

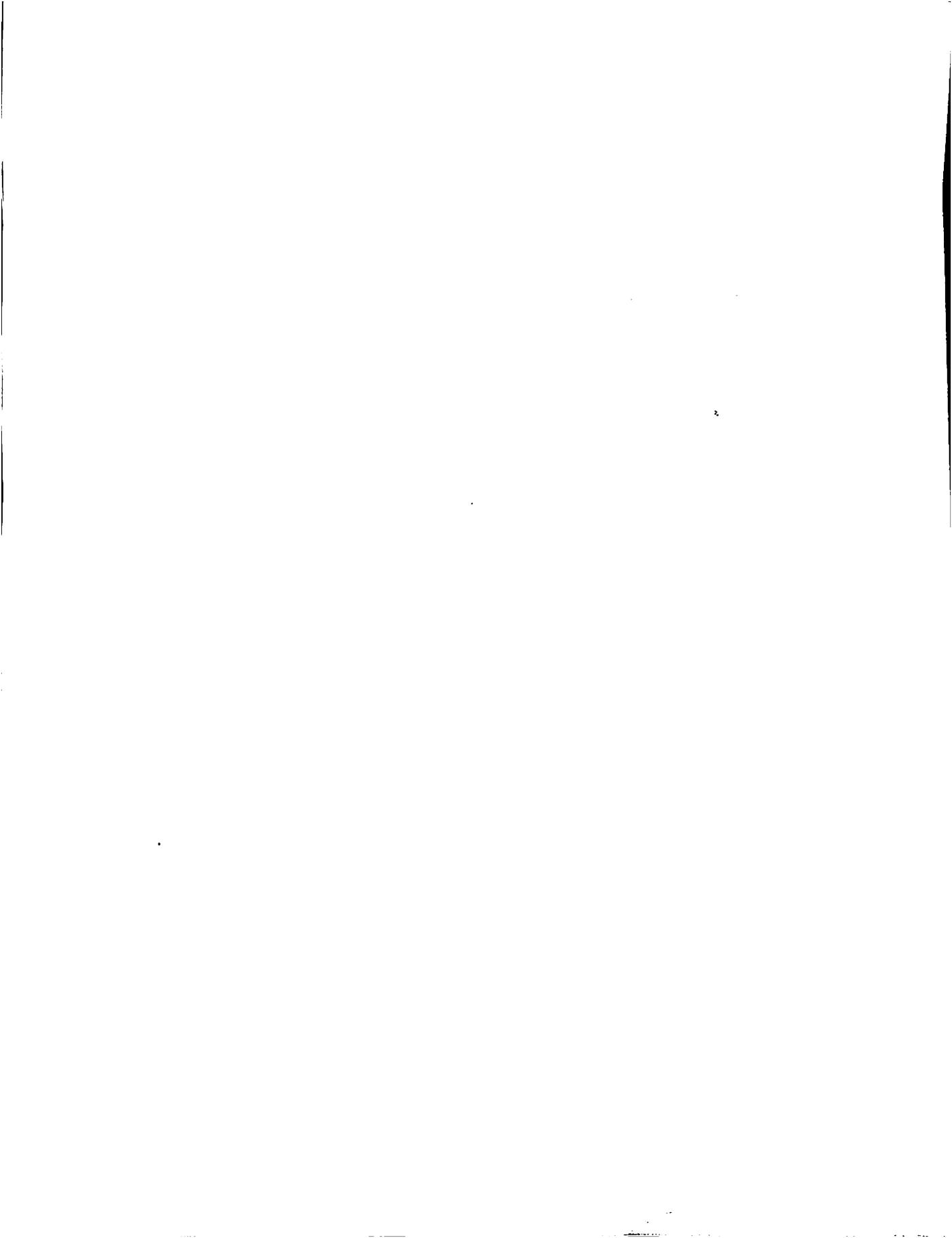
# BULLETIN

de la

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

**N° 2**

1995



# Verträgliche Rheumatherapie



## Rantudil<sup>®</sup> forte — retard

**Rantudil Kapseln · Rantudil forte Kapseln · Rantudil retard Kapseln. Zusammensetzung:** 1 Rantudil Kapsel enthält 30 mg Acemetacin, 1 Rantudil forte Kapsel enthält 60 mg Acemetacin, 1 Rantudil retard Kapsel enthält 90 mg Acemetacin.  
**Anwendungsgebiete:** Chronischer Gelenkrheumatismus, aktivierte Arthrose/Spondylarthrose, M. Bechterew, Gichtanfall; Entzündungen der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Schleimbeutel; Lumbago-Ischialgie, Thrombophlebitis und Vasculitis. Zusätzlich bei Rantudil forte und retard Kapseln: Psoriasis-Arthritis, posttraumatische/postoperative Entzündungen und Schwellungen. **Gegenanzeigen:** Ungeklärte Blutbildungsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Acemetacin oder Indometacin. Strenge Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren (auch in der Vorgeschichte). Kinder, Schwangerschaft, Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit/Müdigkeit. Selten Magen-Darm-Geschwüre u. U. mit Blutung und Durchbruch, Angstzustände, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen, Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Muskelschwäche, periphere Neuropathien, Nierenschäden, Ödeme, Blutdruckanstieg, Hyperkaliämie, Allergie, anaphylaktoide Reaktionen, Haarausfall, Leukopenie. In Einzelfällen Thrombopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Gehörstörungen, schwere Hautreaktionen, akutes Nierenversagen, toxische Hepatitis und Leberschäden, Hyperglykämie und Glukosurie, pectanginöse Beschwerden, Vaginablutungen; bei Langzeitanwendung: Pigmentdegeneration der Retina und Cornea-Trübungen. Besondere Vorsichtshinweise: Bei Patienten mit starken allerg. Reaktionen auf NSAR (Anwendung in Notfallbereitschaft). Allergiker sind durch Überempfindlichkeitsreaktionen besonders gefährdet. Sorgfältige Überwachung bei Patienten mit Magen- und Darmbeschwerden (-geschwüren), bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz und älteren Patienten. Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist möglich. Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit zentral wirksamen Pharmaka oder Alkohol. Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation bei vermehrter Blutungsneigung ist möglich. Die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und zur Bedienung von Maschinen kann eingeschränkt sein. **Handelsformen:**

20 Rantudil forte Kapseln

50 Rantudil forte Kapseln  
20 Rantudil retard Kapseln

50 Rantudil retard Kapseln

Tropon 

Stand: April 1993

ARZNEIMITTEL KÖLN

---

# **BULLETIN**

de la

Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

N° 2  
1995

---

# 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  
Vice-président: G. Theves  
Secrétaire général: Dr M. Schroeder  
Membres: M. Bruck, N. Calteux, D. Hansen-Koenig,  
G. Kayser, R. Stein, R. Wennig;  
R. Blum, R. Kraus (cooptés).

## **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 (352) 33 96 08  
Publicité: M. M. Bruck, 4, rue Barblé  
L-1210 Luxembourg, Tél. 44 11 - 20 24  
Rédaction: Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef  
Centre Hospitalier de Luxembourg  
4, rue Barblé, Luxembourg  
Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint  
Ministère de la Santé, 57, bd de la Pétrusse, Luxembourg

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

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

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

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

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

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

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

Copyright 1995 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

# Sommaire

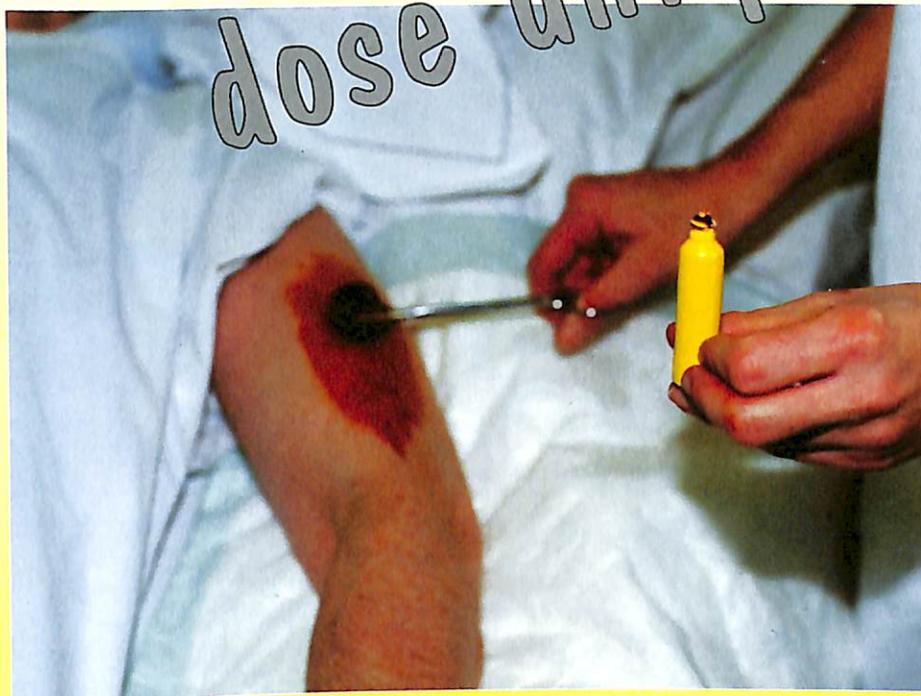
– La thérapeutique à attaches linguales: une autre approche de l'orthodontie	G. BECKER . . . . .	5
– Les infections à haemophilus influenzae de type B	M. de JONGHE et al. . .	17
– A short history of non-vascular interventional radiology	R. F. DONDELINGER .	21
– Détection par hybridation in situ de la trisomie 12 dans la leucémie lymphatique chronique	C. DUHEM et al. . . . .	33
– Mise au point:		
• La génétique du cancer du sein	F. JACOB . . . . .	41
– Le thermalisme européen et la place de Mondorf-les-Bains:	Symposium du 8-10-1994	43
• Introduction:	M. BOULANGÉ . . . . .	43
• Les effets généraux de la cure thermale:	M. BOULANGÉ . . . . .	45
• Analyse bibliographique critique de la littérature médicale internationale dans le domaine des recherches thermales:	F. CONSTANT . . . . .	49
• Situation comparée du thermalisme dans différents pays européens:	J. F. COLIN . . . . .	61
• La place de Mondorf dans le contexte européen:	J. F. COLIN . . . . .	67

# Nomenclature des Laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica  
Boehringer Ingelheim  
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois  
Heumann Pharma  
Faulding Pharmaceuticals S.A.  
Glaxo Belgium S.A.  
Hospilux  
Integral S.A., Luxembourg  
Madaus, Troponwerke  
Lundbeck N.V.  
Etablissement Thermal de Mondorf-Etat  
Pharmacia  
Prophac S.A. Luxembourg  
Boehringer Mannheim, Schwarz Pharma  
Roche Pharma S.A.  
Smith Kline Beecham  
Wyeth S.A.

**NOUVEAU**

geste unique  
dose unique !

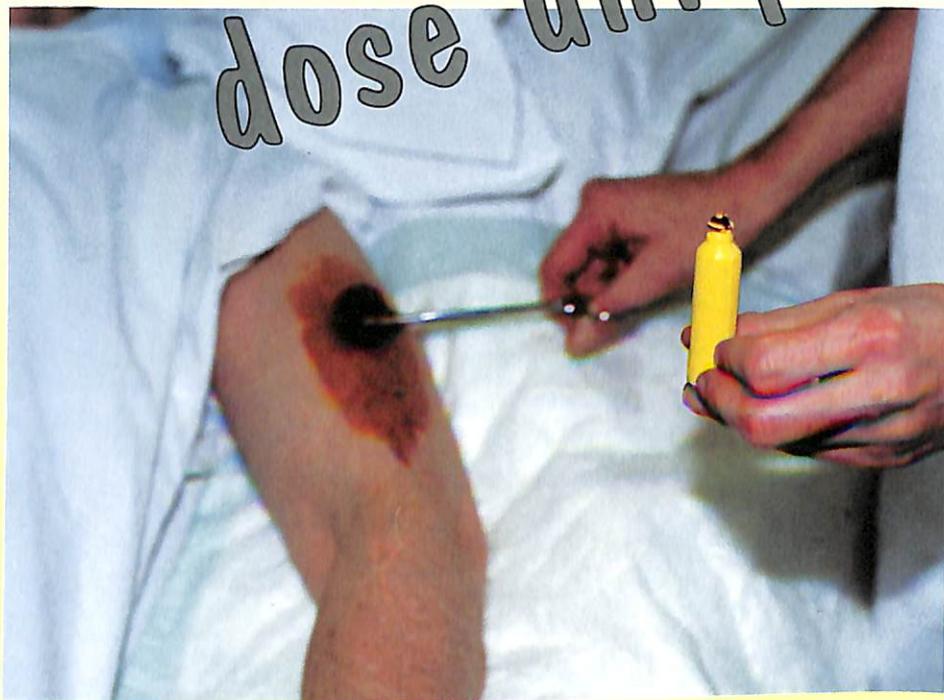


iso-Betadine<sup>®</sup> unidose  
Dermique

ASTA  
MEDICA

 NOUVEAU

geste unique  
dose unique !



iso-Betadine<sup>®</sup> unidose  
Dermique

ASTA  
MEDICA

# LA THÉRAPEUTIQUE À ATTACHES LINGUALES: UNE AUTRE APPROCHE DE L'ORTHODONTIE

## DR GERMAIN BECKER

Médecin-Dentiste  
Orthodontie Enfant-Adulte  
2, rue du Commerce  
DUDELANGE  
LUXEMBOURG

## I – HISTORIQUE

C'est en 1980 que Craven Kurz pratiquant l'orthodontie dans son cabinet de Beverly Hills a eu l'idée originale de coller les brackets d'orthodontie sur la surface linguale des dents.

Pressé par le désir de ses patients travaillant essentiellement dans le show-business, il a développé la technique linguale appelée «Lingual Orthodontics».

En 1981, la société Ormco, étroitement liée au développement de matériaux de cette technique, a réuni 6 professeurs américains pour créer un groupe scientifique afin de développer rapidement la technique. Ce groupe s'appelait «task force».

De 1981-90, des cours ont été donnés dans le monde entier et notamment par les professeurs Gorman et Smith.

## II – PRINCIPE DE TRAITEMENT

### A – LA CONFIGURATION DES APPAREILLAGES

Les appareillages sont spécialement conçus pour la surface linguale des dents. Les brackets portent différents degrés de torque d'angulation et d'épaisseur.

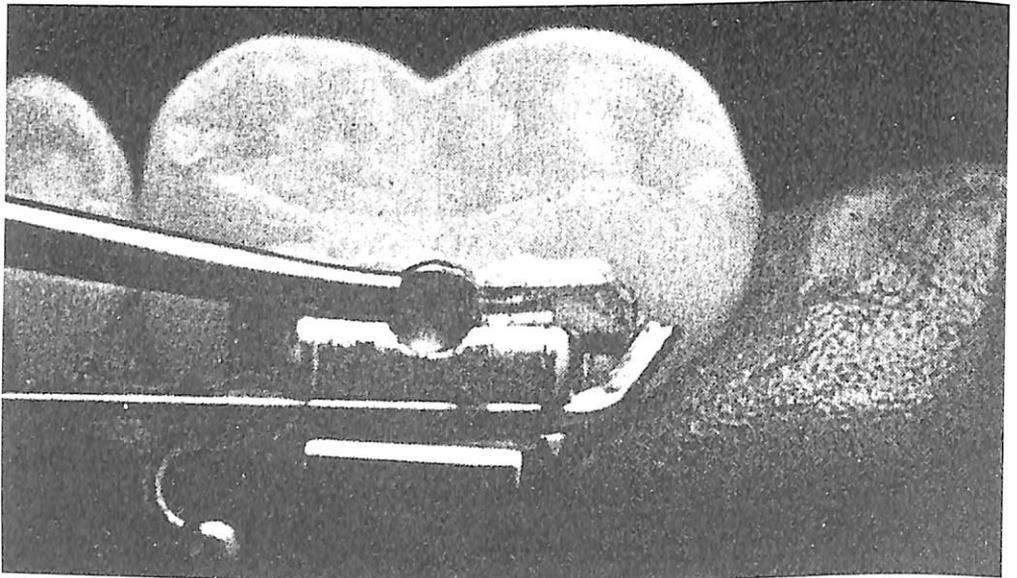
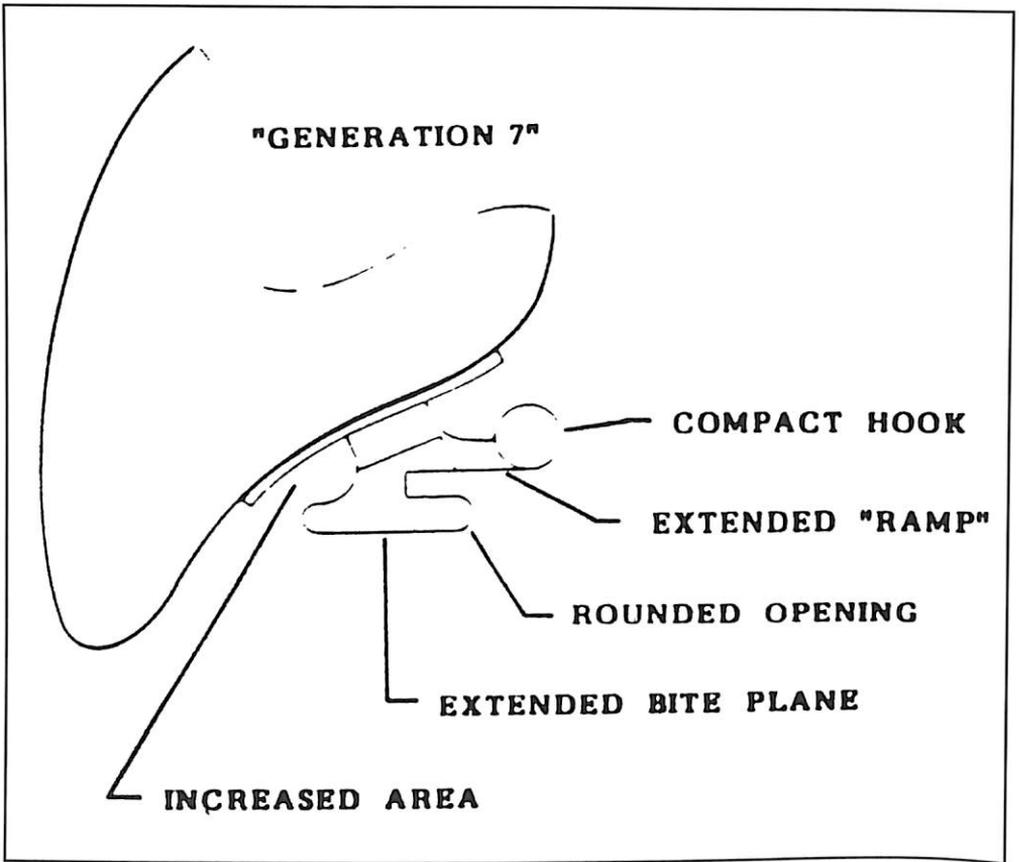
#### 1 – Caractéristique des brackets pour incisives supérieures

- a – plan de morsure pour le contact en occlusion
- b – une gorge permettant une double ligature.

#### 2 – Configuration des incisives inférieures

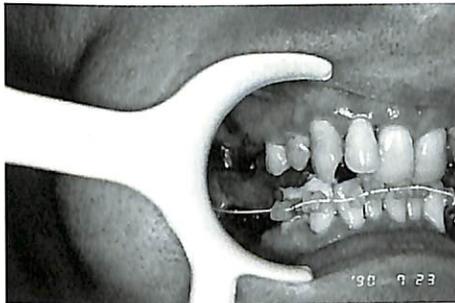
3 – Dimension des brackets pour prémolaire permettant de traiter la rotation et le contrôle du tip.

4 – Les attachements pour 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> molaires signalant la possibilité de fixer un arc transpalatin, la possibilité de fermeture par hinge-cap.





Avant placement vue latérale gauche



Augmentation de la hauteur par le bite plane après placement

## B – LES CLÉS DU SUCCES

### 1 – Le choix approprié du patient

La hauteur des couronnes devant être suffisante pour le collage, le patient de choix est nécessairement adulte.

Tous les traitements nécessitant un traitement de «deep-bite» sont très favorables vu la configuration des brackets d'incisives supérieures portant un bite plane.

### 2 – Prescription d'un set-up idéal

L'anatomie de la surface linguale de chaque dent étant très variable d'un patient à l'autre, il faut faire un collage sur mesure pour chaque cas. Ceci sera discuté dans la section collage.

### 3 – Collage indirect

Ceci est nécessaire vu que la surface linguale est difficilement accessible.

### 4 – Un soudage correct au niveau des molaires

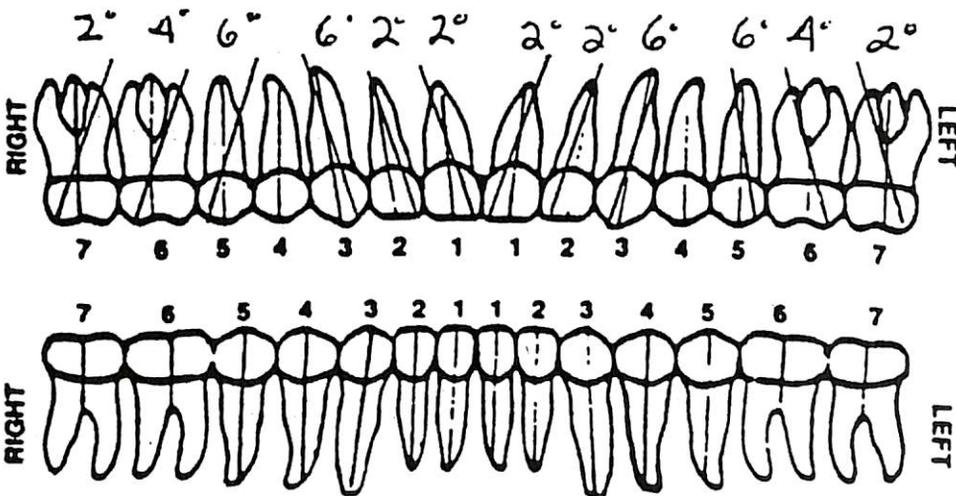
La hauteur du bracket soudé sur la bague molaire doit être exactement à la hauteur des incisives et prémolaire préalablement collées.

### 5 – Corriger toutes les rotations

Les rotations dentaires doivent être corrigées dans un 1<sup>er</sup> temps avant de traiter toute autre anomalie.

### Mesial - Distal crown angulation (tip)

Indicate any extra tip desired



**6 – Maintenir une forme d'arcade adéquate pendant tout le traitement**

Si le système de collage C.L.A.S.S. par collage indirect est utilisé, un gabarit est fourni par le laboratoire Speciality Appliances pour vérifier à chaque changement d'arc.

**7 – Observer la séquence des arcs**

Commencer avec 016 respond ou TMA, ensuite appliquer le torque par les arcs carrés ou rectangulaires.

**8 – Toujours utiliser des doubles ligatures sur les incisives et canines**

Les doubles ligatures sont nécessaires pour attacher le fil orthodontique et assurer son action.

Si des élastiques de traction sont utilisés, la double ligature doit être en acier.



Gouttière de collage indirect

**9 – Positionner gnathologique**

En fin de traitement, le positionner est utilisé de façon systématique.

**C – CONSIDÉRATION PARTICULIÈRE POUR LES CAS D'EXTRACTIONS**

**1 – Contrôle du torque**

a – il faut prescrire 10° de torque corono-labial au niveau du set-up pour contrecarrer la bascule des incisives au moment de la fermeture de l'espace d'extraction.

b – permettre à l'arc .0175 carré TMA d'agir pendant plusieurs mois pour réussir le torque.

c – un torque plus extrême peut être nécessaire pour cas de classe II, 2.

Ceci peut être obtenu par un jig antérieur ou le port d'un J hook par traction haute.

d – une courbe de Spee incisive peut être nécessaire pour un supplément de torque.

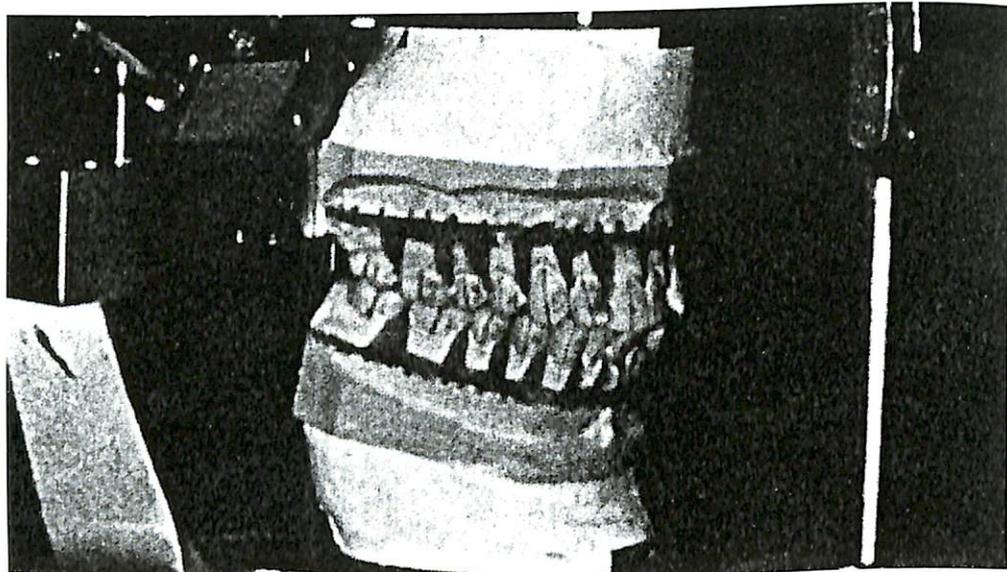
**2 – Contrôle du tip**

a – pour finir un cas avec les racines parallèles, le set-up idéal doit être repensé et les dents adjacentes à la prémolaire extraite doivent comporter un tip for-forward pour les dents antérieures pour éviter tout mouvement erroné lors de la fermeture de l'espace d'extraction.

b – tip-back pour les dents postérieures à l'espace d'extraction.

**3 – Contrôle des rotations et de l'ancrage**

a – au niveau des molaires un arc transpalatin peut être nécessaire, une force extra-orale ou les lip bumpers peuvent aider comme auxiliaires



# Harnwegsinfekte

kompromisslos  
und  
spezifisch  
behandeln



## Urospasmon®

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko –  
daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

### Urospasmon Tabletten Urospasmon sine Kapseln

**Zusammensetzung:** 1 Tablette Urospasmon enthält: Sulfadiazin 150 mg, Nitrofurantoin 50 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. 1 Kapsel Urospasmon sine enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg.

**Anwendungsgebiete:** Akute und chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung, Harnblasenentzündung, Harnröhrenentzündung, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflußstörungen; zur Vorbeugung gegen Infektionen bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; besonders zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit krampfartigen Beschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide und Nitrofurantoin, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen wie Mangel an roten Blutkörperchen infolge Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel, Scheibenrose, Nervenentzündung. Letzte Woche der Schwangerschaft, Stillzeit sowie bei Früh- und Neugeborenen bis zum 3. Lebensmonat kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Kribbeln, Schmerzen und Mißempfindungen an den äußeren Gliedmaßen sowie an der Ohrspeicheldrüse, Atembeschwerden, Magen-Darm-Störungen, Gallestauungen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Gewebeeränderungen und Entzündungen der Lunge, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen. **Cave:** Funktionsstörungen der Schilddrüse.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Urospasmon: Packungen mit 20 und 50 Tabletten; Urospasmon sine: Packungen mit 20 und 50 Kapseln. Anstaltspackungen

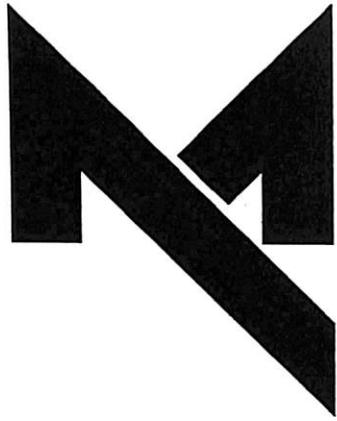
Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA GMBH & CO., 8500 Nürnberg 1, Postfach 2260.

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE



NÜRNBERG



**Motens<sup>®</sup>**

lacidipine

**Boehringer  
Ingelheim**



**Broncort<sup>®</sup>**

flunisolide

**Boehringer  
Ingelheim**



b – des ligatures doubles au niveau des canines et en métal ainsi que des ligatures en 8 au niveau des prémolaires et molaires pour éviter toute rotation lors de la rétraction

c – une forme d'arcade adéquate avec vérification à chaque stade du traitement

d – une rétraction bilatérale au niveau de la canine peut prévenir sa rotation. Ceci peut être obtenu en rajoutant sur sa face vestibulaire un bouton plastique transparent.

#### 4 – Contrôle vertical et mécanique de glissement parfait

a – nous utilisons la configuration suivante pour les cas d'extraction: les brackets de canine à canine ont une gorge de .018» alors que les brackets postérieurs (prémolaire et molaire) ont une gorge de .022»

b – la rétraction ne se fait que sur un arc rigide comme un .016 x .022 acier.

c – la force élastique est courte et s'applique entre la canine et la 2<sup>e</sup> prémolaire.

#### 5 – Contrôle esthétique

a – idéalement les 1<sup>es</sup> prémolaires ne sont extraites qu'au moment où le nivellement de l'arcade est effectué et toutes les dents sont alignées

b – au moment où l'arc lourd en acier est en place, une tranche de 1 mm d'épaisseur est enlevé à chaque rendez-vous et l'extraction ne se fait qu'au moment où la réduction amélaire est telle que la distance mésio-distale de la couronne correspond à la largeur de la racine

c – au moment de l'extraction un pontic est collé mésialement au niveau de la 2<sup>e</sup> prémolaire

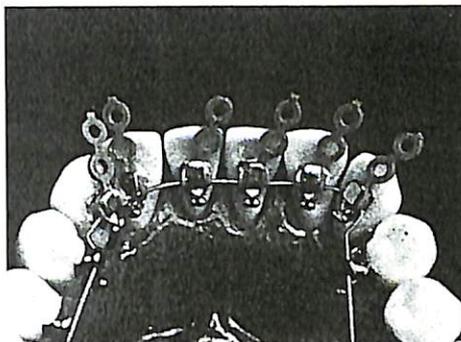
d – le bloc incisivo-canin est tracté «en masse» (ligature en 8) pour éviter que des espaces s'ouvrent entre les incisives.

### PROCÉDÉ DE PLACEMENT DE L'APPAREILLAGE

#### A – C.L.A.S.S.: DESCRIPTION DE LA PRESCRIPTION AU COLLAGE.

Le collage indirect offre l'avantage d'un contrôle parfait de la position de chaque bracket au laboratoire sans limite de temps avec facilité d'accès au niveau du modèle en plâtre. Le procédé développé par le laboratoire Speciality Appliances d'Atlanta est nommé C.L.A.S.S. prescription bonding (Custom Lingual Appliance Set-up Service).

Le praticien envoie à Speciality Appliances (ou tout autre laboratoire maîtrisant la procédure) les modèles en plâtre extra-dur représentant la malocclusion.



Une feuille de prescription remplie par le praticien et décrivant exactement le traitement envisagé avec toutes les sur-corrrections pour réussir le résultat final, accompagne ces modèles.

Au laboratoire un set-up de diagnostic est construit en utilisant les informations du praticien. Ce set-up de pré-traitement va servir de gabarit pour le placement des brackets.

En utilisant un composite spécial et un procédé de placement des brackets (par appareil appelé TARG) sur les dents du set-up, une base en composite est fabriquée pour chaque bracket sur mesure épousant exactement la surface linguale de chaque dent.

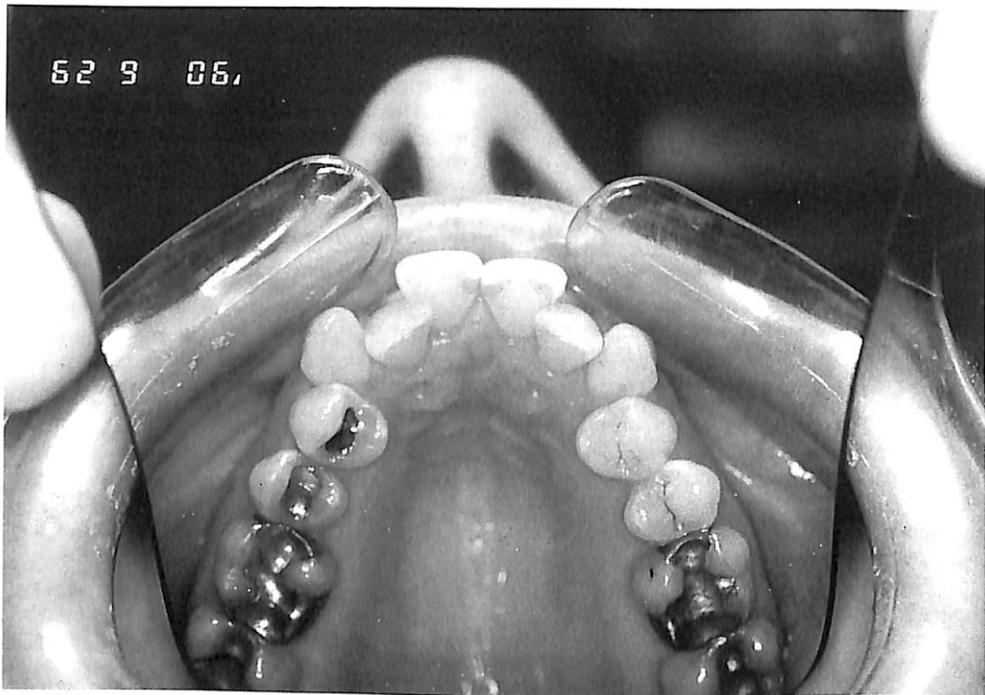
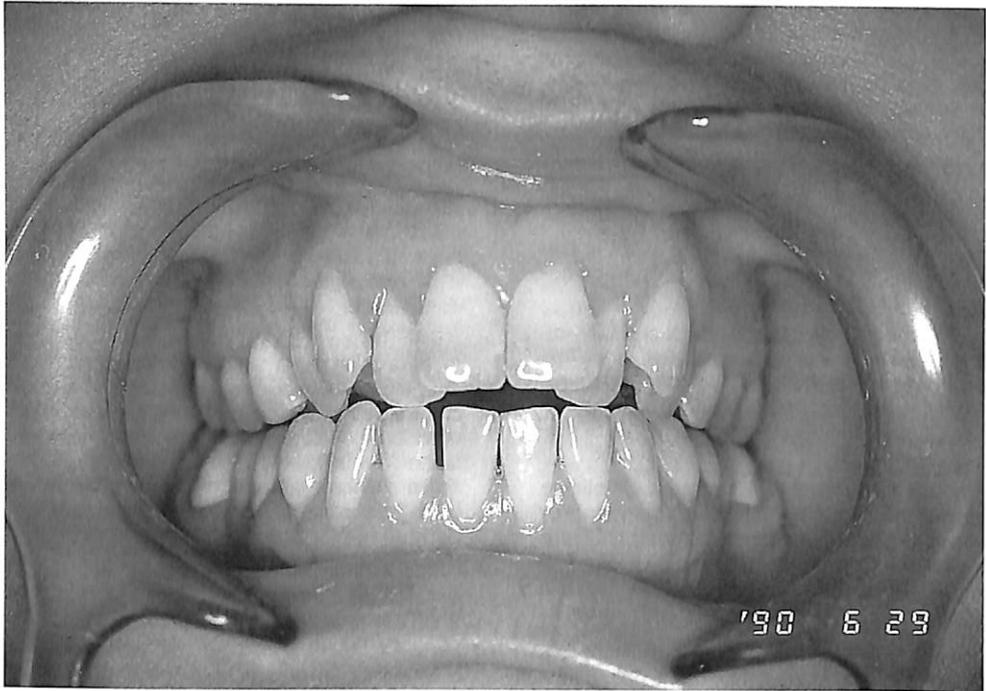
Étant donné que les brackets sont placés sur un set-up de diagnostic le cas est directement testé dans sa forme idéale et le 1<sup>er</sup> arc à placer pourra être testé en même temps.

