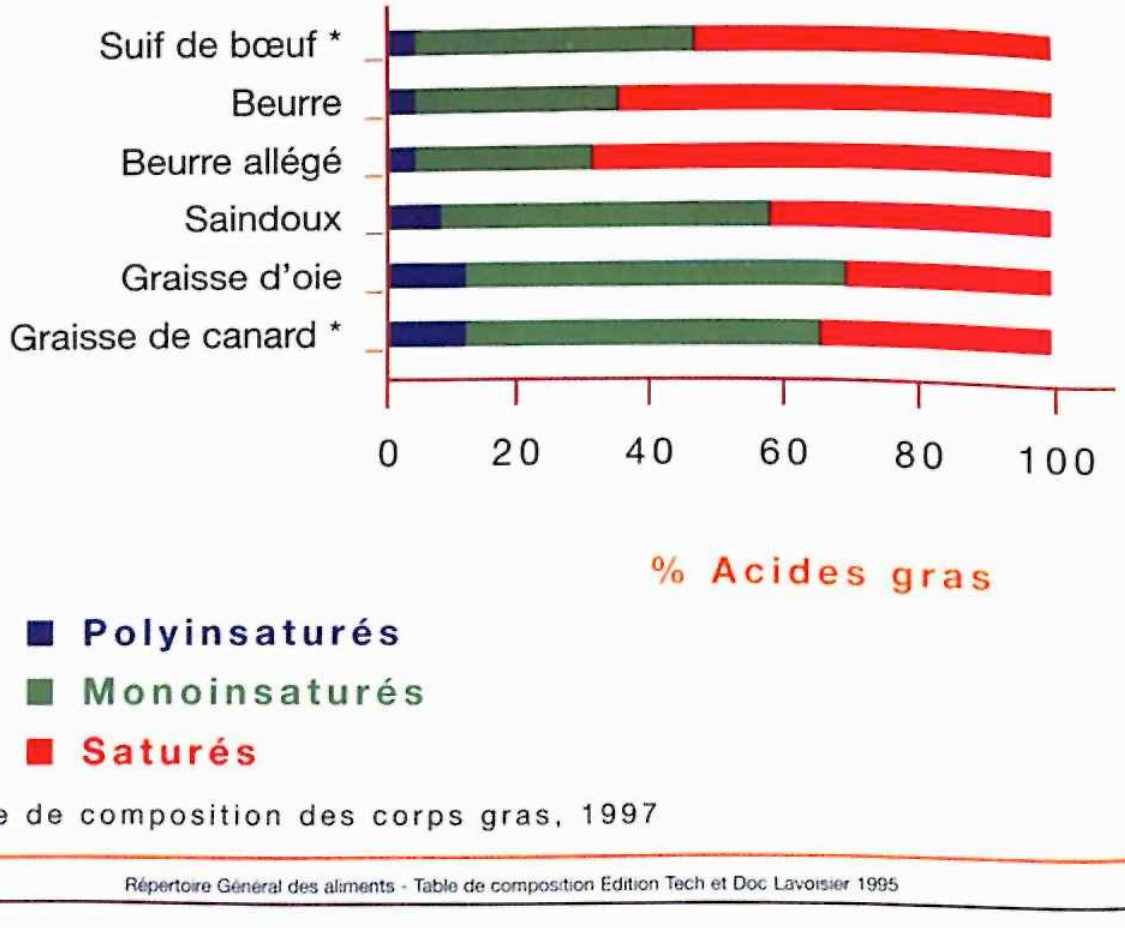
Acides gras saturés

Les acides gras saturés se trouvent en proportion élevée dans les lipides d'origine animale. (Figure 1)

Il existe un faisceau d'arguments épidémiologiques indiquant qu'un régime riche en acides gras saturés est associé à une élévation de la cholestérolémie et une grande incidence de cardiopathies ischémiques. (4 ; 5 ; 6)

Tous les acides gras saturés n'ont pas un effet athérogène semblable. Il semble que le C_{12} ou acide laurique, le C_{14} ou myristique, le C_{16} ou palmitique

Figure 1 : Comparaison de corps gras d'origine animale



* Table de composition des corps gras, 1997

Répertoire Général des aliments - Table de composition Edition Tech et Doc Lavoisier 1995

ont des propriétés thrombogènes, que le plus athérogène est le C_{14} ou myristique et que le C_{18} ou stéarique est le moins athérogène mais qu'il est thrombogène.

Dans les pays industrialisés, la ration des graisses visibles et de graisses cachées est surtout saturée par le biais des graisses d'origine laitière (beurre, crème) et des graisses provenant des mammifères (viandes grasses, charcuteries, saucisses).

Dans le cadre des graisses visibles, la polémique beurre et margarine est toujours présente dans bien des esprits mais elle s'estompe tout de même un peu. Actuellement le marché des matières grasses tartinables a dépassé le clivage beurre/margarine. Qualitativement il y a une grande gamme, il en est de même à propos du qualitatif. On peut voir une matière grasse tartinable à l'huile d'olive contenant 64% de lipides dont 15% saturés et une autre à 75% de lipides dont 40% de saturés. Il faut faire un décodage marque par marque.

Acides gras trans

Les isomères géométriques des acides gras insaturés dont la forme cis est la forme naturelle. La configuration plane des trans est semblable à celle des acides gras saturés. L'acide gras trans a un comportement qui ressemble fort à celui d'un acide gras saturé.

La production des acides gras trans est liée principalement aux traitements technologiques et plus précisément lors de l'hydrogénation catalytique de lipides pour augmenter la consistance dans la fabrication des margarines ou de pâtes à tartiner à partir d'huiles végétales liquides et riches en acides gras polyinsaturés. Ce type d'hydrogénation fait apparaître entre 10 –30% d'isomères trans.

A l'inverse, les graisses présentes dans les produits laitiers contiennent naturellement 2-5% de forme trans d'acides gras. La quantité est fonction de la richesse en acides gras insaturés de l'alimentation des animaux.

L'ingestion d'acides gras trans est surtout liée à la consommation de graisses hydrogénées par méthodes industrielles, à l'ingestion de chips, de biscuits, de beignets et petits gâteaux de fabrication industrielle.

Une consommation accrue d'acides gras trans induit une augmentation du taux de LDL cholestérol et une diminution du HDL cholestérol (7). Ces effets sont donc à priori délétères vis-à-vis du risque d'athérosclérose.

Cholestérol alimentaire

Le cholestérol se trouve dans tous les aliments du règne animal. Le cholestérol est synthétisé pratiquement dans toutes les cellules de l'organisme et surtout par le foie. C'est le foie qui joue le rôle de régulateur de la cholestérolémie plasmatique et de l'excrétion du cholestérol de l'organisme. Moins l'ingestion de cholestérol alimentaire est élevée, plus la synthèse est active et vice versa. Les perturbations du métabolisme du cholestérol sont fréquentes et se traduisent par des hypercholestérolémies dues à l'accumulation des LDL dans le plasma (8). Les conséquences en sont les complications cardio-vasculaires. L'apport en choles-

térol alimentaire devrait être limité à 300mg par jour.

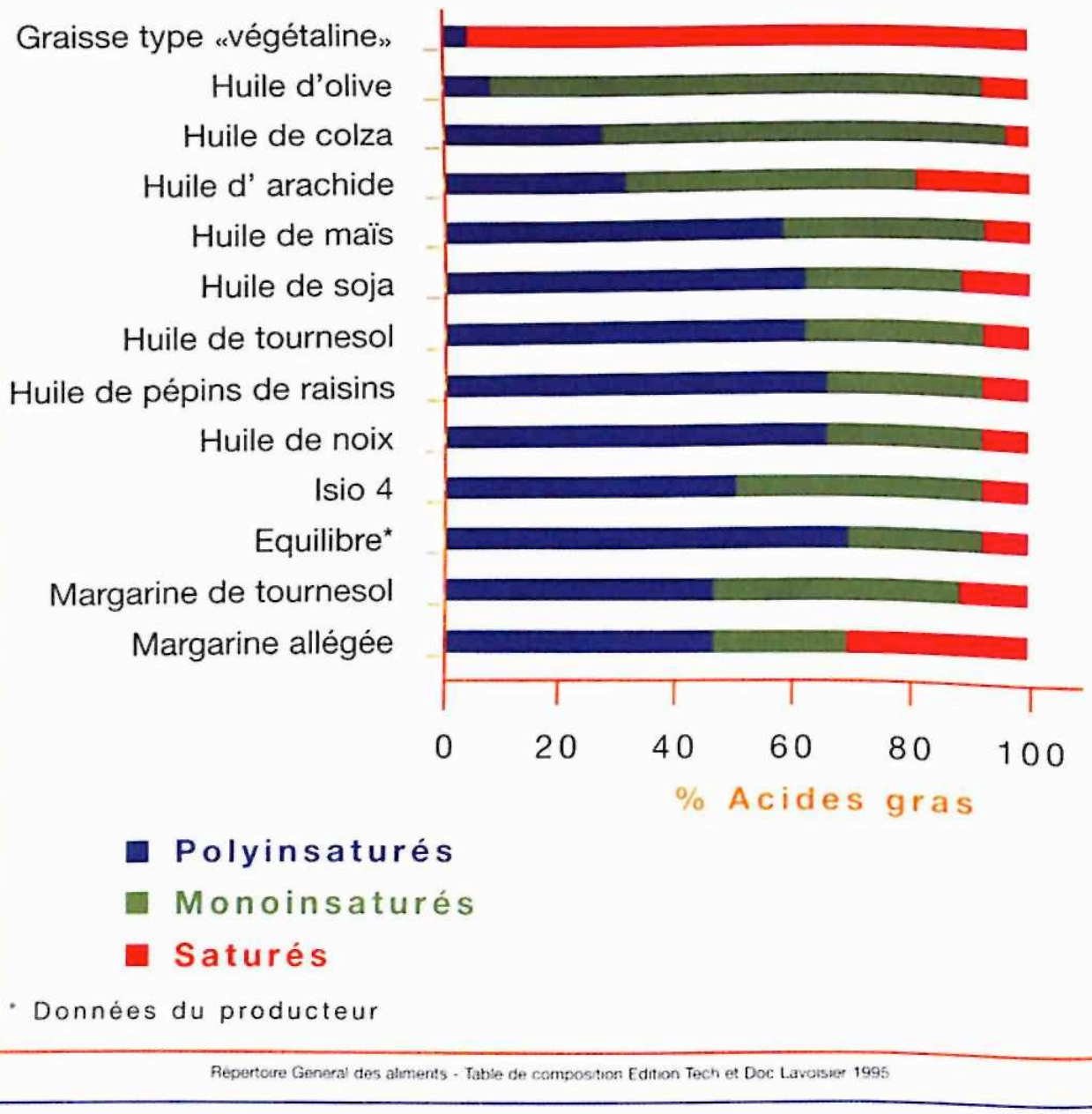
Facteurs nutritionnels protecteurs (1, 2)

Acides gras monoinsaturés

L'effet hypocholestérolémiant de l'huile d'olive a été décrit pour la première fois en 1957.
Keys et al. (9) ont mis en évidence un taux de mortalité par cardiopathie ischémique plus bas dans les pays méditerranéens consommant l'huile d'olive comme principal lipide. L'huile d'olive est riche en acide oléïque (C18 : 1 n-9) qui est hypocholestérolémiant. (Figure 2)

Augmenter les apports en acides gras monoinsaturés repose sur l'usage d'huile d'olive, de noisette, d'arachide, d'amande, de la viande de volaille.

Figure 2 : Comparaison de corps gras d'origine végétale



* Données du producteur

Répertoire General des aliments - Table de composition Edition Tech et Doc Lavoisier 1995

Acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés n-6 cis dérivent d'un acide gras essentiel l'acide linoléique contenu dans les huiles végétales.

Principaux rôles de l'acide linoléique et des homologues sont

- régler la lipémie, diminuer la cholestérolémie en diminuant les LDL
- être indispensables à la fonction plaquettaire (protection de la formation des thrombus spontanés)
- moduler l'excrétion de l'eau et du sodium par les reins
- moduler le débit sanguin des coronaires et la puissance de contractions cardiaques
- être indispensables aux fonctions de reproduction et au système immunitaire

Acides gras polyinsaturés n-3 cis

L'acide alpha linolénique est contenu dans les huiles végétales. Des métabolites actifs de l'acide alpha linolénique, comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont contenus dans les graisses de poissons.

Les principaux rôles de l'acide alpha linolénique et des homologues de la série n-3 sont:

- diminuer le taux des VLDL, des triglycérides sanguins
- augmenter le HDL cholestérol
- être nécessaires à la croissance et au développement des cellules nerveuses et rétiniennes
- jouer un rôle dans la prévention et dans le traitement de l'athérosclérose et de la thrombose.

Une consommation importante d'acides gras polyinsaturés peut être délétère, due au risque accru d'oxydation des acides polyinsaturés, du fait de la présence de doubles liaisons.

Fibres alimentaires

De nombreux aliments riches en fibres présentent un effet hypocholestérolémiant (10). Les fibres diminuent l'absorption intestinale du cholestérol en absorbant comme des résines les sels biliaires ou en les insolubilisant et diminuent le taux de LDL chez les patients hypercholestérolémiques. Les pectines et les gommes sont particulièrement hypocholestérolémiant.

Il est cependant difficile de discerner, si c'est un effet propre des fibres alimentaires ou si c'est l'effet d'autres constituants des aliments riches fibres. Il est évident que l'effet des fibres sera facilité si la ration n'est pas trop riche en cholestérol exogène.

Antioxydants

Il est bien établi que certaines lipoprotéines lorsqu'elles subissent l'oxydation deviennent cytotoxiques et athérogènes. L'organisme répond aux agressions des radicaux libres par des systèmes de défense adaptés à chaque cas. Les défenses enzymatiques comme la gluthathion peroxydase, les superoxydes dismutases et les catalases utilisent le sélénium, le zinc, le cuivre et le manganèse comme cofacteurs. Les antioxydants moléculaires présents dans les aliments regroupent les toco-

phérols, les caroténoïdes, la vitamine C, la taurine.

Alcool

De nombreuses études (11; 12) ont montré qu'une consommation modérée d'alcool peut avoir un effet bénéfique contre les maladies cardio-vasculaires, par augmentation du HDL cholestérol. Le vin à part l'alcool contient de nombreux autres composants dont les flavenoïdes phénoliques, ayant une action antioxydante. Une consommation supérieure à 30-40 g d'alcool par jour augmente le risque de mortalité.

Bénéfice de l'alimentation méditerranéenne (13)

Il existe des arguments solides que le régime méditerranéen, où l'huile d'olive est la principale source de matières grasses, contribue à la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Il est faux de considérer que l'alimentation méditerranéenne est unique. Il existe de nombreux particularismes d'une rive à l'autre de la Méditerranée. On peut noter certaines tendances. La sobriété en est une. Les cuisines méditerranéennes ne sont pas faites de bombances mais de saveurs.

La base de cette alimentation est constituée par le blé, la vigne, l'olive, le poisson. La forme de blé varie selon les endroits (pain, pâtes, semoule...).

Le blé est la base de chaque repas. La viande, le poisson, les œufs et les produits laitiers sont consommés en petites quantités. Ces aliments figurent comme «condiment» et apportent leur saveur sur le plan gustatif et un complément en acides aminés indispensables sur le plan nutritif. L'alimentation est pauvre en viande rouge, le poisson est consommé plusieurs fois par semaine.

Tout au long de l'année il y a une consommation régulière de fruits, de légumes frais, de noix, d'amandes, de légumineuses qui sont source de fibres et d'antioxydants.

Le vin rouge est consommé quotidiennement associé aux repas mais modéré (tanins de polyphénols = antioxydants).

L'alimentation méditerranéenne brièvement décrite nous rappelle que la base de l'alimentation est représentée par des produits riches en amidon qui fournissent une réserve énergétique.

Et en pratique comment faire ?

Le mot régime fait toujours frémir. Pourtant il ne s'agit pas de priver le patient de tout ce qu'il aime, mais de lui permettre de trouver du plaisir en mangeant autrement.

Modifier les habitudes alimentaires en douceur étape par étape, afin de permettre de bonnes habitudes alimentaires et surtout de les garder. Prendre son temps pour informer, motiver le patient, répéter les conseils alimentaires sans les asséner comme une punition. Surtout la notion «d'invulnérabilité» si fréquente chez un patient encore jeune est difficile à remettre en cause.

Pour aboutir à un redressement qualitatif de la répartition de l'apport énergétique on *privilégie les aliments du*

règne végétal, en prévoyant trois repas structurés par journée et éventuellement une collation. On évite les grignotages qui apportent surtout des calories superflues, des graisses saturées et qui perturbent la régulation normale de la prise alimentaire. On mange dans un environnement favorable. Il est important de s'attacher au plaisir de la table en soignant la gastronomie.

Les graisses rassasient peu contrairement aux produits sucrés. On peut manger le même aliment gras de manière importante sans écœurement pouvant entraîner une surconsommation presque passive.

Quantité de graisse recommandée	
Apport total:	30% du BET
AGM	Min: 13%
AGS	Max: 10%
AGP	Max: 7%
Acide linoléique	3,5 - 6%
Acide α linolénique	0,5 - 1%

Réduire les acides gras saturés en contrôlant la consommation de graisses animales, de graisses végétales concrètes, d'huiles végétales hydrogénées, de pâtisseries, de biscuits, de friandises.

Pour augmenter l'apport en graisses *monoinsaturés* on privilégie les huiles d'olive, d'arachide, de noisettes et on prévoit deux fois par semaine de la volaille.

Un apport adéquat *d'acides gras polyinsaturés* est assuré par l'utilisation d'huile d'olive, de soja, de colza, de tournesol, pour les assaisonnements de crudités et de salades et en consommant régulièrement du poisson.

