BULLETIN de la

SOCIETE DES SCIENCES MEDICALES
DU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

2/99

PROPHAC

La Construction de notre succès au fil des années.

1er	mai	1946	Fondation de la Société au 25, rue Baudoin - HOLLERICH par Monsieur Philippe ZIRNHELD (Senior) et Charles Montburn. Publication au Mémorial No. 34 du 13 juin 1946

Premières représentations:

Cilag	1er	février 1946
Agpharm 10	avril	1946
Sapos	24	septembre 1946

1er	janvier	1975	Monsieur Théo ZIRNHELD succède à son père aux fonctions de gérant.
1er	mai	1964	Introduction des premiers BIOCHEMICA TEST-COMBINATION
1er	janvier	1972	Monsieur Pierre KUTTEN devient chef du département DIAGNOSTICA.
27	mars	1976	Nomination de Monsieur Nicolas SCHINTGEN axs fonctions de fondé de pouvoir.
Décembre		1981	Vente du premier analyseur de biochimie, le HITACHI 705
26	julliet	1982	Informatisation de la compatibilité et de la gestion.
15	octobre	1992	Engagement de Monsieur Marc SCHMIT en tant que pharmacien responsable.
1er	mai	1996	Engagement de Monsieur Philippe ZIRNHELD comme Durecteur-Adjoint.

Aujourd'hui, vingt-sept employés construisent tous les jours le succés de la PROPHAC S.à r.l., Nous représentons, au Luxembourg, les Laboratoires Pharmaceutiques suivants:

MEDECINES HUMAINE
Byk Belga
Ciba Vision Optitalmics
Dr. Rentschler
Pierre Fabre Medicaments
Schwarz Pharma
Yamanouchi

MEDECINE VETERINAIRE
Vetoquinol
Merial GmbH

DIAGNOSTICA
Roche Diagnostics

Philippe ZIRNHELD — Nico OURTH — Jean-Paul HEIM — Marc SCHMIT
Eugène HALSDORF — Denis PUTZ

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

2

1999

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

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

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président:	Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président:	Prof. R. Wennig
Secrétaire général:	Dr. M. Schroeder
Membres:	Dr. R. Blum; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.); Dr. A. Kerschen; Dr. R. Stein; Dr. G. Theves; J. M. Halsdorf (pharmacien); Dr. R. Welter (coopté); Dr. P Putzeys; Dr. M. Keipes

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration:	Dr. M. Schroeder, Secrétaire général, 72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 - Fax 33 96 08 Tél. 021 28 20 29
Rédaction:	Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef, manuscrits Dr. G. Theves, Rédacteur
Publicité:	Optimed S.à.r.l 24a, rue de Remich L-5471 Wellenstein

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 joûrnal, 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, précédés 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 1999 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Sommaire

• Les processus du vieillissement et leurs influences sur le comportement alimentaire	J.-C. Leners	9
• <<Le crépuscule des Dieux>> (de la neurologie)	H. Metz	25
• Complications and hospitalisation-duration after chemoembolisation for liver metastases	S. Rauh, C. Duhem, F. Ries, M. Dicato	29
• La maladie à embols de cholestérol: une pathologie souvent méconnue; à propos de 2 cas	S. Rauh, M. Simon, C. Harf, R. Welther, P. Duhoux	37
• Dépistage de la néoplasie bronchique	M. Schlesser, G. J. Berchem R.Nati	45
• Fausses couches à répétition Etiologies et bilan	C. Van Linthout, J. Arendt	59
• Externe Qualitätssicherung in der Herzchirugie des INCCI an der Clinique Ste. Elisabeth unter Anwendung eines modifizierten Cleveland-Scores	G. Wendt, N. P. Bourg	73
• Histoire de la découverte des rayons X	J.-P. Zanter	83

Les processus du vieillissement et leurs influences sur le comportement alimentaire

Leners Jean-Claude
Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique de l'Etat
L-9052 Ettelbruck

Exposé présenté lors de la journée de diététique du 24 avril 1999: L'alimentation des personnes âgées.

I. Introduction

Au Luxembourg la proportion des personnes au-delà de 60 ans a atteint les 20%.

Actuellement en Europe l'allongement de l'espérance de vie, si on considère la décennie 1980-1990, a fait un bond de 2,6 années, mais sur ces 2,6 années, plus de la moitié incombe aux personnes âgées de plus de 60 ans ; 1,31 an pour les hommes et 1,67 an pour les femmes. En prenant en compte les personnes de plus de 75 ans, on peut constater que les hommes de cette tranche d'âge ont gagné 0,53 an et les femmes ont gagné 1 an.

En conclusion: l'allongement de l'espérance de vie est certainement et sûrement dû à une meilleure prise en charge et à une moindre morbidité voire mortalité des personnes âgées.

Le message le plus important qu'on puisse donner pendant cette Année Internationale de la Personne Âgée est le suivant : l'espérance de vie sans incapacité est élevée et en constant progrès. En effet des études, surtout françaises, ont mis en évidence encore une fois que pendant la décennie 1981-1991, l'espérance de vie sans incapacité a augmenté de près de 3 ans.

Par contre les retombées de cette démographie changeante concernent surtout ce qu'on appelle les charges au niveau de la sécurité sociale : en France le taux d'hospitalisation pour 1000 personnes varie de 3 pour les enfants de 2 à 15 ans, jusqu'à 60 pour les femmes de plus de 80 ans.

II. Les variations physiologiques dues à l'âge

Nous savons depuis longtemps qu'un des problèmes majeurs de l'alimentation est l'hydratation des personnes âgées. Ceci est dû au fait que la perception de la soif est réduite chez les personnes âgées. En effet le seuil de perception de la soif est plus élevé et le pouvoir de concentration des urines est diminué d'où un risque de déshydratation évidemment très important.[1)]

Il s'agit d'abord de bien se rendre compte que l'alimentation ou le comportement alimentaire est très

complexe et englobe de nombreux organes. Pour ne citer que quelques-uns : les cinq organes de sens, c'est-à-dire l'olfaction, la sensibilité gustative, (l'association avec la représentation au niveau de la mémoire plus les effets de l'éducation et de l'environnement culturel forment ce qu'on appelle le goût), la vision, éventuellement l'audition et le toucher. Enfin tous les organes de l'appareil digestif en commençant par la bouche, la dentition, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le colon et le pancréas dans sa fonction exocrine pour ne citer que les plus importants.

A) Variations physiologiques du sens olfactif et de la sensibilité gustative

Nous savons depuis longtemps que les cellules de l'odorat sont également des cellules à renouvellement rapide (environ 20 jours) et des études physiologiques ont permis d'affirmer que l'activité olfactive diminue avec l'âge.
Des études mettent en évidence une diminution progressive du nombre des axones et une diminution de la densité des cellules sensorielles de SCHULZE.

Les seuils de détection sont plus élevés de 50% à 80 ans et la reconnaissance d'un odorat familier baisse de 15%.[2)]

Par contre, il existe en permanence une adaptation possible du goût au niveau des aliments.
Des variations pathologiques de la perception olfactive s'appellent, soit anosmie soit parosmie.

Le deuxième organe sensoriel fréquemment associé avec la nutrition de la personne âgée est la sensibilité gustative ; ici nous savons que les cellules ont un turn-over très rapide (environ 10 jours). Ceci les rend très sensibles à tous les facteurs susceptibles de ralentir ou de modifier le renouvellement cellulaire.

En principe on admet que la sensibilité gustative est conservée jusqu'à un âge très avancé ; par contre il peut bien y avoir des situations pathologiques qui entraînent des perturbations du goût.
Passons ensuite au troisième organe de sens qui est le toucher. Au niveau du toucher (organe de sens le plus répandu) le vieillissement s'accompagne en général d'un abaissement du nombre des corpuscules sensitifs.

En ce qui concerne le sens visuel et auditif je pense que les variations physiologiques, voire pathologiques qui peuvent survenir avec l'âge sont bien connues.

B) Variations physiologiques au niveau des « organes de la nutrition ».

1) Les dents

Le vieillissement physiologique comprend:[3)]

a) l'attrition dentaire, c'est-à-dire la perte de substance au niveau de l'émail et la coloration jaune brun des dents;
b) la prolifération de la dentine : elle entraîne la formation de dentine secondaire qui va réduire le volume de la chambre pulpaire;
c) la récession gingivale chez le sujet âgé: ceci expose le cément au contact des aliments.

d) Ce ciment deviendra moins résistant et sera donc le siège de caries chez le sujet âgé. Une des causes du trouble alimentaire, chez les personnes ayant encore leurs propres dents est une récidive des caries dentaires (mais seulement 3% des personnes âgées gardent leurs propres dents).
Le tout entraîne la maladie parodontale c.-à-d. la dénutrition de la racine puis la chute des dents.
En parlant du vieillissement bucco-dentaire il faut aussi savoir que 50% des personnes âgées présentent une édentation totale et que l'hygiène bucco-dentaire est défectueuse dans 100% des cas.
Les moyens de prévention contre ces caries dentaires chez les personnes âgées sont les moyens de prévention classiques: diminution de la plaque bactérienne, utilisation du fluor, diminution des apports énergétiques (élimination du sucre).

Les dentiers de la personne âgée:

Un des grands problèmes de la malnutrition ou du trouble alimentaire peut être une cause tout à fait banale ; soit que ces dentiers sont tout à fait inadaptés au niveau de la cavité buccale, soit que la personne âgée elle-même oublie de porter son dentier à cause de ses troubles de la mémoire.

2) Les glandes salivaires

Nous savons que la salive a des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales et immunologiques et un des premiers symptômes de l'hypofonctionnement des glandes salivaires dû à l'âge est ce qu'on appelle la sécheresse buccale ou la xérostomie.

3) La motricité buccale

L'étude de la mastication montre en général chez les personnes âgées une fermeture mandibulaire ralentie par rapport à celle des adultes jeunes.
Donc en général la capacité à mastiquer paraît relativement réduite.

4) L'œsophage

Les variations physiologiques de la motilité de l'œsophage dans un vieillissement normal montrent que les muscles striés du tiers supérieur de l'œsophage présentent une hypertrophie. Il existe également un épaississement de la couche musculaire lisse le long du tiers inférieur de l'œsophage ainsi qu'une baisse du nombre des cellulles ganglionnaires.
En gros l'amplitude des contractions péristaltiques de l'œsophage décroît, mais le mouvement des aliments n'en est pas affecté pour autant.
Le sphincter inférieur de l'œsophage garde toute son intégrité.

5) L'estomac

Au niveau de l'estomac nous savons que du point de vue vieillissement physiologique, il apparaît une atrophie de la muqueuse gastrique.

Le facteur intrinsèque et l'acide gastrique diminuent, par contre la gastrine sérique augmente. En analysant plus en détail la littérature, on trouve qu'au niveau de la muqueuse fondique de l'estomac, le nombre des mitochondries diminuent de 30%, ce qui diminue la secrétion acide par les cellules pariétales.

Enfin au niveau de l'estomac on a également trouvé de grandes variations et perturbations du système endocrinien (au moins dans les études expérimentales chez le rat): l'équilibre entre le nombre de cellules G à gastrine et les cellules D à somatostatine est en faveur de la production de la somatostatine. On sait très bien que la somatostatine est connue comme une hormone inhibitrice au niveau du tube digestif.[4)]

6) Déglutition

En regardant ce qui se passe au niveau de la bouche et au niveau de l'oesophage, on peut analyser le phénomène de déglutition et regarder quels sont les effets de l'âge sur le phénomène de la déglutition.
On a rapporté une diminution de la sécrétion des glandes au niveau des cordes vocales, le phénomène de déglutition est ralenti et il y a des mouvements additionnels au niveau de la langue pour faire avancer le bol alimentaire.

La phase pharyngée de la déglutition est également allongée d'une demi-seconde et on a trouvé que le péristaltisme œsophagien est réduit de 10%. On admet généralement que l'amplitude des contractions au niveau de l'oesophage proximal et distal est réduite, mais ceci seulement pour les personnes de 80 ans et plus.

7) L'intestin grêle

Chez la personne âgée on trouve une atrophie modérée des villosités et un affaiblissement de la motilité. En outre l'absorption de certaines substances comme le calcium, le fer, le lactose, le xylose et la vitamine D est diminuée. En outre l'absorption des graisses est réduite chez les sujets âgés, de même que celle des folates et de la vitamine B 12.
Par contre l'absorption de la vitamine A est paradoxalement augmentée chez la personne âgée.
Au niveau des études du rat: les cellules de Paneth au fond des cryptes sont hypertrophiées et secrètent des enzymes et des défensines qui pourraient suppléer un pancréas insuffisant.[5)]

8) Le côlon

Ici encore une fois l'âge entraîne une atrophie de la couche musculaire externe. Le tout favorise un ralentissement du transit, une altération de la synchronisation des contractions. En même temps il est noté une augmentation des récepteurs opoïdes, ce qui pourrait prédisposer les personnes âgées à une constipation induite par les médicaments.

9) Le pancréas

Le pancréas dans sa fonction exocrine subit des modifications modestes avec l'âge: certains auteurs français parlent d'une diminution des débits de bicarbonate, de lipase, de chymotrypsine et d'amylase. Des études sur le rat ont mis en évidence une diminution des récepteurs de la cholécystokinine pancréozymine CCK. Par contre il y a une augmentation des taux circulants de cette CCK et actuellement il est démontré que cette CCK est un des facteurs du contrôle de la satiété. On pourrait émettre l'hypothèse suivante chez l'homme âgé: une concentration élevée en

CCK pourrait expliquer la perte de l'appétit voire la réduction de l'appétit chez la personne âgée et ceci de façon presque physiologique; en outre nous savons que la CCK a aussi une fonction centrale et ceci autant au niveau de la mémoire altérée qu'au niveau de l'anxiété (augmentée).

III. Atteintes pathologiques spécifiques de certains organes et causes iatrogènes

1. Causes iatrogènes influençant l'alimentation de la personne âgée.

a) Le tableau suivant résume certaines interactions entre aliment et médicament

INTERACTIONS ALIMENTATION/MEDICATION:

	Troubles digestifs	Troubles du goût	Anorexie	Malabsorption
Digitaliques	•		•	
Dérivés gastriques	•			•
Dérivés atropiniques	•	•		
Laxatifs				•
Inhib. enzyme de conversion	•	•		
Antalgiques/AINS	•			
Fluorure de Na+	•	•	•	
Clonidine/Methyldopa	•		•	
Biguanides	•			

Source du tableau: « Précis de gériatrie » Professeur Gérard Cuny

b) l'absorption de certains médicaments est modifiée par la nourriture

Absorption réduite	Absorption retardée	Absorption augmentée
• Pénicilline, tétracyclines (si absorption simultanée de produits laitiers) • Acide acétyl salicylique • Levodopa, théophylline (si absorption simultanée de protéines) • Sotalol	• Céphalosporines (si absoption simultanée de produits laitiers) • Erythromycine • Sulfamides • Furosémide • Cimétidine • Digoxine (si absorption trop importante de fibres) • Ibuprofen	• Griséofulvine (si absoption simultanée de lipides) • Nitrofuranes (en revanche diminuée si prise à jeun) • Diazépam • Hydrochlorothiazide • Lithium (en revanche diminuée si prise à jeun) • Propranolol (par une diminution de l'effet de 1er passage hépatique) • Métoprolol • Phénytoïne

Source: hors série 1998; La lettre de l'institut Danone: nutrition et alimentation de la personne âgée

2. L'état bucco-dentaire

Les troubles bucco-dentaires entraînant une alimentation inappropriée sont légion, à noter dans un ordre tout à fait disparate.

2.0 les caries dentaires,

2.1 la parodontose,

2.2 les gingivites,

2.3 l'hyperplasie gingivale,

p.ex. secondaire à l'utilisation de phénytoine ou d'antagoniste calcique.

2.4 Des maladies générales,

avec répercussion locale au niveau de la bouche telles que l'alcoolisme, le tabagisme mais également des symptômes locaux de maladies telles que lichen plan, zona ou maladie vésiculo-bulleuse (type pemphigus vulgaris, pemphigus bulleux ou pemphigus membranaire muqueux bénin).

2.5 Le cancer buccal

qui est manifestement la lésion la plus sérieuse. Aux ETATS-UNIS il faut savoir que le cancer de la bouche occupe la sixième place des cancers chez l'homme américain et la douzième place des cancers chez la femme américaine.

Notons qu'il y a des précurseurs aux lésions cancéreuses qu'on appelle les leucoplasies. Des éruptions lichénoïdes au niveau de la muqueuse buccale peuvent être la conséquence de l'usage systématique de médicaments tels que les anti-malariaux, la méthyldopa, le furosémide, le propanolol ou d'autres diurétiques: les thiazidiques.[6)]

2.6 des manifestations mycosiques,

(type candidoses), qu'elles soient aiguës ou chroniques, peuvent avoir des répercussions au niveau de l'alimentation.

3. Les glandes salivaires

Les glandes salivaires: nous savons que certaines pathologies des glandes salivaires peuvent avoir une répercussion sur l'alimentation, la plus typique en est le syndrome de la bouche sèche c.-à-d. la xérostomie. La liste des médicaments qui peuvent causer de la xérostomie est impressionnante, on admet qu'il y a plus de 400 médicaments qui ont un effet sur la diminution de la sécrétion des glandes salivaires. Pour n'en citer que quelques-uns, voici les grands groupes:
les anti-cholinergiques,
les anti-dépresseurs,
les anti-psychotiques,
les sédatifs hypnotiques,
les anti-histaminiques,
les médicaments anti-parkinsoniens,
certains médicaments anti-hypertenseurs et des diurétiques.

Des études plus fines ont mis en évidence une certaine corrélation entre la diminution de la sécrétion des glandes salivaires avec altération du goût et un déficit net en ce qui concerne : les fibres, le potassium, la vitamine B6, le fer, le calcium et le zinc. Un syndrome bien connu des gériatres est le syndrome de SJÖGREN qui associe une atteinte des glandes salivaires, des glandes lacrymales (donc bouche sèche et yeux secs), et une atteinte arthritique.

Quelles sont les autres causes de la xérostomie en dehors des médicaments? Une irradiation pour cancer au niveau du cou et de la tête, d'autres maladies telles que par exemple : maladies systémiques, cirrhose biliaire primitive, SIDA (rare chez les personnes âgées), diabète, hypertension.

Une approche thérapeutique pour ces problèmes de bouche sèche serait des extraits synthétiques, des méthodes de stimulation des sécrétions restantes (gouttes de citron sans sucre ou chewing-gum sans sucre) ou des médicaments type pilocarpine (qui est un parasympathicomimétique).

4. Les pathologies responsables de troubles de la déglutition:

pour n'en citer que quelques exemples très concrets et bien connus chez la personne âgée: l'accident vasculaire cérébral, la confusion mentale, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique voire la sclérodermie et des médications qui peuvent avoir une influence sur l'état de conscience.[7)]

5. Les troubles sensoriels au niveau de la bouche

L'altération du goût (dysgueusie) peut être due à des médicaments tels que les dérivés atropiniques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le fluorure de sodium, les biguanides mais également la codéine, les céphalosporines, les anti-dépresseurs voire même la prednisone et les inhibiteurs calciques.
Les autres facteurs de la perturbation du goût sont des facteurs nutritionnels: déshydratation, malnutrition, déficit en vitamines B3 et en zinc, alcoolisme, irradiations, mycoses et facteurs neurologiques: lésion d'un nerf crânien type 5,7,9 ou 10 par exemple, accident vasculaire cérébral. Enfin l'hypothyroïdie, le cancer ou l'insuffisance rénale chronique complètent l'énumération.

Un des plus grands pourvoyeurs de la dysgueusie reste après tout le tabagisme (surtout chez l'homme âgé).

Pour les malades psychotiques chroniques, il existe encore une cause très fréquente des troubles de l'alimentation: les dyskinésies tardives, c'est-à-dire des mouvements désordonnés au niveau de la bouche suite à une prise intempestive et prolongée de neuroleptiques. Il faut savoir que ces dyskinésies tardives sont plus au moins rebelles à tout traitement proposé jusqu'à présent.

6. Les pathologies au niveau du tube digestif proprement dit

a) Les pathologies oesophagiennes qui entraînent des troubles au niveau de l'alimentation. Le Syndrome le plus fréquent est ce qu'on appelle la dysphagie. Ce terme peut englober plusieurs causes:
l'incoordination crico-pharyngée due à des accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson ou une myosite par exemple. L'autre cause est le diabète de la personne âgée où on a démontré par des techniques manométriques que le péristaltisme primaire de l'oesophage est altéré.

D'autres causes au niveau de la motricité sont la sclérodermie, la myasthénie, la sclérose latérale amyotrophique, ou l'hypothyroïdisme. Enfin le symptôme bien connu du NUT-CRACKER qui est un spasme diffus oesophagien, parfois associé à de l'achalasie.

La deuxième grande catégorie expliquant des symptômes de dysphagie serait celle des troubles mécaniques parmi lesquels il faut surtout citer les ulcérations, les cancers et parfois les compressions extrinsèques de l'oesophage, mais également les diverticules de ZENKER.

Pour être complet, il faudrait encore citer le reflux gastro-oesophagien. Certains médicaments peuvent entraîner des lésions oesophagiennes telles que la doxycycline, la tétracycline, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, la quinidine ou le phénobarbital.

b) En passant au niveau de l'estomac, nous savons que plusieurs pathologies peuvent entraîner des troubles de l'alimentation.

Une des premières causes est la neuropathie diabétique qui entraîne un trouble fréquent au niveau de l'innervation gastro-intestinale et donc de la motilité. L'hypothyroïdie peut aussi provoquer un vidange gastrique retardé et une pseudo obstruction au niveau du tube digestif. Certains médicaments peuvent également entraîner un trouble de la motilité; les médicaments de type adrénergique ou dopaminergique mais également les anticholinergiques et les opiacés.

Enfin pour mémoire citons une des causes les plus fréquentes d'une pathologie au niveau l'estomac chez la personne âgée : il s'agit de l'atrophie gastrique chronique souvent associée à l'hélicobacter pylori (dont la présence est confirmé dans 75% des cas des personnes âgées).

Cet hélicobacter pylori secondaire à la gastrite chronique atrophiante peut entraîner une malabsorption de la vitamine B12.

c) Passons maintenant au niveau de l'intestin grêle pour énumérer quelques maladies responsables des troubles alimentaires. La motilité peut être atteinte par des maladies systémiques telles que la sclérodermie ou le diabète sucré (pouvant ralentir l'évacuation au niveau de l'intestin grêle).

d) Enfin en passant au niveau du côlon nous pouvons dire que le trouble le plus fréquent chez les personnes âgées est la colopathie fonctionnelle. L'autre grand symptôme au niveau du côlon serait la constipation.
Ici je ne retiendrais qu'une chose: les causes de la constipation peuvent être très variées. Citons quelques grandes causes: diverticulose, néoplasme, neuropathies, parkinson, sclérose en plaque, diabète sucré, hypothyroïdie, mais également des causes métaboliques hypokaliémie et hypercalcémie, et surtout les médicaments.[8)]

IV. Troubles alimentaires et personnes souffrant d'un syndrome démentiel.

Si on sait qu'au Luxembourg au moins 50% des personnes résidant en Maison de Soins et 1/3 des personnes résidant en Centre Intégré ont un problème de dépendance psychique voire un syndrome démentiel, il n'est pas étonnant de prendre en compte cette pathologie spécifique et de voir quelles sont les répercussions sur le comportement alimentaire.

Il y a une relation manifeste entre la maladie de type Alzheimer et la réduction de poids (maigreur ou cachexie). Qu'en est-il de la physiopathologie entre démence et perte de poids? Plusieurs hypothèses peuvent être émises:[9)]

1. Une carence d'apport semble peu probable.
2. L'hypothèse d'une malabsorption intestinale est également peu vraisemblable au moins en ce qui concerne le test p. ex. au D-xylose.
3. Une majoration des dépenses énergétiques en rapport avec l'agitation, la déambulation, le stress pourrait être une explication à ce phénomène; néanmoins les études récentes ont mis en évidence que cette dépense énergétique n'est que de quelques centaines de kilocalories.
4. Enfin diverses perturbations neuro-endocriniennes ont été évoquées ; je n'en citerai que celle de la CCK: elle pourrait jouer un rôle sur la satiété. De même une sécrétion accrue de cytokines pourrait expliquer ce profil nutritionnel négatif.
5. La première chose pour le médecin gériatre est de bien exclure toute pathologie sous-jacente, qui pourrait expliquer la perte de poids.

Des études sérieuses comparant des sujets témoins et des sujets souffrant d'une démence montrent que les malades déments ont une perte de poids qui est le double de celle des sujets témoins.

D'autres études mettent également l'accent sur un encadrement plus professionnel pour contrecarrer l'effet négatif: ceci peut entraîner un gain de poids de 5% chez les malades souffrant d'une démence et ce gain entraîne également une diminution de leur mortalité, tout en évitant une alimentation par sonde nasogastrique. Ceci veut dire que la qualité de vie des malades souffrant de cette pathologie grave peut obligatoirement être améliorée par une meilleure prise en charge au niveau de l'alimentation.

Des études américaines ont montré que le comportement alimentaire des sujets souffrant d'un syndrome démentiel peut être tout à fait « non conforme » à savoir: le malade n'ouvre pas spontanément sa bouche lorsque les aliments lui sont présentés et ne mange éventuellement que de petites quantités, il refuse éventuellement qu'on l'aide à s'alimenter, accepte l'aliment mais refuse de ou n'arrive pas à déglutir, utilise plus souvent ses mains et ses doigts que le couteau et la fourchette, joue éventuellement avec les aliments, les goûte, veut les sentir, mais n'a pas envie de les manger. Il préfère parfois l'alimentation liquide par rapport à une alimentation solide; il prend éven-

tuellement les nutriments dans la bouche, mais après, les recrache de nouveau. Il se lève constamment de sa chaise lorsqu'on veut l'aider à s'alimenter etc.

Pour aider le personnel soignant à garantir une meilleure prise en charge au niveau de l'alimentation de ces malades, il y a de plus en plus d'échelles ou de grilles d'évaluation qui peuvent aider à réfléchir, à analyser voire même à améliorer l'apport nutritionnel de cette catégorie de malades. Citons quelques-unes: Aversive Feeding Behavior Inventory ou l'échelle de Blandford: l'échelle appelée Eating Behavior Scale.[10] Une autre échelle très intéressante est l'échelle de Mokken qui est une échelle en 10 questions où il faut donner des réponses précises: jamais, parfois ou fréquemment.

Les questions sont les suivantes (MOKKEN):[11]

- Le malade a-t-il besoin d'une assistance rapprochée pour s'alimenter?
- Est-ce que le malade a besoin d'une aide physique réelle pour être alimenté?
- Est-ce que le malade gaspille beaucoup en étant alimenté?
- Est-ce que le malade laisse beaucoup d'aliments sur son assiette à la fin du repas?
- Est-ce qu'il refuse de manger?
- Est-ce qu'il tourne la tête en opposition lorsqu'on veut l'aider à s'alimenter?
- Est-ce que le malade refuse d'ouvrir la bouche?
- Est-ce que le malade crache ou recrache une partie de son alimentation?
- Est-ce que le malade laisse la bouche ouverte et ne fait pas de mouvements de la langue, de sorte que les aliments retombent hors de sa bouche?
- Est-ce que le malade refuse en quelque sorte de déglutir son aliment?

V. Aspects psycho-comportementaux et cas particuliers

Approches psycho-comportementales

Les études qui sont connues en ce qui concerne la notion de plaisir ou d'hédonisme en rapport avec la prise alimentaire font supposer que ceci existe jusqu'à la fin de la vie. Par contre les préférences alimentaires qui nous sont toutes bien connues sont d'origine culturelle ou éducationnelle. Dans ce contexte des notions d'économie ou de restrictions budgétaires, de niveau d'études, de croyances religieuse et philosophique jouent bien entendu également un rôle.

Enfin la notion d'aliment et de partage souligne ce qu'on appelle le lien social, qui joue un rôle très important chez la personne âgée; mais qui peut faire totalement défaut en cas d'isolement social.

N'oublions pas que l'acte de manger peut avoir un double sens (diamétralement opposé): manger c'est communiquer, c'est le repas festif; mais manger peut aussi bien signifier repli social, isolement.

Le tableau ci-joint montre en résumé les carences en vitamines et leurs répercussions au niveau de la clinique[12]

Vitamines	Fonctions ·	Neurotransmetteurs	Clinique
B1 Thiamine	Coenzyme: • transcétolases • décarboxylases	Acétylcholine	Troubles de l'humeur, Syndrome démentiel (Béri-Béri, Korsakoff, Gayet-Wernicke)
B3 Niancine	Coenzyme: • NAD (Nicotin-amide Adénine Dinucléotide) • NADP (NAD Phosphate)	Sérotonine	Asthénie, anorexie Confusion Démence (Pellagre)
B6 Pyridoxine	Coenzyme: - transamination - décarboxylation	Dopamine-NA Sérotonine Gaba	Asthénie Dépression Troubles mnésiques
B9/B12 Ac Folique/ Cobalamine	Coenzymes: - transméthylation - hydroxylation	Dopamine-NA Sérotonine Gaba Biopternies	Asthénie Dépression Troubles mnésiques Syndrome démentiel
C Acide ascorbique	Coenzymes: - hydroxylation - oxydation	Dopamine-NA	Asthénie Dépression Syndrome démentiel

Enfin dans tout ce contexte n'oublions pas qu'une pathologie psychiatrique peut aussi avoir des répercussions importantes sur la fonction de manger. Une pathologie plus interprétative, paranoïaque peut faire passer le repas pour un manger intoxiqué voire empoisonné, qu'il faut absolument éviter de manger.

VI. Les trois grands symptômes rencontrés chez la personne âgée.

D'un point de vue purement médical, trois pathologies peuvent être spécifiques de la personne âgée: l'anorexie, la constipation et la malnutrition.

1. En ce qui concerne l'anorexie, quatre causes principales sont connues:

a) Situations socio-économiques fragiles avec ressources modestes entraînant ce trouble du comportement alimentaire.

b) La deuxième cause, la plus fréquente est l'aspect psychologique: la perte d'un être cher, la dépression, les pathologiques psychiatriques: idées délirantes, interprétatives etc.

c) Troisième cause bien connue des médecins gériatres: ce sont toutes les maladies de l'appareil digestif. Citons par exemple: les néoplasies mais également les affections d'ordre plus général: la décompensation cardio-respiratoire, les maladies métaboliques etc.

d) Enfin une part des ces anorexies est iatrogénique. Bon nombre de médicaments ou de régimes inutiles peuvent favoriser l'anorexie.

P.S. En ce qui concerne l'anorexie, les explications physiopathologiques sont en pleine évolution avec des hypothèses concernant la sécrétion de substances cytokines (TNF ou IL1 ou IL6) voire même de substances type bombésines.

2. Constipation

La constipation doit faire rechercher une cause organique qui peut expliquer ce trouble :

a) les tumeurs ou autres lésions du côlon,
b) les désordres métaboliques et endocriniens
c) les affections neurologiques
d) les problèmes d'ordre fonctionnel: immobilisation ou dépression
e) les causes environnementales ne sont pas à sous-estimer par exemple changement du lieu d'habitation ou d'autres problèmes relationnels
f) les causes iatrogènes ou médicamenteuses.

En résumé le tableau suivant montre toutes les causes éventuelles d'une constipation chez la personne âgée:[13]

Troubles intestinaux

Régime pauvre en calories, en fibres, en liquides
Baisse de la motilité
Diverticulose
Hernie
Inflammation
Colopathie fonctionnelle
Néoplasme
Anomalie post-chirurgicale
Volvulus

Anomalies neurogènes

Neuropathies végétative
Tumeur sécrétante Sclérose en plaques
Syndrome de Shy-Drager
Maladie de Parkinson
AVC

Médicaments

Analgésiques
Anesthésiques
Anticholinergiques
Anticonvulsivants
Antihypertenseurs
Antiparkinsoniens
Antiacides
Diurétiques
Fer
Laxatifs
Inhibiteurs de la monoamine oxydase
Opiacés
Phénothiazines
Psychotropes

Causes générales

Amylose
Diabète sucré
Hyperparathyroïdie
Hypopituitarisme
Hypothyroïdie
Sclérodermie généralisée
Mégacôlon
Rectocèle

Causes métaboliques

Déshydratation
Hypercalcémie
Hypokaliémie
Hypomagnésémie
Urémie

3. Malnutrition de la personne âgée

Prévalence de la malnutrition chez des sujets âgés vivant en institution (service de soins de suite ou maison de retraite)[14/15/16]

Pays	année	sujets	âge(ans)	Prévalence de la malnutrition
USA (Pinchckovsky et al.)	1987	217	72	52%
USA (Sahyoun et al.)	1988	260	80,5	19%
USA (Rudman et al.)	1989	-	> 65	60%
France Alix et al. (Résultats non publiés)	1990	40	87	46%
FRANCE Lesourd et al. (Résultats non publiés)	1993	160	83	48%

Des études américaines ont estimé qu'aux Etats-Unis environ 1 million de personnes souffrent d'un état de malnutrition. On sait d'après certaines études qu'environ 35 à 50% de personnes résidant en institution de long séjour ont un problème de malnutrition et d'autres études américaines estiment à 65% le nombre de personnes âgées en état de malnutrition au sein des hôpitaux. L'Amérique a calculé que le séjour en milieu hospitalier coûte 2x plus cher pour des personnes en état de malnutrition.

La cause réside dans l'apport ou dans les modifications du métabolisme. En effet il faut savoir que la masse maigre diminue chez le sujet âgé : la masse musculaire diminue avec l'âge et peut atteindre 50% en passant de 20 à 70 ans. L'âge peut également s'accompagner d'un contrôle plus faible du métabolisme des glucides.

Enfin la malnutrition est souvent le point de départ de nombreux problèmes d'escarres.

En résumé on peut vite faire un bilan d'un état de malnutrition en se souvenant d'une règle des 9 « D »:

Dentition	→	Etat buccodentaire (déficitaire?)
Dysgeusia	→	Anomalie du goût
Dysphagia	→	Dysphagie
Diarrhea	→	Diarrhée
Disease (chronic)	→	Maladies chroniques
Depression	→	Dépression
Dementia	→	Démence (apraxie bucco-faciale?)
Dysfonction	→	Perte d'autonomie
Drugs	→	Polymédication

LES 12 SIGNES D'ALERTE D'UNE MALNUTRITION[17]

1. Revenus insuffisants
2. Perte d'autonomie physique ou psychique
3. Veuvage, solitude, état dépressif
4. Problèmes bucco-dentaires
5. Régimes
6. Troubles de la déglutition
7. Deux repas par jour
8. Constipation
9. > 5 médicaments par jour
10. Perte de 2 kg dans le dernier mois ou de 4 kg dans les 6 derniers mois
11. Albuminémie < 35g/l ou cholestérol < 1,6 g/l
12. Toute maladie associée

L'évaluation de la malnutrition peut se faire soit par le MNA (Mini Nutritionnal Assessement) [18]

Soit par l'index PINI de Ingelbleek [19]

$$\text{Le PINI} = \frac{\text{CRP (mg/l) x orosmucoïde (mg/l)}}{\text{Préalb. (mg/l) x alb. (g/l)}}$$

Seuil de gravité: ≥ 10

VII. Perspectives et recommandations

En conclusion on pourrait exprimer les voeux suivants :

- Faire de l'apport alimentaire en gériatrie un art culinaire
- Favoriser davantage la place de la diététicienne dans l'équipe multi-disciplinaire gériatrique
- Autant que le vieillissement est un phénomène individuel, autant l'alimentation des personnes âgées doit être un menu journalier individualisé et adapté aux besoins
- Conseiller encore davantage les professions de santé et être encore plus innovatif en pensant aux personnes âgées dépendantes
- Comme toute bonne pratique d'éducation à la santé commence dès le plus jeune âge, je rêve de voir les diététiciennes encore plus souvent dans nos cantines scolaires et dans les fast-foods ambulatoires!