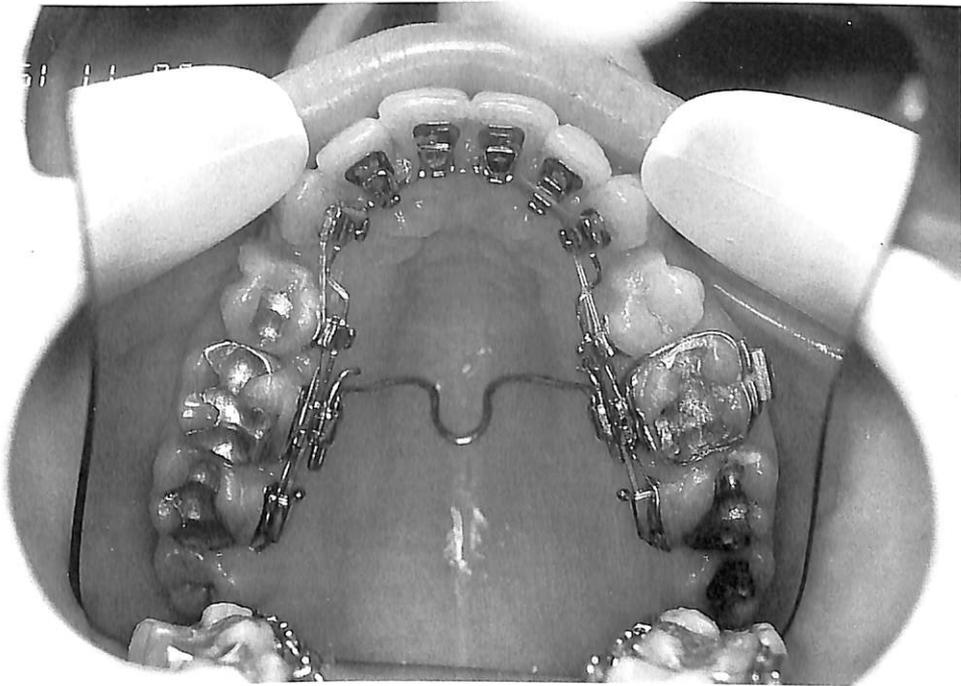
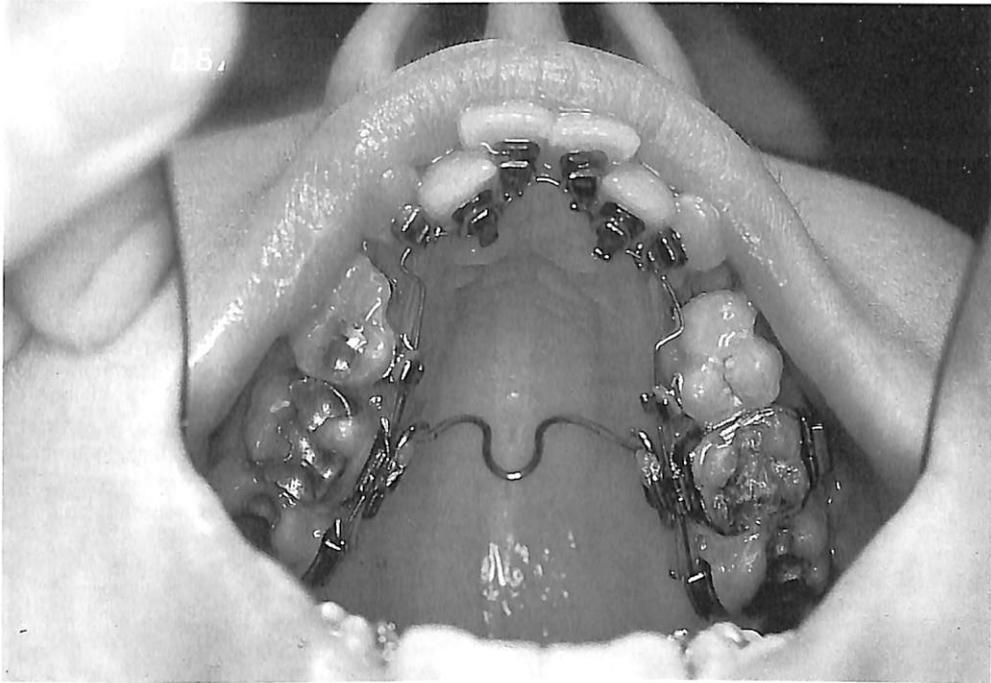
Par un procédé spécial de transfert, les brackets sont ensuite relogés sur les dents des modèles initiaux sur lesquels des gouttières de transfert sont confectionnées comme pour tout autre collage indirect en orthodontie fixe.

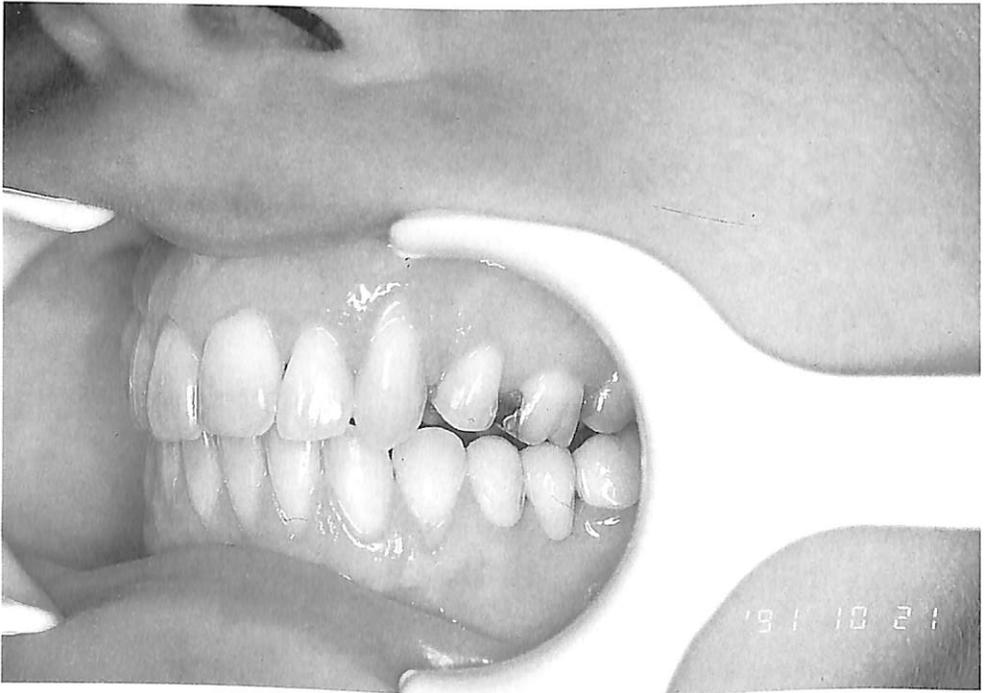
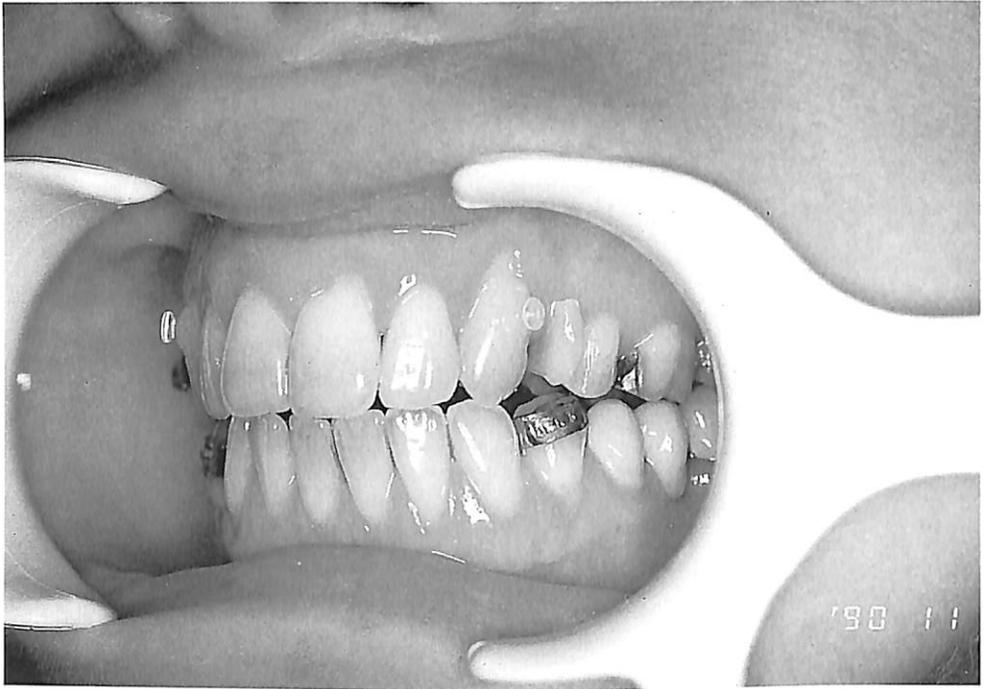
En plus, il est possible de fournir des gabarits d'arc sur mesure pour chaque cas superposable sur le set-up de diagnostic.

#### B – PROCÉDURE SPÉCIALE DE COLLAGE INDIRECT

Le décollement a été l'un des problèmes initiaux en orthodontie à attaches linguales, en premier au niveau des incisives maxillaires. L'expérience a montré cependant que le nombre de décollements n'était pas plus élevé pour les attaches linguales que pour les vestibulaires. Plus on a essayé de coller au niveau des molaires, sur les faces linguales, plus on a constaté des décollements, comme pour le collage d'attaches vestibulaires sur les molaires. Ces ruptures sont indubitablement dues à la



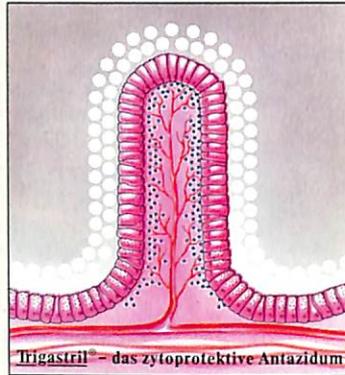




## V – RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> BURSTONE, C. J.: Variable Modulus Orthodontics. *Am J Orthod* 80: 1-16, 1981
- <sup>2</sup> ALEXANDER, C. M., ALEXANDER, R. G., GORMAN, J. C. HILGERS, J. J., KURZ, C., SHOLZ, R. P. SMITH, J. R.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part.1. *J Clin Orthod* 16: 255-262, 1982
- <sup>3</sup> FUJITA, K.: Multilingual Bracket and Mushroom Arch Wire Technique: A Clinical Report. *Am J Ortho* 82: 120-140, 1982
- <sup>4</sup> GORMAN, J. C.; KURZ, C.; SMITH, J. R.; and others: «Lingual Orthodontic, A Status Report» *Journal of Clinical Orthodontic*, Vol. 16, n. 4 April 82
- <sup>5</sup> KELLY, V. M.: JCO Interivewson Lingual Orthodontics. *J Clin Orthod* 16: 461-476, 1982
- <sup>6</sup> KURZ, C., SWARTZ, M. L., ANDREIKI, C.: Lingual Orthodontic: A Status Report. Part 2: Research and Development. *J Clin Orthod* 16: 735-740, 1982
- <sup>7</sup> PAIGE, S. F.: A Lingual Light-Wire Technique. *J Clin Orthod* 16: 534-544. 1982
- <sup>8</sup> SHOLZ, R. P., SWARTZ, M. L.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 3: Indirect Bonding. *J Clin Orthod* 16: 812-820, 1982
- <sup>9</sup> ALEXANDER, C. M., ALEXANDER, R. G., GORMAN, J. C., HILGERS, J. J., KURZ, C., SMITH, J. R., SWARTZ, M. L.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 5: Lingual Mechanotherapy. *J Clin Orthod* 17: 99-115, 1983
- <sup>10</sup> ALEXANDER, C. M. ALEXANDER, R. G., SINCLAIRE, P. M.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 6: Patient and Practice Management. *J Clin Orthod* 17: 240-246, 1983
- <sup>11</sup> GORMAN, J. C., HILGERS, J. J., SMITH, J. R.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 4: Diagnosis and Treatment Planning. *J Clin Orthod* 17: 26-35, 1983
- <sup>12</sup> GORMAN, J. C.; KURZ, C.; SMITH, J. R.: «Lingual Mechanotherapy» *J Clin Orthod*, 17: n. 2, 1983
- <sup>13</sup> GORMAN, J. C.; KURZ, C.; SMITH, J. R.: «Lingual Case Reports», *J Clin Orthod*, 17: n. 5, 1983
- <sup>14</sup> GORMAN, J. C.; KURZ, C.; SMITH, J. R.: «Lingual Orthodontics, Cases, Principles and Practice», 3-hr video tape produced by Ormco Corporation, Glendora, California
- <sup>15</sup> KURZ, C., GORMAN, J. C.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 7a: Case Reports-Nonextraction, Consolidation. *J Clin Orthod* 17: 310-321, 1983
- <sup>16</sup> MARIOTTI, J., SUBTELNY, D., BAKER, R., MARIOTTI, M.: The Speech Effect of the Lingual Appliance, Department of Orthodontics, Eastman Dental Center, Rochester, NY, 1983
- <sup>17</sup> SMITH, J. R.: Lingual Orthodontics: A Status Report, Part 7B . Case Reports Extraction. *J Clin Orthod* 17: 464-473, 1983
- <sup>18</sup> ALEXANDER, R. G.: «Lingual Orthodontics», Chapter 13. 371-430. In «The Alexander Discipline», Ormco Corporation, 1986
- <sup>19</sup> GORMAN, J. C.; KURZ, C., SMITH, J. R., DUNN, R. M.: «Keys to Success in Lingual Therapy», *J Clin Orthod*, 20, n. 4 1986 et 20 n. 5 1986
- <sup>20</sup> GORMAN, J. C.: «Treatment with Lingual Appliances: The Alternative for Adult Patients», *International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Sugery*, 2, n. 3 1987
- <sup>21</sup> SMITH, J. R.: Twelve Key Principles of Lingual Orthodontic Therapy, *Journal of the American Lingual Orthodontic Assoc.*, 1 Issues 2, Summer 1988
- <sup>22</sup> KURZ, C.; BENNETT, R.: «Scientific Report», *Journal of the American Lingual Orthodontic, Assoc.* vol. 1 Issue 3, Fall 1988
- <sup>23</sup> KURZ, C.: «Lingual Orthodontics» In «Atlas of Adult Orthodontics», edited by Marks, M. and Corn, H. Philadelphia. London, Lea & Febiger, 1989.

# Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei



Reizmagen  
Gastritis  
Erosionen  
Ulzera

Trigastril® Tabletten  
Trigastril® 75 Gel  
Trigastril® 50 Granulat

**Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≈ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (≈ 10 ml ≈ 1 Beutel ≈ 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (≈ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (≈ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (≈ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. **Anwendungsgebiete:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Trigastril® Tabletten; auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesiämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. **Hinweis:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen

gen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (≈ 120 ml ≈ 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z. B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxychol-

säurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflusst werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in ein- bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2 x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO  
8500 Nürnberg · Postfach 2260  
Stand: Dezember 1990

Littérature et échantillons:  
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.  
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

## Trigastril®

HEUMANN  
PHARMA

# LES INFECTIONS À HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B. EXPÉRIENCE DE LA CLINIQUE PÉDIATRIQUE DE LUXEMBOURG

**M. DE JONGHE,  
G. GLAESENER**

Centre Hospitalier de Luxembourg:  
Clinique Pédiatrique  
4, rue Barblé - 1210 LUXEMBOURG  
GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

## **RESUMÉ**

Nous avons réalisé une étude rétrospective des infections invasives à Hib qui sont survenues à la Clinique Pédiatrique depuis 1980 jusqu'à la fin du mois de juillet 1994; et nous avons pu constater que depuis l'introduction de la vaccination contre l'Hib, surtout depuis qu'elle est gratuite, l'incidence des infections invasives à Hib au Grand-Duché de Luxembourg est en nette régression.

## **ABSTRACT**

We have made a retrospective study of invasive Hib infections which have occurred in the Children's Hospital since 1980 to the end of July 1994; and we have been able to notice that since the introduction of vaccination against Hib, especially since it is free, the incidence of invasive Hib infections in the Grand Duchy of Luxembourg is in great decline.

## **I. INTRODUCTION**

Nous avons réalisé une étude rétrospective des infections invasives à Hib qui sont survenues à la Clinique Pédiatrique depuis 1980 jusqu'à la fin du mois de juillet 1994.

Et nous avons essayé de voir l'influence de la vaccination sur la fréquence de survenue des infections à Hib.

La vaccination contre l'Hib a débuté au Grand-Duché de Luxembourg au mois de juillet 1992 et est gratuite depuis la fin du mois d'avril 1994. Le vaccin qui est disponible gratuitement est une solution de conjugués d'oligosaccharides de l'antigène capsulaire d'Hib (PRP) et de la protéine diphtérique CRM<sub>197</sub>. Mais il y a encore d'autres vaccins qui sont parfois utilisés par les médecins luxembourgeois, notamment un vaccin du type PRP-D où l'antigène capsulaire d'Hib (PRP) est lié à la toxine diphtérique et

un vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections à Hib (vaccin du type PRP-T où l'antigène capsulaire d'Hib est lié à la protéine tétanique).

### LI. CRITÈRES DE POSITIVITÉ D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE PAR HIB (19)

Trois critères ont été établis:

1. Présence de l'Hib dans la culture d'un échantillon prélevé à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., . . .).

2. Méningite microbienne à germe non identifié à la culture, mais avec présence d'antigène capsulaire Hib dans le L.C.R. ou l'urine.

3. Aspect clinique typique d'épiglottite.

### III. FORMES CLINIQUES DES INFECTIONS INVASIVES À HIB

Tableau I: Nombre de patients ayant présenté une infection invasive à Hib

	Méningites	Epiglottites	Cellulites	Septicémies isolées	Arthrites Ostéomyélites
1980-1990	31	18	6	3	3
1991	4	2	1	0	0
1992	2	1	1	0	1
Début de la vaccination					
1993	0	3	1	0	0
1994 (7 1 <sup>ers</sup> mois)		0	0	0	0

#### 1. LES MÉNINGITES À HIB

Elles représentent, comme c'est décrit dans la littérature, la plus grande partie des infections invasives à Hib.

Nous avons eu 31 cas de méningites à Hib démontrés de 1980 à 1990, 4 cas en 1991 et 2 cas en 1992; mais nous n'avons plus eu de nouveau cas de méningites à Hib en 1993 et en 1994 à la Clinique Pédiatrique.

• Du point de vue clinique et épidémiologique, nous avons:

– une nette prédominance entre 6 mois et 3 ans

– l'absence dans notre service de cas après 4 ans et demi, ceci contrastant avec le méningocoque

– dans la moitié des cas, un contexte d'infection O.R.L.

– dans le tiers des cas, une présentation neurologique initiale.

• Du point de vue bactériologique:

– toutes les ponctions lombaires étaient positives

– les hémocultures prélevées étaient positives dans deux tiers des cas

– le frottis de gorge était plus irrégulièrement positif.

• Un décès est survenu chez un enfant de 3 ans et demi.

#### 2. LES ÉPIGLOTTITES

Nous avons eu 18 cas d'épiglottites de 1980 à 1990, 2 cas en 1991 et un cas en 1992; depuis l'introduction du vaccin, nous avons encore eu 3 épiglottites en 1993 chez des enfants non vaccinés contre l'Hib, mais plus aucune épiglottite au cours des sept premiers mois de l'année 1994.

Quant à l'âge moyen des enfants ayant présenté une épiglottite dans notre service:

12 enfants sur 24 avaient entre 2 et 4 ans, 7 enfants sur 24 avaient moins de 2 ans et 5 enfants sur 24 avaient plus de 4 ans.

L'hémoculture était positive dans 18 cas sur 24.

Le frottis de gorge était moins souvent positif.

L'association à une broncho-pneumonie était présente dans 5 cas.

Un décès est survenu dans notre série.

#### 3. LES CELLULITES À HIB

Elles sont surtout de localisation périorbitaire.

Nous avons eu 6 cas de cellulites à Hib de 1980 à 1990, un cas en 1991 et au début de l'année 1992; nous avons encore eu une cellulite de la main gauche à Hib en 1993 (hémoculture positive pour l'Hib) chez une fille de 16 mois qui n'était pas vaccinée contre l'Hib.

#### 4. LES SEPTICÉMIES ISOLÉES

Une septicémie isolée est survenue chez le cousin d'un enfant qui avait présenté quinze jours auparavant une cellulite de la face à Hib.

Deux autres septicémies isolées à Hib se sont présentées dans un contexte fragilisé:

d'une part, chez un enfant présentant une atresie des voies biliaires avec précoma hépatique, d'autre part, chez un enfant atteint d'un syndrome de Rubinstein-Talbi.

#### 5. LES ARTHRITES ET LES OSTÉOMYÉLITES À HIB

Nous avons eu deux cas d'arthrite: une en 1990 et une en 1992 et deux cas d'ostéomyélite à Hib dans les années 80.

En conclusion, depuis le début de l'année 1993, nous n'avons plus eu de méningites à Hib; par contre, nous avons encore eu trois épiglottites et une cellulite de la main gauche à Hib chez des enfants non vaccinés contre l'Hib.

### IV. INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES À HIB

Tableau II: Estimation théorique de l'incidence des différentes formes cliniques d'infections invasives à Hib en supposant que la Clinique Pédiatrique draine toutes les infections invasives à Hib du Grand-Duché de Luxembourg.

Formes cliniques des infections invasives à Hib	Nombre de patients de 1980 à 7/1994	%	Extrapolation Incidence théorique estimée par 100 000 enfants de moins de 5 ans par an
Méningites	37	48	11
Épiglottites	24	31	7
Cellulites	9	12	3
Septicémies isolées	3	4	1
Arthrites/Ostéomyélites	4	5	1
Total	77	100	23

de 1980 à 1992: 73 cas —>25 cas/100 000 enfants de moins de 5 ans par an  
de 1993 à 7/1994: 4 cas —>12 cas/100 000 enfants de moins de 5 ans par an

Depuis l'introduction de la vaccination contre l'Hib, il y a donc une régression de l'incidence des infections invasives à Hib.

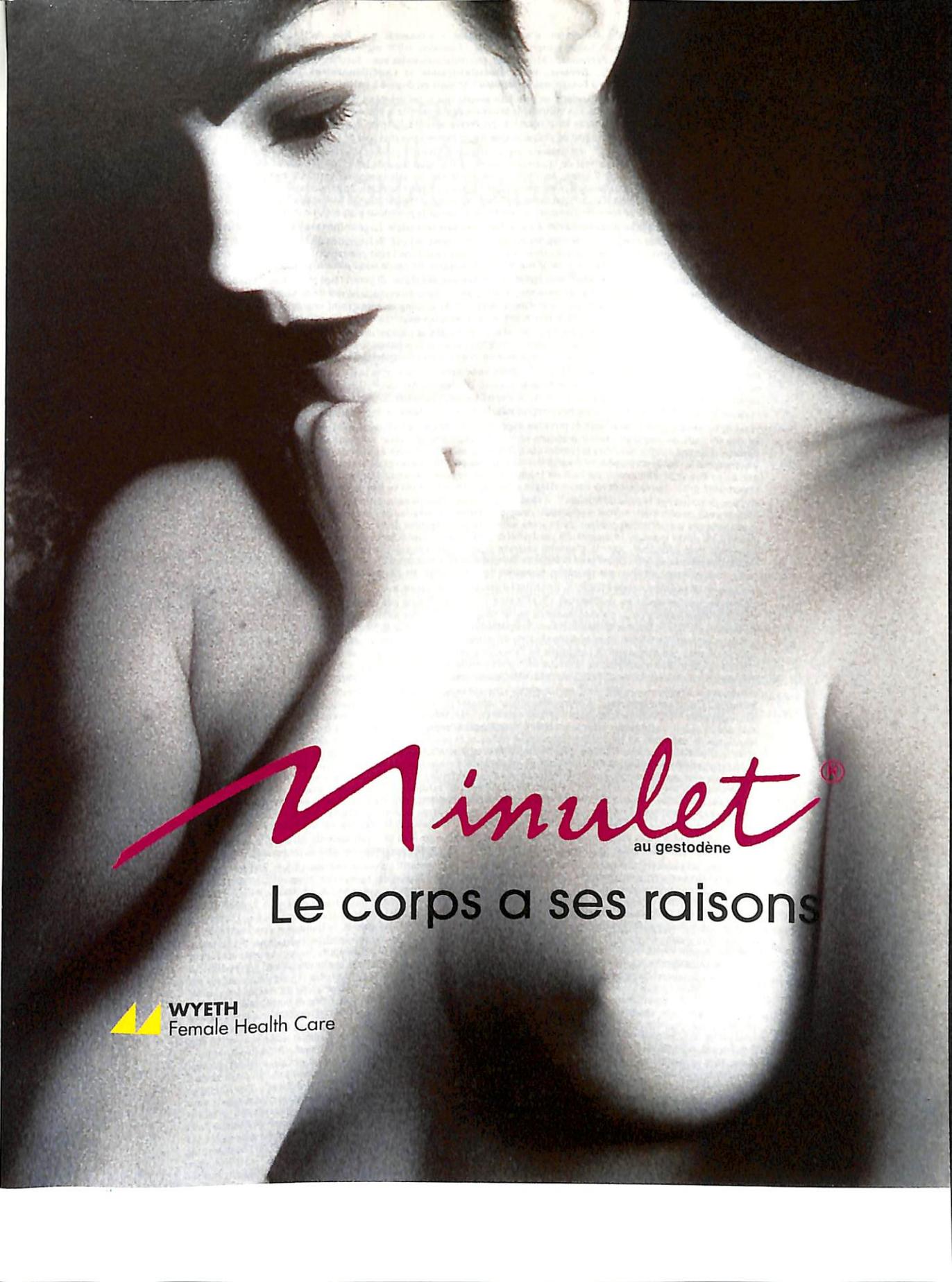
#### V. CONCLUSION

Depuis le début de l'année 1993, nous n'avons plus eu de méningites à Hib; par contre, nous avons encore eu trois épiglottites et une cellulite de la main gauche à Hib chez des enfants non vaccinés contre l'Hib.

Cette étude nous a donc permis de constater que depuis l'introduction de la vaccination contre l'Hib, surtout depuis qu'elle est gratuite, l'incidence des infections invasives à Hib au Grand-Duché de Luxembourg est en nette régression.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOOY R., HODGSON S., CARPENTER L., MAYON-WHITE R. T., SLACK M. P., MAC FARLANE J. A., HAWORTH E. A., KIDDLE M., SHRIBMAN S., St CLAIR ROBERTS J., MOXON E. R. – Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet*, 1994, 344: 362-366.
2. CLAESSEON B. A. – Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b disease in Scandinavia. *Vaccine*, 1993, 11 suppl.1: S30-33.
3. DAGAN R. – Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in Israel. *Vaccine*, 1993, 11 suppl.1: S43-45.
4. DAGAN R. and the Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. A two year prospective, nationwide study to determine the epidemiology and impact of invasive childhood Haemophilus influenzae type b infection in Israel. *Clinical Infectious Diseases*, 1992, 15 (4): 720-725.
5. FALLA T. J., DOBSON S. R., CROOK D. W., KRAAK W. A., NICHOLS W. W., ANDERSON E. C., JORDENS J. Z., SLACK M. P., MAYON-WHITE D., MOXON E. R. Population-based study of non-typable Haemophilus influenzae invasive disease in children and neonates. *Lancet*, 1993, 341: 851-854.
6. FUNKHOUSER A., STEINHOFF M. C., WARD J. – Haemophilus influenzae disease and immunization in developing countries. *Reviews of Infectious Diseases*, 1991, 13 suppl. 6: S 542-554.
7. GERVAIX A., SUTER S. – Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b infections in Geneva, Switzerland, 1976 to 1989. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10 (5): 370-374.
8. GERVAIX A., SUTER S. – Need for prevention of invasive Haemophilus influenzae type b infections in Geneva, Switzerland. *Vaccine*, 1993, 11 suppl. 1: S34-37.
9. GILBERT G. L., CLEMENTS D. A., BROUGHTON S. J. – Haemophilus influenzae type b infections in Victoria, Australia, 1985 to 1987. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9 (4): 252-257.
10. HOWARD A. J., DUNICIN K. T., MUSSER J. M., PALMER S. R. – Epidemiology of Haemophilus influenzae type b invasive disease in Wales. *B.M.J.*, 1991, 303: 441-445.
11. LEVY J. – Prevention of severe invasive Haemophilus influenzae type b infections by vaccination. *Acta Clinica Belgica*, 1993, 48: 293-296.
12. MAKELA P. H., TAKALA A. K., PELTOLA H., ESKOLA J. – Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b disease. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165 suppl. 1: S26.
13. MURPHY T. V., GRANOFF D. M., PERSON L. M., PASTOR P., WHITE K. E., CLEMENTS J. F., OSTERHOLM M. T. – Invasive Haemophilus influenzae type b disease in children less than 5 years of age in Minnesota and in Dallas County, Texas, 1983-1984. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165 suppl. 1: S7-10.
14. MURPHY T. V., WHITE K. E., PASTOR P., GABRIEL L., MEDLEY F., GRANOFF D. M., OSTERHOLM M. T. – Declining incidence of Haemophilus influenzae type b disease since introduction of vaccination. *J.A.M.A.*, 1993, 269 (2): 246-248.
15. SCHLESINGER Y., GRANOFF D. M. and the vaccine study group – Avidity and bactericidal activity of antibody elicited by different Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J.A.M.A.*, 1992, 267 (11): 1489-1494.
16. SHAPIRO E. D., WARD J. I. – The epidemiology and prevention of disease caused by Haemophilus influenzae type b. *Epidemiologic Reviews*, 1991, 13: 113-142.
17. TEPPER S. L., OVERMAN J., PARKER J. R. – Invasive Haemophilus influenzae type b disease. *Journal of Forensic Sciences*, 1993, 38 (1): 94-97.
18. VAN ALPHEN L., SPANJAARD L., VAN DER ENDE A., DANKERT J. – Predicted disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis in Netherlands. *Lancet*, 1994, 344: 195.
19. VAN LOOCK F., RUBBENS C. B., BAUCHE P. – Enquête sur l'incidence des infections invasives à Haemophilus influenzae en Communauté française de Belgique, 1990-1992. *Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie*.
20. WILFERT C. M. – Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections. *Pediatrics*, 1990, 85: 631-635.



*Minulet*<sup>®</sup>  
au gestodène

Le corps a ses raisons

 **WYETH**  
Female Health Care

**Dénomination :** Minulet®. **Détenteur d'enregistrement :** Libamedi s.a. Rue de la Bienvenue 11 - 1070 Bruxelles. **Composition :** Chaque comprimé contient : Gestoden, 0,075 mg - Ethinylloestradiol, 0,03 mg - Natrii calcii edatas - Lactos. - Amyl. - Polyvidon. - Magn. stear. pro tablet.compressa una - Sacchar. - Polyvidon. - Macrogol. - Calc. carbonas - Talc. - Cera E. **Formes, voies d'administration et conditionnement :** boîtes de 1, 3 ou 6 plaquettes de 21 dragées destinées à l'usage oral. **Indication :** Minulet est destiné à prévenir la conception. **Posologie et mode d'emploi :** L'efficacité de Minulet® ne peut être assurée que si les dragées sont prises comme indiqué et à des intervalles ne dépassant pas 24 heures. Les utilisatrices devront être informées de la nécessité d'ingérer les comprimés chaque jour à peu près au même moment (sans les croquer) de préférence après le dîner ou avant le coucher. Chaque plaquette Minulet® contient 21 dragées. En regard de chaque dragée figure l'abréviation d'un jour de la semaine. Si c'est la première fois que la femme utilise Minulet®, elle commencera la prise de la pilule le premier jour des règles en prenant la pilule contenue dans la case marquée du jour de la semaine correspondant. Une fois que les 21 pilules auront été ingérées, le traitement sera suspendu durant 7 jours. Au cours de cette période, un saignement de caractère menstruel apparaît normalement 2 à 4 jours après la prise de la dernière dragée. Après les 7 jours de pause, on entame une nouvelle plaquette, sans tenir compte de la persistance ou non des règles, ni même de l'absence - exceptionnelle - des règles. Le jour de la reprise de la première dragée de cette nouvelle plaquette sera identique à celui de la précédente plaquette. Le traitement suit donc un rythme de 3 semaines de prise de pilule suivies d'une semaine de pause sans pilule. La protection contraceptive de Minulet® débute le premier jour de la prise si l'ingestion des dragées a lieu comme indiqué. Si l'ingestion de Minulet® n'a pas débuté avant le cinquième jour des règles, il faudra tenir compte de la réduction de l'effet contraceptif du médicament et donc envisager l'éventualité d'une ovulation et donc le risque d'une conception. En cas de remplacement d'un contraceptif oral par Minulet®, la première pilule de Minulet® sera ingérée le premier jour des règles. Si plus de sept jours se sont écoulés après la prise de la dernière pilule du contraceptif précédent, il faudra tenir compte d'une efficacité réduite du Minulet® et envisager la possibilité d'une ovulation et donc le risque d'une conception. Si spotting ou saignement intermenstruel de caractère transitoire font leur apparition, il convient de poursuivre le traitement; ces saignements sont en règle générale, dépourvus de signification clinique. En cas de perte de sang importante ou prolongée, la patiente devra consulter un médecin. Minulet® peut être utilisé immédiatement après l'accouchement (toutefois pas avant le septième jour et pas après le douzième). Durant les 14 premiers jours de la prise de la pilule, des moyens contraceptifs complémentaires non hormonaux devront être utilisés. Après un avortement, la prise de Minulet® débute immédiatement ou au plus tard dans les cinq jours. Si, en période de post abortum, plus de cinq jours se sont écoulés avant de commencer Minulet®, il convient de recourir à des moyens contraceptifs complémentaires et non hormonaux. Au cas où aucune hémorragie de privation ne surviendrait malgré la prise correcte du Minulet®, une grossesse est fort peu probable. Une nouvelle plaquette de pilules sera entamée le jour prévu. Si à la fin de ce second cycle l'hémorragie de privation n'apparaît toujours pas, le traitement au Minulet® sera suspendu jusqu'à ce que les tests de diagnostic soient pratiqués en vue d'exclure une grossesse. En cas de prise irrégulière : Si la femme oublie une dragée, elle devra la prendre dès qu'elle y pensera. Si la femme a oublié de prendre sa pilule pendant deux jours successifs, elle devra prendre les dragées oubliées dès que possible. Dans ces deux éventualités, la première dragée qui suit devra être prise au moment habituel de façon à ne pas perturber le schéma de prise habituel. Dans ces deux cas, l'éventualité d'une conception devra être envisagée si des rapports sexuels ont eu lieu pendant cette période. Si on prend la décision de poursuivre la prise de Minulet®, il faudra tenir compte d'une moindre efficacité du contraceptif pour le reste du cycle et avoir recours à des moyens contraceptifs complémentaires (à l'exclusion de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures) pendant les 14 jours suivant la prise régulière de la pilule, ou jusqu'à la fin de la plaquette entamée, s'il restait moins de 14 dragées. En cas d'oubli de plus de deux dragées successives, la femme devra interrompre son traitement avec Minulet®, jeter la plaquette entamée et appliquer d'autres mesures contraceptives (à l'exception de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures). Elle devra ensuite attendre l'apparition des prochaines règles pour entamer une nouvelle plaquette, le premier jour des règles. En l'absence d'hémorragie de privation dans un contexte de prise irrégulière de Minulet®, il convient d'exclure une grossesse avant de recommencer la prise de Minulet®.