L'efficacité de la diététique ne se juge pas uniquement sur le bilan lipidique.

L'équilibre alimentaire est essentiel. Au menu d'un repas équilibré, une huile riche en acides gras mono- ou polyinsaturés avec les crudités ou la salade, une source de protéines maigre (viande, poisson, légumineuses, produits laitiers), légumes frais, féculents (pain, pâtes, riz), un fruit frais.

Corriger les erreurs évidentes et classiques: manger 2 x jour des grandes quantités de viandes, faire des frites 4 x par semaine, consommer des pâtisseries ou sucreries tous les jours, mettre du beurre sur tout....

Proposer des aliments de remplacements: manger plus souvent du poisson ou de la volaille, utiliser les produits laitiers maigres.

Augmenter l'apport en fibres grâce au pain complet, aux fruits et aux légumes, aux légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots blancs) que l'on devrait consommer au moins 1-2 x par semaine.

La monotonie est une source d'abandon des recommandations.

Maintenir une certaine variété de l'alimentation grâce aux saveurs (les produits de saison ont meilleur goût; utiliser des épices et des aromates) et aux couleurs.

Varier les modes de cuisson (grillades, vapeur, papillote.)

Bien manger c'est faire des choix au restaurant, au self-service ainsi que au supermarché.

Préméditer les achats et éviter les pièges de la consommation.

Bibliographie

1. Absolonne J. : Diététique et pathologies cardio-vasculaires 1996 Institut Paul Lambin Bruxelles
2. Raccah D. : Athérome : facteurs de risque nutritionnels. Cah. Nutr. Diét. 1999, **34** : 126-128
3. Oliver MF : It is more important to increase the intake of unsaturated fats than to decrease the intake of saturated fats : evidence from clinical trials relating to ischemic heart disease Am. J. Clin. Nutr. 1997, **66** : 980S-986S
4. Caggiula AW, Mustad V. A. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations : epidemiologic studies Am. J. Clin. Nutr. 1997, **65** : 1597S-1610S
5. Keys A., Menotti A., Karvonen MJ. et al. : The diet and 15 year death rate in Seven Countries study. Am. J. Epidemiol 1986, **124** : 903-915
6. Schaeffer E. : Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk : summary Am. J. Clin. Nutr. 1997, **65** : 1655S-1656S
7. Troisi R, Willett WC. Weiss ST. : Trans fatty acid intake in relation to serum lipid concentration in adult man. Am. J. Clin Nutr. 1992, **56** : 1019-1024
8. Dietschy J. : Theoretical considerations of what regulates low-density-lipoprotein and high-density-lipoprotein cholesterol Am. J. Clin. Nutr. 1997 **65** : 1581S-1589S
9. Keys A. : Olive oil and coronary heart disease. Lancet 1987 ; **i** : 983-984
10. Kurowska E., Spence D. J., Jordan J., Wetmore S., Freeman D., Piché L., Serratore P. : HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia Am. J. Clin. Nutr. 2000, **72** : 1095-1100
11. Mawell S. Cruickshank A., Thorpe G. Red wine and antioxydant activity in serum Lancet 1994, **344** : 193-194
12. Gronbaek et al. Mortality associated with moderate intake of wine, beer or spirits BMJ 1995, **330** : 1165-1169
13. Cambou J.P., Ferrières J., Ruidavets J.B Régime méditerranéen et morbidité cardiovasculaire. Cah. Nutr. Diét. 1996 **31** : 213-217

Traditionelle Chinesische Medizin

Therapien nach fernöstlichen Behandlungs-methoden

Gesundheits-Zentrum SAARSCHLEIFE

Erholung für Körper, Geist und Seele in Ihrer „Oase der Gesundheit"

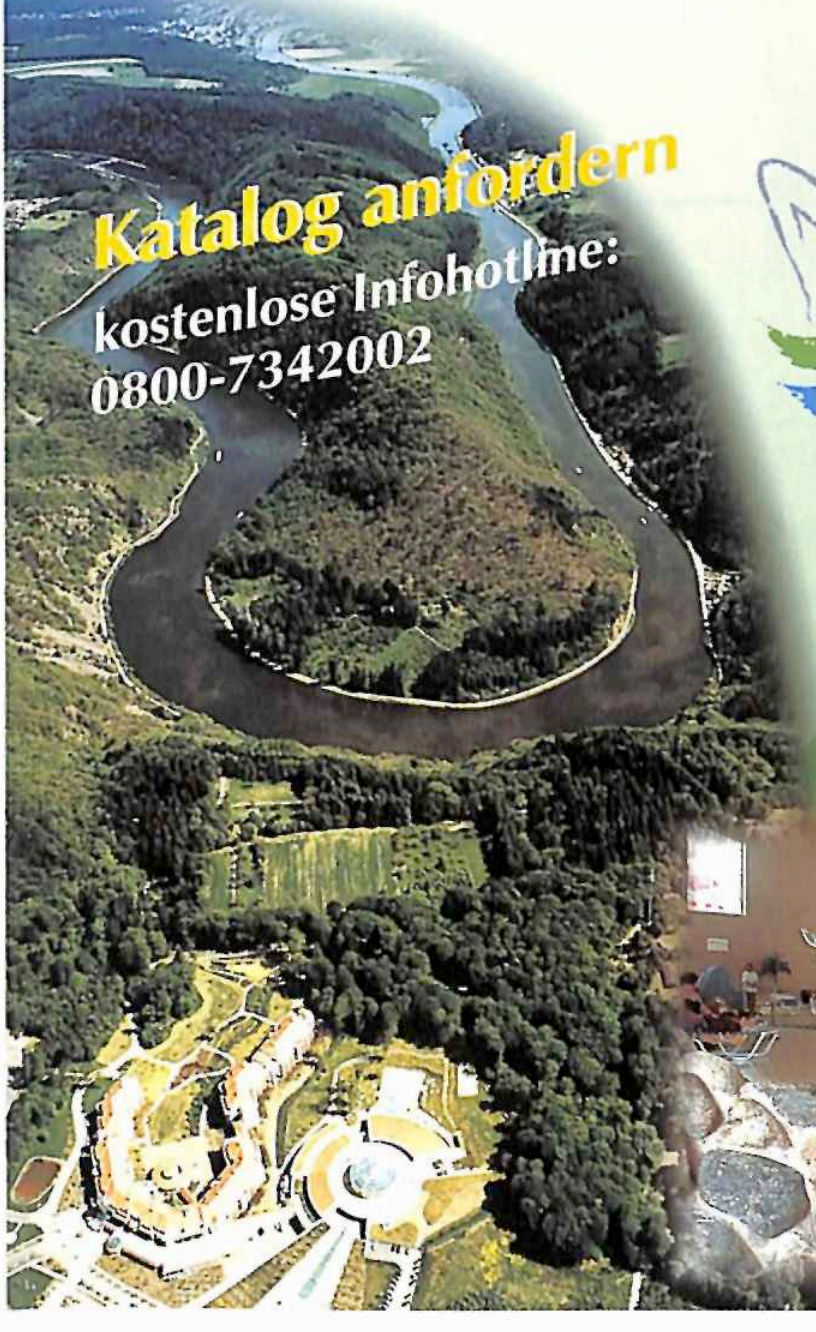
Orthopädische Fachklinik mit gehobenem Hotelambiente

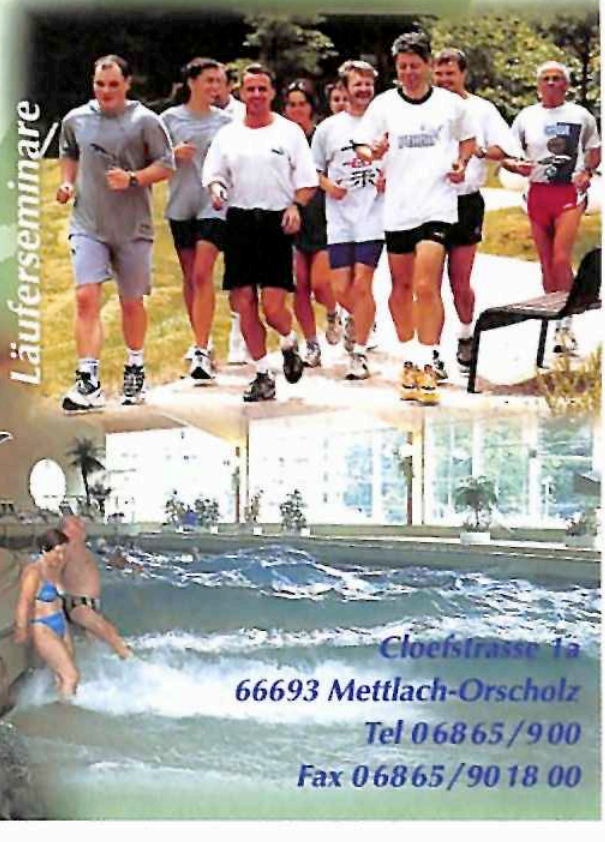
Katalog anfordern

kostenlose Infohotline:
0800-7342002

Gesundheits-
Zentrum
Saarschleife

Gesundheits- und Erlebnisprogramme
8 Tage schon ab 790.- DM





Läuferseminare

Cloefstrasse 1a
66693 Mettlach-Orscholz
Tel 06865/900
Fax 06865/901800

Attraktive Konditionen, kompetente Beratung!

» ***Tagegeld***Konto ab EURO 5.000

» ***Festgeld***Konto ab EURO 5.000

» ***Wachstums***Zertifikat ab EURO 5.000

» ***Sparbrief*** 1-5 Jahre Laufzeit

» **Eurosparbuch**

» **Aktienfonds**

Vergleichen Sie unsere Konditionen unter www.bfi-bank.lu

BFI BANK AG

78, rue du Golf
L-1638 Luxembourg Senningerberg

Telefon +352 458 808-22
von 8.00-18.00 Uhr, Mo-Fr
und nach Vereinbarung

www.bfi-bank.lu
info@bfi-bank.lu

Wiederherstellung der Kaufunktion mittels dentaler Implantate

M. Lauterwein, Th. Binger, W. J. Spitzer*

Einleitung

Zahnärztliche Implantate sind heute integraler Bestandteil bei der Versorgung von Patienten mit Zahnverlusten. Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation ist ein ausreichendes Knochenangebot in prothetisch verwertbarer Position. Durch die Entwicklung moderner Augmentationstechniken gelingt es heute, ein geeignetes Implantatlager in nahezu allen Fällen zu schaffen. Hierdurch konnte eine erhebliche Ausweitung des Indikationsspektrums für implantologische Versorgungen erreicht werden. Auch ist eine Ausdehnung der Anwendung von Implantaten auf Risikogruppen, wie z. B. nach Radiotherapie im Kiefer-Gesichtsbereich zu beobachten. Letztlich haben sich auch für die Kieferorthopädie durch die Anwendung enossaler Implantate neue Therapiealternativen eröffnet. So kann bei unzureichender dentaler Verankerungsmöglichkeit infolge einer starken Reduktion bzw. einer paradontalen Schädigung des Restgebisses mit Hilfe enossaler Implantate eine maximale orthodontische Verankerung erreicht werden (41). Darüber hinaus stellen solche Verankerungsimplantate gerade in der Erwachsenenbehandlung eine Alternative zu extraoralen Verankerungshilfen dar (Abb. 1).

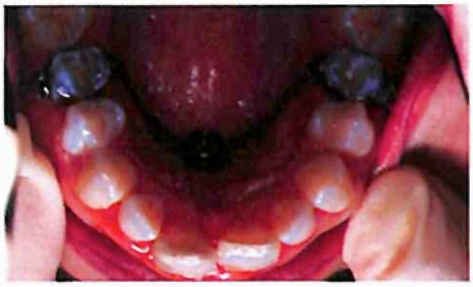


Abb. 1 Orthodontisches Verankerungsimplantat bei geplanter Rückführung der Oberkieferfrontzähne (Situation vor Extraktion der Zähne 14 und 24)

Präimplantologische Diagnostik

Eine wichtige Voraussetzung für den Langzeiterfolg enossaler Implantate ist ihre bestmögliche Verankerung im Knochen. Es muss deshalb vor der Implantatinsertion abgeklärt werden, ob das vorhandene Knochenangebot hinsichtlich Quantität, Qualität und Morphologie eine sichere Verankerung des geplanten Implantates zulässt oder ob Maßnahmen zur Vermehrung des lokalen Knochenangebotes nötig sind. In

* Dr. M. LAUTERWEIN, Dr. Th. BINGER, Prof. Dr. Dr. SPITZER, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

der klinischen präimplantologischen Diagnostik sind hierfür in einem Artikulator einander zugeordnete Planungsmodelle mit Kennzeichnung der idealen Implantatposition und Achsrichtung sowie ein präoperatives Wax-up des geplanten Zahnersatzes zur biomechanischen Beurteilung in der Regel unerlässlich (Abb. 2).

Abb. 2 Einartikulierte Planungsmodelle mit Messschablone nach Wax-up

Als wichtige orientierende Aufnahme hat sich die Panorama-Schichtaufnahme erwiesen. Ergänzt wird sie fallweise durch seitliche Fernröntgenaufnahme und eine Nasennebenhöhlenaufnahme. Die Computertomographie mit ihren Möglichkeiten der Rekonstruktion von Sekundärschnittbildern erlaubt eine überlagerungsfreie mehrdimensionelle Abbildung des Knochenangebotes (9, 18, 30) (Abb. 3). Aufgrund des hohen apparativen, zeitlichen und finanziellen Aufwandes und wegen der höheren Dosisbelastung ist sie jedoch der Planung komplexer Implantatversorgungen vorbehalten.

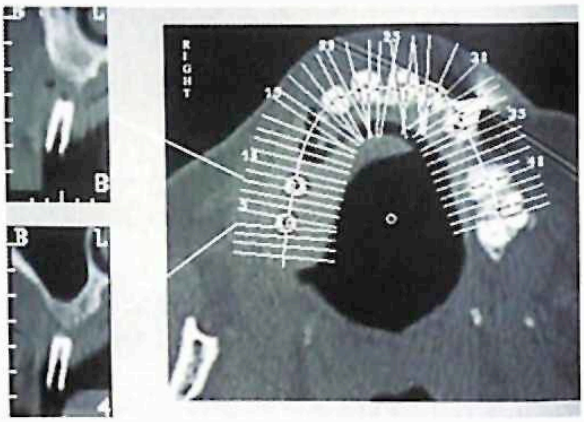


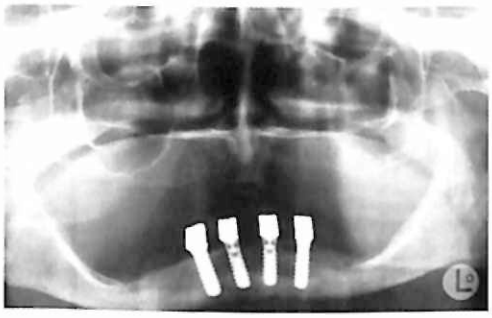
Abb. 3 Dental-CT mit eingesetzter Messschablone zur Beurteilung des vertikalen und transversalen lokalen Knochenangebotes

Prä- und periimplantologische Knochenaugmentation

Das für die Implantatinsertion zur Verfügung stehende Knochenangebot kann nach Tumorresektion, nach Trauma oder infolge einer Involutionsatrophie unzureichend sein. Aufgrund seiner osteokonduktiven Potenz bei fehlenden immunologischen Reaktionen stellt autogener Knochen, nicht vaskularisiert oder mikrochirurgisch reanastomisiert, das derzeit beste Knochenersatzmaterial dar (20, 28). Intraorale Spenderareale sind die Retromolar- und Symphysenregion sowie die laterale Kortikalis des vorderen und seitlichen Unterkieferrandes (27). Sind größere Mengen autogenen Knochens erforderlich, erfolgt die Transplantatgewinnung meist aus dem Beckenkamm oder Tibiakopf (3, 6) (Abb. 4).

Abb. 4 a Augmentation der Unterkieferfront mit autogenem kortikospongiösem Beckenspan bei ausgeprägter Atrophie

Abb. 4 b Zustand nach Implantatinsertion und teleskopprothetischer Versorgung



Nachteile der extraoralen Transplantatentnahme sind der größere operative Aufwand, die in der Regel erforderliche Allgemeinanästhesie und die höhere postoperative Morbidität.

Für die Auffüllung kleinerer Knochendefekte werden seit einigen Jahren vermehrt allogene, xenogene oder alloplastische Knochenersatzmaterialien eingesetzt. Die zur Eliminierung der Infektiösität und Antigenität allogener und xenogener Knochentransplantate entwickelten Verfahren führen jedoch auch zu einer Eliminierung der osteoinduktiven sowie Herabsetzung der osteokonduktiven Wirksamkeit, was einen nachteiligen Effekt auf die Überlebensrate von Implantaten hat (16, 24, 37). So konnte für demineralisierten, gefriergetrockneten allogenen Knochen eine Erfolgsquote von nur 65% im Vergleich zu 97% bei autogenem Knochen gefunden werden (32). Seit Bekanntwerden der bovinen spongiformen Enzephalopathie und deren möglichen Übertragung auf den Menschen sind Materialien bovinen Ursprunges nicht unumstritten (11).