Bibliographie:

1. Rikkert et al. dans Hydrations and Ageing, éditeur Serdy p. 13 – 28

2. Taffet G. dans « Syllabus gériatrique » American Geriatrics Society p. 18

3. Ferry M. dans « Nutrition de la Personne Agée » (1996) p. 19

4. Ferry M. dans « Nutrition de la Personne Agée » (1996) p. 28

5. Ferry M. dans « Nutrition de la Personne Agée » (1996) p. 30-31

6. Henry R. dans « Syllabus gériatrique » American Geriatrics Society p. 278

7. O'Loughlin G. and Shanley C. dans « Swallowing on a plate » p. 16

8. Penin F. dans « Précis de gériatrie », coordination Cuny Gérard p. 117-123

9. Guyonnet S.et al. dans Weight loss and eating behaviour in Alzheimer's patients p. 7-11

10. Blandford G.et al. dans Weight loss and eating behaviour in Alzheimer's patients p. 47-64

11. Watson R. : The mokken scaling procedure Int. J. Nurs. Stud. Vol. 33 N°4 (1996) p. 385-393

12. Ferry M. dans « Nutrition de la Personne Agée » (1996) p.186

13. Barum M. dans « Syllabus gériatrique », American Geriatrics Society p. 287

14. Pinchkovsky D. G.D. et al., Am. Coll. Nutr. 1987; 6 p. 106-112

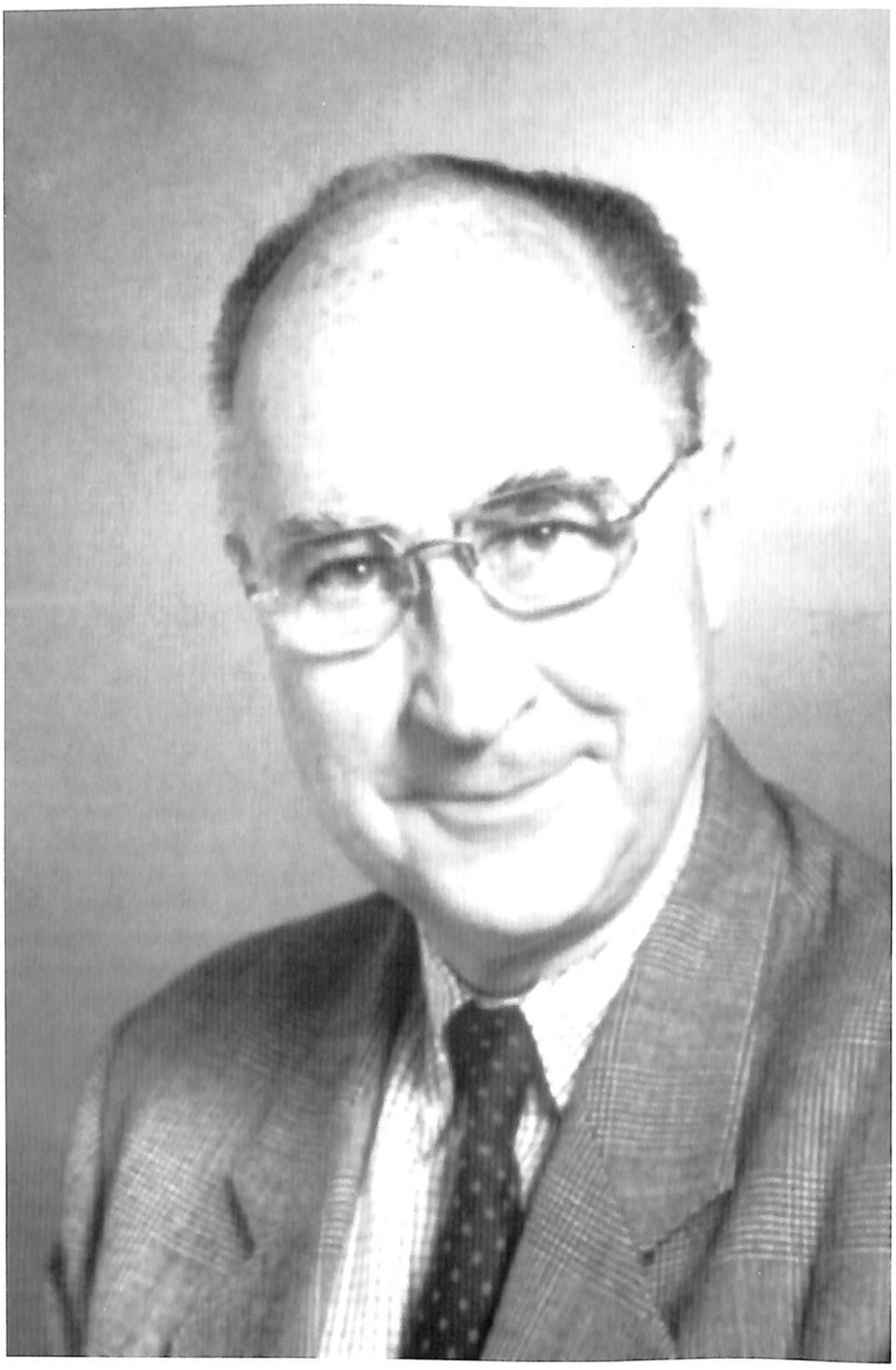
15. Rudman D. et al., J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 37 p. 173 -183

16. Sahyoun N.R. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1989; 47 p. 244-533

17. Ferry M. dans « Nutrition de la Personne Agée » (1996) p. 102

18. MNA: Mini Nutritional Assessment 1998, Société des Produits Nestle

19. Ingenbleek Y., Carpentier Y.A., « A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients », Intern. J. Vit. Nutr. Res., 1985; 55: 91-101



François Lhermitte (1921 - 1998)

„Le crépuscule des Dieux“ (de la neurologie)

Henri Metz

D'aucuns prétendent que 1968 a sonné le glas des grands patrons omnipuissants de la médecine, notamment en France. Cette descente de l'Olympe a été enregistrée avec une certaine nostalgie que je peux comprendre si je me réfère à mes propres patrons parisiens tels que Paul Milliez, Jean Hamburger, Jean-Louis Lortat-Jacobs, Charles Dubost, Pasteur Vallery-Radot et en, neurologie Alajouanine, Garcin et François Lhermitte. Last but not least j'aimerai citer l'extraordinaire Robert Debré qui m'a fait quitter le Strasbourg des Leriche, Lafontaine, Klein, Rohmer et Thiebault pour pouvoir faire mon stage de pédiatrie dans son réputé service à l'Hôpital des Enfants Malades a Paris. Mais ce qui m'a incité à écrire ces réflexions c'est la dis-parition à la fin de ce siècle de deux pontifs de la neurologie auxquels je dois beaucoup et qui, à mes yeux, furent de vrais hommes-orchestres, non seulement dans leur spécialité, mais dans la culture en général. Je garde des souvenirs inoubliables associés à une admiration sans bornes pour leurs ouvrages monumentaux.

Il s'agit de Macdonald Critchley du National Hospital Queen Square de Londres (Mecque de la Neurologie anglosaxonne) et de François Lhermitte de la Salpêtrière de Paris (Mecque de la Neurologie francophone).

Je commence par le dernier qui fut mon premier patron en neurologie en troisième année de médecine et qui a joué un rôle déterminant dans le choix de ma spécialité. Il avait le même pouvoir de séduction, surtout auprès du sexe dit faible, que l'on a découvert plus tard chez son neveu Thierry dont les films attirèrent toujours les foules.

Il avait aussi un pouvoir de communication remarquable et a réussi à rendre fascinante les nombreuses facettes des neurosciences avec des connaissances qu'il avait hérité de son père Jean Lhermitte, l'éminent neuropsychiatre du début de notre siècle à qui nous devons le fameux „signe de Lhermitte“ bien connu par tous les cliniciens.

En plus de son savoir encyclopédique il avait un sens pénétrant de l'humour jumelé d'un esprit de carabin. Je garde un souvenir vivant qui remonte à la première visite officielle de la Reine d'Angleterre à Paris où nous étions invités chez notre maître Wolfrom à un dîner-débat animé par François Lhermitte. Au

moment de l'apéritif il insistait qu'il fallait sabrer le champagne en l'honneur de la Reine. D'un geste élégant et expert il décrocha dans le magnifique apparte-ment du Professeur Wolfrom un sabre arabe pour amputer le bouchon au bon endroit. Le jet déclenché fut tellement superbe qu'il arosa au fond de la pièce un précieux tableau expressionniste ce qui lui a attiré les foudres de notre hôtesse, mais avec son charme naturel François a réussi très vite à se faire pardonner.

Jean-Yves Nau écrit dans Le Monde: „Avec la disparition, survenue vendredi 24 juillet, du professeur François Lhermitte, à l'âge de soixante-dix-sept ans, la neurologie et le corps médical perdent l'un de leurs plus brillants représentants, l'un de ceux qui avaient su développer au sein du tissu hospitalo-universitaire français le rayonnement d'une discipline passionnante autant que méconnue, austère, aux frontières du corps et de l'âme: la science du cerveau.

Le professeur Lhermitte était aussi l'un des derniers traits d'union avec la médecine du XIXe siècle où, grâce à Charcot notamment et aux écoles du temple de la Salpêtrière, la clinique neurologique française avait commencé à prendre un essor international. Au-delà de son magistère, le professeur Lhermitte avait aussi, à l'instar de quelques fortes personnalités comme les professeurs Robert Debré et Jean Bernard, su anticiper et faciliter la greffe de la démarche scientifique sur la pratique traditionnelle de l'art médical."

François Lhermitte n'a jamais caché son respect et son admiration pour son aîné du National Hospital Queen Square et avait accepté avec grand enthousiasme l'invitation de l'Association Britannique de la Neurologie à la Société de Neurologie française pour une réunion des plus grands sommités de la neurologie franco-britannique. Je fus a ce moment le chef de clinique de Critchley qui m'a demandé d'accueillir les neurologues français. Cependant lorsque j'avais embarqué dans ma vieille Peugeot, Alajouanine, Garcin et Lhermitte, Critchley a tourné les yeux vers le ciel en s'exclamant: „God bless you Henry the fate of French neurology lies now in your hands".

Lors du dîner j'ai vu sortir nos amis français après le premier plat, leur paquet de Gitanes et de Gauloises tout en ignorant que c'était un sacrilège de fumer avant le toast porté à la Reine ce qui se fait généralement vers la fin du repas. Critchley, l'œil vif, s'en aperçut et d'un air serein soufflait quelques mots au vénérable Lord-Mair, qui immédiatement levait son verre en prononçant les fameux mots protocolaires „Gentlemen the Queen" et tout le monde se leva pour porter un toast à sa Gracieuse Majesté! Ce fut la première fois dans l'histoire des dîners officiels du Royaume-Uni que l'on buvait à la Santé de la Reine avant la fin du repas et cela pour permettre aux Français de fumer à leur guise!

Avec la disparition de Macdonald Critchley (1900 - 1997), à l'âge de 97 ans, disparut, à mon avis, un des plus grands neurologues de notre siècle,

héritier de Hughlings Jackson et de William Gowers. Il avait été formé par des neurologues aussi prestigieux que Gordon Holmes, Collier, Kenneth Wilson et Russel.

Il a passé son bac à 15 ans pour être reçu à l'Université à 16 ans. En 1917 il est enrôlé comme cadet au Royal Flying Corps. Critchley a d'ailleurs été le seul neurologue à avoir servi dans les trois disciplines militaires à savoir RAF, Navy et infanterie pendant les deux guerres mondiales. Il s'intéressait aux conditions climatiques extrêmes auxquelles furent soumises certains corps d'élite de l'armée britannique et en 1937 il a publié sa monographie „Climate and the Nervous System". Il s'occupait aussi de la prise en charge des marins dont le bateau avait été torpillé et publia un livre intitulé „Chipwreck and Survivors".

En 1945 il consacra à la fameuse „Croonian lecture" de la Société Royale de Médecine à „Problems of Naval Warfare under climatic extremes".

Après son graduat avec les honneurs de 1re classe à l'âge de 21 ans et après une carrière parallèle dans divers théâtres de Bristol il a été accepté comme résident à Great Ormond Street Hospital for sick children où il contribua à former mon vénéré maître Paul Sandifer père de la neuropédiatrie britannique.

En 1923, il commença sa carrière à Queen Square. A l'âge de 30 ans il fut élu FRCP et fut ainsi le plus jeune Fellow du Collège Royal. A noter que ce Collège Royal a encore maintenant seul le pouvoir de nommer des spécialistes en médecine. Devant ce même Collège il a donné en 1931 la Goulstonian lecture sur la Neurologie du 3ème âge, sujet qui 60 ans plus tard fait de nouveau la une dans les neurosciences.

Critchley fut surtout le champion des fonctions cérébrales supérieures. Il s'est fait une renommé mondiale par ses études des aphasies. Il peut aussi être considéré comme un des précurseurs de la Neurologie Pédiatrique puisque en 1927 il publia ses travaux sur les défauts de lecture et de l'écriture chez les enfants. Son livre sur "l'écriture en miroir" est encore considéré aujourd'hui comme un chef-d'œuvre.

En 1962 il devient président-fondateur du Migraine Trust. Le couronnement de sa carrière fut en 1965 son élection comme président de la Fédération Mondiale de Neurologie. Cela ne l'a pas empêché de multiplier ses publications qui furent des contributions majeures à la Neurologie tels que ses livres „The Parietal Lobes" et le „Developmental Dyslexia" qui sont devenus des classiques. Des publications plus ésotériques furent „The Divine Banquet of the Brain" (1979), „The Citadel of the Senses" (1986) et „The Ventricle of Memory" (1990). Quelques jours avant sa mort il termina la biographie de John Hughlings Jackson publié ensemble avec sa dévouée seconde épouse qui m'a informé dans une lettre touchante du 22 janvier 1999 que ce livre a été publié par Oxford University Press et dont je ferai la revue dans un prochain bulletin.

Very „british" chez lui, il devenait très cosmopolite une fois parti de son île. Si d'aucuns le jugeait „aloof" (hautain), pour ceux qui le connaissaient cela cachait un certain sens de l'"understatement" voire même un peu de timidité. Ainsi, il me trouvait au début trop extraverti et me qualifia de „handshaking continental" puisque à la Salpêtrière on ne cessa de serrer la main de nos chefs chaque fois que l'on les rencontrait et aussi pour souligner qu'on appartenait au cercle intime du patron.

Je me rappelle aussi d'un épisode pittoresque en 1961 où j'arrivais à Rome avec mon épouse en fin de notre lune de miel pour assister à la Réunion Mondiale de Neurologie. Lors d'une réception bien arrosée au Château St. Ange j'avais parié avec mes copains d'attacher un ballon au bras du St. Ange. Dans cette manœuvre je fus surpris par Macdonald Critchley et je redoutais déjà la fin de ma carrière à Queen Square. Mais Critchley métamorphosé par l'ambiance romaine félicita mon épouse en l'embrassant et se proposa ensemble avec l'inimitable Henry Miller de Newcastle, grand spécialiste de la sclérose en plaques mais aussi bon vivant et joyeux luron, de m'aider dans ma tâche insolite!

Il y aurait encore tellement de choses à dire et à écrire sur le personnage légendaire que fût déjà de son vivant Macdonald Critchley mais pour terminer je cite quelques extraits discours du Prof. Georges Bruyn de l'Université de Leiden au Memorial Service de Macdonald Critchley:

„A third feature making the man Critchley was his style, his flair, his panache, his zest for practical in addition to theoretical life, all joined by an amazingly unself-conscious lack of fear. No octage-narian in his right mind would go out to walk the Islandic gletschers and volcanoes. No man, unless of suicidal inclination, would go to cross the hermetically closed Jordanian-Israeli border just before the Yom Kippur war. He did, undaunted, unfazed, without arrogance, with the inimi-table assurance of the softspoken true gentleman, a species that takes generations of breeding."

Pour finir je cite quelques phrases de l'éloge funèbre prononcé par mon ami Ian McDonald, doyen de l'Institut de Neurologie: *„In the daily life of Queen Square he was the epitome of the distinguished physician - quiet, elegant, unhurried, and always civil. His apparent aloofness derived from a shyness which concealed from many his sympathetic concern for others. He was a brilliant teacher who attracted post-graduate students from all over the world. He was a considerable essayist, writing on topics as diverse as self portraiture (he was a good painter himself), gesture, Indian mythology and dance, criminals and man's attitude to his nose. Macdonald Critchley was in the mould of the great figures of the last century."*

Complications and Hospitalisation-Duration after chemoembolisation for Liver Metastases

S. Rauh, C. Duhem, F. Ries, M. Dicato
Dpt. of Hemato-Oncology, Centre Hospitalier,
L-1210 Luxembourg

Abstract
In a retrospective study, all patients of the hemato-oncology department of the Centre Hospitalier who were treated from 1988 to 1997 by chemoembolisation for liver metastases were analysed for treatment-related hospitalisation duration, side effects and complications, in order to assess the treatment burden.
Major side-effects were: pain in 17 of 29 patients, nausea in 8, vomiting in 7, persistent hickup in 3, fever in 12, a temporary confusional state in 4 patients. 1 patient experienced syncope, 2 patients developed homolateral pleral effusions,1 patient suffered transient supraventricular arrhythmias. Major complications included 1 hemoperitoneum (under anticoagulant therapy), 1 hemorrhagic gastritis, 1 acute cholecystitis due to inflammatory tumoral choledochal obstruction and one iatrogenous acute pancreatic ischemic necrosis. Two patients died of post-embolic acute hepatic insufficiency, one 10 days, one 41 days after the last treatment session).
In summary, chemo-embolisation of liver metastases is a complication-burdened treatment in a strictly palliative setting with inestimable efficacy. The treatment modalities have to be discussed with the patient beforehand and preferably in controled study setting. Large randomised trials may indicate patients' subgroups for benefit.

Key words:
hepatic metastases
chemoembolisation
side effects/complications

Introduction

Chemoembolisation of liver metastases is a technique first described by Markowitz in 1952. Liver metastases draw their blood supply nearly entirely from hepatic arteries, while the liver itself is predominantly supplied by the portal vein. Therefore, embolisation of a liver metastasis via a radiologically controlled catheter placed selectively in the supplying hepatic artery has been considered safe for healthy liver parenchyma. Habitually, an embolising agent is administered in association with a chemotherapeutic agent to prolong tumor exposure to the latter and enhance tumor necrosis.
Chemoembolisation of hepatic me-

tastases as a palliative treatment is subject to controversy due to it's lack of significant survival benefit and variable response in randomised trials (DALY and KEMENY). Benefits lie in it's possible reduction of tumor burden, pain control and in an alleviation of symptoms caused by secreting tumors (e.g. neuroendocrine cancers). Even though there is no place at present for a broad therapeutic use of chemoembolisation (DALY AND KEMENY), symptomatic patients in good general shape, refractory to systemic chemotherapy and presenting tumor progression limited to few large liver metastases, may be considered for treatment after thorough individual evaluation if surgical resection is not feasable.

In these patients, the eventual treatment benefit has to be weighed against the risk of the treatment burden, namely procedure-related complications and side effects, as well as the patient's supposed life-expectancy.

The following retrospective study's aim is to verify form and extent of treatment-related side-effects and complications, hospitalistion durations and necessary associated treatment to assess the potential burden of the procedure.

Method:

All patients hospitalised in the department of hemato-oncology and having been treated by chemoembolisation between 1988 to 1997 were entered into the study. Data was obtained by study of the medical charts. Every patient was identified, his cancer primary noted. Data concerning the length of hospitalisation, episodes of fever and medication, pain or other side efects were obtained directly through the hospitalisation documents. To be able to compare analgesics, the administered doses of morphines (pethidine, buprenorphine, piritramide) were calculated in equivalent doses of iv-administered morphine sulfate. Orally administered doses were calculated in their parenteral equivalents according to their biodisponibility (morphine sulfate orally ~ 25% of intravenously administered morphine, tramadol and tilidine orally administered have a biodisponibility of ~70% REFF!!). Peripheral analgesics were listed in the categories of paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs, without dosage listing. Changes in body weight loss were noted whenever there was more than one cure of given chemoembolisation. Radiologic results were quoted according to the radiologist's interpretations reviewed by radiologists.

Results:

All 29 patients were evaluable. The underlying primary disease was colon cancer in 18, breast cancer in 4, soft tissue sarcoma in 1, carcinoid in 1, lung cancer in 1, cervical uterine cancer in 1, hepatocellular cancer in 2, and one unknown primary case. Patients' age ranged from 30 to 77 years, with a mean age of 59 years.

Patients were treated with mitomycine, adriamycine and a combination of both. One patient was treated with the embolising agent Ivalon alone.

Hospitalisation periods ranged from 2 to 22 days, with a mean hospitalisation duration of 6,5 and a median of 4.7 days.

Documented side-effects of the 29 patients who underwent chemoembolisation, were pain in 17 cases, fever in 12, nausea in 8, vomiting in 7, confusion in 4, persistant hickup in 3 and dyspnea in one.

During the 72 cycles of embolisation, a total of 3776 mg of morphine-analogues were administered. The mean dose per hospitalisation was 52,4 mg, the mean daily dose administered was 8,1 mg. 2 patients did not require morphine analgesia. The maximum dose administered was 607mg administered over a period of 12 days, equaling 50,6 mg per day.

Antiemetics were administered in 22 of the 29 patients (75,9%). Of the 16 patients receiving more than one embolisation, 12 (75%) required repeated antiemetic treatment.

Antibiotics were administered in 19 of 29 patients (65,5%). Of the 16 patients who underwent more than 1 embolisation procedure, 8 patients required antibiotics for more than one session (50%).

The following minor complications were noted:
One syncope, one prolonged supraventricular arrhythmia, two right-sided pleural effusions

The following major complications were noted:
Hemoperitoneum (under anticoagulant therapy), hemorrhagic gastritis, acute cholecystitis, acute necrotising pancreatitis, two cases of acute hepatic insufficiencies.

Treatment was discontinued for unknown reason in 3 cases, major complications in 3 cases, death directly related to treatment in one case, patient's refusal in one case, major general degradation in the weeks following the procedure in 5 cases, local progression in 4 cases, general progression in 9 cases, and stable partial responses in 2 patients.

41% of all patients discontinued after one, and 66% after two embolisations.

The radiologic response was not evaluated since irrelevant because of the patient's rapid degradation in 6 patients, a partial response in 5 cases, no change with radiological signs of necrosis in 11 cases, no change in 4 cases, mixed response in 2 cases and progressive disease in two cases.

Median survival after the first embolisation was 332 days. The maximum survival in days was 1242, the minimum 3.

Discussion

Hepatic arterial chemoembolisation has been used in a palliative setting of various neoplastic liver disorders. Primary and secondary hepatic neoplasms derive their blood supply mainly from the hepatic artery, while normal tissue is predominantly supplied by the portal vein. Thus, in theory, neoplastic lesions should be more susceptible to the toxic effects of chemotherapy while normal tissue would be spared of major toxicity due to it's dual blood supply (BERGER). The technique consists in the application of a cytostatic agent having activity against the primary cancer, mostly an anthracycline, mitomycine or 5-fluorouracil, intraarterially via a radiopaque catheter placed under radiographic control into the artery of the cancer tissue. A combination with

intraportal chemotherapy has also been described (SEIFART), but is not a standard procedure. An embolising particulate agent reducing local arterial blood flow (such as particules of gelatin sponge or degradable starch microspheres) is added to enhance ischemia of the treated lesion, prolong tumor exposure to the cytotoxic agent and reduce systemic toxicity (HUPPERT, ARONSEN), which remains however comparable to intravenous bolus injection (RUMP et al). Lipiodol is added in the treatment of hepatocellular carcinoma.

Chemoembolisation is mainly used in disease limited to few and/or large liver lesions, after the option of surgery has been ruled out, or in the absence of available efficient systemic treatment. In some cases of borderline-sized lesions it has been used prior to liver tumor resection (ALLISON and BOOTH).

In neuroendocrine tumors palliation of hormone-derived symptoms can be rapidly obtained by chemoembolisation without inadequate invasiveness. Tumors tend to be relatively slow-growing, leading to a reasonable life expectancy (ALLISON). In carcinoïds, substantial palliation of endocrine symptoms (diarrhea, flushes, etc.) may be obtained through chemoembolisation (ALLISON, MODLIN JENKINS, GROTE et al).

The treatment of hepatocellular carcinoma has been examined in various retrospective studies. Whereas objective tumor responses have been reported, the survival benefit of the procedure is still controversial, and largely unassessible, due to the high number of different treatment protocols and of variable patient factors (COLLEONI). The procedure seems to be safe in cirrhotic patients (Child's class A and B) (BIANCO ET AL). Chemoembolisation is described as a possible choice in multilesional hepatocellular carcinoma (with best supportive care as a debatable alternative), whereas percutaneous alcoholisation is the preferred technique in few and small lesions (ADAMUS, SHIINA). In comparative studies, no survival benefit between chemoembolisation and best supportive care has been observed (COLLEONI et al.).

Treatment of non-operable solid tumor metastases is even more controversial, due to the heterogeneity of the underlying primary, it's behavior and previous as well as alternative treatment. In various studies, colorectal cancer patients do not seem to benefit in overall survival, but no randomised trials between chemoembolisation and best supportive care do yet exist (DALY AND KEMENY).

While generally safe, a number of acute and delayed complications have been reported:

Technique-dependent complications such as local hemorrhage at the insertion site are evident, even if none had been documentated in our series.

Pain, nausea, fever, malaise are common side-effects. In our study, about 40 to 60% of the patients had fever and pain. Only two out of our 29 patients did not require opioid analgetics. The mean analgetic dose in morphine analogues was 52,4 mg per intervention. 76% of all inter-

ventions needed antiemetic treatment for nausea. The cytotoxic drug administered did not seem to influence nausea, though the total number of patients did not allow any statistical conclusions. Berger et al. noted fever and pain in the 121 patients examined in his retrospective study, with a mean narcotic analgesic treatment of 3,1 days. Hemingway defines a «postembolization syndrome » including malaise, pain, fever with optional leucocytosis lasting for 3-5days, and states a 52% incidence rate in tumor embolisation procedures (without local administration of a chemotherapeutic agent). No specific data on nausea and antiemetic drugs are given (BERGER, HEMINGWAY et al).

We observed transitory confusional states in 20% of our patients. Although this finding may be influenced partially by opioid drugs, we believe that it is compatible with an acute transitory confusional state, as experienced in severe disease and stress situation. Confusional states have only been described by one author, after 1,6% of 184 simple embolisation procedures of tumors, while no details about analgesic administration are given (HEMINGWAY et al.).

Persistant hickup and dyspnea were rather rare findings among our patients and have not been documented in other studies.

We witnessed one post-embolisation necrotizing pancreatitis, probably due to vascular reflux of the injected drugs. This complication has not yet been reported previously. Other major complications included one acute hemoperitoneum under anticoagulant therapy and one acute ischemic cholecystitis after chemoembolisation. The overall complication rate per patients was 20,7%, or 8,3% considering the number of embolisation procedures. In 11% of all patients, treatment was therefore discontinued. Hepatic and renal failure, portal vein thrombosis, local infection and septicemia, pneumonia are serious and potentially life-threatening complications reported in the literature. Accidental gallbladder necrosis has been described (HEMINGWAY et al., Jacob et al).

Our median hospitalisation of 4.7 days per session is comparable to the data in the literature (BERGER et al). The relatively long hospialisations and the fact that strong opioid analgesia can hardly be avoided after chemoembolisation reflects the « aggressiveness » of the therapeutic approach, comparable to an abdominal surgical intervention.

Radiologically, true partial responses of the embolised lesions could only be seen in a minority of all patients. The radiological finding of necrotic lesions is of questionable interest, since it is not an accepted criteria for cancer response and of little prognostic value.

The fact that two thirds of all patients discontinued treatment for various reasons shows that satisfactory results could only be obtained in a minority of all patients.

Side-effects are somewhat relativated by the long mean overall survival after the first embolisation. We noted an overall median survival of 332 days, while Berger reports 428,5 days

in his series, and Schultheis 14 months (~ 420 days) in a small group of patients.

Conclusion:

Chemoembolisation of liver metastases is a strictly palliative radiological intervention with controversial benefit and a relatively high number of side-effects and complications. It is mainly indicated in symptom palliation (ALLISON) in the absence of contraindications such as severly impaired liver function, liver sepsis or portal vein obstruction (ALLISON).

Particular concern has to be given to the relatively long mean hospitalisation periods, and strong supportive treatment, as expressed by the mean analgesic doses and frequent antiemetic and antibiotic treatment regimens, as well as the complication rate.

This treatment cannot be recommended in general, and it's burden have to be meticulously weighed against a clearly defined expected treatment benefit, and to be discussed with the patient before undergoing therapy.

Literature

Adamus R., Tesdal I.K., Georgi M.
Perkutane Alkoholinstillationstherapie (PAI) und Chemoembolisation bei einem ausgedehnten hepatozellulären Karzinom (HCC)
Fortschr. Röntgenstr. 1997; 166: 173 – 175

Allison D.J., Jordan H., Hennessy O.
Therapeutic embolisation of the hepatic artery: A review of 75 procedures
Lancet 1985 i;: 596 – 598

Allison D.J.
Embolization of liver metastases
Brit. J. Hosp. Med. 1989; 41: 60,61

Allison D.J., Booth A.
Arterial embolization in the management of liver metastases
Cardiovasc Intervent Radiol 1990; 13(3):161 – 168

Allison D.J., Modlin I.M., Jenkins W.J.
Treatment Of Carcinoid Liver Metastases By Hepatic-Artery Embolisation
Lancet 1977 ii: 1323 - 1325

Berger D.H., Carasco C.H., Hohn D.C., Curley S.A.
Hepatic Artery Chemombolization or Embolization for Primary and Metastatic Liver Tumors : Post-Treatment Management and Complications
J Surg Oncol 1995; 60: 116 – 121

Bianco S., Merkel C., Savastano S., Bellon S., Chiesura-Corona M., Bolognesi M., Miotto D., Enzo E., Feltrin G., Gatta A.

Short-term effects of transcatheter arterial chemoembolisation on metabolic activity of the liver of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma
Gut 1996; 39: 325 – 329

Chuang V.C., Wallace S.
Hepatic Artery Embolization in the Treatment of Hepatic Neoplasms
Radiology 1981; 140: 51 – 58

Colleoni M., Liessi G., Mastrapasqua G., Vicario G., Sgarbossa G., Pancheri F., Manente P.
Intra-arterial Chemotherapy Followed by Chemo-embolisation in Unresectable Hepatocellular Carcinoma
Eur J Cancer 1997; 33: 56 – 60

Daly J. M., Kemeny N.E.
Metastatic Cancer to the Liver
in DeVita Jr. V. T., Hellman S., Rosenberg S.A.
Cancer – Principles and Practice of Oncology 5th Edition 1997
Lippincott – Raven, Philadelphia, New York p. 2565 -2570

Grote R., Schmoll E., Döhring W., Reimer P., Dralle H.
Die Chemoembolisation von Karzinoidmetastasen in der Leber
Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1990; 153(5): 595 – 600

Hemingway A.P., Allison D.J.
Complications of embolization: analysis of 410 procedures
Radiology 1988; 166(3): 669 – 672

Huppert P.E., Geissler F., Duda S.H., Lauchart W., Dette S., Dietz K., Brambs H.-J., Claussen C.D.
Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Computertomographische Befunde ud klinische Resultate bei prospektiv repetitiver Therapie
Fortschr. Röntgenstr. 1994; 160: 425 - 432

Jacob E.T., Shapira Z.,Morag B., Rubinstein Z.
Hepatic Infarction and Gallbladder Necrosis Complicating Arterial Embolization for Bleeding Duodenal Ulcer Digestive Diseases and Sciences 1979; 24: 482 – 484

Rump A.F.E., Botvinik-Helling S., Theisohn M., Biederbick W., Schierholz J.M., Stemmler M., Fischbach R., Heindel W., Lackner L., Klaus W.
Pharmakokinetics of Intraarterial Mitomycin C in the Chemoembolisation Treatment of Liver Metastases
Gen Pharmac 1996; 27: 669 – 61

Schultheis K.H., Gebhardt C., Schwemmle K., Richter E.I., Schumacher F.
Chemoembolisation kolorektaler Lebermetastasen
Zentralbl Chir 1990; 115(15): 933 – 947

Seifart W., Waigand J., Booss H.J., Slisow W., Uhlig F.
Chemoembolisation der A. hepatica kombiniert mit intraportaler Zytostatikum-Infusion—ein neues Konzept für die regionale Chemotherapie von Lebermetastasen
Arch Geschwulstforsch 1986; 56(6): 445 - 450

Shiina S., Tagawa K., Niwa Y., Unuma T., Komatsu Y., Yoshiura K., Hamada E., Takahashi M., Shiratori Y., Terano A., Omata M., Kawauchi N., Inoue H.
Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Results in 146 Patients
AJR 1993; 160: 1023 - 1028

La maladie à embols de cholestérol: une pathologie souvent méconnue; à propos de deux cas

S. Rauh, M. Simon, C. Harf, R. Welter, P. Duhoux
Centre Hospitalier
L-1210 Luxembourg

Cholesterol embolism:
an often hidden disease.
Abstract:

We report on a case of post-invasive acute renal insufficiency and a case of acute necrotizing pancreatitis, both histologically proven to have been caused by cholesterol embolisms. A survey of the literature with discussion of diagnostic and therapeutic options is given.

Introduction

Les embolies à cristaux de cholestérol représentent une pathologie souvent peu apparente, et ainsi peu diagnostiquée. L'incidence est variable selon les pays et la méthode de diagnostic.

Les manifestations cliniques sont très variées, pouvant aller des lésions cutanées (comme les „purple toes" bien connues) à l'insuffisance rénale aigüe jusqu'aux hémorrhagies gastro-intestinales (Moolenaar et Lamers, Wong et Compton) et une dysfonction d'allogreffe rénale (Singh et al.). Le diagnostic de la maladie est compliqué par des présentations cliniques atypiques fréquentes. Les symptômes sont le plus souvent observés après des gestes invasifs tels des interventions angiologiques, et ainsi confondus avec des complications des actes eux-mêmes.

Finalement, une biopsie est essentielle pour confirmer le diagnostic. La reconnaissance rapide est primordiale, puisque de nombreux traitements administrés en ignorance du diagnostic réel peuvent se révéler néfastes pour le patient. Il n'existe à présent aucun traitement incontesté en dehors de la prévention.

Nous rapportons deux cas d'embols de cholestérol avec des manifestations cliniques différentes.

Cas cliniques

Premier Cas

Lors de sa première consultation pour bilan de découverte fortuite d'un petit rein gauche, le patient est âgé de 63 ans. Ce rein atrophié est associé à une

insuffisance rénale chronique. Dans les antécédents, on note un infarctus inférieur non-compliqué 16 ans auparavant, un ictus cérébral sans séquelles 13 ans plus tard, une hypertension artérielle connue depuis 11 ans, une hypercholestérolémie et un tabagisme ancien. Le patient est sous traitement par l'acide acétylsalicylique. A l'examen clinique, on retrouve un patient obèse (93,5 kg, 173 cm). La tension artérielle est de 170/112 mm-Hg, la fréquence cardiaque est de 72/min. On note un souffle fémoral bilatéral et carotidien droit.