**En cas de vomissements ou de diarrhée :** L'efficacité de Minulet® n'est pas diminuée par l'usage de laxatifs légers. En cas de vomissements ou de diarrhée durant ou peu de temps après l'emploi du Minulet®, l'effet contraceptif peut être mis en défaut. La prise des dragées devra néanmoins être poursuivie jusqu'à la fin de la plaquette afin d'éviter une hémorragie de privation prématurée. Si ces troubles digestifs sont de courte durée, il convient d'appliquer une méthode contraceptive complémentaire non hormonale (à l'exclusion de l'abstention périodique selon Ogino et de la méthode des températures) pendant la durée du cycle incriminé. Lorsque les troubles menaçant l'effet contraceptif se prolongent durant de longues périodes, il vaut mieux utiliser d'autres moyens contraceptifs. Comme pour tout autre contraceptif oral, l'usage simultané de certains médicaments avec le Minulet® peut conduire à une diminution de l'effet contraceptif ou favoriser une hémorragie de privation.

**Contre-indications :** *Contre-indications absolues :* existence ou suspicion d'affections hépatiques oestrogénosensibles; existence ou suspicion d'un cancer du sein; thrombophlébite ou processus thrombo-embolique (ou antécédents de telles affections); affections cérébro-vasculaires et coronaires (ou antécédents de telles affections); affections hépatiques ou adénomes du foie; ictère idiopathique récurrent et prurit sévère gestationnel; syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor; patientes présentant une otosclérose aggravée à l'occasion de grossesses antérieures; saignements gynécologiques d'origine non précisée; grossesse ou présomption de grossesse; antécédents d'hérpès génital; diabète sévère avec retentissement vasculaire. *Contre-indications relatives :* céphalées importantes et migraines; hypertension artérielle; intolérance au glucose; affections de la vésicule biliaire; situations à risque pour la maladie thrombo-embolique telles que alimentation, lésions ou immobilisations plâtrées à hauteur des membres inférieurs, interventions chirurgicales à risque thrombo-embolique; hyperlipidémie surtout en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabagisme, fibromyomes utérins, anémies à cellules falciformes; porphyrie; allaitement; antécédents de dépression nerveuse sévère.

**Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation du Minulet® : nausées et/ou vomissements; céphalées/migraines; tension mammaire douloureuse; modification des saignements menstruels; modification de la libido; saignements intermenstruels modérés et transitoires; état dépressif; nervosité; oedème; varices. *Ont été rarement observés :* chloasma; gastrite; plaintes abdominales; alopecie; pertes vaginales; agressivité; augmentation de l'appétit; manifestations androgéniques; modifications du poids; galactorrhée; mastopathie; parésithésies; insomnies; fatigue; rougeur de la face; infarctus du myocarde; thrombo-embolie. Les effets indésirables qui suivent sont propres à l'ensemble des contraceptifs oraux en général : - Dépression nerveuse. Les femmes présentant des antécédents feront dès lors l'objet d'un contrôle attentif; si une dépression nerveuse sévère devait se manifester sous Minulet®, le traitement sera interrompu. - Risque accru d'infarctus du myocarde. A côté des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité, diabète, antécédents de prééclampsie), les contraceptifs oraux constituent un facteur de risque complémentaire. - La consommation de cigarettes accroît le risque de lésions cardiovasculaires graves chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Ce risque s'élève avec l'âge et la consommation de cigarettes (15 cigarettes ou plus par jour); cette mise en garde concerne surtout les femmes âgées de plus de 35 ans. - Risque accru de maladies thrombo-emboliques. Dès l'apparition des premiers signes faisant suspecter ce genre d'affections sous forme de complications, comme une thrombophlébite, une embolie pulmonaire, une insuffisance cérébrovasculaire, une hémorragie cérébrale, une thrombose de la prise du contraceptif oral. Les études ont montré que les risques de complication thrombo-embolique après une intervention chirurgicale étaient quatre à six fois plus élevés en cas d'utilisation d'un contraceptif oral. - Rétention hydrique. - Croissance accélérée des néoplasies oestrogénosensibles. - Les contraceptifs oraux contenant des oestrogènes peuvent favoriser la croissance de fibromyomes utérins préexistants. - Rarement, l'apparition d'adénomes du foie. Bien que bénin à l'origine, un adénome du foie peut être fatal en cas de rupture entraînant une hémorragie intra-abdominale. Ces lésions se présentent cliniquement sous l'aspect de masses abdominales ou se déclarent par les symptômes et signes d'un abdomen aigu. Il faut considérer l'éventualité d'un adénome hépatique chez la patiente se plaignant de douleurs abdominales ou en cas d'hémorragie intra-abdominale. - Risque accru de troubles hépatiques (ictère cholestasique). - Risque accru d'affections de la vésicule biliaire (lithiase). - Diminution de la tolérance au glucose. - Elévation de la triglycéridémie et du taux global des phospholipides. - Apparition d'hypertension artérielle. L'âge, la durée d'utilisation du contraceptif et l'évolution de l'hypertension au cours de la grossesse sont corrélés avec l'apparition d'hypertension artérielle. - Hémorragies intermenstruelles, spotting et aménorrhée. - Erosion cervicale et modification de la sécrétion cervicale. - Des études chez l'animal ont démontré que l'administration d'oestrogènes à hautes doses inhibent prématurément la formation de l'épiphyse durant le processus de croissance. L'usage de contraceptifs oraux peut occasionner une perturbation du métabolisme normal du tryptophane, qui à son tour, peut conduire à une carence relative en pyridoxine. La signification clinique de ce trouble n'est pas encore connue.

# A SHORT HISTORY OF NON-VASCULAR INTERVENTIONAL RADIOLOGY

**R. F. DONDELINGER**

Department of Medical Imaging  
University Hospital Sart Tilman, B 35  
B-4000 LIÈGE 1

In 1967, MARGULIS coined the term of "Interventional Diagnostic Radiology", commenting on percutaneous catheterization of the bile ducts through a surgically placed T-tube<sup>1</sup>. He predicted an explosive development of a new subspecialty in Radiology, which since the 60's constantly grew and encompasses today more than 350 therapeutic procedures. Interventional Radiology heralded the new trend of therapy guided by imaging, which was promoted by the medical and surgical community at large through endoscopy and video-surgery under various names, such as endo-urology, endo-vascular surgery, or minimally invasive therapy.

In this chapter, a condensed historical overview is given on the development of non-vascular interventional procedures with emphasis on percutaneous tissue sampling, aspiration and drainage of fluid collections, percutaneous management of urinary and biliary tract obstruction and percutaneous nerve block.

## **PERCUTANEOUS TISSUE SAMPLING**

Percutaneous fine needle tissue sampling has become a well-established diagnostic adjunct to imaging. When cross sectional techniques became available, anatomical precision made it possible to accurately and safely puncture circumscribed lesions in deeply located structures or organs. Histology emerged from anatomy in the first half of the past century. In a textbook in 1851, LEBERT published the principle of histopathology resulting from puncture of tumors<sup>2</sup>. Confirmation of histological diagnosis obtained on the basis of only limited cellular material was published by HIRSCHFELD in 1912<sup>3</sup>. The clinical benefit of analysing cellular material to differentiate malignant from benign processes was demonstrated by MULLER in 1938<sup>4</sup>. Until the mid twentieth century, every mass that was palpated or shown radiologically was thought to be potentially malignant, and surgical excision was

considered the only reasonable strategy for diagnosis and treatment, chemotherapy and radiation therapy being still in their infancy. Before the advent of the image intensifier, X-rays were almost exclusively used for diagnostic imaging. Although the efficacy of Radiology was limited at that time, Radiology Departments soon played a major role in clinical diagnosis and were recognized as the central part of the Swedish hospital structure, under the impulse of Gösta FORSELL. After World War I, angiographic catheter techniques started in Portugal, through the pioneer work of Egas MONIZ, Nobel Prize Laureate in Physiology and Medicine in 1949 for his discovery of the pre-frontal leucotomy. MONIZ suggested the ablation of cerebral tissue with ethanol, a technique that is actually used for ultrasound (US) guided percutaneous treatment of hepatocarcinoma, for renal ablation and more recently also for the treatment of vascular malformations of the brain. The first cerebral angiography was carried out on June 28, 1927. Prestigious early Portuguese angiographers include Reynaldo DOS SANTOS, his son J. Cid DOS SANTOS, Augusto LAMAS, J. PEREIRA CALDAS, Lopo DE CARVALHO, Almeida LIMA and many others. After his visit to Portugal in 1945, Olle OLSSON started practicing angiography at the University of Lund. The technique was intensively developed in Sweden from the 50's. Parallel to vascular radiology, percutaneous fluoroscopically guided non-vascular procedures were developed in the 60's, more specifically in the thorax, where the localization of the target was much easier than in the abdomen. The first report using X-rays for guiding an aspiration biopsy (in the bone) was reported by BLADY in 1939<sup>5</sup>. The first pulmonary biopsy was presented on November 20, 1882 in Berlin and published in 1883 by LEYDEN before the advent of X-rays<sup>6</sup>. The puncture was performed to establish the diagnosis of lung infection. MENTRIER published the first case of lung cancer diagnosed by lung biopsy four years later<sup>7</sup>. In the English literature, HORDER published the first lung biopsy in 1909<sup>8</sup>. At the beginning of this century, lung biopsy was mainly used to establish the microbiological diagnosis of extensive infectious lobar consolidation, which was easy to localize<sup>9</sup>. In 1949, GLEDHILL published a report on 75 aspirations for preoperative diagnosis of lung cancer<sup>10</sup>. The procedure however fell into disrepute, due to the inacceptably high complication rate, which followed percutaneous puncture with a large gauged needle. In 1955, GRUNZE suggested the use of smaller needles without a traumatic cutting edge, but pathologists remained reluctant to formulate a diagnosis on such small samples<sup>11</sup>. Fortuna-

tely, other cellular sampling techniques guided by endoscopy for example, were developed at the same time and promoted progress in cytopathology. HATTORI published in 1964 the first results obtained by fluoroscopically guided bronchial brush biopsy<sup>12</sup>. Two innovating physicians, NORDENSTRÖM, a radiologist, and ZAJICEK, a pathologist, both working at the Karolinska Hospital in Stockholm, popularized the technique of percutaneous thoracic biopsy using a small caliber needle for the lung and pleura. In 1966, DAHLGREN and NORDENSTRÖM reported more than 5,000 percutaneous thoracic biopsies<sup>13</sup>. The rate of pneumothoraces was dramatically reduced with the use of thin needles, although the rate of inadequate cellular material and of false negative diagnoses persisted in the 15-25% range. False positive diagnoses did not exceed 2%. In the following years, NORDENSTRÖM described percutaneous biopsies of mediastinal adenopathies under fluoroscopic control, by a transjugular and paraxiphoid approach in 1967 and by a paravertebral approach in 1972<sup>14,16</sup>. This approach was used on a routine basis, when computed tomography (CT) became available. Mediastinoscopy had been developed at the Karolinska Hospital by CARLSEN in 1959, following the description of "artificial pneumomediastinum" by CONDORELLI in Italy in 1936<sup>17</sup>. Injection of gas helped to dissect the mediastinal fat planes for direct vision. NORDENSTRÖM used a rigid cystoscope introduced in the mediastinum to guide tissue sampling under combined fluoroscopic and endoscopic control. Percutaneous mediastinal biopsies, however, were not carried out on a routine basis before the advent of CT with reduced scanning times.

NORDENSTRÖM emphasized the importance of biplane television screening for guiding percutaneous procedures in the thorax. Significant progress was made in cytopathology through the work of ZAJICEK, who edited 2 monographs in clinical cytology, one on supradiaphragmatic organs in 1974 and one on infradiaphragmatic organs in 1979, based on the large experience gained by the Departments of Radiology and Pathology<sup>18,19</sup>. In 1968, FRANZEN together with ZAJICEK reported on the biopsy of palpable breast lesions<sup>20</sup>. Similar experience of thin needle aspiration and cytopathological analysis in nonpalpable mammary lesions was gained by ZAJICEK and NORDENSTRÖM in 1977<sup>21</sup>. NORDENSTRÖM designed a complicated stereotaxic instrument for precision cytological sampling from clinically occult breast lesions, but the equipment did not gain acceptance<sup>22</sup>. He also promoted a biopsy

needle with an inframillimetric diameter and a distal screw (Rotex needle) which obtained a minimal core biopsy in addition to cytological smears<sup>23</sup>. This needle is still in use. FRANZEN presented in the early 60's a needle which was very popular for transrectal biopsy of the prostate<sup>24</sup>. The MENGHINI needle or the VIM-SILVERMANN needle were not used by radiologists for abdominal biopsies, because of the complications caused by such large caliber needles. The laboratory of cytopathology directed by ZAJICEK reported on the aspiration biopsy of various organs of the body including lymph nodes in the neck, salivary glands, etc. In 1972, OSCARSON reported on fine needle cytodiagnosis of abdominal organs guided by angiography<sup>25</sup>. As angiography was rapidly recognized to be a non-specific imaging modality to differentiate malignant from benign solid lesions, it was also used to guide percutaneous biopsy.

US was progressively introduced in diagnosis in Medicine after World War II. US-guided needle biopsy was started in the early 70's. Contributions from CHRISTOFFERSEN and HOLM in Copenhagen and GOLDBERG and POLLACK in the USA illustrated the increasing interest in US as a guidance modality<sup>26/28</sup>. The technique using the compound equipment was cumbersome, but real-time US gave a strong impulse to percutaneous techniques. The group directed by HOLM promoted many percutaneous US-guided interventional techniques, particularly in the urinary system, focusing today on therapeutic procedures, such as the non-operative ablation of the prostate using various sources of energy. HANCKE and HOLM reported in 1975 on US-guided biopsies of the pancreas with a success rate of 81% with malignancies<sup>29</sup>. Overall, results of percutaneous pancreatic biopsies varied during the 70's from 54 to 88%. HO described the percutaneous biopsy of the pancreas guided by ERCP<sup>30</sup>. OSNES described the endoscopic brush biopsies of the biliary and pancreatic ducts in 1975<sup>42</sup>. Today, the sensitivity of percutaneous fine needle biopsy in the confirmation of malignancy is reported to be superior to 95% in the lung, thyroid, liver, breast, kidney, adrenal.

Real-time US made percutaneous puncture quick and easy. OTTO described a centrally perforated transducer in 1980, which improved considerably the manoeuvrability of the probe and the needle<sup>32</sup>. The 70's were golden years for radiology as US and CT came in clinical use and magnetic resonance imaging (MRI) was already on the way. CT was developed by HOUNSFIELD in Hayes from 1967 to 1972. He

was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine for his discovery. Clinical application of CT of the brain was presented at the European Radiology Congress of Madrid in 1973. In 1974, the first whole body CT equipments were installed. The great potential of exquisite anatomical demonstration to guide percutaneous puncture was immediately recognized in the USA. The radiological groups from the Cleveland Clinic and the Massachusetts General Hospital in Boston were particularly productive. In 1975, ALFIDI mentioned the possibility of controlling needle progression to an abdominal lesion with CT<sup>33</sup>. Although image quality was poor on a 256 X 256 matrix, acquisition and image reconstruction time required 5 to 7 minutes, many reports were published, focusing on CT-guided tissue sampling on deeply located organs such as the pancreas<sup>34/35</sup>. Several national teams reported their experience in US- and CT-guided percutaneous abdominal biopsy in JBR/BTR, volume 62, 1982. Tandem technique, coaxial technique, triangulation, were subsequently described, and stereotaxic devices or belts for cutaneous localization of the puncture site were presented, but most did not remain in regular use for visceral biopsies. Spiral CT has not yet proven to be superior to conventional CT for the guidance of percutaneous tissue sampling, although total procedure time seems to be reduced. A large variety of biopsy needles were developed and needle tip design became more sophisticated. The 22 G Chiba needle was developed in Japan in the early 60's and was first used for transhepatic cholangiography<sup>36</sup>. It was also largely used as an aspiration biopsy needle. Biopsy guns have been the latest achievement in needle design and technique. Biopsy needles with a diameter of less than 1 mm proved remarkably safe with a few number of complications, such as bowel perforation, hemorrhage, sepsis and metastatic seeding. In 1968, RUTTIMAN described in Zürich a paravascular approach of the iliac lymph nodes guided by lymphangiography<sup>37</sup>. WALLACE described percutaneous lymph node biopsy in the USA in the early 70's and GÖTHLIN described the transabdominal puncture of retroperitoneal lymph nodes shown by lymphangiographic opacification in 1976<sup>38</sup>. GÖTHLIN demonstrated later a 40% rate of false negative lymphangiograms due to microscopic metastatic deposits originating from prostatic carcinoma proven by percutaneous cytology.

Bone biopsy was reported by MARTIN in 1930, but needles were not adequate for sampling of bone at that time<sup>39</sup>. TURKEL had described a trephine for bone biopsy in 1943, which

was refined by ACKERMANN<sup>40</sup>. Other needles that were in use for a long time include the CRAIG and the JAMSHIDI needle.

CT also made percutaneous needle biopsy possible in the orbit and brain<sup>41/42</sup>. MRI is now advocated as a useful guidance technique for lesions that are not shown by other imaging modalities. Non-ferromagnetic needles were designed<sup>43</sup>. MRI will be a promising tool for therapeutic procedures in the brain and spine under direct real time control in an open magnet configuration.

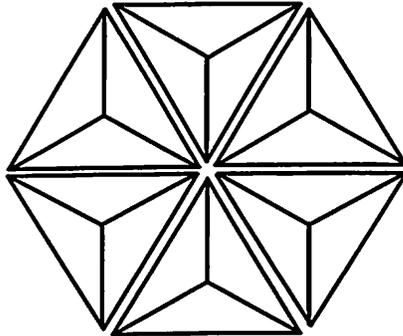
## **PERCUTANEOUS DRAINAGE OF FLUID COLLECTIONS**

Percutaneous catheter drainage of thoracic and abdominal fluid collections evolved simultaneously to percutaneous biopsy technique, as an alternative to open surgical drainage. The classical description of abdominal compartments and fluid migration given by MEYERS was applied to cross-sectional imaging to plan the optimal percutaneous catheter approach<sup>44</sup>. US and CT made it possible to direct a percutaneous catheter to the anatomical compartment containing the abscess, according to the surgical principle, that a direct extraperitoneal approach is preferable to dissection. It was shown that 90% of intraperitoneal abscesses can be drained without transgression of a neighbouring non-infected anatomical space. Successful treatment of large oriental pyogenic liver abscesses by simple needle aspiration had been reported in 1954 by MC FADZEAN<sup>45</sup>. PEDERSEN reported in 1973, the first US-guided renal abscess aspiration<sup>46</sup>. GOLDMAN published the first US-guided renal abscess catheter drainage in 1977<sup>47</sup>. WALLACE reported the first catheter drainage of a liver abscess without incision performed under radiographic guidance in 1974. HAAGA published the first CT-guided drainage of a liver abscess in 1976<sup>48</sup>. Since the late 70's, the group from the Cleveland Clinic and 2 groups from Boston (FERRUCCI and GERZOF) published extensive experience on US- and CT-guided percutaneous catheter drainage of abdominal and thoracic fluid collections, including pyogenic abscesses, biliary and urinary collections, lymphoceles, sero-hematomas, peripancreatic pseudocysts, hydatid cysts and collections complicating acute pancreatitis. Percutaneous technique came rapidly of age. Catheters with a diameter of F8 to F16 were usually efficient to resolve pyogenic abscesses. Collections resulting from acute pancreatitis and chronic empyema require large bore catheters of F24 to F30. Imaging guided percutaneous catheter drainage

has been recognized in the surgical literature since the early 80's as one of the major achievements in abdominal surgery<sup>49</sup>. In 1981, GERZOF published a prospective study with a 5-year follow-up<sup>50</sup>. Belgian groups published their initial results in the early 80's in the European literature<sup>51</sup>. An overall success rate of 80%, similar to the surgical outcome, was obtained with a 1-5% rate of clinically significant complications and recurrences. Catheters with various designs and diameters rapidly became available. Initial indications were restricted to single unilocular and non-communicating abscesses. Experience showed that percutaneous therapy was also efficient in complicated multilocular or fistulized abscesses and indications were extended. Temporizing drainage was described for treatment of abscesses related to Crohn's disease, sigmoiditis, tubo-ovarian abscesses and acute pancreatitis. Thoracic abscesses were less often treated percutaneously. Percutaneous drainage of lung abscesses under fluoroscopic control was published in 1978, and the percutaneous drainage of pleural empyema and mediastinal abscesses in 1984<sup>52-54</sup>. A global success rate of 80% was achieved in patients with pleural empyemas.

## **PERCUTANEOUS BILIARY DRAINAGE**

Percutaneous approach to the biliary system started in the 30's. Opacification of the bile ducts and pancreatic ducts had been described by PILLAN on cadaver specimens in 1909. Since the 20's, oral cholecystography and intravenous cholangiography were introduced and regularly used for about 50 years. In 1921, BURCKHARDT and MULLER described needle puncture of the gallbladder and showed the resulting radiological images<sup>55</sup>. The first percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) was performed by HUARD and DOXUAN HOP in 1937 by an anterior puncture with a spinal needle<sup>56</sup>. Subsequent authors also used the same anterior approach under fluoroscopic control. Before the technique of PTC was further refined, REMOLAR had already described the possibility of external biliary drainage in 1956<sup>57</sup>. In 1962, SHALDON changed the PTC technique by using a polyethylene catheter for biliary decompression aiding in the prevention of complications after percutaneous bile duct opacification<sup>58</sup>. That same year, WALLACE, DODD and GREENING performed preoperative percutaneous biliary drainage, leaving the catheter in the common duct. Initial non-controlled reports seemed to indicate that preoperative external bile drainage would improve the general condition of the patient and the surgical outcome. La-



**BRISTOL-MYERS SQUIBB**

**YOUR PARTNER IN**

***ONCOLOGY***

**NEW ADDRESS**

**WATERLOO OFFICE PARK - BUILDING I**

**Drève Richelle Dreef 161 bte/bus 23/24**

**1410 Waterloo**

**Tel : 02/352.74.65 Fax : 02/352.75.66**

# ETATS DEPRESSIFS



SANTON & SANDRE-UTIKCHIK Photo: Jean-Noël Rochet

**CIPRAMIL,**  
papa retrouve le sourire

## Hypersélectif, haute tolérance



# cipramil®

CITALOPRAM

## L'antidépresseur sérotoninergique

**Lundbeck**

**CIPRAMIL®** CIPRAMIL, comprimés pellicules à 20 mg CIPRAMIL, ampoules de 1 ml, inf. conc. 4%, 40 mg/ml **INDICATIONS:** Les états dépressifs des dépressions endogènes et non-endogènes. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** Traitement par os: Les comprimés sont administrés en une prise journalière. La posologie est individuelle et sera adaptée à l'état clinique du patient. La dose de départ est de 20 mg/jour, elle peut être augmentée si nécessaire, après deux semaines, à 40 mg maximum 60 mg/jour. Chez les patients plus âgés de 65 ans, la dose sera réduite de moitié et se situe en 10 mg/jour et 30 mg/jour. Chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 10 mg/jour et leur état clinique sera suivi régulièrement. Chez des patients ayant une insuffisance rénale, la posologie normale sera maintenue jusqu'à ce que l'azotémie ne soit éliminée que faiblement (15%) par les reins. L'effet antidépresseur et stimulant de l'humeur se manifeste après 2 à 4 semaines de traitement. Si après les 6 semaines de traitement l'effet thérapeutique est insuffisant, le produit sera remplacé par une autre médication. Un traitement par antidépresseur sera maintenu pendant un temps suffisamment long qui est le plus souvent 4 à 6 mois pour une affection comme la psychose manaco-dépressive. Dans les cas de dépression unipolaire la durée de traitement est également de 4 à 6 mois. Par contre chez les patients ayant une anamnèse avec des périodes dépressives récurrentes, une durée de traitement d'un an ou davantage est indiquée. Une durée de traitement plus longue, parfois durant plusieurs années, peut prévenir la réapparition d'épisodes dépressifs. Quand l'insomnie et l'agitation font partie du tableau clinique une médication sédatrice sera ajoutée durant la phase aiguë de la maladie. **ACCOMMODEREMENTS ALIMENTAIRES:** La solution concentrée de 40 mg/ml de citalopram pour administration i.v. sera diluée dans 250 ml de solution physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) ou d'une solution de glucose à 5%. Cette solution diluée sera administrée par perfusion i.v. pendant une durée de 2 heures. La dose initiale sera de 20 mg/jour. En fonction de l'état clinique cette dose peut être augmentée jusqu'à 40 mg/jour ou maximum 60 mg/jour. Un traitement continu peut être instauré par voie orale à la même posologie que celle du traitement en i.v. et sans période de chevauchement transfère. Chez l'enfant il n'y a pas de données sur l'utilisation du cipramil chez l'enfant. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au citalopram. Vu l'interaction possible avec les IMAO, la combinaison de citalopram avec les IMAO est contre-indiquée. En principe une période de latence de 14 jours est respectée après l'arrêt d'un traitement par IMAO et le début de l'administration de citalopram. Il n'y a pas de données sur l'utilisation du citalopram au cours de la grossesse. **EFFETS INDESIRABLES** Les réactions secondaires observées avec le citalopram sont le plus souvent faibles et passagères. Les effets secondaires les plus fréquents sont: nausée, tendance à l'hypersensibilité, hypocalcémie, céphalées et diminution du sommeil. Ils se manifestent le plus souvent durant les 2 premières semaines du traitement et diminuent par après avec l'amélioration de l'état dépressif. Parfois il y a tendance à la bradycardie (en cas de rythme cardiaque lent persistant). Parfois l'on a observé une légère constipation. **LUNDBECK**

ter, preoperative percutaneous biliary drainage was questioned, and is performed nowadays in a minority of patients. External bile loss through the catheter was compensated for by fluid intake, or ingestion of ice-cold bile mixed with fruit juice. Attempts were also made to connect the external biliary drainage catheter to a percutaneous gastrostomy catheter to limit the loss of bile salts. The right lateral transhepatic approach, much more convenient for PTC, was described by HOUSSET and VANTSIS in 1957<sup>59</sup>. PRIOTON, a surgeon in Montpellier, described the posterior puncture of the bare area of the liver in 1960, assuming that an extraperitoneal puncture would obviate biliary peritonitis associated with bile leakage<sup>60</sup>. It is remarkable to notice that at that time, a puncture of the liver was only rarely performed when bile ducts were thought to be dilated. In 1962, ARNER used for the first time a needle covered with a sheath<sup>61</sup>. A sheathed catheter had advantages over a stiff 12G-17G needle, which could be responsible for hemorrhagic or vagal shock, by cutting deeply into the liver capsule during a deep inspiration. ARNER stated that the use of television monitoring had changed the procedure dramatically and brought about a remarkable advance in the accuracy and safety of the demonstration of the bile ducts. WIECHEL, a surgeon in Stockholm, published his experience with PTC in 1964<sup>62</sup>. LUNDERQUIST was influenced by his work in the refinement of the technique. In 1966, SELDINGER published in his Doctorate thesis, 152 cases of PTC involving 100 patients in whom a radiological cholangiography was obtained<sup>63</sup>. Ten years later, 1,500 patients were collected in the world literature, showing a technical success rate of PTC of 94.5%. The first internal transpapillary biliary drainage was described in the English literature by MOLNAR in Stockholm in 1974<sup>64</sup>. HOEVELS, a German radiologist, published at the University of Lund together with LUNDERQUIST, initial results of internal biliary drainage, demonstrating the clinical usefulness of the technique<sup>65</sup>. In Philadelphia, RING described a multiperforated catheter with a curved tip similar to the catheter used by LUNDERQUIST, which prevented migration from the duodenum above the papilla<sup>66</sup>. At the same time, MORI published percutaneous biliary drainage in Japan<sup>67</sup>. The method was adopted for palliative treatment of malignant biliary obstruction. Since 1966, a flexible skinny needle was used in Japan at the Chiba University. The needle has an outer diameter of 0.7 mm and an inner diameter of 0.5 mm. First results using this atraumatic needle for PTC were published by TSUCHIYA in 1969<sup>68</sup>. It is still in use for many percutaneous procedures. LUNDER-

QUIST used a torquable guide wire with an angulated tip to catheterize the intrahepatic bile ducts and to negotiate the guide wire down through the papilla into the duodenum. In 1979, he introduced a stiff guide wire, which allowed transhepatic introduction of a soft drainage catheter, despite friction caused by the liver capsule and stiff cirrhotic parenchyma<sup>69</sup>. In 1978, PEREIRAS used a plastic stent to establish permanent internal biliary drainage<sup>70</sup>. The first prosthesis presented several rings and a dilated proximal end to avoid distal migration. The externally protruding biliary catheter was no longer necessary. Patients with advanced malignant disease could undergo internal biliary decompression, which represented a remarkable progress. Despite the use of F8 or larger stents, functioning time was limited to 4 to 6 months. BURCHHARTH suggested the use of F5-F7 stents and claimed an equivalent functioning time, but further experience showed that F10 stents were necessary for optimal drainage<sup>71</sup>. Local interstitial irradiation for the treatment of hilar cholangiocarcinoma by the insertion of an iridium wire through the percutaneous biliary drainage catheter was advocated by the group from King's College<sup>72</sup>. Percutaneous approach to the biliary system had preceded endoscopy: historically, endoscopic retrograde colangio-pancreatography (ERCP) was not in clinical use before the 60's. Operative opacification of the pancreatic ducts had been performed by DOUBILET in 1951, and by LEGER and LIGUORY in 1953<sup>73,74</sup>. The first non-operative ERCP was reported by RAVINOV in 1965, but the technique was not ready until the development of adequate duodenoscopes with a working channel<sup>75</sup>. The first endoscopic stone extraction from the common bile duct through an endoscopic sphincterotomy was performed in 1974<sup>76</sup>. Non-operative management of gallstones was stimulated by the observation that in about 20% of the patients, gallstones spontaneously disappeared after PTC or ERCP. The first extraction of a retained gallstone in the common duct using a Dormia basket was performed by LAGRAVE in 1969<sup>77</sup>. BURHENNE refined the technique over the years using the classical Dormia basket with a steerable handle after dilatation of the tract and achieved a success rate superior to 95%<sup>78</sup>. His most prominent patient was the Shah of Persia. MONDET and MAZARIELLO had previously developed a surgical forceps to extract bile stones through the tract. This rigid instrument was replaced by flexible catheters and the Dormia basket. Puncture and drainage of the gallbladder was first mentioned in 1743, cholecystostomy in 1879 and surgical cholecystectomy in 1882<sup>79-81</sup>. HOGAN, in 1976, reported direct

cholecystography guided by US in dogs<sup>82</sup>. Percutaneous gallbladder decompression was described in humans by BEAN and ELYADERANI in 1979<sup>83,84</sup>. BEAN reported US fragmentation of large residual biliary track stones<sup>85</sup>. In 1985, KERLAN published the first percutaneous cholecystolithotomy<sup>86</sup>. In the same year, ALLEN described dissolution of gallstones in the gallbladder by methyl-ter-butyl ether (MTBE)<sup>87</sup>. The method was popularized by TWISTLE, but was not expeditious, as several sessions of dissolution were often required. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) was promoted by SAUERBRUCH in 1986 and pretended to make invasive techniques to treat stones obsolete<sup>88</sup>. Coelioscopic cholecystectomy was described in 1990, opening a new area of minimally invasive therapy in the biliary system, and questioned all previous percutaneous and endoscopic techniques<sup>89</sup>. Nowadays, percutaneous biliary drainage and stenting is performed when endoscopy is impossible or has failed. Metal stents have proved to be superior to plastic stents for permanent interval drainage in many studies. Benign biliary tract stenoses were first treated by balloon dilatation<sup>90</sup>. Metal stent are only rarely inserted, as they are effective in only 55% of the patients. Percutaneous pancreatic duct catheter drainage was described by GOBIEN in 1983 and percutaneous metal stenting by DONDELINGER in 1991<sup>91,92</sup>. Experience gained by the endoscopists showed that tissue proliferation led to stent obstruction in the pancreatic duct in 70 to 80%, and in 30 to 40% when a plastic stent was inserted prior to metal stenting.

## PERCUTANEOUS URINARY DRAINAGE

Percutaneous procedures in the kidney started with non-operative renal cyst puncture, reported in 1867<sup>93</sup>. Eighty years later, cyst puncture was introduced to differentiate malignant from benign renal lesions<sup>94</sup>. Thirty years later, percutaneous ablation of renal cysts by ethanol injection was reported<sup>95</sup>. In 1949, KAPANDJI performed the first antegrade injection of contrast medium in the renal pelvis. In 1954, WICKBOM described the first percutaneous pyelography<sup>96</sup>. Insertion of a nephrostomy catheter through a needle was described by GOODWIN the year after<sup>97</sup>. Before the description of the over-guide-wire-exchange technique by SELDINGER, soft catheters could be inserted only through a stiff needle, according to the technique described by FARINAS in 1941<sup>98</sup>, which already allowed for catheter manipulation from a carotid puncture site to the aorta. The carotid puncture used by MONIZ was soon abandoned for the femoral artery access. Uri-

nary bladder catheterization was possibly attempted from ancient times. The urinary bladder was a constant stimulus for research in catheter design and techniques for other interventional applications. In 1846, BENIQUE used catheters with increasing diameter and with olive-shaped bulbs for urethral dilatation. In 1855, REYBAR applied balloon-tipped catheters to widen strictures. Both techniques were applied by DOTTER and GRÜNTZIG in the vascular system in the 60's and the 70's. In 1875, rigid whale bone or ivory catheters were used by CAZENAVE. At the end of the 19th century, NELATON introduced a vulcanized rubber catheter for the bladder. FORSMANN also used a urethral catheter in 1929 on himself to demonstrate the first cardiac catheterization ever reported. SAUERBRUCH, Head of the surgical department at the Charité in Berlin, called this major break-through a "Zirkusakrobatie". FORSMANN was still awarded the Nobel Prize for his heroic attempt. The classical urinary FOLEY catheter became available only in 1937<sup>99</sup>. In 1941, COURNAND still used F8 urethral catheters for cardiac catheterization<sup>100</sup>. Polyethylene catheters were routinely available after their introduction in angiography by ODMAN at the Karolinska Hospital in 1959<sup>101</sup>. In 1964, BARTLEY used the vascular SELDINGER technique for percutaneous urinary drainage<sup>102</sup>. FERNSTROM and JOHANSSON emphasized in 1976 dilatation of the nephrostomy track, allowing for the introduction of large catheters and working sheathes<sup>103</sup>. Subsequently, CASTANEDA and AMPLATZ from Minneapolis established the basic techniques for percutaneous renal stone removal through a F30-F50 sheath in 1982<sup>104</sup>.