In letzter Zeit wird zunehmend über die Verwendung von Bone morphogenetic proteins (BMPs) berichtet. Unter der Einwirkung dieser Proteine differenzieren sich pluripotente Mesenchymzellen unabhängig vom umgebenden Gewebe zu Knorpel- bzw. Knochen bildenden Zellen (33). Durch die Möglichkeit der gentechnischen Herstellung werden in Zukunft diese Proteine auch für die klinische Routine zur Verfügung stehen, sodass sich in Kombination mit geeigneten Trägersubstanzen eine Vielzahl neuer Behandlungsansätze eröffnen werden (31). Während die synthetische Herstellung von Bone morphogenetic proteins zurzeit nur mit hohem finanziellem und technischem Aufwand verbunden ist, bietet die Gewinnung und Verarbeitung von autogenem plättchenreichem Plasma (Platelet rich plasma = PRP) eine interessante Alternative. PRP beinhaltet alle für die Osteogenese wichtigen Wachstumsfaktoren, aufgrund derer die knöcherne Regeneration verbessert und beschleunigt werden kann. Dieses Verfahren erscheint im Grunde genommen für sämtliche augmentativen Eingriffe adjuvant geeignet zu sein, besonders aber bei den Patienten, die eine schlechtere Knochenregeneration aufweisen, wie z.B. ältere Patienten, Diabetiker oder Patienten mit bestrahltem Kieferknochen oder Osteoporose (7, 21).

Grundsätzlich ist bei Verfahren, bei welchen xenogenes, alloplastisches oder auch autogenes Material dem Kieferkamm auf- oder angelagert wird, eine Abdeckung des Augmentates mit einer Membran zu erwägen. Durch die Barrierefunktion der Membran werden unerwünschte Gewebeanteile (Epithel- und Bindegewebszellen) abgetrennt und die langsamere knöcherne Regeneration positiv unterstützt. Dadurch wird es möglich, lokale knöcherne Defekte für ein Implantatlager aufzufüllen, welches qualitativ dem ortsständigen, nicht regenerierten Knochen äquivalent ist (4, 32). Die Polytetrafluorethylen-Membranen (e-PTFE) sind die am intensivsten untersuchten Materialien für die GBR (guided bone regeneration) und zeichnen sich durch eine exzellente Stütz- und Barrierefunktion aus (39). Von großem Nachteil ist die bakterielle Besiedlung der Membran aufgrund der rauhen Oberfläche bei Wunddehiszenz. Eine Alternative stellen die seit kurzer Zeit auf dem Markt befindlichen Titanmembranen dar, die aufgrund ihrer glatten Oberflächen diesen Nachteil nicht aufweisen (25). Prinzipiell wünschenswert wäre der Einsatz resorbierbarer Membranen für die geführte Knochenregeneration, da hierdurch die Notwendigkeit einer operativen Entfernung der Membran entfällt. Allerdings weisen viele resorbierbare Membranen eine zu kurze Standzeit auf (2), sodass sie für die GBR im Rahmen implantologischer Maßnahmen derzeit nur bedingt geeignet erscheinen (2). Insgesamt sollte der Einsatz von Membranen grundsätzlich kritisch erfolgen, da aktuelle Studien gezeigt haben, dass das regenerative Potential des intakten Periostes im Hinblick auf augmentative Verfahren nicht unterschätzt werden sollte (15, 39).

Eine relativ neue Therapieform zur Wiederherstellung eines ausreichend dimensionierten Kieferkammes ist die Kallusdistraktion (12, 22). Nachdem 1992 von McCarthy über den ersten erfolgreichen Einsatz dieser Methode zur Korrektur einer mandibulären Hypoplasie berichtet wurde, gibt es mittlerweile auch mehrere Berichte über die erfolgreiche Anwendung im zahnlosen Alveolarfortsatz (10, 26, 40). Mit dieser Methode sind vor allem vertikale Knochengewinne erzielbar. Mit der Anwendung intraoraler Knochendistraktoren steht eine schonende sowie sichere Therapieform zur knöchernen Wiederherstellung des Alveolarfortsatzes zur Verfügung (10, 34) (Abb. 5).

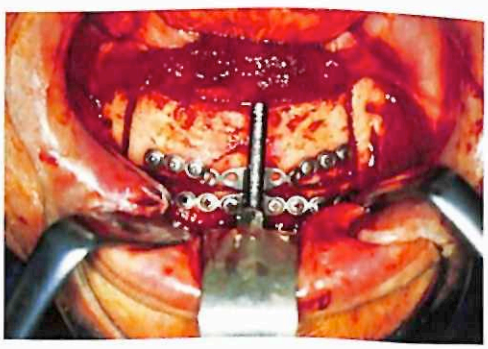


Abb. 5 a *Intraoperative Situation nach Insertion eines Alveolarfortsatzdistraktors zur Rekonstruktion eines kastenförmigen Defektes in der Unterkieferfront nach Resektion eines Mundbodenkarzinoms*

Da die deckenden Weichteile dem distrahierten Alveolarfortsatz folgen, lässt sich mit dieser Methode auch ein bestehendes Weichgewebedefizit ausgleichen.

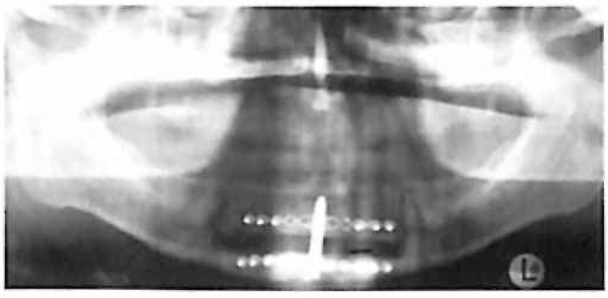


Abb. 5 b Röntgenbefund am Ende der Kallusdistraktion

Abb. 5 c Situation nach Implantatinsertion; der Distraktionsspalt ist weitgehend ossifiziert, die Mineralisation jedoch noch nicht abgeschlossen

Eine besondere Problematik stellt der bestrahlte Kieferknochen dar. Die strahlenbedingte Reduktion der Vitalität der Empfängerregion erhöht die Verlustrate der Implantate signifikant (1). Die hyperbare Sauerstofftherapie kann hier zur Verbesserung der Bedingungen beitragen. So werden ohne hyperbare Sauerstofftherapie Implantatverlustraten von 38,9 % bis 58 % beschrieben. Durch Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie soll sich die Rate auf 2,6 % bis 20 % verringern (1). Eine weitere schwierig zu versorgende Situation stellt der zahnlose, teilresezierte Oberkiefer dar (35, 36). Dentale Implantate im Restkiefer können aufgrund der permanent ungünstigen Belastungsverhältnisse häufig nur kurzzeitig eine zufrieden stellende defektprothetische Rehabilitation sicherstellen. Intraorale Implantate im Jochbein als Verankerungselemente von Obturatorenprothesen stellen hierbei einen neuen Therapieansatz dar (13, 36) (Abb. 6).

Abb. 6 Stegprothetisch versorgte Jochbeinimplantate rechts nach Oberkieferhalbseitenresektion

Wegen der häufig prothetisch ungünstigen Insertionsrichtung der Jochbeinimplantate und der dicken, häufig vernarbten, periimplantären Weichgewebsmanschette bleibt der Langzeiterfolg intraoraler Implantate im Jochbein als zusätzliches Verankerungselement für Obturatorenprothesen unsicher (36).

Prothetische Konzepte

Der implantatgetragene bzw. implantatretinierte Zahnersatz kann in vielfacher Weise konzipiert werden (Abb. 7). Dementsprechend finden sich zahlreiche Publikationen, die über spezielle Gestaltungs- und Konstruktionsformen sowie über neue Techniken zur Fertigung berichten (5, 8, 14, 29, 38).

Abb. 7 Unterschiedliche implantologisch-prothetische Konzepte bei zahnlosen Patienten: festsitzende brückenprothetische Versorgung (a), herausnehmbare stegprothetische Versorgung (b)

Zusammenfassend lassen sich folgende Grundsätze für die Planung und Durchführung von implantatgetragenem bzw. implantatretiniertem Zahnersatz aufstellen:

1. Entlastung der Restzähne durch rechtzeitiges Implantieren
2. geschickte Pfeilerstrategie durch grundlegende prothetische Planung
3. Reduktion der Implantatzahl durch Kombination von zahn- und implantatgetragenem Zahnersatz sowie
4. einfache, stabile und dennoch grazile Suprakonstruktion.

Nachsorge

Für den Langzeiterfolg in der Implantologie ist neben der Verwendung eines geeigneten Implantatsystemes, einem schonenden chirurgischen Vorgehen bei der Implantatinsertion sowie einer orthofunktionellen Gestaltung der Suprakonstruktion die regelmäßige sowie adäquate Nachsorge eine zwingende Notwendigkeit. Die hierfür erforderliche Methodik sowie Systematik eines konsequenten Recalls müssen ein integraler Bestandteil jeder implantologisch-prothetischen Therapie sein (19). Die Nachsorge beginnt unmittelbar im Anschluss an die Implantatinsertion und begleitet den Patienten über die gesamte Lebensdauer seiner Implantate. Grundsätzlich ist bei der Nachsorge eine unmittelbare postoperative und eine langfristig regelmäßige Nachsorge in der Erhaltungsphase zu unterscheiden. Die postoperative Nachsorge hat die Ödem-, Nachblutungs-, Schmerz- und Infektionsprophylaxe zur Aufgabe mit der Intention eines beschwerdefreien und komplikationslosen postoperativen Wundheilungsverlaufes mit einer suffizienten Osseointegration der Implantate. Die Nachsorge in der Erhaltungsphase besteht aus der täglichen Mundhygiene durch den Patienten sowie dem regelmäßig durchgeführten Recall durch den Zahnarzt oder die Dentalhygienikerin in der Praxis (17, 19, 23). Sie beinhaltet eine genaue Überprüfung der Mundhygieneeffektivität des Patienten, der periimplantären Gewebskonditionen, der Osseointegration der Implantate sowie die funktionelle Integration der Suprakonstruktion mit dem Ziel des Erhalts der physiologischen Verhältnisse und der Remotivation des Patienten zur langfristigen Sicherung des Therapieerfolges. In Abhängigkeit von der Patientencompliance sollten in regelmäßigen Abständen von 3 bis 6

Monaten Nachkontrollen erfolgen, wobei Röntgenkontrollen in 6- bis 12-monatigen Abständen empfohlen werden (17). Beim Vorliegen von Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Zustand nach Radiatio, Parodontitis, Immunsuppression und eingeschränkte Mundhygiene, erscheint ein Recall in Abständen von 3 Monaten ratsam.

Literatur

1. Arcuri M. R., Fridrich K. L., Funk G. F., Tabor M. W., La Velle W. E.: Titanium osseointegrated implants combined with hyperbaric oxygen therapy in previously irradiated mandibles. J Prosth Dent 77: 177 (1997)
2. Becker J., Meissner T., Reichart P.: Gesteuerte Knochenregeneration mit Membranen aus Polyurethan. Z Implantol 2: 151 (1995)
3. Bergh van den J. P. A., Bruggenkate ten G. M., Krekeler G., Tuinzing, D. B.: Sinusfloor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. Glin Oral Impl Res 9: 429 (1998)
4. Buser D., Ruskin J., Higginbottom F. Hardwick R., Dablin, C., Schenk, R. K.: Osseointegration of titanium implants in bone regerated in membrane-protected defets: a hisologic study in the canine mandible. It J Oral Maxillofac Implants 10: 666 (1995)
5. Desjardings, R.P.: Prosthesis design for osseointegrated implants in the edentulous maxilla. Int. J. Oral Maxillofac. Implants 7, 331 (1990)
6. Foitzik C., Vietor K.: Knochenentnahme am Tibiakopf zur Defektfüllung oder autologen Transplantation. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 20: 110 (1996)
7. Gustmann J.: Mit plättchenreichem Plasma Knochen schneller und sicher regenerieren. Implantologie Journal 1: 26 (2000)
8. Grunder, U., Strub, J. R.: Gestaltung implantatgetragener Suprakonstruktionen. Int. J. Par. Rest. Zahnheilkd. 10, 19 (1990)
9. Haßfeld S., Streib S., Sahl H., Stratmann U., Fehrentz D., Zöller J.: Low-dose-Computertomographie des Kieferknochens in der präimplantologischen Diagnostik Mund Kiefer GesichtsChir 2: 188 (1998)
10. Hiddig J., Lazar F., Zöller J. E.: Erste Ergebnisse bei der vertikalen Distraktionsosteogenese des atrophischen Alveolarkamms. Mund Kiefer GesichtsChir 3: 79 (1999)
11. Hönig J. F., Merten H.-A., Heinemann D.A.: Risk of Transmission of Agents Associated with Creutzfeldt-Jakob Disease and Bovine Spongiform Encephalopath. J Plastic and Reconstr Sug 103: 1324 (1999)
12. Ilizarov G.: Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis. Orthop Traumatol Protes 30: 7 (1971)
13. Izzi, S. R., Berger J. R., Joseph A. C., Lazow S.K.: Reconstruction after total maxillectomy using an implant-retained prosthesis: a case

report. Int J Oral Maxilloac Implants 5: 593 (1994)

14. Jemt, T., Linden, B.: Festsitzende implantatgestützte Prothesen mit verschweißten Titangerüsten. Int. J. Par. Rst. Zahnheilkd. 12, 165 (1992)

15. Kreusch T., Siems T., Jepsen S., Terheyden H.: Knochenregeneration und Knochentransplantate – ein Vergleich von Membran- und Periosttechnik. Vortrag: 49. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, Bad Homburg (21.05.1998)

16. Kübler N.: Osteoinduktion und -reparation. Mund Kiefer GesichtsChir 1: 2 (1997)

17. Kwan J. Y.: Nachsorge bei Implantaten - Spezial-Service des Praxisteams. Phillip Journal 5/10 Jahrgang: 215 (1993)

18. Lamoral S., F., Baert A. L., Van Steenberghe D.: Computed tomography in the preoperative planning of endo-osseous implant surgery. Fortschr Rontgenstr 153: 505

19. Marinello C. P., Kundert E., Andreoni C.: Die Bedeutung der periimplantären Nachsorge für Zahnarzt und Patient. Implantologie 1: 34 (1993)

20. Marx R. E.: Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. Clin Plast Surg 21: 377 (1994)

21. Marx R. E., Carlson E. R., Eichstaedt R. M.; Schimmele S. R., Strauss J. E., Georgeff K. R.: Platelet-rich plasma, growth factor enhancement for bone grafts. Oral. Surg. Oral. Med. oral path. 6, Vol 85: 638 (1998)

22. Ohkube H., Ueda M.: Experimental study of distraction osteogenesis in the maxillofacial region. J. Craniofac Surg 8: 187 (1997)

23. Orton G. S., Deborah L., Steele L., Wolinsky L. E.: The dental professionals role in monitoring and maintenance of tissue-integrated prostheses. Int. J. oral max.-fac. Implants 4: 305 (1989)

24. Pinholt E. M., Haanaes H. R., Donath K., Bang G.: Titanium implant insertion into dog alveolar ridges augmented by allogenic material. Clin Oral Implants Res 5, 213 (1994)

25. Rode M., Marion L.: Titanium Mebranes for Covering Bone Defects – Poster Presentation: 7. International Friatec Symposium Frankfurt April 4-5, 1997

26. Sawaki Y., Ohkubo H., Hibi H., Ueda M.: Mandibular lengthening by distraction osteogenesis using osseointegrated implants and an intraoral device: a preliminary report. J Oral Maxillofac Surg 54: 594 (1996)

27. Schliephake H.: Entnahmetechniken autogener Knochentransplantate. Teil 1. Spenderareale im Kopf-Hals-Bereich. Implantologie 4: 317 (1994)

28. Schliephake H., Neukam F.W., Wichmann M., Hausamen J.-E.: Langzeitergebnisse osteointegrier-

ter Schraubenimplantate in Kombination mit Osteoplastiken. Z Zahnärztl Implantol 13: 73 (1997)

29. Spiekermann, H.: Implantologie. In: Rateitschak, K.H., Wolf, H.F. (Hrsg.): Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd. 10., Stuttgart-New York 1994, Thieme

30. Spitzer, W. J., Binger. T.: Röntgendiagnostik in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Mund Kiefer GesichtsChir 4 [Suppl 1]: 270 (2000)

31. Terheyden H., Jepsen S., Vogeler S., Tucker M., Rueger D. C.: Recombinant human osteogenic protein 1 in the rat mandibular augmentation model: difference in morpholagy of the newly formed bone are dependent on the type of carrier. Mund Kiefer GesichtsChir 1: 272 (1997)

32. Tolman D. E.: Reconstructive Procedures with endosseous implants in grafted Bone: A review of the literature. Int J Oral Maxillofac Implants 10: 275 (1995)

33. Urist M. R., Siverman B. F., Buring K., Dubuc F. L., Rosenger J. M.: The bone induction principle. Clin Orthop 53: 243 (1967)

34. Wangerin K.: Der enorale Zugang bei Ilizarov-Kallusdistraktion am Unterkiefer. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 19: 303 (1995)

35. Weingart D.; Schilli W., Sturb J. R.: Präprothetische Chirurgie und Implantologie. Schweiz Monatschr Zahnmed 102: 9 (1992)

36. Weischer T., Schettler D., Mohr C.: Zur implantatgestützten Oberkiefer-Obturatorprothese. Wehrmedizin und Wehrpharmazie, 21. Jahrgang, Ausg. 3: 40 (1997)

37. Wetzel A. C., Stich H., Caffesse R. G.: Bone aposition onto oral implants in sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. Clin Oral Implants Res 6: 155 (1995)

38. White, G.E.: Implantatretinierte Deckprothesen und ihre Verankerungssysteme. Implantologie 4, 347 (1993)

39. Wiltfang J, Merten H.-A., Petres J. H.: Vergleichende Untersuchungen zur gesteuerten Knochenregeneration mit resorbierbaren und permanenten Folien sowie Periost. Dtsch Zahnärztl Z 53: 12 (1998)

40. Yamamoto H., Sawaki Y., Ohkubo H., Ueda M.: Maxillary advancement by distraction osteogenesis using osseointegrated implants. J Cranio-Maxillofac Surg 25: 186 (1997)

41. Yildirim M., Wehrbein H., Spiekermann H.: Implantologie und Kieferorthopädie – Aspekte einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Implantologie 7 (1): 7 (1999)

A high precision discipline deserves protection

Our actions:

- Safe packaging for cytostatics avoiding skin contact and aerosol inhalation: ONCO-TAIN® and ONCO-VIAL® ⇒ reduction of contamination risks.
- Closed systems directly applicable to syringe drivers ⇒ reduction of contamination risks and manipulation errors.
- Actions for a rational use of antibiotics ⇒ reduction of resistance.