De l'examen biologique, on retient une créatininémie à 3,2 mg/dl, une urée à 87 mg/dl, une hypercholestérinémie à 320 mg/dl et une discrète anémie normochrome et normocytaire, associée à une hyperéosinophilie à 9%, soit 980/μl.
L'artériographie rénale montre une sténose de l'artère rénale gauche et une athéromatose aortique extensive.
Le fond d'oeil met en évidence une rétinopathie stade I.

Nous avons ainsi conclu à une insuffisance rénale d'origine vasculaire et débuté un traitement par métoprolol, amlodipine et fénofibrate (7/95). Quelques mois plus tard, le patient se présente à Paris pour des symptômes d'angor. Une coronarographie est réalisée en 4/96 à Paris, démontrant une maladie tritronculaire. L'examen se complique d'une anurie (créatininémie 9,2 mg/dl, urée 200 mg/dl). Le patient est rapidement transféré à Luxembourg.
Il est stabilisé sur le plan tensionel et hémodialysé. 48 heures plus tard, il développe des symptômes d'angor et un livero reticularis douloureux des deux membres inférieurs. Le malade est transféré aux soins intensifs. Au bilan biologique, on retrouve l'éosinophilie à 1900/μl avec un taux de globules blancs à 7600/μl avec hyperéosinophilie à 8,2%, une créatinine sérique à 6,4 mg/dl et une urée à 72 mg/dl. Les CPK sont élevées à 135 U/l (fraction MB normale). Le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive stade II. Une biopsie cutanée du gros orteil droit met en évidence des embols de cholestérol.

Diagnostic: Embols de cholestérol, responsables de l'aggravation de l'insuffisance rénale.
Traitement: Poursuite de séances d'hémodialyse itérative, abstention d'une anticoagulation hors hémodialyse et arrêt du bêta-bloquant. Le patient est décédé d'un nouvel infarctus du myocarde dix mois plus tard, il était resté en hémodialyse itérative.

Deuxième cas

Le second patient est âgé de 71 ans lors de son hospitalisation en allergologie pour bilan d'une éosinophilie (26%, soit 1660/μl), baisse de l'état général, douleurs des membres inférieurs et insuffisance rénale (créatininémie 2,8 mg/dl, urée 119 mg/dl).

Dans les antécédents, on note une hypertension artérielle traitée par l'association d'aténolol et de chlorthalidone.
Trois jours après l'admission, le patient développe des douleurs abdominales aiguës. Les amylases s'élèvent à

1188 U/l et les lipases à 2550 U/l. Un scanner abdominal démontre un pseudo-kyste du corps pancréatique, un oedème péripancréatique et une lithiase vésiculaire. Le patient est traité pour pancréatite sévère (somatostatine, antalgiques et alimentation parentérale stricte), et est ainsi stabilisé dans un premier temps.
Sept jours plus tard, il éprouve de nouvelles douleurs importantes, et développe une hyperthermie. Les enzymes pancréatiques, après une normalisation initiale, montent de nouveau (les amylases à 980 U/1, les lipases à 1150 U/1). Une échographie met alors en évidence trois pseudo-kystes communicant avec le Wirsung, dont un à 2cm de l'artère splénique. Un scanner de suivi montre du liquide de contraste opacifiant ce pseudo-kyste. A l'artériographie coeliaque, le pseudo-kyste est également contrasté. Par ailleurs, on démontre une athéromatose sévère et diffuse.

Hypothèse de diagnostic: pancréatite non lithiasique avec érosion de l'artère splénique. Eosinophilie d'origine indéterminée.

Le patient est transféré dans un service de chirurgie. Dans un premier temps, on réalise une résection pancreatico-splénique. L'examen histologique de la pièce opératoire démontre, en dehors d'une pancréatite chronique avec pseudo-kystes, de multiples embols de cholestérol, tant au niveau pancréatique que splénique. Le patient décède peu apres une deuxième intervention pour hémorrhagie gastrointestinale massive en défaillance multi-systémique.

Diagnostic définitif. Pancréatite à embols de cholestérol.

Les deux cas rapportés soulignent la richesse des symptômes, peu spécifiques en soi de la maladie des embols de cholestérol. Les deux patients sont atteints d'une artérite généralisée sévère, suite à la cumulation de nombreux facteurs vasculaires (HTA, tabagisme et hypercholestérolémie). Chez les deux patients, le diagnostic définitif n'a été obtenu que tardivement, malgré la présence dès le début de l'histoire clinique d'une hyperéosinophilie, d'une insuffisance rénale et d'une athéromatose. Ces facteurs étant peu spécifiques, ils ont été assimilés erronément avec d'autres maladies systémiques, plus fréquemment rencontrées. Rétrospectivement, l'éosinophilie aurait pu attirer l'attention du clinicien vers cette maladie dès le départ.

Embolies à cristaux de cholestérol: revue de littérature

Les embolies à cristaux de cholestérol sont connues depuis 1862 avec la première description par Panum. Dans des nécropsies systématiques, une incidence entre 0,7 et 8% est indiquée (Cross; Hachulla et Devulder), le taux augmente par contre de manière importante chez des patients ayant des antécédents de vasculopathie:
Environ 13% sont détectés par un monitoring clinique (Launay et al), tandis que jusqu'à 33% sont retrouvés par autopsie. Finalement, on retrouve jusqu'à 77% d'incidence chez des patients ayant des antécédents de chirurgie vasculaire (Hachulla et Devulder).

Etonnamment, une étude prospective de patients programmés pour une coronarographie a détecté moins de 2% d'incidence chez 270 patients suivis (Saklayen et al).

Cliniquement, on peut séparer trois groupes: Un groupe asymptomatique, qui s'avère atteint seulement lors de l'autopsie. Un deuxième groupe présente des troubles plutôt „bénins" comme un livedo ou le syndrome des „purple toes" bien connu. Le troisième groupe finalement présente une atteinte systémique diffuse, associée à un pronostic très réservé (Vayssairat et al). Une autre classification distingue des manifestations périphériques des insuffisances rénales aiguës et du type viscéral (infarctus segmentaire, hémorrhagie intestinale) (Dörrler et Wahba). Sont surtout atteints des patients du sexe masculin, âgés de plus de soixante ans et présentant des facteurs de risque pour une artérite athéromateuse (Cross). Des interventions cardiovasculaires et un traitement par anticoagulant sont des facteurs prédisposants.
Les signes cliniques sont classiquement représentés par la triade: livedo reticularis, hypertension artérielle et insuffisance rénale aiguë. Il existe cependant des tableaux cliniques atypiques, variant en fonction de l'organe atteint:
hémorrhagie digestive, deficit neurologique, pancréatite, lésions cutanées diverses, et des dysfonctions aiguës chez des patients allogreffés. Les organes les plus fréquemment atteints sont dans l'ordre décroissant: les reins, la rate, le pancréas, les surrénales, le foie et le tube digestif. Wong et Compton decrivent un cas d'hémorrhagie gastro-intestinale par des embols de cholestérol (Wong et Compton). D'autres localisations sont l'appareil génital, le système nerveux, la moëlle osseuse, le coeur, la thyroïde, la peau, les synoviales, et les muscles des membres inférieurs (Chomette, Gore et Collins).

D'un point de vue histologique, on décrit des lésions vasculaires typiques avec des cristaux de cholestérol, mobilisés dans la lumière des artérioles par lyse du thrombus protecteur.
Le diagnostic différentiel doit se faire avec une insuffisance rénale aiguë, une vascularite telle la périartérite noueuse et des embols thrombotiques.

Le diagnostic se fait sur base de la triade clinique, associée à une hyperéosinophilie. Le fond d'oeil peut montrer des lésions caractéristiques. Une consommation du complément (C3) et une élévation modérée de la CRP peuvent également être observées. La certitude diagnostique est obtenue par une biopsie orientée par la clinique. Si un point d'appel fait défaut, une biopsie du quadriceps est généralement contributive.

Le pronostic de l'affection rénale /viscérale ou diffuse est particulièrement sombre, greffé d'une mortalité de 64 à 81 % à trois ans, la cause principale étant les complications cardiaques.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique reconnu de la maladie à embols de cholestérol.

Parfois, la pentoxifylline pourrait soulager des douleurs causées par des embols de cholestérol périphériques (Carr et al), et l'athérectomie percutanée de lésions emboligènes de l'artère fémorale superficielle pourrait traiter de façon efficace certains cas d'un syndrome des orteils pourpres (Dolmatch et al). Des corticoïdes ont été utilisées dans des cas d'embols systémiques.

L'aorte est le site le plus fréquent de lésions emboligènes. Des plaques ulcérées, des ulcères athéromateuses et des lésions anévrysmales sont emboligènes. De telles lésions isolées de l'aorte thoracique ou abdominale peuvent être traitées par chirurgie (Friedman et Krishnasastry; Fichelle et al). La majeure partie des patients présentent cependant de multiples lésions diffuses, dont celle responsable des embols de cholestérol ne peut pas être identifiée, ainsi qu'un risque periopératoire majeur (Fichelle et al.).

Dans 30% des cas, les embols de cholestérol sont provoqués par un anticoagulant (Dicato), une fibrinolyse récente, une intervention vasculaire (percutanée ou chirurgicale, diagnostique ou thérapeutique). Le meilleur „traitement" est donc la prévention, sous forme d'une recherche d'éventuels indicateurs de la maladie (triade clinique, éosinophilie), et une indication très sélective et pondérée de toute intervention/ anticoagulation.

Les traitements d'anticoagulation efficaces semblent être un facteur favorisant. L'utilisation d'une thérapie par héparine est controversée. Une thrombolyse est contre-indiquée. Un traitement anti-aggrégant reste cependant licite, notamment à visée préventive cardiaque et neurologique centrale. Les mesures se limitent sinon au repos au lit, une hydratation adéquate, le contrôle de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale, et, en termes plus généraux, des mesures supportives aux organes atteints (Vayssairat et al).
Maintes discussions sont entretenues quant au choix de l'épuration extrarénale. Si, en principe, l'hémodialyse est contre-indiquée par l'emploi d'anticoagulants, la dialyse péritonéale n'a pas prouvé sa supériorité dans les études comparatives (Scolari et al).

Conclusion

En conclusion le diagnostic d'embolie de cholestérol est largement sous-estimé, il faut donc savoir reconnaître le tableau en présence de patients à risque. De plus, son incidence ne va que croître avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'incidence de l'athérosclérose et du nombre des examens invasifs effectués. Il convient donc également de rappeler l'importance de l'évaluation risque / bénéfice des mesures diagnostiques et thérapeutiques chez les patients polyvasculaires.

Bibliographie:

Carr M.E. Jr., Sanders K., Todd W.M.
Pain relief and clinical improvement temporarly related to the use of pentoxifylline
in a patient with documented cholesterol emboli - a case report.
Angiology 1994; *45(1): 65* - 69

Chomette G., Auriol M., Tranbaloc P., Tereau Y., Blétry 0.
Les embolies cholestéroliques. Incidences anatomiques et expressions cliniques.
Ann. Méd. Interne 1980; 131:17 - 21

Cross S.S.:
How common is cholesterol embolism?
J. Clin. Pathol. 1991; 44(10): 859 - 861

Dicato M.A.
The „purple toes" syndrome:
An uncommon sequelae of oral anticoagulant therapy.
Postgrad. Med. 1975; 58:133 - 134
Dörrler J., Wahba A.
Diagnosis and treatment of visceral and renal embolism.
Herz 1991; 16(6): 425 - 433

Dolmatch B.L., Rholl K.S., Moskowitz L.B., Dake.D., van Breda A., Kaplan J.O., Katzen B.T.
Blue toe syndrome: treatment with percutaneous atherectomy.
Radiology 1989; 173(3): 799 - 804

Fichelle J.M., Yooubi A.A., Cormier F., Melki J.P., Cormier E., Marzelle J., Cormier J.M.
Emboligenic aortopathies. Cholesterol embolism: surgical treatment
J. Mal. Vasc. 1996; 21 Suppl.A: 100 - 112

Friedman S.G., Krishnasastry K.V.
External iliac ligation and axillary-bifemoral bypass for blue toe syndrome.
Surgery 1994; *115(1):* 27 - 30

Gore L., Collins D.T.
Spontaneous atheromatous embolization.
Am. J. Cli. Pathol. 1960; 33: 416 - 426

Hachulla E., Devulder B.:
Traitement médical des embolies de cholestérol.
Presse Méd 1991; *20(5):* 215 - 219

Launay J., Baudouy P.Y., Amortilla A., Valleteau M.
Incidence of cholesterol embolism in 70 atheromatous patients hospitalized for cardiovascular evaluation.
Rev Med Interne 1992; 13(4): 268 - 272
Moolenaar W., Lamers C.B.
Cholesterol crystal embolisation to the alimentary tract.
Gut 1996; 38 (2): 196 - 200

Om A., Samer Elaham, DiSciasclo Germano
Cholesterol embolism: An underdiagnosed clinical entity.
American Heart Joumal 1992; 124:1231 - 26

Panum P.L.
Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie
Virchows Arch. Path. Mat. Physiol. 1862; *25:* 308 - 310

Rhodes J.M.
Cholesterol crystal embolism: an important „new" diagnosis for the general physician.
Lancet 1996; 347:1641

Saklayen M.G., Gupta S., Suryaprasad A., Azmeh W.
Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study.
Angiology 1997; 48(7): 609 - 613

Scolari F., Bracchi M., Valzorio B., Movilli E., Costantîno E., Savoldi S., Zorat S., Bonardelli S., Tardanico R., Maorca R.:
Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure.
Nephrol. Dial. Transplant. 1996; 11: 1607 - 12

Singh I., Killen P.D., Leichtman A.B.
Cholesterol emboli presenting as acute allograft dysfunction after renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 1995; 6(2): 165-170

Vayssairat M., Chakkour K., Gouny P., Nussaume 0.
Atheromatous embolism and cholesterol embolism: medical treatment.
J. Mal. Vasc. 1996; 21 Suppl. A: 97-99

Wong J.B., Compton C.C.
A 76-year old woman with cardiac and renal failure and gastrointestinal bleeding.
NEJM 1998; 339: 329-337

Depistage de la Neoplasie Bronchique

M. Schlesser, G. J. Berchem*, R. Nati

Services de Pneumologie et d'Hémato-Cancérologie*

Centre Hospitalier du Luxembourg
4 rue Barblé,
L-1210 Luxembourg

Résumé

Les néoplasies broncho-pulmonaires représentent actuellement la première cause de mortalité par cancer, ceci en grande partie parce que de nombreuses tumeurs sont diagnostiquées à un stade où une intervention chirurgicale curative n'est plus possible. C'est pour cela que la détection précoce est absolument essentielle. De larges études de screening de masse par radiographie de thorax et cytologie d'expectoration avaient été menées dans les années 80 mais n'avaient pas pu démontrer de diminution significative de la mortalité globale par cancer du poumon dans les groupes étudiés. De nombreux cancers du poumon avaient néanmoins été détectés précocement et les conclusions et la méthodologie de ces études sont actuellement fort discutées. Une nouvelle technique de bronchoscopie en auto-fluorescence vient d'être développée qui permet de reconnaître endoscopiquement des zones suspectes de dysplasie ou de carcinome in situ qui sont invisibles en fibroscopie conventionnelle. En outre nous avons actuellement accès à de nouvelles méthodes de détection biologique qui pourraient, une fois mises au point correctement, être très efficaces dans le diagnostic précoce des lésions pulmonaires. L'association de ces techniques de biologie moléculaire et de bronchoscopie en autofluorescence devraient dans le futur améliorer très sensiblement les chances de diagnostic précoce d'un cancer du poumon. C'est pourquoi de nouvelles études de dépistage à grande échelle utilisant ces méthodes sont nécessaires.

Abstract

Due to the frequent diagnosis at a late inoperable stage and the bad prognosis of metastatic disease, lung cancer has become the first cause of cancer mortality. Early detection is thus the only way to influence mortality as there is no good treatment available for advanced disease. In the eighties, large screening studies using standard chest X Ray and sputum cytology have not been able to show a significant reduction in global lung cancer mortality. However these studies are now largely criticized for their methodological flaws. Recently, a new technique using auto-fluorescence fi-

broscopy has been developed, which is able to detect dysplastic and in situ neoplastic lesions which are invisible to standard fibroscopic techniques. This technique holds great promise in the detection of early lesions. In addition, molecular biology techniques are being developed which aim at detecting early invasive lesions at a stage where surgical treatment is still curative. The addition of these two techniques will probably in the future increase the efficiency of lung cancer screening. Therefore we think that new large scale screening studies are needed.

A: INTRODUCTION

Aux Etats Unis l'incidence des cancers bronchopulmonaires a augmenté de 51 % entre 1980 et 1996. Ils constituent actuellement le groupe de néoplasies le plus fréquent. Parallèlement la mortalité par néoplasie bronchique a augmenté de 57 % de sorte que les cancers broncho-pulmonaires sont responsables de plus de décès aux Etats-Unis que les cancers du sein, du pancréas et du côlon réunis (1,2).

Malgré certains progrès thérapeutiques la survie à 5 ans, tous stades réunis, reste inférieure à 15% et n'a été guère meilleure en 1980 qu'en 1945 (3). Il est donc à craindre que les possibilités thérapeutiques resteront limitées dans un avenir proche. Cette situation s'explique partiellement par le fait que trop de diagnostics sont posés à un stade tardif où seulement un traitement palliatif peut être envisagé. Dès lors nous pensons, en attendant des progrès thérapeutiques substantiels, que la lutte contre la mortalité par cancer du poumon devrait se faire soit par la prévention primaire soit par le diagnostic précoce.

La PREVENTION PRIMAIRE se justifie par la connaissance des carcinogènes impliqués dans la genèse de la néoplasie bronchopulmonaire. En premier lieu interviennent les 40 carcinogènes connus de la fumée tabagique (4). Ainsi le tabagisme actif semble responsable de 80% et le tabagisme passif de 5 % des cancers pulmonaires. Différentes expositions environnementales telles que l'amiante, le radon et certaines substances chimiques rencontrées dans des environnements professionnels particuliers, semblent responsables de la plupart des autres cancers pulmonaires bien que la pollution atmosphérique, des facteurs diététiques et génétiques ont été incriminés (5).

La lutte contre le tabagisme reste cependant un des combats les plus utopistes menés en médecine. Ainsi, durant la dernière décennie, la prévalence du tabagisme a diminué de 9% aux Etats Unis et même de 25% en Grande Bretagne alors que mondialement elle a augmenté de 7,1% (6). Plus inquiétant encore est le fait qu'on note actuellement une réaugmentation progressive de la prévalence du tabagisme parmi les plus jeunes.

Enfin les meilleurs programmes de sevrage affichent actuellement une réussite dans moins de 20% (7).

Le DIAGNOSTIC PRECOCE se justifie par une double évidence. La première étant le fait que le cancer du poumon, à l'instar de ce que nous connaissons pour la néoplasie colique, est le produit final d'une carcinogenèse passant par des stades de

métaplasie, de dysplasie, de carcinome in situ et finalement de carcinome invasif. On estime que la dysplasie se développe sur 5-6 ans et le carcinome in situ sur quelques mois (8). L'évolution spontanée des lésions les plus précoces reste obscure, certaines paraissant spontanément réversibles, mais 11% des dysplasies modérées et 43% des dysplasies sévères vont évoluer jusqu'à un cancer invasif (9).

D'autre part l'expérience obtenue avec d'autres cancers épithéliaux tels le col de l'utérus, l'oesophage et le côlon nous a montré que le taux de survie peut-être significativement augmenté si le diagnostic est posé à un stade intraépithélial (10, 11).

De même les chances de survie d'un patient atteint de néoplasie bronchique sont inversément proportionnelles au stade de la maladie avec probablement des taux de guérison au delà de 90% pour les carcinomes in situ, de 60% pour les stades 1, de 35% pour les stades 2 et finalement seulement de quelques pourcents pour les stades 3 et 4 (12).

Malheureusement les stades précoces sont cliniquement silencieux et leur diagnostic souvent le fruit du hasard. Ceci est d'autant plus regrettable qu'il existe actuellement des moyens thérapeutiques permettant une action curative dans les stades précoces tout en épargnant le parenchyme pulmonaire. Ainsi la photothérapie et l'électrocoagulation mais également le laser et la brachythérapie permettent le traitement de plusieurs lésions synchromes ou métachromes même en cas d'altération de la fonction pulmonaire (13,14).

Nous pensons qu'actuellement la seule arme efficace pour lutter contre le fléau de la mortalité par néoplasie pulmonaire constitue le diagnostic et le traitement précoce ce qui nécessite de nouveaux outils permettant la réalisation d'un diagnostic précoce individuel et de masse (screening).

B: HISTORIQUE DU DEPISTAGE DE LA NEOPLASIE BRONCHIQUE

Depuis plus d'une quinzaine d'années la plupart des organes officiels et des sociétés médicales postulent qu'un screening de masse du cancer du poumon est inefficace (15). Ces recommandations se basent essentiellement sur 4 grandes études qui sont la Mayo Clinic Study, la Johns Hopkins Study, la Sloan Kettering Study et la Czechoslovakia Study (16-20). Il s'agissait d'études de dépistage de masse se basant sur la radiographie thoracique et l'examen cytologique des expectorations. Ces quatre études menées dans les années 80 ont recruté au total 37123 hommes âgés de plus de 40 ans et présentant comme seul facteur de risque un tabagisme. Durant une période moyenne de six ans, 1462 néoplasies ont été détectées soit une incidence de screening de 6.5 par mille/an. La radiographie thoracique s'était avérée nettement supérieure à la cytologie classique (sauf en ce qui concernait les épithelioma épidermoïdes des grandes voies respiratoires). La radiographie annuelle semblait aussi efficace que des examens plus fréquents. Presque la moitié des cas détectés se présentait à un stade précoce permettant d'obtenir des survies à cinq ans de 40%. Malheureusement, la mortalité globale par cancer du poumon ne différait pas dans les grou-

pes étudiés et les groupes contrôles. Ceci a incité le monde médical à considérer le screening de masse comme inadéquat malgré cette étonnante divergence entre une efficacité diagnostique indubitable associée à une excellente survie d'une part et la non-amélioration de la mortalité par cancer du poumon d'autre part.

A l'heure actuelle ces conclusions paraissent cependant hâtives et sont fortement remises en doute depuis quelques années. Ainsi il a été prouvé que l'analyse statistique de la Mayo Clinic Study par exemple était inadéquate et que l'échantillon et le temps d'étude proposés avaient une probabilité inférieure à 20% de montrer une différence significative de mortalité (19). D'autre part il est à noter qu'aucune de ces quatre grandes études n'avait un véritable groupe témoin parce qu'un screening par radiographie thoracique annuelle était réalisé dans tous les groupes contrôles. Différentes critiques ont remis en cause le rôle constitué par les biais du "lead time", de l'" overdiagnosis " et du "length time". De même un certain doute concernant l'homogénéité des groupes étudiés a été émis (21,22).

Nous pensons qu'un screening devrait être considéré comme efficace s'il augmente la survie. Une diminution de la mortalité n'est pas le but recherché.

Tous ces arguments font actuellement considérer que ces études de dépistage devront être reconduites et nous pensons que la nette amélioration de la survie par rapport aux groupes contrôles historiques doit en elle même justifier de nouveaux efforts pour affiner les méthodes de screening.

C: NOUVELLES POSSIBILITES DE SCREENING

Depuis ces études historiques de considérables progrès dans les techniques de diagnostic précoce ont été faits.

Ainsi le CT scanner spiralé thoracique, classique ou de faible énergie, a été proposé en remplacement de la radiographie thoracique standard et a permis d'obtenir des taux de détection de 0.48% contre 0.03% à 0.05% dans une population rurale japonaise (23).

De même l'examen cytologique par l'utilisation d'analyses morphométriques automatiques portant sur le noyau cellulaire a fortement amélioré la performance de la cytologie classique. Une telle technique a été utilisée rétrospectivement avec succès sur la banque d'expectorations de l'étude de la Mayo Clinic (24).

Cependant les développements les plus importants proviennent des progrès dans les marquages immunologiques d'anomalies géno- ou phénotypiques cellulaires survenant dans la cascade métaplasie-carcinome et la mise au point récente de l'endoscopie bronchique en autofluorescence permettant de visualiser des anomalies bronchiques précancéreuses ou cancéreuses inapparentes en fibroscopie classique. Ces développements vont de paire avec un meilleur ciblage des populations à risque de développer une néoplasie bronchique.

1 BRONCHOSCOPIE EN FLUORESCENCE

La fibroscopie bronchique classique en lumière blanche ne montre qu'une sensibilité modeste pour les lésions précoces. Ceci s'explique d'une part par le fait que seulement 50 à 60% des

cancers se développent au niveau des voies aériennes centrales et sont donc accessibles à l'endoscopie (25). D'autre part, les lésions de dysplasie sévère, de carcinome in situ et même de carcinome microinvasif ne sont souvent pas reconnues endoscopiquement. Ainsi une étude récente a montré que seulement 29% des carcinomes in situ et 69% des carcinomes microinvasifs se développant au niveau des grandes bronches ont été mis en évidence par des endoscopistes expérimentés (26).

Depuis 1991, de nouvelles techniques d'endoscopie bronchique soit photodynamique par fluorescence induite soit par autofluorescence ont été développées (27, 28).

Ces systèmes sont basés sur des différences de fluorescence entre les tissus normaux et les tissus précancéraux et cancéraux.

Dans l'examen photodynamique le patient incorpore dans un premier temps soit par inhalation soit par injection intraveineuse un marqueur qui est en général l'acide delta-aminolévulinique. Ce produit conduit à une accumulation de protoporphyrine 9 au niveau des lésions malignes et prémalignes responsable d'une fluorescence rouge lors d'une endoscopie ultérieure avec une stimulation en lumière blanche d'une longueur d'onde entre 390-420 nm.

L'examen en autofluorescence est basée sur l'existence de chromophores au niveau de la sous-muqueuse qui reflètent une lumière fluorescente après stimulation par une lumière bleue monochrome à 442 nm. La lumière fluorescente émise par une muqueuse normale se situe essentiellement dans le spectre vert avec une longueur d'onde de 520 nm et accessoirement dans le spectre rouge avec une longueur d'onde de 630 nm. En cas d'épaississement de la muqueuse secondaire à une dysplasie ou un carcinome, la lumière réfléchie prédomine dans le spectre rouge (29-35).

Le premier système d'endoscopie en autofluorescence utilisant comme source lumineuse un laser hélium-cadmium a été développé par la XILLIX Corporation au Canada sous le nom de " Lung Imaging Fluorescence Endoscope " (LIFE). Leur système est actuellement repris par OLYMPUS.

Plus récemment la firme STORZ a apporté certaines modifications techniques au système initial et propose un endoscope utilisant une source Xenon émettant une lumière bleue sur différentes longueurs d'onde associée à un filtre sur l'endoscope. Cette technique est moins compliquée, nettement moins chère et a en plus l'avantage de permettre durant la même séance un passage rapide entre le mode autofluorescence et l'examen en lumière normale.

Deux grandes études, l'une canadienne, l'autre américaine multicentrique utilisant le système LIFE portant sur 267 patients ont été publiées jusque maintenant (30-32).

L'étude canadienne comportait 53 patients avec une néoplasie prouvée ou suspectée et 41 volontaires dont 17 tabagiques actifs, 16 ex-tabagiques et 8 non tabagiques. La sensibilité relative de l'endoscopie en autofluorescence était de 1.5 par rapport à l'endoscopie en lumière blanche pour détecter les dysplasies et les carcinomes in situ.

La spécificité était comparable pour les deux techniques à 95%.

L'étude américaine multicentrique comportait 173 patients. Ils avaient soit une néoplasie prouvée ou suspectée, un état post résection d'une tumeur stade I ou des atypies modérées à sévères dans la cytologie d'expectoration.

La sensibilité relative de l'autofluorescence dans la détection des dysplasies était de 2,71 et même de 6,3 dans la détection des carcinomes in situ. La spécificité était légèrement inférieure pour l'autofluorescence.

Actuellement, une seule étude préliminaire a utilisé le système STORZ. Elle comportait 60 patients à haut risque de présenter une néoplasie bronchique (34). La sensibilité de détection des carcinomes in situ et des dysplasies était comparable au système LIFE, soit de 2,5 fois plus élevé qu'en lumière blanche tout en gardant une spécificité comparable. Ce système semble donc d'une validité comparable au système Xillix. Une étude multicentrique est actuellement en cours en Europe .

L'endoscopie par autofluorescence semble donc doubler la sensibilité de détection des lésions précancéreuses et cancéreuses débutantes sans pour autant perdre en spécificité. Elle ne se prête cependant pas au screening de masse. Elle est utile dans le screening de populations à haut risque et devrait contribuer en apportant des prélèvements tissulaires des différents stades de la carcinogénèse bronchique au développement de marqueurs cellulaires des anomalies précancéreuses et cancéreuses permettant le développement d'un outil de screening de masse.

Actuellement nous pensons qu'en clinique et dans un contexte investigationnel son utilisation devrait se limiter aux situations suivantes :

- a-Dépistage primaire des tabagiques avec pathologie pulmonaire obstructive

(risque carcinogène majoré de 3-4x et même de 30x en cas de lésions pulmonaires bulleuses) et des tabagiques exposés à un cocarcinogène tel l'amiante ou le radon (36).

- b-Dépistage secondaire de tumeurs métachromes chez des patients traités à visée curative pour une tumeur bronchique non à petites cellules (incidence annuelle d'une deuxième néoplasie de 1-2%) et des patients survivants à long terme d'une tumeur bronchique à petite cellules (incidence annuelle d'une deuxième néoplasie de 6 %) (37).
- c- Staging endobronchique préchirurgical des patients présentant une néoplasie bronchique. Ils presentent, étudiés par le système LIFE une lésion synchrone dans 15 % des cas (30,31). De même les patients souffrant d'une néoplasie ORL ont une lésion synchrone bronchique dans 10 % (33).
- d- Staging endobronchique des marges d'extension tumorale. Ainsi l'extension carénaire trachéale d'une tumeur est importante à définir car elle représente un critère de non-résectabilité, or 10 % des carènes d'aspect normal en lumière blanche se sont révélées envahies après biopsie systématique (38).

Enfin lorsqu'une méthode de screening de masse (soit sur expectoration soit sur sérum) aura été développée l'endoscopie en autofluorescence pa-

raît indispensable pour la localisation des carcinomes et la surveillance des dysplasies.

2. DEPISTAGE MOLECULAIRE DU CANCER BRONCHIQUE

Depuis les années 30, l'examen cytologique des expectorations a été utilisé comme méthode diagnostique du cancer du poumon précoce et avancé (39). Le problème des expectorations réside dans le fait qu'ils contiennent des cellules exfoliées, aussi bien de l'oropharynx que des bronches proximales mais malheureusement, de façon beaucoup plus rare, des bronches périphériques. La cytologie normale est donc nettement plus performante pour les grosses tumeurs au niveau des bronches proximales que pour les petites tumeurs au niveau des bronches périphériques. Si une spécificité de 98 % pour la détection d'une tumeur bronchique par cytologie d'expectoration est satisfaisante, la sensibilité de cette technique avec 65 % est largement trop basse (40). Avec ces techniques cytologiques, on peut donc s'attendre à détecter des tumeurs épidermoïdes et des tumeurs à petites cellules, surtout au niveau des bronches centrales mais il est absolument illusoire de vouloir détecter des petits adénocarcinomes périphériques. Il est donc essentiel de mettre au point des techniques qui sont capables d'identifier avec une sensibilité maximale, les rares cellules provenant de petites tumeurs périphériques.

Différentes approches sont en cours d'évaluation afin d'augmenter la sensibilité de détection de cellules néoplasiques ou pré-néoplasiques dans les expectorations. Il s'agit de techniques d'immuno-marquage de cellules épithéliales anormales, d'analyses d'images de cellules exfoliées ou de techniques à base de polymerase chain reaction (PCR) qui visent à détecter de rares copies d'ADN ou d'ARN anormal. Une riboprotéine nucléaire, A2/B1 (41,42). semble très prometteuse comme marqueur de cellules néoplasiques de cancer du poumon, dans une étude pilote. La surexpression de A2/B1 a permis de mieux détecter des cancers du poumon précliniques que la cyto-morphologie standard. Une autre technique vise à détecter des altérations de la distribution de l'ADN au niveau nucléique avant que ces variations ne deviennent morphologiquement évidentes (43). Ces changements peuvent être quantifiés par analyse d'image. Dans une étude, la détection de ces changements dans le DNA a permis de correctement identifier 74 % des patients qui allaient développer un cancer du poumon plus tard (44).

Les mutations dans les gènes de p53 et de K-ras peuvent également être détectées plus ou moins 1 an avant le diagnostic d'une néoplasie pulmonaire. On retrouve alors les mêmes mutations dans la tumeur primitive. Il en est de même pour des instabilités génomiques découvertes par la méthode des micro-satellites (45,46). Dans une étude récente publiée dans le JNCI (47), les auteurs ont utilisé l'association de 4 marqueurs moléculaires en dépistage sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Il s'agissait de la recherche de mutations dans p53, dans K-ras, du status de méthylation du promoteur du gène p16 et de la recherche d'instabilité génomique

par la méthode des micro-satellites. La fréquence des altérations observées était de 27 % pour les mutations dans K-ras et de 56 % pour les mutations dans p-53. En dépit de l'addition de ces 4 marqueurs, la sensibilité de détection précoce d'une tumeur pulmonaire dans cette étude n'a pas excédé 53 % ce qui, même si l'on considère qu'il s'agit ici de petites tumeurs précoces, constitue une sensibilité de détection tout à fait insatisfaisante.

Un marqueur de grand intérêt vient d'être décrit récemment. Il s'agit d'un antigène tumoral correspondant à l'anhydrase carbonique, également appelé MN. Ce marqueur a été décrit pour la première fois dans la lignée de cancer cervical HeLa (48). L'antigène MN est une protéine N-glycosylée qui peut être détectée en Western blot sous la forme de deux bandes, l'une à 54 et l'autre à 58 kD. L'expression normale de cette protéine se fait surtout au niveau du système gastro-intestinal. La protéine a également été trouvée dans les dysplasies cervicales (CIN), dans les tumeurs invasives du col, qu'elles soient d'origine glandulaire ou épidermoïde (49-51) et dans des lésions pré-néoplasiques et invasives d'adénocarcinome et de tumeurs épidermoïdes de l'oesophage (52). Elle est finalement exprimée dans les tumeurs à cellules claires du rein ainsi que dans certaines lésions rénales bénignes (53,54). En ce qui concerne le cancer du poumon, elle a été récemment prouvée dans 80 % des tumeurs invasives, non à petites cellules et dans 5/7 tumeurs in situ et 4/5 tumeurs micro-invasives, mais dans aucun échantillon d'épithélium bronchique normal hyperplasique, métaplasique ou dysplasique. Il s'agit donc probablement d'un excellent candidat pour la détection de lésions in situ ou micro-invasives.

L'expression d'un anti-oncogène le FHIT (fragile histidien triad) vient également d'être décrit récemment dans différentes tumeurs, notamment pulmonaires (55). On a pu montrer que la protéine FHIT qui est bien exprimée dans les tissus pulmonaires normaux est absente dans 73% des cancers non à petites cellules et dans 93% de lésions précancéreuses. Bien que les fonctions biologiques de la protéine FHIT sont toujours inconnues il est probable que cette protéine joue un rôle important dans la prolifération cellulaire et les voies apoptotiques.

Il existe donc de nombreux oncogènes et anti-oncogènes susceptibles de prendre leur place dans la détection précoce des cancers bronchiques dans les années futures. Il faut néanmoins signaler qu'aucune de ces approches n'a encore été validée ni comparée directement aux méthodes cytologiqus classiques.