## PERCUTANEOUS NERVE BLOCK

Percutaneous nerve block has been described with fluoroscopic control before the advent of US or CT. Block of the coeliac plexus for intractable pain related to pancreatic cancer or other upper abdominal malignancies invading the retropancreatic space was described by BRIDENBAUGH in 1964<sup>105</sup>. The technique was refined by HEGEDUS in 1979, using vascular landmarks obtained by abdominal aortography<sup>106</sup>. BELL extended the indications to chronic pancreatitis in 1980<sup>107</sup>. BUY first reported CT as a guidance method<sup>108</sup>. Many contributions confirmed the efficacy of the procedure in cancer patients. The regular use of CT eliminates the possibility of severe complications which could have occulted when fluoroscopy was used. Percutaneous block of the upper sympathetic chain with fluoroscopic control was mentioned by REID in 1970<sup>109</sup>. Other al-

ternative techniques to surgical resection were published: pleuroscopic resection proposed by KUX in 1976, electrocoagulation by WEALE in 1980, radiofrequency destruction by WILKINSON in 1984, and CT-guided phenol injection by DONDELINGER in 1983<sup>110-113</sup>.

Treatment is efficient in patients with primary palmar and axillary hyperhidrosis. In vasomotor syndromes a partial or temporary relief is achieved. A Horner syndrome is a permanent threat of the procedure. Percutaneous neurolysis of the lumbar sympathetic chain with injection of phenol was first described by HAXTON in 1949 and popularized by REID on the basis of more than 5,000 injections<sup>109-114</sup>. DONDELINGER described the CT guided technique and reported results in 1984<sup>115</sup>. Similar results were ob-

tained compared to surgical lumbar sympathectomy in identical groups of patients with a reduced morbidity and mortality.

In summary, non-vascular interventional techniques gained large acceptance when US and CT were used as imaging guidance. Many procedures could not be described in this chapter, due to lack of space: transtracheal bronchial catheterization by COPE in 1966, gastro-intestinal foreign body retrieval by BILBAO and DOTTER in 1971, Fallopian tube recanalization by THURMOND in 1990, just to mention a few<sup>116-118</sup>. Undoubtedly, many techniques have proven to be cost-efficient and safe. MRI will open a new approach to other areas and dramatically change surgical management in the brain and in thoracoabdominal intervention as well.

## REFERENCES

- <sup>1</sup> MARGULIS A. R. Interventional diagnostic radiology: A new subspecialty. *AJR* 1967, 99: 761-763
- <sup>2</sup> LEBERT H. *Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables confondues avec le cancer*. Baillière, Paris, 1851
- <sup>3</sup> HISCHELD H. Über isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut. *Z Krebsforsch* 1912, 11: 397-407
- <sup>4</sup> MÜLLER J. Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Reimer, Berlin, 1838
- <sup>5</sup> BLADY J. V. Aspiration biopsy of tumors in obscure or difficult locations under roentgenoscopic guidance. *AJR* 1939, 42: 515-524
- <sup>6</sup> LEYDEN O. O. Über infectiöse Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 1883, 9: 52-55
- <sup>7</sup> MENETRIER P. Cancer primitif du poumon. *Bull Soc Anat (Paris)* 1886, 11: 643-648
- <sup>8</sup> HORDER T. J. Lung puncture: a new application of clinical pathology. *Lancet* 1909, 2: 1345-1350
- <sup>9</sup> SAPPINGTON S. W., FAVORITE G. O. Lung puncture in lobar pneumonia. *Am J Med Sci* 1936, 191: 225-229
- <sup>10</sup> GLEDHILL E. Y., SPRIGGS J. B., BINFORD C. H. Needle aspiration in diagnosis of lung carcinoma: report of experience with 75 aspirations. *Am J Clin Pathol* 1949, 19: 235-242
- <sup>11</sup> GRÜNZE H. *Klinische Zytologie: Thorax-Krankheiten*. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1955
- <sup>12</sup> HATTORI S., MATSUDA M., SUGIYAMA T. Cytologic diagnosis of early lung cancer: brushing methods under X-ray television fluoroscopy. *Dis Chest* 1964, 45: 129
- <sup>13</sup> DAHLGREN S. E., NORDENSTRÖM B. Transthoracic needle biopsy. *Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago*, 1966
- <sup>14</sup> NORDENSTRÖM B. Transjugular approach to the mediastinum for mediastinal needle biopsy. *Invest Radiol* 1967, 2: 134-140
- <sup>15</sup> NORDENSTRÖM B. Paraxiphoid approach to the mediastinum for mediastinography and mediastinal needle biopsy. *Invest Radiol* 1967, 2: 141-146
- <sup>16</sup> NORDENSTRÖM B. Paravertebral approach to the posterior mediastinum for mediastinoscopy and needle biopsy. *Acta Radiol* 1972, 12: 298-304

- <sup>17</sup> CONDORELLI L. Il pneumomediastino artificiale. *Minerva Med* 1936, 27: 81-86
- <sup>18</sup> ZAJICEK J. Aspiration biopsy cytology: cytology of supradiaphragmatic organs. Karger, Basel, 1974
- <sup>19</sup> ZAJICEK J. Aspiration biopsy cytology: cytology of infradiaphragmatic organs. Karger, Basel, 1978
- <sup>20</sup> FRANZEN S., ZAJICEK J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. *Acta Radiol* 1968, 7: 241-245
- <sup>21</sup> NORDENSTRÖM B., ZAJICEK J. Stereotaxic needle biopsy and preoperative indication of non-palpable mammary lesions. *Acta Cytol* 1977, 21: 350-351
- <sup>22</sup> BOLMGREN J., JACOBSON B., NORDENSTRÖM B. Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. *AJR* 1977, 129: 121-125
- <sup>23</sup> NORDENSTRÖM B. Stereotaxic screw needle biopsy of non-palpable breast lesions. In: *Breast carcinoma: The Radiologist's Expanded Role*, ed. Westinghouse Logan (Eds). John Wiley & Sons, New York, 1977: 313-318
- <sup>24</sup> FRANZEN S., GIERTZ G., ZAJICEK J. Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy. A preliminary report. *Br J Urol* 1960, 32: 193-196
- <sup>25</sup> OSCARSON J., STORMBY N. and SUNDGREN R. Selective angiography in fine-needle aspiration cytodiagnosis of gastric and pancreatic tumours. *Acta Radiol* 1972, 12: 739-748
- <sup>26</sup> CHRISTOFFERSEN P., POLL P. Preoperative pancreas aspiration biopsy. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1970, 212: 28-32
- <sup>27</sup> HOLM H. H., KRISTENSEN J. K., RASMUSSEN S. N., NORTHEVED A., BARLEBO H. Ultrasound as a guide in percutaneous puncture technique. *Ultrasonics* 1972, 10: 83-86
- <sup>28</sup> GOLDBERG B. B., POLLACK H. H. Ultrasonic aspiration transducer. *Radiology* 1972, 102: 187-189
- <sup>29</sup> HANCKE S., HOLM H. H., KOCH F. Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1975, 140: 361-364
- <sup>30</sup> HO CS, McLOUGHLIN M. J., McHATTIE J. D., TAO L. C. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the pancreas following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1977, 125: 351.
- <sup>31</sup> OSNES M., SERCK-HANSEN A., MYREN J. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. *Scand J Gastroenterol* 1975, 10: 829-831
- <sup>32</sup> OTTO R., DEYHLE P. Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion unter permanenter Sichtkontrolle. Vorläufige Ergebnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 1979, 104: 1667-1669
- <sup>33</sup> ALFIDI R. J., HAAGA J., MEANEY T. F. Computed tomography of the thorax and abdomen: a preliminary report. *Radiology* 1975, 117: 257-264
- <sup>34</sup> HAAGA J. R., ALFIDI R. J. Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiology* 1976, 118: 603-607
- <sup>35</sup> FERRUCCI J. T., WITTENBERG J., MÜLLER P. R., SIMEONE J. F., HARBIN W. P., KIRKPATRICK R. H., TAFT P. D. Diagnosis of abdominal malignancy by radiologic fine needle aspiration biopsy. *AJR* 1980, 13: 323-330
- <sup>36</sup> OKUDA K., TANIKAWA K., EMOURA T., KURATOMI S., JINNOUCHI S., URABE K., SUMIKOSHI T., KAREDA Y., FUKUYAMA Y., MUSA H., MORI H., SHIMOKAWA Y., YAKUSHIJI F., MATSUURA Y. Nonsurgical, percutaneous transhepatic cholangiography-diagnostic significance in medical problems of the liver. *Am J Dig Dis* 1974, 19: 21-36
- <sup>37</sup> RÜTTIMANN A. Iliac lymph node aspiration biopsy through paravascular approach; preliminary report. *Radiology* 1968, 90: 150-152
- <sup>38</sup> GÖTHLIN J. H. Post-lymphographic percutaneous fine needle aspiration biopsy of pancreatic and other abdominal masses. *Radiology* 1977, 123: 319-322
- <sup>39</sup> MARTIN H. E., ELLIS E. B. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930, 92: 169-181
- <sup>40</sup> TURKEL H., BETHELL F. H. Biopsy of bone marrow performed by a new and simple instrument. *J Lab Clin Med* 1943, 28: 1246-1251
- <sup>41</sup> SCHYBERG E. Fine needle biopsy of orbital tumors. *Acta Ophthalmol* 1975, 125: 11
- <sup>42</sup> MAROON J. C., BANK W. O., DRAYER B. P., ROSENBAUM A. F. Intracranial biopsy assisted by computerized tomography. *J Neurosurg* 1977, 46: 740-744
- <sup>43</sup> LUFKIN R. B., PERRESI L. M., HANAFEE W. N. New needle for MR-guided aspiration cytology of the head and neck. *AJR* 1987, 149: 380
- <sup>44</sup> MEYERS M. D. *Dynamic radiology of the Abdomen*. Springer, New York, 1976
- <sup>45</sup> McFADZEAN A. J. S., CHANG K. P. S., WONG C. C. Solitary pyogenic abscess of liver treated by closed aspiration and antibiotics: a

report of 14 consecutive cases with recovery. *Br J Surg* 1954, 41: 141

<sup>46</sup> PEDERSEN J. F., HANCKE S. Renal carbuncle: antibiotic therapy governed by ultrasonically guided aspiration. *J Urol* 1973, 109: 777-780

<sup>47</sup> GOLDMIAN S. M., MINKIN S. D. Renal carbuncle: The use of ultrasound in its diagnosis and treatment. *J Urol* 1977, 118: 525-528

<sup>48</sup> HAAGA J. R., ALFIDI R. J., COOPER-MANN A. M., HAVRILLA T. R., MEANEY T. F., OCKNER S. A., STIFF P., SILBER S. Definitive treatment of a large pyogenic liver abscess with CT guidance. *Cleveland Clin Q* 1976, 43: 585

<sup>49</sup> WELCH C. E., MALT R. A. Abdominal surgery, part III. *N Engl J Med* 1983, 308: 753-758

<sup>50</sup> GERZOF S. G., ROBBINS A. H., JOHNSON W. C., BIRKETT D. H., NABSETH D. C. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five-year experience. *N Engl J Med* 1981, 305: 653-655

<sup>51</sup> DONDELINGER R., MEOLI S., KURDZIEL J. C. Aspiration et drainage percutanés des collections thoraciques et abdominales sous contrôle tomodensitométrique. *J Radiol* 1982, 63 : 75-79

<sup>52</sup> VAINRUB D., HUSHER D. M., GUINN G. A., YOUNG E. J., SEPTIMUS E. J., TRAVIS L. L. Percutaneous drainage of lung abscess. *Am Rev Respir Dis* 1978, 117: 153-157

<sup>53</sup> VAN SONNENBERG E., NAKAMOTO S. K., MUELLER P. R., CASOLA G., NEFF C. D., FRIEDMAN P. J., FERRUCCI J. T., SIMONEONE J. F. CT and ultrasound-guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure. *Radiology* 1984, 151: 349-352

<sup>54</sup> GOBIEN R. P., STANLEY J. H., GOBIEN B. S., VUJIC I., PASS H. L. Percutaneous catheter aspiration and drainage of suspected mediastinal abscesses. *Radiology* 1984, 51: 69-72

<sup>55</sup> BURCKHARDT H., MÜLLER W. Versuche über die Punktion der Gallenblase und ihre Roentgendarstellung. *Dtsch Zschr Chirurg* 1921, 161: 168-172

<sup>56</sup> HUARD P., DO-XUAN HOP. La ponction transhépatique des canaux biliaires. *Bull Soc Méd Chir de l'Indochine* 1937, 15: 1090-1100

<sup>57</sup> REMOLAR J., KATZ S., RYBAK B. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Gastroenterol* 1956, 31: 39-46

<sup>58</sup> SHALDON S., BARBER K. M., YOUNG W. B. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Gastroenterol* 1962, 42: 371-379

<sup>59</sup> HOUSSET E., VANTSIS G. La cholangiographie transpariétohépatique. *La Presse Médicale* 1957, 65: 772-773

<sup>60</sup> PRIOTON J. B., VIALLA M., POUSS I. G. Nouvelle technique de cholangiographie transpariétohépatique. *J Radiol Electrol Méd Nucl* 1960, 41: 205-208

<sup>61</sup> ARNER O., HAGBERG S., SELDINGER S. I. Percutaneous transhepatic cholangiography: puncture of dilated and non-dilated bile ducts under roentgen television control. *Surgery* 1962, 52: 561-571

<sup>62</sup> WIECHEL K. L. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Acta Chir Scand (suppl)* 1964, 330

<sup>63</sup> SELDINGER S. I. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Acta Radiol (suppl)* 1966, 253: 1-234

<sup>64</sup> MOLNAR W., STOCKUM A. E. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter: a new therapeutic method. *AJR* 1974, 122: 356-358

<sup>65</sup> HOEVELS J., LUNDERQUIST A., IHSE I. Percutaneous transhepatic intubation of bile ducts for combined internal-external drainage in preoperative and palliative treatment of obstructive jaundice. *Gastrointest Radiol* 1978, 3: 23-31

<sup>66</sup> RING E. J., HUSTED J. W., OLEAGA J. A. A multihole catheter for maintaining longterm percutaneous antegrade biliary drainage. *Radiology* 1979, 132: 752-754

<sup>67</sup> MORI K., MISUMI A., SUGIYAMA M. Percutaneous transhepatic bile drainage. *Ann Surg* 1977, 185: 111-115

<sup>68</sup> TSUCHIYA Y. A new safer method of percutaneous transhepatic cholangiography. *Jap J Gastroenterol* 1969, 66: 438-455

<sup>69</sup> LUNDERQUIST A., LUNDERQUIST M., OWMAN T. Guidewire for percutaneous transhepatic cholangiography. *Radiology* 1979, 132: 752-754

<sup>70</sup> PEREIRAS R. V., RHEINGOLD O. J., HUTSON D. Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree. *Ann Intern Med* 1978, 89: 589-592

<sup>71</sup> BURCKHARDT F. A new endoprosthesis for nonoperative intubation of the biliary tract in malignant obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet* 1978, 146: 76-79

<sup>72</sup> KARANI J., FLETCHER M., BRINKLEY D., DAWSON J. L., WILLIAMS R., NUNNERLEY H. B. Internal biliary drainage and local radiotherapy with Iridium-192 wire in treatment of bi-

- lar cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 1985, 36: 603-606
- <sup>73</sup> DOUBILET H., MULHOLLAND J. H. Intubation of the pancreatic duct in the human. *Proc Soc Exper Biol and Med* 1951, 76: 113-114
- <sup>74</sup> LEGER L. Surgical contrast visualization of the pancreatic ducts with a study of pancreatic external secretion. *Am J Dig Dis* 1953, 20: 8-12
- <sup>75</sup> RAVINOV K. R., SIMON M. Peroral cannulation of the ampulla of Vater for direct cholangiography and pancreatography. Preliminary report of a new method. *Radiology* 1965, 85: 693-697
- <sup>76</sup> CLASSEN M., DEMLING L. Endoskopische Sphincterotomie der papilla vateri und Steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974, 99: 496-497
- <sup>77</sup> LAGRAVE G., PLESSI J. L., POUGEARD-DULIMBERT G.: Lithiase biliaire résiduelle: extraction à la sonde de Dormia par le drain de Kehr. *Mém Acad Chir (Paris)* 1969, 95: 431-455
- <sup>78</sup> BURHENNE H. J. Nonoperative retained biliary tract stone extraction. *AJR* 1973, 117: 388-392
- <sup>79</sup> PETIT J. L. On tumors formed by bile retained in the gallbladder which have often been mistaken for abscesses of the liver. *Mem Acad R Chir Paris* 1743, 1: 155-157
- <sup>80</sup> BLODGETT G. W. Cholecystostomy. *Homeopathic Times* 1979-1980, 80: 83-86
- <sup>81</sup> LANGENBUCH C. Ein Fall von Extirpation der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis, Heilung. *Berl Klin Wochenschr* 1882, 19: 725-727
- <sup>82</sup> HOGAN M. T., WATNE A., MOSSBURG W. Direct injection into the gallbladder in dogs, using ultrasonic guidance. *Arch Surg* 1976, 111: 564-565
- <sup>83</sup> BEAN W. J., CALONJE M. A., APRILL C. N. Percutaneous catheterization of the gallbladder with ultrasonic guidance. *South Med J* 1979, 72: 612-614
- <sup>84</sup> ELYADERANI M., GABRIELE O. F. Percutaneous cholecystostomy and cholangiography in patients with obstructive jaundice. *Radiology* 1979, 130: 601-602.
- <sup>85</sup> BEAN W. J., DAVIES H., BARNES F. Ultrasonic fragmentation of large residual biliary track stone. *J Clin Ultrasound* 1977, 5: 188-190
- <sup>86</sup> KERLAN R. K., LABERGE J. M., RING E. J. Percutaneous cholecystostomy: preliminary experience. *Radiology* 1985, 157: 653-656
- <sup>87</sup> ALLEN M. J., BORODY T. J., BUGLIOSI T. F. Cholelitholysis using methyl-ter-butyl ether. *Gastroenterol* 1985, 88: 122-125
- <sup>88</sup> SAUERBRUCH T., DELIUS M., PAUMGARTNER G. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med* 1986, 314: 818-822
- <sup>89</sup> DUBOIS F., ICARD P., BERTHELOT G. Coelioscopic cholecystectomy: preliminary report of 36 cases. *Ann Surg* 1990, 211: 60-62
- <sup>90</sup> MOLNAR W., STOCKUM A. E. Transhepatic dilatation of choledochenterostomy strictures. *Radiology* 1978, 129: 59-62
- <sup>91</sup> GOBIEN R. P., STANLEY J. H., ANDERSON M. C. Percutaneous drainage of pancreatic duct for treating acute pancreatitis. *AJR* 1983, 141: 795-796
- <sup>92</sup> DONDELINGER R. F., KURDZIEL J. C. Percutaneous placement of expandable metal stents in the main pancreatic duct. *Semin Intervent Radiol* 1991, 8: 316-320
- <sup>93</sup> THOMSON H. Enormous sac connected with the kidney, recognized as such during life, and repeatedly emptied by tapping. *Trans Path Soc London* 1867, 13: 128-131
- <sup>94</sup> AINSWORTH W. L., VERT S. A. The differential diagnosis between renal tumor and cyst. *J Urol* 1951, 66: 740-744
- <sup>95</sup> BEAN W. J. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981, 138: 329-332
- <sup>96</sup> WICKBOM I. Pyelography after direct puncture of the renal pelvis. *Acta Radiol* 1954, 41: 505-512
- <sup>97</sup> GOODWIN W. E., CASEY W. C., WOLF W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *JAMA* 1955, 157: 891-894
- <sup>98</sup> FARINAS Ph. A new technique for arteriographic examination of the abdominal aorta and its branches. *AJR* 1941, 46: 641-645
- <sup>99</sup> FOLEY FEB. A self-retaining bag catheter. *J Urol* 1937, 38: 140-143
- <sup>100</sup> Cournand A., Ranges H. A. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941, 46: 462-466
- <sup>101</sup> ODMAN P. Re radiopaque polythene catheter. *Acta Radiol* 1959, 52: 52-64
- <sup>102</sup> BARTLEY O., CHIDEKEL N., RUDBERG C. Percutaneous drainage of the renal pelvis for uraemia due to obstructed urinary outflow. *Acta Chir Scand* 1964, 129: 443-446
- <sup>103</sup> FERNSTROM I., JOHANSSON B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976, 10: 257-259

- <sup>104</sup> CASTANEDA-ZUNIGA W. R., CLAYMAN R., SMITH A., RUSNAK B., HERRERA M., AMPLATZ K. Nephrostolithotomy: percutaneous techniques for urinary calculus removal: AJR 1982, 139: 721-726
- <sup>105</sup> BRIDENBAUGH L. D., MOORE D. C., CAMPBELL D. D. Management of upper abdominal cancer pain: treatment with celiac plexus block with alcohol. JAMA 1964, 190: 877-880
- <sup>106</sup> HEGEDUS V. Relief of pancreatic pain by radiography-guided block. AJR 1979, 133: 1101-1103
- <sup>107</sup> BELL S. N., COLE R., ROBERTS-THOMSON I. C. Coeliac plexus block for control of pain in chronic pancreatitis. Br Med J 1980, 281: 1604
- <sup>108</sup> BUY J. N., MOSS A. A., SINGLER R. C. CT guided coeliac plexus and splanchnic nerve neurolysis. J Comput Assist Tomogr 1982, 6: 315-319
- <sup>109</sup> REID W., WATT J. K., GRAY T. G. Phenol injection of the sympathetic chain. Br J Surg 1970, 57: 45-50
- <sup>110</sup> KUX M., TRITSCH A., KOKOSCHKA R. Endoscopic thoracic sympathectomy for the treatment of Raynaud's phenomenon and disease. Eur Surg Res 1976, 8: 32-33
- <sup>111</sup> WEALE F. E. Upper thoracic sympathectomy by transthoracic electrocoagulation. Br J Surg 1980, 67: 71-72
- <sup>112</sup> WILKINSON H. A. Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy: a new technique. Neurosurgery 1984, 15: 811-814
- <sup>113</sup> DONDELINGER R. F., KURDZIEL J. C. Percutaneous phenol block of the upper thoracic sympathetic chain with computed tomography guidance. Acta Radiol 1987, 28: 511-515
- <sup>114</sup> HAXTON H. A. Chemical sympathectomy. Br Med J 1949, 1: 1026-1028
- <sup>115</sup> DONDELINGER R. F., KURDZIEL J. C. Percutaneous phenol neurolysis of the lumbar sympathetic chain with computed tomography control. Ann Radiol (Paris) 1984, 27: 376-379
- <sup>116</sup> COPE C. Selective bronchial catheterization by a new percutaneous transtracheal technique. AJR 1966, 96: 932-935
- <sup>117</sup> BILBAO M. K., KRIPPHAENEN W. W., DOTTER C. T. Catheter retrieval of foreign body from the gastrointestinal tract. AJR 1971, 111: 473-478
- <sup>118</sup> THURMOND A. S., ROSCH J. Nonsurgical fallopian tube recanalization for treatment of infertility. Radiology 1990, 174: 371-374

# Braunovidon® Salbe

zur äußerlichen Wundbehandlung



**HOSPILUX**

S.A.R.L.

8, rue Henri Schnadt (Zone Cloche d'Or)

L-2530 LUXEMBOURG

Tél.: 40 05 50 Fax: 40 36 01 Tx: 60 523

- Fournitures pour hôpitaux, collectivités, cabinets médicaux, soins à domicile et laboratoires
- Produits pharmaceutiques en gros
- Matériels de premiers secours
- Produits de désinfection
- Produits pour sportifs

# DÉTECTION PAR HYBRIDISATION IN SITU DE LA TRISOMIE 12 DANS LA LEUCÉMIE LYMPHATIQUE CHRONIQUE

**C. DUHEM, E. POECKES\*,  
P. MOLITOR, D. HEINTZ,  
F. RIES, M. DICATO**

Département d'Hématologie-Oncologie  
Centre Hospitalier de Luxembourg  
\* Recherche Cancer et Sang,  
L-1210 Luxembourg

## 1) INTRODUCTION

La leucémie lymphatique chronique (ou LLC) est caractérisée par la prolifération de petits lymphocytes d'allure mature et d'origine B dans la majorité des cas. Il s'agit d'une maladie touchant une population généralement âgée de plus de 50 ans et affectant un décours très variable, susceptible d'amener au décès du patient endéans l'année suivant le diagnostic ou à l'opposé, 15 à 20 ans plus tard, souvent par pathologie associée. L'opportunité d'avoir dès le diagnostic une idée précise du pronostic de la LLC que l'on vient de découvrir permettrait de décider de l'indication d'un traitement, voire, le cas échéant, de déterminer son agressement.

Les facteurs de pronostic de la LLC dont on dispose actuellement reposent sur des critères cliniques et biologiques, en tête desquels on retrouve l'extension de la maladie traduite par le staging clinique. Le premier système de stadification proposé par RAI en 1975 reste l'un des plus utilisés et permet sur base de l'entreprise anatomique des aires lymphoïdes et de l'existence ou non de cytopénies (anémie, thrombopénie) par défaillance médullaire de déterminer 3 sous-groupes de patients aux courbes de survie se départageant clairement (Figure 1) (RAI 1, 2-3, 4-5)<sup>6</sup>.

A l'intérieur de ces différents groupes (surtout des deux premiers puisque le troisième a un pronostic uniformément mauvais), les patients présentent de grandes variations individuelles en terme de survie et de réponse au traitement (taux et durée de réponse) et il faudrait donc encore y améliorer la définition du pronostic. Parmi les nombreux critères évalués à cette fin, seulement trois ont une valeur prédictive péjorative indépendante, qui sont:

1) le caractère diffus de l'infiltration par des cellules leucémiques à l'examen de la biopsie médullaire réalisée lors du diagnostic;

2) le temps de doublement de la lymphocytose périphérique indépendamment de tout traitement;

3) la présence d'anomalies caryotypiques révélées par analyse cytogénétique de la moelle ou du sang périphérique des patients atteints de LLC<sup>5</sup>.

## II) ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES DES LLC

On savait depuis des années que l'existence d'anomalies chromosomiques spécifiques pouvait affecter le pronostic de patients porteurs de leucémies aiguës, mais les choses étaient moins clairement établies pour ceux atteints de LLC, du moins jusqu'à la fin des années 80. Il existe chez ces derniers plus de 50% d'anomalies caryotypiques de distribution non fortuite<sup>10</sup>. Les résultats de l'étude multicentrique du groupe suédois de JULIUSSON et GHARTON publiée en 1990 permirent de tirer des conclusions plus définitives: parmi les 391 patients atteints de LLC typique qui purent être évalués cytogénétiquement, 218 (soit 56%) présentaient une anomalie caryotypique<sup>9</sup>. L'anomalie cytogénétique la plus fréquente était la trisomie 12, présente chez 30% des patients à caryotype perturbé, suivie des anomalies structurales du chromosome 13 (23% des anomalies), la plupart entreprenant le site du gène du rétinoblastome; les anomalies du chromosome 14 étaient également présentes de manière préférentielle (19% des anomalies caryotypiques). Alors que dans cette étude, les patients avec caryotype normal avaient une survie moyenne de plus de 15 ans, celle des patients avec caryotype perturbé était de 7,7 ans, tous autres facteurs de pronostic confondus. Il faut encore noter que le pronostic des LLC à caryotype anormal est influencé par le nombre d'anomalies caryotypiques individualisées et se dégrade nettement en fonction de leur accumulation.

Les raisons de la valeur pronostique défavorable dont sont grevées les LLC avec caryotype perturbé restent largement spéculatives. Plusieurs évidences plaident en défaveur du caractère causal de ces anomalies à un stade précoce de la maladie (tel que le fait qu'elles ne se retrouvent que dans une proportion des cellules clonales de LLC)<sup>7</sup>; par contre chacune de ces anomalies pourrait procurer un avantage prolifératif aux cellules clonales qu'elles affectent. En ce qui concerne les anomalies touchant le chromosome 12, en particulier la trisomie 12, il faut imaginer que le gain d'un chromosome 12 pourrait aussi favoriser la prolifération cellulaire par apport de matériel: plusieurs gènes, tels que celui de l'IGF-1, de l'Interféron gamma et du Stem Cell Factor ont été

localisés sur le chromosome 12 et pourraient agir comme facteur de croissance bien que cette hypothèse soit peu convaincante. Sur le bras court du chromosome 12, on a également localisé le gène *mdm2*, dont le produit est une cycline possédant une activité inactivatrice sur le produit normal de *p53*; cette production peut donc entraver l'activité normale de ce gène suppresseur de tumeur et participer ainsi à la perte du contrôle prolifératif normalement assuré dans les cellules diploïdes.

L'obtention d'études cytogénétiques valables est particulièrement délicate dans les cas de LLC, car dans cette maladie les cellules malignes se divisent lentement et il est difficile d'y obtenir des métaphases pour l'analyse cytogénétique malgré l'utilisation de mitogènes spécifiques, y rendant particulièrement intéressante une méthode alternative permettant d'évaluer des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées sur des cellules en interphase. Dans ce sens, la technique d'Hybridation In Situ (HIS) se prête particulièrement bien à l'étude des LLC puisque permettant l'étude des cellules en interphase, offrant un maximum de renseignements dans le cas des trisomies ou en tous cas des excès de matériel chromosomique. Réciproquement, la trisomie 12 y étant l'anomalie la plus fréquemment rencontrée, la LLC offre un champ d'application idéal de «rodage» pour la technique de HIS, vu la fréquence de la maladie et l'obtention aisée de tissu tumoral analysable, en l'occurrence de sang.

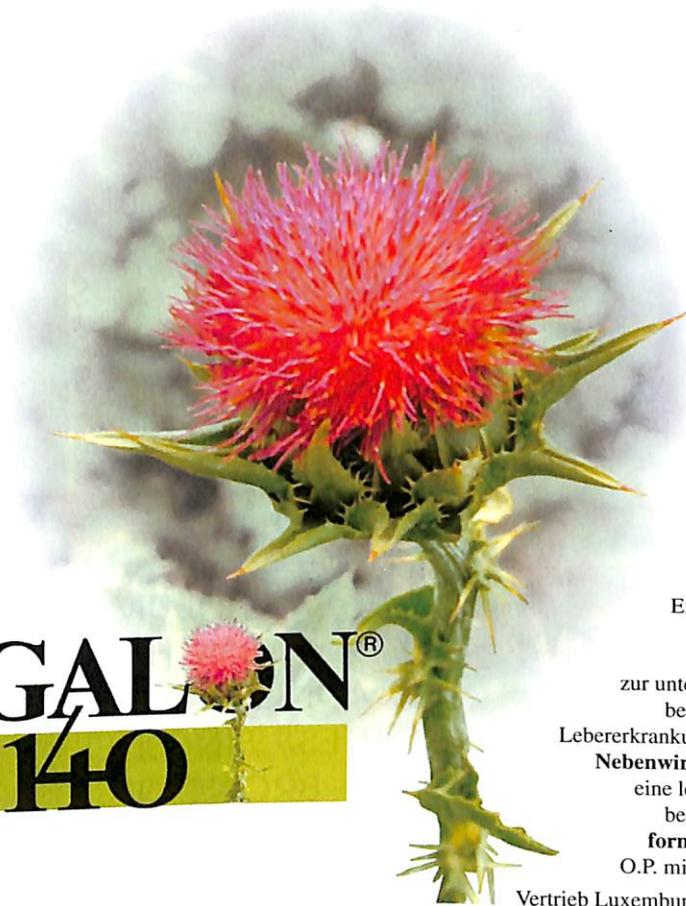
## III) TECHNIQUE D'HYBRIDISATION IN SITU (HIS)

La technique d'HIS remonte aux balbutiements de la biologie moléculaire, au début des années 1970, et a depuis bénéficié de nombreuses améliorations, notamment liées à la synthèse de sondes spécifiques dirigées contre les produits de gènes, tels que l'ARN messager endocellulaire ou un matériel viral exogène. Initialement, des sondes marquées isotopiquement étaient mises en évidence après hybridation par autoradiographie alors que ce repérage est actuellement plus souvent réalisé par fluorescence ou par réactions enzymatiques (cfr.infra).

Le principe de la technique de l'HIS est celui du Southern Blot mais le repérage du matériel génétique ciblé ne se fait pas sur gel mais bien «in situ», c'est-à-dire sur tissu intact ou frottis cellulaire. Elle consiste en hybridation de sondes d'ADN (double brin ou cDNA) ou d'ARN avec la séquence complémentaire dans la cellule cible. Dans les applications courantes de

Natürlich

# Lebertherapie



**LEGALON®**  
**140**

**Legalon® 140**

**Zusammen-  
setzung:**

1 Kapsel enthält:  
140 mg Silymarin  
mit mind. 60 mg  
Silibinin in 180 mg  
Extr. Fruct. Cardui mariae.

**Anwendungsgebiete:**

Toxische Leberschäden;  
zur unterstützenden Behandlung  
bei chronischentzündlichen  
Lebererkrankungen und Leberzirrhose.

**Nebenwirkungen:** Vereinzelt wird  
eine leicht laxierende Wirkung  
beobachtet. **Darreichungs-**

**form und Packungsgrößen:**  
O.P. mit 60 Kapseln. Rezeptfrei.

Vertrieb Luxemburg:  
INTEGRAL S.A.

Stand: Januar 1995  
MADAUS AG, Köln

ARZNEIMITTEL



AUS NATURSTOFFEN

# Augmentin

TRADE  
MARK

LA MAITRISE DE A à Z

BE  
A  
WINNER

TES  
IES  
TES  
IES  
TES  
TES  
TES  
CHITES  
PNEUMO  
ES - BRONCHITES  
NEUMONIES - OTITES  
ITES - OTITES - SINUSITES  
NIES - OTITES - BRONCHITES  
ITES - SINUSITES - PNEUMONIES

**BEECHAM**

*SmithKline Beecham Pharma s.a.  
rue du Tilleul 13 - 1332 Genval*

l'HIS, on utilise deux types de sondes différents, tant dans leur structure que dans leur finalité:

- les sondes Alpha- et Bêta-satellites dirigées contre des petits éléments répétitifs des chromosomes, respectivement centromériques ou télomériques et dont le but est de révéler non pas la séquence en question, mais les anomalies numériques et structurelles des chromosomes dont ils sont porteurs; ces sondes sont disponibles pour les 24 chromosomes humains.

- les sondes complémentaires de séquences spécifiques et dont le but est de révéler la présence et le nombre de ces séquences, mutées ou non.

Les étapes de la technique d'HIS sont schématisées dans la figure 2. Dans le cas précis de la recherche d'une trisomie 12 chez un patient atteint de LLC, on appliquera une sonde centromérique, spécifique pour le chromosome 12, sur frottis sanguin ou médullaire non fixé. La sonde et le DNA cellulaire sont dénaturés par la chaleur (80° C) en une étape unique; l'hybridation sonde-DNA cellulaire est alors réalisée durant la nuit à 37 degrés dans des conditions de stringence optimale, puis l'excès de sonde non fixée est éliminé afin de diminuer le background. La sonde fixée est alors détectée par réaction immunohistochimique (anticorps antidigoxigénine couplée à la phosphatase alcaline) et enzymatique (réaction de la phosphatase alcaline qui modifie la couleur d'un substrat chromogène) et une contrecoloration du frottis est ensuite réalisée à l'hématoxyline. La détection par réaction enzymatique distingue cette méthode de la FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation) où la sonde est repérée par un anticorps marqué par un réactif fluorescent; il existe actuellement des sondes directement marquées, court-circuitant la dernière étape.