Safety and responsibility guide all our actions.

Faulding

A World of Health

Vignette historique

Le charbon: une maladie des animaux et de l'homme qui se cache dans la terre*

Georges Theves**

Abstract

Anthrax, splenic fever, is an infectious disease of herbivorous animals, mainly sheep and cattle, but also horses and pigs, carnivorous animals, wild ruminants and man. The disease is caused by Bacillus anthracis which grows only under aerobic conditions. It has a great need of oxygen to grow and to change into highly resistant spores that can remain in the soil virulent for 3 to 5 years, sometimes for 15 to 20 years.

The author tries to relate the development of the ideas about etiology and pathogenicity as well as about the veterinary regulations during the 19th and 20th centuries concerning this disease.

Anthrax was endemic in Europe during many centuries, but was investigated only during the second half of the 19th Century. The brilliant investigations of Louis Pasteur (1822-1895) in France and of Robert Koch (1843-1910) in Germany during the years 1870/80 allowed to identify anthrax as a disease associated with the soil.

Statistics about anthrax in the Grand-Duchy of Luxembourg compared to the geological structure and the condition of the soil of our country allowed to confirm the scientific knowledge of the end of the 19th Century.

Today anthrax disappeared from our regions by vaccinations and industrial rendering of dead or fallen animals, but it is still present in many countries of Eastern Europe, Africa and Asia.

Résumé

Le charbon, la fièvre charbonneuse ou de sang de rate est une maladie infectieuse des herbivores domestiques, surtout des moutons et des bovins, mais également des chevaux, des porcs, des carnivores domestiques, des ruminants sauvages (cerfs et chevreuils) et de l'homme. L'agent causal est le Bacillus anthracis ou la bactéridie charbonneuse de Davaine, qui est un aérobie strict. Il a donc un grand besoin en oxygène pour se reproduire et se transformer en spore très résistante dans le milieu extérieur, résistance qui permet la conservation des spores dans le sol pendant 3 à 5 ans, voire même dans certains cas pendant 15 à 20 ans.

* Actes du 13e Congrès Benelux d'Histoire des Sciences, 1996: 19-40 (Luxembourg)

** Dr Georges Theves, Administration des Services vétérinaires, 93, rue d'Anvers, L-1014 Luxembourg

L'auteur propose de suivre l'évolution des idées sur l'origine et la pathogénie ainsi que des mesures sanitaires prises au cours des 19e et 20e siècles contre cette maladie.

Endémique depuis de longs siècles en Europe, le charbon était à partir de la 2e moitié du 19e siècle l'objet de nombreuses études. Grâce aux travaux de savants français et allemands, en particulier de Louis Pasteur (1822-1895) et de Robert Koch (1843-1910), le charbon acquit son statut de maladie tellurique au cours des années 1870/80.

Les statistiques sur le charbon au Grand-Duché de Luxembourg comparées aux formations rocheuses et aux structures pédologiques de notre territoire ont permis de vérifier dans les grandes lignes les principes formulés par les scientifiques à la fin du 19e siècle.

Aujourd'hui le charbon a disparu de nos régions grâce aux vaccinations anticharbonneuses et à l'utilisation industrielle des cadavres d'animaux, mais la maladie existe toujours dans de nombreux pays de l'Est de l'Europe, d'Afrique et d'Asie.

Introduction

Le charbon, la fièvre charbonneuse ou de sang de rate est une maladie infectieuse des herbivores domestiques, surtout des moutons et des bovins, mais également des chevaux, des porcs, des carnivores domestiques, des ruminants sauvages (cerfs et chevreuils) et de l'homme. Chez les animaux, cette maladie est caractérisée en général par une septicémie fortement hémorragique et rapidement mortelle, qui n'est pas sans évoquer l'évolution brutale d'une intoxication. La période d'invasion est accompagnée d'une fièvre intense avec prostration, d'injection des muqueuses, de frissons et de tremblements musculaires. La mort survient après 10-24 heures. Le porc est plus résistant et fait le plus souvent une infection localisée, avec engorgement oedémateux et douloureux de la région de la gorge (Nocard/Leclainche, 1898). L'homme, possédant une réceptivité inférieure à celle des herbivores, est communément atteint par le charbon cutané ou la "pustule maligne". Au point inoculé se forme une vésicule ou vésico-pustule suivie d'une ulcération entourée d'une zone inflammatoire et accompagnée de lymphangite et d'adénite régionales (Fischer, 1905). Les équarrisseurs, les ouvriers tanneurs, les mégissiers, les bouviers et les bergers qui manipulaient des dépouilles et des peaux d'animaux morts de charbon, étaient fréquemment atteints de charbon externe. Le charbon intestinal et le charbon pulmonaire, formes graves et souvent fatales, étaient des maladies professionnelles des trieurs de laine, des teinturiers en fourrures, des cordiers et des selliers. L'agent causal est le *Bacillus anthracis* ou la bactéridie charbonneuse de Davaine qui est un aérobie strict. Ce microbe a donc un grand besoin d'oxygène pour se reproduire et se transformer en spore très résistante dans le milieu extérieur, résistance qui permet la conservation des spores dans le sol pendant 3 à 5 ans, voire même dans certains cas pendant 15 à 20 ans (Van Goidsenhoven/Schoenaers, 1960). Le besoin en oxygène du bacille du charbon est son seul caractère biologique que nous allons retenir pour cette étude, mais c'est certainement le plus important.

Nous proposons de suivre l'évolution des idées sur l'origine et la pathogénie ainsi que des mesures sanitaires prises au cours des 19e et du 20e siècles contre cette maladie.

Depuis l'antiquité les médecins soupçonnèrent des relations entre le sol et la santé de l'homme et des animaux. Déjà Hippocrate de Cos (460-377 av. J.-C.) suggéra d'orienter les recherches médicales en fonction de la situation géographique de la région et de la structure des sols (Dammann, 1902 / Hippocrate, traduit par Emile Littré, édition 1995).

Le charbon dans la littérature vétérinaire et médicale du 19e siècle

Endémique depuis de longs siècles en Europe, le charbon était tout au long du 19e siècle l'objet de nombreuses études et commentaires. Les travaux originaux cependant ne dateront que de la 2e moitié de cette époque.

Georg Friedrich Tscheulin (1763-1832), professeur à l'Ecole de médecine vétérinaire de Carlsruhe, nous donna en 1813 l'état des connaissances des causes du charbon en ce début du 19e siècle: *"Die bekannten Ursachen des Milzbrandes sind dürre und heiße Sommer, schneller Wechsel der Witterung, Mangel an Wasser, jähes und starkes Saufen, besonders bey erhitztem Körper, vorzüglich aber der Genuß eines faulen, stinkenden, stehenden Wassers, schlechte Weiden, Erhitzungen, Erkältungen, ... und zuweilen auch ein Ansteckungsstoff."* Le professeur de Carlsruhe défendit formellement la consommation de lait et de viande d'animaux charbonneux, *"weil dies böse Folgen für Menschen und Thiere haben könnte"* et proposa d'enterrer les cadavres à une profondeur de 8 souliers (environ 2 mètres) dans un endroit éloigné après avoir enlevé la peau plongée immédiatement dans une fosse à tannage (Tscheulin, 1813).

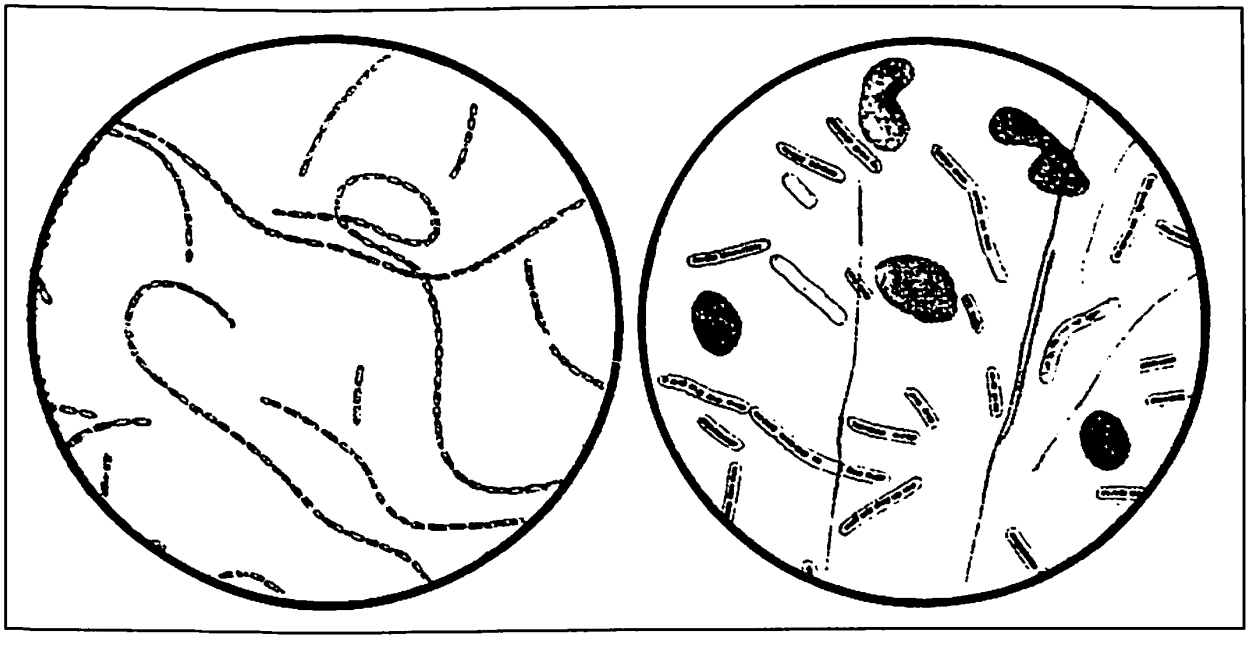
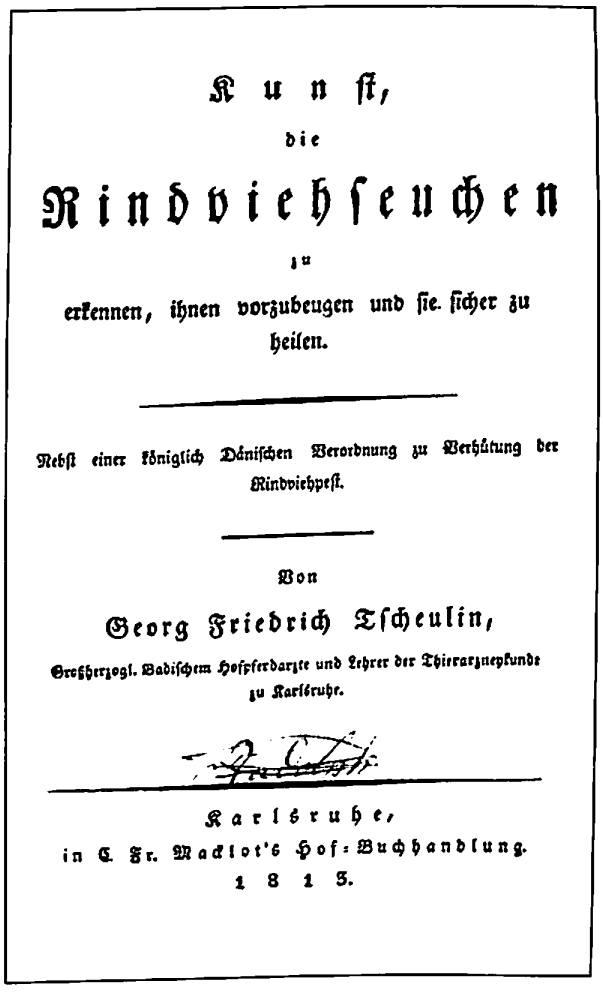


Fig. 1: Les bacilles du charbon (à droite) et leurs spores (à gauche) (Stang & Wirth, 1930.- Tierheilkunde und Tierzucht. Eine Enzyklopädie der praktischen Nutztierkunde. - Berlin und Wien).

Le Journal Officiel du Département des Forêts et, à partir de 1816, le Mémorial Administratif du Grand-Duché de Luxembourg publiaient un certain nombre de rapports sur des maladies animales. Les autorités profitèrent largement de cette publication régulière pour instruire leurs administrés sur les dangers de la rage des chiens et de la morve des chevaux, sur les traitements préventif et curatif de la gale des moutons, de certaines maladies chez les porcs et ... du sang de rate chez les bovins. Les maires étaient à chaque fois invités à transmettre les renseignements aux habitants de leurs communes.



Kunſt,

die

Rindviehſeuchen

zu

erkennen, ihnen vorzubeugen und ſie ſicher zu heilen.

Nebſt einer königlich Däniſchen Verordnung zu Verhütung der Rindviehpeſt.

Von

Georg Friedrich Tſcheulin,

Großherzogl. Badiſchem Hofpferdarzte und Lehrer der Thierarzneykunde zu Karlsruhe.

Karlsruhe,

in C. Fr. Macklot's Hof-Buchhandlung.

1 8 1 5.

Fig. 2: Georg Friedrich Tscheulin (1763-1832), professeur à Carlsruhe (Collection de l'auteur).

Ainsi le Mémorial du 22 octobre 1816 publia un rapport du médecin-vétérinaire Everts (il s'agit vraisemblablement de Jean-François Everts (1788-1846) établi à Liège) sur le sang de rate ou la fièvre charbonneuse. Everts observa cette maladie chez les bovins d'Amby, près de Maastricht dans la province de Limbourg, au mois d'août 1816: *"J'attribue les causes de cette maladie à l'intempérie des saisons, aux pluies abondantes et continuelles, dont les effets sur les plantes sont favorisés par le terrain bas et humide de cette commune; au manque de pâturages de bonne qualité, à l'usage d'alimens secs, appauvris et austères (sic), telles que les bruyères; aux brouillards qui s'élèvent des étangs et des eaux croupissantes, enfin à une espèce de rouille qui s'était fixé sur les végétaux"* (Mémorial, 1816).

Everts proposa comme *"traitement préservatif de garder les animaux à l'étable, de leur donner des alimens secs et bien choisis, et des boissons d'eau blanche acidulée et salée, de faire une saignée à tous les bestiaux, et de placer un point d'irritation dans le fanon au moyen de la racine d'ellebore noir, de nettoyer les étables chaque jour, et d'y faire des fumigations chloriques et vinaigrées"* (Mémorial, 1816). La racine d'hellébore, placé sous la peau du poitrail, provoquait un abcès de fixation censé attirer tout le venin répandu dans le corps de l'animal. La science moderne y voit une stimulation aspécifique du système immunitaire pouvant augmenter la résistance contre certaines maladies.

Johann-Emmanuel Veith (1787-1876), professeur et directeur de l'Ecole de médecine vétérinaire de Vienne, un des très rares vétérinaires qui abandonna sa carrière médicale (1821) pour se faire Père rédemptoriste, mit en garde, en 1818, contre les dangers du charbon pour l'homme: *"Der Thierarzt sowohl als die Wärter der kranken Thiere müssen mit steter Behutsamkeit zu Werke gehen, um nicht der Gefahr einer Impfung des Milzbrandgiftes sich auszusetzen.... Daher ist es bey Hülfsleistungen nöthig das Antlitz zu verwahren und die Hände mit Öhl oder Fett zu bestreichen; wer aber Verletzungen... im Gesicht oder an den Händen hat, soll sich mit der Behandlung der Kranken gar nicht abgeben."*

Handbuch
der
Veterinärkunde
in besonderer Beziehung auf die
Seuchen der nutzbarsten Hausäugethiere.
Für Physiker, Kreischirurgen, Thierärzte und Oekonomen.

Von
Joh. Emanuel Veith,
der Arzneykunde Doctor, provisorischem Director und erstem Professor am k. k. Wiener-Thierarzney-Institute.

Erster Band.
Mit zwey Kupfertafeln.

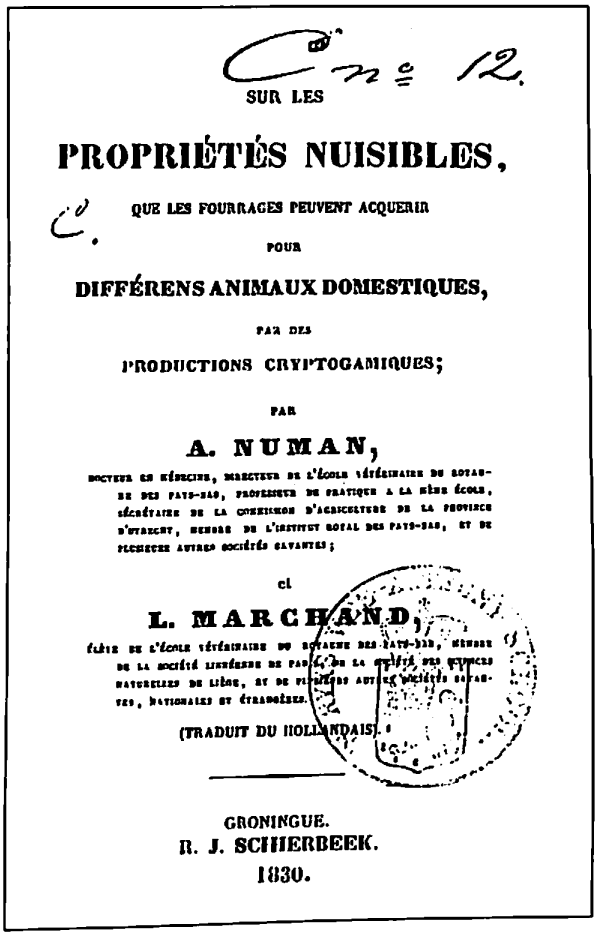
Wien, 1817.
Bey Jacob Mayer und Compagnie.