D: CONCLUSION

Devant l'échec thérapeutique et l'épidémiologie alarmante de la néoplasie bronchique il devient urgent de concevoir de meilleurs méthodes de diagnostic précoce de ce cancer.

La technique optimale pour un screening de masse n'est pas définie. Nous disposons cependant actuellement de méthodes diagnostiques nouvelles qui sont en particulier l'endoscopie par autofluorescence ainsi que le marquage cellulaire géno- ou phénotypi-

que sur cytologie ou histologie bronchique.
Leur application dans des études prospectives à des populations sélectionnées à haut risque de développer une néoplasie bronchique devrait permettre dans un futur proche l'élaboration de programmes de screening de masse.

Bibliographie:

1. Silverberg E. Cancer statistics-1980.
   CA Cancer J Clin. 1980; 30: 23.

2. Parker GL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.
   Cancer statistics-1996. CA Cancer J Clin. 1996; 46: 5.

3. Fry WA, Menck HR, Wincluster D.P.
   The national Cancer data base report on lung cancer. Cancer 1996; 77: 1947.

4. Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer.
   Eur Respir Mon 1995; 1: 18.

5. Coggon D, Acheson ED,. Trends in lung cancer mortality.
   Thorax 1983; 38: 721.

6. Spiro SG. Bronchial tumours in Respiratory Medicine, London,1995, Saunders.

7. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. Arch Intern Med 1995; 155: 1933.

8. Muller K.M, Gonzales S. Präneoplasien und Frühkarzinom der Lunge;
   Histogenetische Aspekte des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 1991; 45: 971.

9. Frost JK, Ball WC, Levin ML, et al.
   Sputum cytology : use and potential in monitoring the workplace environnement by screening for biological effects of exposure. Occup. Med. 1986; 28: 692.

10. Anderson Gh, Boyer DA, Benedet JL, et al.
    Organization and results of the cervical cytology screening program in British Columbia, 1955-85. BMJ. 1988; 296: 975.

11. Winawer SY, Zauber AJ, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med. 1993; 329: 1977.

12. Tsuguo N, RyosukenT, Haruhiko K et al. Implications of staging in lung cancer.
    CHEST 1997; 112: 242S.

13. Furuse KM, Fukuoka M, Kato H et al.
    A prospective phase II Study on photodynamic therapy
    with photofrin II for centrally located early stage lung cancer
    J Clin Oncol 1993; 11: 1852.

14. Stedja J, Schramel FM, Smit HJ, Postmus PE.
Bronchoscopic electrocautery has a curative potential for small intraluminal tumors.
Eur Resp J 1996; 9: 374 (S).

15. Eddy D. Screening for lung cancer. Ann Intern Med. 1989 ; 111: 232.

16. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB et al.
Lung cancer screening : The Mayo program.
Occup. Med. 1986; 28 : 746.

17. Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population.
The Johns Hopkins study. Chest 1986 ; 89 : 325 S.

18. National Lung Program - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Final report and data summary. Bethesda, Md : National Cancer Institute 1984.

19. Kubik A, Polak J Lung cancer detection : results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986; 57: 2428.

20. Flehinger B, Kimmel M, Polyak T, et al.
Screening for lung cancer - The Mayo lung project revisited. Cancer 1993; 72: 1573.

21. Strauss GM, Glaeson RE, Sugarbaker DJ.
Screening for lung cancer : Another look, a different view.
Chest 1997; 111: 754.

22. Strauss GM.
Measuring effectiveness of lung cancer screening ; from consensus to controversy and back.
Chest 1997; 112: 216 S.

23. Sone S, Takashima S, Li F, et al
Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner.
Lancet 1998; 351: 1242.

24. Payne PW, Sebo TJ, Dondkine A, et al.
Sputum screening by quantitative microscopy : a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study.
Mayo clin. proc. 1997; 72: 697.

25. Bolliger CT, Häussinger K. Early detection of lung cancer. Eur Respir Mon 1998; 9: 22.

26. Woolner LB, Fontana RS, Contese DA, et al.
Roentgenographically occult lung cancer : pathologic findings and frequency of multicentricity during a ten year period.
Mayo clin. proc. 1984; 59: 453.

27. Kennedy JC, Pottier RH.
Endogenous protoporphyrin 9, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy.
J Photochem Photobiol B 1992; 14: 275.

28. Stanzel F, Häussinger K.
Fluoreszenzdiagnostik mit 5-Aminolävolinsäure.
Pneumologie 1997; 51: 250.

29. Hung J, Lam S, Lekiche JC, et al. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Lasers Surg. Med. 1991; 11: 99.

30. Lam S, Mac Auloy C, Hung J, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. Thorax Cardiovasc Lung 1993; 105: 1035.

31. Lam S, Hung J, Kennedy SM, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ by radio fluorometry. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1458.

32. Lam S, Kennedy T, Unger M. et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest 1998; 113 : 696.

33. Ninane V, Vermylen Ph, Sculier JP. La photodétection du cancer bronchique. Vaisseaux,coeur,poumons 1996; 1: 58.

34. Häussinger K, Stanzel F, Markus A, et al. Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 1999; 53: 77.

35. Khanavkar B, Gnudi F, Muti A et al. Grundlagen der LIFE – Autofluoreszensbronchoskopie. Pneumologie 1998; 52: 71.

36. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright E et al. Airway obstruction and the risk of lung cancer Arch Intern Med 1987; 106: 512.

37. Johnson BE. Second lung Cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. Journal of the National Cancer institute 1998; 18: 1335.

38. Robbins HN, Morrison DA, Sweet ME et al. Biopsy of the main carina: staging lung cancer with the fiberoptic bronchoscope. Chest 1979; 75: 484.

39. Johnston WW, Elson CE. Respiratory tract. In: Bibbo M, editor. Comprehensive cytopathology. Philadelphia (PA): Saunders; 1997. p. 325.

40. Bocking A, Biesterfeld S, Chatelain R, Gien-Gerlach G, Esser E. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. Acta Cytol 1992;36:37.

41. Tockman MS, Zhukiv T, Erozan YS, Westra WH, Zhou J, Mulshine JL. Antigen retrieval improves hnRNP A2/B1 immunohistochemical localization in premalignant lesions of the lung. In: Martinet Y, Hirsch FR, Martinet N, Vignaud JM, Mulshine JL, editors. Clinical and biological basis of lung cancer prevention. Basel (Switzerland): Birkhauser Verlag AG; 1998. p. 239.

42. Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? [editorial] Mayo Clin Proc 1997;72:788.

43. MacAulay C, Lam S, Payne PW, LeRiche JC, Palcic B. Malignancy-associated changes in bronchial epithelial cells in biopsy specimens. Anal Quant Cytol Histol 1995;17:55.

44. Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A, Garner D, MacAulay C, Lam S, et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. Mayo Clin Proc 1997;72:697.

45. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tockman M, Sidransky D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. Cancer Res 1994;54:1634.

46. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, Erozan YS, Askin F, Sidransky D. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:9871.

47. Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, Yang SC, Eisenberger CF, Esteller M, et al. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:332.

48. Pastorek J, Pastorekova S, Callebaut I, Mornon JP, Zelnik V, Opavsky R, Zat'ovicova M, Liao S, Portetelle D, Stanbridge EJ, et al Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment. Oncogene 1994;9:2877.

49. Liao SY, Brewer C, Zavada J, Pastorek J, Pastorekova S, Manetta A, Berman ML, DiSaia PJ, Stanbridge EJ Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas.Am J Pathol 1994;145(3):598.

50. Costa MJ MN and Ki67 (MIB-1) in uterine cervix carcinoma: novel biomarkers with divergent utility. Hum Pathol 1996;27:217.

51. Brewer C, Liao SY, Wilczynski S.P., Pastorekova J., Pastorek J., Zavada J., et al. A study of biomarkers in cervical carcinoma and clinical correlation of the novel biomarker MN. Gyneco Oncol, 1996, 63, 337.

52. Turner JR, Odze RD, Crum CP, Resnick MB MN antigen expression in normal, preneoplastic, and neoplastic esophagus: a clinicopathological study of a new cancer-associated biomarker. Hum Pathol 1997;28:740.

53. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, Stifelman MD, Katz AE, Chen MW, Olsson CA, Sawczuk IS Expression of the tumor-associated gene MN: a potential biomarker for human renal cell carcinoma. Cancer Res 1997;57:2362.

54. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J, Stanbridge EJ Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. Cancer Res 1997;57:2827.

55. Gabriella Sozzi, Ugo Pastorino, Luisa Moiraghi, Elda Tagliabue, et al; Loss of FHIT Function in Lung Cancer and Preinvasive Bronchial Lesions. Cancer Res. 1998; 58: 5032.

Fausses couches à répétition
Etiologies et bilan

C. Van Linthout, J. Ahrendt
Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier
L-1210 Luxembourg

La prévalence des fausses couches à répétition dans la population générale est de l'ordre de 1%. Le bilan étiologique réalisé devant un tel tableau doit être complet et précis. Malheureusement, dans 40 à 60% des cas, aucune cause ne sera mise en évidence. De nouvelles théories immunitaires tentent alors d'expliquer la pathogénie de ces FCR. Nous envisagerons dans ce travail les différents aspects étiologiques et leur prise en charge respective. Nous décrirons également le bilan complet à réaliser en cas de fausses couches à répétition.

Définition

Selon la définition de l'OMS, une fausse couche correspond à l'expulsion d'un embryon pesant moins de 500 g, c'est-à-dire de plus ou moins 20 à 22 semaines d'aménorrhée. Le terme de fausses couches à répétition (FCR) est utilisé lors de la survenue de trois **fausses couches successives.** Les fausses couches sont précoces si elles surviennent avant 20 SA et **tardives** si elles ont lieu durant le second trimestre. Pour ces dernières, un bilan étiologique sera réalisé sans attendre la troisième FC. Les FC sont **primaires** s'il n'y a pas eu de naissance préalable d'un enfant vivant. Elles sont **secondaires** si une ou plusieurs grossesses normales ont pu être menées antérieurement.

Epidémiologie

La prévalence des FCR varie fortement dans la littérature. Les chiffres varient en fonction du moment de survenue de la FC. 12 à 15% des grossesses cliniquement reconnues (retard de règles et B HCG positif) vont se solder par une FC. Si l'on tient compte des grossesses non reconnues cliniquement (B HCG positif mais pas de retard de règles), 30% évoluent vers une FC spontanée. La perte des ovocytes fécondés mais non implantés (B HCG négatif) s'élève à 50%. La prévalence des FCR est de l'ordre de 1% . Le risque de récidive est de 15% après une FC, ce qui correspond à la prévalence dans la population générale, alors qu'il est de 50% après trois FC.

Etiologies

Nous envisagerons successivement, les origines chromosomiques, anatomiques, hormonales, infectieuses, environnementales, psychologiques et immunologiques.

1. Origines chromosomiques

Les anomalies chromosomiques, bien que peu fréquentes, restent une cause bien documentée de FCR. Par ordre de fréquence décroissant, on retrouve:

trisomie

monosomie 45 XO

triploïdie

tétraploïdie

anomalies structurelles

Le mécanisme de ces anomalies est double. Dans plus de 95% des cas, il s'agit d'une **anomalie quantitative** survenue de façon accidentelle. Au cours de la *gonadogenèse,* une non-disjonction lors de la première méiose provoque une trisomie. Lors de la *fertilisation,* une triploïdie par dyspermie ou par défaut d'expulsion du globule polaire peut survenir. Enfin, une anomalie lors de la *première division de l'ovocyte fécondé* peut entraîner une tétraploïdie ou une mosaïque. Dans 3 à 4% des cas, une **anomalie du caryotype parental** est mise en évidence. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une translocation, balancée chez le parent mais s'exprimant dans la descendance. Plus rarement, on retrouve une anomalie quantitative, essentiellement des mosaïques (45XO/45XX; 46XX/47XXY), les mono-tri-ou tétraploïdies étant causes de stérilité.

Ces anomalies chromosomiques sont retrouvées dans 60% des FC occasionnelles du premier trimestre, dans 20% des FC occasionnelles du second trimestre et dans 3 à 4% des FCR. Il est donc essentiel de réaliser un caryotype parental en cas de FCR car, si plus de 95% auront un caryotype normal, 3 à 4% auront une anomalie chromosomique. Ce taux est 5 fois supérieur à la prévalence dans la population générale et concerne deux fois plus souvent la femme que l'homme. Une consultation génétique sera alors organisée afin de leur procurer un conseil génétique.

En cas d'anomalie du caryotype parental, 80% des grossesses vont avorter spontanément. Si la grossesse évolue, la détermination du caryotype foetal permettra de voir si l'enfant est porteur ou non d'une translocation non balancée. L'analyse génétique du produit de FC, surtout en cas de FC du deuxième trimestre, peut également apporter de précieux renseignements.

2. Origine anatomique

La prise en charge des FCR nécessite la recherche de malformations utérines. Celles-ci peuvent être congénitales ou acquises.

A. Les anomalies utérines congénitales

Les anomalies utérines congénitales peuvent être dues à une anomalie de fusion, à l'exposition intra-utérine au diéthylstilbestrol ou à une incompétence cervicale.

Les anomalies utérines par trouble lors de la fusion sont par ordre croissant de risque de FCR: utérus septus, utérus bicorne, utérus didelphe, utérus unicorne.

Différents mécanismes permettent d'expliquer ce risque accru de FCR. La présence d'une cavité utérine trop petite ne se laissant pas distendre harmonieusement entraîne des

avortements tardifs du deuxième trimestre. La diminution de la perfusion de l'endomètre en cas d'implantation au niveau d'un septum utérin contrecarrie également le développement de l'embryon. Le diagnostic est aisé, reposant sur l'hystérosalpingographie (HSG), l'hystéroscopie et la laparoscopie. Une urographie intraveineuse permettra de dépister les anomalies du tractus urinaire souvent associées aux malformations utérines.

En cas d'utérus septus, le taux de FC chute très nettement après résection hystéroscopique du septum (84 à 12% selon Heinonen; résultats similaires dans d'autres études).

Exposition intra-utérine au diethylstilboestrol

L'exposition intra-utérine au diethylstilboestrol (DES), responsable d'anomalie du col et d'utérus infantiles, augmente le risque de FCR. Le cerclage du col n'a pas encore montré la preuve de son efficacité.

Incompétence cervicale

L'incompétence cervicale peut être acquise, suite à des dilatations cervicales pour curetage, ou congénitale, par mauvaise qualité du tissu cervical, notamment en cas d'exposition au DES. Lors de la grossesse, il se produit une dilatation asymptomatique de l'orifice interne du col suivie d'une dilatation du canal cervical puis de l'orifice externe. Il s'en suit une rupture de la poche des eaux et une FC du second trimestre. L'incompétence cervicale est responsable de 20% des avortements du deuxième trimestre et il faut y songer devant toute **FC tardive avec rupture prématurée de la poche des eaux non précédée de contractions utérines.** Un cerclage sera réalisé vers 12 à 14 SA.

B. Anomalies acquises

Les anomalies acquises associées à un risque accru de FCR sont le fibrome utérin et les synéchies intra-utérines. La relation de cause à effet entre la présence d'un **fibrome** et de FCR n'a jamais été mise en évidence. La littérature montre cependant une réduction importante du taux de FC après myomectomie. En fonction de sa taille et de sa localisation, le fibrome serait responsable d'une diminution plus ou moins importante de l'apport sanguin à l'endomètre, compromettant ainsi le développement embryonnaire. Les **synéchies intra-utérines** sont responsables, si elles sont complètes, d'une aménorrhée (syndrome de Asherman) et, si elles sont partielles, de FCR par insuffisance endométriale. Elles font suite le plus souvent à un curetage trop appuyé ou à une endométrite. Le diagnostic est réalisé par l'hystéroscopie et hystéroscopie. Lors de l'hystéroscopie, la section au ciseaux permet de libérer les synéchies. Un stérilet sera mis en place pour éviter un réaccollement immédiat des parois et la patiente sera placée sous hautes doses d'oestrogènes favorisant la prolifération endométriale.

3. Origine hormonale

A. Déficit en progestérone

La progestérone produite par le corps jaune permet le maintien de l'endomètre pendant les 7 premières semaines de la gestation. La fonction du corps jaune dépend de la production de B HCG par le trophoblaste. Si la sécrétion de progestérone par le corps jaune est insuffisante ou si l'endomètre est moins sensible à la progestérone, le développement de l'endomètre ne permettra pas une bonne évolution de la grossesse et conduira à un avortement spontané. Le diagnostic repose sur le ménogramme (cycles courts), la courbe de température (absence de plateau hyperthermique), le dosage de la progestérone au jour 21 (< à 10 ng/ml) et la biopsie de l'endomètre réalisée également le 21e jour du cycle. L'examen histologique de l'endomètre montre un décalage de 3 jours ou plus entre l'aspect attendu et l'aspect retrouvé dans au moins deux cycles menstruels successifs. La prévalence de l'insuffisance lutéale est de 20 à 60% chez les patientes atteintes de FCR sans étiologie connue. Les discordances entre les différentes études sont probablement dues à une grande variabilité dans l'utilisation des critères histologiques.

Différents traitements ont été proposés. L'administration de progestérone par voie vaginale (25 mg 2x/jour) ou en intramusculaire (12,5 mg/jour), en commençant 3 jours après l'ovulation jusqu'à la fin du troisième trimestre. Cependant, aucune étude randomisée avec placebo n'a été effectuée pour vérifier l'efficacité de ce traitement. Le traitement par progestérone ne doit en tous les cas pas être prescrit après le retard de règles ou si la patiente présente déjà des symptômes d'avortement, la diminution de la progestérone étant à ce moment là non pas la cause mais la conséquence de la FC. Le citrate de clomiphène peut également être utilisé dans l'espoir de corriger une folliculogenèse défectueuse qui peut être responsable d'une insuffisance lutéale. Il sera administré à la dose de 50 à 100 mg/jour pendant 5 jours en début de phase folliculaire. Théoriquement, une supplémentation en HCG permettrait de stimuler la synthèse de progestérone par le corps jaune. Cependant, un défaut de production de HCG signe probablement une anomalie au niveau du produit de conception, faisant préférer un avortement spontané.

B. Diabète

Une augmentation du nombre de FCR s'observe chez les diabétiques mal équilibrées au moment de la conception. L'équilibration du diabète peut être appréciée par le dosage de l'hémoglobine glycosylée qui est le reflet des glycémies pendant les 6 semaines précédentes. Les patientes diabétiques bien équilibrées avant la conception ne présentent pas un risque accru de FCR.

C. Syndrôme des ovaires micropolykystiques

L'augmentation du nombre de FCR en cas de d'ovaires micropolykystique s'expliquerait par l'hyperandrogénisme présent chez ces patientes. Un milieu trop androgénique entraînerait une diminution du diamètre des vaisseaux endométriaux, rendant l'endomètre hostile au maintien d'une grossesse.

D. Dysfonction thyroïdienne

Des études récentes ont mis en doute le rôle de l'hypothyroïdisme dans la survenue de FCR. Il semblerait que ce soit plutôt la présence d'anticorps antithyroïdiens, dans le cadre d'une hyperactivité auto-immunitaire généralisée, qui est associée à un risque accru de FCR.

4. Origine infectieuse

De nombreux agents infectieux ont été rendus responsables de FC (listéria, uréaplasma, mycoplasma, toxoplasma, chlamydia,...). Si l'infection a provoqué une endométrite, l'agent infectieux peut évidemment être mis en cause. Dans les autres cas, leur rôle pathogène est tout à fait discutable. De plus, leur implication dans les FCR reste controversée et n'a jamais été prouvée.

En ce qui concerne le **Chlamydia trachomatis (CT)**, les études menées à ce sujet divergent. En 1987, Quinn et al trouve une augmentation des AC anti-CT chez les patientes ayant eu des FCR par rapport à un groupe contrôle. Cependant, sont regroupées dans le premier groupe les patientes n'ayant eu que deux FC. En 1992, Witkin and Ledger montrent une augmentation du titre d'AC anti-CT parallèlement à l'augmentation du nombre de FCR mais seulement trois patientes présentent plus de 4 FC. Deux études plus récentes tentent à démontrer que l'infection par CT n'est pas associée à un risque accru de FCR. Ruth, en 1994, trouve des AC anti-CT positif chez 24,5% des femmes ayant des FCR (26 sur un groupe de 106) et 20,3% dans une population anténatale normale (788 sur un groupe de 3890). La différence n'est pas significative. Stellan Osser en Suède en 1996 ne trouve pas d'augmentation des taux d'AC anti-CT quand il compare des femmes enceintes à un groupe contrôle, quelque soit leur passé obstétrical (pas de FC ou un antécédent de 1,2 ou plusieurs FC).

En cas de FCR, une sérologie maternelle complète ainsi qu'une analyse bactériologique du produit de FC doivent être réalisées. Une antibiothérapie prophylactique n'est, à ce jour, pas défendable.

5. Facteurs environnementaux

Certaines études ont montré un risque accru de FCR chez les patientes qui fument, qui consomment de l'alcool ou de la caféine. L'exposition à certains anesthésiques ainsi que la prise de certains médicaments ou de drogues augmentent le nombre de FCR. Ne sont pas incriminés ni les champs magnétiques, ni l'exercice, ni les rapports sexuels.

6. Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques ne sont pas détaillés dans ce travail car leur développement serait trop ardu. Ils tiennent cependant une place importante dans les situations de FCR, non seulement comme conséquence mais également comme cause. En effet, malgré des investigations précises, un grand nombre de FCR restent sans explication. De nombreuses études montrent que dans 75% de ces cas, un soutien psychologique permet de mener la grossesse suivante à terme (tender loving care).

7. Les anomalies de l'hémostase

Certaines anomalies de l'hémostase peuvent entraîner un état de thrombophilie et aboutir à la formation d'infarctus placentaires. Ces lésions sont retrouvées en cas de FCR, de prééclampsie et de Hellp Syndrôme.

A. Déficit en protéine S, en protéine C et en anti-thrombine III

Ces anomalies sont rares mais responsables de FCR et de prééclampsie. Ces déficits sont congénitaux, génétiques et familiaux.

B. Mutation V de Leiden ou APC-résistance

La protéine C activée est une enzyme capitale intervenant dans le processus de régulation de la coagulation. En dégradant les facteurs V et VIII de la coagulation, elle met fin au processus de la coagulation et assure la reperméabilisation vasculaire. La mutation V de Leiden correspond à la mutation ponctuelle du gène codant pour le facteur V de la coagulation. Le facteur V muté ne se lie plus à la protéine C activée induisant ainsi une résistance à la protéine C activée et un état de thrombophilie. Cet état d'hypercoagulabilité est responsable, au cours de la grossesse, de FCR, d'une augmentation du risque de thrombophlébite et de thromboembolie et de prééclampsie. La prévalence est élevée dans la population caucasienne (2 à 13%) et est tout-à-fait exceptionnelle chez les chinois, les japonais et les africains noirs. Le traitement consiste en l'administration d'aspirine et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) tout au long de la grossesse.

C. Anomalies de la cascade fibrinolytique

La fibrinolyse est un système complexe permettant le maintien de l'hémostase. Une diminution des activateurs tissulaires du plasminogène ou une augmentation des inhibiteurs des activateurs du plasminogène peuvent entraîner une diminution du pouvoir de fibrinolyse. Le traitement repose sur les HBPM 20 mg/jour 6 mois avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse.

C. Anomalies rares de la coagulation

Citons les déficits en facteurs XII et XIII et les afibrinogénémies congénitales.

D. Les dysfibrinogénémies

Les dysfibrinogémies sont des anomalies quantitatives de la coagulation. Leur transmission est autosomique dominante et 250 familles ont été recensées dans la littérature.

Les complications gynéco-obstétricales sont de deux types: un risque accru de FCR et de thromboses pendant la grossesse et le post-partum. Le bilan d'hémostase montre une augmentation du Quick et de l'APTT. Une consultation spécialisée est recommandée. Un traitement anticoagulant prophylactique est instauré dès le retard de règles (aspirine et HBPM).

8. Origine immunologique

La grossesse peut être considérée comme l'association d'une autogreffe (antigènes d'origine maternelle) et d'une allogreffe (antigènes d'origine paternelle). Les désordres immunologiques peuvent donc être auto-immunitaire ou allo-immunitaire.

A. Autoimmunité

Le syndrôme des antiphospholipides

Le syndrôme des antiphospholipides est une pathologie foeto-maternelle associant des thromboses (artérielles et/ou veineuses) à des FC et une thrombocytopénie. La pathogénie de ce syndrôme s'explique par la présence d'anticorps antiphospholipides qui sont de deux types: le lupus anticoagulant et les AC anticardiolipine.

Pathogénie

Les AC antiphospholipides sont dirigés contre les phospholipides qui sont des constituants majeurs de la membrane cellulaire. Au contact de ces phospholipides, les facteurs de la coagulation forment des complexes et aboutissent à la formation de fibrine. L'annexine V (Figure 2) est un anticoagulant de surface présent au niveau des cellules endothéliales vasculaires et du trophoblaste. En se mettant à la surface membranaire, elle empêche les facteurs de la coagulation de s'activer au contact des phospho-lipides et de mettre en marche la cascade de la coagulation. L'annexine V a donc un rôle antithrombotique. Les AC antiphospholipides diminu-eraient l'affinité de l'annexine V pour les phospholipides, favorisant ainsi l'activation des facteurs de la coagulation. Cette action des anticorps antiphospholipides se ferait soit directement soit par l'intermédiaire d'un cofacteur, la b2 glycoprotéine.

Mise en évidence des anticorps antiphospholipides

Le **lupus anticoagulant** est mis en évidence par des tests de coagulation. In vitro, il entraîne une augmentation du temps de coagulation car il interfère avec l'activité du complexe activateur de la prothrombine. In vivo, il est responsable de thromboses car il inhibe la production de prostacyclines entraînant un excès relatif de thromboxane. Le lupus anticoagulant est donc mis en évidence par une augmentation de l'APTT. L'APTT reste allongé quand on rajoute du plasma normal, par contre il se normalise lors de l'adjonction de phospholipides. Les **Ac anticardiolipines** sont mis en évidence par immunoassay, test facile et peu coûteux (ELISA).

Signes cliniques

Différents signes cliniques peuvent être révélateurs d'un syndrôme antiphospholipides et doivent faire rechercher la présence d'anticorps antiphospholipides:

- **thromboses artérielles ou veineuses**, notamment pendant la grossesse et le post-partum et sous contraceptifs oraux.
- **hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie** sont fréquents en cas d'Ac antiphospholipides et ces patientes doivent donc recevoir un traitement préventif.
- **thrombocytopénie**; si cette thrombocytopénie est préexistante à la grossesse, elle devra être suivie régulièrement car elle peut être aggravée par l'augmentation de la consommation splénique au troisième trimestre de la grossesse (activation physiologique des macrophages) ou par un début de CIVD (prééclampsie).
- **lupus érythémateux disséminé** La présence d'anticorps antiphospholipides doit également être recherchée devant certaines complications foetales: des thromboses au niveau de la vascularisation placentaire sont responsables de **FCR, de perte foetale tardive, de RCIU, de pré-éclampsie et de DPPNI.** Des accidents thrombotiques au niveau de la circulation néonatale ont également été décrit.

Le suivi obstétrical de ces patientes devra donc être rapproché: consultations prénatales fréquentes, suivi biologique et étude régulière du bien-être foetal par échographie-doppler.

Traitement

Différents traitements préventifs ont été proposés chez les femmes enceintes porteuses d'Ac antiphospholipides.

Aspirine et héparine

L'administration d'aspirine à faibles doses (100 mg/jour) est actuellement considérée comme le traitement minimal pour des patientes présentant un syndrôme antiphospholipides sans complications thromboemboliques. L'aspirine doit être prescrite dès le début de la grossesse, sauf en cas d'allergie à l'aspirine ou d'anomalies hémorragiques. C'est un traitement facile, peu coûteux et sûr. En cas d'échec de l'aspirine, de contre-indications à la prise d'aspirine ou de risque thrombotiques importants, l'héparine peut alors être utilisée car elle possède non seulement une action anticoagulante mais elle diminuerait également le taux des Ac anti-cardiolipine. Des études plus récentes montrent que le traitement optimal serait obtenu par l'administration conjointe de faibles doses d'aspirine (75 à 100 mg/jour) et d'héparine (5.000 U/jour). Kutteh en 1996 réalise une étude sur 50 femmes ayant eu au moins trois FC et des AC antiphospholipides positifs. La moitié d'entre elles recevront de l'aspirine, l'autre moitié recevra aspirine et héparine. Le taux de naissances vivantes dans le premier groupe est de 44% (11/25) et de 80% dans le deuxième groupe (20/25). Les complications maternelles sont faibles dans les deux groupes et sont beaucoup moins importantes que chez les femmes traitées par prednisone.

La corticothérapie

Les tentatives de traitement par la prednisone n'ont pas montré de bénéfice lié au traitement. Le taux de grossesse, le taux d'accouchement et la prévalence des FC sont identiques dans les groupes témoins et ceux traités par prednisone. Aucune amélioration n'est observée lors de l'association d'aspirine (100 mg/jour) et de prednisone (0,5 à 0,8 mg/kg/jour). Au contraire, ces traitements ont engendrés de nombreux effets secondaires: diabète gestationnel (15% contre 5% dans le groupe placebo), hypertension (13% contre 5% dans le groupe placebo). Deux cas de cataracte maternelle ont été décrits, ainsi qu'une augmentation du nombre de prématurité et d'admission en unité néonatale intensive. La corticothérapie ne doit donc plus faire partie de notre arsenal thérapeutique conventionnel dans le traitement des FCR. L'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas encore de définir des sous-groupes de patientes qui pourraient, à juste titre, bénéficier d'une corticothérapie. Les populations étudiées sont encore trop hétérogènes et la présence d'auto-anticorps n'exclut pas d'autres mécanismes pathogéniques.

La perfusion d'immunoglobulines

Depuis quelques années, les perfusions d'immunoglobulines ont montré leur efficacité dans de nombreuses affections immunologiques. Leur utilisation a donc été étendue aux femmes enceintes atteintes d'un syndrôme antiphospholipide, en général à la dose de 20 à 30 g toutes les trois semaines, dès le retard de règles et ce jusqu'à la 24e semaine. Différents protocoles ont été effectués en comparaison avec des perfusions d'albumine. Les résultats sont divergents selon les études. En Allemagne, plusieurs essais n'ont pas montré d'effets significatifs de ces perfusions. Aux Etats-Unis, les résultats sont plus encourageants: une méta-analyse réalisée en 1997 sur 163 patientes montre une amélioration de 20% du taux de grossesse. Il est donc prématuré de conclure sur l'efficacité réelle ou non des perfusions d'immunoglobulines, d'autant plus que l'effet placebo peut également jouer un rôle. Il faudrait comparer ces résultats à ceux obtenu par le tender loving care.

Autres autoanticorps

Il existe deux autres types d'auto-anticorps impliqués dans l'étiologie des FCR: les *anticorps antinucléaires* et les *anticorps antithyroïdiens*. Les anticorps antinucléaires (AAN) sont des marqueurs sérologiques de la présence d'une maladie auto-immune. Gartia De La Torre trouve 30% de AAN positifs chez ses patientes ayant fait des FC à répétition contre 6,6% dans les grossesses normales. Ling Xu à Baltimore en 1990 montre également une augmentation significative de la présence d'AAN en cas de FCR. Les AAN sont mis en évidence par les cellules Hep 2, grands fournisseurs d'antigènes nucléaires. Les AAN sont retrouvés dans 90 à 95% des patients atteints de lupus érythémateux disséminés (LED) mais ne sont pas du tout spéci-

fique du LED. Ils sont également présents en cas de tuberculose, d'endocardite, de collagénases et lors de l'utilisation de Béta-bloquants.

B. Alloimmunité

La grossesse, en raison des antigènes paternels qu'elle exprime, s'apparente à une allogreffe qui doit être tolérée par la mère. Différentes hypothèses essaient d'expliquer ce mécanisme de tolérance. L'hypothèses selon laquelle le placenta (syncitiothrophoblaste) joue un rôle majeur dans l'induction de cette tolérance est la plus connue (Figure 3). Le placenta exprimerait des antigènes TLX (Trophoblast Lymphocyte Cross Reactive) d'origine paternelle. La présence de ces antigènes stimulerait le système immunitaire de la mère qui aboutirait à la production d'anticorps facilitants et de lymphocytes T suppresseurs. Ceux-ci bloqueraient l'action des anticorps cytotoxiques et des lymphocytes T cytotoxiques que le système immunitaire maternel a produit en réponse à la présence d'antigènes foetaux d'origine paternels. Les antigènes TLX sont donc des antigènes paternels exprimés au niveau du placenta et qui présentent des réactions croisées avec certains antigènes HLA. En cas d'homologie trop importante entre les antigènes TLX du trophoblaste et les antigènes maternels, il n'y a pas de production d'anticorps bloquants et donc pas de tolérance immunitaire, amenant ainsi à un avortement. Cette théorie est actuellement remise en question par de nouvelles théories immunitaires, notamment un rôle attribué aux cytokines. Il nous paraît toutefois utile de la connaître et de l'exposer car elle est à l'origine de certains traitements utilisés dans les cas de FCR. En effet, l'homologie TLX entre conjoint est souvent associée à une homologie HLA et inversément. Il existe en outre une réaction croisée entre les antigènes TLX et HLA: une immunisation anti HLA peut donc engendrer une immunisation anti TLX. Ceci est à l'origine de l'immunothérapie proposée dans le traitement des FCR (cf. infra).

Traitement

Deux types de traitements ont été proposés en vue d'induire une tolérance maternelle vis-à-vis des antigènes paternels: l'immunothérapie et la perfusion de globulines.

L'immunothérapie est la transfusion hétérologue de leucocytes paternels ou d'une tierce personne dans l'espoir de provoquer une immunisation maternelle et la production d'anticorps bloquants. Les effets secondaires sont cependant nombreux et conséquents: transmission de maladies virales (CMV, hépatite, syndrôme grippal), risque d'alloimmunisation antiérythrocytaire et antiplaquettaire (une suspension de lymphocytes n'est jamais pure), réactions transfusionnelles, fièvre. Dans l'état actuel de nos connaissances où la théorie des antigènes TLX est remise en question, ces transfusions de leucocytes ne sont pas défendables. Leur efficacité n'a jamais été prouvée et leurs effets secondaires sont beaucoup trop importants. Il n'est donc pas éthique

de proposer cela à nos patientes sauf dans le cadre d'études randomisées, d'autant plus que le tender loving care donne d'excellents résultats chez les patientes souffrant de FCR non expliquées.

Les injections intraveineuses de G globulines purifiées non spécifiques, traitement à visée immunomodulatrice, a également été proposé à la place de l'immunothérapie.

Bilan

La prise en charge des FCR nécessite un bilan complet qui, malheureusement, sera négatif dans 40 à 60 % des cas. Il faudra alors suspecter une origine psychologique ou immunitaire (intolérance immunitaire, théorie des cytokines). Voici le bilan standard à réaliser en cas de FCR:

Anamnèse

- familiale: prise de DES
- médicochirurgicale:
  maladies de système,
  épisodes thrombotiques,
  hirsutisme,
  diabète et dysfonction thyroïdienne,
  médicaments, drogues, alcool et tabac.
- gynéco-obstétricale:
  type et nombre de grossesses,
  protocoles d'analyse des produits de FC.