Les résultats de l'HIS sont exprimés par une énumération des signaux d'hybridation sur une moyenne de 300 cellules (100-500) où l'on ne doit idéalement ne compter que les lymphocytes; le pourcentage des cellules trisomiques est calculé sur le nombre de cellules analysables soit celles présentant 1, 2, 3 ou 4 spots.

L'HIS est une technique de plus en plus largement utilisée dans des indications très diverses (virologie, médecine prénatale, ...). Elle doit son succès aux nombreux avantages qu'elle présente, en particulier sur les examens caryotypiques réalisés par méthodes cytogénétiques conventionnelles, requérant un travail long et fastidieux, n'apportant des résultats qu'au terme de deux à quatre semaines. Pour étude en HIS, le matériel peut quant à lui être «processé» en 4 à 24 heures et l'analyse de 1 000 à 2 000 cellules réalisée en une

moyenne de 30 minutes. Outre sa rapidité et son aptitude à analyser de larges échantillons, cette technique offre une bonne sensibilité et une spécificité excellente, permet d'obtenir des données caryotypiques sur cellules ne se divisant pas ou en différenciation terminale, ainsi que sur des échantillons trop pauvres pour envisager une analyse cytogénétique (par exemple en cours de chimiothérapie, après greffe de moelle osseuse, sur une moelle fibrosée ou hypocellulaire)<sup>11</sup>; les renseignements fournis par l'HIS peuvent encore être obtenus après que les frottis à examiner aient été «négligés» pendant plusieurs jours alors que l'analyse cytogénétique de sang ou de moelle exige idéalement une mise en culture immédiate. Enfin, cette technique permet une corrélation visuelle directe entre la cytogénétique et la morphologie (diagnostic différentiel entre cellules bénignes et malignes dans les cas équivoques). Les principales applications actuelles ou potentielles de l'HIS en cancérologie sont reprises dans le tableau 1.

Bien évidemment, cette technique présente également des limitations qui sont essentiellement:

- la disponibilité limitée des sondes spécifiques (translocation, mutation);

- une sensibilité satisfaisante pour les gains de matériel, tels que les trisomies et une sensibilité beaucoup moins bonne pour les pertes de matériel (faux positif des monosomies: 2 à 10%);

- le processing d'autres éléments que les frottis de sang ou de moelle peut être difficile et amener à des artefacts (tels que la fausse monosomie);

- surtout, l'HIS ne permet la détection que d'une anomalie chromosomique à la fois et donc de ne répondre qu'à la question de la présence ou de l'absence de cette aberration; dans ce sens, la cytogénétique est souvent complémentaire, en détectant initialement d'éventuelles anomalies chromosomiques qui pourront ensuite être monitorées par HIS. Il faut noter que des méthodes plus délicates d'hybridation multicolore permettant de repérer simultanément plusieurs anomalies chromosomiques sont en cours de développement.

#### IV. TRISOMIE 12 ET CLL

Depuis le début des années 90, une dizaine d'études ont été publiées sur la détection de trisomie 12 par HIS (le plus souvent par FISH) dans des séries de LLC dans le double but de roder la technique et d'en démontrer la reproductibilité ainsi que d'étudier ce paramètre isolé comme facteur de pronostic de la mala-

die<sup>1-5/11</sup>. Quatre études récentes et regroupant un nombre significatif de patients sont reprises dans le tableau 2 de même que certaines caractéristiques qui en ressortent, telles que le taux de positivité variable, la trisomie 12 détectée par FISH allant de 11 à 42% alors que la positivité de la trisomie 12 par cytogénétique est elle assez constante (6 à 12%)<sup>2/3/5/12</sup>. La «récupération» de la cytogénétique par la FISH est donc substantielle dans la plupart des cas, probablement pour les raisons précitées. Dans l'étude d'ESCUDIER et al.<sup>5</sup>, un suivi moyen des patients de l'ordre de 4 ans a permis d'apprécier la valeur prédictive de la trisomie 12: c'est ainsi que lorsque l'anomalie est présente, la durée moyenne de survie des patients à dater du diagnostic de CLL est de 7.8 années alors que pour ceux à caryotypes normaux où l'anomalie est absente, elle est de 14.4 années. Comme l'a démontré JULIUSSON<sup>8</sup> dans les LLC à caryotypes perturbés, les aberrations chromosomiques sont stables, présentes dès le début de la maladie et n'apparaissent pas dans le décours de la maladie, comme la translocation<sup>9/22</sup> ou la mutation de p53 dans la leucémie myéloïde chronique. On peut donc apprécier la présence d'une trisomie 12 en cours de suivi d'une LLC alors que le calcul de la survie remonte à la date du diagnostic de l'affection. D'autre part, la répétition de cet examen dans les cas négatifs semble inutile.

Deux études ont retrouvé une positivité particulièrement élevée de la trisomie 12 dans les LLC dites «atypiques» (expression élevée de l'immunoglobuline de surface, morphologie atypique des cellules de LLC, CD 5 négatif, FMC 7 positif, . . .) dont elle serait donc une autre caractéristique<sup>3/12</sup>. Il ne semble pas y avoir de corrélation nette entre la positivité de la trisomie 12 et la réponse au traitement.

Entre octobre 94 et mars 95, la présence de trisomie 12 a été investiguée chez 25 patients atteints de CLL et suivis dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), ventilée sur les caractéristiques reprises dans le tableau 3. La présence d'une trisomie 12 (c'est-à-dire plus de 5% de cellules trisomiques sur le total des lymphocytes) a été retrouvée chez 6 de ces patients, soit dans une proportion de 24%, intermédiaire de celles rapportées par les autres études. La répartition des patients trisomiques ou non est sensiblement la même tant au niveau des stades de la maladie, de la moyenne d'âge et du délai de diagnostic. Des 6 patients présentant une trisomie 12, 2 avaient une LLC «atypique» selon les caractéristiques précitées.

## V. CONCLUSION

L'étude de la trisomie 12 par technique d'HIS dans les cas de LLC permet d'illustrer l'intérêt de cette technique tout en faisant la preuve de sa fiabilité, de sa facilité d'application et de sa sensibilité par rapport à la cytogénétique classique, en particulier dans l'indication en question où elle est plus rentable.

L'HIS peut s'appliquer à de nombreuses indications en hématologie-oncologie, en dehors d'un contexte de recherche fondamentale, en permettant la détection d'anomalies caryotypiques précises sur cellules en interphase.

Dans le cas particulier de la LLC, il serait intéressant de préciser l'existence ou non d'une trisomie 12 par HIS dans la mise au point initiale bien que l'implication de sa présence n'y soit pas encore très claire, en tout cas pas au point d'amener à une modification au traitement initialement projeté. Ce paramètre doit faire l'objet d'études cliniques, peut-être plus particulièrement dans certains sous-groupes tels que les LLC atypiques de manière à faire ressortir clairement sa signification ou sa valeur prédictive qui pourraient actuellement être diluées dans la masse des LLC tout venant.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> BIENZ N., CARDY D. L., LEYLAND M. S., HULTEN M. A. Trisomy 12 in B-cell chronic lymphocytic leukemia: an evaluation of 33 patients by direct fluorescence in situ hybridization (FISH) *Br. J. Haematol.*, 1993, 85: 819-822.
- <sup>2</sup> COIGNET L., BERTEAS M. F., VASSELON C., JAUBERT J., GUYOTAT D. Trisomy 12 in B-cell lymphocytic leukemia.: interphase study by in situ hybridisation in 75 patients. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1993, 35: 129-134.
- <sup>3</sup> CRIEL A., WLODARSKA I., MEEUS STUL M., LOUWAGIE A., VAN HOOFF A., HIDAJAT M., MECUCCI C., VAN DEN BERGHE H. Trisomy 12 is uncommon in typical chronic lymphocytic leukemias. *Br. J. Haematol.*, 1994, 87: 523-528.
- <sup>4</sup> DOHNER H., POHL S., BULGAY-MORSCHER M., STILGENBAUER S., BENTZ M., LICHTER P. Trisomy 12 in chronic lymphoid leukaemias – a metaphase and interphase cytogenetic analysis. *Leukemia*, 1993, 7 (4): 516-520.
- <sup>5</sup> ESCUDIER S. M., PEREIRA-LEAHY J. M., DRACH J. W., WEIER H. U., GOODACRE A. M., CORK M. A., TRUJILLO J. M., KEATING M. J., ANDREEFF M. Fluorescent in situ hybridization and cytogenetic studies of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993, 81 (10): 2702-2707.

<sup>6</sup> FOON K. A., RAI K. R., GALE R. P. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Ann. Int. Med.*, 1990, 113 (7): 525-539.

<sup>7</sup> GARCIA-MARCO J., MATUTES E., MORILLA R., ELLIS J., OSCIER D., FANTES J., CATOVSKY D., PRICE C. M. Trisomy 12 in B-cell chronic lymphocytic leukemia assessment of lineage restriction by simultaneous analysis of immunophenotype and genotype in interphase cells by fluorescence in situ hybridization. *Br. J. Haematol.*, 1994, 87: 44-50.

<sup>8</sup> JULIUSSON G., FRIBERG K., GHARTON G. Consistency of chromosomal aberrations in chronic B-lymphocytic leukemia – a longitudinal cytogenetic study of 41 patients. *Cancer* 1988; 62: 500-506.

<sup>9</sup> JULIUSSON G., OSCIER D. G., FITCHETT. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal

abnormalities. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323: 720-726

<sup>10</sup> HAN T., OZER H., SADAMORI N., EMRICH L., GOMEZ A. HENDERSON E. S., BLOOM M. L., SANDBERG A. A. Prognostic importance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 288-292.

<sup>11</sup> LE BEAU M. M. «Fluorescence in situ hybridization in cancer diagnosis» in: *Important Advances in Oncology*, 1993 P. 29-45, ed. by DE VITA, HELLMAN, ROSENBERG J. B., Lippincott Company Philadelphia, 1993.

<sup>12</sup> QUE T. H., GARCIA-MARCO J., ELLIS J., MATUTES E., BRITO BABAPULLE V., BOYLE S. CATOVSKY D. Trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization: analysis by stage, immunophenotype and morphology. *Blood* 1993, 82 (2): 571-575.

## CLASSIFICATION DE RAI

STADE	Lymphocytes > 15 x 10 <sup>9</sup> /L	Adénopathies	Hépatosplénomégalie	Hémoglobine < 11g/dl	Plaquettes < 100 x 10 <sup>9</sup> /L
O	+	-	-	-	-
I	+	+	-	-	-
II	+	+/-	+	-	-
III	+	+/-	+/-	+	-
IV	+	+/-	+/-	+/-	+

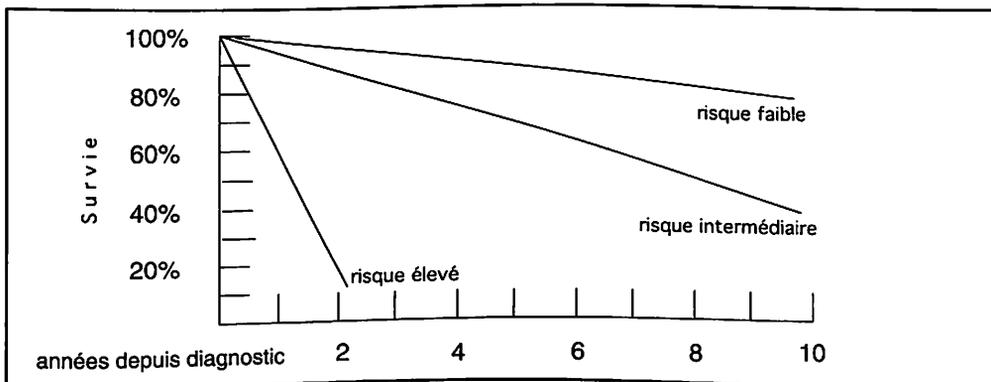


Figure 1: Classification de RAI et courbes de survie des patients atteints de LLC en fonction du stade clinique (Rai 1: risque faible, Rai 2-3: risque intermédiaire, Rai 4-5: risque élevé)

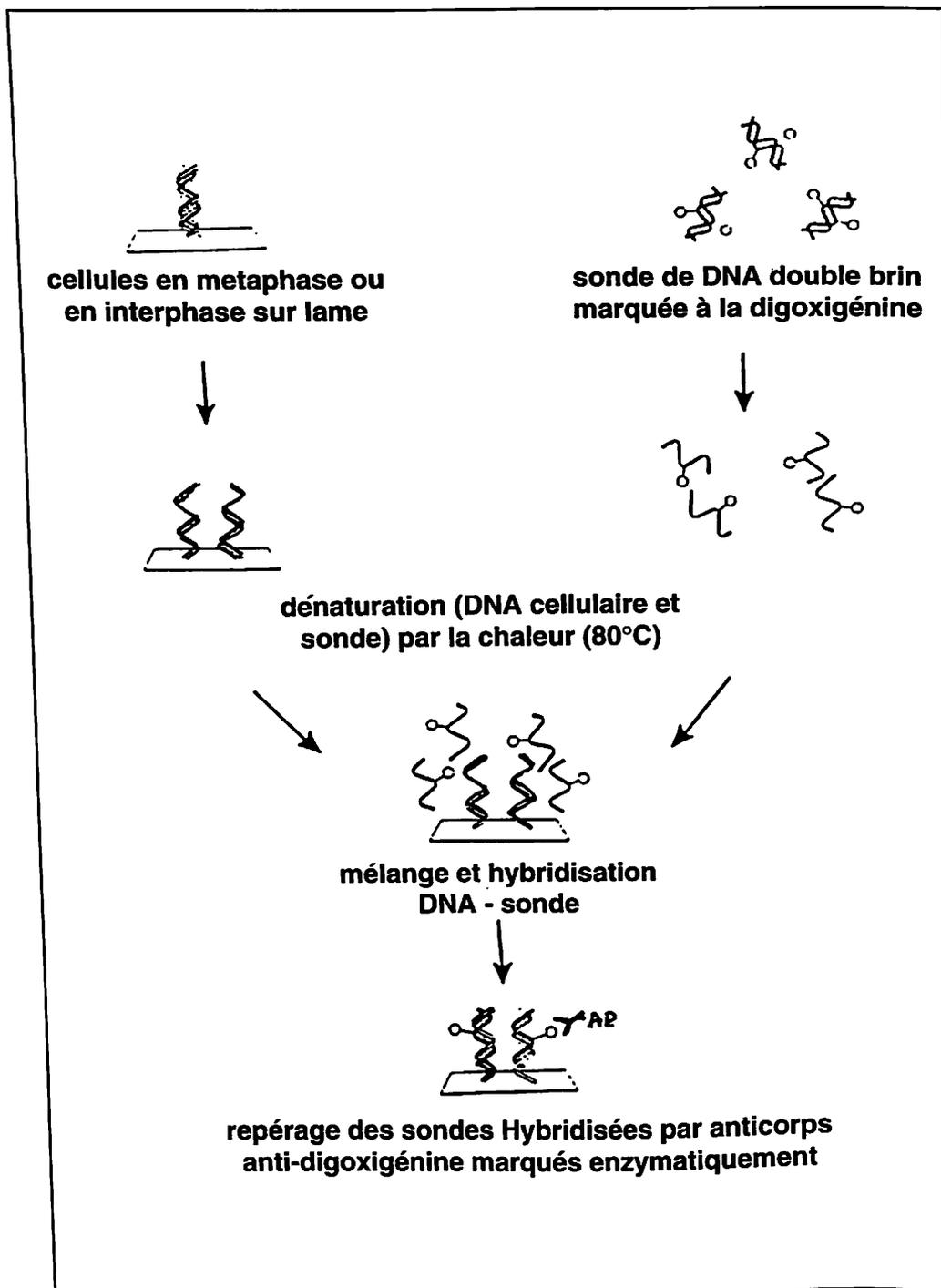


Figure 2: Schématisation de la technique d'HIS (méthode CHL)

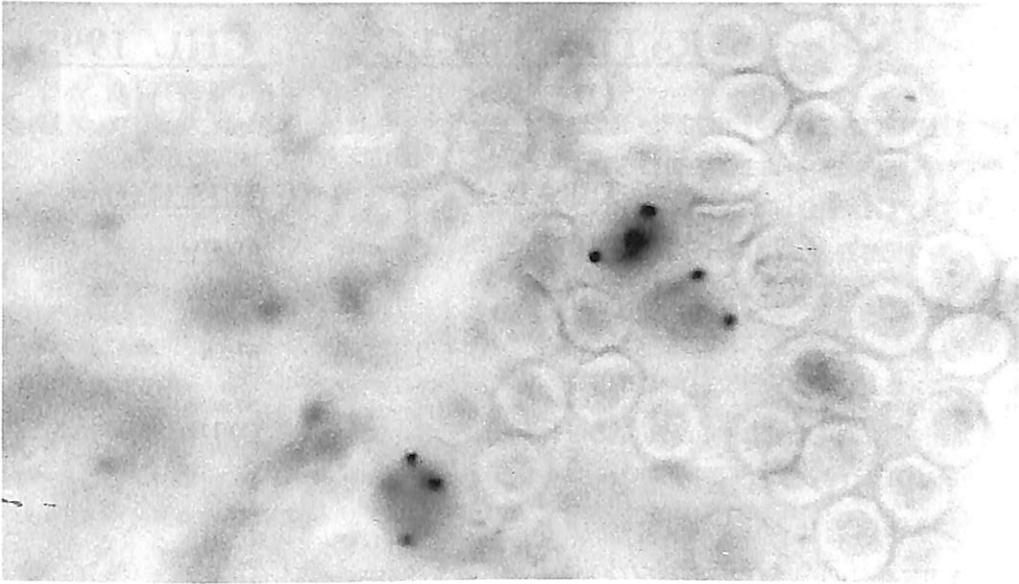


Figure 3: Repérage d'une trisomie 12 dans un lymphocyte sur frottis sanguin de LLC à côté d'un lymphocyte diploïde pour le chromosome 12 (patient CHL)

---

#### TABLEAU 1: APPLICATIONS DE L'HIS EN HÉMATO-CANCÉROLOGIE

Détection d'anomalies chromosomiques numériques et structurales.

Identification des chromosomes marqueurs (chromosomes réarrangés d'origine incertaine).

Monitoring des effets de traitements et de la maladie résiduelle minimale.

Détection de rechute précoce.

Identification de l'origine de cellules médullaires après transplantation de moelle.

Identification de la lignée de cellules cancéreuses.

Examen du caryotype de cellules ne se divisant pas ou en interphase.

Détection de l'amplification génique.

---

## PATIENTS LLC - CHL 1995 (n = 25)

	<u>TRIS. 12 (-)</u>	<u>TRIS. 12 (+)</u>
<b>No-patients (%)</b>	<b>19 (76 %)</b>	<b>6 (24%)</b>
<b>Hommes/Femmes</b>	<b>8 / 11</b>	<b>1/5</b>
<b>Age</b>	<b>67.4 a</b>	<b>67.5 a</b>
<b>Diagnostic</b>	<b>55 mois ( 9 - 132)</b>	<b>50 mois (23/120)</b>
<b>Stade RAI 0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>positivité ISH (% cell)</b>	<b>2.0 (0.5 - 3.6)</b>	<b>34.9 (20.2 - 48)</b>

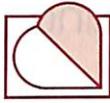
Tableau 2: Etudes comparant la positivité de la trisomie 12 dans des LLC par cytogénétique et par HIS

## TRISOMIE 12 ET LLC

	N° Patient	Trisomie 12			LLC typique et atypique	Pronostic
		CG	FISH	FISH/CG		
Escudier et al. Blood 1993, 10:2702	117	12%	35%	2,9	-	Survie
QUE et al. Blood 1993, 2: 571	183	7,6%	11,5%	1,5	0,076 0,47	-
COIGNET et al. Nouv.Rev.Fr.Hémat.,1993,35:12	75	14,6%	42,6%	2,9	-	-
CRIEL et al. Br.J.Haem. 1994,87:523	111	11,7%	14,4%	1,2	0,07 0,45	-

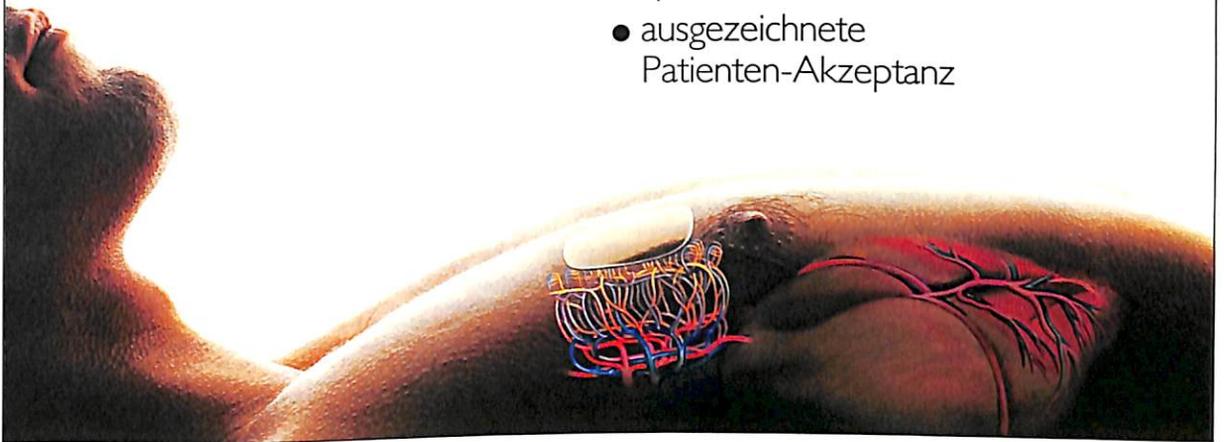
Tableau 3: Recherche de la trisomie 12 par HIS chez 25 patients atteints de LLC (CHL – octobre 94 à mars 95)

**deponit**<sup>®</sup>  
nitroglycerin



**der erste Konzentrations-  
Gradienten-gesteuerte  
transdermale Nitroglycerin  
Schutzfilm für das Herz**

- systemkontrollierte transdermale Freisetzung
- gleichmäßige und haut-unabhängige Resorption
- kein "First-Pass" Metabolismus
- einmal tägliche Applikation
- zuverlässige und wirksame Therapie der Angina Pectoris
- 0,3 mm dünn, äußerst flexibel
- hervorragende Haftung
- einfache Handhabung, spezielle Abziehhilfe
- ausgezeichnete Patienten-Akzeptanz



**Zusammensetzung:** Ein transdermales Depot-Pflaster **deponit**<sup>®</sup> 5/**deponit**<sup>®</sup> 10 enthält 16 mg/32 mg Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin). Es werden durchschnittlich ca. 5 mg/10 mg Wirkstoff in 24 Stunden an die Haut abgegeben. **Anwendungsgebiete:** Anfallsprophylaxe der Angina Pectoris, Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit, chronische Linksherzinsuffizienz (zusätzlich zu Herzglykosiden und/oder Diuretika). **Gegenanzeigen:** Akutes Kreislaufversagen (Schock, Gefäßkollaps), sehr niedriger Blutdruck, akuter Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken. **Hinweise:** nicht geeignet zur Behandlung akuter Angina Pectoris-Anfälle. Während einer Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung anwenden. **Nebenwirkungen:** Nitratkopfschmerz, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Flush). Allergische Hautreaktionen, Jucken, Hautbrennen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. **Wechselwirkung mit anderen Mitteln:** Die gleichzeitige Gabe von anderen Vasodilatoren, Antihypertonika, Kalzium-Antagonisten, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. **Dosierung sowie weitere Informationen:** siehe Gebrauchsinformation für Fachkreise. **Handelsformen und Packungsgrößen:** **deponit**<sup>®</sup> 5 – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. **deponit**<sup>®</sup> 10 – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. **Rezeptpflichtig.** SCHWARZ PHARMA AG · Mittelstraße 11–13 · D-4019 Monheim Bundesrepublik Deutschland.

**SCHWARZ**  
P H A R M A

Gastrosil®  Tropfen

Gastrosil® 50  Injektionslösung – Gastrosil®  Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für  Kinder und Erwachsene

Gastrosil®  Tabletten – Gastrosil®-retard  Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite  Kapseln

rezeptpflichtig

# so oder so: Gastrosil®

Das Metoclopramid-Programm

**Gastrosil®** Wirkstoff: Metoclopramidhydrochlorid

**Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg ( $\approx$  10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 ml Lösung ( $\approx$  17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg ( $\approx$  5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Ampulle ( $\approx$  2 ml) enthält 10,54 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat ( $\approx$  10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Kinder enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg. 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält: Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Retardkapsel enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 31,6 mg ( $\approx$  30 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Retardkapsel mite enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat ( $\approx$  15 mg Metoclopramidhydrochlorid). Gastrosil® 50: 1 Ampulle ( $\approx$  10 ml) enthält 52,68 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat ( $\approx$  50 mg Metoclopramidhydrochlorid). Anwendungsgebiete: Motilitätsstörungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z. B. bei Refluxkrankheit; Magenschleimhautentzündung; Sodbrennen. Zur unterstützenden, symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- bzw. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne, medikamentenbedingte Übelkeit. Gastrosil® Injektionslösung: auch zur Behandlung von postoperativ drohender Darmatonie. Gastrosil® retard mite: auch symptomatisch bei diabetischer Gastroparese. Gastrosil® 50: Hochdosierte Metoclopramid-Therapie bei Übelkeit und Erbrechen durch das Zytostatikum Cisplatin. **Gegenanzeigen:** Phäochromozytom, prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® nicht empfohlen. Patienten mit Sorbitintoleranz (Fructoseintoleranz), z. B. bei Fructose-1,6-Diphosphatase-Mangel. Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren. Kinder unter 6 Jahren nur bei vitaler Indikation erhalten. Gastrosil® darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. Gastrosil® 50: Phäochromozytom (Geschwulst des Nebennierenmarks), prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® 50 nicht empfohlen. Schwangere, stillende Mütter und Kinder unter 14 Jahren sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden. **Nebenwirkungen:** Dyskinesisches Syndrom; i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG; Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen. Unruhezustände, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkte Darmtätigkeit, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum. Bei Langzeitanwendung kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Gastrosil® Lösung enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Nach Gabe von Gastrosil® Injektionslösung kann es bei Neugeborenen, besonders aber bei Frühgeborenen, zu einer Methämoglobinämie (Vermehrung von Methämoglobin im Blut) kommen. Gastrosil® 50: In Einzelfällen kann nach Injektion oder Infusion von Gastrosil® 50 ein dyskinesisches Syndrom (Krampferscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich, Blickkrämpfe) und Parkinsonsche Krankheit auftreten. Bei Patienten mit erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft ist deshalb besondere Vorsicht erforderlich. Bei Auftreten von Krampferscheinungen muß Gastrosil® 50 abgesetzt werden. Durch i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG; Angaben des Herstellers beachten) als Gegenmittel können die Krampferscheinungen sofort zum Verschwinden gebracht werden, Müdigkeit oder motorische Unruhe, Schwindel, Durchfälle (Diarrhoe), ataktische Störungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg (Bradykardie), Depressionen vor allem nach Absetzen von Metoclopramid. Bei längerer Behandlung kann es zu Brustdrüsenanschwellung, Milchabsonderung, Störungen des Monatszyklus. Gastrosil® und Gastrosil® 50 können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Gastrosil® Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, 30, 50 und 100 ml Lösung, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen à 2 ml Injektionslösung, Gastrosil® 50: 5 Ampullen à 10 ml Injektionslösung, Gastrosil® retard: Packung mit 10, 20 und 50 Retardkapseln, Gastrosil® retard mite: Packung mit 10, 20, 50 und 100 Retardkapseln, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260  
Littérature et échantillons ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990

HEUMANN  
PHARMA

Mise au point:

# LA GÉNÉTIQUE DU CANCER DU SEIN

**F. JACOB**

Institut Bordet  
1, rue Heger-Bordet  
BRUXELLES

Le cancer du sein est, comme tout cancer, une maladie du DNA. L'anomalie qui touche le matériel héréditaire est le plus souvent acquise, mais il existe des cas de cancers mammaires se développant sur un terrain de prédisposition familiale.

Cet article résume les principales données obtenues au cours des dernières années dans le domaine de la génétique du cancer du sein.

## QUELQUES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

C'est probablement P. BROCA qui, en 1886, fut le premier à noter une composante héréditaire dans le développement de tumeurs mammaires en rapportant une dizaine de femmes atteintes dans la famille de son épouse.

On estime actuellement que 5 à 10% des cancers du sein apparaissent dans un contexte héréditaire. Des modèles de ségrégation effectués à la fin des années 80 suggèrent un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance variable et estiment la fréquence de l'allèle délétère à 0.003 dans la population générale (européenne) (réf. 1).

Le risque de présenter un cancer du sein avant l'âge de 70 ans serait de 67% pour les porteurs de ce gène, comparé à un risque de 5% pour les non-porteurs. L'existence d'une histoire familiale double le risque relatif de l'apparition d'un cancer du sein chez une femme qui à une mère ou une soeur atteinte. Ce risque est augmenté de 4 à 6 fois lorsque deux parentes du premier degré sont touchées et surtout lorsqu'il existe des tumeurs bilatérales se développant à un âge relativement jeune (> 60 ans) (réf. 2).

## LES TRAITS PRÉDISPOSANT AUX NÉOPLASIES MAMMAIRES

### A) Le syndrome de Klinefelter

Il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire au sens strict du terme mais d'un syndrome dysmorphique dû à une aberration numé-

rique des gonosomes résultant en un caryotype mâle avec au moins deux chromosomes X (le plus souvent 47, XXY). La gynécomastie observée dans ce syndrome s'accompagne d'un risque multiplié par 20 de développer un cancer du sein (réf. 3) et on estime à 3% la probabilité d'une telle tumeur auprès des patients atteints d'un syndrome de Klinefelter.

B) Les syndromes familiaux des cancers multiples

Il existe différentes entités cliniques caractérisées par la coexistence de plusieurs cancers développés dans les sphères anatomiques diverses, dont le sein. Ces entités sont rarissimes et n'ont qu'un faible intérêt clinique.

1. Le syndrome DE LI-FRAUMENI associe des cancers mammaires à des tumeurs cérébrales, des sarcomes voire des hémopathies malignes. Il résulterait des mutations germinales du gène de la protéine p53 bien connue pour son association avec des tumeurs d'apparition spontanée (réf. 4, 5). Un déficit en p53 entraînerait une diminution de la synthèse de la thrombospondine, molécule inhibitrice de l'angiogenèse, conduisant dès lors à un potentiel de dissémination secondaire plus important.

2. Le syndrome du cancer familial de LYNCH associe des tumeurs du tractus digestif, de la sphère gynécologique et du sein. Son substrat moléculaire est indéterminé.

3. L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE associe une ataxie cérébelleuse et des télangiectasies à une immunodéficience et des néoplasies hématopoïétiques mais aussi des carcinomes mammaires. Le gène impliqué (appelé AT) est localisé sur le chromosome 11q (Réf. 6)

#### LES GÈNES DU CANCER DU SEIN

En 1990, des analyses de liaison génétique entre le cancer du sein et des marqueurs génétiques ont conduit J. M. HALL et collègues à caractériser un gène prédisposant au cancer mammaire (réf. 7).

Ce gène appelé BRCA 1 localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q21) a depuis lors été cloné. Sa fonction physiologique est inconnue. Il semble à lui seul responsable de 45% des cancers du sein familiaux et serait associé à un risque (de développer un cancer du sein) de 85% avant l'âge de 65 ans.

Ce risque (pénétrance) s'accompagne d'un risque de développement d'un cancer ovarien de 63% avant l'âge de 70 ans, ce qui paraît expliquer le classique syndrome «sein-ovaire» associant néoplasies de ces deux organes. (réf. 8)

Des études de co-ségrégation similaires ont permis à R. WOOSTER de découvrir un second gène associé à un risque élevé de cancer du sein (réf. 9). Ce gène dénommé BRCA 2 est situé sur le chromosome 13q 12-13. Il n'a pas encore été cloné mais on l'associe déjà à presque 45% des tumeurs mammaires familiales avec un risque estimé à 87% à 80 ans.

Contrairement à BRCA 1, il ne s'accompagne pas d'un risque accru de cancer ovarien mais est lié à un taux important de cancer du sein masculin. Ni BRCA 1 ni BRCA 2 ne sont impliqués dans les cancers du sein sporadiques c'est-à-dire non-familiaux.

#### CONCLUSION

Les récents apports de la biologie moléculaire ont permis la découverte de gènes de susceptibilité pour le cancer du sein. Leur caractérisation précise conduira à terme la possibilité de réaliser du conseil génétique prédictif, c'est-à-dire de rassurer des patientes injustement cancérophobes et inversement de sensibiliser des individus à risque à des programmes de dépistage précoce voire même de préconiser des mastectomies prophylactiques!

#### RÉFÉRENCES

1. M. K. SKOLNICK, L. A. CANNON-ALBRIGHT (1992): Genetic Predisposition to Breast Cancer. *Cancer* 70 (6): 1747
2. J. HARRIS, M. LIPPMAN, U. VERONESI, W. WILLET (1992): Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 325 (5): 319
3. EVANS D. B., CRICHLLOW RW (1987): Carcinoma of The Male Breast and Klinefelter Syndrome. *CA* 37: 246
4. MALKIN D. et al. (1990): Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas and Other Neoplasias. *Science* 250: 1233
5. SRIVASTAVA et al. (1990): Gene Line Transmission of a Mutated p53 Gene in a Cancer-Prone Family with Li-Fraumeni Syndrome. *Nature* 348: 747
6. SWIFT et al. (1991): Incidence of Cancer in 161 Families Affected by Ataxia-Telangiectasia. *N. Engl. J. Med.* 325: 1831
7. HALL J. M. et al. (1990): Linkage of Early Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q 12-21. *Science* 250: 1684
8. NAROD S. et al. (1991): Familial Breast-Ovarian Cancer Locus on Chromosome 17q 12-q23. *Lancet* 338 (i): 82
9. WOOSTER et al. (1994): Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA 2 to Chromosome 13q 12-13. *Science* 265: 2088

# Le thermalisme européen et la place de Mondorf-les-Bains dans ce contexte

...