Fig. 3: *Johann Emmanuel Veith (1787-1876), professeur à Vienne (Collection de l'auteur).*

Les mondes vétérinaire et médical de l'époque étaient parfaitement conscients du danger du charbon pour l'homme. Pour éviter que les peaux d'animaux charbonneux ne deviennent cause d'infection pour les tanneurs et les mégissiers, la plupart des pays avaient interdit le dépouillement des cadavres et ordonné d'entailler la peau en croix pour la rendre inutilisable. Veith, en contact journalier avec les paysans souvent pauvres de sa région, n'ignorait pas ce que représentait la perte d'une vache pour quelqu'un qui n'en possédait que 2 ou 3. Que ce malheureux tentât de récupérer au moins une partie de son bien en enlevant la peau de l'animal crevé pour la vendre, était compréhensible, bien que souvent funeste. Pour se prémunir contre tout danger, Veith donna le conseil suivant: *"Das Abledern kann den Abdeckern ohne Gefahr gestattet werden, wenn dieselben die nöthige Vorsicht beobachten und bey diesem Geschäfte durch Tabakrauch und etwas Branntweingenuß sich schützen"* (Veith, 1818).

Notre compatriote Louis Marchand (1807-1843), botaniste et vétérinaire formé à l'Ecole d'Utrecht créée en 1821 et dirigée depuis 1826 par le médecin Alexandre Numan (1780-1852), attribua en 1830 à certaines espèces de cryptogames des genres Uredo et Puccinia, parasites de nombreuses plantes fourragères, la cause occasionnelle du charbon: *"La maladie est fixée une longue suite d'années dans certains pâturages et le foin*

gagné dans ces pâturages et donné en fourrage aux bestiaux pendant le temps qu'ils se trouvent dans les étables, développe la maladie parmi tous ceux qui en usent, tandis que ceux, nourris d'autre foin, en restent épargnés" (Marchand, 1830).



SUR LES

PROPRIÉTÉS NUISIBLES,

QUE LES FOURRAGES PEUVENT ACQUERIR

POUR

DIFFÉRENS ANIMAUX DOMESTIQUES,

PAR DES

PRODUCTIONS CRYPTOGAMIQUES;

PAR

A. NUMAN,

et

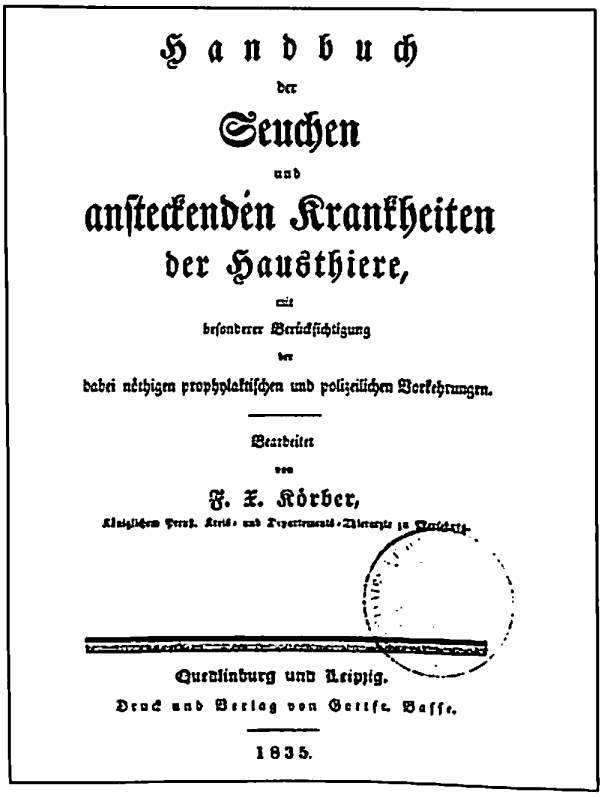
L. MARCHAND,

(TRADUIT DU HOLLANDAIS).

GRONINGUE.
R. J. SCHIERBEEK.
1830.

Fig. 4: Alexandre Numan (1780-1852) et Louis Marchand (1807-1843) (Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université d'Utrecht).

Franz X. Körber, "Königlich Preußischer Departements-Thierarzt" à Merseburg, préconisa en 1835 plus ou moins les mêmes mesures sanitaires que Veith de Vienne. Au cas où l'enlèvement de la peau d'un animal mort de charbon était autorisé, ce qui n'était pas le cas en Prusse, il fallait absolument, selon Körber, que le cadavre fût complètement refroidi (Körber, 1835).



Handbuch
der
Seuchen
und
ansteckenden Krankheiten
der Hausthiere,
mit
besonderer Berücksichtigung
der
dabei nöthigen prophylaktischen und polizeilichen Verkehrungen.

Bearbeitet
von
F. X. Körber,

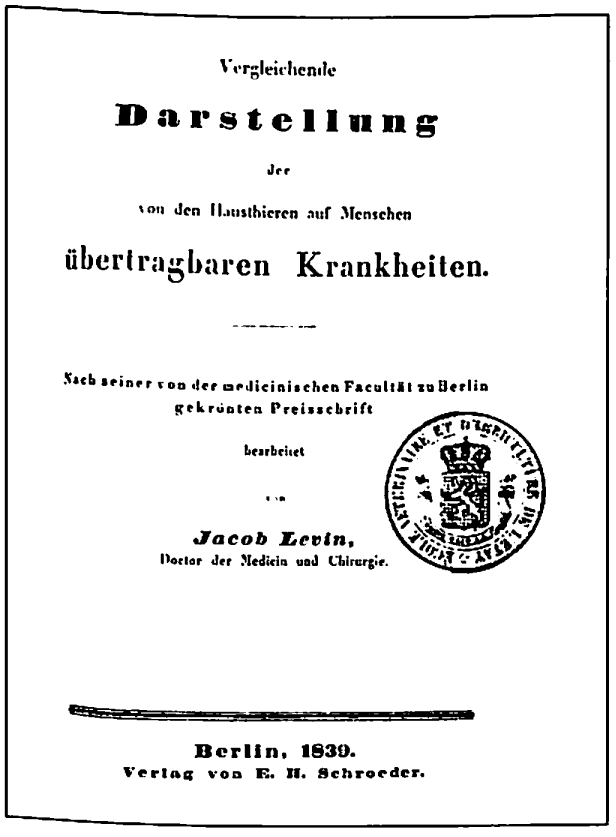
Quedlinburg und Leipzig.
Druck und Verlag von Gottfr. Basse.
1835.

Fig. 5: Franz X. Körber, vétérinaire départemental en Prusse (Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège).

Cette mesure était issue directement de la tradition professionnelle des équarrisseurs. Ceux-ci avaient remarqué depuis longtemps qu'ils contractaient beaucoup plus rarement une pustule maligne, si le cadavre d'un animal mort de charbon n'était dépecé que 2 à 3 jours après la mort, s'il était dans un état "avancé". Rappelez-vous: le *Bacillus anthracis* est un aérobie strict. Il lui faut de l'oxygène pour survivre. Or, ce gaz vital se raréfie rapidement à l'intérieur du cadavre et, au bout de quelques jours, en l'absence d'oxygène, le bacille du charbon meurt sans avoir pu produire des spores résistantes. A ce moment l'ouverture du cadavre devient effectivement beaucoup moins dangereuse.

Pour Jacob Levin, docteur en médecine et chirurgie à Berlin, la transmissibilité

du charbon de l'animal à l'homme ne fit aucun doute, malgré des essais d'inoculation sans suites fâcheuses que certains intrépides avaient réalisés sur leurs propres personnes. Il raconta en 1839 les faits suivants: *"Einem Bauer starb plötzlich eine Kuh am Milzbrande; während der Abwesenheit seiner Frau zog er die Haut ab, um sie zu verkaufen, und verscharrte den Cadaver. Bei diesem Geschäfte hatte er ein anderthalbjähriges Kind bei sich, dem er, als es weinte, mit seiner beschmutzten Hand die Wange strich. In Folge dessen bekam das Kind am anderen Tage an der linken Seite des Unterkiefers einen Carbunkel, und die Mutter, welche ihm fortwährend die Brust reichte, wurde von demselben Übel an der rechten Brustdrüse befallen"* (Levin, 1839).



Vergleichende

Darstellung

der

von den Hausthieren auf Menschen

übertragbaren Krankheiten.

Nach seiner von der medicinischen Facultät zu Berlin gekrönten Preisschrift

bearbeitet

von

Jacob Levin,
Doctor der Medicin und Chirurgie.

Berlin, 1839.
Verlag von E. H. Schroeder.

Fig. 6: Jacob Levin, le médecin de Berlin, s'occupa des zoonoses (Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège).

Se référant aux mesures sanitaires mises en application par ses collègues vétérinaires, il recommanda: *"Wenn der Cadaver (des Tieres) in der Nähe des Weideplatzes vergraben worden ist, so ist es nothwendig die Stelle mit einer Umzäunung zu versehen"* (Levin, 1839).

L'étude du charbon avançait à grand pas...

Dès le début de la 2e moitié du 19e siècle, l'étude du charbon, qui faisait régulièrement de nombreuses victimes parmi les troupeaux de bovins et de moutons, avançait à grand pas grâce à une utilisation de plus en plus répandue du microscope. Déjà en 1836, Eilert, vétérinaire allemand à Sangerhausen, avait démontré l'inoculabilité du charbon et en 1845, Andreas Christian Gerlach (1811-1877), vétérinaire à Hettstedt près de Eisleben et plus tard directeur de l'Ecole de médecine vétérinaire de Hanovre, réaffirma dans un mémoire intitulé *"Die Blutseuche der Schafe"* la transmissibilité par inoculation de sang charbonneux (Nocard et Leclainche, 1898). En 1850, les médecins français Pierre-François-Olive Rayer (1793-1867) et Casimir-Joseph Davaine (1812-1882) signalèrent dans les Comptes rendus de la Société de biologie la présence dans le sang d'animaux charbonneux *"de petits corps filiformes, ayant environ le double en longueur d'un globule sanguin, n'offrant pas de mouvements spontanés"*. Le médecin allemand Aloys Pollender (1800-1879) publia les résultats de ses recherches en 1855 et alors qu'il avait vu les bacilles du charbon déjà en 1849. Au cours de cette même époque,

plus précisément en 1856, le vétérinaire Friedrich August Brauell (1807-1882), professeur à l'Ecole de médecine vétérinaire de Dorpat en Estonie et le professeur de l'Ecole de médecine vétérinaire d'Alfort/Paris Henri Mamert Onésime Delafond (1805-1861) étudièrent les baguettes du charbon, sans toutefois leur attribuer un rôle étiologique dans cette maladie. Ce mérite revint en 1863 à Casimir Davaine. Après avoir étudié le mémoire de Louis Pasteur sur la fermentation butyrique, Davaine fut convaincu que les bâtonnets qu'il avait déjà observés en 1850 avec Rayer étaient les agents essentiels de la maladie (Nocard et Leclainche, 1898). L'année suivante il attribua le nom de bactéridies, c'est-à-dire ressemblant à des *bactéries*, à ces corps filiformes mortels (Ramon, 1962).

Max Joseph von Pettenkofer (1818-1901), fils d'agriculteur, pharmacien, médecin, professeur de chimie médicale et fondateur de l'Institut d'Hygiène à Munich, s'intéressa dès 1849, entre autres, aux relations du sol et des maladies. Ses études épidémiologiques sur le choléra et le typhus orientèrent les méthodes d'investigations vers de nouveaux horizons. Pettenkofer mit surtout l'accent sur la structure du sol et les mouvements de la nappe phréatique comme facteurs essentiels de la dissémination des maladies (*"Boden und Grundwasser in ihren Beziehungen zu Cholera und Typhus / 1869"*), bien plus que sur l'origine bactérienne de ces affections à laquelle il ne croyait guère (Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker, 1962).

Fig. 7: *Casimir-Joseph Davaine (1812-1882) signala en 1850 de petits corps filiformes dans le sang d'animaux charbonneux (Nicol, 1974. - L'épopée pastorienne et la médecine vétérinaire).*

Fig. 8: *Henri Delafond (1805-1861) étudia le bacille du charbon sans lui attribuer un rôle déterminant dans la maladie (Nicol, 1974. - L'épopée pastorienne et la médecine vétérinaire).*

Une nouvelle étape décisive sera franchie au cours des années 1870. Casimir-Célestin Baillet (1820-1900), professeur et directeur de l'Ecole vétérinaire de Toulouse, étudia le charbon dans les pâturages d'Auvergne (Nocard et Leclainche, 1898) et Johann Feser (1841-1896), professeur à l'Ecole de médecine vétérinaire de Munich, mena son enquête dans les alpages bavarois. Tous deux estimèrent que les cadavres enfouis à une faible profondeur pouvaient infecter le sol et les plantes. Feser remarqua que les cadavres non ouverts risquaient beaucoup moins de contaminer les sols (Feser, 1876).

En 1876, Robert Koch (1843-19 10), alors jeune médecin de district à Wollstein/Posen, réussit à cultiver la bactéridie et constata la formation de spores résistantes capables de régénérer dans des conditions favorables les bacilles meurtriers. Il insista également sur l'infection possible du sol par les cadavres charbonneux (Nocard et Leclainche, 1898).

Louis Pasteur (1822-1895) expliqua du haut de la tribune de l'Académie des Sciences, dans la séance du 12 juillet 1880, les résultats des études sur le mode de propagation du charbon qu'il avait obtenus en collaboration du microbiologiste Charles Chamberland (1851-1908) et du médecin Emile Roux (1853-1933). Leurs expériences avaient porté sur la terre des fosses où l'on avait enfoui à 2 mètres de profondeur des vaches mortes du charbon au mois de juin 1878. Deux années plus tard, des échantillons de cette terre prélevés en surface communiquèrent facilement le charbon. Donnons la parole à Pasteur: *"La terre, qui est un filtre si puissant, laisserait remonter à sa surface des germes d'êtres microscopiques? Est-ce possible? ... L'Académie sera bien surprise d'en entendre l'explication. ... Ce sont les vers de terre qui sont les messagers des germes et qui, des profondeurs de l'enfouissement, ramènent à la surface du sol le terrible parasite. ... La poussière de cette terre désagrégée se répand sur les plantes à ras du sol, et c'est ainsi que les animaux trouvent au parcage et dans certains fourrages les germes du charbon par lesquels ils se contagionnent..."*. Et Pasteur de s'exclamer: *"Dans ces résultats, que d'ouvertures pour l'esprit sur l'influence possible des terres dans l'étiologie des maladies, sur le danger possible des terres de cimetières, sur l'utilité de la crémation!"* Comment éviter les accidents? Pasteur l'indiqua clairement: *"On devra s'efforcer de ne jamais enfouir les animaux dans des champs destinés à des récoltes de fourrages, ou devant servir de parcage aux moutons. Toutes les fois que cela sera possible, on devra choisir pour l'enfouissement des terrains siliceux, sablonneux, ou des terrains calcaires, mais très maigres, peu humides et de dessiccation facile, peu propres, en un mot, à la vie des vers de terres."* (Pasteur Vallery-Radot, 1943).

L'année suivante, en 1881, Robert Koch communiqua ses idées sur les conditions de l'infection charbonneuse. Il démontra le rôle des spores ingérées avec les aliments dans la genèse de la maladie, mais nia leur transport des profondeurs vers la surface par les vers de terre (Nocard et Leclainche, 1898).

A son avis, les spores étaient ramenées à la surface par l'élévation de la nappe aqueuse du sol après des pluies abondantes. Dès l'assèchement des couches superficielles, les spores ramenées à la surface étaient disséminées par le vent (Van Goidsenhoven et Schoenaers, 1960).

Le charbon devient maladie tellurique

C'est donc au cours de années 1870/80 que le charbon devint enfin *maladie tellurique – Bodenkrankheit* –, grâce aux travaux de Pasteur, de Koch et de quelques précurseurs comme Baillet et Feser. Le monde scientifique confirma enfin ce que les agriculteurs et les vétérinaires soupçonnaient depuis longtemps: que la présence des spores charbonneuses dans le sol expliquèrent les *"champs maudits"* engendrant à intervalle irrégulier, mais en général à la saison des pâturages, par temps chaud et humide, sans qu'on sût très bien pourquoi, des épidémies de charbon parmi les bovins et surtout les moutons. Si un animal crevait brusquement (et ce fut bien souvent le cas pour le charbon), son cadavre était conduit au clos d'équarrissage installé dans les environs. Si par contre le clos était trop éloigné et si d'autre part la valeur de l'animal ne justifiait pas un grand déplacement, le cadavre était enfoui à l'endroit même où il était trouvé mort ou dans les environs immédiats, en général dans une fosse dont la profondeur n'excédait guère 50 cm à 1 m. (Siegen, 1882). Lorsque le charbon refaisait son apparition dans un pré, le souvenir de l'enfouissement à cet endroit précis d'un mouton charbonneux 5 ou parfois 10 ans auparavant

Fig. 9: *Louis Pasteur (1822-1895) élucida le mode de propagation du charbon (Toellner, Hrsg., 1992.-Illustrierte Geschichte der Medizin).*

s'était en général estompé voire effacé. Longtemps on s'expliquait donc mal pourquoi les animaux en pâturage crevaient à tel endroit et pas à tel autre.