Bilan maternel général

- bilan sanguin général avec APTT et Quick
- sérologie
- bilan hormonal: hormones thyroïdiennes, oestradiol, progestérone, LH, FSH, androgènes, prolactine.
- bilan d'hémostase,
- bilan de maladies de système: AAN, Ac antiphospholipides, Ac anticardiolipine, Ac antithyroïdiens.
- caryotype
- OGT

Bilan maternel gynécologique

- fonction ovulatoire:
  ménogramme
  courbe de température
  dosage de la progestérone J 21 et oestradiol, LH, FSH
  biopsie de l'endomètre J 21
- facteurs mécaniques: échographie endovaginale
  hystérosalpingographie
  hystéroscopie
  laparoscopie

Bilan paternel

- caryotype
- spermogramme

Conclusion

La prise en charge des fausses couches à répétition reste un domaine vaste et incomplètement cerné. Le bilan complet des différentes étiologies connues doit être réalisé. Si le bilan est négatif, ce qui est le cas dans 40 à 60% des situations, il faut suspecter une étiologie immunitaire. Les théories dans ce domaine sont nombreuses et encore souvent rema-

niées. Il n'est donc pas aujourd'hui recommandable de suggérer à nos patientes les traitements immunothérapeutiques qui en découle. Si les perfusions d'immunoglobulines ont peu d'effets secondaires, il n'en va pas de même pour les perfusions de leucocytes. Ces perfusions ne devraient être administrées

patientes que dans le cadre d'études randomisées. Devant un bilan négatif, l'aspect psychologique doit être pris en compte. De nombreuses études ont prouvé l'effet bénéfiques du tender loving care. Il serait intéressant dans l'avenir de comparer les bénéfices obtenus par le tender loving care et les différentes perfusions.

Bibliographie

1. Daniel R. Mishell: Recurrent abortion. The Journal of Reproductive Medicine 1993, 38:250-259.
2. G. M. Stirrat: Recurrent miscarriage II: clinical association, causes, and management. The Lancet 1990, 22:728-732.
3. H. Chung and Timothy R. Yeko: Recurrent Miscarriage: Causes and Management. Hospital Practice 1996, 15:157-164.
4. Christine L. Cook and Dwight D. Pridham: Recurrent pregnancy loss. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1995; 7:357-366.
5. Ole B. Christiansen: Epidemiological, immunogenetic and immunothérapeutic aspects of unexplained recurrent miscarriage. Danish Medical Bulletin 1997, 44: 396-423.
6. Luigi Fedele and Stefano Bianchi: Habitual abortion: endocrinological aspects. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1995, 7:351-356.
7. Ruth Rae, I. W. Smith, PhD, W. A. Liston, and D. C. Kilpatrick: Chlamydial serologic studies and recurrent spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 1994, 170:782-784.
8. Stellan Osser and Kenneth Persson: Chlamydial antibodies in woman who suffer miscarriage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1996, 103:137-141.
9. Sarah Flint, and Donald M. F. Gibb: Recurrent second trimester miscarriage. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1996; 8:449-453.
10. Philippe L. Eldelman: The antiphospholipid syndrome. Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology 1995, 7:427-431.
11. J. F. Schved, J. C. Gris: Les anomalies de l'hémostase associées aux avortements spontanés récidivants. References en gynécologie obstétrique 1993, 1:675-680.

12. J. Darimont: APC-resistance: au devant des complications? L'agenda du spécialiste en gynécologie 1998, 11:1-4.
13. Jacob H. Rand: Pregnancy loss in the antiphospholipid- antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. The New England Journal of Medicine 1997, 17:154-160.
14. Cristina R. Falcon et al: Pregnancy Loss and Autoantibodies Against Phospholipid-Binding Proteins. obstetrics and Gynecology 1997, 89:975-979.
15. William H. Kutteh: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol 1996, 174:1584-1589.
16. Ling Xu at all: Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage. Am J Obstet Gynecol 1990, 163:1493-1497.
17. The German RSA/IVIG Group: Intraveinous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1994, 101:1072-1077.
18. J. M. Foidart, J. P. Schaaps, P. Eldelman et C. Sureau: La prise en charge immunologique et hématologique de la maladie abortive d'origine maternelle. Université de Liège mars 1998.

MITTEILUNGSBLATT

SOCIETE DES SCIENCES MEDICALES
DU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

Editorial • Communications
Informations

Neupogen®

filgrastim G-CSF

For rapid recovery after optimal chemotherapy

Island of Neutropenia Michele Angelo Petrone. First published in the Lancet, Medicine and art section, vol 348. July 20 1996

Improving survival with innovative and intensified chemotherapy regimens is a key therapy objective for cancer patients.[1] Neupogen allows this challenge to be met by improving haematopoietic support.[2]

References

1. Crown J, Norton L. Ann Oncol 1995; 6(Suppl 4): S21–6.
2. Bezwoda W, Seymour L, Dansey RD. J Clin Oncol 1995; 13: 2483–9.

AMGEN

Editorial

Conseil d'Administration de la Société

Président:	Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président:	Prof. R. Wennig
Secrétaire général:	Dr. M. Schroeder

Membres:
Dr. R. Blum;
Prof. M. Dicato FRCP (Edin.); Dr. A. Kerschen; Dr. R. Stein;
Dr. G. Theves; J.M. Halsdorf (pharmacien);
Dr. R. Welter (coupté); Dr. P. Putzeys; Dr. M. Keipes

Bankverbindung:	BIL Kto-Nr. 4-101/4115/000
Postanschrift:	Société des Sciences Médicales 72, rue de Schoenfels L-8151 Bridel

LES ACTIVITÉS DE LA SECTION DES SCIENCES MÉDICALES DE L'INSTITUT GRAND-DUCAL REPOSENT SUR TROIS PILIERS:

- les réunions scientifiques
- les séances de communications
- l'édition d'une publication scientifique, le <<Bulletin de la Société des Sciences Médicales>>;

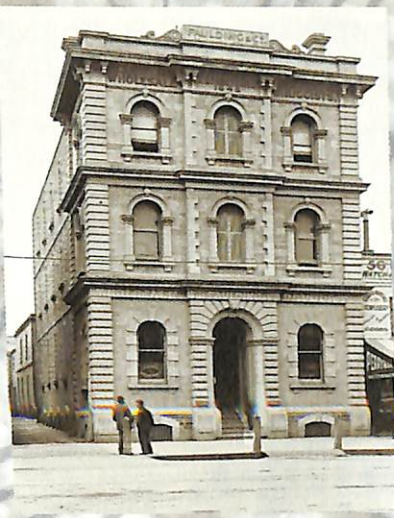
En cela la Société des Sciences Médicales est restée fidèle à ses traditions, puisque, dès 1864, année de la publication de son premier <<Bulletin>>, ces activités sont à la base de la section de l'Institut Grand-Ducal, au sein de laquelle sont représentées toutes les professions (académiques) des sciences médicales.

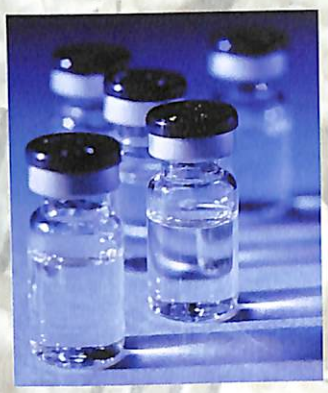
ACTUELLEMENT (DÉBUT 1996) LA SOCIÉTÉ COMPTE

- 515 membres – médecins
- 102 membres – médecins-dentistes
- 36 membres – médecins-vétérinaires
- 159 membres – pharmaciens
- 10 membres – biologistes/chimistes

soit un total de 822 membres (prévisions 1.1.97: 979 membres!).

La Société a su favoriser au fil des décennies les contacts scientifiques et intellectuels, promouvoir l'activité de recherche luxembourgeoise et publier les fruits des travaux de ses membres, les rendant ainsi accessibles à la communauté scientifique nationale et internationale. L'activité scientifique, présente dès les tous premiers débuts de la Société, s'est augmentée d'une activité de formation, qui par le biais des multiples contacts internationaux, a permis d'élargir l'éventail et la contexture des débats et de suivre l'impressionnante dynamique de l'évolution des connaissances.





Faulding

Tradition and Innovation

sa Faulding Pharmaceuticals nv
Rue des Trois Arbres 16
Driebomenstraat 16
Bruxelles 1180 Brussel (Belgium)
Telephone + 32 2 332 03 15
Facsimile + 32 2 332 19 67

ONCO-TAIN®
et
ONCO-VIAL®

Votre partenaire en oncologie

Editorial

Henri Metz

Comme il a été décidé lors de la dernière Assemblée générale et après des élections qui ont rajeuni notre Conseil d'administration, la Société des Sciences médicales, Section de l'Institut grand-ducal, prend une nouvelle envôlée par l'élargissement de ses activités sur le plan national et international.

Au niveau national elle se manifeste d'abord par une nouvelle mise en page et une nouvelle couverture de son bulletin dont l'édition a été confiée à un organisme professionnel à savoir OPTIMED. Le numéro spécial qui vient de sortir apparaît tout à fait réussi et nous espérons publier cette année encore au moins deux autres bulletins pour rattraper le retard de 1998 dû aux complications administratives indépendantes de notre volonté. Je tiens cependant à signaler que le Comité de rédaction assumera comme par le passé toute la responsabilité du niveau scientifique de nos publications. Dès maintenant nous voulons encourager nos membres à contribuer régulièrement et à participer aussi à nos séances de communications dont la prochaine a eu lieu le 1er décembre.

Au niveau international nous pouvons dire que le Congrès CALASS (Association Latine pour l'Analyse des Systèmes de Santé), organisé ensemble avec l'Entente des hôpitaux a été un succès et nous remercions les ministres de la Santé et du Travail d'avoir tenu à être présents à notre séance académique. Nous comptons publier le remarquable exposé de notre ministre de la Santé dans un prochain bulletin.

Parallèlement au symposium CALASS un Forum de la Santé a réuni les représentants de la Grande Région pour discuter différents modes de collaboration dans la recherche, la formation et les soins à l'hôpital et à domicile.

Nous sommes aussi très fiers de pouvoir accueillir la prochaine Assemblée générale de la Fédération des Académies nationales de Médecine et des Institutions similaires de l'Union européenne le 26 novembre. Les académiciens ont choisi notre pays pour honorer notre société qui depuis 1997 fait partie de cette illustre fédération. Dorénavant nous allons nous inspirer des recommandations faites lors

VOTRE PARTENAIRE SANTÉ

ZYERTEC®
BONEFOS®
NOOTROPIL®
BIOFENAC®
SOMATOSTATINE UCB®

S.A. UCB N.V. SECTEUR PHARMA
1420 BRAINE-L'ALLEUD
Verd.-Distr.-Vert. :
S.A. UCB Pharma N.V.
1180 BRUXELLES • BRUSSEL • BRÜSSEL

de la dernière Assemblée générale de la Fédération, qui s'est tenue le 23 avril 1999 au Palais des Congrès de Bruxelles à savoir:

- informer le pouvoir national dans tous les domaines des sciences médicales
- augmenter les connaissances médicales par une série de conférences, congrès et conventions
- contribuer à la jurisprudence en matière de santé
- développer les informations concernant la santé et la science au niveau de la population
- stimuler l'aide à la recherche
- discuter avec le pouvoir politique des affaires médicales notamment les programmes de formation
- retenir et, après identification, définir les meilleurs parmi nos collègues médecins, aptes à l'enseignement et à la recherche
- contribuer à la coordination dans la façon d'enseigner et à l'étude d'une méthodologie nouvelle pour la diffusion des connaissances médicales.

Voilà le programme ambitieux que nous ne pouvons achever qu'avec la collaboration efficace de tous nos membres et avec l'aide de nos ministères de tutelle.

Henri Metz

Spasmo-lyt®-Dragées, Hersteller: MADAUS AG, Köln, BRD; Zusammensetzung: 1 Dragée enthält: Trospiumchlorid 20 mg; weitere Bestandteile: Talkum, Stearinpalmitinsäure, Croscarmellose-Natrium, Calciumcarbonat (E 170), Eisenoxid (E 172), Macrogol 8000, Carmellose-Natrium, Lactose, mikrokrist Cellulose, Titandioxid (E171), hochdisperses Siliciumdioxid, Weizenstärke, Polyvidon, Saccharose, natürliche Wachse. Anwendungsgebiete: Zur symptomatischen Behandlung der Hyperaktivität des Detrusors (Überfunktion des Detrusors), die sich klinisch in • häufigem Harndrang und gehäuften Blasenentleerungen untertags (Pollakisurie), • gehäuften Blasenentleerungen nachts (Nykturie), • zwanghaftem (imperativem) Harndrang • unfreiwilligem Harnabgang mit oder ohne Harndrang einhergehend (Dranginkontinenz), äußert.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Trospiumchlorid bzw. gegen die Hilfsstoffe. Mechanische Stenosen des Magen-Darm-Traktes, Prostataadenom mit Restharnbildung bzw. andere Stenosen der Urethra, paralytischer Ileus bzw. Subileus, Megacolon. Glaukom, tachykarde Herzrhythmusstörungen und Myasthenia gravis; Herzinsuffizienz, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Harnwegsinfektionen; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen. Besondere Vorsicht ist geboten bei: Prostatahyperplasie und Reizblasensyndrom, wenn der Restharn gering ist bzw. wenn eine Überwachung des Restharns gewährleistet ist (siehe besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung). Schwangerschaft, Stillperiode: Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß Trospiumchlorid beschränkt plazentagängig ist und in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Hinweise auf Mißbildungen gefunden. Da keine Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillperiode vorliegen, sollte Trospiumchlorid während der Schwangerschaft nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden. Während der Stillperiode ist abzustillen. Packungsgrößen 50 und 100 Drag. Abgabe: Rp, apothekenpflichtig.

Vertrieb für Luxemburg: **INTEGRAL S.A.**

hoyer-madaus

Externe Qualitätssicherung in der Herzchirurgie des INCCI an der Clinique Ste. Elisabeth unter Anwendung eines modifizierten Cleveland-Scores

G. Wendt, N. P. Bourg
Clinique Ste. Elisabeth
19, av. Emile Reuter, L-2420 Luxemburg

EINLEITUNG

Qualitätssicherung und Qualitätsdokumentation sind aus einem Gesundheitssystem, welches jedes Jahr Milliardenbeträge verschlingt, nicht mehr wegzudenken. Für die Herzchirurgie ist eine Qualitätskontrolle in vielen Ländern bereits zwingend vorgeschrieben. So in Deutschland seit 1994 und in Frankreich seit 1997. Soll ein solches Kontrollsystem verläßliche Daten liefern, so müssen diese Daten an ihrer Quelle, das heißt am Patienten erhoben werden. Qualitätssicherung kann daher nicht allein das Anliegen der medizinischen Fachgesellschaften, der Ärztekammern, der Krankenhausgesellschaften und des Ministeriums für Gesundheit sein. Vielmehr ist es die Aufgabe der klinisch tätigen Ärzte, im Rahmen des Qualitätsmanagements darzustellen, daß die Qualität der Patientenbehandlung sowohl erbracht wie auch nachgewiesen wird.

Qualitätssicherungsmaßnahmen gliedern sich in interne und externe Qualitätssicherung. Die internen Qualitätssicherungsmaßnahmen sind fester Bestandteil des klinischen Alltags und beinhalten die sorgfältige Überwachung des Behandlungsablaufes durch die behandelnden Ärzte sowie die Einrichtung und Durchführung regelmäßiger interdisziplinärer Konferenzen. Die externe Qualitätssicherung erlaubt vergleichende Analysen der Resultate einer individuellen Klinik mit internationalen Standards.

Ziel jeder Qualitätssicherungsmaßnahme ärztlichen Handelns ist die Prüfung, Sicherung und Verbesserung der medizinischen Versorgung des Patienten. Dieser Zielsetzung dienen die folgenden Schritte:

- die Erkennung von Problemen und deren Ursachen,
- die Beseitigung von Problemen,
- eine ständige Verbesserung bestehender Systeme.

Der multimorbide Charakter des herzchirurgischen Patientengutes und die erhebliche Invasivität der Operationen mit Herzlungenmaschine verlangen ein besonders intensives Monitoring, wodurch eine wahre Datenflut zustande kommt. Trotzdem muß ein System zur Datenerfassung und Datenverarbeitung einfach und leicht anwendbar sein. Vor diesem Hintergrund führten wir 1997 eine modifizierte Form des Cleveland-Score in unserer Klinik ein.

Seit 1960[1,2] wird versucht, praktikable Scores in der Chirurgie zu erstellen, und eine Risikoabschätzung durchzuführen. 1983 präsentierten Paiement et al.[3] erstmals einen praktikablen Risikoscore für das spezielle Patientenkollektiv der Herzchirurgie. Die dabei ausgewählten Risikofaktoren und deren Signifikanz hinsichtlich Morbidität und Letalität variierten über die Zeit, da sich durch die Weiterentwicklung der chirurgischen und medikamentösen Therapiemöglichkeiten die Epidemiologie der Risikofaktoren der koronarchirurgischen Patienten ständig änderte [4,5,6]. Tabelle 1 zeigt die von Higgins et al.[5] in einer retrospektiven Studie eruierten 13 präoperativen Risikofaktoren, die eine Einschätzung einer signifikanten Steigerung sowohl der Letalität als auch der Morbidität zulassen. Es ergab sich ein Risikoprofil für koronarchirurgische Patienten, welches einen Anstieg der zu erwartenden Morbiditätswahrscheinlichkeit ab einem Score von 4 auf über 15% und ab einem Score von 10 auf über 50% ergab. Ein ähnliches Bild bot sich für die Letalitätswahrscheinlichkeit. Diese stieg bei einem Score von 5 auf 3% und bei einem Score von 10 auf über 20%[5] an.

Tabelle 1

präoperative Risikofaktoren	Score
Notfall	6
Niereninsuffizienz (Serumkreatinin <1,8 mg/dl)	1
Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >1,9 mg/dl)	4
schwere linksventrikuläre Dysfunktion (EF <40%)	3
Re-Operation	3
signifikante Mitralklappeninsuffizienz	3
Alter >75 Jahre	1
vorhergehende gefäßchirurgische Eingriffe	2
chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2
Anämie (Hämatokrit <34%)	2
signifikante Aortenklappenstenose	2
Gewicht (<65 kg)	1
Diabetes mellitus	1
cerebrovaskuläre Erkrankung	1
	1

METHODE

Wir führten den oben genannten Score 1997 in leicht modifizierter Form auch in un- serer Klinik ein. Daß die nichtkardialen Risikofaktoren nicht nur additive, sondern potenzierende Wirkungen haben können und daß eine Abschätzung individuell durchzuführen sei[7], wurde berücksichtigt. Bezüglich der Einschätzung der linksventrikulären Funktion wurde von uns eine Vereinfachung vorgenommen, indem nur zwischen schlechter (EF< 40%) und guter Ventrikelfunktion unterschieden wurde.

Desweiteren wurde im Unterschied zum Cleveland-Score, der sich nur auf koronarchirurgische Patienten bezieht, der Versuch unternommen, den Score auch auf Patienten mit Eingriffen am offenen Herzen (Klappenchirurgie, Tumorchirurgie, Chirurgie der großen Arterien) auszudehnen. Für die einzelnen Eingriffe wurden hierbei die Score-Wertungen addiert, welche im Cleveland-Score für begleitende Erkrankungen an den jeweiligen Organbereichen vorgesehen sind.

Der Score zeigte auch mit diesen Änderungen weiterhin eine gute Reproduzierbarkeit und Objektivität und ist ohne großen Aufwand zu erheben.

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte durch die Kardiotechniker in einem klinikeigenen Dokumentationssystem. Daten, welche aus der vorliegenden Krankenakte und dem Herzkatheterprotokoll nicht zu erheben waren, wurden bei Einleitung der Operation durch den zuständigen Anästhesisten bzw. Chirurgen mit den Kenntnissen der von ihnen erhobenen Patientenanamnese ergänzt.

ERGEBNISSE

In der Zeit vom 06.01.1997 bis zum 30.12.1998 wurden an unserer Klinik 432 Herzoperationen durchgeführt, davon 418 mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und 14 in minimal invasiver Technik am schlagenden Herzen.

Die Aufgliederung nach Operationsarten ergibt folgende Zahlen:

Koronarchirurgie mit HLM*:	311
MIDCAB**:	14
Aortenklappe:	40
Mitralklappe:	11
Trikuspidalklappe:	2
Aortenaneurysma (Ersatz von Ao. Ascendens und Aortenbogen):	4
Tumoren, Verletzungen, Embolien, Fremdkörper:	7
Kombinationseingriffe:	41

* Herz-Lungen-Maschine

** minimally invasive direct view coronary artery bypass

Aufteilung der Kombinationseingriffe:

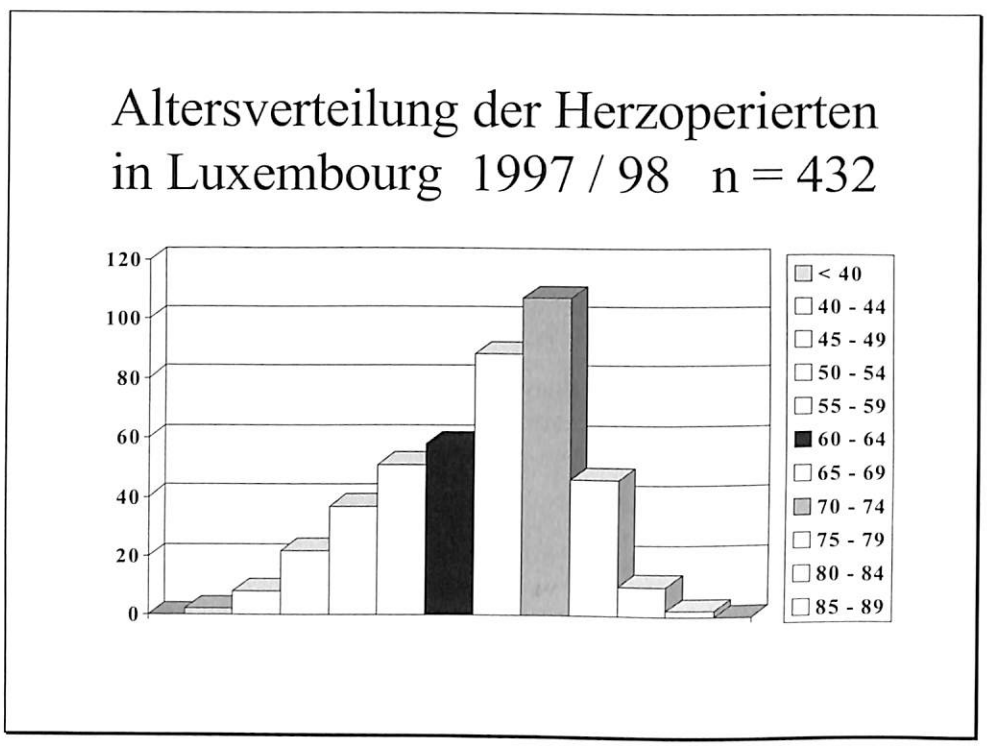
Koronarchir./ Aortenklappe:	23
Aortenklappe/ Mitralklappe:	6
Koronarchir./ Mitralklappe:	1
Aortenklappe/ Aorta ascendens:	9
Koronarchir./ Aortenklappe/ Mitralklappe/ Aorta ascendens:	1
Aortenklappe/ Mitralklappe/ Trikuspidalklappe:	1

Bei 15 Herzoperationen wurde in gleicher Sitzung eine einseitige Erweiterungsplastik an der Halsschlagader durchgeführt; bei einem Patienten wurde in gleicher Sitzung ein Gallenblasenhydrops durch Cholezystektomie behandelt.

Es wurden 299 Männer und 133 Frauen am Herzen operiert. Der Quotient von 2,25 spiegelt die genetisch bedingte Häufung koronarer Erkrankungen bei Männern wieder. Entsprechend liegt der Quotient bei alleiniger Berücksichtigung der koronaren Operationen sogar bei 3,2.

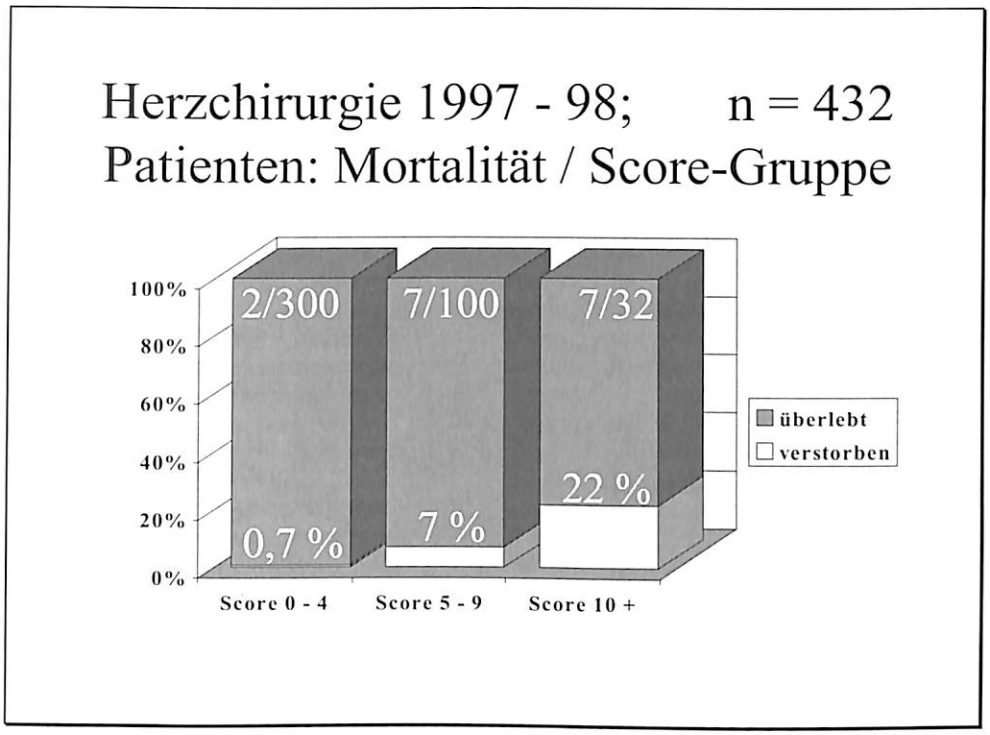
Die Altersverteilung der Herzoperierten (n= 432) ist der Abbildung 2 zu entnehmen:

Abbildung 2



Von 432 operierten Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage 16 Patienten. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 3,7%. Verteilt auf die 3 Score-Gruppen ergibt sich hierbei folgendes Bild:

Abbildung 3:



Für die Gruppe mit normalem Risiko (Score 0-4) ergibt sich eine durchschnittliche Mortalität von 2/300 entsprechend 0,7%.

Für die Gruppe mit hohem Risiko (Score 5-9) ergibt sich eine durchschnittliche Mortalität von 7/100 entsprechend 7%.

Für die Gruppe mit maximalem Risiko (Score 10 und mehr) ergibt sich eine durchschnittliche Mortalität von 7/31 entsprechend 22%.

Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Risikofaktoren erwiesen sich die Faktoren "Dringlichkeit der Operation" und "schlechte Ventrikelfunktion am aussagekräftigsten für die 30-Tage-Mortalität.

Abbildung 4:

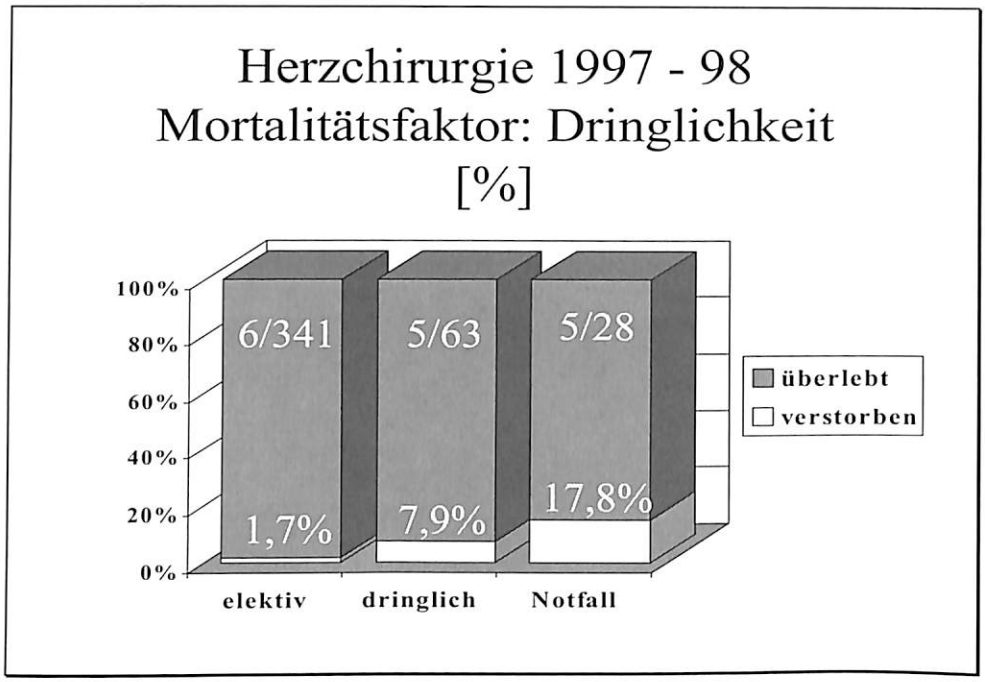
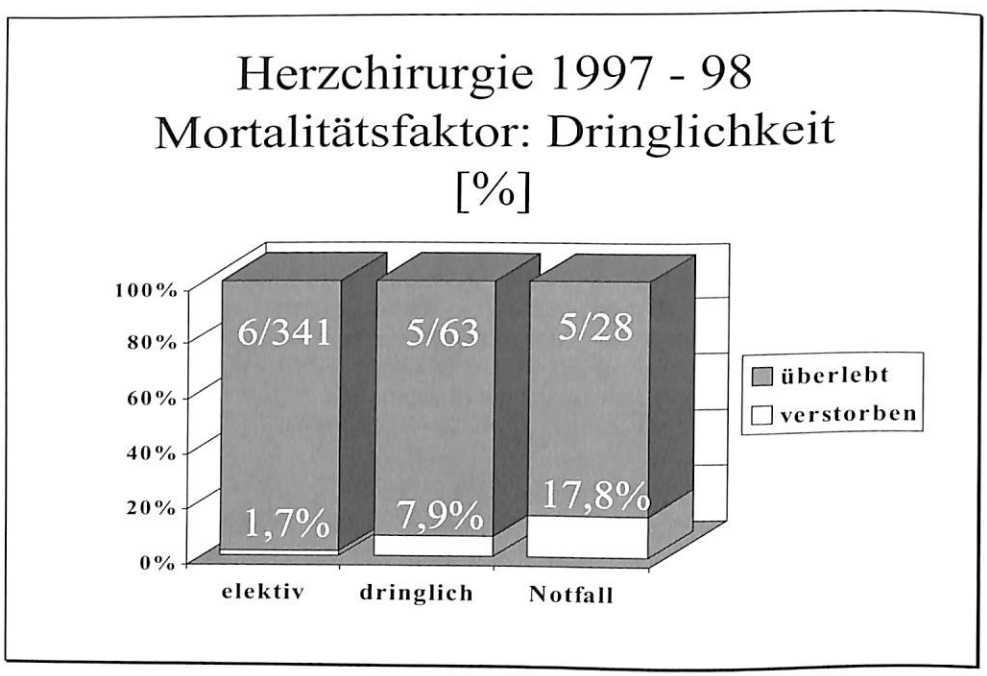


Abbildung 5:



Weitere Faktoren, welche einen deutlichen Einfluß auf die 30 Tage-Mortalität hatten, waren Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Körpergewicht unter 60 kg. Entgegen der ursprünglichen Erwartung hatten die Faktoren erhebliches Übergewicht (body mass index > 27) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung keinen Einfluß auf die 30-Tage-Mortalität.

Die Kombination von Übergewicht, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch depressiver Verstimmung ging mit einer erweiterten Klinikmortalität* von >50% einher.

(*Entlassung aus stationärer Therapie nicht möglich, jenseits der 30-Tage Grenze in der Klinik verstorben.)

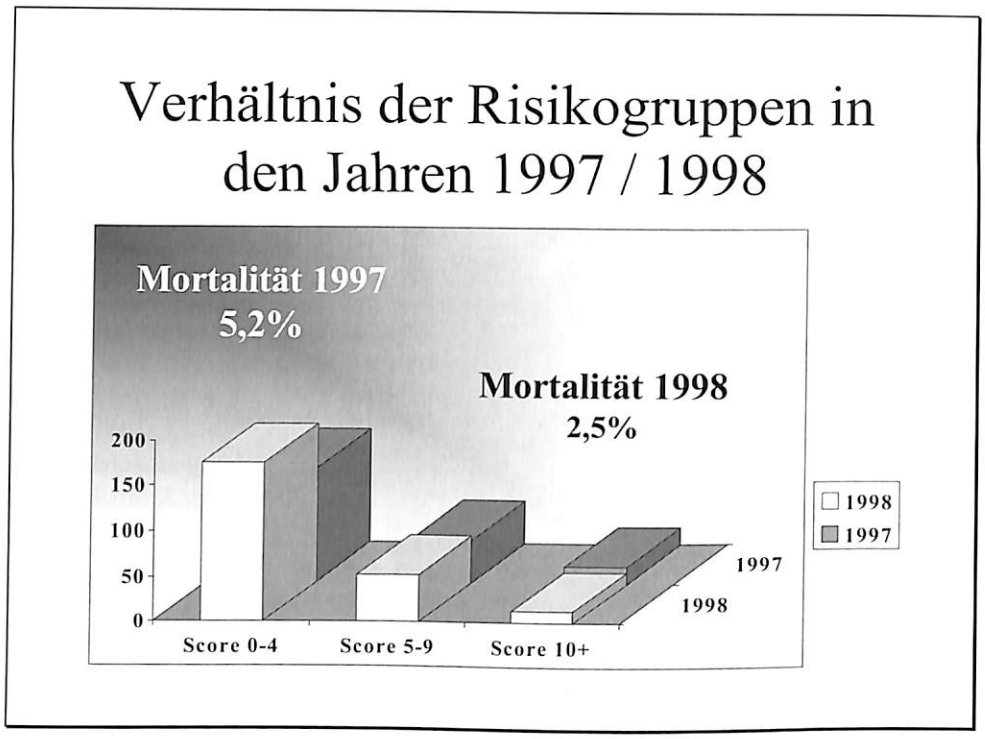
DISKUSSION

Der von uns angewandte modifizierte Cleveland-Score hat sich als einfaches, gut anwendbares Verfahren gezeigt, um ein Risikoprofil der herzchirurgischen Patienten unserer Klinik zu erstellen. Dieses läßt wiederum eine Einschätzung der Resultate innerhalb der Risikogruppen und somit des individuellen operativen Risikos zu. Die Risikoeinschätzung für den einzelnen Patienten kann bei Gesprächen als Entscheidungshilfe für alternative Behandlungsformen dienen, muß jedoch immer sehr kritisch betrachtet werden. Deshalb muß es durch eine ständige Überprüfung der Validität des Scores und der gewählten Parameter das Ziel sein, die Einschätzung des individuellen Operationsrisikos sowohl hinsichtlich der Morbidität als auch der Letalität zu verbessern[4]. Weiterhin kann eine Selbstkontrolle und Überprüfung der eigenen operativen Qualität durch die mögliche Beobachtung von Veränderungen des Morbiditäts- und Letalitätsrisikos innerhalb der einzelnen Risikogruppen stattfinden.
Die bereits im ersten Anwendungsjahr gemachten Erfahrungen bedingten eine äußerst positive Beeinflussung des ständigen Dialoges zwischen uns und den Kardiologen des Landes.
Es ist speziell diese Verbesserung in der Kommunikationsqualität, auf die wir die Verbesserung unserer Ergebnisse im Vergleich der Jahre 1997 und 1998 zurückführen.