- Introduction: la place thérapeutique du thermalisme à l'aube de l'an 2000. M. BOULANGÉ
- Les effets généraux de la cure thermale M. BOULANGÉ
- Analyse bibliographique critique de la littérature médicale internationale dans le domaine des recherches thermales F. CONSTANT
- Situation comparée du thermalisme dans différents pays européens J. F. COLLIN
- La place de Mondorf dans le contexte européen J. F. COLLIN

## LA PLACE THÉRAPEUTIQUE DU THERMALISME À L'AUBE DE L'AN 2000

**M. BOULANGÉ**

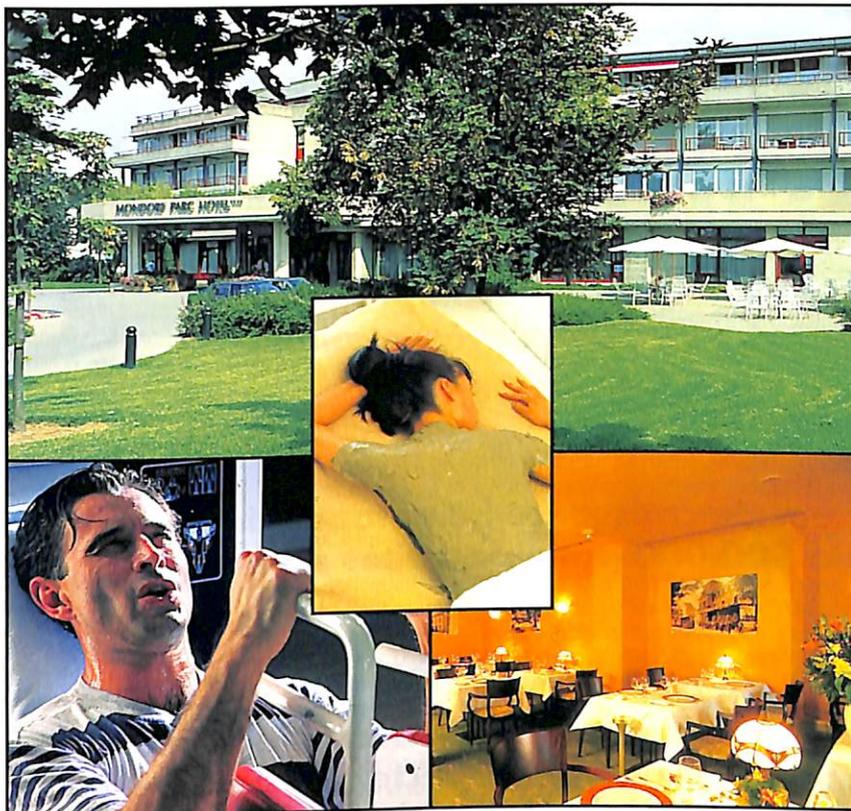
Une grande interrogation parcourt aujourd'hui les pays de l'Europe occidentale concernant la place du thermalisme en tant que thérapeutique reconnue et prise en charge par les organismes de protection sociale. Le coût économique sans cesse croissant de la santé des individus conduit en effet à s'interroger sur l'utilité de traitements qui apparaissent parfois comme étant de confort, et n'ayant par contre pas toujours bénéficié des évaluations nécessaires suivant les règles de l'épidémiologie clinique moderne.

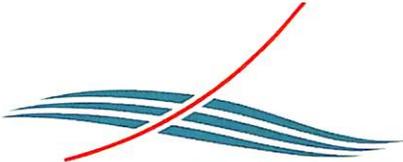
En réponse à cette interrogation, il peut être remarqué tout d'abord que le traitement thermal, d'une innocuité faible voire nulle, s'applique tout particulièrement à plusieurs publics de patients fragiles souffrant de maladies chroniques constituant des handicaps physiques, fonctionnels et sociaux. A titre d'exemple, la maladie asthmatique chez l'enfant et les rhumatismes dégénératifs lors du troisième âge sont autant de fléaux médicaux vis-à-vis desquels le thermalisme devrait jouer un rôle croissant. L'évolution démographique actuelle des nations précitées accentuera dans les années à venir l'importance numérique des personnes âgées: les cures thermales constituent pour elles un outil de prévention vis-à-vis du glissement vers le quatrième âge, qui comporte une perte partielle ou totale des qualités de vie, et surtout s'alourdit d'un surcoût de dépenses tant médicales que sociales liées à la dépendance nécessitant placement ou hospitalisation de ces patients.

D'autre part, de nombreux investissements de recherches ont été accomplis durant les récentes années par les stations thermales, en collaboration avec des équipes de biologie fondamentale ou d'épidémiologie clinique universitaires. Des méthodologies d'évaluation nouvellement mises au point ont permis de démontrer, par des études comparatives sur des cohortes de sujets souffrant de pathologies identiques, le bénéfice subjectif quantifiable aussi bien que fonctionnel de la prescription de cures, sans omettre l'induction d'une évolution restrictive de la consommation médicamenteuse, elle-même génératrice d'économies dans les dépenses de santé.

Enfin, le recours à diverses investigations explicatives a permis de démontrer, outre des actions spécifiques liées à la présence de certains agents dans les produits thermaux (eaux, vapeurs, gaz et boues), la mobilisation globale de l'organisme lors des cures avec modifications ou rétablissement des équilibres du système neurovégétatif, interventions sur les grands axes neuroendocriniens et sur les systèmes immuno-compétents, sans omettre des constatations faites sur des systèmes enzymatiques intracellulaires dont les métallo-protéines peuvent se trouver en relation avec les oligo-éléments présents dans nombreuses eaux thermales.

# Vitalité, Détente, Villégiature, Prestige



  
**MONDORF**  
LE DOMAINE THERMAL

B.P. 52 • L-5601 MONDORF-LES-BAINS  
Grand-Duché de Luxembourg  
Tél.: (352) 66 12 12 444 • Fax: (352) 66 15 93

# INDICATIONS ENREGISTREES

**Après chimiothérapie cytotoxique  
Après greffe de moelle osseuse  
Neutropénie chronique sévère**

## FACILITE D'EMPLOI

**Solution prête à l'emploi  
Un flacon par jour  
Deux présentations**

**Le facteur de croissance hématopoïétique le plus utilisé  
Plus de 500.000 patients traités dans le monde entier**

**Neupogen réduit le risque infectieux<sup>(1)</sup>  
Neupogen permet de respecter les doses et les délais  
des chimiothérapies<sup>(2,3)</sup>**

**Neupogen<sup>®</sup>**  
filgrastim

(1) Crawford et al, 1991 - (2) Pettengell et al, 1992 - (3) Trillet-Lenoir et al, 1993

**AMGEN**

**Roche**

Amgen S.A.  
Av. M. Thiry 200 - 1200 Bruxelles  
02/ 775.27.11

Roche S.A.  
Rue Dante 75 - 1070 Bruxelles  
02/ 525.82.11

# LES EFFETS GÉNÉRAUX DE LA CURE THERMALE

**M. BOULANGÉ**

S'adressant à un certain nombre de pathologies de longue date individualisées, à la symptomatologie parfaitement reconnue, la cure thermale agit sur les organes directement concernés par les produits thermaux et les gestes thérapeutiques: ainsi des articulations malades soumises à un processus de dégénérescence, ainsi des voies respiratoires directement exposées à l'eau ou au gaz thermal et bénéficiant localement d'actions anti-infectieuses et de la stimulation des défenses immunitaires. La crénothérapie d'affections digestives ou dermatologiques s'inscrit également dans le même concept d'effets attendus auprès d'organes ou de tissus directement en contact avec l'agent thérapeutique.

Mais la simple observation clinique des patients, l'appréciation de leur état général, le ressenti subjectif des malades dépassant le cadre fonctionnel d'une pathologie isolée, souvent source de handicap et se prolongeant bien au-delà de la cure, constituent autant d'arguments en faveur d'une action générale des traitements thermaux. L'intrication résultant de ces constats subjectifs personnels avec l'approche psychologique de la prescription thermale a souvent contribué à minimiser la réalité ou le rôle d'une cure sur un organisme déficient qui eût mérité davantage d'être observé dans sa globalité.

## **LES EFFETS NEURO-ENDOCRINIENS**

Certains gestes thérapeutiques thermaux, qui concernent l'organisme dans sa quasi-totalité, peuvent entraîner des modifications sensibles de certains circuits régulateurs neuro-endocriniens. Le métabolisme hydrominéral, la répartition compartimentale de ses composantes comme les modalités d'excrétion par la voie rénale se trouvent fortement influencés par les évolutions du champ de gravité. L'immersion du corps entier peut intervenir de cette manière, sans omettre les modifications pressives plus régionales intervenant sur le retour veineux. L'ensemble des hor-

mones liées à ce métabolisme, hormone anti-diurétique et aldostérone, système rénine-angiotensine ou facteur natriurétique atrial, voient leurs modalités de sécrétion modifiées lors du bain dont les conséquences physiologiques sont également modulées par la température d'application<sup>1</sup>.

Par ailleurs, les réactions observées lors d'affections psychosomatiques impliquent la mobilisation d'un ensemble d'organes et surtout de systèmes dont le déséquilibre conduit à la perception de la perte d'un état de bien-être ressenti par tout individu comme la traduction de son bon état de santé. C'est l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien notamment, concerné par le stress et manifestement déficient dans les états de fatigue, qui peut se trouver modifié dans son fonctionnement lors de la cure thermale, avec diverses phases conduisant généralement au rétablissement d'un équilibre fonctionnel.

Il faut remarquer à cet égard que le concept même de cure, avec l'ensemble des gestes thérapeutiques et des modifications environnementales qui affectent le patient, dépasse le domaine du seul thermalisme: les modifications d'excrétion des hormones corticosurrénales se trouvent en effet superposables, qu'il s'agisse de cures thermales pratiquées grâce à des eaux chlorurées sodiques, ou de soins dans une station thalassothérapeutique. Si une certaine similitude des produits appliqués peut être évoquée dans le cas précité, il n'en est plus de même lorsque l'on est amené, comme l'ont fait plusieurs auteurs germaniques, à comparer les effets chronobiologiques de cures d'altitude avec ceux d'une prescription de bains carbogazeux ou encore des conséquences de cures naturelles selon la méthode de Kneipp. Des réactions hormonales semblables ont également été observées entre des cures climatiques et thermales.

La sensation de bien-être éprouvée à la suite de certains traitements thermaux, le bain en équilibre thermique en particulier, pourrait être liée à la sécrétion d'endorphines. Les effets analgésiques de la cure chez des patients rhumatisants, où cette intervention hormonale viendrait s'adjoindre à une détente articulaire par action thermique et par diminution du fait de l'immersion des forces de pesanteur, trouveraient ici un nouvel argument explicatif.

Il a été enfin récemment démontré que l'organe tégumentaire possédait une capacité endocrinienne<sup>7</sup>. Certaines cellules de l'épiderme sont à potentialité sécrétoire et la parenté chimique entre certaines neurohormones et les molécules régulatrices de la pigmentation de la peau font suspecter une stimulation du poten-

tiel endocrine cutané lors de certains gestes thermaux, balnéations à nouveau et surtout douches, dont les mécanismes d'action à point de départ mécano ou thermosensible n'agiraient pas par la seule voie neurovégétative ou réflexothérapeutique.

## LES EFFETS IMMUNOLOGIQUES

L'ensemble des systèmes réactifs de l'organisme se trouve sollicité lors d'une cure et, au côté des systèmes neuroendocriniens, et probablement étroitement intriqués avec eux, les tissus et organes mobilisés dans la réponse immunologique peuvent se trouver également concernés<sup>8</sup>.

La crise thermale, qui correspond à une recrudescence de symptômes liés à la pathologie initiale ou de troubles généraux d'apparition nouvelle une semaine environ après le début de la cure, comporte indiscutablement une composante immunologique. Un ensemble de physiologistes allemands, et notamment l'école de Marburg<sup>2</sup>, s'est particulièrement intéressé à ce problème, aboutissant à la démonstration du déclenchement, au départ du premier jour de cure, d'un rythme réactif circaseptidien (de l'ordre d'une semaine) qui, outre le constat de modifications d'ordre général affectant notamment le système nerveux, avec troubles périodiques du sommeil ou diminution des performances psychotechniques, concerne des paramètres immunologiques majeurs. La fluctuation des taux des différentes variétés d'immunoglobulines en est la traduction, fluctuant de pair avec l'apparition d'inflammations de type aigu, dont celles survenant dans la sphère bucco-dentaire. Le concept de cure est dans ce domaine comme dans d'autres d'une portée générale puisque cures thermales aussi bien que thalassothérapeutiques, ou même cures d'altitude, peuvent engendrer la même chronologie phénoménologique.

De récents travaux sont venus confirmer ce concept en y inscrivant une dimension psycho-immunologique. Le système immunitaire reçoit en effet une innervation directe noradrénergique au niveau des tissus lymphoïdes riches en lymphocytes T. Par ailleurs, des expériences de lésions du cerveau ont montré une asymétrie réactive des cellules «killer» suivant le caractère droitier ou gaucher des individus, et le conditionnement de la réponse immune a été obtenu chez l'animal. L'ensemble des constatations faites sur la mobilisation de la glande surrénale, tant médullaire que corticale, au cours du stress, montre que quelle que soit l'origine de l'agression, physique, mentale ou émotionnelle, des changements dans l'immuno-compétence se trouvent induits, allant le

plus souvent vers une immunosuppression. Les récentes études et découvertes concernant les cytokines permettent également d'établir un pont entre stress et immunité, les connexions entre le système nerveux central et le système immunitaire permettant à l'organisme de répondre à une infection et à une inflammation d'une manière coordonnée dans le but de préserver ou de restaurer l'homéostasie.

D'autres expérimentations ou constats cliniques ont également permis de mettre en exergue les liens entre cure thermale et stimulations ou fluctuations du système immunitaire. Utilisant des eaux de nature différente (bicarbonatées arsenicales ou sulfurées), plusieurs équipes françaises ont montré la mobilisation des cellules spécifiques immunitaires, plasmocytes notamment, de la muqueuse nasale d'animaux soumis à une cure thermale expérimentale<sup>3/4</sup>.

Des observations recueillies lors de cures de la sphère ORL chez des enfants ont récemment permis de démontrer la mobilisation différentielle de certaines lignées leucocytaires et d'établir un parallèle entre les résultats biologiques mesurés et la qualité de l'amélioration clinique<sup>9</sup>.

On peut, en s'appuyant sur ces constats de base scientifique indiscutable, rapprocher également les effets psychologiques et psychophysiologiques des cures, souvent réduits dans leur interprétation à un simple effet placebo, de cette mobilisation psychoneuroendocrinienne à forte incidence immunitaire.

## LES EFFETS MÉTABOLIQUES

Les incidences chronobiologiques de la cure thermale précédemment évoquées, notamment en liaison avec le fait clinique de longue date observé constitué par la crise thermale, s'appliquent également à d'autres domaines. Les phénomènes nutritionnels et métaboliques, eux-mêmes corrélés avec l'environnement et les rythmes saisonniers, se trouvent également influencés par le déroulement d'une cure. Il est utile de rappeler à cet égard que l'une des principales indications actuelles d'une cure à titre métabolique concerne l'obésité, plusieurs stations thermales s'étant spécialisées dans ce domaine en raison de l'action de certaines eaux sur plusieurs chaînes métaboliques, glucidiques ou lipidiques. Il est aussi important de tenir compte de certains résultats obtenus chez des cohortes d'enfants ou d'adultes qui montrent que l'accroissement du poids pendant une cure est significativement diminué en saison estivale alors qu'une diminution de poids, recherchée chez des adultes, est plus favorablement obtenue durant cette même période saisonnière<sup>2</sup>.

Il apparaît également nécessaire d'évoquer, au sujet de ces cures durant lesquelles balnéations ou douches sont appliquées à des températures variables, les problèmes liés à la thermorégulation dont la sollicitation ou les performances subissent des fluctuations saisonnières. La sensation de froid et de chaud subit elle-même une fluctuation estivo-hivernale où l'adaptation du système nerveux et de sa perception thermosensible accompagne une mobilisation différente de la glande thyroïde, elle-même fortement impliquée dans les régulations métaboliques.

Les résultats cliniques de meilleure qualité obtenus lors des cures thermales féminines en écartant la période menstruelle du séjour en station peuvent être liés au processus thermorégulateur. Les fluctuations de température du cycle font que le temps de réchauffement après refroidissement d'un membre se trouve très significativement accru, et plus que doublé durant la deuxième période du cycle, qui est celle où la température basale corporelle se situe à environ 4/10° de degré Celsius en dessous de la phase préovulatoire. On peut également remarquer dans ce même comportement thermorégulateur l'incidence du rythme nyctéméral qui montre une latence maximale de réchauffement à la fin de la nuit alors qu'en fin de journée le temps de récupération après une douche froide prise s'accomplit en un temps moitié du précédent<sup>1</sup>.

Les effets généraux de la cure intervenant notamment par ces voies métaboliques aboutissent à un meilleur fonctionnement de l'appareil neuromusculaire. L'équilibre cardiorespiratoire, exploré par le test simple du quotient pouls/rythme respiratoire, montre lors du déroulement d'une cure, qu'elle soit d'altitude ou balnéothérapeutique, une diminution régulière de ces coefficients, comparable à celle obtenue lors d'un entraînement sportif à des épreuves d'endurance.

## LES EFFETS CELLULAIRES DE LA CURE

Tout système vivant devrait être considéré comme «un système ouvert en état stationnaire de non équilibre» selon Prigogine, l'organisme humain se trouvant en permanence en situation de défi vis-à-vis des grandes lois physico-chimiques affirmant la propension naturelle à l'évolution vers le désordre et la dispersion<sup>8</sup>. Ce sont les systèmes enzymatiques qui, dans leur extrême complexité, permettent de répondre à ce défi.

Les potentiels d'oxydoréduction en particulier s'avèrent en relation avec les phénomènes chimiques et respiratoires cellulaires. Des cy-

tochromes et des enzymes spécifiques de la chaîne respiratoire mitochondriale assurent le transfert d'électrons et l'utilisation de l'oxygène moléculaire, d'une extrême toxicité cellulaire sans l'existence de ces mécanismes protecteurs. Ce processus respiratoire peut être vicié par de nombreux facteurs, ne serait-ce que par l'hypoxie vis-à-vis de laquelle apparaissent de multiples adaptations. La reconstitution du stock d'enzymes fonctionnelles repose sur la réactivité de complexes enzyme-métal et substrat-métal, mettant en évidence le rôle essentiel des métallo-enzymes dans le fonctionnement normal ou le rétablissement de ces dispositifs respiratoires.

La présence de ferroprotéines, de cuproprotéines, de zincoprotéines et de ferromagnésoprotéines dont les principales enzymes de ces systèmes a naturellement conduit au rapprochement du concept d'oligo-éléments indispensables au bon fonctionnement cellulaire et de la présence ionique de ces éléments métalliques au sein des eaux minérales.

Si ce rapprochement demeure encore souvent dans le domaine des hypothèses, de nombreux travaux cependant ont déjà réussi à démontrer des actions cellulaires ou tissulaires d'un certain nombre d'eaux minérales: stimulation d'enzymes digestives par les eaux naturelles du bassin de Vichy, alors que des solutions bicarbonatées de même titre étaient sans effet<sup>5</sup>. Toute une série d'expériences ont également été développées concernant les mécanismes respiratoires de tissus ou d'érythrocytes soumis aux eaux arsenicales de La Bourboule<sup>6</sup>.

La remarque peut aussi être faite de la disparition de ces effets après ce qu'il est convenu de qualifier de «vieillesse des eaux», dont le contact avec l'air modifie l'état physico-chimique et conduit à des floculations qui soustrairaient probablement aux eaux natives les propriétés biologiques liées à la présence d'éléments à faible ou très faible concentration.

De telles constatations se devraient aujourd'hui d'induire tout un ensemble de recherches, tant sur la composition très minutieusement explorée des eaux minérales que sur les effets, cellulaires et tissulaires ou sur des organismes entiers, des déficits ou des apports correctifs en certains éléments dont nous savons déjà le rôle essentiel qu'ils jouent dans le monde vaste et complexe de l'enzymologie.

## EN CONCLUSION

L'ensemble de ces constats, issus aussi bien d'expérimentations animales que d'observations cliniques de curistes, aboutit donc à ad-

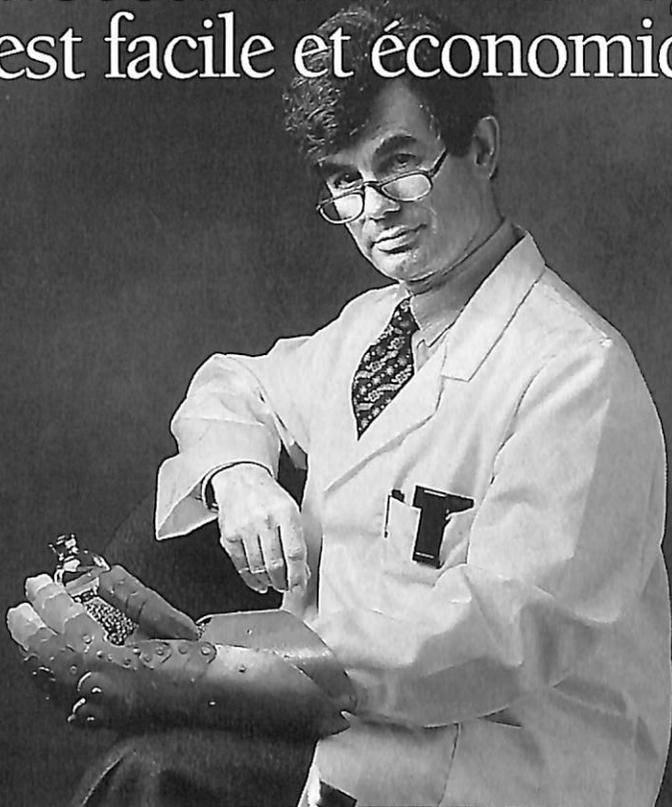
mettre un concept général de cure, des effets similaires étant acquis en milieu thermal, climatothérapique d'altitude ou thalasso-thérapique, et des mécanismes probablement voisins, neuro-endocriniens, immunologiques, métaboliques ou cellulaires étant conjointement mis en jeu. L'apport des très importantes recherches sur les rythmes chronobiologiques induits, corrigés ou modulés par les cures constitue l'un des éléments essentiels de l'argumentation en faveur du caractère global ou holistique d'une cure.

## REFERENCES

- 1 AGISHI (Y.), HILDEBRANDT (G.). Chronobiological aspects of physical therapy and cure treatment. Noboribetsu, Hokkaido Univ. School Med., 1989, 96 p.
- 2 AMELUNG (W.), HILDEBRANDT (G.). Balneologie und medizinische Klimatologie. Band 1 Therapeutische Physiologie. Grundlagen der Kurortbehandlung. Springer, Berlin-Heidelberg, 1985, 271 p.
- 3 DARROUZET (J.). Muqueuse pituitaire et cure thermique sulfurée. Etude expérimentale en microscopie électronique. Presse therm. clim., 1982, 119, 69-75.
- 4 DEBIDOUR (A.), AURIACOMBE (Y.), CHEVANCE (L. G.), LESOURD (M.), HANNOUN (C.). Etudes cytologiques et immunologiques de la cure thermique bicarbonatée mixte silico-arsenicale. Etude expérimentale et clinique préliminaire. Rev. fr. Allergol., 1974, 14, 17-30.
- 5 DEBRAY (G.), ROZE (C.), BESANÇON (F.). Action exaltante in vitro des eaux bicarbonatées sodiques sur la transaminase glutamique pyruvique. Thérapie, 1960, 15, 1025-1033.
- 6 DESCHAUX (P. A.). Immunité et physiologie. Arch. int. Physiol. Bioch., 1993, 101, A3-A18.
- 7 KÖCK (A.), SCHAUER (E.), SCHWARZ (T.), LUGER (T. A.). aMSH and ACTH production by human keratocytes: a link between the neuronal and the immune system. J. Invest. Dermatol., 1990, 94, 543.
- 8 MAGNIN (P.). Métabolisme cellulaire et crénothérapie. Presse therm. clim., 1988, 125, 439-446.
- 9 PERRIN (Ph.), BENE (M. C.), JEAN (R.), FAURE (G.). Variations phénotypiques des sous-populations lymphocytaires sanguines après cure thermique. Presse therm. clim., 1991, 128, 153-156.

\* A paraître dans «La thérapeutique thermique, de la théorie à la pratique». – Montpellier 1995.

# La sécurité en oncologie, c'est facile et économique.



F.H. Faulding & Co Ltd. est le leader australien dans le domaine du développement des cytostatiques. Notre réputation repose sur des efforts continus dans la recherche du maximum de sécurité, de la facilité d'emploi et d'emballages économiquement avantageux: 'added values' qui ont une grande importance dans le développement actuel de ce secteur pharmaceutique.

F.H. Faulding & Co Ltd. vous offre des produits de haute qualité, fabriqués dans des unités de production qui répondent aux normes les plus sévères au monde (FAD, UK Medicine Control Agency).

Notre gamme de produits comprends des solutions prêtes à l'emploi: une gamme complète avec des volumes adaptés aux schémas de chimiothérapie. Le flacon ONCO-TAIN® de F.H. Faulding & Co Ltd. offre les avantages du verre, tout en augmentant la sécurité pendant le transport, le stockage et la préparation, grâce à une enveloppe plastique résistante. Dès à présent, une équipe professionnelle 'Benelux' est à votre disposition. Elle vous offre le service qui a permis à F.H. Faulding & Co Ltd. de croître dans le monde entier

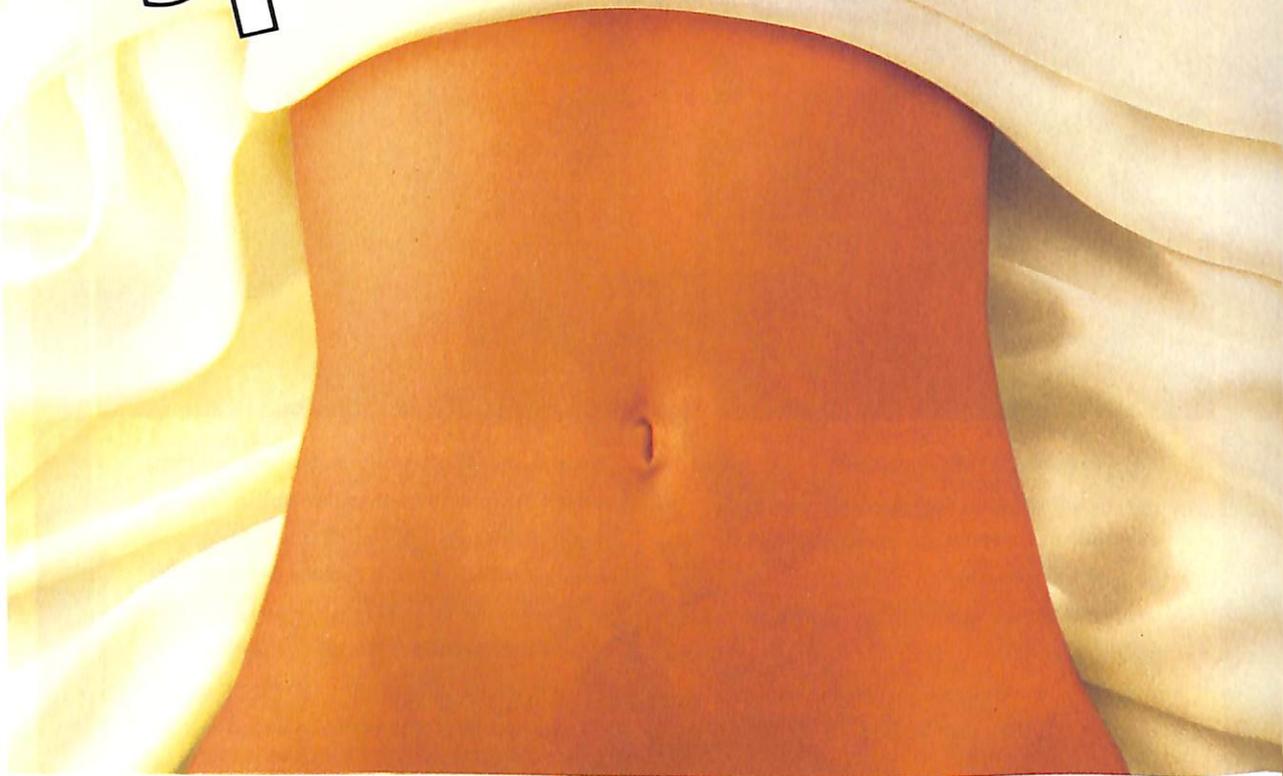
## **DBL**®

**s.a. Faulding Pharmaceuticals n.v.**

*The Manufacturer of Added Value Injectables*

995, Chaussée d'Alsemberg - 1180 Bruxelles - Tél. 02/332 03 15 - fax 02/332 19 67

# Alle magen Solugastril® Spasmo-



#### **Spasmo-Solugastril Gel und Tabletten:**

**Zusammensetzung:** 1 Beutel (10 g) enthält: Aluminiumhydroxid-Gel 3,480 g (= 435 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), Calciumcarbonat 0,600 g, Butinolinphosphat 0,002 g. 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxid-Trockengel 0,200 g (= 100 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), Calciumcarbonat 0,300 g, Butinolinphosphat 0,002 g. **Anwendungsgebiete:** Krampf- und Saureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Vollgefuhl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diafehler und Medikamente. **Gegenanzeigen:** Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. **Nebenwirkungen:** Mundtrockenheit, Abnahme der Schweidrusensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstorungen, Glaukomauslosung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 22 60  
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990

**HEUMANN  
PHARMA**

# ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE INTERNATIONALE DANS LE DOMAINE DES RECHERCHES THERMALES

F. CONSTANT  
J. F. COLLIN  
M. BOULANGÉ

Les cures thermales, bien qu'étant des pratiques anciennes, sont toujours très prisées dans les pays européens.

En effet, dans ces pays, le thermalisme occupe une place privilégiée dans le traitement des maladies chroniques, en complément des autres thérapeutiques classiques dont il est un adjuvant. Ainsi, les cures thermales sont prescrites non seulement pour traiter les affections chroniques mais également pour en atténuer ou en prévenir les conséquences.

Cependant, avec le développement des autres thérapeutiques et les progrès scientifiques réalisés ces dernières années, la crénothérapie a suscité critiques et scepticisme de la part du corps médical et scientifique, d'autant plus que son évaluation n'est que rarement faite selon des méthodes scientifiquement reconnues.

Pourtant, de nombreux travaux de recherche fondamentale ont été effectués chez l'animal pour tenter d'expliquer les mécanismes d'action de la crénothérapie. De même, des recherches cliniques, biologiques et physiologiques ont été réalisées chez l'homme afin de mettre en évidence les effets bénéfiques des cures thermales sur son état de santé. Néanmoins, toutes ces études ne sont plus suffisantes aujourd'hui pour convaincre de l'efficacité de la crénothérapie. En effet, parallèlement, la recherche médicale et ses exigences ont évolué et nécessitent que les recherches thermales soient renouvelées selon les critères actuels. Dans cet esprit, ces dernières années, différents essais randomisés ont été menés afin de prouver la crédibilité du thermalisme.

Aussi, notre analyse bibliographique critique de la littérature médicale internationale a pour but de situer les travaux anciens puis de décrire l'état actuel des recherches thermales. A cette fin, nous débutons par une synthèse succincte des travaux de base, qui ont fait l'objet de présentations par Biget<sup>2</sup>, Thomas<sup>29</sup> et Schilliger et Bardelay<sup>24</sup>, puis nous décrivons de façon détaillée les essais randomisés plus récents.

## I – LA RECHERCHE FONDAMENTALE

De très nombreux travaux de laboratoire sur animaux ont permis d'étudier en partie les mécanismes possibles d'action des eaux minérales. Ainsi, Biget<sup>2</sup> a publié une présentation synthétique des recherches fondamentales faites en France comportant 126 références.

Parmi ces divers travaux relatés, nombreux sont ceux réalisés pour comprendre les effets des eaux minérales sur les grandes fonctions telles que la fonction rénale, digestive, endocrinienne ou autre. Cependant, ces travaux sont assez anciens et ils mériteraient d'être actualisés. Par ailleurs, ils n'étudient que l'apport de l'eau minérale et non celui de la cure thermale dans sa globalité (eau, techniques, climat, environnement).

Les moyens actuels d'investigation devraient permettre d'étudier plus finement les effets induits par l'eau minérale ou par la cure thermale.

## II – LA RECHERCHE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

La littérature thermale est riche en études descriptives réalisées chez l'homme mettant en exergue l'intérêt de la crénothérapie. Ainsi, les premiers travaux réalisés dans le domaine thermal étaient surtout représentés par des appréciations très subjectives de l'état de santé des patients, sans critères d'évaluation précis. Les résultats étaient exprimés en termes de pourcentages d'amélioration (effets très bons, bons, moyens, mauvais).

Puis, à l'occasion de l'informatisation des dossiers des médecins thermaux, réalisée à l'initiative de Delboy et Bartolin à Marseille<sup>9</sup>, les méthodes d'évaluation ont évolué. Pour apprécier les effets bénéfiques de la crénothérapie, l'évaluation a alors reposé sur des critères de jugement objectifs, reconnus pour la pathologie étudiée, dans la discipline concernée. De nombreuses enquêtes avant-après ont ainsi été réalisées avec des critères précis d'évaluation, mais presque toujours sans groupe cure témoin.

### 1 – LA RECHERCHE CLINIQUE

Comme le souligne Thomas<sup>29</sup>, même si la recherche thermale clinique a toujours existé, elle est de loin la plus contestée.

En 1989, Schilliger et Bardelay<sup>24</sup> ont fait une analyse bibliographique critique sur l'évaluation clinique des cures thermales en France. Ils ont relaté diverses études à caractère épidémiologique parmi lesquelles figurent les enquêtes «Sécurité sociale». Cependant, celles-ci pour la plupart étaient des enquêtes rétros-

pectives très descriptives, à partir des dossiers médicaux.

Néanmoins, une enquête prospective sans groupe témoin, publiée en 1987, a porté sur une cohorte de 3 000 curistes<sup>4</sup>. Elle avait pour objectif d'apprécier les effets des cures thermales sur l'état de santé des patients et sur leur consommation de soins, dans 3 indications: les affections des voies respiratoires, des voies urinaires et les maladies artérielles. Les patients ont été suivis pendant 3 ans à raison d'un bilan annuel. Les résultats ont mis en évidence les effets bénéfiques de la crénothérapie sur l'état de santé des malades et son impact sur les dépenses de soins. Lors de la première année, 71% des malades qui ont suivi la cure dans l'orientation «voies respiratoires» sont améliorés, contre 26% parmi ceux qui n'ont pas suivi la cure. Ces pourcentages sont respectivement de 68% et 27% dans les affections urinaires, et de 63% et 18% dans les maladies artérielles. La consommation médicamenteuse, les consultations et visites médicales, les actes techniques, les examens complémentaires et les hospitalisations étaient diminués significativement après cure chez les patients souffrant d'affections des voies respiratoires et urinaires.

Différents travaux cliniques ont été réalisés avec pour but de démontrer l'activité thérapeutique du thermalisme<sup>24</sup>, mais beaucoup reposaient là encore sur des enquêtes menées à partir des dossiers médicaux disponibles. Toutefois, une étude prospective a été réalisée à Royat sur 2 ans pour étudier l'influence du traitement thermal chez des patients présentant une artériopathie des membres inférieurs<sup>12</sup>. Même si les modalités de répartition des patients dans les groupes de traitement ne sont pas rapportées, cette étude comportait un groupe témoin. Globalement, les résultats ont révélé une amélioration significative du périmètre de marche après la première et la deuxième cure.

Malgré les insuffisances méthodologiques constatées, ces diverses études ont eu le mérite de révéler les effets bénéfiques des cures thermales sur l'état de santé de patients souffrant de différentes affections chroniques.

### 2 – LA RECHERCHE BIOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

Aux divers travaux cliniques ont été associées des recherches biologiques et physiologiques<sup>29</sup>. Celles-ci ont mis en évidence des effets objectifs sur les grandes fonctions du corps humain.

Certains chercheurs ont observé une stimulation immunitaire locale de la muqueuse na-

sale dans les pathologies ORL<sup>6</sup> ou encore une amélioration du débit respiratoire de pointe dans les maladies des voies respiratoires<sup>16</sup>.

Dans les maladies rénales, une meilleure élimination uréique et de l'acide urique a été constatée<sup>14</sup>. Une diminution du cholestérol et des triglycérides a été notée dans les maladies métaboliques<sup>13</sup>.

Une vitesse d'évacuation gastrique améliorée a été observée après absorption d'eau minérale dans les pathologies digestives<sup>20</sup>.