Carl Dammann (1839-1914), professeur et directeur de l'Ecole de médecine vétérinaire de Hanovre et hygiéniste vétérinaire de grande renommée, expliqua la formation des régions et des sols à charbon par leurs conformations géologique et pédologique: *"Gefährlich sind Kulturböden... welche unter einer für Luft und Wasserdurchgängigen Oberkrume eine undurchlässige*

Schicht besitzen, auf welcher sich das Grundwasser ansammelt und je nach dem Zufluß und der Verdunstung bald steigt und fällt. (...) Ungefährlich ist ein Boden, welcher nicht bloß in dem Oberboden, sondern auch in dem Untergrunde sehr durchlässig ist, so daß das Wasser abfließt, ohne sich zu Grundwasser zu sammeln" (Dammann, 1902).

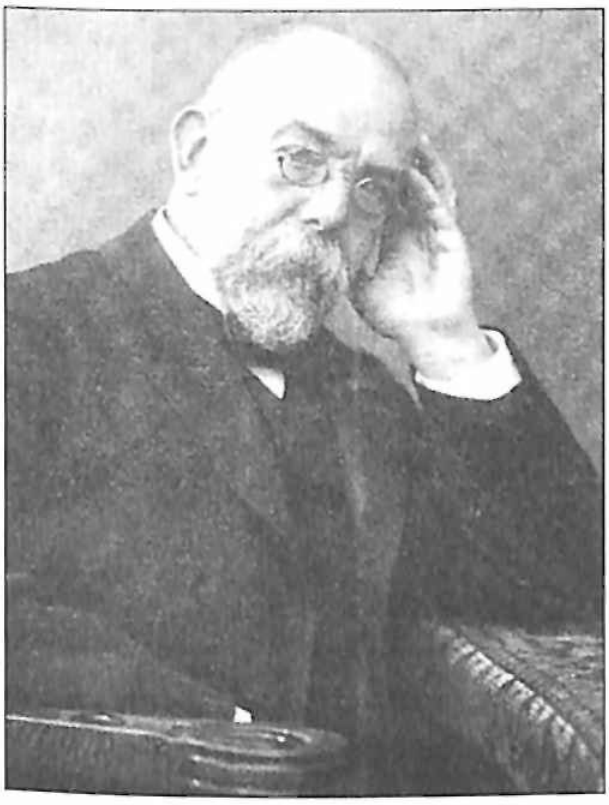


Fig. 10: *Robert Koch (1843-1910) réussit à cultiver le bacille du charbon (Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, N° 12, 19/3/1932).*

Ces constatations n'étaient pas nouvelles, puisqu'en 1862 déjà Herman Wald (1820-1868), k. preuss. Regierungs- und Medizinalrath, écrivit bien avant Pasteur et Koch: *"als die wichtigsten physikalischen Merkmale der Milzbrandörtlichkeiten (gelten) ein stark durchfeuchteter Boden mit undurchlässigem Untergrund"* (Wald, 1862).

Die

Gesundheitspflege

der

landwirtschaftlichen Haussäugetiere.

Praktisches Handbuch

von

Dr. Carl Dammann,

1839 – 1914

Dritte, neubearbeitete Auflage.

Berlin.

Verlagsbuchhandlung Paul Parey.

Fig. 11: *Carl Dammann (1839-1914) expliqua la formation des sols à charbon par leur conformations géologique et pédologique (Collection de l'auteur).*

Le charbon au Grand-Duché de Luxembourg

Les statistiques sur le charbon au Grand-Duché de Luxembourg sont plutôt rares. Nous disposons de relevés pour les années 1866 à 1873 (avec indication du canton) et pour la période de 1901 à 1922 (avec indication du canton, de la commune et de la localité). Le Rapport Général sur l'Etat de l'Agriculture dans le Grand-Duché de 1839 à 1889, paru en 1891, fait état de 132 cas de charbon chez les bovins de 1830 à 1889 et de 783 cas chez les moutons pour la même période, malheureusement sans indiquer ni la localité ni le canton où sont apparus les différents cas. Encore faut-il ajouter qu'en la seule année de 1876, 753

moutons furent emportés d'un seul coup par le fléau. Il est difficile d'apprécier le nombre de victimes chez les porcs. Les statistiques pour l'année 1866 renseignent 221 porcs morts de "typhus charbonneux". Le Rapport Général sur la situation agricole de 1875 reprend les 221 cas de 1866 pour les classer parmi "l'affection typhoïde du porc". En l'absence de méthodes efficaces de diagnostic différentiel, ce "charbon-typhus" a bien pu être confondu avec le rouget septicémique et la pasteurellose porcine suraiguë. On désigne cette dernière affection également sous le nom de "pneumo-entérite" car elle est accompagnée de troubles respiratoires et digestifs. Le vétérinaire du Gouvernement du canton de Redange, Pierre Geymer (1832-1871), réussit facilement à endiguer la maladie parmi les porcs conduits au pâturage, en les faisant reconduire immédiatement à la porcherie (Rapport sur la situation agricole pour l'année 1866). Jean-Auguste Neyen (1838-1928) de Remich parvenait au même résultat dans les localités de Waldbredimus et de Bous, où le soit-disant charbon apparaissait presque chaque année pendant les fortes chaleurs, par la suppression du pâturage et ... *l'ajoute de petites doses de sulfate de fer dans la boisson* (Rapport sur la situation agricole de 1875). Ce qui suggère toutefois le charbon et les champs maudits.

Les auteurs du grand rapport de 1891, le vétérinaire et président de la Commission d'Agriculture, Eugène Fischer (1821-1903) et son secrétaire, le Garde général des Eaux et Forêts, Jean -Pierre-Joseph Koltz (1827-1907), arrivèrent cependant à la conclusion générale: *"Constatons que les maladies charbonneuses se montrent rarement"* (Fischer, Koltz, 1891). En effet, le Luxembourg enregistra en moyenne sur 10.000 bovins 0,24 malade pendant la période de 1830 à 1889 (vraisemblablement un certain nombre de cas n'a pas été enregistré). Ce chiffre fut de 0,41 entre 1901 et 1922. Entre 1886 et 1914, l'Allemagne connut 1,5 bovins malades sur 10.000 avec une mortalité de 96 à 97% (Fröhner, Zwick, 1919).

Il nous a paru intéressant de mettre les cas de charbon connus en rapport avec la structure des roches et sols du Grand-Duché de Luxembourg.

En compilant les cas de charbon survenus de 1866 à 1875 *(rapports de la Commission d'Agriculture) et de 1901 à 1922 (rapports bimensuels sur les maladies contagieuses des animaux domestiques),* nous constatons:

- *Région de Wiltz:* 27 bovins, 67 porcs et 3 chevaux.

  Les roches de cette région sont constituées de schistes de Wiltz assez imperméables, de grès quartzeux assez perméables et de schistes plus ou moins gréseux, moins imperméables: en général le sous-sol est plutôt imperméable. Les sols sont tous plus ou moins argileux et caillouteux, plutôt perméables.

- *Région de Clervaux:* 6 bovins.

  Nous trouvons dans cette région un substrat plutôt imperméable comme à Wiltz et au nord de Diekirch.

- *Région de Vianden:* 4 bovins.

  Les roches et les sols forment un substrat plutôt imperméable.

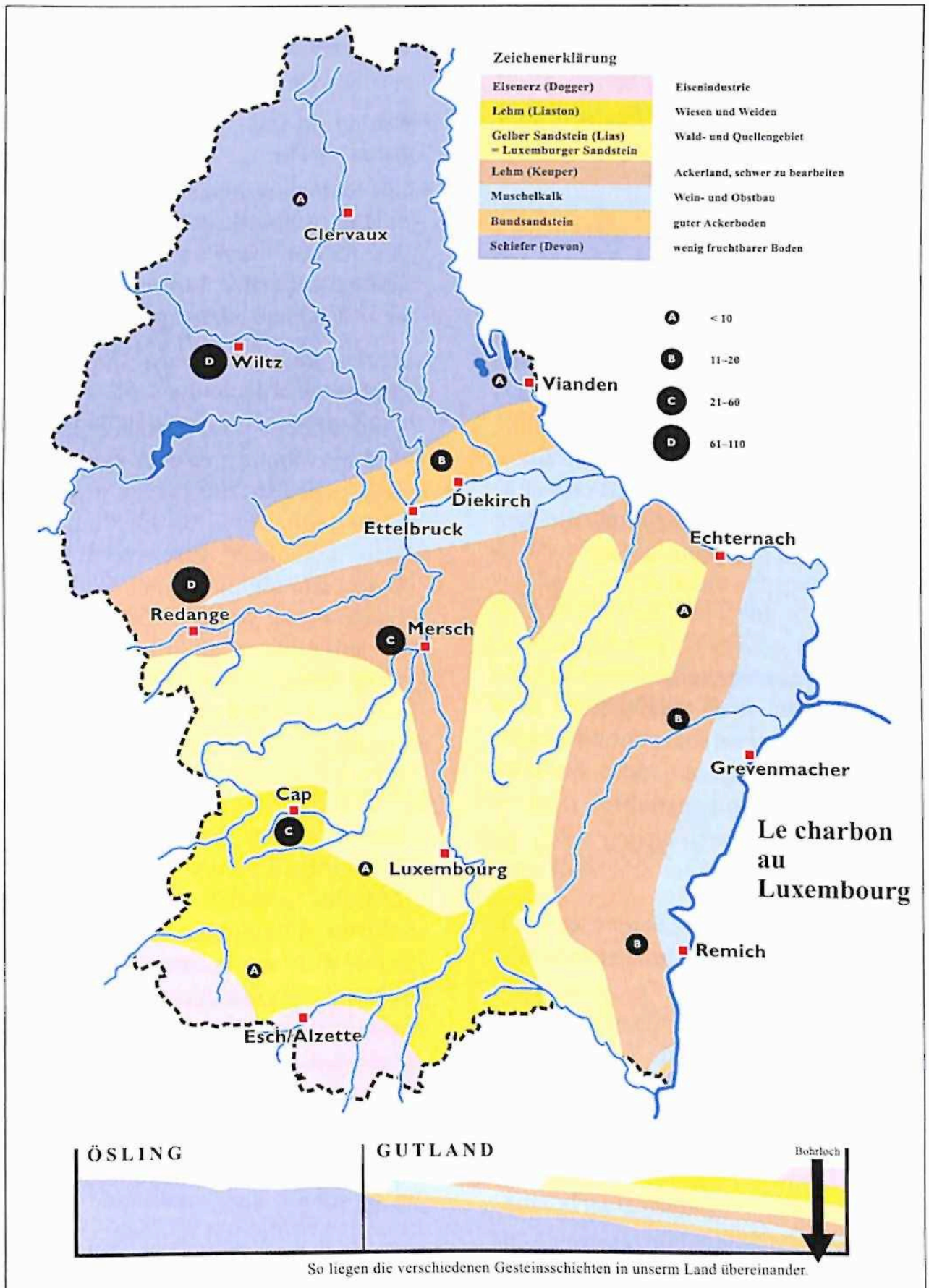


Fig. 12: Le charbon au Grand-Duché de Luxembourg. (La carte géologique est extraite de: Luxemburg und seine Nachbarländer. Manuel de géographie, 4e edition, 1976. - Ministère de l'Education Nationale, Luxembourg).

- *Région de Diekirch:* 4 bovins.

  Les roches sont moins schisteuses que dans la région de Wiltz et par suite plus perméables. Les sols sont argilo-limoneux ou argilo-caillouteux, plutôt perméables.

- *Région de Redange:* 3 chevaux, 12 bovins et 95 porcs.

  Au nord du canton, la formation des sous-sols et des sols est comparable à celle de la région de Wiltz, ; au sud, se trouvent des marnes, mais aussi des grès de perméabilité variable, mais en général peu perméables, tandis que les sols sont plus ou moins argileux, voire limoneux, ils forment un substrat peu perméable.

- *Région d'Echternach:* 1 bovin et 1 chèvre.

  Les roches sont comparables à celles de Remich, mais globalement plus perméables. Les sols sont constitués d'une succession de substrats perméables à imperméables.

- *Région de Mersch:* 24 bovins et 40 porcs.

  Les roches sont composées de Keuper et de Grès de Luxembourg, assez imperméables à assez perméables. La couche superficielle est faite d'un mélange de sol argileux, limoneux et sableux, c'est-à-dire d'un substrat peu perméable à dominante de Keuper.

- *Région de Grevenmacher:* 10 bovins, dont 9 à Rodenbourg.

  Les roches sont à dominante de Keuper peu perméables (Rodenbourg) avec des secteurs de Grès de Luxembourg et de Grès Coquillier assez perméables. Les sols sont constitués d'un mélange de formations assez perméables et très imperméables.

- *Région de Capellen:* 5 bovins et 17 porcs.

  Les roches au nord sont du type Grès de Luxembourg; au sud se trouvent des roches marneuses et gréseuses assez perméables. Les sols sont limoneux à sableux, assez perméables.

- *Région de Luxembourg:* 7 bovins à Bertrange et 1 mouton.

  Les roches au nord sont du type Grès de Luxembourg; au sud se trouvent des roches marneuses et gréseuses assez perméables. Les sols sont limoneux à sableux, assez perméables. Dans cette région domine le Grès de Luxembourg assez perméable sous un sol sableux et limoneux assez, voire très perméable. Localement il existe cependant des sols très imperméables.

- *Région d'Esch/Alzette:* 11 bovins.

  Les roches sont formées d'un mélange de minette et de calcaires à perméabilité variable, de marnes, de schistes bitumineux assez imperméables. Les sols sont constitués de substrats argileux et limoneux sur calcaire perméables et de structures argilo-limoneuses peu perméables à imperméables.

- *Région de Remich:* 1 bovin et 3 porcs dans les environs de Waldbredimus et Bous.

  Les roches à l'est correspondent aux formations trouvées au sud de Redange. A l'ouest, on rencontre le Grès de Luxembourg assez perméable. Les sols sont argilo-limo-

neux peu perméables en général (Romain Diederich, communication personnelle).

La méthode de comparaison entre les cas de charbon enregistrés et la géologie du Grand-Duché de Luxembourg n'est certainement qu'approximative. Néanmoins elle permet de vérifier dans les grandes lignes les principes formulés par les scientifiques, tel Carl Dammann, à la fin du 19e siècle.

Si les cas de charbon animal sont assez bien documentés, les renseignements concernant le charbon cutané chez l'homme font pratiquement défaut. Sauf deux notices dans un journal "Ardenner Zeitung" en 1885 et en 1892 (communication personnelle du Dr Henri Kugener) relatant l'apparition des pustules malignes chez plusieurs paysans et équarrisseurs des cantons de Wiltz et de Clervaux qui s'étaient infectés lors du dépouillement de bêtes malades, les rapports des médecins-inspecteurs au Collège Médical au cours de la période que nous avons répertoriée, ne font état d'aucun cas de charbon humain. On peut cependant estimer qu'à Wiltz, centre important de tannage de peaux et dont le bon fonctionnement dépendait des importations de peaux de pays de l'Est où la maladie règne encore aujourd'hui parmi les bovins, des cas de charbon cutané n'étaient certainement pas rares. Mais comme la maladie n'était pas à déclaration obligatoire et que les industriels du cuir n'avaient probablement aucun intérêt à rendre publiques les cas survenus chez les ouvriers de leurs usines, les historiens restent sur leur faim.

•

Nous pouvons donc conclure que le charbon exige des conditions telluriques bien spécifiques, des formations rocheuses et des structures pédologiques bien précises pour pouvoir faire régulièrement irruption: il faut un sol perméable ou peu perméable sur des roches plus ou moins imperméables. Les cas de charbons étaient plutôt rares, sinon inexistants, dans le Grès de Luxembourg perméable, dans une zone formant approximativement un rectangle s'étirant du sud-ouest vers le nord-est et bordé par Luxembourg, Sandweiler, Beaufort et Berdorf. Une 2e zone de grès perméable, plus ou moins triangulaire, s'étend du sud-est en direction de l'ouest, de Luxembourg vers la frontière belge entre Steinfort et Beckerich. Ces deux zones comprennent des parties du canton de Luxembourg, de Grevenmacher, d'Echternach, de Capellen et de Mersch qui à l'époque concernée hébergèrent autant de bétail, sinon plus que les cantons de Wiltz et de Redange (voir les résultats du recensement des bestiaux publiés dans le Mémorial des années concernées).

Les «champs maudits»

Notons en quelques mots ce qui a contribué à la formation des *"districts à charbon"* ou des *"champs maudits"*:

1° Pour connaître la cause de la mort d'un animal ou d'un homme avant l'ère microbiologique, les vétérinaires, tout comme les médecins, n'avaient à leur disposition que la seule méthode anatomo-pathologique, c'est-à-dire *"l'ouverture des cadavres"*. Les autopsies "fouillées" dans les cas de charbon fournissaient l'oxygène nécessaire à la

sporulation des bacilles. Aujourd'hui il est strictement interdit d'ouvrir un animal soupçonné d'être mort du charbon. Pour confirmer le diagnostic, il faut prélever du sang dans un vaisseau périphérique et l'envoyer au laboratoire à des fins d'analyse (Acha, Szyfres, 1989).