Während eine Mortalität von 5% bei Berücksichtigung aller Patienten einen internationalen Standard darstellt, so konnte vor allem durch die gezielte präoperative Vorbereitung der Patienten eine Reduzierung des Anteils in der Score-Gruppe 10+ erzielt werden bei gleichzeitigem Anstieg des Anteils in den Bereichen mit geringerem Risiko.

Die Mortalität in den Patienten-Gruppen mit hohem und maximalem Operationsrisiko spiegelt weitgehend das individuelle Risiko des einzelnen Patienten bedingt durch seinen kardialen Zustand und die Summe der Begleiterkrankungen wieder. Im Gegensatz hierzu steht das Ergebnis bei den Patienten mit normalem Risiko im direkten Verhältnis zur Performanz einer Klinik.
Um eine ungefähre Einordnung unserer Ergebnisse zu ermöglichen, sei in diesem Zusammenhang die Mortalität bei Koronaroperationen an der Cleveland-Clinic-Ohio mit 1,0%

Abbildung 6



zitiert [8]. Für das INCCI ergeben sich für die Gruppe mit normalem Risiko allerdings unter Einbeziehung auch der Klappen- und Kombinationseingriffe 0,7%.

Auch wenn die hier dargestellten absoluten Zahlenwerte auf Grund der noch geringen Fallzahlen eine definitive statistische Auswertung nicht zulassen, kann man den Trend nur als positiv bewerten. Sollte sich diese Entwicklung als stabil erweisen, so darf man das Abschneiden der herzchirurgischen Resultate am INCCI im internationalen Vergleich als ausgesprochen günstig bezeichnen.

LITERATUR:

1. Dripps R, Lamont A, Eckenhoff J (1961) The role of anaesthesia in surgical mortality. JAMA 178: 261-266
2. Goldman L, Caldera DL, Nusbaum SR et al. (1977) Multifactorial risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 297: 845-850
3. Paiement B, Pelletier C, Dyrda I (1983) A simple classification of the risk in cardiac surgery. Can Anaesth Soc J 30: 61-68
4. Higgins TL, Starr NJ, (1991) Risk stratification and outcome assessment of the adult cardiac surgical patient. Semin Thorac Cardiovasc Surg 3: 88-94

5. Estafanous FG, Higgins T, Loop FD (1992) A severity score for preoperative risk factors as related to morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing myocardial revascularisation surgery. Curr Opin in Cardiol 7: 950-985
6. Piffarré R, Rosengart TK (1993) Introduction. Ann Thorac Surg 56: 69-70
7. Kübler W (1990) Nichtkardiale Risikofaktoren für Herzoperationen – Versuch einer kritischen Zusammenfassung. Z Kardiol 79, Suppl 4: 95-96
8.hppt://www.clevelandclinic.org/heartcenter/patientcare/cad/outcome.htm 14.06.1999

Wir bedanken uns bei Herrn Dr. Werner Grünewald vom Institut für Statistik der Europäischen Union (EUROSTAT, Luxemburg-Kirchberg) für die Beratun g bei der Auswertung der Ergebnisse.

Histoire de la découverte des rayons X

Jean Paul Zanter
197, av. de la Faïencerie
L-1511 Luxembourg

Le 8 novembre 1879, 16 ans jour pour jour avant la découverte des rayons X, Friedrich Wilhelm Kohlrausch inaugure le nouveau bâtiment de l'Institut de physique de l'université Julius Maximilian de Würzburg. Le 31 août 1888, Wilhelm Conrad Röntgen[1], professeur de physique à Gießen, lui succède à la chaire de physique de l'université de Würzburg et est nommé à la direction de l'Institut. Il n'a que 44 ans et doit cette position à son excellente renommée de physicien qu'il a obtenue à la suite

Institut de physique de l'université de Würzburg en 1892

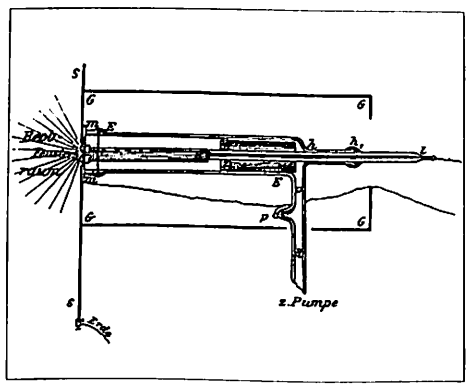
[1] Wilhelm Conrad Röntgen est né le 27 mars 1845 à Lennep près de Remscheid. En 1848 la famille Röntgen s'installe à Apeldoorn aux Pays-Bas, pays natal de la mère de Röntgen. A l'automne 1865 Röntgen s'inscrit à l'Ecole polytechnique d'ingénieurs de Zurich où il obtient le diplôme d'ingénieur mécanicien en 1868. 11 mois plus tard il passe sa thèse de doctorat à la faculté de philosophie de l'Université de Zurich. Il est engagé par August Kundt comme premier assistant et le restera jusqu'à sa nomination comme privat-dozent à Strasbourg en 1874. Professeur à Hohenheim près de Stuttgart en 1875, il retourne à Strasbourg comme professeur associé en 1876 puis accepte la chaire de physique à Gießen en 1879, à Würzburg en 1888 et à Munich en 1900 où il enseignera jusqu'en 1920. Le 10 février 1923, Röntgen décède à Munich à l'âge de 78 ans d'un cancer de l'intestin.

de 33 publications. En tant que directeur il habite au premier étage de l'Institut, juste au-dessus des laboratoires.

Depuis longtemps, les physiciens du XIX[e] siècle faisaient des expériences sur des tubes vides d'air contenant deux électrodes, appelées aujourd'hui anode et cathode. En appliquant une haute tension entre ces électrodes, on observe de belles décharges dans le tube. Leurs couleurs dépendent du degré de raréfaction de l'air. Lorsque le vide est poussé davantage, une lueur verte ou bleue[2] apparaît sur la paroi du tube. Cette lueur est due à l'impact d'une sorte de rayons partant de la cathode appelés rayons cathodiques[3].

L'Institut de physique de Würzburg dispose d'une grande collection de tubes qui ont probablement été fabriqués par Heinrich Geißler[4], souffleur de verre de l'université de Bonn. Kohlrausch, le prédécesseur de Röntgen, les avait commandés ainsi qu'une bobine de Rühmkorff[5] pour faire des démonstrations sur les rayons cathodiques.

En 1894, Röntgen désire refaire les expériences sur les rayons cathodiques que Lenard a faites l'année précédente et qu'il a publiées dans un article intitulé «Über Kathodenstrahlen in Gasen von atmosphärischem Druck und im äußersten Vakuum» paru en 1893 dans le compte rendu de l'Académie des sciences de Berlin et en 1894 la revue *Annalen der Physik und Chemie*. Philip Lenard, privat dozent de Heinrich Hertz, avait réussi à faire sortir les rayons cathodiques d'un tube à vide par une «fenêtre» constituée d'une mince feuille en aluminium[6] de 2 mm de diamètre



Tube à vide avec lequel LENARD a réussi à faire sortir les rayons cathodiques par une «fenêtre» en aluminium

2 La couleur dépend de la nature du verre. La couleur bleue indique la présence de plomb dans le verre.

3 Les rayons cathodiques sont caractérisés par les propriétés suivantes: ils se propagent en ligne droite; ils sont déviés par un aimant et ils produisent une fluorescence. Les physiciens anglais pensent que les rayons cathodiques sont des particules, tandis que les physiciens allemands pensent qu'ils sont dus à une oscillation de l'éther.
En 1897 Joseph John Thomson montrera que les rayons cathodiques sont des électrons. Cette découverte lui vaudra le prix Nobel de physique en 1906. Le terme *électron* a été créé en 1891 par le physicien irlandais George Stoney.

4 Geißler avait amélioré le tube à décharge et avait inventé en 1855 une pompe à mercure pouvant atteindre un vide très poussé.

5 La première bobine à induction a été construite en 1851 par l'allemand Heinrich Daniel Rühmkorff (1803-1877), né à Hanovre mais vivant à Paris. La seule amélioration apparue au fil des années concernait l'interrupteur: Fizeau branche un condensateur en parallèle et Foucault remplace l'interrupteur métallique par un interrupteur à mercure.

6 Heinrich Hertz avait déjà montré en 1892 que les rayons cathodiques traversaient une fine feuille métallique placée à l'intérieur du tube.

et d'une épaisseur d'environ 5 millièmes de mm. Le tube, préparé pour recevoir cette «fenêtre», avait été créé par le souffleur de verre Müller-Unkel de Braunschweig. Aussi Röntgen commande-t-il à ce dernier un tube selon Lenard. Le 4 mai 1894, il s'adresse à Lenard pour savoir où se procurer la «fenêtre». En réponse, le 7 mai Lenard lui envoie deux feuilles métalliques de sa propre réserve.

Röntgen refait avec succès toutes les expériences de Lenard mais, quoique enthousiasmé, doit interrompre ses expériences à la fin de l'été suite à sa nomination de recteur de l'université de Würzburg pour l'année académique 1894-1895. Fin octobre 1895, Röntgen peut enfin reprendre ses expériences sur les rayons cathodiques.

Les rayons cathodiques se manifestent non seulement par des décharges colorées, mais encore par la fluorescence qu'ils produisent, soit sur la paroi du tube, soit sur certaines substances chimiques ou sur certains minéraux. Lenard avait révélé la présence des rayons cathodiques à l'extérieur du tube par la fluorescence de cristaux qu'il observa à quelques cm de la «fenêtre».

De plus Lenard avait noté qu'un électroscope se décharge à une distance bien supérieure sans pouvoir l'expliquer[7]. On peut envisager[8] que Röntgen ait voulu s'assurer dans quelle mesure cette observation était liée aux rayons cathodiques ou si la décharge était due à un rayonnement électromagnétique de très haute fréquence, non encore révélé expérimentalement mais prédit théoriquement par Helmholtz. Dans cette hypothèse il utilise un tube sans fenêtre pour que les rayons cathodiques soient arrêtés par la paroi du tube alors que le rayonnement électromagnétique, agissant faiblement avec la matière, n'est pas absorbé.Un écran fluorescent sert de détecteur.

Comme les rayons cathodiques produisent une fluorescence gênante sur la paroi du tube, il recouvre complètement le tube d'un carton noir[9]. Le soir, le laboratoire étant complètement plongé dans l'obscurité, l'écran fluorescent à portée de la main, Röntgen vérifie d'abord la parfaite étanchéité du carton. C'est alors qu'il observe du coin de l'œil une lueur sur l'écran[10]. Le tube ne serait-il pas convenablement emballé? Pour savoir si la lueur vient bien du tube, il intercale plusieurs objets pour s'en persuader mais la lueur persiste. Il ne peut pas s'agir de rayons cathodiques, car ils traversent seulement des feuilles très fines. Röntgen vient non seulement de produire de nouveaux rayons, mais ce qui est encore plus important,

---

[7] On sait aujourd'hui que l'aluminium émet un rayonnement caractéristique d'une énergie de 2 keV, ce qui constitue des rayons X extrêmement mous.

[8] Dans sa correspondance, Röntgen n'a jamais expliqué ce qu'il recherchait. Par ailleurs, suivant sa volonté, tous ses cahiers de notes ont été détruits après sa mort. Cependant il avait une fois dit qu'il lui fallait approfondir certains aspects de l'expérience de Lenard.

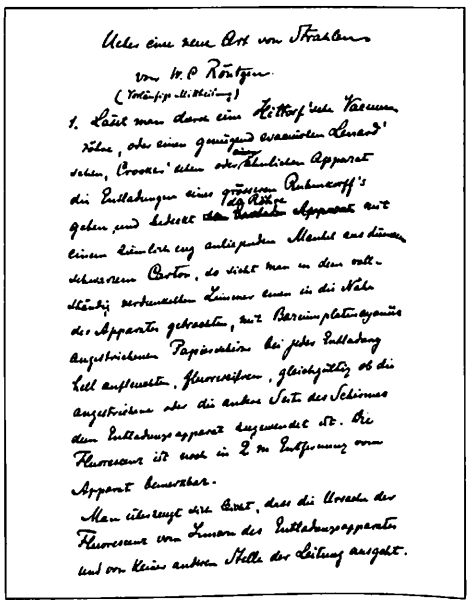
[9] Lenard avait entouré son tube de tôles de zinc pour mieux pouvoir se concentrer sur les rayons cathodiques à la sortie du tube.

[10] Röntgen utilise du papier traité avec une combinaison de baryum, platine et cyanure, le tétracyanoplatinate de baryum $Ba[Pt(CN)_4]$, substance très fluorescente trouvée en 1852 par le physicien irlandais George Stokes, alors que la substance fluorescente utilisée par Lenard, le pentadécyl paratoluyle cétone $C_{15}H_{31}$-CO-C_6H_4-CH_3 trouvé par le chimiste Friedrich Krafft, est 100 fois moins sensible aux rayons X. Cependant les deux substances présentent la même sensibilité aux rayons cathodiques.

il vient d'en observer une propriété inattendue, le pouvoir de pénétration. Cette découverte a lieu le soir du vendredi 8 novembre 1895. Röntgen a 50 ans. Le 10 décembre 1901[11], le travail de Röntgen sera couronné par l'attribution du tout premier prix Nobel.

Röntgen analyse en détail les rayons qu'il vient de découvrir. La distance de propagation est très grande[12] et atteint 2 m. Les rayons ne sont pas déviés par un aimant, contrairement aux rayons cathodiques. Ils ne sont ni réfléchis ni réfractés, ce ne sont donc pas des rayons lumineux. Le terme «rayon» est approprié en raison des ombres nettes projetées par des corps métalliques. Röntgen peut montrer que les nouveaux rayons sont produits au point d'impact des rayons cathodiques sur la paroi du tube. Ne connaissant pas la nature des rayons, il les appelle «rayons X» et va en étudier les propriétés, en premier lieu leur pouvoir de pénétration. Les rayons traversent sans problème le papier, le bois, l'étoffe, même un cahier ou un livre. Pour être certain qu'il ne s'agit pas d'une illusion, il utilise une plaque photographique.[13]

50 jours après la découverte, le samedi 28 décembre 1895, Röntgen remet le texte de sa première communication[14] sur les rayons X au secrétaire de la *Physikalisch-Medizinische Gesellschaft* (Société de physique et de médecine) de Würzburg dont il est membre depuis 1870, pour qu'il soit publié dans le rapport[15] des



Première page manuscrite de la communication sur les rayons X que RÖNTGEN a remise le 28 décembre 1895

11 La remise des prix a depuis lieu le jour anniversaire de la mort d'Alfred Nobel.

12 La grande distance n'est pas seulement due à une sensibilité accrue de l'écran fluorescent mais encore à l'acuité visuelle exceptionnelle de Röntgen. La fluorescence est de couleur bleu-vert qui coïncide avec le maximum de sensibilité de l'œil adapté au noir. Il faut reconnaître que la lueur observée par Röntgen est beaucoup plus faible que la fluorescence de l'écran de Lenard.

13 Jusqu'à la fin de l'année 1895, Röntgen fera une cinquantaine de radiographies dont la célèbre radiographie de la main gauche de sa femme le 22 décembre 1895.

14 «Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mittheilung.» (Sur une nouvelle espèce de rayons. Communication préliminaire.)

15 Normalement Röntgen publie ses travaux dans *Annalen der Physik und Chemie*. Mais les délais de publication étant très longs, il préfère, dans ce cas-ci, les comptes rendus de la *Physikalisch-Medizinische Gesellschaft*. Les trois communications de Röntgen concernant les rayons X seront publiées dans *Annalen der Physik und Chemie* en 1898. On peut supposer que c'est pour affirmer sa priorité de la découverte que Röntgen décide de publier rapidement. Malgré les observations sporadiques inexplicables liées aux rayons cathodiques, personne n'avait révélé le pouvoir de pénétration ni l'ombre des os. Aussi était-il important qu'il publie rapidement une description détaillée des propriétés des nouveaux rayons.

séances, avant même qu'il n'ait exposé ses travaux devant la société. C'est la raison du sous-titre ajouté. La maison d'édition des comptes rendus, Verlag Stahel'sche Kgl. Hof-, Universitätsbuch- und Kunsthandlung (Edition Stahel, librairie et magasin d'objets d'art de la Cour et de l'université), met en vente le tiré à part de 10 pages dès le 2 janvier 1896 au prix de 60 Pfennig. Le texte est composé de 17 paragraphes numérotés et n'est illustré d'aucune photographie. Le Jour de l'An 1896, Röntgen envoie un tiré à part, parfois accompagné de plusieurs photographies, à une centaine de scientifiques en Allemagne et à l'étranger ce qui aura des conséquences insoupçonnables.

En Grande-Bretagne, Arthur Schuster, professeur de physique à l'université de Manchester, relate l'envoi dans ses mémoires[16] dont voici une traduction libre: «J'ai ouvert une enveloppe contenant [8] photographies qui, sans explications, étaient incompréhensibles. L'une montrait les contours d'une main dont on reconnaissait bien les os. J'ai cherché une lettre pour connaître le nom de l'expéditeur et l'explication de ces photos. Mais l'enveloppe ne contenait qu'un opuscule intitulé ‚Ueber eine neue Art von Strahlen'.» A l'annonce de la découverte, les laboratoires anglais ont essayé de refaire l'expérience. Ils se sont heurtés à deux problèmes: disposer de tubes fabriqués en Allemagne[17] et produire un vide suffisant. La première radiographie anglaise est due le 8 janvier[18] à l'ingénieur électricien Alan Archibald Campbell Swinton; il décrit ses expériences le 9 janvier dans le journal *Standard*. Le 13 janvier il radiographie sa propre main et publie la photo dans la revue *Nature* le 23 janvier. Les médecins se sont rendus dans les laboratoires ayant réussi à produire les rayons X afin de localiser la position exacte d'objets étrangers dans le corps de patients: balle de fusil, aiguille, etc. En mai 1896 paraît la revue *Archives of Clinical Skiagraphy*[19], première revue exclusivement consacrée aux applications médicales des rayons X. L'année suivante la revue prendra le nom *Archives of the Röntgen Ray* et le médecin américain William Morton y publiera en juillet 1897 la première radiographie entière[20] du corps humain.

A Berlin, le samedi 4 janvier 1896, la *Physikalische Gesellschaft zu Berlin* (Société de physique de Berlin), précurseur de la *Deutsche Physikalische Gesellschaft*, fête avec un an de retard

[16] Mould 1995a p. 1747

[17] Les caractéristiques d'un tube à rayons X seront rapidement identifiées: le tube doit rester un isolant électrique même au-delà d'une tension de 100.000 volts; il doit être parfaitement étanche pour garder le vide poussé, malgré les électrodes traversant la paroi; il doit être suffisamment transparent aux rayons X. Le meilleur matériau remplissant ces conditions est du verre allemand contenant du sodium, du calcium et du silicium. Le verre anglais contient de l'oxyde de plomb et par suite produit peu de rayons X. Pendant de longues années, l'Allemagne sera le principal producteur de tubes à rayons X. La forme principalement retenue pour le tube sera celle d'une sphère de 20 cm de diamètre. Cette taille est nécessaire pour que le tube puisse mieux résister à l'échauffement.

[18] Mould 1995a p. 1748

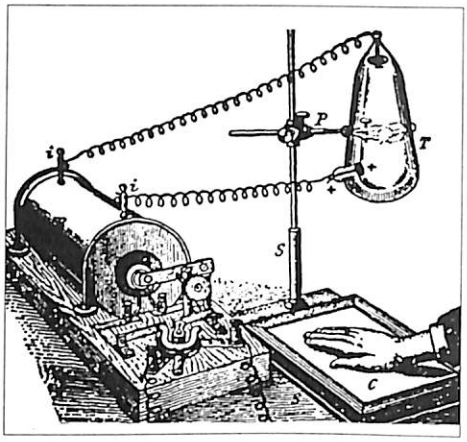
[19] «Skia» est la mot grec qui signifie *ombre*.

[20] En l'été 1896, Ludwig Zehnder, ancien assistant et ami de Röntgen, professeur à Fribourg-en-Brisgau, représente le corps humain par un assemblage de 9 radiographies de différents patients.

le 50e anniversaire de la société. Emil Warburg, président de la société, y expose les radiographies qu'il a reçues de Röntgen. Ces photos n'ont guère été remarquées par les membres de la société[21], mais bien par un médecin, le Dr Moritz Jastrowitz, qui présente les photos le 6 janvier à la Société de médecine interne de Berlin. Dans son exposé intitulé «Die Röntgen'schen Experimente mit Kathodenstrahlen und ihre diagnostische Verwertung»[22] il décrit l'intérêt immense que présentent les rayons X pour la médecine[23]. Le 13 janvier il montre à la même société la radiographie réalisée par le physicien Spies[24] d'un objet en plomb. Le 18 janvier le physicien Buka réalise à Berlin la première radiographie allemande d'une fracture de l'avant-bras.

L'armée reconnaît rapidement l'utilité des rayons X pour localiser des projectiles dans le corps et déjà en février 1896 crée un cabinet Röntgen au sein de l'hôpital militaire *Lazarett I* de Berlin. En 5 ans on y fera 6.000 radiographies! Dès l'automne 1897 tous les corps de l'armée disposeront d'appareils à rayons X. Les hôpitaux civils suivent également. L'hôpital Charité de Berlin est probablement le premier à être équipé au printemps 1896.

Institut de physique de l'université de Würzburg en 1892



Pour radiographier la main reposant sur une plaque photographique, il suffit de relier le tube à vide à une bobine de Rühmkorff

A Paris, Henri Poincaré[25] met le mémoire de Röntgen à la disposition de deux médecins français, Barthélemy et Oudin. Toussaint Barthélemy avait quitté la Lorraine en 1872 pour entreprendre à Paris ses études médicales. Abonné au quotidien alle-

21 Schreier et Franke 1995 p. F-47

22 L'exposé sera publié le 30 janvier 1896 dans *Deutsche Mecinische Wochenschrift.*

23 «Für die Medicin ist die Sache augenscheinlich wichtig. Die Chirurgie dürfte daraus jedenfalls Vortheil durch Knochenphotographieen am Lebenden ziehen. Fracturen, Luxationen, Auftreibungen, Fremdkörper wird man gut erkennen; ich mache auch auf die scharfen Umrisse der in dem Photogramm hellen Fingergelenke aufmerksam, man wird in die Gelenke hineinsehen können. Es ist auch möglich, dass wir im Innern des Körpers, in den Leibeshöhlen, falls die Strahlen deren Decken passieren, manche Veränderungen erkennen werden, vielleicht dichtere Tumoren, welche für die X-Strahlen weniger durchlässig sind, z. B. bei Darmverschluss die Kothstauungen, wodurch die Stelle des Verschlusses dem Auge deutlich würde.» (Bienek 1994, p. 23)

24 Paul Spies est le directeur de la société Urania de Berlin qui a pour but de propager la compréhension de la science.

25 Henri Poincaré est professeur de physique mathématique à la Sorbonne et membre de l'Académie des sciences. Il est le cousin de Raymond Poincaré, président de la République.

mand *Frankfurter Zeitung* il y apprend, dans le numéro du 7 janvier, la découverte faite par Röntgen. Il s'adresse au Dr Paul Oudin pour tenter de reproduire l'expérience. M. Séguy[26] leur fournit un tube à vide. Leurs premiers essais sont vains, car ils tâtonnent quant au temps d'exposition: d'abord quelques secondes, puis quelques minutes. Finalement ils aboutissent à une photographie satisfaisante après une exposition aux rayons X d'environ 20 minutes. La radiographie de la main qu'ils réalisent ainsi sera présentée par Henri Poincaré à l'Académie des sciences le 20 janvier 1896. L'assemblée est en partie sceptique et le compte rendu de la séance ne révèle cette présentation que par deux petites lignes. En revanche, Poincaré présentera en détail le travail de Röntgen ainsi que celui des médecins Oudin et Barthélemy dans la *Revue Générale des Sciences* du 30 janvier 1896. Ce numéro de la *Revue Générale des Sciences* contient 5 articles[27] sur les rayons X dont la traduction française de la communication de Röntgen.

A Vienne, Franz Exner[28], professeur de physique à l'université, expose le contenu de la communication de Röntgen le soir du samedi 4 janvier lors d'une réunion entre collègues. Pressentant une nouvelle sans égale, le physicien Ernst Lecher, professeur à Prague, se rend la nuit même chez son père, rédacteur d'un petit journal viennois *Die Presse*. Le dimanche 5 janvier ce journal annonce en première page la découverte sensationnelle (annexe 2) et ajoute quelques spéculations quant aux applications futures, notamment dans le domaine médical. Un collaborateur du journal informe le représentant viennois du *Daily Chronicle*. Sans tarder, celui-ci télégraphie à Londres le texte de l'article qui paraîtra dans l'édition du lundi. Le soir du lundi 6 janvier le *Standard* de Londres envoie un câble[29] dans le monde entier annonçant que le professeur Röntgen a découvert une lumière traversant la plupart des substances organiques. Ce câble sera reproduit le 8 janvier dans plusieurs revues américaines, dont la *New York Electrical Engineer*. A Londres, le journal *Standard* publie le 7 janvier un article intitulé ‚une découverte photographique' (annexe 3) et précise qu'il s'agit «d'une découverte sérieuse faite par un professeur allemand sérieux». A Francfort, le 7 janvier, le journal *Frankfurter Zeitung* reproduit à quelques corrections près l'article de Vienne et donne

---

[26] Gaston Séguy est préparateur au laboratoire de physique du professeur Le Roux à l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris.

[27] Ces articles sont précédés d'une introduction de l'éditeur sous le nom «La photographie de l'invisible» qui commence par ces mots: «La nouvelle de la grande découverte que vient de faire le professeur Röntgen a passé directement de son laboratoire dans le public, où elle s'est propagée avec la rapidité de l'éclair avant même que les journaux scientifiques aient eu le temps d'en parler.»

[28] Franz Exner était assistant de Kundt à Zurich en même temps que Röntgen.

[29] «The noise of war's alarm should not distract attention from the marvelous triumph of science which is reported from Vienna. It is announced that Professor Routgen of the Wurzburg University has discovered a light which for the purpose of photography will penetrate wood, flesh, cloth, and most other organic substances. The Professor has succeeded in photographing metal weights which were in a closed wooden case, also a man's hand which showed only the bones, the flesh being invisible.»

une description très détaillée de la découverte le mercredi 8 janvier. Différents journaux et périodiques commencent à répandre la nouvelle (annexes 1-6). L'accent est toujours mis sur la découverte photographique. Il ne faut pas attendre longtemps avant que quelqu'un ne remarque que la radiographie n'est pas une photographie normale d'un objet à l'intérieur du corps, mais plutôt une photographie de sa silhouette (annexe 7).

L'empereur Guillaume II, informé par la presse[30], invite Röntgen le 9 janvier à lui présenter personnellement son travail. Le dimanche 12 janvier 1896 à 17 heures au Palais Royal de Berlin, en présence de l'empereur et de l'impératrice ainsi que de la mère de l'empereur, l'impératrice Frédéric[31], Röntgen développe l'historique du tube à vide et réalise plusieurs radiographies avec le dernier[32] tube de Crookes ayant survécu aux nombreuses expériences, sans par contre radiographier la main. L'empereur remercie Röntgen en lui décernant personnellement l'Ordre de la Couronne de deuxième classe.

Dans les jours suivants, le Reichstag et le Bundesrat invitent Röntgen à leur présenter sa découverte mais il refuse. Le 30 janvier il sera remplacé par Paul Spies qui, depuis début janvier, a tenu tous les soirs une conférence sur les nouveaux rayons de Röntgen.

Le 23 janvier Röntgen fait l'unique présentation publique de son travail à l'Institut de physique de Würzburg

Pendant l'unique présentation publique de son travail le 23 janvier 1896 à l'institut de physique de Würzburg, Röntgen radiographie la main de l'anatomiste VON KÖLLIKER

lors d'une séance de la *Physikalisch-Medizinische Gesellschaft zu Würzburg* (Société de physique et de médecine). Il termine son exposé en radiographiant la main de l'anatomiste réputé A. von Kölliker, doyen d'âge de l'université. Celui-ci propose d'appeler les nouveaux rayons à l'avenir «rayons Röntgen». Cette proposition est approuvée par un tonnerre d'applaudissements tout comme quelques jours plus tard, le 27 janvier, lors de la réunion de l'Académie des sciences à Paris. Malgré cela, le terme utilisé pour désigner la photographie par rayons Röntgen a proliféré[33] dans tous les pays du monde au moins jusqu'au premier congrès[34] Röntgen à Berlin en 1905.

---

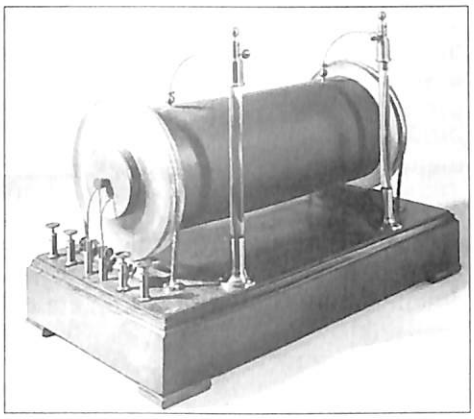
30 L'empereur a probablement lu le journal *Vossische Zeitung* de Berlin qui, le 8 janvier a reproduit, outre l'article paru le 5 janvier dans la *Presse* de Vienne, un compte rendu de l'exposé sur les rayons X fait le 6 janvier par le médecin Moritz Jastrowitz à la Société de médecine interne de Berlin.

31 L'impératrice Frédéric est la princesse Victoria d'Angleterre, épouse de l'empereur Frédéric III.

32 La région du tube subissant l'impact des rayons cathodiques est très fortement échauffée ce qui conduit assez rapidement à la destruction du tube.

33 aktinographie, cathodographie, électrographie, électroskiagraphie, fluorographie, pyknoscopie, radiographie, radiophotographie, röntographie, röntgengraphe, skiagraphie, skiographie, skotographie, x-ray photo

34 Le congrès, organisé par la société *Röntgen-Vereinigung zu Berlin* fondée le 18 mars 1898, compte 512 participants dont 142 étrangers.



Bobine de Rühmkorff utilisée par RÖNTGEN

La presse scientifique publie rapidement des traductions de la première communication: en anglais, à Londres, le 23 janvier dans la revue *Nature*, le 24 janvier dans la revue *The Electrician*, dans le numéro de février de la revue *The Photogram* et aux Etats-Unis le 14 février dans la *revue Science*; en français le 30 janvier dans la *Revue Générale des Sciences* et le 8 février dans *L'Eclairage Electrique*. Dans le courant de l'année la maison qui a édité la version allemande de la communication, en publie une traduction anglaise, française, italienne et russe. Röntgen, né d'une mère hollandaise et ayant fait ses études primaires et secondaires aux Pays-Bas, parle couramment le néerlandais. Il se charge donc de traduire lui-même son travail qui paraîtra en janvier 1896 à Amsterdam chez l'éditeur A. M. Van Den Broecke.

En février Röntgen adresse une lettre à son ancien assistant et ami Ludwig Zehnder. Dans cette lettre[35], il insiste sur le fait qu'il a toujours travaillé seul, sans en aviser qui que ce soit. Il précise que le temps de pose de ses radiographies varie entre 3 et 10 minutes. Il utilise une bobine de Rühmkorff de 50 cm de longueur et de 20 cm de diamètre avec un interrupteur de Deprez[36] et un courant primaire de 20 A. Le tube à décharge est relié en permanence à une pompe à vide de Raps[37] qui met plusieurs jours pour atteindre le vide. Le vide est suffisant[38] lorsque la bobine de Rühmkorff donne dans l'air des étincelles[39] longues de 3 cm, ce qui correspond à peu près à une tension de 50.000 V. Dès l'annonce de sa découverte par la presse quotidienne, Röntgen est accaparé de toutes parts, sans répit, 4 semaines durant, tandis qu'à l'étranger, les chercheurs s'activent. Röntgen est outré des nombreuses histoires inventées par la presse ou du rôle attribué à la photographie. Or, pour Röntgen, la photographie n'était pas le but de ses recherches mais seulement un moyen pour y aboutir.

Le 9 mars 1896, Röntgen remet le texte de sa deuxième communication sur les rayons X à la *Würzburger*

35 Glasser 1995 p. 87

36 Marcel Deprez (1843-1918) est un ingénieur français connu pour ses travaux sur la chaleur et l'électricité. L'interrupteur qu'il invente en 1890 fonctionne de façon plus régulière et est beaucoup plus rapide que celui de Wagner (Wagnerscher Hammer) (Bienek, p. 66) ou de Foucault: il peut atteindre une fréquence de 100 Hz.

37 August Raps (1856-1920), physicien allemand, a amélioré en 1874 la pompe à vide de Geißler.

38 A mesure que l'on augmente le vide, il faut également augmenter la tension pour créer une décharge dans le tube.

39 «Pour limiter la tension et éviter de détériorer le tube à décharges, on disposa en parallèle un éclateur composé de deux boules montées en dérivation: l'étincelle jaillit lorsque la résistance interne du tube devient supérieure à celle de l'air; les tubes générateurs sont classés par longueur d'étincelle qui constitue, en fait, la seule mesure possible de la haute-tension d'où le terme d'étincelle, équivalente'.» (Pallardy et al 1989 p. 359)

Physikalisch-Medizinische Gesellschaft. Devant interrompre son travail pendant plusieurs semaines[40], il publie le résultat de ses recherches faites depuis le début du mois de février.

Dans cette deuxième communication, Röntgen décrit le nouveau tube qu'il utilise depuis début février et qui produit des rayons X beaucoup plus intenses. La cathode en aluminium a la forme d'un miroir concave. Dans son centre de courbure, Röntgen place l'anode, une plaque en platine inclinée d'un angle de 45 degrés. Ce dispositif sera rapidement adopté par les expérimentateurs jusqu'en 1913 lorsqu'il sera remplacé par le tube de Coolidge[41].

Remarquons qu'en 1879, l'anglais Crookes utilisait déjà le même dispositif pour étudier les rayons cathodiques. La tension d'alimentation étant alors de l'ordre de 9.000 V, nous pouvons en déduire que Crookes avait déjà produit des rayons X, mais de très faible énergie, en grande partie absorbés par le verre. En fait, le mérite de Röntgen n'était pas d'avoir produit les premiers rayons X, ni même d'avoir réalisé la première photographie par rayons X, mais plutôt d'avoir identifié un nouveau phénomène en découvrant les rayons X. Crookes[42] et Lenard[43] avaient produit des rayons X mais ne s'en étaient pas rendu compte. Le 22 février 1890, deux américains, A. W. Goodspeed, professeur de physique à l'université de Pennsylvanie à Philadelphia, et W. Jennings, photographe anglais, avaient réalisé une étrange photographie inexplicable qui s'avéra être la première photographie par rayons X de deux pièces de monnaie.

Le 13 mai 1897, la troisième et dernière communication de Röntgen sur les rayons X paraît dans les rapports de séances de l'Académie prus-

---

40 Chaque année au début du printemps, Röntgen a l'habitude de passer ses vacances en Italie.

41 L'américain William David Coolidge (1873-1975) remplace la cathode par un filament de tungstène chauffé. Les rayons cathodiques, c'est-à-dire les électrons, sont alors émis par effet thermoélectrique. En variant le courant de chauffage on varie alors l'intensité des rayons X.