Dans les artériopathies, des variations des paramètres vélocimétriques par effet Doppler ont été observées<sup>22</sup>.

Ces différents travaux mettent en évidence une évolution favorable de l'état de santé des curistes à la suite d'une cure. Cependant, ils nécessiteraient d'être repris avec une méthodologie adaptée pour satisfaire aux exigences des recherches scientifiques actuelles. En particulier, il serait souhaitable de comparer le traitement étudié, l'eau minérale, les techniques thermales ou la cure thermale, à un placebo, à un autre traitement ou à l'absence de traitement. La constitution d'un groupe témoin apparaît donc indispensable pour permettre de conclure que les différents effets observés sont attribuables au traitement thermal.

### **III – RECHERCHES THERMALES ACTUELLES: ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS CONTRÔLÉS**

Au regard des critiques émises à l'encontre des recherches thermales effectuées dans le passé<sup>7/19</sup>, il est apparu nécessaire que celles-ci reposent sur des bases méthodologiques plus rigoureuses telles que celles employées dans l'évaluation des médicaments ou d'autres thérapeutiques<sup>1/9</sup>. Aussi, ces dernières années, afin de donner des preuves plus convaincantes de l'efficacité du thermalisme, des chercheurs ont su se soumettre aux principes des essais randomisés<sup>25/26</sup> avec constitution d'un groupe témoin, tirage au sort des groupes de traitement et aveugle du médecin investigateur. Ainsi, certains essais randomisés ont été réalisés, visant à évaluer soit la cure thermale dans sa globalité, soit des eaux minérales ou encore des techniques thermales.

#### **1 – ESSAIS D'ÉVALUATION DE LA CURE THERMALE DANS SA GLOBALITÉ**

Ces essais prennent en compte l'eau minérale et les techniques de cure comme un traitement d'ensemble qui est comparé au traitement médicamenteux habituel des patients.

##### **A) EN RHUMATOLOGIE**

En France, un essai clinique randomisé a été réalisé, à Bains-les-Bains, pour évaluer l'effica-

cité de la cure thermale dans sa globalité comparée au traitement médicamenteux habituel chez des patients lombalgiques chroniques<sup>15</sup>.

Cent deux patients ont été répartis par tirage au sort dans le groupe cure (n=50) et le groupe témoin (n=52). Dans le groupe cure, les patients bénéficiaient de leur traitement médicamenteux habituel et d'une cure thermale en ambulatoire. Cette cure était composée de différents soins (bains et douches) administrés comme un traitement global, 6 jours par semaine pendant 3 semaines consécutives. Dans le groupe témoin, les patients recevaient leur traitement médicamenteux habituel. L'efficacité était évaluée par la mesure de la durée et de l'intensité de la douleur, du score d'incapacité fonctionnelle de Waddell, de la distance main-sol, de l'indice de Schober (reflet de la mobilité rachidienne et de la consommation médicamenteuse (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS). Les 2 groupes étaient comparés statistiquement au moyen des tests du Chi-2 et de Student appliqués aux séries appariées.

À 3 semaines, les patients dans le groupe cure comparés au groupe témoin présentaient une amélioration statistiquement significative de tous les critères d'évaluation ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 1). La consommation d'antalgiques était réduite de 60% et celle d'AINS de 58%. À 9 mois, l'amélioration dans le groupe cure était toujours significative ( $p < 0,0001$ ) pour les mêmes critères sauf le score de Waddell qui était revenu à son niveau initial (Fig. 1). La consommation d'antalgiques était encore réduite significativement mais de façon un peu moins importante (40%) alors que celle d'AINS était toujours abaissée de 58%.

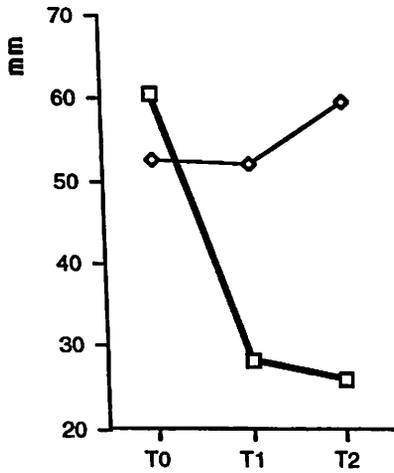
Cet essai en simple aveugle, celui du médecin, a conclu à l'efficacité globale de la cure thermale à court et long termes dans le traitement des lombalgies chroniques.

##### **B) EN VOIES RESPIRATOIRES**

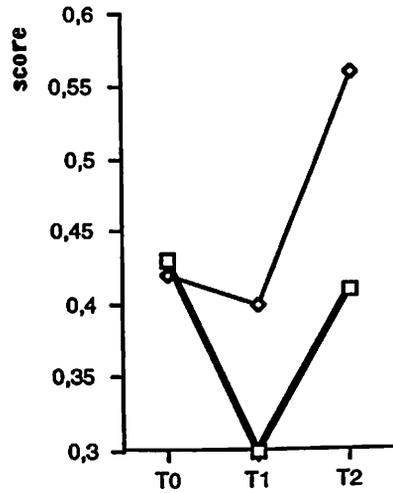
En France, un essai clinique a été mené, à Eugénie-les-Bains, pour évaluer l'efficacité de la cure thermale comparée au traitement médicamenteux habituel chez des patients souffrant de sinusite chronique<sup>3</sup>.

La randomisation a réparti les patients en 2 groupes: le groupe cure (n=20) et le groupe témoin (n=22). Dans le groupe cure, les patients bénéficiaient de soins thermaux quotidiens (gargarismes, humages, aérosols, vaporarium, méthode de déplacement de Proetz) prescrits comme une thérapeutique globale, pendant 18 jours consécutifs et ils poursuivaient leur traitement médicamenteux habituel, si nécessaire. Dans le groupe témoin, les patients recevaient

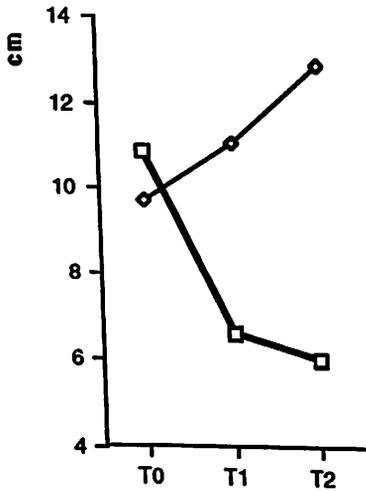
**Intensité de la douleur**



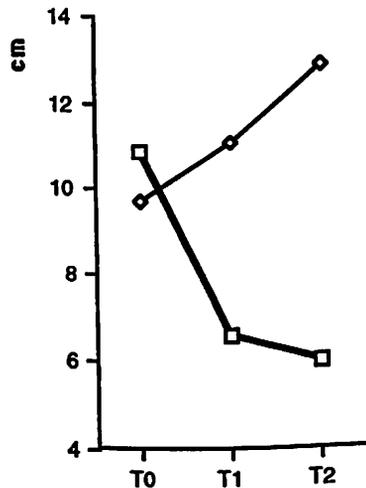
**Incapacité fonctionnelle**



**Distance main-sol**



**Indice de Schober**



—□— Groupe cure  
—◇— Groupe témoin

Figure 1: Évaluation de l'efficacité de la cure thermique à Mondorf-les-Bains

leur traitement médicamenteux habituel. L'efficacité était évaluée par la mesure de la douleur sinusienne (spontanée et à la palpation), la rhinorrhée, l'obstruction nasale, l'anosmie, la consommation médicamenteuse (antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et traitements locaux) et de signes radiologiques. Les 2 groupes ont été comparés par un test exact de Fisher et une analyse de la variance à 2 facteurs (temps, groupe).

A 3 semaines, les douleurs sinusiennes, la rhinorrhée, l'obstruction nasale et la consommation médicamenteuse sont diminuées dans le groupe cure comparé au groupe témoin. Par contre, les changements radiologiques observés dans le groupe cure ne sont pas significatifs. A 6 mois, la rhinorrhée et l'obstruction nasale sont encore significativement atténuées dans le groupe cure. Par contre, la consommation médicamenteuse du groupe cure est de nouveau équivalente à celle du groupe témoin. Quant à l'évolution des signes radiologiques, elle demeure non significative.

Cette étude, également faite en simple aveugle, suggère les effets bénéfiques de la cure thermale dans le traitement de la sinusite chronique surtout à court terme et, dans une moindre mesure, à moyen terme.

## 2 – ESSAIS D'ÉVALUATION DES EAUX MINÉRALES

Pour évaluer l'efficacité des eaux minérales, des essais randomisés en double aveugle ont été réalisés en utilisant l'eau du robinet comme placebo.

- En Hongrie, une étude a été menée pour établir l'efficacité de l'eau thermale de Puspokladany, comparée à l'eau du robinet chez des patients présentant une arthrose du genou<sup>28</sup>.

Le traitement a été attribué par tirage au sort avec constitution de 2 groupes: un groupe traité avec l'eau thermale (n=32) et un groupe traité avec le placebo (n=30), l'eau du robinet qui ne différait que par sa composition chimique. Les soins ont été prodigués de façon identique dans les 2 groupes avec un bain de 20 minutes à 36° C, une fois par jour pendant 18 jours consécutifs. Les patients ont été soignés en externe et sont rentrés chaque jour à leur domicile. Pendant toute la durée de l'essai, le traitement médicamenteux habituel a été poursuivi. Le critère clinique d'évaluation était la douleur au repos, à la mobilisation et à la pression. Les critères biologiques mesurés étaient la vitesse de sédimentation (VS) et le nombre de globules blancs (GB).

A 8 jours, seule la douleur au repos était diminuée significativement ( $p < 0,05$ ) dans le

groupe eau thermale comparé au groupe placebo. De même, la VS et le nombre de GB étaient abaissés de façon significative dans le groupe thermal ( $p < 0,05$ ). A 18 jours, une diminution significative de la douleur à la mobilisation et à la pression était observée dans le groupe thermal ( $p < 0,05$ ); la VS et le nombre de GB étaient encore abaissés de façon significative dans ce même groupe.

- En Israël, à Tiberias, une autre équipe a évalué l'efficacité de l'eau thermale chez des patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde<sup>10</sup>. Cette étude répond à la même démarche que la précédente hormis le fait qu'il s'agit de thalassothérapie puisque les soins sont effectués avec les eaux de la Mer Morte.

La randomisation a réparti les 41 patients en 2 groupes: un groupe avec bain d'eau thermale et application de boue (n° 19), un groupe avec bain d'eau du robinet (n° 22). Les soins ont été appliqués quotidiennement pendant 2 semaines avec poursuite du traitement médicamenteux habituel. L'évaluation effectuée par un rhumatologue a porté sur l'indice de Ritchie, la durée de la raideur matinale, la force de préhension des 2 mains, l'évaluation de la sévérité de la maladie par le patient et le médecin. De plus, étaient mesurés la VS, le nombre de GB, et les facteurs rhumatoïdes. Les 2 groupes ont été comparés au moyen d'une analyse de la variance à mesures répétées.

A 2 semaines, l'indice de Ritchie était significativement amélioré dans les 2 groupes. La force de préhension était améliorée, l'évaluation de la sévérité de la maladie par le patient et le médecin était meilleure dans le groupe thermal comparé au groupe placebo. Les paramètres biologiques n'étaient pas modifiés significativement. A 3 mois, l'indice de Ritchie était revenu à sa valeur initiale, mais l'amélioration de la force de préhension était maintenue dans le groupe thermal comparé au groupe placebo. Les paramètres biologiques étaient inchangés.

- En Allemagne, un essai clinique a été réalisé pour évaluer l'efficacité des bains riches en radon comparés à des bains d'eau du robinet chez des patients présentant une arthrose cervicale<sup>23</sup>.

Les patients ont été répartis en 2 groupes par tirage au sort, le groupe bains riches en radon (n° 21) et le groupe bains d'eau du robinet (n° 21). Les bains ont été dispensés de la même façon dans les 2 groupes à une température de 37° C, à raison de 9 bains donnés sur une période de 3 semaines. En plus des bains, tous les patients bénéficiaient d'un traitement standardisé composé de massages et de gymnas-

tique. Les critères d'évaluation étaient la douleur au repos et à la mobilisation et la sensibilité à la pression.

A 3 semaines, la douleur était significativement diminuée au repos et à la mobilisation, la sensibilité à la pression était également atténuée dans le groupe cure comparé au groupe placebo. A 3 mois, l'amélioration des critères de jugement était maintenue dans le groupe cure.

Cet essai a conclu à l'efficacité des bains riches en radon en fin de cure et à court terme, sans aucun effet secondaire inhérent au radon.

Une étude similaire a été menée avec des bains sulfurés<sup>23</sup> et a mis en évidence des résultats comparables.

### **3 – ESSAIS D'ÉVALUATION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES THERMALES**

A l'inverse des essais sur l'évaluation des effets des eaux minérales, ces études n'ont pu être réalisées qu'en simple aveugle, celui du médecin investigateur, le patient étant avisé du traitement prodigué.

#### **A) EN RHUMATOLOGIE**

- En Allemagne, une étude a été menée pour juger de l'efficacité de l'inhalation d'air riche en radon comparée au traitement médicamenteux habituel chez des patients présentant une spondylarthrite ankylosante<sup>21</sup>.

Cent quarante-trois patients ont été répartis dans le groupe cure (n=81) et dans le groupe témoin (n=62). Dans les 2 groupes, les patients prenaient des AINS pendant les 4 dernières semaines avant leur inclusion dans l'étude. Dans le groupe cure, les patients bénéficiaient d'un programme standardisé de rééducation avec gymnastique et sports et d'une cure d'inhalation d'air riche en radon. Cette cure était composée de 10 séances d'inhalation d'air contenant du radon, d'une durée d'une heure, réparties sur 4 semaines. Dans le groupe témoin, les patients pratiquaient le programme standardisé de rééducation. L'efficacité était évaluée par la mesure de l'intensité, la fréquence et la durée de la douleur et la mesure de la consommation d'AINS.

A 3 semaines, les 2 groupes présentaient une amélioration significative de tous les critères de mesure avec une diminution de la douleur et de la consommation médicamenteuse. A 3 mois, seul le groupe cure présentait une diminution significative de la douleur en fréquence et en intensité ainsi qu'une diminution de la consommation d'AINS, comparé au groupe témoin. A 6 et 9 mois, dans le groupe

cure persistait une amélioration mais non significative de la douleur et de la consommation d'AINS.

- En France, à Vittel, une étude clinique sur l'efficacité de diverses techniques thermales sur la douleur rhumatismale a été menée chez des curistes venant à Vittel, pour des troubles rénaux et métaboliques<sup>17</sup>. Quatre groupes ont été constitués avec attribution du traitement par tirage au sort: un groupe boue (n=10), un groupe douche térébenthinée (n=23), un groupe boue et douche térébenthinée (n=25) et un groupe témoin (n=5). L'évaluation a été basée sur l'intensité de la douleur, appréciée par le patient et le médecin, sa fréquence et son retentissement sur l'activité des patients. Les 4 groupes ont été comparés par une analyse de la variance à 3 facteurs (temps, sujet, traitement).

A 3 semaines et à 4 mois, il existait une diminution significative de l'intensité de la douleur, évaluée par le patient et le médecin, et de son retentissement sur l'activité des curistes, ainsi qu'un espacement des phénomènes douloureux dans les 3 groupes traités comparés au groupe témoin. L'amélioration a été plus prononcée dans le groupe traité par la boue seule, aussi les auteurs ont conclu à l'action privilégiée de la boue sur la douleur rhumatismale, toutes localisations confondues.

- En Israël, un essai clinique a été effectué chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde pour tester l'efficacité comparée de différentes techniques thermales<sup>27</sup>.

La randomisation a réparti les patients dans 4 groupes de 10 patients chacun: un groupe boue, un groupe bain sulfuré, un groupe boue et bain sulfuré et un groupe témoin. Le traitement a été appliqué dans les 4 groupes tous les jours pendant 2 semaines. Durant cette période, le traitement médicamenteux habituel a été poursuivi. L'évaluation de l'efficacité des techniques a porté entre autres sur des critères cliniques: la raideur matinale, la force de préhension, la circonférence des articulations inter-phalangiennes proximales et l'indice de Ritchie. Les paramètres biologiques tels que la vitesse de sédimentation et les facteurs rhumatoïdes ont été également mesurés. Ces différentes évaluations ont été faites à 4 temps: à 1 et 2 semaines, et à 1 et 3 mois après le début du traitement.

Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative de tous les critères de jugement dans les 3 groupes traités comparés au groupe témoin, à court et moyen termes, mais aucun changement des paramètres biologiques. Cette étude est à distinguer des autres

essais par le fait qu'elle a traité des patients en phase aiguë de leur maladie alors même que cela constitue classiquement une contre-indication à la crénothérapie.

- En Hongrie, à Budapest, un essai randomisé a été réalisé pour évaluer l'efficacité de la balnéothérapie dans le traitement des lombalgies<sup>18</sup>.

Le tirage au sort a réparti les patients en 4 groupes: un groupe avec immersion simple dans un bain d'eau thermale sans exercice (n=35), un groupe avec bain thermal et traction sous l'eau (n=44), un groupe avec bain thermal et massage sous l'eau (n=26) et un groupe témoin (n=53). Les soins ont été dispensés avec la même eau à une température de 37° C, 3 jours par semaine pendant 4 semaines chez des patients travaillant par ailleurs tous à l'usine durant l'étude. Les patients poursuivaient si besoin leur traitement médicamenteux habituel et bénéficiaient tous d'un enseignement d'exercices pour leur dos. L'évaluation effectuée à 1 mois et à 1 an a porté sur la douleur, le niveau de consommation d'antalgiques, l'angle d'élévation de la jambe en extension et la mobilité de la colonne lombaire mesurés avec un goniomètre. Des tests du Chi-2 et de Student appliqués aux séries appariées ont été effectués pour l'analyse statistique.

A 1 mois, la douleur était diminuée significativement ainsi que la consommation d'antalgiques ( $p < 0,01$ ) dans les 3 groupes traités comparés au groupe témoin. Par contre, les mesures physiques n'étaient pas changées après traitement. A 1 an, la douleur était revenue à son niveau initial dans les 3 groupes et seule la consommation médicamenteuse était encore diminuée significativement ( $p < 0.01$ ) dans les groupes traités comparés au groupe témoin.

- En France, à Vittel, une étude clinique a été menée pour mesurer l'efficacité de la douche de vapeur térébenthinée comparée au traitement de référence, la TENS (stimulation nerveuse électrique transcutanée) sur les lombalgies chroniques<sup>6</sup>.

Les patients ont été répartis en 2 groupes par tirage au sort, le groupe douche de vapeur térébenthinée (n° 51) et le groupe TENS (n° 54). Les 2 groupes bénéficiaient en plus de leur traitement spécifique de bains aérojets et de leur traitement médicamenteux habituel. Les soins étaient dispensés tous les jours pendant 3 semaines consécutives. Les critères d'évaluation étaient la douleur, l'incapacité fonctionnelle appréciée par le score de Waddell, la distance main-sol, l'indice de Schober et la consommation médicamenteuse. La comparaison des 2

groupes était réalisée par des tests du Chi-2 et de Student pour séries appariées.

A 3 semaines, les patients des 2 groupes étaient significativement améliorés pour tous les critères de jugement ( $p > 0.001$ ) avec une diminution de leur douleur, de leur gêne fonctionnelle et de leur consommation médicamenteuse (antalgiques et AINS) et une amélioration de leur mobilité rachidienne (Fig. 2). Cependant, l'évolution n'était pas différente entre les 2 groupes et les auteurs ont conclu aux effets bénéfiques identiques de ces 2 techniques de soins que sont la TENS et la douche de vapeur térébenthinée.

- En France, à Aix-les-Bains, un essai clinique a été réalisé pour comparer l'efficacité des soins thermaux locaux dans l'arthrose des mains<sup>5</sup>.

Les patients ont été répartis par tirage au sort dans 3 groupes: le groupe Berthollet (vapeur thermale [n=55]), le groupe ancienne boue, utilisée à l'établissement (n=53) et le groupe nouvelle boue à tester (n=51). Les 2 premiers groupes ont servi de témoins. La cure thermale comprenait un seul soin thermal quotidien pendant 3 semaines consécutives. Les critères d'évaluation étaient représentés par l'intensité et la durée de la douleur, la force musculaire mesurée à l'aide d'un dynamomètre de Jamar et la déformation appréciée en mesurant le diamètre des 4 articulations inter-phalangiennes les plus gonflées. L'analyse statistique reposait sur des tests du Chi-2 et une analyse de la variance.

A 3 semaines, les patients des 3 groupes présentaient une nette amélioration de leur état de santé avec une diminution de l'intensité et de la durée de la douleur ( $p > 10^{-5}$ ), une augmentation de la force musculaire ( $p > 10^{-5}$ ) et une diminution de la déformation des doigts les plus oedématisés ( $p > 10^{-5}$  [Fig. 3]). Par contre, lors des comparaisons faites 2 à 2, aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes, ceux-ci étant tous améliorés de façon équivalente.

Les auteurs ont conclu à un effet bénéfique de la nouvelle boue thermale d'Aix-les-Bains sur l'arthrose des mains, identique à celui des traitements de référence.

Figure 3: Exemple, groupe Berthollet. Comparaison avant et après cure

## B) EN PHLÉBOLOGIE

En Autriche, à Vienne, une étude clinique a été menée pour évaluer l'efficacité de l'hydrothérapie chez les patients porteurs de varices des membres inférieurs<sup>11</sup>.

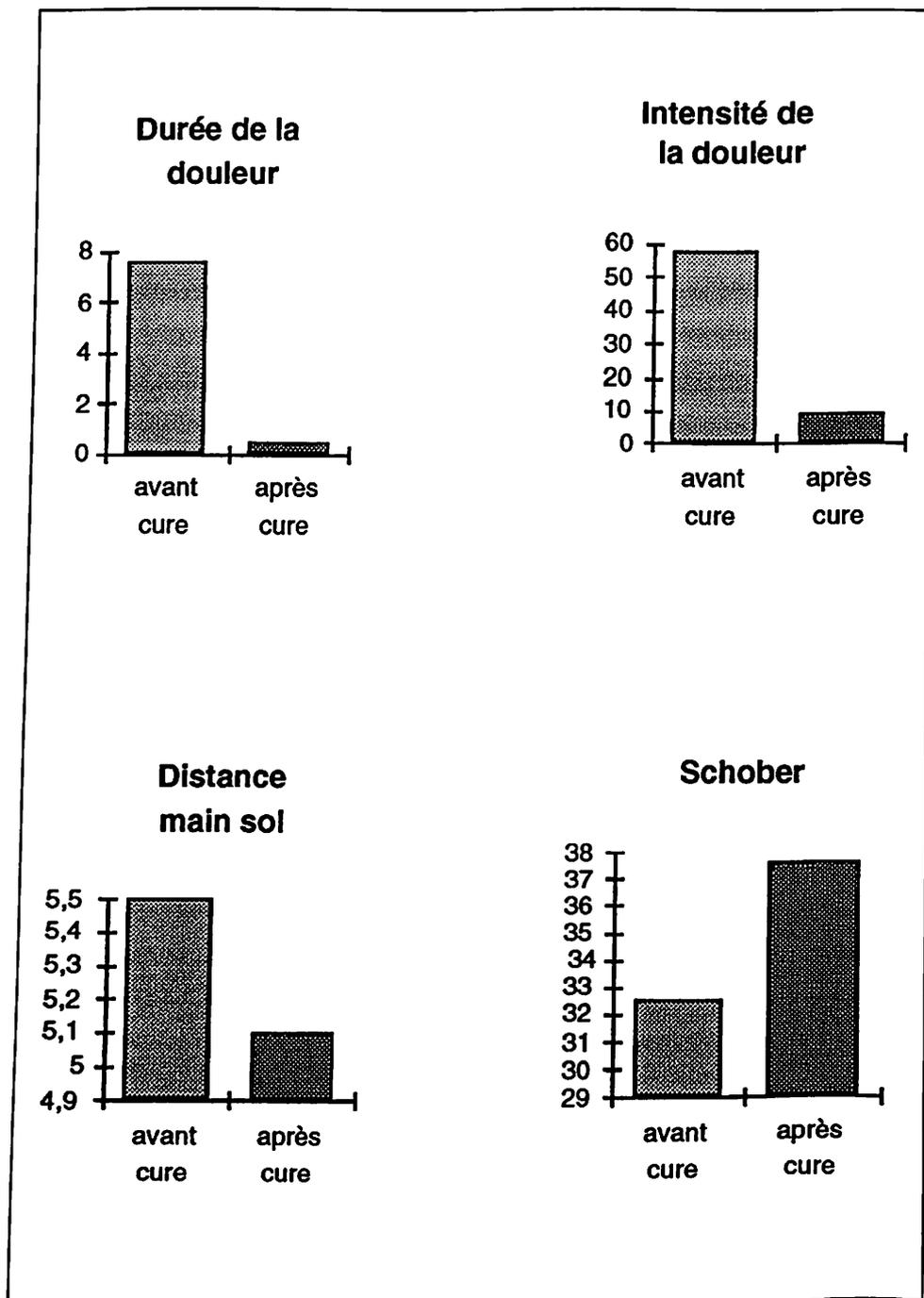


Figure 2: Exemple, douche de vapeur térébenthinée + bain bouillonnant, comparaison avant et après cure

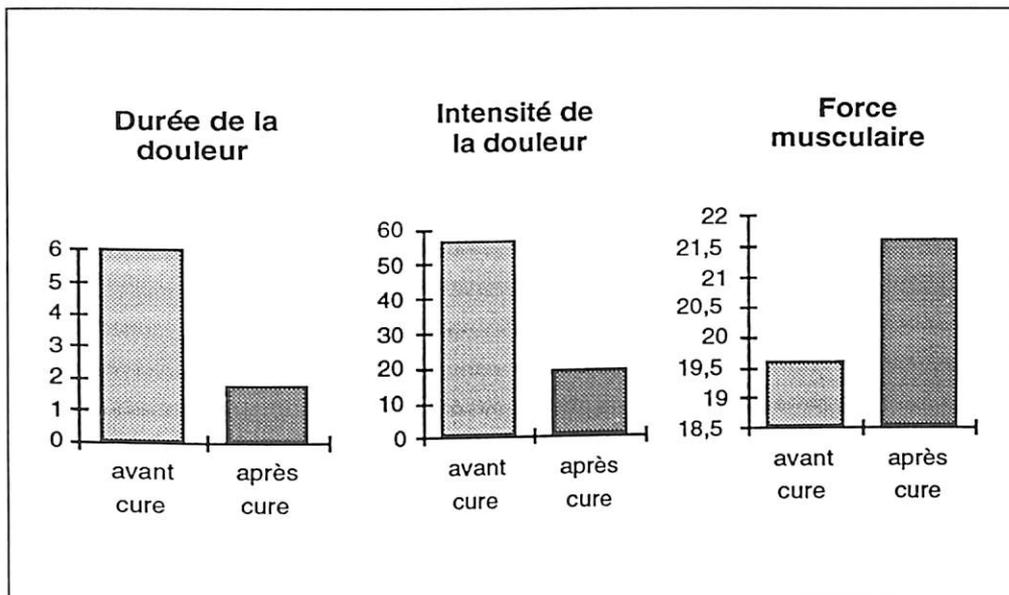


Figure 3: Exemple, groupe Berthollet, Comparaison avant et après cure

La randomisation répartissait les patients en 2 groupes: le groupe cure (n=30) et le groupe témoin (n=31). Dans le groupe cure, les soins étaient composés de jets d'eau froide ou d'une alternance de jets chauds et froids. Ces soins étaient dispensés 5 jours par semaine pendant 3 semaines et demie. De plus, les patients poursuivaient leur traitement médicamenteux habituel. Dans le groupe témoin, les patients poursuivaient leur traitement médicamenteux habituel. Les critères d'évaluation étaient représentés par la douleur spontanée, en position debout, assise ou couchée, le volume de la jambe, la circonférence de la cheville et du mollet, et le temps de remplissage veineux. L'analyse statistique des résultats a utilisé des tests de Student.

A 12 jours, les douleurs étaient atténuées et le volume de jambe était diminué. Par contre, le temps de remplissage était plus long dans les 2 groupes et la circonférence des chevilles et des mollets était inchangée. A 24 jours, les douleurs étaient toujours diminuées significativement, le volume de jambe et la circonférence des chevilles et des mollets étaient aussi réduits significativement dans le groupe cure comparé au groupe témoin qui lui était revenu à ses valeurs initiales pour ces différents critères. Le volume de remplissage avait retrouvé sa valeur initiale dans le groupe cure mais pas dans le groupe témoin.

Cet essai suggère les effets positifs de l'hydrothérapie dans le traitement des varices des membres inférieurs.

#### DISCUSSION

A chaque époque, le thermalisme a été évalué avec les méthodes reconnues à ce moment-là. Toutes les études réalisées dans différentes pathologies et avec des eaux et des techniques thermales diverses ont toujours montré des résultats positifs sur l'état de santé des patients.

Cependant, malgré ce grand nombre de travaux effectués par le passé, les études récentes, reposant sur une méthodologie plus rigoureuse, sont peu nombreuses, comparées aux études d'évaluation clinique menées dans le domaine pharmaceutique. Aussi, cela ne fait que renforcer le manque de crédibilité à l'égard du thermalisme trop souvent qualifié péjorativement de médecine «molle» par le corps médical et scientifique.

Si les études scientifiques ne sont pas abondantes pour prouver l'efficacité des cures thermales, c'est que ce domaine d'étude soulève des difficultés méthodologiques particulières inhérentes à la thérapeutique évaluée. Malgré les efforts réalisés ces dernières années en adaptant les méthodes employées dans les essais thérapeutiques pour évaluer la crénothé-

rapie, différents aspects restent encore inexplorés et de nombreuses interrogations demeurent encore sans réponses. Quelle est la part de l'efficacité globale d'une cure thermale qui revient à l'eau, aux techniques, au climat ou à l'environnement?

Quelle doit être la durée de la cure thermale?

Quelle doit être la périodicité des cures thermales? Un an ou moins?

Le nombre de cures par patient doit-il être limité, comme c'est souvent le cas, à trois? Si oui, pourquoi? Sur quelles bases repose cette décision?

De plus en plus, la qualité de vie est retenue comme un critère de jugement de l'efficacité d'une thérapeutique dans les affections chroniques. De même, la consommation médicamenteuse d'une part, et la consommation de soins d'autre part, sont choisies comme critères de jugement indirects pour juger de l'impact des thérapeutiques dans l'évolution des maladies chroniques en termes de coût. La crénothérapie devra se soumettre à ce type d'évaluation si elle veut être considérée comme une filière de soins reconnue par rapport aux autres filières de soins. Les quelques études réalisées avec ces critères montrent l'intérêt du thermalisme par l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de la consommation médicamenteuse. Il convient de poursuivre, mais il est impossible à une seule station thermale de répondre à toutes ces questions par la réalisation d'un seul essai, même s'il est fondé sur des bases méthodologiques sérieuses.

La multiplicité des stations thermales en Europe et l'internationalisation de la recherche clinique doivent inciter les responsables thermaux à réaliser des études multicentriques afin de situer la crénothérapie dans la médecine européenne de demain.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

<sup>1</sup> Aupy G., Canellas J., Paccalin J.: L'expérimentation clinique en thérapeutique thermale. In: Hérisson C., Crénothérapie et réadaptation, pp. 77-82. Paris, Masson, 1989.

<sup>2</sup> Biget P. L.: L'apport de la recherche fondamentale au thermalisme clinique en France depuis vingt ans. Presse Therm. Clim., 1980, 117, 179-190.

<sup>3</sup> Briçon S., Collin J. F., Lombard F., Boulangé M.: Cure thermale versus traitement médicamenteux sur les sinusites chroniques à Eugénie-les-Bains. Journée pratique d'hydrologie thérapeutique, MEDEC, Paris, 1993.

<sup>4</sup> Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Service National du Contrôle Médical. «Suivi d'une cohorte de 3 000 curistes pendant 3 ans». Etudes et enquêtes 1987, 3.

<sup>5</sup> Collin J. F., Constant F., Herbeth B., Boulangé M.: Evaluation comparée de l'efficacité de la boue et du berthollet sur l'arthrose des mains à Aix-les-Bains. Journée pratique d'hydrologie thérapeutique, MEDEC, Paris, 1993.

<sup>6</sup> Constant F., Collin J. F., Boulangé M.: Douches de vapeurs térébenthinées et TENS. Evaluation comparée sur les lombalgies chroniques à Vittel. Journée pratique d'hydrologie thérapeutique, MEDEC, Paris, 1993.

<sup>7</sup> Corvol P., Poyat C.: Regards sur la recherche clinique. Paris, Inserm, 1989.

<sup>8</sup> Debidour A., Hannoun Cl.: Stimulation immunitaire locale de la muqueuse nasale à la suite de la cure thermale bicarbonatée mixte silico-arsenicale du Mont-Dore. Presse Therm. Clim., 1980, 117, 59-63.

<sup>9</sup> Delboy C., Bartolin R., Delboy H.: Méthodologie statistique et crénothérapie. Intérêt des dossiers informatisés. In: Hérisson C., Crénothérapie et réadaptation, pp. 58-65. Paris, Masson, 1989.

<sup>10</sup> Elkayam O., Wigler L., Tishler M., et al.: Effect of Spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. J. Rheumatol., 1991, 18, 1799-1803.

<sup>11</sup> Ernst E., Saradeth T., Resch K. L.: A single blind randomized, controlled trial of hydrotherapy for varicose veins. Vasa, 1991, 20<sup>2</sup>, 147-152.

<sup>12</sup> Fabry R., Pochon P., Trolese J. F., Duchêne-Marullaz P.: Variations du périmètre de marche et des index de pression avant et après épreuves de marche mesurés à un an d'intervalle chez 140 artériopathes traités à Royat. Cahiers d'artériologie de Royat, 1985, 12, 78-82.

<sup>13</sup> Foglierini J.: Effet d'une eau sulfatée-calcique et magnésienne sur l'hyperlipémie des hyperuricémiques. Presse Therm. Clim., 1977, 114, 21-24.

<sup>14</sup> Gross A., Maheu H., Prenat E.: Etude physiologique et physiopathologique de la cure de diurèse de Vittel. Presse Therm. Clim., 1979, 116, 27-30.

<sup>15</sup> Guillemin F., Constant F., Collin J. F., Boulangé M.: Short and long-term effect of spa therapy in chronic low-back pain. Br. J. Rheumatol. 1994, 33, 148-151.

<sup>16</sup> Jean R., Chevassut D.: Etude des variations du débit respiratoire de pointe dans les affections bronchopulmonaires au cours de la

cure d'Allevard. Presse Therm. Clim., 1983, 120, 137-140.

<sup>17</sup> Kohler C., Collin J. F., Kohler F., Thomas J., Boulangé M.: Efficacité comparée de diverses techniques thermales sur la douleur rhumatismale. In: Hérisson C., Crénothérapie et réadaptation, pp. 140-148. Paris, Masson, 1989.

<sup>18</sup> Konrad K., Tatrai T., Hunka A., Verecke E., Korondi I.: Controlled trial of balneotherapy in treatment of low-back pain. Ann. Rheum. Dis. 1992, 51, 820-822.

<sup>19</sup> Lellouch J.: Les comparaisons «avant-après»; que peut-on en conclure? In: Essais thérapeutiques. Mode d'emploi. Le Quotidien du médecin, pp. 85-88. Paris, Inserm, 1990.