2° La nécessité pour une majorité de paysans dans nos régions de récupérer au moins peaux et laines de leurs animaux morts a également favorisé la formation de spores résistantes. Cet aspect social de la question était d'ailleurs souvent à l'origine du charbon humain chez les tanneurs, mégissiers et laveurs de laines (Fischer, 1905). Le cuir, les crins et la laine étaient omniprésents dans la vie quotidienne de nos aïeuls. Il fallait même en importer de grandes quantités d'Asie et de Russie, pays où le charbon sévit encore de nos jours, pour satisfaire les besoins croissants de l'Europe occidentale du 19e siècle. Les artisans et les ouvriers travaillant ces matières étaient donc particulièrement exposés à une infection charbonneuse.

3° Les anciennes prescriptions de police sanitaire contribuèrent également à la formation de champs maudits. Notamment l'ordre formel de rendre la peau inutilisable en l'entaillant en croix sur tout le corps de l'animal avant l'enfouissement fournit aux bacilles cantonnés dans les vaisseaux sous-cutanés l'élément vital à leur sporulation. Cette mesure restera encore longtemps en vigueur, mais après Pasteur et Koch elle sera heureusement complétée par une désinfection de la surface du cadavre.

Le charbon finalement vaincu

Aujourd'hui le charbon a disparu de nos régions. Examinons les circonstances qui ont contribué à cette disparition:

L'élucidation de l'étiologie et de la pathogénie et la mise en oeuvre de prophylaxies (médicale et hygiénique) efficaces conduisirent progressivement à l'élimination du charbon.

La vaccination anticharbonneuse joua un rôle important. Expérimentée en 1880 par Jean-Joseph Toussaint (1847-1890), professeur de médecine vétérinaire à Toulouse (Villemin, 1982) et définitivement introduite en 1881 par Louis Pasteur, elle induit une immunité solide qui s'installe au bout d'une dizaine de jours et peut durer 1 à 2 ans suivant la nature du vaccin utilisé. Les débuts de la vaccination anticharbonneuse furent spectaculaires. Il n'y a guère d'expérience en sciences biologiques plus célèbre et plus médiatisée que celle organisée devant un grand public au château de Pouilly-le-Fort près de Melun le 5 et le 17 mai 1881 par Pasteur. Il inocula 24 moutons, 1 chèvre et 6 vaches par une culture de bacilles charbonneux atténués. Le 31 mai il procéda à l'inoculation très virulente des animaux vaccinés et de 29 autres n'ayant reçu aucune injection de protection. Rendez-vous fut pris pour le 2 juin. Pasteur raconte: *"A l'arrivée des visiteurs, le 2 juin, les résultats émerveillèrent l'assistance (sic). Les ... animaux qui avaient reçu les virus atténués avaient toutes les apparences de la santé; au contraire, vingt et un moutons et la chèvre qui n'avaient pas été vaccinés étaient déjà morts char-*

bonneux; deux autres des moutons non vaccinés moururent sous les yeux des spectateurs, et le dernier de la série s'éteignit à la fin du jour." (Pasteur Vallery-Radot, 1943). Au cours des années 1881 à 1883 environ 800.000 animaux domestiques dont principalement des moutons, mais aussi beaucoup de bovins et de chevaux furent vaccinés en France (Koch, 1885). Ces vaccinations furent largement facilitées par l'emploi de la seringue hypodermique inventée en 1853 par l'orthopédiste français Charles Gabriel Pravaz (1791-1853). Tout ceci est fort connu. Ce qui l'est moins c'est que la loi française sur la police sanitaire du bétail du 21 juillet 1881 envisagea déjà, dans son article 59, la possibilité de la vaccination anticharbonneuse. Bel et rare exemple d'une retombée scientifique, somme toute peu solidement fixée, au niveau législatif. En général, il faut de longues années avant que des faits scientifiques ne fassent leur apparition dans les règlements et les lois.

Le vétérinaire luxembourgeois Charles Siegen (1842-1904), toujours intéressé par les derniers développements des sciences vétérinaire et médicale, assistait en 1882 à de vaccinations anticharbonneuses au pays de Herve en Belgique. Il a laissé un rapport détaillé de cette visite en Belgique dans les colonnes des *"Annales du Cercle Agricole et Horticole du Grand-Duché de Luxembourg"*. Dans son *"Bericht über die Pasteur'sche Impfung gegen Milzbrand in Herve"*, Siegen conclua:

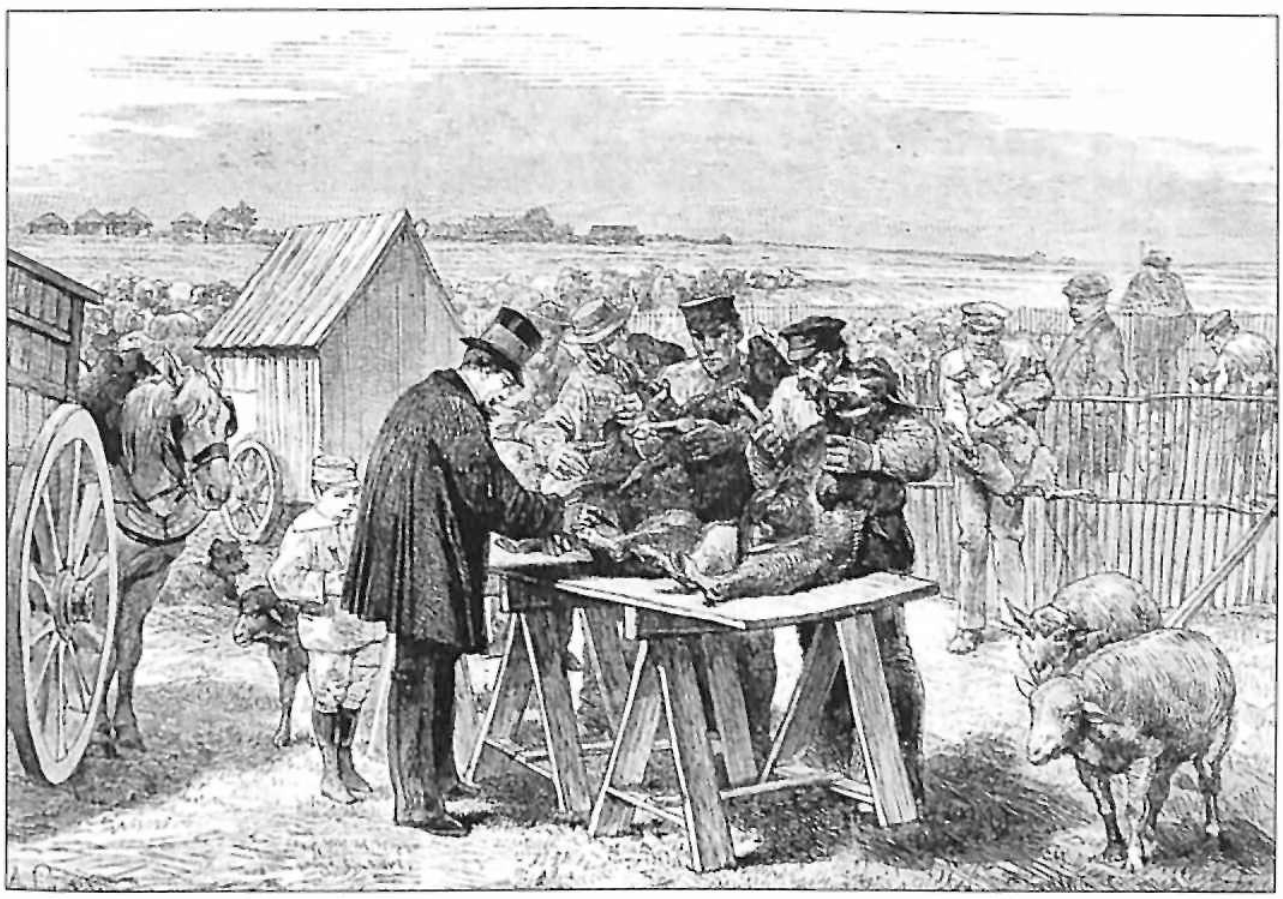


Fig. 13: *La vaccination anticharbonneuse de moutons par Louis Pasteur à Pouilly-le-Fort en 1881 (Latour, 1994. - Pasteur, une science, un style, un siècle).*

"Das Ergebniß der Impfungen ist also in Herve wie anderswo für die Schutzkraft des von Pasteur gezüchteten Impfstoffes sehr günstig ausgefallen." (Siegen, 1882). Le voyage de Siegen n'eut aucune suite pour l'élevage luxembourgeois. Il n'est nulle part question de vaccination anticharbonneuse à cette époque au Grand-Duché, Cela n'est peut-être pas tellement étonnant face à une situation sanitaire somme toute peu alarmante (voir plus haut).

•

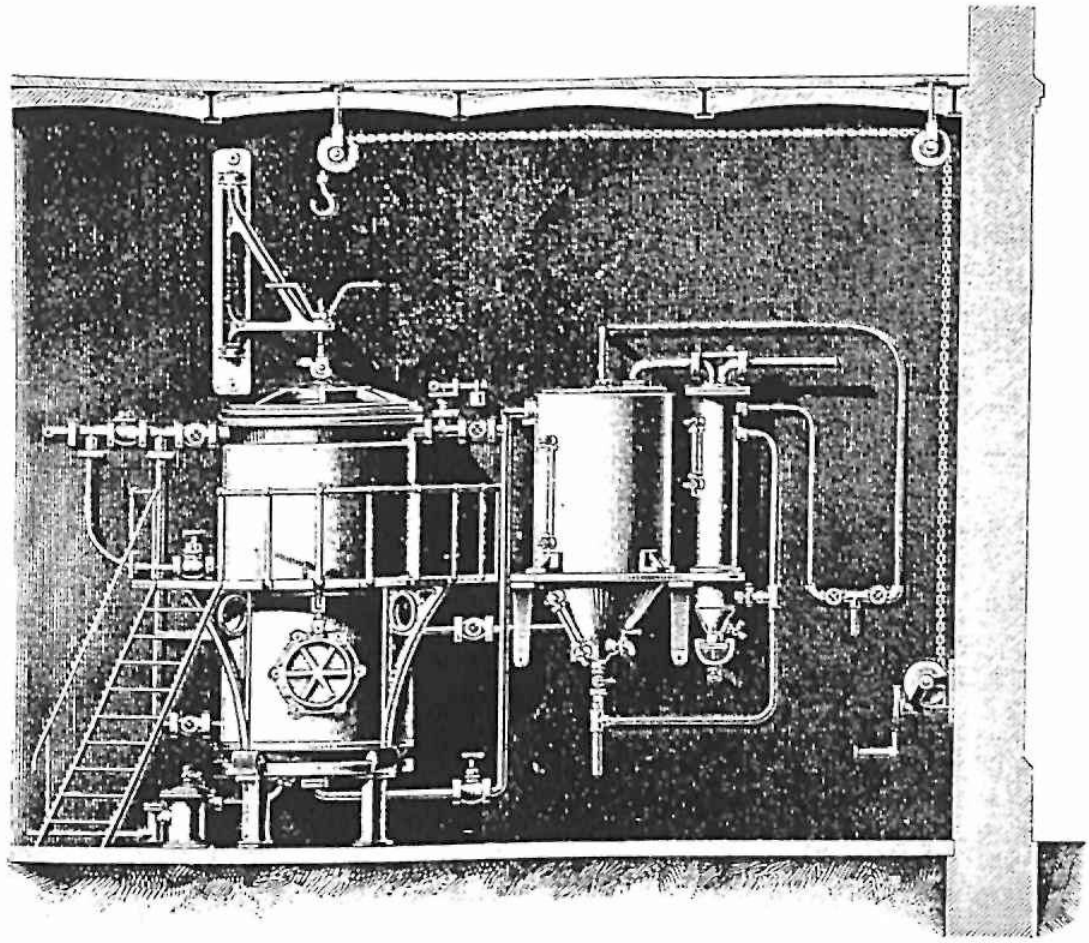
A partir du moment où l'utilisation industrielle des cadavres d'animaux entra dans la pratique courante, le moment de la disparition du charbon dans nos régions devint prévisible.

Le métier *d'équarrisseur - Abdecker, Schinder* existait depuis de longs siècles; il fut doté de nombreux privilèges depuis que l'Eglise avait défendu au 7e siècle la consommation de viande de cheval. Il fallait bien quelqu'un pour s'occuper des cadavres de chevaux morts par accident ou par vieillesse. Au Grand-Duché de Luxembourg, le propriétaire n'était pas obligé de livrer son animal mort au clos d'équarrissage. L'article 25 du règlement grand-ducal du 30 juillet 1863 sur le service des vétérinaires du Gouvernement et le service sanitaire du bétail stipula que *tout animal abattu par ordre de l'autorité est enfoui seul, avec la peau tailladée, dans une fosse ayant au moins deux mètres et demi de profondeur et étant éloignée de cent mètres au moins de toute habitation* (Recueil législatif, 1864). Sans d'autres précisions. La loi du 5 octobre 1870 concernant les maladies contagieuses du bétail stipula dans le règlement d'exécution du 10 novembre 1870 dans sa version allemande: *"Jedes wegen Ansteckung oder wegen Verdacht der Ansteckung getötete Tier wird einzeln und mit zerschnittener Haut in einer wenigstens zwei und einen halben Meter tiefen und wenigstens hundert Meter von jeder Wohnung und jedem Wege entfernten Grube und wo möglich an einer Stelle verscharrt, welcher kein Vieh nahe kommt..."* (Diederich, 1909). Ce ne fut que la loi du 29 jui Ilet 1912 sur la police sanitaire du bétail qui introduisit enfin l'obligation de livrer tous les cadavres soit au clos d'équarrissage, soit à un enclos spécial (*"Wasenplatz"*) que les communes étaient obligés de mettre à la disposition de leurs habitants. Voilà le principe, mais en pratique beaucoup de cadavres étaient enfouis dans les champs et les prés du village.

La question de l'élimination des cadavres d'animaux et des viandes déclarées impropres à la consommation humaine prit une envergure de plus en plus grande à partir de 1818, date de la création en Europe des premiers grands abattoirs municipaux. Progressivement on se rendit compte que la valorisation des cadavres et des déchets de viande pouvait conserver à l'économie nationale des matières premières importantes. Mais il faudra attendre encore de longues années avant de trouver une solution satisfaisante. Dans un article paru en 1880 dans *"Der Landwirth. Organ des Königlichen Ackerbauvereins des Großherzogthums Luxemburg"* sur les travaux de Pasteur concernant les maladies infectieuses,

l'auteur anonyme, qui était vraisemblablement le vétérinaire Constant Wolff (1836-1922) de Diekirch, recommanda vivement: *"... bei einer polizeilich angeordneten Vernichtung der kranken und verdächtigen Thiere dieselben doch nicht zu verscharren, sondern durch systematische Konservirung namentlich durch Einwirkung von Siedhitze unter Dampfdruck, nicht allein eine sichere Desinfektion zu bewerkstelligen, sondern auch die heutigen Tages so werthvollen Nahrungswerthe, welche nach Gebot der heutigen Sanitätspolizei geopfert werden, wenn auch nur für die Ernährung von Thieren, zu retten und durch ein solches Verfahren späteren Seuchenausbrüchen vorzubeugen ..."* (Landwirth, 1880). Il fallait d'abord abolir les privilèges des équarrisseurs, ce qui ne fut pas chose facile. On n'y arrivera en Allemagne par exemple qu'au début du 20e siècle (Ostertag et al., 1958).

Pour utiliser de façon rationnelle et profitable les carcasses d'animaux morts et les déchets de viande, il fallait des machines performantes et de grande capacité. Ainsi Florent Delacroix (1846-1891), vétérinaire belge et directeur de l'abattoir d'Anvers, fit construire en 1884 un appareil stérilisateur



Kafilldesinfektor.

Fig. 14: *L'utilisation industrielle des cadavres d'animaux grâce au "Kafilldesinfektor" inventé par Fl. Delacroix en 1884 (Ostertag, 1913. - Handbuch der Fleischbeschau, sechste Auflage, II. Band).*

et dessiccateur des produits d'origine animale. Cet appareil connut une large distribution (L'Écho Vétérinaire, 1891). Il fut fabriqué en Allemagne à partir de 1892 sous le nom de *"Kafill-desinfektor"* (Kafillerei = Abdeckerei = clos d'équarrissage) pour récupérer les graisses en vue de la fabrication de produits lubrifiants et de savon et secondairement pour faire de la farine à partir des viandes défectueuses et des os (Ostertag et al., 1958).

Il est hautement intéressant de connaître les paramètres de fonctionnement de ces appareils de destruction de cadavres d'animaux: température -150 à 160 °C; pression -5 bars et durée -5 heures. A méditer par ceux qui recommandent aujourd'hui pour la destruction des prions les paramètres de 133°C, 3 bars et 20 minutes!

Après la Première Guerre mondiale, de nombreuses fabriques de farine de viande furent installées à travers l'Europe, soustrayant les cadavres d'animaux à l'enfouissement dans les sols en les transformant en farine par une cuisson à haute température. Les produits finis étaient destinés à l'alimentation des animaux, notamment des porcs et des volailles. En 1935, la Coopérative des Patrons-Bouchers de la Ville de Luxembourg fit construire à l'Abattoir de Hollerich un fondoir de graisse et vers la même époque l'Abattoir d'Esch/Alzette exploita une petite fabrique de farine de viande et de graisse animale. Entre 1956 et 1963, des tonnes de viandes furent transformées au cours de la période d'élimination des bovins tuberculeux à la seule installation de Luxembourg. Le Gouvernement fit ériger un clos d'équarrissage central moderne pour la transformation industrielle des cadavres d'animaux et des déchets de viande combiné à un service de ramassage à la ferme. Cette installation ouvrit ses portes en mai 1968 et les autorités ordonnèrent en 1973 la fermeture définitive des clos privés. Le dernier cas de charbon au Luxembourg fut signalé chez un veau à Dudelange en 1977 (Theves, 1991).