42 Lorsque Crookes employait son nouveau tube en 1879, il constatait que les plaques photographiques qu'il utilisait à proximité du tube étaient voilées. Il l'attribuait à un défaut de fabrication et retournait ces plaques à son fournisseur en raison de leur mauvaise qualité.

43 Philip Lenard avait commencé ses expériences en 1888 avec un tube en verre de quartz. La tension appliquée étant faible, les rayons X étaient absorbés par le verre. En 1893 Lenard, travaillant alors avec Heinrich Hertz, avait réduit la pression résiduelle du tube et devait par conséquent élever la tension d'alimentation. L'énergie était suffisante pour que les rayons cathodiques traversent une mince feuille en aluminium et produisent des rayons X plus intenses. Mais l'écran fluorescent qu'utilisait Lenard, sensible aux rayons cathodiques, était insensible aux rayons X. Cependant Lenard avait observé un effet de décharge portant sur 30 cm ainsi qu'un noircissement d'une plaque photographique placée derrière un carton arrêtant les rayons cathodiques. Il n'y reconnaissait pas «une nouvelle espèce de rayons». Suite au décès de Hertz en 1894, il dut interrompre ses recherches pour prendre la direction du laboratoire de physique. Il pourra seulement les reprendre en janvier 1896 lorsqu'il sera engagé par la Technische Hochschule d'Aix-la-Chapelle.

En 1897, Philip Lenard confirme dans une lettre adressée à Röntgen que ses travaux sur les rayons cathodiques dans l'air sont une continuation des travaux de Heinrich Hertz et n'ont rien de commun avec les rayons X. En 1929 cependant, Lenard écrit à Otto Glasser et prétend qu'il est le père spirituel des rayons X et que Röntgen aurait dû le reconnaître.

sienne des sciences de Berlin[44]. Röntgen y précise entre autres que début novembre 1895 il utilisait un tube de Hittorf[45] avec anode en platine et vide poussé. Tous ces tubes de Hittorf ont rapidement été détruits[46]; c'est la raison pour laquelle il a utilisé ultérieu-

WILHELM CONRAD RÖNTGEN, photographié à Munich en 1900

rement un autre genre de tubes. Dans la troisième communication il comprend que ces tubes ont produit des rayons X très durs, c'est-à-dire très énergétiques.

Röntgen remarque également que le degré du vide dans le tube a une influence directe sur la dureté des rayons X. Or cela a une conséquence immédiate pour la radiographie de la main. Des rayons mous fournissent des images sombres dans lesquelles les os ne sont pas bien mis en évidence. Des rayons plus durs donnent une image très nette des os montrant tous leurs détails. Des rayons trop durs ne sont guère absorbés par la main et la silhouette des os est très faible.

Röntgen ne s'est pas occupé à développer les applications de ses rayons, ni médicales ni autres. Lors de la première présentation publique des rayons X en janvier 1896, il pensait qu'il était encore trop tôt pour escompter dans l'immédiat une application de ses rayons en chirurgie ou en anatomie, car on n'observait que la silhouette des os sans pouvoir distinguer les parties molles: muscles, nerfs ou vaisseaux.

Il n'empêche que c'est la radiographie de la main qui a fait la plus forte impression sur le grand public. La plus célèbre radiographie est celle de la main de Mme Röntgen réalisée le 22 décembre 1895. Quiconque avait produit des rayons X se faisait un devoir de le prouver par une radiographie de la main. D'ailleurs le médecin américain William Morton recommandait dans son livre sur l'usage des rayons X en chirurgie publié à New-York en 1896, de vérifier le bon fonc-

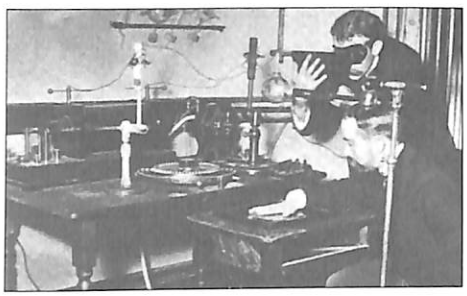
[44] Cette communication sera également publiée dans *Annalen der Physik und Chemie* en 1898.

[45] Le tube porte le nom de Johann Hittorf qui avait fait un vide beaucoup plus poussé que Heinrich Geißler, en utilisant probablement la pompe à mercure inventée par Hermann Sprengel en 1865. Alors que la pression résiduelle du tube de Geißler valait environ 1 millième de la pression atmosphérique soit 100 pascals, Hittorf obtient en 1869 un vide mille fois plus poussé tel que l'étincelle n'apparaît plus dans le tube. La pression est à peu près la même que celle d'un tube de Crookes.

[46] Les rayons cathodiques déposent toute leur énergie au point d'impact. Une infime partie de cette énergie est émise sous forme de rayons X; pratiquement toute l'énergie sert à échauffer fortement le verre au point d'impact. Le tube ne résiste pas longtemps.

tionnement de l'appareillage en observant les os de la main dans un fluoroscope[47] pendant tout le temps de la radiographie du patient.

Les effets maléfiques des rayons X apparaissent rapidement. Déjà en mars 1896, le médecin allemand H. Marcuse fait le lien entre une dépilation et une dermatite avec une exposition aux rayons X. Ces incidents cutanés ont été qualifiés de ‚coups de soleil électriques'. En août 1897, les médecins Oudin, Barthélemy et Darier présentent au Congrès international de médecine à Moscou une étude systématique d'une cinquantaine d'accidents survenus dans différents pays. Il résulte de cette



En 1896 le médecin américain MORTON observe sa propre main à travers un fluoroscope pendant qu'il radiographie la main d'un patient

étude que toutes les personnes n'ont pas la même sensibilité mais présentent néanmoins des effets cutanés si l'exposition est assez longue. Alors que l'action biologique est rapidement reconnue, tant pour le patient que pour le manipulateur de l'appareillage à rayons X, il n'en est pas de même ni pour la cause ni pour la gravité! Pendant des années bon nombre de médecins et de scientifiques pensaient qu'il s'agissait d'un effet de l'électricité statique et que les lésions régresseraient automatiquement. Des expériences sur les animaux sont entreprises à Vienne en 1900 par Kienböck et à Paris en 1901 par Oudin pour étudier l'action biologique des rayons X. En 1901, le médecin et dentiste américain William Rollins annonce l'effet mortel des rayons X. Il avait quotidiennement soumis deux cobayes à deux heures d'exposition aux rayons X. Le premier est mort le 8^{e} jour, le deuxième le 11^{e} jour. Aucun des deux cobayes n'avait présenté de lésions cutanées. Dans un deuxième article, Rollins relate la mort du fœtus d'un cobaye suite à l'exposition aux rayons X et exprime son inquiétude quant à radiographier une femme enceinte. Il faudra attendre les travaux de Stewart en 1958 pour que cette crainte soit confirmée.

Les médecins n'étaient pas les seuls à s'être intéressés aux rayons X, les photographes se sentaient également concernés, car ils y voyaient une nouvelle application de l'art photographique. Les progrès ne manquaient pas, car la cinématographie et la photographie couleur venaient juste d'être inventées. Cette fois-ci les photographes sont étonnés que l'on puisse prendre une photo sans objectif et d'ailleurs sans appareil photographique! Le 10 janvier 1896 la re-

[47] Le fluoroscope est une bonnette qui protège les yeux de la lumière ambiante. La face opposée aux yeux est un carton recouvert d'une substance fluorescente. Le premier fluoroscope a été inventé par le professeur italien E. Salvioni en janvier 1896 (voir annexe 11). Dans le laboratoire de Thomas Alva Edison on a systématiquement étudié la fluorescence aux rayons X de 1800 substances différentes. Dans un télégramme envoyé le 17 mars 1896, Edison annonce que la tungstate de calcium $CaWO_4$ (fluorescence bleue) est 6 fois plus sensible que le platino-cyanure de baryum (fluorescence verte). Le tungstate de calcium sera utilisé pendant des dizaines d'années et même jusqu'au début des années 1970 dans les écrans renforçateurs.

vue *British Journal of Photography* parle d'un appareil photographique miraculeux. La revue londonienne *Photogram* publie en février une édition spéciale (il y aura en tout 5 éditions de ce texte) intitulée «The New Light and the New Photography». La traduction anglaise de la première communication de Röntgen, déjà parue le 23 janvier dans *Nature*, y est reproduite. En mars la revue *Photographic Review* publie des radiographies prises par un médecin anglais.

Quand on pense que pour le grand public la découverte de Röntgen est présentée comme un nouvel aspect de la photographie on comprend que le fluoroscope de Salvioni, amélioré par Edison, est considéré comme une invention encore plus surprenante. Alors qu'il était déjà étonnant de prendre une radiographie sans objectif ni appareil photographique, rien qu'avec une plaque photographique, le fluoroscope permet de voir à l'intérieur des corps opaques sans même utiliser la plaque photographique!

A Luxembourg, l'association des photographes amateurs[48], constituée quelques années auparavant, organise une conférence au sujet de la photographie de l'invisible. Emile d'Huart, président de l'association et professeur de chimie, ainsi que son collègue, Mathias de Waha[49], professeur de physique, répètent plusieurs fois leur exposé à l'Athénée grand-ducal. La première conférence, le jeudi 6 février 1896, est adressée aux photographes amateurs (annexe 8). Le samedi 8 février, la conférence est répétée pour les membres de la section des sciences naturelles et mathématiques de l'Institut grand-ducal et le corps professoral de l'Athénée et de l'Ecole industrielle (annexe 9). La troisième conférence a lieu le 27 février en présence du Grand-Duc Adolphe.

Ces conférences sont les premières à être organisées à Luxembourg pour un large public et l'auditoire de physique de l'Athénée est chaque fois comble. Mathias de Waha décrit en termes simples le fonctionnement des différents appareils utilisés par Röntgen et laisse à Emile d'Huart le soin de traiter le sujet mystérieux des rayons X. Etant lui-même photographe, ce dernier développe les radiographies qu'il vient de faire de différents objets dont celle du portemonnaie d'une personne de l'auditoire. La projection des plaques photographiques place l'assemblée en admiration pour la belle découverte de Röntgen. La radiographie de la main ne peut être faite lors de la conférence, car le matériel utilisé exige un temps de pose de 3 heures!

Ceci laisse à penser que l'école dispose seulement d'une petite bobine à induction de sorte que l'intensité des rayons X produits est très faible. Alors qu'à l'étranger on atteint des temps de pose de quelques minutes, une immobilisation d'un membre pendant 3 heures exclut toute application médicale à Luxembourg. Cela explique pourquoi D'Huart n'en parle pas. Il est intéressant de noter

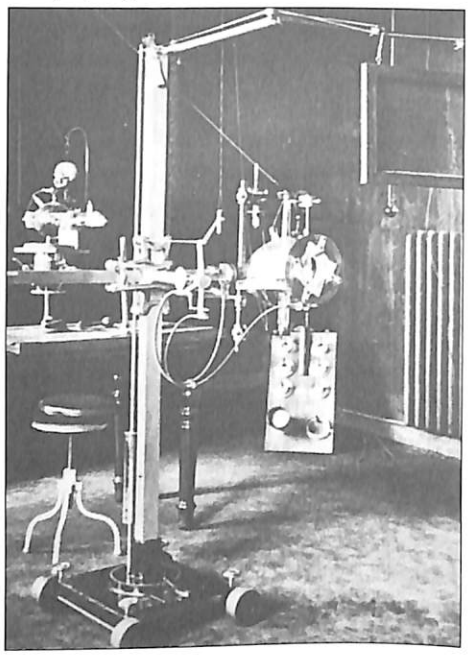
[48] Le Cercle photographique de Luxembourg avait son siège au laboratoire de chimie de l'Athénée grand-ducal.

[49] Mathias de Waha (*28.05.1842, † 23.11.1916) est nommé professeur de physique et de mathématiques à l'Athénée grand-ducal et enseigne la physique aux Cours supérieurs de l'Ecole industrielle. Tout comme Emile d'Huart, il est nommé à la nouvelle Ecole industrielle et commerciale dès la rentrée 1892-1893. Mathias de Waha y enseigne jusqu'à son départ à la retraite en automne 1902.

que les premières opérations basées sur une indication médicale par rayons X sont réalisées le 21 janvier à Vienne (main blessée par une balle de revolver ainsi que la malformation d'un pied, voir annexe 10) et le 9 février à Berlin (localisation du bout d'une aiguille dans la main, voir annexe 11). Un mois plus tard, une trentaine de radiographies médicales sont réalisées rien qu'à Francfort (annexe 12).

Lors de la séance du 9 février 1896, M. Klein informe les membres de la Société des naturalistes luxembourgeois «de l'invention des soi-disant rayons X». Le Dr Ernest Feltgen y décrit les applications médicales possibles et lors de la séance suivante du 15 mars il montre la radiographie d'un fœtus de 4 mois. Dans la séance du 19 avril M. Klein montre les radiographies de différents objets réalisés par M. Kowalsky.

Il faut attendre longtemps avant qu'on ne parle de radiographie à la Société des sciences médicales. Lors de la séance du 29 avril, le Dr Loutsch[50], jeune médecin généraliste à Pétange, présente la radiographie d'une balle de revolver logée dans la phalangine du petit doigt. En 1898 les docteurs Koch[51] et Praum[52] font le diagnostic d'une sténose œsophagienne à l'aide d'une radiographie. Il faut attendre l'année 1901 pour lire dans le *Bulletin de la Société des sciences médicales* le premier article consacré à la radiographie; le Dr E. Knaff[53] y présente une fracture du coude examinée par rayons X. Il avait réalisé la radiographie dans le cabinet de physique de l'Ecole industrielle



Installation de radiographie dans le laboratoire bactériologique de l'Etat en 1910

50 Johann-Aloyse dit Alphonse Loutsch (*09.06.1868, †12.05.1927)

51 Jacob-Carl-August-Paul dit Paul Koch (*31.03.1842, †22.12.1902) est le premier médecin spécialiste ORL du Luxembourg.

52 August Praum (*20.01.1870, †06.06.1928) est médecin à Luxembourg depuis le 6 octobre 1894. En mars 1896 il est provisoirement nommé à la direction du futur institut bactériologique de l'Etat et se perfectionne à l'Institut Pasteur de Paris. En mai 1900 le Dr Praum devient le premier directeur du laboratoire bactériologique fondé un mois auparavant.

53 Edmond Knaff (*28.02.1858, †15.12.1938) est docteur en médecine et en chirurgie à Grevenmacher.

avec l'aide du professeur de Waha et du Dr Praum. Dans son article, le Dr Knaff recommande de ne plus devoir faire des radiographies à l'Ecole industrielle, mais par contre de créer un véritable institut Röntgen. Le Dr Auguste Praum pourra finalement installer un laboratoire de radiographie dans le nouveau bâtiment du laboratoire bactériologique de l'Etat terminé en 1907 à Luxembourg-Verlorenkost.

La technique devient toujours plus compliquée dans le but d'augmenter la qualité des radiographies en diminuant le temps d'exposition ce qui est aussi dans l'intérêt des patients. La dose des rayonnements qu'ils reçoivent est continuellement diminuée. Mais la médecine n'est par le seul domaine d'application des rayons X. Déjà en 1895 Röntgen avait montré leur utilité pour l'analyse non destructive des matériaux en radiographiant son fusil de chasse.

Röntgen n'a tiré aucun profit personnel de sa découverte et a refusé toutes les offres de brevet. Il s'est dépêché à publier les résultats de ses recherches et a ainsi mis en route un formidable développement dont nous profitons tous aujourd'hui.

Annexe 1:

Date du premier article annonçant la découverte de Röntgen dans les journaux et périodiques. L'astérisque indique que l'article contient une traduction de la première communication de Röntgen. Les articles marqués de la lettre (A) sont reproduits en annexe.

Quotidiens

05.01	Die Presse (A2)	Vienne
06.01	Daily Chronicle	Londres
07.01	Frankfurter Zeitung	Francfort
07.01	The Standard (A3)	Londres
08.01	L'Opinion (A4)	Belgique
08.01	Vossische Zeitung	Berlin
09.01	Würzburger Generalanzeiger	Würzburg
10.01	Le Petit Parisien (A5)	Paris
10.01	Luxemburger Wort (A6)	Luxembourg
11.01	La Meuse	Belgique
12.01	Het Laatste Nieuws	Belgique
13.01	Le Matin	Paris
16.01	Times	New York
19.01	Het Volk	Belgique
26.01	Le Patriote	Belgique
31.01	Daily Telegraph	Sydney
05.02	Le Soir	Belgique

Périodiques

11.01	The Saturday Review	Londres
25.01	L'Illustration	France
25.01	Literary Digest	USA
06.02	Presse de Montréal	Canada

Presse scientifique

08.01	Electrical Engineer	New York
10.01	The Electrician	Londres
16.01	Nature	Grande-Bretagne
23.01	Elektrotechnische Zeitschrift	Berlin
24.01	Science	New York
30.01	Revue Générale des Sciences (*)	Paris
Janvier	Il Nuovo Cimento	Italie
08.02	L'Eclairage Electrique (*)	Paris

Presse médicale

11.01	New York Medical Record	New York
11.01	Lancet	Grande-Bretagne
11.01	British Medical Journal	Grande-Bretagne
13.01	Berliner Klinische Wochenschrift	Berlin
14.01	Münchner Medizinische Wochenschrift	Munich
16.01	Wiener Klinische Wochenschrift	Vienne
25.01	La Settimana Medica	Florence
01.02	Coïmbra Medica	Portugal
13.02	Prager Medizinische Wochenschrift	Prague
15.02	Journal of the American Medical Association	USA

Académies

20.01	Comptes Rendus de l'Académie des Sciences	France
23.01	Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften	Vienne
20.02	La Clinique	Bruxelles
Mars	Annales de la Société Médico-Chirurgicale de Liège	Liège
03.03	Annales de la Société de Médecine de Gand	Gand
06.03	Rapport de l'Académie Impériale des Sciences	St-Pétersbourg

Presse photographique

10.01	British Journal of Photography	Grande-Bretagne
Février	Photogram (*)	Londres
Mars	Photographic Review	Grande-Bretagne

Annexe 2

Première annonce de la découverte de Röntgen (appelé Routgen) à la une du journal viennois *Die Presse* le dimanche 5 janvier 1896. La description est très détaillée et est suivie d'un long développement des applications futures.

Eine sensationelle Entdeckung

In den gelehrten Fachkreisen Wiens macht gegenwärtig die Mittheilung von einer Entdeckung, welche Professor Routgen in Würzburg gemacht haben soll, große Sensation. Wenn sich dieselbe bewährt, wenn die hierauf bezüglichen Mittheilungen sich als begründet erweisen, so hat man es mit einem in seiner Art epochemachenden Ergebnisse der exacten Forschung zu thun, das sowol auf physikalischem wie auf medicinischem Gebiete ganz merkwürdige Consequenzen bringen dürfte. Wir hören hierüber:

„Professor Routgen nimmt eine Crookessche Röhre – eine sehr stark ausgepumpte Glasröhre, durch die ein Induktionsstrom geht – und photographirt mit Hilfe der Strahlen, welche diese Röhre nach außen hin aussendet, auf gewöhnlichen photographischen Platten. Diese Strahlen nun, von deren Existenz man bisher keine Ahnung hatte, sind für das Auge vollständig unsichtbar; sie durchdringen, im Gegensatz zu gewöhnlichen Lichtstrahlen, Holzstoffe, organische Stoffe und dergleichen undurchsichtige Körper. Metalle und Knochen hingegen halten die Strahlen auf. Man kann bei hellem Tageslicht mit ‚geschlossener Cassette' photographieren: das heißt, die Lichtstrahlen gehen den gewöhnlichen Weg und durchdringen auch den Holzdeckel, der vor die lichtempfindlichen Platten geschoben ist und sonst vor dem Photographieren entfernt werden muß. Sie durchdringen auch eine Holzhülle vor dem zu photographirenden Object. Professor Routgen photographirt z. B. die Gewichtsstücke eines Gewichtssatzes, ohne das Holzetui zu öffnen, in welchem die Gewichte aufbewahrt sind.

Auf der gewonnenen Photographie sieht man nur die Metallgewichte, nicht die Cassette. Ebenso kann man Metallgegenstände, die in einem Holzkasten verwahrt sind, photographiren, ohne den Kasten zu öffnen. Wie die gewöhnlichen Lichtstrahlen durch Glas gehen, so gehen diese neuentdeckten von den Crookesschen Röhren ausströmenden Strahlen durch Holz und auch durch Weichtheile des menschlichen Körpers. Am überraschendsten ist nämlich die durch den erwähnten photographischen Proceß gewonnene Abbildung von einer menschlichen Hand. Das Bild enthält die Knochen der Hand, um deren Finger die Ringe frei zu schweben scheinen. Die Weichteile der Hand sind nicht sichtbar.

Einige Proben dieser sensationellen Entdeckung circuliren in Wiener Gelehrtenkreisen und erregen in denselben berechtigtes Staunen."

So weit die knappen Angaben, welche wir über die Entdeckung des Würzburger Gelehrten bisher in Erfahrung bringen konnten. Sie klingen wie ein Märchen oder wie ein verwegener Aprilscherz. Wir betonen ausdrücklich noch einmal, daß die Sache von ernsten Gelehrten ernst genommen wird. Es wird wol in allernächster Zeit bereits in den Laboratorien die Sache sehr eingehend geprüft und zu einer weiteren Entwicklung gebracht werden. Die Physiker werden ihre Studien über die bisher unbekannte Lichtleitung machen, welche Gegenstände durchdringt, die als undurchdringlich für das Licht gegolten

haben und den Lichtstrahlen aus den Crookesschen Röhren den Durchgang ebenso gestatten, wie eine Glasscheibe dem Sonnenlichte. Die Pfadfinder auf dem speciellen Gebiete der Photographie werden binnen kurzem der Entdeckung von allen Seiten auf den Leib rücken und Versuche anstellen, wie dieselbe vervollkommt, wie sie practisch verwerthet werden könne; für diese practische Verwerthung wieder werden sich die Biologen und Aerzte, insbesondere zunächst die Chirurgen lebhaft interessiren, weil sich hier ihnen eine Perspective auf einen neuen, sehr werthvollen diagnostischen Behelf zu öffnen scheint.

Es ist angesichts einer so sensationellen Entdeckung schwer, phantastische Zukunftsspeculationen im Style eines Jules Verne von sich abzuweisen. So lebhaft dringen sie auf Denjenigen ein, der hier die bestimmte Versicherung hört, es sei ein neuer Lichtträger gefunden, welcher die Beleuchtung hellen Sonnenscheins durch Breterwände und die Weichtheile eines thierischen Körpers trägt, als ob dieselben von kristallhellem Spiegelglase wären. Die Zweifel müssen sich bescheiden, wenn man vernimmt, daß das photographische Beweismaterial für diese Entdeckung vor den Augen ernster Kritiker bisher Stand zu halten scheint. Vorläufig sei nur darauf hingewiesen, welche Wichtigkeit für die Diagnose von Knochenverletzungen und Knochenkrankheiten es haben würde, wenn es bei einer weiteren, nur rein technischen Entwicklung dieses neuen photographischen Verfahrens gelingt, nicht nur eine menschliche Hand in der Weise zu photographiren, daß auf einem Bilde die Weichtheile nicht erscheinen, wol aber eine genaue Zeichnung der Knochen. Der Arzt könnte dann zum Beispiel die Eigenart eines complicierten Knochenbruches ganz genau kennen lernen ohne die für den Patienten schmerzliche manuelle Untersuchung; der Wundarzt könnte sich über die Lage eines Fremdkörpers im menschlichen Leibe, einer Kugel, eines Granatensplitters, viel leichter als bisher und ohne die oft so qualvollen Untersuchungen mit der Sonde unterrichten. Für Knochenkrankheiten, die auf keine traumatische Ursache zurück zu führen sind, wären solche Photographien, vorausgesetzt, daß die Verfertigung derselben gelingen sollte, ebenso ein werthvoller Behelf für die Diagnose wie bei dem einzuschlagenden Heilverfahren.

Und läßt man der Phantasie weiter die Zügel schießen, stellt man sich vor, daß es gelingen würde, die neue Methode des photographischen Processes mit Hilfe der Strahlen aus den Crookesschen Röhren so zu vervollkommnen, daß nur eine Partie der Weichtheile des menschlichen Körpers durchsichtig bleibt, eine tiefer liegende Schichte aber auf der Platte fixirt werden kann, so wäre ein unschätzbarer Behelf für die Diagnose zahlloser anderer Krankheitsgruppen als die der Knochen gewonnen. Eine solche Errungenschaft, ein solcher Fortschritt auf der einmal eröffneten Bahn will ja, die Richtigkeit der ersten Prämisse vorausgesetzt, nicht außer dem Bereiche aller Möglichkeit erscheinen. Wir gestehen, daß dies Alles überkühne Zukunftsphantasien sind. Aber – wer im Anfange dieses Jahrhunderts gesagt hätte, das Enkelgeschlecht werde von der Kugel im Fluge getreue Bilder fertigen und mit Hilfe eines elektrichen Apparates Zwiegespräche über den großen Ocean hin und wider führen können, hätte sich auch dem Verdachte ausgesetzt, dem Irrenhause entgegenzureifen. Wir wollten nur beiläufig andeuten, nach welcher Richtung hin des Würzburger Gelehrten sensationelle Entdeckung neuartige Perspectiven

Annexe 3

Article publié le 7 janvier 1896 par *London Standard*. Cette fois-ci le nom de Röntgen est correctement orthographié. L'article parle d'une lumière invisible émise par un tube à vide.

A very important scientific discovery has recently been made by Professor Röntgen, of Wurtzburg University, the details of which have already reached Vienna, and are now being carefully examined by several scientific authorities here. Professor Röntgen uses the light emitted from one of Crookes' vacuum tubes, through which an electric current is passed, to act upon an ordinary photographic plate. The invisible light rays, of whose existence there is already ample evidence, then show this peculiarity, that to them wood and various other organic substances are transparent, whilst metals and bones, human and animal alike, are opaque to those rays. That is to say, they will, for instance,absorb the rays which have passed through a wooden case in which bones or metals are enclosed. Thus it is possible to photograph in the manner described any bone or metals which may be contained in wood or woolen coverings. Moreover, as human flesh being organic matter acts in the same way as such coverings towards the invisible rays from the Crookes' vacuum tube, it has become possible to photograph the bones, say, of the human hand, without the flesh surrounding the bones appearing on the plate. There are photographs of this description already in Vienna. They show the bones of a hand together with the rings that were worn on the fingers – metals, as I remarked above, being opaque to these rays – but they show nothing else. They are ghastly enough in appearance, but from a scientific point of view, they open up a wild field for speculation. Among the practical uses of the new discovery, it is stated that it will henceforth be possible for surgeons to determine by help of this new branch of photography the exact position of any bullet that may be imbedded in the human body, or, again, to render visible any fractures there may be in the bones prior to performing any operation on the respective part of the body. And there are various other uses to which the new method may be put as for example,in connection with caries and other bone diseases. The *Presse* assures their readers that there is no joke or humbug in the matter. It is a serious discovery by a serious German Professor.

Annexe 4

Article paru le 8 janvier 1896 dans le journal belge *L'Opinion*. Il reprend le nom Routgen et présente la découverte comme une photographie avec de la lumière ordinaire intensifiée par un tube spécial.

Une découverte extraordinaire

S'il faut en croire une correspondance adressée de Vienne au *Daily Chronicle*, le professeur Routgen, qui enseigne la physique à l'Université de Wurtzbourg, aurait fait une découverte réellement merveilleuse. En faisant passer la lumière par un tube de verre dans lequel on dirige un courant électrique,on arriverait à la rendre tellement intense, qu'elle traverse la chair d'un homme ou d'un animal, et même le bois ou le métal, absolument comme les simples rayons lumineux traversent le verre. A l'aide de cette lumière intensifiée, on photographie sur des plaques ordinaires.

Le professeur Routgen aurait photographié ainsi avec l'appareil fermé des poids en métal renfermés dans une boîte de bois: la lumière a traversé non seulement les parois de la boîte, mais même le couvercle placé devant l'objectif. Les poids seuls apparaissaient sur l'épreuve.Le professeur aurait également obtenu une photographie représentant le squelette d'une main vivante!

Inutile d'insister sur l'incomparable utilité qu'aurait pour toutes les sciences expérimentales et tout spécialement pour la science médicale, la découverte en question... si elle est réelle.

C'est ainsi que dans les cas de fractures compliquées ou de blessures d'armes à feu ayant laissé le projectile dans la plaie, les médecins en tireront le plus grand parti: la photographie leur fournira le dessin exact de la fracture, ou leur signalera l'endroit précis où séjourne le projectile, et ainsi seront épargnées aux malades les douloureuses explorations à la main ou à la sonde.

Il paraît que cette étonnante découverte a produit la plus profonde sensation dans le monde scientifique de Vienne, et, franchement, il y a de quoi.

Annexe 5

Début de l'article paru le 10 janvier 1896 en page 3 dans Le *Petit Parisien*. Noter l'orthographe du nom de Röntgen. L'article décrit la photographie obtenue en éclairant un objet par la lumière d'un tube à vide.

Une découverte sensationnelle

On parle beaucoup en ce moment, à Vienne, d'une découverte sensationnelle qui est appelée, croyons-nous, à un grand retentissement dans le monde savant.

D'après les expériences que vient de faire le très distingué professeur Routgen, de l'université de Würtzburg, il existerait un nouvel agent conducteur de la lumière. Celle-ci se propagerait aussi bien à travers certains corps solides – le bois, la chair, par exemple – qu'à travers un corps translucide quelconque. Toutefois, d'autres substances, comme le métal ou les os, ne se laisseraient pas pénétrer par la lumière.

Pour arriver à cette découverte absolument inattendue, le savant physicien s'est servi de tubes de verre où le vide aussi parfait que possible était fait au préalable. A l'intérieur de ces tubes passait un courant d'induction, et c'est à la lumière de cette étincelle électrique prolongée que le professeur Routgen a pu photographier une série d'objets invisibles, tels que des poids de cuivre enfermés dans une caisse de bois parfaitement close, ou encore les os de la main d'une personne qui travaillait avec lui dans son laboratoire!

Dans les deux cas extrêmement curieux que nous citons, les épreuves photographiques, depuis quelques jours exposées à Vienne même, montrent très distinctement les poids de cuivre ainsi que les clous de la caisse qui les contenait. Quant au bois constituant la caisse, il n'en reste pas trace; on dirait que la lumière a passé au travers comme s'il eut été translucide. La photographie de la main n'est pas moins saisissante: on compterait tous les os, phalanges, articulations. Impossible de deviner même le contour des doigts: c'est le membre d'un squelette et non une main vivante, dirait-on. Et cependant, il n'y a pas de doute possible...

Est-il besoin d'insister sur l'importance d'une pareille découverte? [...]

Annexe 6

Article paru le 10 janvier 1896 dans le *Luxemburger Wort*. Le nom de Röntgen est épelé correctement. L'article présente la photographie obtenue en utilisant un tube à vide qui émet une radiation inconnue.

Eine Entdeckung, welche der Professor der Physik Wilhelm Konrad Röntgen in Würzburg gemacht haben soll, erregt angeblich in Wiener Fachkreisen großes Aufsehen. Wenn die hierauf bezüglichen Mittheilungen sich als begründet erweisen, so hat man es mit einem in seiner Art epochemachenden Ergebnisse der Forschung zu thun, das sowohl auf physikalischem wie auf medizinischem Gebiete ganz merkwürdige Konsequenzen bringen dürfte. Die ‚Wiener Presse' erfährt darüber: Professor Röntgen nimmt eine Cookes'sche Röhre – eine sehr stark ausgepumpte Glasröhre, durch die ein Induktionsstrom geht, und photographiert mit Hülfe der Strahlen, welche diese Röhre nach Außen hin entsendet, auf gewöhnlichen photographischen Platten. Diese Strahlen nun, von deren Existenz man bisher keine Ahnung hatte, sind für das Auge vollständig unsichtbar; sie durchdringen, im Gegensatz zu gewöhnlichen Lichtstrahlen, Holzstoffe, organische Stoffe und dergleichen undurchsichtige Körper, Metalle und Knochen hingegen halten die Strahlen auf. Man kann bei hellem Tageslicht mit geschlossener Kassette photographiren; das heißt, die Lichtstrahlen gehen den gewöhnlichen Weg und durchdringen auch den Holzdeckel, der vor die lichtempfindlichen Platten geschoben ist und sonst vor dem Photographiren entfernt werden muß.

Sie durchdringen auch eine Holzhülle vor dem zu photographirenden Objekt. Professor Röntgen photographirt z.B. die Gewichtstücke eines Gewichtsatzes, ohne das Holz-Etui zu öffnen, in welchem die Gewichte aufbewahrt sind. Auf der gewonnenen Photographie sieht man nur die Metallgewichte, nicht die Cassette. Ebenso kann man Metallgegenstände, die in einem Holzkasten verwahrt sind, photographiren, ohne den Kasten zu öffnen. Wie die gewöhnlichen Lichtstrahlen durch Glas gehen, so gehen diese unentdeckten, von Crookes'schen Röhren ausströmenden Strahlen durch Holz und auch durch – Weichtheile des menschlichen Körpers. Am überraschendsten ist nämlich die durch den erwähnten photographischen Prozeß gewonnene Abbildung von einer menschlichen Hand. Das Bild enthält die Knochen der Hand, um deren Finger die Ringe frei zu schweben scheinen. Die Weichtheile der Hand sind nicht sichtbar.

Annexe 7

Article paru le 7 février 1896 à la une du journal belge *Patriote*. L'auteur belge reprend les idées du médecin français Gariel en insistant sur le fait que la radiographie n'est pas une photographie d'un objet mais plutôt celle de son ombre. Pour cette raison, il estime que les perfectionnements de la chirurgie exploratrice donnent plus d'informations.

Les applications de la méthode de Röntgen jugées par un sceptique

Il n'est personne qui ne sache très exactement quelle différence existe entre l'*image* et l'*ombre*, car il n'est personne qui n'ait vu son image réfléchie par un miroir et son ombre projetée sur un mur, par le soleil, par une lampe, ou toute autre source lumineuse.

Et bien, cette notion toute simple, mais très nette de la différence qui existe entre l'image et l'ombre, il semble que bien des gens l'aient perdue depuis la merveilleuse découverte de Röntgen.

Tous les néophytes du rayon X, tous les catéchumènes de la cathode sont absolument persuadés que les dessins publiés par les illustrés reproduisent des images photographiques de la main, et non point de simples silhouettes de celles-ci.

De là à s'imaginer que les explications pratiques de cette découverte vont rénover la médecine et la chirurgie, il n'y a qu'un pas. Ils l'ont vite fait, et beaucoup de médecins ont suivi.

Le professeur Gariel, de la Faculté de Paris, vient de remettre les choses en leur vraie place, en insistant justement sur les caractères différents de l'ombre et de l'image, en montrant «qu'il ne faut pas attribuer à l'expression qui a été employée *la photographie à travers les corps opaques,* un sens qu'elle n'a pas en réalité».

Placez la main en face d'un mur blanc, placez maintenant une lampe derrière la main, une *ombre* de celle-ci se forme sur la muraille, et, vous avez réalisé d'une façon élémentaire le dispositif des expériences de Röntgen.

Seulement, – il y a quelques seulement! – au lieu du mur blanc, nous avons une simple plaque photographique, au lieu de la lampe nous avons un tube de Crookes. Les objets sont donc placés dans cet ordre:

Lampe, main, muraille = ombre de la main.

Tube de Crookes, main, plaque sensible = ombre de la main.

Le tube de Crookes fait ici office de lampe ou de source lumineuse. Ce sont les rayons qui en émanent, les fameux rayons X, qui vont aller projeter sur la plaque photographique l'ombre de la main.