<sup>20</sup> Letaille M., Besançon F.: Un critère mesurable de la dyspepsie, le ralentissement de l'évacuation gastrique. La correction par les eaux thermales de Vichy. Presse Thenn. Clim., 1974, 111, 105-107.

<sup>21</sup> Lind-Albrecht G.: Efficacy of Radon inhalation therapy. A prospective controlled study on patients with Ankylosing Spondylitis. XXXII<sup>e</sup> congrès mondial de l'I.S.M.H. (International Society of Medical Hydrology and Climatology). Bad Wörishofen (Allemagne), 24-30 avril 1994.

<sup>22</sup> Pochon Ph., Fabry R.: Variations au cours du traitement de Royat des paramètres véloci-

métriques par effet Doppler. Cahiers d'artériologie de Royat, 1984, 10, 49-53.

<sup>23</sup> Pratzel H. G.: Essais contrôlés réalisés dans le domaine thermal. Journée pratique d'hydrologie thérapeutique, MEDEC, Paris, 1993.

<sup>24</sup> Schilliger P., Bardelay G.: La cure thermique, savoir évaluer et prescrire. Paris, Frison Roche, 1989.

<sup>25</sup> Schwartz D.: Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes, 3<sup>e</sup> éd. Paris Flammarion Médecine-Sciences, 1969.

<sup>26</sup> Schwartz D., Flamant R., Lellouch J.: L'essai thérapeutique chez l'homme, 2<sup>e</sup> éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1981.

<sup>27</sup> Sukenik S., Buskila D., Neumann L., Kleiner-Baumgarten A., Zimlichman S., Horowitz J.: Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area. Ann. Rheum. Dis., 1990, 49, 99-102.

<sup>28</sup> Szucs L., Ratko I., Lesko T., Szoor I., Genti G., Balint G.: Double-blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on arthrosis of the kneejoints. J. R. Soc. Health, 1989, 109<sup>1</sup>, 7-9.

<sup>29</sup> Thomas J.: La recherche clinique et biologique en médecine thermique. Presse Therm. Clim., 1988, 125, 38-45.



# SITUATION COMPARÉE DU THERMALISME DANS DIFFÉRENTS PAYS EUROPÉENS

J. F. COLLIN

Si l'Europe hérite d'une longue tradition de thermalisme que se soit à l'Ouest comme à l'Est, selon les pays, cette thérapeutique est différemment inscrite dans la culture des peuples. Schématiquement au Nord ou en Grande-Bretagne, la pratique est marginale. En France, en Espagne ou au Portugal, le thermalisme est essentiellement médical et curatif, pris en charge par l'assurance maladie. Il dépend donc des politiques menées en matière de protection sociale. En Allemagne, en Italie, en Suisse, la population trouve dans les stations thermales une réponse tant pour atténuer les conséquences des maladies chroniques dont elle est atteinte que pour améliorer la qualité de vie et prévenir ou retarder la survenue d'affections chroniques. Ce constat apparaît sur la figure 1 qui présente le nombre de stations thermales par pays. Pour l'Allemagne, figurent uniquement sur la carte les cures minérales et de boues dans les anciens Länder de l'Ouest. On pourrait ajouter qu'une station vient de se créer aux Pays-Bas à Valkenburg et que la Belgique subit une mutation qui pourrait voir disparaître les deux stations existantes (Ostende et Spa), dès 1995.

A noter également que dans les pays d'Europe de l'Est le thermalisme était pratiqué à grande échelle tant pour les soins que pour la prévention. Cependant il n'est pas certain que l'ouverture de ces pays à l'économie de marché permettra de financer les investissements nécessaires au maintien de cette activité et que le coût des prestations sera compatible avec une prise en charge financière tant par un système d'assurance maladie à reconstruire que par les habitants eux-mêmes.

Un autre élément de comparaison repose sur la proportion de curistes par rapport à la population. Les résultats présentés à la figure 2 font apparaître trois groupes de pays:

- Le Royaume-Uni et l'Espagne pour lesquels le thermalisme est marginal.

- Le Portugal, la France et le Luxembourg pour lesquels la cure thermique concerne 1% environ de la population.

- L'Italie, la Suisse et l'Allemagne pour lesquels 3 à 4% de la population pratiquent des cures thermales.

Au-delà des chiffres on peut noter des situations et des approches très différentes quant à la qualité chimique des eaux, à l'importance donnée à leurs propriétés thérapeutiques, aux indications des cures thermales, à l'harmonie ou à la dichotomie entre soins et prévention et de ce fait à l'organisation elle-même des établissements thermaux.

## NOMBRE DE STATIONS THERMALES % DE CURISTES/POPULATION

### 1 - ALLEMAGNE

Si le thermalisme allemand repose sur des eaux minérales ayant une définition commune à celle de tous les pays européens suite à la directive européenne de 1980, adoptée récemment par l'Allemagne, il n'en demeure pas moins que sont privilégiés:

- la teneur en éléments minéraux (>1 g/l)
- la teneur en CO<sub>2</sub> (>250 mg/l)
- la température.

Pour l'Allemagne, la température est peut-être une propriété plus importante que la nature chimique des eaux. Certaines eaux peuvent être recyclées, elles sont désinfectées pour éviter une contamination par les curistes, dans les piscines par exemple. Elles peuvent être utilisées avec des adjuvants médicamenteux ou des produits naturels, notamment dans l'indication «voies respiratoires».

Les indications thérapeutiques des stations thermales sont nombreuses.

Les établissements de cure sont souvent intégrés dans des complexes permettant l'hébergement des curistes. Les prestations culturelles sont de haut niveau.

Les stations allient les cures médicales pour le traitement des maladies chroniques et des cures de prévention ou de remise en forme pour des personnes généralement plus jeunes ou bien qui viennent en famille.

Les cures médicales peuvent être réalisées soit en hospitalisation soit en ambulatoire.

Il existe, par ailleurs, de multiples types de cures:

- cures minérales et de boues qui correspondent aux cures thermales en France
- cures de bains de mer (thalassothérapie)
- cures Kneipp
- cures climatiques

La situation en Allemagne est très différente dans les Länder de l'Ouest et dans ceux de l'Est. Mais la politique active de réunification devrait permettre d'uniformiser rapidement la situation après une courte période transitoire.

Au total, en 1993, 9,3 millions de personnes ont bénéficié d'une cure dans les Länder de l'Ouest et 478 000 personnes dans les nouveaux Länder. Les cures minérales et de boues représentent 2,7 millions de curistes à l'Ouest et 129 541 curistes à l'Est. Le tableau I présente le nombre et la répartition des différentes stations en Allemagne en comparant l'Est et l'Ouest.

Le tableau II ne s'intéresse qu'aux cures thermales, il fait apparaître que 4,2% de la population des Länder de l'Ouest sont allés en cure en 1993 et 1,7% de la population ont été pris en charge par l'Assurance maladie.

**TABLEAU I: NOMBRE DE STATIONS ET FRÉQUENTATION EN ALLEMAGNE EN 1993**

Types de stations	anciens Länder		nouveaux Länder	
	nombre de stations	nombre de curistes x 1 000	nombre de stations	nombre de curistes x 1 000
minérales et boues	141	2 783	27	129
bains de mer	37	3 190	22	241
cures Kneipp	46	808	6	73
cures climatiques	45	2 581	4	8
total	269	9 364	60	478

**TABLEAU II: CURES THERMALES (MINÉRALES ET BOUES) EN ALLEMAGNE EN 1993**

Allemagne	curistes			curistes pris en charge par assurance maladie		
	nb. total x 1 000	% popul.	durée de cure jours	nb. total x 1000	% popul.	durée de cure jours
Länder de l'Ouest	2 783	4,2	16,8	1 081	1,7	27,8
Länder de l'Est	129	0,7	16,8	44	0,2	27,8

Dans les Länder de l'Est ces proportions sont beaucoup plus faibles (respectivement 0,7 et 0,2%). La durée moyenne de cure est de 16,8 jours, elle est de 27,8 jours pour les curistes pris en charge par l'assurance maladie. Les durées de cures sont plus courtes pour les autres types de cures pratiquées en Allemagne. Ces données issues du «Deutscher Bäderverband» sont plus fiables pour les Länder de l'Ouest que pour les Länder de l'Est. Elles montrent, pour les Länder de l'Ouest, une progression du nombre de curistes entre 1973 et 1993 de:

- total : 4,8 millions à 9,3 millions, soit 93%
- cures prises en charge par l'assurance maladie: 1,08 millions en 73 à 1,52 millions en 1993, soit 40%.

Comme l'indique le Docteur W. Ulrich, secrétaire général de l'ISMH, le système de protection sociale a évolué pendant cette période, en particulier suite à la réunification.

La transition du système socialiste de santé en matière de prescription de cure vers le système de protection sociale de l'ancienne République Fédérale a été effectuée dans les nouveaux Länder. Des difficultés spécifiques sont apparues en Allemagne de l'Est à l'occasion de la mise en place de la cure ambulatoire, qui faisait partie depuis toujours des prestations du système d'assurance maladie des Länder de l'ex-RFA. Les cures préventives et de réhabilitation ambulatoires autrefois appelées cures de prévention et de convalescence étaient inconnues du système de prescription socialiste, puisqu'il n'y avait pas de caisse de Sécurité sociale qui pouvait les gérer économiquement. Jusqu'à la réforme de la Santé Publique de 1989, les Caisses de Sécurité sociale de l'ancienne RFA prenaient en charge, dans les cures ambulatoires, les frais du médecin thermal, les produits thérapeutiques liés à la cure incluant les soins thermaux (massages) complètement, et réglaient des forfaits journaliers jusqu'à 80% pour l'hébergement, l'hôtellerie et la taxe de cure.

La réforme de la loi de 1989 a eu des effets préjudiciables lors de la mise en place de la cure ambulatoire dans les nouveaux Länder en raison du forfait journalier des caisses de Sécurité sociale fixé à 15 DM et de la participation personnelle de 10% demandée sur les frais de traitement de cure (massages, bains, etc.).

Dans les cures préventives ou de réhabilitation avec hospitalisation, des mesures identiques s'appliquent aux patients assurés sociaux pour la prise en charge des frais (vérification par un service médical, c'est-à-dire par un médecin expert). En cas de totale prise en charge, le patient doit payer depuis 1994 12 DM/jour (nouveaux Länder = 9 DM/jour) – limité à 14 jours – pour les frais non médicaux (restauration . . .), à condition que l'assuré soit âgé de plus de 18 ans. Le forfait de transport ne sera accordé que si le titre de transport dépasse 20 DM.

Un autre problème pour les nouveaux Länder était d'adopter la législation allemande après la réunification en tenant compte des mesures transitoires. Presque toutes les lois ont dû être modifiées dès lors qu'elles étaient du ressort des compétences des Länder. Parmi celles-ci, la réglementation des cures et d'exploitation des sources devait l'être aussi. Cette législation est presque entièrement alignée sur celle de l'ex-RFA.

Les caisses d'assurance maladie supportent les frais de cure des retraités, des chômeurs et des salariés s'ils ont cotisé un certain temps. Du fait de la réforme des retraites en 1992, les assurances prévoient la prise en charge non seulement dans le cadre hospitalier mais également ambulatoire.

## 2 – SUISSE

La Suisse pratique un thermalisme proche du thermalisme allemand. La qualité sanitaire des eaux prévaut sur les propriétés naturelles des eaux minérales et des traitements désinfectants sont pratiqués. La Suisse a réussi à har-

moniser les différentes approches thermales qui vont du curatif, en particulier maladies de l'appareil locomoteur, au ludique en passant par la réhabilitation en post-cure avec hospitalisation et la prévention des maladies dites «de civilisation». Ce thermalisme multiforme compte près de 500 000 curistes par an hébergés en hôtel et 12 515 curistes en cliniques thermales de réadaptation, en 1993. Le séjour moyen en hôtel est de 4,3 jours et de 22,6 jours en cliniques thermales, le nombre de curistes est en faible décroissance depuis quelques années. Les indications thérapeutiques reconnues pour chaque station sont généralement plus nombreuses qu'en France. Il n'est pas rare qu'il y en ait quatre à six.

### 3 – FRANCE

Le thermalisme français repose sur les propriétés thérapeutiques des eaux minérales. Une eau très peu minéralisée, type Evian, comme une eau très minéralisée type Hépar sont considérées comme minérales parce que leurs propriétés thérapeutiques sont reconnues par l'Académie nationale de Médecine. Cette conception très différente de la conception allemande n'a pas empêché les pays membres de la Communauté Économique Européenne, en 1980, d'élaborer un texte commun pour définir l'eau minérale. La nouvelle définition européenne a été adoptée en France en 1989.

Le patrimoine français en matière d'eaux minérales est très diversifié:

- eaux sulfurées
- eaux sulfatées
- eaux bicarbonatées
- eaux chlorurées sodiques
- eaux à minéralisation particulière

Compte tenu de leurs propriétés thérapeutiques, ces eaux sont utilisées à l'état naturel et ne doivent pas subir de traitement ni pour en changer la composition ni pour les désinfecter. Généralement, les établissements thermaux où se pratiquent les soins sont physiquement séparés de l'hébergement et des cabinets médicaux. Les médecins exercent de manière libérale.

La France compte une centaine de stations thermales et 640 000 curistes y ont séjourné en 1993 dont 95% ont bénéficié de l'assurance maladie. Les curistes sont adressés en cure sur prescription médicale après accord préalable de leur caisse d'assurance maladie.

Ce thermalisme social doit respecter les règles suivantes:

- Nécessité d'une entente préalable
- \* orientation thérapeutique de la cure,
- \* choix de la station,
- \* seconde orientation thérapeutique éventuelle,
- \* motifs médicaux de la prescription indiquée par le médecin traitant habituel.
- Si la caisse n'a pas répondu dans les 21 jours, l'accord est acquis
- En l'absence d'entente préalable:
- \* aucune prise en charge n'est possible,
- \* aucun recours n'est recevable.

La prise en charge se fait de la manière suivante:

- Date de la demande: 3 mois avant le départ
- Validité: jusqu'à la fin de l'année thermale
- Durée de la prise en charge: de 18 à 21 jours
- Elle comprend quatre volets:
- \* volet A: pour le médecin thermal
- \* volet B: pour l'établissement thermal
- \* volet C: (éventuel)\*: pour frais de déplacement
- \* volet D: (éventuel)\*: pour frais d'hébergement
- \* sous réserve de ne pas dépasser un plafond de ressources

Les stations thermales françaises se sont spécialisées au départ en fonction de la qualité des eaux minérales. Aujourd'hui la spécialisation repose plus sur la spécialisation du corps médical et des techniques mises en oeuvre. Ainsi 50% des stations sont agréées pour la rhumatologie avec des qualités d'eaux différentes. De même des stations présentant des qualités d'eaux différentes (sulfurées, chloro-bicarbonatées, chlorurées sodiques) sont réputées pour les voies respiratoires. Cependant la règle générale est de n'attribuer à une seule station que deux indications parmi les 11 orientations thérapeutiques du thermalisme. Le tableau III donne la liste de ces indications et la proportion de curistes pour chacune. Les deux indications majeures sont l'appareil locomoteur et l'appareil respiratoire. A noter que 8% des curistes présentent un double handicap et bénéficient d'une cure avec deux indications.

Les cures thermales pédiatriques ont essentiellement pour origine des problèmes concernant les voies respiratoires (85%) et la dermatologie (7%).

**TABLEAU III:  
ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES  
EN FRANCE**

Orientations	% de curistes
Appareil locomoteur	51%
Appareil respiratoire	24%
Appareil digestif	7%
Phlébologie	6%
Appareil cardio-vasculaire	3%
Dermatologie – stomatologie	2%
Voies urinaires	
Gynécologie	
Troubles de la croissance	
Affections psychosomatiques	
Neurologie	

Un certain nombre de stations françaises ont fait de gros efforts pour moderniser les établissements. De ce fait les curistes disposent de techniques très modernes en particulier pour la rééducation (massage sous l'eau, baignoires avec rampe de jets programmables, ...) et pour les voies respiratoires (aérosols permettant de diffuser des micro-gouttelettes dans les parties basses des bronches ...). A noter d'autres innovations de douches, en particulier pour l'élimination des débris de calculs rénaux suite à une lithotripsie. Ces établissements ont également modifié profondément leur attitude et leur conception de la prise en charge des problèmes d'hygiène.

La règle demeure de disposer d'une eau minérale naturellement exempte de contamination microbiologique, et de gros efforts ont été réalisés pour éviter toute pollution des forages puis toute pollution à l'intérieur de l'établissement.

Aussi, comme l'indique le rapport de la mission thermalisme qui s'est déroulée en France en 1993, le thermalisme, en apparence, se porte bien. Mais, malgré un chiffre d'affaires de plus de 6 millions de francs et une expansion relativement continue au rythme de 1 à 5% par an, selon les années, la situation est préoccupante.

L'évolution qualitative, très particulière à la France, se fait selon un axe de plus en plus étroit et peu porteur d'avenir: celui du thermalisme médical et social, très étroitement accroché aux remboursements de la sécurité sociale.

Dans ce cadre, la mission propose de conférer aux établissements thermaux le statut d'établissement de soins en les incluant dans

les dispositifs de la loi hospitalière de juillet 1991. Elle propose également de développer l'enseignement et la recherche thermale, de tester des durées de cure plus courtes ou plus longues en fonction des pathologies. Parmi les éléments d'évolution, il est proposé une continuité entre le thermalisme curatif, les traitements rééducatifs, la prévention, la remise en forme et les plaisirs de l'eau.

#### 4 – ESPAGNE

La diversité des eaux minérales en Espagne et la conception générale du thermalisme conduisent à rapprocher les pratiques de celles de la France. Cependant, les restrictions de prise en charge par l'assurance maladie n'ont pas permis le développement de cette activité qui compte, de ce fait, de nombreuses petites stations thermales sur les 92 recensées. Un établissement sur deux a une fréquentation annuelle inférieure à 1 000 patients.

En Espagne, le thermalisme est exclu du cadre des prestations légales des différents régimes d'assurance maladie: ce qui implique des séjours courts qui sont effectués surtout par une classe sociale moyenne.

La clientèle étrangère presque exclusivement allemande est excessivement réduite: 0,5% environ du nombre des curistes.

Depuis le 15 mars 1989, une circulaire a établi un service du Thermalisme Social au sein même de l'Institut National des Affaires Sociales (INSERSO) d'où il ressort que les personnes âgées peuvent bénéficier d'une prise en charge.

Pour cela, il faut:

- Être à jour de ses impôts et des cotisations de Sécurité sociale,
- Être âgé de 65 ans,
- Ne pas présenter de troubles mentaux graves, ni de maladies infectieuses contagieuses, sauf pour ceux qui sollicitent des établissements qui soignent ce type d'affection,
- Préciser le traitement demandé.

Les conditions de séjour sont précisées dans la convocation faite par l'établissement thermal. La prise en charge est donnée pour les traitements médicaux et thermaux appropriés à un handicap, ainsi que pour le logement et la nourriture.

Au premier trimestre de chaque année, l'INSERSO donne le nombre de places disponibles qui est publié avec le barème des prix dans le «Bulletin officiel de l'État». Les bénéficiaires paient une participation au moment de leur incorporation dans l'établissement thermal

qui correspond à la différence entre le coût réel et la partie subventionnée et versée directement par l'INSERSO à l'établissement.

Il y a un accord annuel établi entre les établissements thermaux et l'INSERSO en ce qui concerne les tarifs. L'établissement thermal doit faire un rapport sur chaque curiste à l'INSERSO dans un délai d'un mois avec le traitement détaillé dont a bénéficié l'intéressé.

Ces données sont extraites du rapport de M. Cherpion, Le thermalisme en Europe à la veille de 1993.

## **5 – PORTUGAL**

La diversité des eaux minérales et la conception du thermalisme au Portugal sont proches des pratiques françaises. Ce thermalisme médicalisé, orienté vers le traitement des maladies chroniques, est très dépendant des prestations versées par l'assurance maladie.

Au total, les quarante stations thermales du Portugal accueillent près de 100 000 curistes par an. L'évolution des dernières années montre (figure 3) que l'indication des affections rhumatismales est en progression importante tandis que les affections digestives sont moins fréquemment traitées par cures thermales en 1992 qu'en 1976. Les affections respiratoires deviennent la deuxième indication du thermalisme portugais.

## **6 – ITALIE**

L'Italie a une longue tradition thermale. L'activité principale des thermes est une activité curative, les établissements thermaux ont un caractère social et les cures sont insérées dans les prestations ordinaires du service sanitaire national. Cependant la situation est en évolution. Par ailleurs, certains établissements offrent une large gamme de prestations allant du curatif au préventif et aux cures de beauté. Des stations comme Abano et Ischia accueillent de nombreux étrangers. Les soins peuvent se donner dans les hôtels reliés par des conduites d'eaux minérales et alimentées en boues thermales. Cette dimension rapproche le thermalisme italien du thermalisme allemand ou suisse. A noter, cependant, que cette organisation en établissements séparés, jumelés à des hôtels, est également celle de Dax en France.

## **7 – LIGNES DE FORME DU THERMALISME EUROPÉEN**

Le thermalisme repose en premier lieu sur des produits naturels que sont les eaux minérales, les gaz, les vapeurs et les boues ther-

males qui présentent des propriétés particulières tant chimiques que physiques. Ces produits sont administrés grâce à des techniques en évolution. Auparavant, les techniques se limitaient aux boissons et aux bains. Aujourd'hui, les bains comme les douches ont été adaptés aux pathologies et aux localisations concernées grâce à des modifications des débits et des pressions permises par les buses d'amenée d'eau. Par exemple, dans le traitement des voies respiratoires, les aérosols permettent d'ajuster le volume des gouttelettes d'eau à la section des bronches que l'on souhaite atteindre. Le suivi médical s'est précisé en fonction des indications thérapeutiques et le personnel des stations participe à l'écoute et à la prise en charge des patients qui viennent en cure.

Tous ces éléments se renforcent et contribuent chacun pour une part, qu'il convient d'évaluer, aux effets généraux observés en cure thermale, à savoir neuroendocriniens, immunologiques, métaboliques et cellulaires. Ces effets bénéfiques se manifestent tant pour les personnes atteintes de pathologies chroniques que pour celles qui souhaitent prévenir l'apparition ou l'importance des effets de ces pathologies. Il apparaît donc légitime d'accueillir à la fois des curistes pour des soins et pour la prévention, même s'il convient de réfléchir à l'organisation des établissements pour permettre une coexistence heureuse de deux populations d'âge et de rythme de vie différents.

Pour que ces établissements permettent une vie sociale, redonnent même une vie sociale à certaines personnes âgées, il convient certainement qu'ils puissent accueillir un nombre de curistes significatif. En matière de sécurité des soins et de l'hygiène, tout comme pour les établissements hospitaliers, l'établissement thermal doit avoir une dimension suffisante pour bénéficier de compétences reconnues tant sur le plan médical que sur le plan technique et de l'hygiène.

Ces considérations étant posées, la question qui parcourt l'ensemble des pays est celle du financement de cette activité. Chaque pays est confronté à la croissance trop rapide des dépenses de santé face à sa propre croissance et envisage, parmi les solutions apparemment simples, de réduire les prestations remboursées pour les cures thermales.

En fait, les études actuelles montrent que la pratique d'une cure thermale entraîne une diminution des autres consommations de soins et améliore la qualité de vie des patients. On ne peut donc pas raisonner simplement en termes de réduction des dépenses budgétaires d'une

filière de soins mais il faut comparer le coût - efficacité des différentes filières.

Dans cette ligne de réflexions, compte tenu de la chronicité des maladies rencontrées en stations thermales, il n'est pas à exclure que les cures puissent être prescrites pendant de nombreuses années.

En effet, il est un raisonnement curieux sur le plan scientifique qui voudrait qu'une cure ne puisse se prescrire que trois fois alors que des médicaments antirhumatismaux seraient prescrits continuellement jusqu'à la fin de la vie. Face à ces interrogations nous disposons de plusieurs évaluations médicales partielles qui montrent l'intérêt de poursuivre les investigations afin d'établir à grande échelle si les cures thermales sont préférables aux autres filières de soins et à quelles conditions, tant pour les malades que pour les organismes sociaux. De telles questions ne sont spécifiques ni d'un établissement thermal, ni d'un pays, il serait donc judicieux d'envisager ces évaluations médicales et économiques dans une optique européenne.

En effet, seul un regroupement de moyens financiers permettra de développer des études suffisamment importantes pour être prises en compte par les responsables politiques des pays concernés. A noter qu'en France, la mission thermale de 1993 préconise également de développer des recherches coordonnées, que, par ailleurs, à l'initiative de Thermalliance se met en place une association de recherche ouverte à toutes les stations thermales qui le souhaitent (l'équipe universitaire de Nancy est associée à cette démarche en tant qu'expert).

En Allemagne, le Professeur Pratzel de Munich, Président de l'ISMH (International Society of Medical Hydrology and Climatology) développe la même argumentation auprès de la commission de Bruxelles.

Les menaces qui pèsent sur l'activité thermale vont donc, espérons-le, conduire à réunir les énergies pour développer une stratégie de recherche coordonnée qui puisse acquérir une dimension significative en comparaison des recherches menées par l'industrie pharmaceutique.

## LA PLACE DE MONDORF DANS LE CONTEXTE EUROPÉEN

J. F. COLLIN

### 1 - LES ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES

Tout d'abord, il est à noter que la qualité chimique des eaux de Mondorf (où dominant sodium, calcium, chlorures et sulfates) est compatible avec les principales orientations du thermalisme:

- affections rhumatismales
- affections des voies respiratoires.

Mondorf a déjà une activité dans le domaine des maladies métaboliques. On pourrait envisager d'y ajouter le traitement des affections pour lesquelles les qualités physiques de l'eau sont plus importantes que les qualités chimiques, c'est-à-dire les affections pour lesquelles dominent les techniques d'hydrothérapie extrême, à savoir:

- la neurologie et les maladies cardio-artérielles, sous l'angle de la rééducation,
- les affections psychosomatiques,
- la phlébologie.

A cela on pourrait ajouter que la concentration en fluor à 1 mg/l laisse penser qu'une orientation bucco-dentaire pourrait être envisagée.

La qualité chimique des eaux de Mondorf est compatible avec ces orientations. Mondorf étant la seule station thermale du Luxembourg, on peut concevoir qu'elle réponde aux besoins de l'ensemble de la population et donc qu'elle élargisse ses indications thérapeutiques comme le font les stations en Allemagne et en Suisse.

Cependant, cet élargissement des orientations ne peut être crédible sur le plan médical que s'il y a des compétences pour ces différentes pathologies et si les techniques thermales sont développées pour ces mêmes orientations. Dans les faits, il n'apparaît pas possible de maintenir ces différentes spécialités médicales et techniques thermales si la clientèle n'est pas suffisante pour chacune. Le problème est identique à celui des services hospitaliers ou maternités qui doivent fermer parce qu'ils n'ont pas une activité suffisante et ne peuvent donc pas garantir la qualité des soins.

Par ailleurs, il est difficile de faire cohabiter des malades et des personnes qui séjournent dans le cadre préventif. L'organisation de l'établissement doit permettre de séparer les activi-

tés même si elles reposent sur les mêmes fondements médicaux et techniques. Il y a donc des choix à opérer parmi ces différentes orientations potentiellement envisageables.

## 2 – LE NOMBRE DE CURISTES

Le développement de l'orientation rhumatologique paraît être l'hypothèse la plus raisonnable. En effet, la pathologie de l'appareil locomoteur et en particulier l'arthrose dans ses formes douloureuses et invalidantes est l'indication la plus répandue du thermalisme. On sait par ailleurs, particulièrement pour cette indication, que les cures thermales améliorent la qualité de la vie, en limitant l'incapacité fonctionnelle et la dépendance aux médicaments. On peut donc considérer que le thermalisme va continuer à se développer dans cette indication comme filière de soins alternative aux traitements médicamenteux.

Le vieillissement de la population (au Luxembourg 49 000 personnes de plus de 65 ans en 1987, 59 000 personnes en l'an 2000) et l'objectif affiché des politiques de santé d'accroître l'espérance de vie sans incapacité conduisent à renforcer cette hypothèse de développement du thermalisme.

L'estimation d'un nombre optimum de curistes au Luxembourg est difficile à faire. Si l'on se réfère à quelques pays européens, on peut avancer les éléments suivants:

- En France, 1,1% de la population bénéficient chaque année d'une cure thermale prise en charge par la sécurité sociale, à cela il faut ajouter les cures climatiques et les séjours de thalassothérapie qui sont pris en charge d'une manière différente par l'assurance maladie.

- En Allemagne, dans les Länder de l'Ouest, 14,7% de la population bénéficient d'une cure sous différentes formes (thermale, climatique, Kneipp, thalassothérapie), 2,4% de la population bénéficient d'une prise en charge par un système de protection sociale. Si l'on prend en compte les seules cures thermales, elles concernent 4,2% de la population et 1,7% de la population bénéficient d'une cure thermale prise en charge par la protection sociale.

## 3 – LES RECHERCHES À DÉVELOPPER

Deux types de démarche semblent nécessaires:

- La recherche du positionnement médical de l'établissement thermal de Mondorf au regard des autres établissements de soins, de post-cure ou de rééducation du Luxembourg et au regard des besoins compte tenu des priorités de santé de la population luxembourgeoise; enfin l'harmonisation dans un même établissement d'une activité de soins et d'une activité orientée vers la prévention et la remise en forme.

- Une recherche en évaluation médicale et économique de la filière thermale. Dans ce domaine, certaines recherches peuvent s'envisager au niveau de Mondorf, d'autres pourraient s'inscrire dans le cadre européen. L'exploration de l'indication bucco-dentaire pourrait constituer une étude locale. L'évaluation dans les indications rhumatologiques et voies respiratoires serait plus pertinente dans le cadre d'une étude multicentrique tout comme l'étude plus approfondie des mécanismes généraux des cures thermales.

# Pharmacia

## PARENTERAL NUTRITION



## THROMBOPROPHYLAXIS & FIBRINOLYSIS



## ANAESTHESIA



## INFUSION MANAGEMENT SYSTEMS

# HOSPITAL CARE

*we are here and we care*

FOR MORE INFORMATION, CONTACT US

RAKETSTRAAT - RUE DE LA FUSÉE 62 B2 • 1130 BRUXELLES - BRUSSEL • TEL. 02/727.44.11 • FAX 02/727.44.00  
BESTELLINGEN/COMMANDES : TEL. 02/727.44.44 • FAX 02/727.44.05

*UNE MOLECULE ORIGINALE PAR AN,  
POUR PRESERVER CE QUE L'HOMME  
A DE PLUS PRECIEUX.*



*ÉÉN ORIGINELE MOECULE PER JAAR,  
VOOR WAT ONS DIERBAAR IS.*

CARING FOR HEALTH

**Glaxo**





# Euglucon<sup>®</sup> 5

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

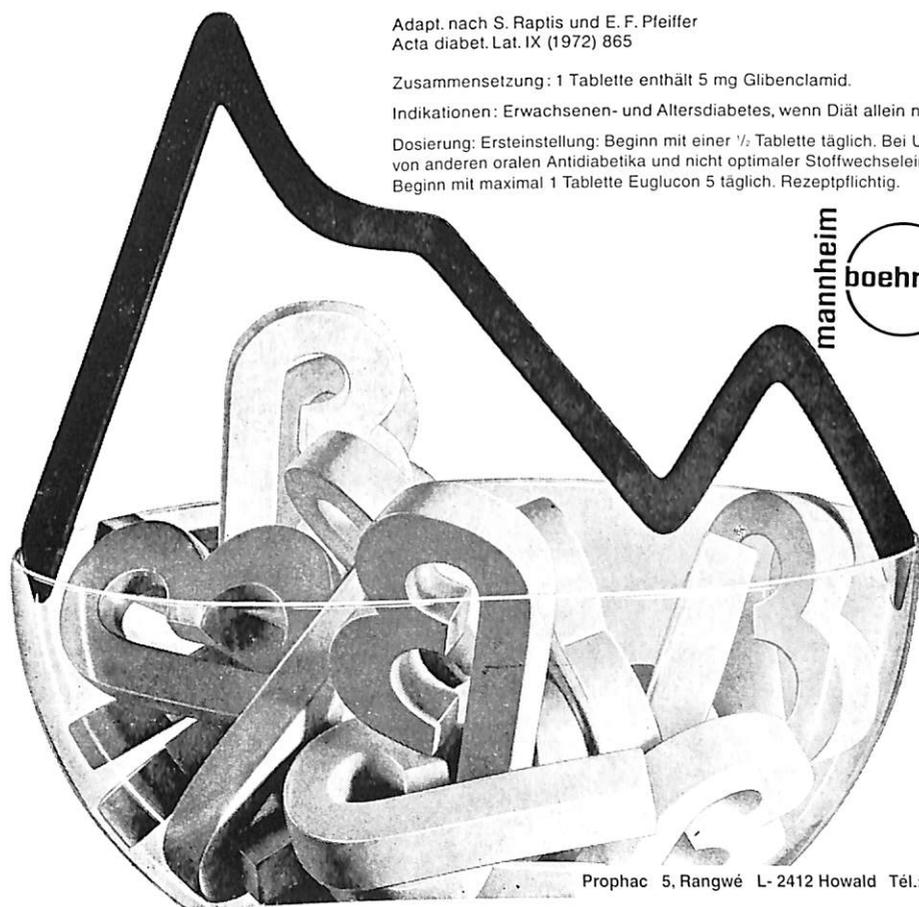
■ Insulinsekretion bei mit Euglucon 5 behandelten Altersdiabetikern in Relation zu den Mahlzeiten.

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

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

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

Dosierung: Ersteinstellung: Beginn mit einer 1/2 Tablette täglich. Bei Umstellung von anderen oralen Antidiabetika und nicht optimaler Stoffwechseleinstellung: Beginn mit maximal 1 Tablette Euglucon 5 täglich. Rezeptpflichtig.



mannheim  
boehringer



„Mein **hohes HDL-Cholesterin**  
wünsch' ich auch  
Ihren Lipidpatienten“

Eskimos haben einen vorbildlich gesunden Fettstoffwechsel: Cholesterin- und Triglyceridwerte sind niedrig, der Schutzfaktor HDL-Cholesterin ist beneidenswert hoch. Für die Prävention der koronaren Herzkrankheit ist diese Konstellation von größter Bedeutung.

## Cedur<sup>®</sup> retard

- erhöht deutlich den **Schutzfaktor HDL-Cholesterin**
- senkt Gesamt-Cholesterin und Triglyceride

**Zusammensetzung:** 1 Retarddragee Cedur retard enthält 400 mg Bezafibrat. 1 Dragee Cedur enthält 200 mg Bezafibrat. **Indikationen:** Alle Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch Ernährungs- und Verhaltensveränderungen oder Behandlung einer eventuell bestehenden Grundkrankheit nicht ausreichend beeinflusst werden können. **Kontraindikationen:** Eingeschränkte Nierenfunktion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber), Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, Gravidität, Laktationsperiode. Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Cedur retard oder Cedur besonders streng gestellt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich meist passagere gastrointestinale Störungen. In einzelnen Fällen ist über allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Haarausfall, Transaminasenanstiege und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Anstiege des Kreatininspiegels und bei Nichtbeachten der Dosierungsrichtlinien durch Kumulation myotoxische Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) auftreten. **Für die Verordnung:** Cedur retard: OP mit 30 und 100 Retarddragees. Cedur: OP mit 50 und 100 Dragees. Rezeptpflichtig.

**BOEHRINGER  
MANNHEIM**

PROPHAC  
5, Rangwé  
L-2412 Howald  
Tél.: 48 24 82-400