S'il est certain que l'utilisation industrielle des cadavres d'animaux a largement contribué à la disparition du charbon en Europe, il est tout aussi certain que cette transformation mal conduite ou négligée en certains points est à la base d'un nouveau problème inquiétant puisqu'elle a conduit à l'extension de l'encéphalopathie spongiforme des bovines et à l'apparition du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme. Mais ceci est une autre histoire!

Remerciement

Je tiens à remercier Monsieur Romain Diederich, géographe, des renseignements sur la structure des roches et des sols du Grand-Duché de Luxembourg.

Références

Anonyme, 1864 - Recueil des dispositions législatives et réglementaires sur l'exercice de la médecine vétérinaire - Luxembourg, Imprimerie V. Buck, 170 p.

Anonyme, 1880 - Pasteur's Forschungen auf dem Gebiete der Seuchen - in: Der Landwirth. Organ des Königlichen Ackerbauvereins des Großherzogthums Luxemburg, N° 111 und N° 120 - Diekirch.

Anonyme, 1891 - Nécrologie: Florent Delacroix - in: L'Écho Vétérinaire, Bruxelles, 118-120.

Anonyme, 1901-1922 - Grand-Duché de Luxembourg. Rapport bi-mensuel sur les maladies contagieuses des animaux domestiques (Commission d'Agriculture: 1901-1915 / Département de l'Agriculture: 1915-1922), Luxembourg.

Anonyme, 1962 - Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker vor 1880, 3. Auflage, Band 4 - München und Berlin.

Acha, N. P. & B. Szyfres, 1989 - Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, deuxième édition - Office International des Epizooties. - Paris, 1063 p.

Dammann, C., 1902 - Die Gesundheitspflege der landwirtschaftlichen Haussäugetiere, dritte, neubearbeltete Auflage - Berlin, Verlag Paul Parey, 873 p.

Diederich, J., 1909 - Gesetze und Verordnungen betreffend die Bekämpfung von Viehseuchen, sowie über den Verkehr mit Nahrungs-, Heil-, u. Genußmitteln und über die Fleischbeschau - Luxemburg, Druck von M. Huss, 160 p.

Feser, J., 1876 - Der Milzbrand auf den oberbayerischen Alpen. München, Verlag Theodor Ackermann, 226 p.

Fischer, E. & J.P.J. Koltz, 1891 - Rapport Général sur l'Etat de l'Agriculture dans le Grand-Duché de 1839-1889. Luxembourg, Victor Bück, 484-2 p.

Fischer, G., 1905 - La contagion humaine des maladies microbiennes des animaux domestiques - Paris, A. Maloine Éditeur, 350 p.

Fröhner, E. & W. Zwick, 1919 - Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere, achte, neubearbeltete Auflage, II. Band, 1. Teil, Seuchenlehre 1. Teil - Stuttgart, Verlag Ferdinand Enke, 655 p.

Hippocrate, 1995 - Les Airs, les Eaux et les Lieux, le Serment, traduit du grec et commenté par Emile Littré - Paris, Collection Arléa "Retour aux grands textes" - domaine grec, 93 p.

Hurtrel d'Arboval, L.H.J., 1874-1877 - Charbon. in: Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie et d'Hygiène Vétérinaires, tome 1, édition entièrement refondue par Auguste Zundel - Paris, Librairie Baillière et Fils, 334-358.

Koch, A., 1885-1894 - Anthrax / Milzbrand - in: Encyklopädie der gesammten Thierheilkunde und Thierzucht, Band 1 und Band 6 - Wien und Leipzig, Verlag Moritz Perles, 212-223 (Anthrax) / 554-557 (Milzbrand).

Körber, F. X., 1835 - Handbuch der Seuchen und ansteckenden Krankheiten der Hausthiere - Quedlinburg und Leipzig, Verlag Gottfried Basse, 272 p.

Levin, J., 1839 - Vergleichende Darstellung der von den Hausthieren auf Menschen übertragbaren Krankheiten - Berlin, Verlag, E.H. Schroeder, 293 p.

Marchand, L., 1830 - Les cryptogames, considérées comme cause occasionnelle du Charbon - in: A. Numan / L. Marchand: Sur les propriétés nuisibles que les fourrages peuvent acquérir pour différents animaux domestiques par des productions cryptogamiques - Groningue, R. J. Schierbeek, 115 p.

Mémorial Administratif du Grand-Duché de Luxembourg, 22.10.1816 - Luxembourg, 239-244.

Neyen, J.A., 1892 - Handbuch der Landwirtschaftslehre - Luxemburg, Verlag Joseph Beffort, Luxemburg, 47-52.

Nocard, E. & E. Leclainche, 1898 - Les Maladies Microbiennes des Animaux. 2e édition - Paris, Masson et Cie, 956 p.

Ostertag, R. von, E. Moegle & S. Braun, 1958 - Die Tierkörperbeseitigung, 2. Auflage - Berlin und Hamburg, Verlag Paul Parey, 504 p.

Pasteur Vallery-Radot, 1943 - Les plus belles pages de Pasteur - Paris, Flammarion, 356 p.

Ramon, G., 1962 - A propos des travaux sur le charbon du médecin Casimir Davaine et du vétérinaire Philibert Chabert - in: Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, tome 35, Paris, 25-29.

Rapport général présenté par la Commission d'Agriculture sur la situation agricole du Grand-Duché de Luxembourg, année 1866 et année 1875. in: Mémorial 1866 et 1875.

Recueil de Médecine Vétérinaire publié à l'Ecole d'Alfort, 1881-1888 - Asselin et Houzeau, Paris.

Siegen, C., 1882 - Bericht über die Pasteur'sche Impfung gegen Milzbrand in Herve - in: Annalen des Acker- und Gartenbau-Vereins des Großherzogthums Luxemburg, 20. August 1882, Luxemburg, 267-270.

Théodoridès, J., 1991 - Des miasmes aux virus. Histoire des maladies infectieuses - Paris, Editions Louis Pariente, 378 p.

Theves, G., 1991 - Le Luxembourg et ses vétérinaires, 1790-1990 - Luxembourg, Editions Arts et Livres, 310 p.

Tscheulin, G.F., 1813 - Kunst, die Rindviehseuchen zu erkennen, ihnen vorzubeugen und sie sicher zu heilen - Karlsruhe, Hof-Buchhandlung Macklot, 296 p.

Wald, H., 1862 - Das Vorkommen und die Entstehung des Milzbrandes - Halle, Verlag von Schrödel und Simon, 104 p. (Citation dans Wochenschrift für Thierheilkunde und Viehzucht, 7. Jahrgang, 1863, pp. 7-8, Schmid'sche Verlags-Buchhandlung, Augsburg).

Van Goidsenhoven, C. & F. Schoenaers, 1960 - Maladies infectieuses des animaux domestiques - Paris et Liège, Vigot Frères et Desoer, 852 p.

Veith, J.E., 1818 - Handbuch der Veterinärkunde in besonderer Beziehung auf die Seuchen der nutzbarsten Haussäugethiere, zweyter Band. - Wien, Jacob Mayer und Compagnie, 525 p.

Villemin, M., 1982 - Les vétérinaires français au XIXe siècle. - Maisons-Alfort, Editions du Point Vétérinaire, 320 p.

Version revue et corrigée, reproduite avec l'aimable autorisation des éditeurs des Actes du 13e Congrès Benelux d'Histoire des Sciences.

EUROPE BLANCHE XXIII

Le 23ème colloque «Europe Blanche», organisé par l'Institut des Sciences de la Santé sur le thème: «Quel(s) système(s) de santé pour l'Europe de demain» présidé par le Professeur Karel Van Miert, Président de l'Université de Nyenrode, Ancien Commissaire Eurpéen a eu lieu le 19 et 20 octobre à Bruxelles sous les patronages

de Madame Magda Alvoet,
Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé Publique et de l'Environnement

de Madame Nicole Fontaine,
Présidente du Parlement Européen

de Monsieur David Byrne,
Membre de la Commission Européenne

de Monsieur Walter Schwimmer,
Secrétaire Général du Conseil de l'Europe

Dans sa première séance, Monsieur Fernand Sauer, Directeur de la Santé Publique au sein de l'Union Européenne a modéré le débat des experts sur: «Le Marché Unique fonctionne-t-il dans le domaine de la santé?» avec comme animateur le journaliste bruxellois Alex Puissant.

Dans sa 2ème séance l'irlandaise Mary Banotti, membre du Parlement Européen, a présidé les discussions sur: «Comment les systèmes de santé doivent-ils évoluer pour relever les défis de l'avenir en Europe» animées par le docteur grec Evi Hatziandreou, Gouverneur adjoint, Organisation de la Sécurité Sociale (IKA).

La 3ème séance sur le sujet: «Comment la concurrence peut-elle améliorer l'efficacité des systèmes de santé sans menacer la solidarité?» fut présidée par Monsieur Eduard Rius Y Pey, Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale du gouvernement autonome de Catalogne, animée par le Docteur italien Giovanni Fattore, Directeur adjoint, Centre de Recherche en administration de la Santé (CERGAS).

Lors d'une réception à l'Hôtel de Ville de Bruxelles, les Prix Europe et Médecine 2001 de l'Institut des Sciences de la Santé ont été remis à Monsieur le Professeur Philip A. Poole-Wilson (Royaume-Uni) et à Madame le Professeur Marikki Laiho (Finlande). Le jury pour ces prix fut composé par des membres de la Fédération Européenne et des Académies de Médecine à savoir:

Prof. A. Gentil Martins (Portugal), Prof. A. de Scoville (Belgique), Prof. A. Dahiström (Suède), Dr J. Bacou (Directeur de l'Institut des Sciences de la Santé), Prof. L. Auquier (France), Prof. C. George (UK), Dr A. Rowe (UK), Dr W. Hunter (UE) et le Prof. H. Metz (Luxembourg).

Dans un prochain bulletin nous allons revenir sur les travaux de recherche de ses éminents cliniciens.

Ce colloque de haut niveau s'est terminé par un brillant exposé de John Bowis, membre du Parlement Européen, et ancien Ministre de la Santé du Royaume Uni.

Henri Metz

Revue de livre

Current Review of Cerebrovascular Disease

Fourth Edition (2001)

Edited by

Marc Fisher, MD*

Julien Bogousslavsky, MD**

with 49 Contributors

Marc Fisher, prof. de neurologie à l'Université de Massachusetts et Julien Bougousslavsky, prof. de neurologie à l'Université de Lausanne et l'auteur du livre «Accident Vasculaires Cérébraux» (DOIN Editeurs Paris/1993) considéré comme la bible en la matière, sont les éditeurs de «Current Review of Cerebrovascular Disease».

C'est déjà la quatrième édition avec 49 experts de réputation internationale dans une pathologie qui après le cancer et les affections cardiaques est la troisième cause de mortalité dans le monde.

Il est intéressant de noter que parmi ces auteurs se trouve aussi un neurologue luxembourgeois le docteur René Metz qui a collaboré au CHUV de Lausanne avec le professeur Bogousslavsky. Dans le chapitre 11 il resume les connaissances actuelles dans l'identification des accidents vasculaires en précisant la physiopathologie, le diagnostic différentiel, le pronostic et l'approche thérapeutique.

Cette quatrième édition est une mise à jour que les éditeurs définissent comme suit:

«Our goal is to provide the reader with timely overviews of developments in four main areas of cerebrovascular disease:

Basic sicence, diagnostics, clinical aspects, and treatment.

Basic science updates include the issues of ischemic penumbra, therapeutic time window, and growth factors, a particularly exciting class of drugs that is now being evaluated for use in acute and restorative stroke therapy. Basic mechanisms of atherosclerosis are also discussed. Diagnostic evaluation topics include diffusion and perfusion magnetic resonance imaging, vascular ultrasound, and magnetic resonance angiography, and completely new chapter on CT for acute stroke. Clinical reviews include contributions on lacunar stroke, cardiac embolism, aortic arch atheroma, intracranial hemorrhage, venous thrombosis, vascu-

Developed by Current Medicine, Inc., Philadelphia

* Professeur of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, USA

** Professeur, Department of Neurology, University Lausanne, Lausanne, Switzerland

lar dementia, progressing stroke, stroke in the developing countries, and a new chapter on clinical evaluation of stroke. Finally, updates on antithrombotic treatment, neuro-protection, thrombolysis, and vascular surgery are provided summarizing data from the most recent clinical trials.»

Il s'agit donc d'un livre de référence avec une iconographie et une bibliographie très riches qui se lit assez facilement et qui au-delà des neurologues devrait intéresser les cardiologues, les gériâtres, les étudiants en médecine et les médecins en voie de spécialisation et «last but not least» les omnipraticiens. Ce sont surtout les généralistes qui sont en première ligne et qui peuvent diriger leurs malades le plus rapidement possible aux unités cérébro-vasculaires ("stroke-unit") où les neurologues en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire (neuroradiologues, cardiologues, réanimateurs) peuvent souvent limiter l'installation de lésions irréversibles avec des séquelles dramatiques pour le malade et son entourage.

Henri Metz

Věra*
ou
Le sens de la continuité

Georges Erasme

J'ai lu avec beaucoup de plaisir et d'émotion la suite du livre de «Armand et les chimères hippocratiques» qui, comme le premier, a éveillé en moi des souvenirs nostalgiques et des moments d'attendrissement sur des personnages et des événements que j'ai vécus moi-même.
L'auteur réussit à créer des personnages pittoresques et décrit avec humour et aussi un certain sarcasme des individus avec leurs caractéristiques raciales, philosophiques et religieuses.

Dès le début, l'héroïne Věra incarne avec beaucoup d'humanité la souffrance du peuple polonais à travers les affres du nazisme et du communisme. Elle développe après son mariage, réussi après moult vicissitudes, toutes les qualités d'une épouse, mère, et grand-mère exemplaire.

* Toute ressemblance à une personne vivante ou décédée ne peut être que fortuite et doit être considérée comme étant le fruit du hasard

© copyright by Christiane Muller-Zarotti, ISBN 2-95 99914-2-7

Dans la première partie du livre, on la voit écrire son journal en évoquant des souvenirs touchants et dramatiques qui se terminent cependant en happy-end, à savoir le mariage avec Armand (voir le livre de Georges Erasme que nous avons revu dans le premier bulletin de 2000).

Dans la seconde partie, nous retrouvons les lettres que Věra a écrites à sa fille Laura et qui contiennent des réflexions profondes sur les événements qui ont marqué sa vie conjugale, professionnelle et sociale. Ainsi, nous pouvons vivre des moments intenses mémorisés de façon remarquable telle que l'allocution improvisée du pape Jean XXIII au congrès mondial de neurologie en 1961 que j'ai vécue personnellement et dont je garde un souvenir ému.

Même l'épilogue reste très intense lorsque nous apprenons que Věra est atteinte d'un cancer avec métastases ce qui donne encore à ses notes plus de relief et d'actualité lorsqu'elle écrit:

« Les juifs ont marchandé avec Dieu en essayant de décrocher des conditions plus équitables. Je suis juive, mais aussi chrétienne pour la charité, païenne pour le plaisir, bouddhiste pour les animaux et confucéenne pour la famille ».

« Nous vivons la civilisation de la mort. Une valse d'hésitation au bord d'un gouffre. Arrêtez, je vous en prie, ce globe devenu fou, à ce que je puisse en descendre ».

Henri Metz

Äert Sekretariat S.à r.l ®

Secrétariat et Bureau Comptable.

Secrétariat multilingue.

Tous genres de travaux de secrétariat, rapports, mailing etc. Gestion factures clients et fournisseurs.

Comptabilité.

Tenue des livres comptables, bilans et déclarations. Calcul salaires, gestion du personnel.

Téléoffice.

Permanence téléphonique et gestion de rendez-vous.

Nous réceptionnons votre appel sous votre propre nom.

11, Grand-Rue L-3313 BERGEM e-mail: sekretar@pt.lu Tél.: 55 26 11-1 Fax: 55 26 11-2

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

Directions for preparing manuscripts

The «Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg, (Bull. Soc. Sci. Med.)» is published 2 or 3 times a year and accepts articles in French, German or English. All articles must be preceded by an English abstract. The authors are invited to submit one original manuscript and a duplicate, typed in double-space with one set of original figures. Every manuscript has to be accompanied by an electronic version (preferentially Microsoft Word) of the text on floppy disk, zip disk, CD-ROM or directly submitted via Email *(berchem.guy@chl.lu)*. Three to ten key words should be added to the bottom of the abstract page. The electronic submission of figures and photographs is encouraged.

Please address all submissions to the editorial office at: c/o Dr Guy Berchem Service d'Hémato-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210, Luxembourg, Luxembourg.

A covering letter signed by **all** authors should identify the person (with the address, telephone number, and e-mail address) responsible for negotiations concerning the manuscript; the letter should make it clear that the final manuscript has been seen and approved by all authors.

Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competing product.

Copyright in any contribution is owned by the Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg.

References must be numbered consecutively as they are cited. The style of references is that of Index Medicus. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then «et al.» The following is a sample reference:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. N Engl J Med 1979;301:1382-1385.

Figures should be professionally designed. Glossy photographs or electronic submissions are requested. The back of each figure should include the sequence number, the name of the author, and the proper orientation (e.g., «top»). Do not mount the figure on cardboard. Color photographs are printed on demand and exclusively at the authors cost. If not otherwise specified, color photographs will be reduced to greyscale. If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure.

For drugs, generic names should generally be used. Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to the Bulletin for reproduction.

Manuscripts are examined by the editorial staff and are usually sent to outside reviewers.