Mais, ces diables de rayons ont ceci de particulier, qu'ils sont invisibles, obscurs, et que, cependant, ils parviennent à traverser des corps que nous nommons opaques – et qui ne le sont pas pour eux!

Il se fait ainsi que nos rayons X peuvent parfaitement passer à travers les chairs de la main, mais qu'ils sont arrêtés par les os. L'ombre de ceux-ci seulement se silhouettera donc sur la plaque sensible.

Et voilà!

Tous les autres détails des expériences n'ont d'intérêt qu'au point de vue purement scientifique, et ont d'ailleurs été exposés dans le *Patriote* avec suffisamment d'étendue.

La seule chose qui nous intéresse au point de vue pratique, c'est que jamais, en aucune façon, on n'obtient par les radiations de Röntgen une image, mais une ombre, une silhouette seulement.

De la silhouette obtenue, nous ne pouvons conclure qu'une seule chose: la forme du contour apparent des corps, sans être renseignés en rien sur les particularités qui peuvent se présenter comme épaisseur, comme disposition à l'intérieur de ce contour.

Présentez au mur la paume ou le dos de la main, vous aurez toujours la même ombre qui se formera!

Nous ne nions pas, dit Gariel, que, dans quelques cas simples, cette indication ne puisse être utile en chirurgie osseuse, mais comment appliquer cette méthode à l'exploration de la plupart des organes?

Si l'on cherche à photographier la cage thoracique, le poumon, on aura la superposition, l'entrecroisement de

l'ombre de la colonne vertébrale, du sternum, de la partie antérieure et de la partie postérieure des côtes: on ne pourra rien percevoir de ce qui se trouve en arrière ou en avant de l'un de ces os. Il en sera de même ou à peu près pour l'estomac, pour le foie, pour les reins, pour le coeur.

Il faudrait pour que l'on pût obtenir des renseignements par ce procédé qu'il se produisît une *image* et non une *ombre* sur la plaque sensible; il faudrait trouver des systèmes réfléchissants ou réfringents agissant sur les radiations X, comme le font les miroirs concaves et les lentilles sur les radiations lumineuses: les recherches actuelles ont montré que ces radiations ne subissent pas de réfraction ni de réflexion régulières dans les conditions où elles ont été étudiées. Peut-être ces effets se manifesteront-ils dans d'autres circonstances, mais c'est peu probable.

«En résumé, pour M. Gariel, les recherches de M. Röntgen présentent le plus grand intérêt au point de vue théorique; mais au point de vue médical, ce procédé n'est appelé à rendre des services que dans un nombre de cas assez restreint.»

Et maintenant, l'on peut se demander si, en dehors de cette méthode, la médecine et la chirurgie sont relativement bien outillées pour établir le diagnostic d'une affection et si l'on ne dispose pas de moyens autrement précis, autrement délicats que celui-là.

A cette question nous répondons affirmativement.

L'auscultation et la percussion permettent de déceler des lésions pulmonaires ou cardiaques qui n'ont que quelques centimètres d'étendue. L'étude des affections nerveuses a été poussée à un tel point de perfection que le praticien peut, dans certains cas, déterminer chez le malade le siège et la nature de la maladie, alors qu'à l'autopsie l'œil lui-même serait impuissant à le faire, sans le secours du microscope.

Faut-il rappeler que le laryngoscope et l'ophtalmoscope nous dévoilent le secret des affections les plus obscures de la gorge et de l'œil; que l'endoscope de Desormaux permet maintenant d'explorer, comme à l'œil nu, des cavités situées profondément dans l'organisme?

Et faut-il ajouter qu'un Belge, M. L. Gerard, a inventé un appareil, le magnétomètre, qui peut, dans la plupart des cas, rendre tous les services que l'on attend de la méthode de Röntgen, au point de vue de l'extraction des corps étrangers?

C'est ainsi que l'inventeur a pu, dans un cas récent, décrire dans sa forme, ses dimensions et sa nature, un corps étranger situé dans le nez et qui était presque complètement invisible. C'est ainsi qu'un oculiste belge a pu annoncer à la Société royale des sciences médicales qu'il avait conservé l'œil à plus de cinquante malades, depuis le peu de temps qu'il utilise cet instrument pour aller à la découverte des corps étrangers dans la profondeur des yeux.

Enfin, que sont tous ces appareils à côté du microscope seul, qui, après nous avoir renseigné sur la structure intime du corps, sur les modifications que la maladie y apporte, est venu, dans ces dernières années, nous révéler la cause de ces maladies en nous en montrant le fauteur: le microbe.

Et puis, et puis, voulez-vous que je vous dise? A tous ces appareils les chirurgiens préféreront bientôt le simple bistouri. Déjà l'on fait des laparotomies exploratrices, c'est-à-dire que l'on ouvre gentiment le ventre d'un malade pour voir ce qui s'y passe, tout simplement! Voici

qu'un chirurgien a trouvé mieux encore; dans le but de voir plus clair, de voir mieux, il soulève tout un volet de la calotte du crâne, puis le rabat...

Tout cela se fait sans inconvénients pour le malade, disent les chevaliers du bistouri. Seulement, il y a des gens qui se rappellent toujours l'éternelle histoire de ce candidat à la guillotine, qui ne voulait pas comprendre qu'il n'y avait là qu'un mauvais moment à passer!

Dr F.

Annexe 8

Article paru le 7 février 1896 dans le *Luxemburger Wort* relatant la première conférence publique au Luxembourg sur le sujet des rayons X.

Die X-Strahlen

Gestern Abend hielt der Verein der hiesigen Amateurphotographen im physikalischen Kabinet des Athenäums eine Konferenz, in welcher die HH. Professoren de Waha und d'Huart es unternommen hatten, die hochinteressante Entdeckung der Roentgen-Strahlen in methodischen Versuchen vorzuführen und dazu die Erklärungen zu geben, welche die gegenwärtige Wissenschaft bis jetzt über dieselbe bietet. Es ist für's erste Mal, daß über diesen Gegenstand hier in der Stadt eine wissenschaftliche Konferenz in einem etwas größern Kreis gegeben wird; natürlich war auch der Physiksaal des Athenäums von den Mitgliedern des genannten Vereins und befreundeten Gästen dicht angefüllt. Hr. Professor de Waha begann mit einer lichtvollen, methodischen und elementären Erklärung des elektrischen Stromes, des geheimnißvollen Agenten des noch räthselhafteren „Dunkellichtes". Mit jenem lucidus ordo, der sämmtliche Vorträge des Hrn. de Waha charakterisirt, der die wissenschaftlichen Prinzipien vom Ballast wissenschaftlicher Fremdwörter und der hochtrabenden Geheimnißthuerei befreit, erklärte er den elektrischen Strom mit seinen Gesetzen und Eigenschaften, dann den Rumkorff'schen Inductionsapparat, der in specie als Quelle diente, die Maßen und Einheiten, nach denen sich der Induktionsstrom bemißt, und die Wirkungen, welche er auf die Körper ausübt, durch welche er fließt und die er auf seinem Durchgang in näherer oder entfernterer Weise antrifft.

Dieses führte ihn in die jetzt noch mit unzähligen Geheimnissen behaftete Welt der Wirkungen des Induktionsstromes in den Röhren von Geißler und Crookes mit verdünnter Luft, der eigentlichen Domäne der Röntgen'schen Entdeckung. Alle diese Erklärungen versetzten die meisten der Zuhörer in angenehmer Weise in die Stunden, welche sie als Student im Kursus des Hrn. de Waha zugebracht hatten. Nach dieser Prinzipienerklärung trat er das Wort ab an Hrn. Prof. d'Huart, um das X-Strahlen-Räthsel selbst zu behandeln.

Hier mußte der Vortrag vor dem Experiment zurücktreten, da bei den meisten Zuhörern die photographischen Arbeiten und Vorgänge als bekannt vorausgesetzt werden mußten. Es galt den Grundsatz nachzuweisen, daß von der Crookes'schen Röhre unsichtbare Strahlen ausgehen, die bis auf eine gewisse Entfernung in starrer, geradliniger Entfernung selbst durch die die Röhre umgebenden Körper durchdringen und auf die gewöhnlichen photographischen Platten die chemische Wirkung der weißen Lichtstrahlen ausüben. Zu

dem Ende waren mehrere solcher Platten vorbereitet in eine doppelte Papierhülle eingewickelt und in einem Holzkasten verschlossen.

Diese näherte man der Crookes-Röhre, die Gegenstände, deren Bild man gewinnen wollte, wurden zwischen die Lichtquelle und die so verschlossene Platte gebracht und der Induktionsstrom hergestellt. In der Zeit, wo der Apparat funktionirte, erklärte Hr. d'Huart die Eigenthümlichkeiten und bis jetzt entdeckten Gesetze der merkwürdigen Lichtstrahlen, insbesondere entwickelte er das Gesetz, daß dieselben mehr oder weniger alle Körper durchdringen, die dichten aber leichter als die weichen, und daß sie bei Knochen und Metallen fast vollständig zurückgehalten werden.

Solche Körper ergeben auf der Platte also einen Flecken, der von den zersetzenden Strahlen nicht berührt wird, und so wird das photographische Schattenbild des ausgestellten Gegenstandes erzeugt. Inzwischen wurde die Projektionslampe ebenfalls hergestellt, die Platten enthüllt und nach den gewöhnlichen photographischen Behandlungen in die Lampe gebracht. Die Bilder waren in Rücksicht auf die einfachen zu Gebote stehenden Apparate wider Erwarten gut gelungen. Die indiskreten Strahlen hatten auf die Platte den Inhalt des Portemonnaies eines Herren aus dem Publikum geschrieben, Schlüssel, Uhrketten u. darauf gezeichnet.

Die Photographie der Menschenhand konnte nicht vorgenommen werden, weil die erforderliche Pose drei volle Stunden dauern würde. Das Experiment war aber zum Voraus durch Herrn d'Huart gemacht und die Platte aufbewahrt worden. Dieselbe ergab eine zum Erstaunen nette Photographie des Knochengerüstes im Innern der Hand.

Kurz: Jedermann gewann eine ziemlich korrekte und jedenfalls angenehm befriedigende Idee jener Forschung der Wissenschaft, welche gegenwärtig so gewaltiges Aufsehen erregt und allenfalls zu großen Leistungen berufen ist. Den beiden Herren sind die Besucher zum größten Dank verbunden.

Annexe 9

Article paru le 11 février 1896 dans le *Luxemburger Wort* relatant la conférence faite devant l'Institut grand-ducal. Les applications médicales ne sont pas évoquées.

La découverte du Dr. Roentgen.

Samedi soir, MM. les professeurs de Waha et d'Huart avaient la gracieuseté de réunir, dans la salle de physique, les membres de la section des sciences naturelles et mathématiques de l'Institut et tout le corps professoral de l'athénée et de l'école industrielle, dans le but de leur exposer un certain nombre de faits relatifs à la grande découverte du docteur Roentgen. M. de Waha a ouvert la séance par une description claire et précise des appareils nécessaires à ce genre d'expériences. Avec son talent bien connu, il est parvenu, par son enseignement, qui n'a duré qu'un quart d'heure, à mettre tout son auditoire à même de comprendre les importants travaux qui ont trait à la nouvelle découverte.

M. Emile d'Huart a pris alors la parole. Il a exposé, d'une manière nette et concise, la théorie de la photographie et la différence qui existe entre l'action de la lumière sur les plaques sensibles et celle des rayons Roentgen.

Après ces explications intéressantes, que tout l'auditoire suivait avec la plus grande attention, le jeune conférencier a soumis à l'action du tube de Geissler un certain nombre d'objets qui tous, sous la main de l'habile opérateur, ont fourni des empreintes qui ne laissaient rien à désirer.

Aussi, quand l'appareil à projections les a dessinées sur l'écran en papier, tous les assistants, émerveillés par cette réussite, ont prodigué leurs applaudissements aux deux savants qui leur avaient réservé une si agréable surprise.

Avant de se séparer, M. le professeur de Waha, en termes bien sentis, a remercié les membres de l'institut et le corps professoral de l'intérêt qu'ils ont pris à la conférence de ce jour.

Plein d'admiration pour les faits observés, M. le professeur Reuter lui a répondu à peu près en ces termes:

Messieurs, en ma qualité de président de la section des sciences naturelles de l'Institut, et au nom de tous mes collègues, je vous remercie bien sincèrement de l'honneur que vous nous avez fait de nous inviter à votre savante conférence. Votre enseignement a été bien clair et bien précis, et vos belles expériences ont réussi à merveille; nous vous en félicitons tous. Le sujet que vous aviez choisi, Messieurs, était bien fait pour exciter la curiosité de tout le monde. Maintenant, plus que jamais, nous admirons la belle découverte du docteur Roentgen, qui, nous n'en doutons pas, exercera une influence heureuse, non seulement sur l'étude des sciences naturelles, mais probablement aussi sur différentes branches de l'industrie. Le terrain des investigations est immense et les travailleurs ne manqueront pas.

En terminant, Messieurs, je ne puis pas m'empêcher de vous dire que, malgré mon admiration pour les faits qui nous ont été révélés, je regrette une chose, c'est que, par les procédés nouveaux, les porte-monnaies deviendront transparents, ce qui fera parfois le désespoir de bien d'honnêtes gens.

Dans l'espoir d'être bientôt convié à une nouvelle réunion, je vous réitère encore les chaleureuses félicitations de toute l'assemblée.

Les applaudissements prolongés qui ont retenti à la fin de la séance ont prouvé que les assistants, sans exception, ont emporté un agréable souvenir de cette belle soirée scientifique.

Annexe 10

Extrait d'un article paru le 27 janvier 1896 dans le quotidien belge *Patriote* décrivant les premières applications médicales des rayons X en Autriche.

[...]

Dans la clinique du professeur Mojetiz, au grand hôpital de Vienne, deux essais, parfaitement réussis, de l'application des rayons Rœntgen viennent de démontrer la grave importance de la découverte.

Les épreuves photographiques ont montré, très distinctement, dans une main, blessée par un coup de revolver, d'un homme, le siège du petit projectile qui a été enlevé sans la moindre difficulté.

En second lieu, chez une jeune fille soumise à une opération, le médecin a constaté une difformité nettement caractérisée du pied. Là aussi, grâce aux indications des rayons invisibles, l'opération a eu la plus heureuse issue.

Annexe 11

Article paru le 13 février 1896 dans le quotidien *Luxemburger Zeitung*. La première partie reprend un récit du journal *Berliner Tageblatt* décrivant la première opération chirurgicale allemande faite le 9 février 1896 à la suite d'une radiographie. La deuxième partie décrit le fluoroscope inventé par le professeur Salvioni.

In Berlin fand dieser Tage die erste chirurgische Operation unter Benutzung der X-Strahlen statt. Bei einem Arzt im Westen meldete sich eine Milchfrau, die über unerträgliche Schmerzen im Arme klagte. Bei der Untersuchung der Hand fand man einen kleinen schwarzen Punkt. Die Frau erklärte, sie habe sich vor zwei Monaten an dieser Stelle eine Nadel in die Hand gestoßen, die beim Herausziehen vielleicht abgebrochen sei. Als der Arzt meinte, das sei schwer festzustellen, erwiderte – so erzählt das „B.T." – die Milchfrau: „Ja wozu haben wir die X-Strahlen?" Daran habe er auch schon gedacht, sagte der Arzt und verfügte sich mit der Frau nach der „Urania", wo es Herrn Dr. Spieß gelang, nach dreiviertel Stunden eine Photographie der Hand herzustellen, in der sich ein Nadelstückchen genau hervorhob, dessen Herausziehen mit Leichtigkeit darauf erfolgte. Als die Milchfrau sich dann bedankte, fügte sie die Worte bei: „Bitte, geben Sie mir auch eine Photographie, ich will sie in meiner Budike aufhängen, darauf bekomme ich neue Kunden." In der nächsten Sitzung der medizinischen Gesellschaft wird Näheres über diese praktische Verwendung der neuen Entdeckung mitgeteilt werden. – Demselben Blatt schreibt Herr Dr. Spieß zu der Meldung, daß Professor Salvioni in Perugia ein Instrument erfunden habe, durch welches man in den Stand gesetzt werde, Röntgen-Strahlen zu sehen, Folgendes: „Ein Tubus, etwa gestaltet wie die Hälfte eines Opernglases, erhält statt der Linse eine undurchsichtige Pappe, welche auf der Innenseite mit fluoreszierendem Salze bestrichen ist. Gewöhnliches Licht sieht man durch diesen Tubus nicht. Die Röntgen-Strahlen aber durchdringen die Pappe und bringen das Salz zum Leuchten. Die Abänderung gegenüber dem Röntgen'schen Verfahren besteht nur in der Anbringung des Tubus, welcher fremdes Licht vom Auge abhält, also die Beobachtung im hellen Zimmer gestattet." – [...]

Annexe 12

Extrait de l'article paru le 5 mars 1896 dans le *Luxemburger Wort* au sujet des applications médicales

Die Röntgenstrahlen

[...]

In Frankfurt a. M. sind die Röntgenstrahlen schon in etwa dreißig Fällen im Interesse der Heilkunde auf Veranlassung dortiger Ärzte angewandt worden. Es wurden mit Erfolg Hände, Arme, Füße und Unterschenkel aufgenommen, und zwar: fünf Handverletzungen durch Nadeln, wobei in vier Fällen der Ort der eingedrungenen Nadel in der Hand mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, eine Hand mit eingedrungenem Eisensplitter, eine Hand mit einer Kugel im Handgelenk, zwei Finger mit Knochenverletzungen, eine Hand mit Knochenbruch, eine Hand mit Verwachsung eines Fingers, zwei Hände mit Gicht, zwei Hände mit spina ventosa, Hände und Fuß

eines an Akromegalie leidenden Knaben, ein Unterarm mit Knochenresektion, zwei Ellenbogen mit Knochenerkrankungen, ein Ellenbogen mit Ankylose, ein Ellenbogen mit Gelenkbruch, ein Unterschenkel und einige Zehenaufnahmen. Versuche, durch den Oberschenkel und durch den Rumpf zu photographieren, haben noch keine befriedigenden Resultate ergeben.

Bibliographie

Adams, G. D. (1996): «Wilhelm Conrad Roentgen: The American Association of Physicists in Medicine 1995 Radiology Centennial Hartman Oration», Health Physics vol. 70 n° 5, 636-638.

Bienek, K. H. P. (1994): Medizinische Röntgentechnik in Deutschland. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Birkenhake, S. et Sauer, R. (1995): «Historical essentials influencing the development of radiooncology in the past 100 years», Experientia vol. 51 n° 7, 681-685.

Bottomley, J.-T. (1896): «Les vibrations longitudinales de l'éther. A propos des rayons de Roentgen», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 65-66.

Bourget, P. (1996): «Et l'homme devint transparent...» Ds: Surprenantes histoires de médecine. Presses de la Cité, Paris, 83-88.

Brachner, A., Eckert, M., Blum, M. et Wolfschmidt, G.(1995): Röntgenstrahlen: Entdeckung, Wirkung, Anwendung. Deutsches Museum München.

Brunel, G. (1896): Manuel pratique de radiographie par l'emploi des rayons X et applications de la découverte du Dr Roentgen. Bibliothèque des actualités industrielles n° 70. Tignol, Paris.

Claude, G. (1903): L'électricité à la portée de tout le monde. Dunod, Paris.

Dessauer, F. (1945): Wilhelm C. Röntgen. Die Offenbarung einer Nacht. Kämpfer und Gestalten vol. 5. Otto Walter, Olten.

Dufet, H. (1897): Cours élémentaire de physique. Félix Alcan, Paris.

Eggert, J. (1931): Introduction à la photographie radiologique. Imprimerie Crété, Corbeil.

Elke, M. (1995a): «The centenary of W. C. Roentgen's discovery: a look at developments in science, clinical radiologic practice and environmental problems», Experientia vol. 51 n° 7, 637-639.

Elke, M. (1995b): «One century of diagnostic imaging in medicine», Experientia vol. 51 n° 7, 665-680.

Felten, P. (1961): «Regards en arrière. Histoire de la Société des Sciences médicales de 1861 à 1961», Bulletin de la Société des Sciences médicales, 355-367.

Fölsing, A. (1995): Wilhelm Conrad Röntgen. Aufbruch ins Innere der Materie. Hanser, München.

Foulger, S. (1995): «The discovery of x-rays», Physics Education vol. 30 n° 6, 330-334.

Frame, P. W. (1996): «Radioactivity: Conception to Birth: The Health Physics Society 1995 Radiology Centennial Hartman Oration», Health Physics vol. 70 n° 5, 614-620.

Fraunberger, F. (1985): Illustrierte Geschichte der Elektrizität. Aulis, Köln.

Fraunberger, F. (1988): «Von Röhren und Strahlen. Kathodenstrahlen,

Röntgenstrahlen, Uranstrahlen, Geißler-, Hittorf-, Crookesröhren», Kultur und Technik n° 1, 29-37.

Fricks, J. (1909): Physikalische Technik oder Anleitung zu Experimentalvorträgen sowie zur Selbstherstellung einfacher Demonstrationsapparate, 7e éd. Vieweg, Braunschweig.

Fritz-Niggli, H. (1995): «100 years of radiobiology: implications for biomedicine and future perspectives», Experientia vol. 51 n° 7, 652-664.

Glasser, O. (1995): Wilhelm Conrad Röntgen und die Geschichte der Röntgenstrahlen, 3e éd. Springer, Berlin.

Gloden, A. (1955): «L'oeuvre pédagogique des professeurs de physique de l'Athénée de 1837 à 1945 et leur activité scientifique dans le domaine de la physique». Ds: Athénée grand-ducal de Luxembourg. Trois cent cinquantième anniversaire de sa fondation. Imprimerie Bourg-Bourger, Luxembourg, 373-384.

Grechen, M., Lanners, N., Schlottert N. et Hamus, J.-P. (1919): Mathias de Waha. Ein Lebensbild. Imprimerie Victor Buck, Luxembourg.

Harris, J. (1995): «On the education of revolutionary physicists: WC Röntgen and AH Becquerel», School Science Review vol. 77 n° 278, 7-18.

Hennig, U. (1989): Deutsches Röntgen-Museum Remscheid-Lennep. Westermann, Braunschweig.

Henrard, E. (1910): La recherche et l'extraction des corps étrangers opaques aux rayons X. Ernest-Goossens, Bruxelles.

Hessenbruch, A. (1995): «X-rays for medical use», Physics Education vol. 30 n° 6, 347-355.

Hury, C. (1961): «Table méthodique et analytique des matières contenues dans le Bulletin de la Société des Sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg, de 1864 à 1961 inclusivement», Bulletin de la Société des Sciences médicales n° 3, 599-.

Jech, B. (1995): «1995: centenaire de la découverte des rayons X ‚Sur un nouveau type de rayons'», Bulletin de l'Union des physiciens vol. 89 n° 779, 1887-1908.

Kaiser, W. (1997): «100 Jahre Elektron – oder: Die Vielschichtigkeit eines physikalischen Entdeckungsprozesses», Physikalische Blätter vol. 53 n° 9, 855-859.

Kathren, R. L. (1996): «Pathway to a paradigm: The linear nonthreshold dose-response model in historical context: The American Academy of Health Physics 1995 Radiology Centennial Hartman Oration», Health Physics vol. 70 n° 5, 621-635.

Kaufmann, W. (1915a): «Die Kathodenstrahlen». Ds: P. Hinneberg (éd.): Die Kultur der Gegenwart, 3e partie, volume 3-1: Physik. Teubner, Leipzig, 450-457.

Kaufmann, W. (1915b): «Die Röntgenstrahlen». Ds: P. Hinneberg (éd.): Die Kultur der Gegenwart, 3e partie, volume 3-1: Physik. Teubner, Leipzig, 467-477.

Knaff, E. (1901): «Ein Fall von Ellbogengelenkbruch mit Röntgenstrahlen untersucht», Bulletin de la Société des Sciences médicales, 163-168.

Kugener, H. (1995): Die zivilen und militärischen Ärzte und Chirurgen in Luxemburg, von den Anfängen bis 1914. Edition Kugener, Luxembourg.

Landwehr, G. (1995): «Röntgens Entdeckung und die moderne Physik», Physikalische Blätter vol. 51 n° 11, 1069-1074.

Lemmerich, J. (1995): «Röntgen: what else did he do?», Physics Education vol. 30 n° 6, 334-338.

Lossau, N. (1995): Röntgen: Eine Entdeckung verändert unser Leben. vgs, Köln.

Lucas, J.-D. (1898): Conditions de perfection des silhouettes Röntgen et étude de l'efficacité actinique des diverses régions du tube de Crookes. Présenté le 4 avril 1896 à la classe des sciences. Mémoires couronnés et mémoires des savants étrangers publiés par l'Académie royale des sciences, des lettres et des beaux-arts de Belgique, vol. 55. Hayez, Bruxelles.

Marx, E. (1919): «Röntgenstrahlen». Ds: E. Marx (éd.): Handbuch der Radiologie, vol. V. Akademische Verlagssgesellschaft, Leipzig.

Mersch, J. (1969): «Emile d'Huart». Ds: Biographie nationale du pays de Luxembourg depuis ses origines jusqu'à nos jours. La famille Thorn. Les barons d'Huart. XVIIe fascicule. Imprimerie Victor Buck, Luxembourg, 317-331.

Mould, R.F. (1995a): «The early history of x-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915», Physics in Medecine and Biology vol. 40 n° 11, 1741-1787.

Mould, R.F. (1995b): A century of x-rays and radioactivity in medicine: with emphasis on photographic records of the early years, 2e éd. Institute of Physics Publishing, Bristol.

Olivier, L. (1896): «La photographie de l'invisible», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 49-51.

Pallardy, G. (1989), Pallardy, M.-J. et Wackenheim, A.: Histoire illustrée de la radiologie. Editions Roger Dacosta, Paris.

Perrin, J. (1896): «Sur les rayons de Röntgen. Recherches expérimentales», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 66-67.

Poincaré, H. (1896): «Les rayons cathodiques et les rayons Röntgen», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 52-59.

Przybylski, A. (1995): «Hundert Jahre Röntgenstrahlen. Szenen einer Ausstellung», Physik in unserer Zeit vol. 26 n° 4, 189-191.

Radvanyi, P. et Bordry, M. (1996): «La découverte de la radioactivité d'Henri Becquerel à Pierre et Marie Curie». Ds: Muséum national d'histoire naturelle: Histoire naturelle de la radioactivité, numéro hors-série de la Revue de Gemmologie A.F.G., Paris.

Régnier, L.R. (1899): Radioscopie et radiographie cliniques. Librairie J.-B. Baillière et fils, Paris.

Röntgen, W.-C. (1896): «Une nouvelle espèce de rayons», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 59-63.

Rösler, H. (1995): «The impact of W.K. Röntgen's discovery on the use of internalizable sources of ionizing energy in diagnostic and therapeutic nuclear medicine», Experientia vol. 51 n° 7, 686-702.

Roth, J. (1995): «The consequences of the discovery by W.C. Röntgen for present-day medical physics and radiation protection», Experientia vol. 51 n° 7, 640-651.

Schedel, A. (1995a): «An unprecedented sensation – public reaction to the discovery of x-rays», Physics Education vol. 30 n° 6, 342-347.

Schedel, A. (1995b): Der Blick in den Menschen: Wilhelm Conrad Röntgen und seine Zeit. Urban et Schwarzenberg, München.

Schuster, A. (1896): «Sur les ‚rayons de Röntgen'», Revue Générale des Sciences pures et appliquées vol. 7 n° 2, 64.

Schreier, W. et Franke, M. (1995): «Geschichte der Physikalischen Gesellschaft zu Berlin 1845-1900», Physikalische Blätter vol. 51 n° 1, F9-F59.

Seliger, H. H. (1995): «Wilhelm Conrad Röntgen and the glimmer of light», Physics Today, vol. 48 n° 11, 25-31.

Squires, G. (1997): «J.J. Thomson and the discovery of the electron», Physics World, vol.10 n° 4, 33-36.

Sumner, D. (1995): «X-rays – risks versus benefits», Physics Education vol. 30 n° 6, 338-342.

Thibaud, J. (1935): Les rayons X, Collection Armand Colin n° 120 2e éd. Librairie Armand Colin, Paris.

Thumm, W. (1975): «Röntgen's discovery of X rays», The Physics Teacher, vol. 13 n° 4, 207-214.

Tousey, S. (1910): Medical Electricity and Röntgen Rays with chapters on phototherapy and radium. W. B. Saunders Company, Philadelphia.

Trevert, E. (1988): Something about X rays for everybody, réimpression de l'édition de 1896. Medical Physics Publishing Corporation, Madison.

Van Tiggelen, R. et Pringot, J. (1995): Cent ans de rayons X en Belgique. Asklepios, Bruxelles.

Weinhold, A.F. (1913): Physikalische Demonstrationen. Anleitung zum Experimentieren im Unterricht an höheren Schulen und technischen Lehranstalten, 5e éd. Barth, Leipzig.

Willems, A. (1939): «Chimie et professeurs de chimie de 1839-1939». Ds: Journal des professeurs (éd.): Un siècle de vie intellectuelle 1839-1939. Luxembourg, 301-328.

(1896): Compte rendu de la séance du 9 février 1896, Fauna, Société des naturalistes luxembourgeois, vol. 6 n° 4, 33-35.

(1896): Compte rendu de la séance du 15 mars 1896, Fauna, Société des naturalistes luxembourgeois, vol. 6 n° 5, 49-51.

(1896): Compte rendu de la séance du 19 avril 1896, Fauna, Société des naturalistes luxembourgeois, vol. 6 n° 6, 65-66.

(1896): Ausführliche Anleitung zu Versuchen mit Röntgenschen X-Strahlen. Nebst Original-Photographien und Beschreibungen neuer Apparate. E. Leybold, Köln.

(1992): The centenary of Röntgen's rays 1895-1995 celebrations in Belgium, R. Van Tiggelen (éd.), Musée belge de Radiologie, Bruxelles.

(1995): 100 Jahre Röntgenstrahlen – Ausstellung aus Anlaß der Entdeckung der Röntgenstrahlen in Würzburg am 8. November 1895. Ausstellungskatalog, 2e éd. Jost Lemmerich (éd.), Université de Würzburg, Würzburg.

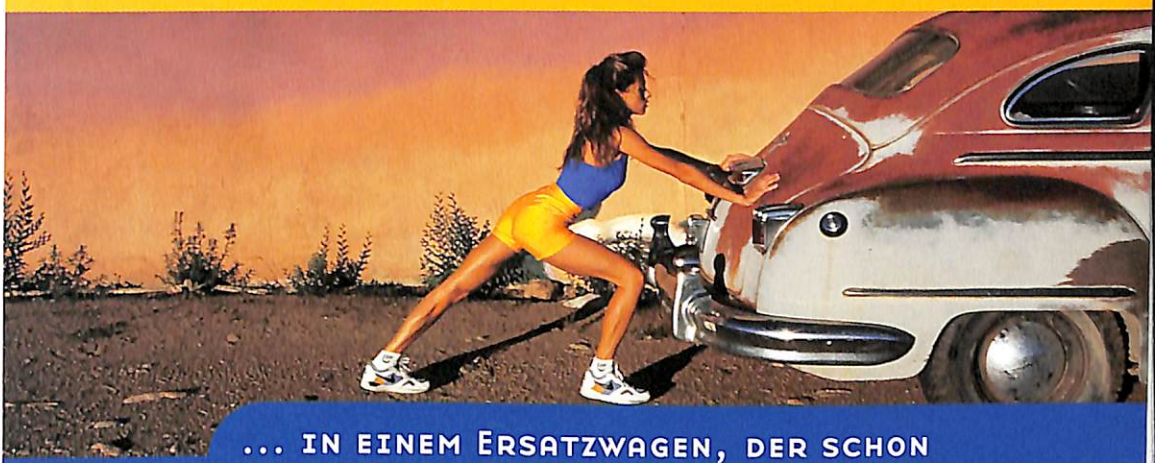
Source des illustrations

Ausstellungskatalog Würzburg (1995) pp. 32, 46, 49, 51, 71; Kaiser (1997) p. 856; Mould (1995a) p. 1753; Thumm (1975) p. 212; Van Tiggelen (1995) p. 16-17.

EXTRA BONUS
BON CONDUCTEUR
50% der Prämie

autoFLEX
ASSURANCE & ASSISTANCE

DIE GANZ SCHLAUEN KOMMEN IMMER SICHER NACH HAUSE



... IN EINEM ERSATZWAGEN, DER SCHON AN ORT UND STELLE BEREITSTEHT.

Wenn es kracht, ist es schon zu spät: ein Unfall ist schnell passiert! Wir stellen Ihnen ein neues Ersatzfahrzeug zur Verfügung - und zwar sofort! In dem Moment, wo Ihr eigener verunfallter Wagen abgeschleppt wird, steht das Ersatzauto schon an Ort und Stelle bereit! Und im Ausland übernehmen wir eine ganze Reihe der Nebenkosten, die bei einem Unfall entstehen können.

Für die unfallfreien Fahrer haben wir jetzt eine besonders gute Nachricht! Ab sofort erhalten Sie eine Ermäßigung auf Ihre Kaskoversicherung, die bis zu 50% der normalen Prämie betragen kann. Und falls Sie doch einmal einen Unfall haben, berechnen wir die Neueinstufung in der Bonus-Malus-Tabelle nicht mehr nach einer allgemein gültigen Pauschale, sondern auf Grundlage des wirklich entstandenen Schadens!

Aber Autoflex ist weit mehr als nur eine einfache Kaskoversicherung. Mit der obligatorischen Autohaftpflichtversicherung, der Unfallversicherung und dem Rechtsschutz haben wir für Sie ein Versicherungspaket geschnürt, das Sie in jeder Situation optimal schützt.

Service total, fairer Preis und globaler Versicherungsschutz... Für einen Kostenvoranschlag, oder wenn Sie an weiteren Informationen interessiert sind, steht Ihnen Ihr Versicherungsagent der Bâloise gerne zur Verfügung. Oder rufen Sie uns an unter der Nummer 290 190 290!

M B S - GREY

Bâloise
Assurances
MAT SECHERHEET MEI FREED UM LIEWEN

Zone d'activité Cloche d'Or - 1, rue Emile Bian - L-1235 Luxembourg - Tel.: 290 190-1 - Fax: 290 592
47, rue Prince Henri - L-9047 Ettelbruck - Tel.: 81 69 79-1 - Fax: 81 90 60

VOLVO

SWEDISH IS SAFE. AND BEAUTIFUL.

Volvo S80

Il y a quelques années encore, les Volvos étaient surtout connues pour leur robustesse. Aujourd'hui, elles sont également élues pour leurs formes. Ainsi, en 1999, la Volvo S80 n'a pas seulement reçu le European Security Award, chose somme toute banale pour une Volvo, mais elle a également été récompensée par le European Design Award.

Et si l'Award du meilleur service au client existait, nous serions sûrement nominés. Car, afin de vous faciliter la vie, nous avons adapté nos heures d'ouverture à votre emploi du temps, nous mettons à votre disposition une voiture de remplacement, instrument de travail indispensable pour les médecins, et nous vous proposons un service «Airport» unique au Luxembourg.

Heures d'ouverture Scancar Luxembourg: 06h00 - 22h00

SCANCAR NORD
2, PORTE DES ARDENNES
L-9145 ERPELDANGE-ETTELBRUCK
TEL.: 81 22 55-1 FAX: 81 22 55-22
E-MAIL: scancarn@pt.lu

SCANCAR LUXEMBOURG
18, RUE DES PEUPLIERS
L-2328 LUXEMBOURG-HAMM
TEL.: 43 96 96-1 FAX: 43 96 76
E-MAIL: scancar@pt.lu