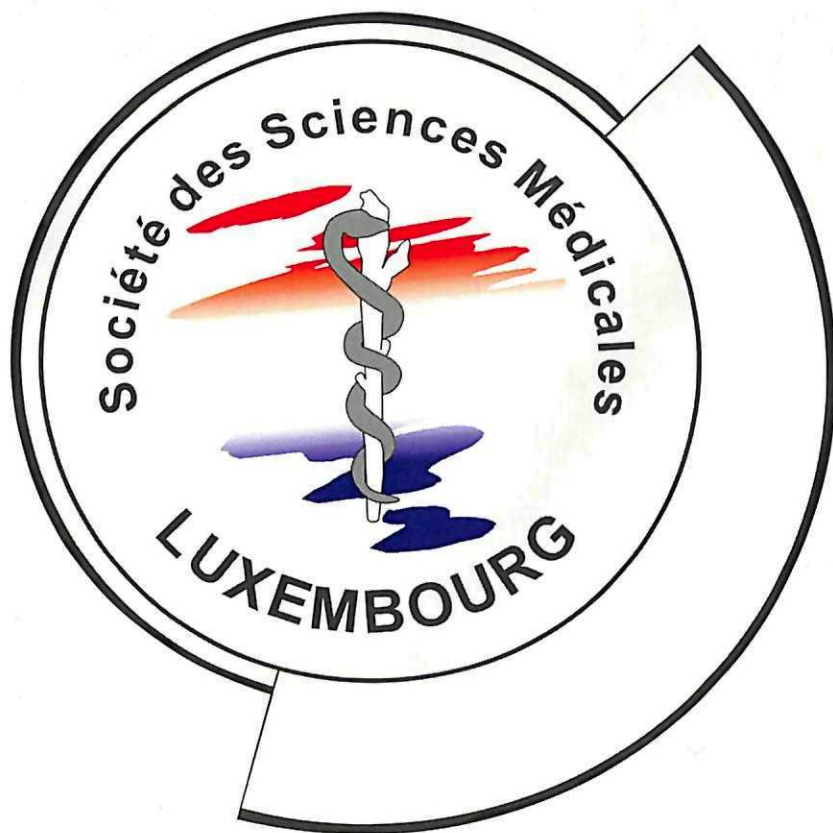


BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/03

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2003

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

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr M. Schroeder;
Membres: Dr G. Berchem; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.);
Jacqueline Genoux-Hames (pharmacienne);
Prof. Cl. Muller;
Dr R. Stein; Dr G. Theves; R. Welter.
Membres cooptés: Dr R. Blum; Dr P. Burg;
Prof. Ch. Pull; Dr P. Putzeys.

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse,
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 48 41 31 – Fax: ++352 26 31 03 93
GSM: ++352 091 199 733
E-mail: mkeipes@pt.lu
Comptes en banque: CCPL 448-60
DEXIA-BIL 4-101/4115
Rédaction: Dr G. Theves et Dr G. Berchem
63, rue de Luxembourg, L-8140 Bridel
Tél: ++352 33 99 69 – Fax: ++352 26 330 781
E-mail: georges.theves@pt.lu et
berchem.guy@chl.lu

NOUVEAU



Global Pro et Global Pro⁺

Enfin des solutions
intelligentes,
complètes et à frais
réduits au service
des professionnels.

Package Global Pro, simple et efficace

- ◆ Compte courant Optiflex
- ◆ Tarification transparente et économique pour les opérations de transfert (jusqu'à 35 transferts gratuits)
- ◆ Assurance "décès accident" (couverture jusqu'à 50.000 EUR)
- ◆ Accès électronique gratuit à vos comptes
- ◆ Conditions préférentielles sur d'autres produits et services

Pour connaître plus en détail les nombreux avantages des packages Global Pro et Global Pro⁺, contactez-nous au 4242-4040 ou passez à l'agence BGL la plus proche.

www.globalpro.lu

Sommaire

• Review of laparoscopic and open colorectal surgery in the „Zitha“ Hospital (Luxembourg) in the year 2002	7
<i>J. Kayser et al.</i>	
• Ponction-lavage-infiltration des calcifications tendineuses de l'épaule	17
<i>Y. Lasar & J. Azzolin</i>	
• β3 integrins: major therapeutic targets of the near future	23
<i>E. Schaffner-Reckinger</i>	
• Meeting report: SarLorLux-Tagung für klinische und Experimentelle Virologie	35
<i>F. Fack</i>	
• Meeting report : 10 years Department of Immunolgy at the LNS	38
• Revue de livre: Prothèses totales du genou	39
<i>L. Schuman</i>	
• Les publications dans les revues scientifiques à l'étranger	45
• Communication présentées à l'Assemblée Générale du 26. 03. 03	51
• L'activité de l'EMEA avec références spéciale sur les activités de la Commission pour maladies rares et médicaments orphelins	57
<i>H. Metz</i>	
• 36th Meeting of the Comitee for Orphan Medicinal Products	60
• HIV-1 subtypes in Luxemburg, 1983 to 2000	61
• A l'occasion du 50^{ème} anniversaire de la Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport	63
<i>J. Felten</i>	
• Calendrier des conférences et présentations	75
• 75^{ème} anniversaire du Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois	78
<i>G. Michel</i>	
• Fédération des Académies nationales de Médecine	79

Vorsprung durch Technik www.audi.lu



La nouvelle Audi A8.
Share the excitement.

Maintenant chez votre partenaire Audi.

Autosdiffusion M. Losch
Importateur

Garage M. Losch
Luxembourg

Garage Roby
Dudelange

Crucian

Review of laparoscopic and open colorectal surgery in the "Zitha" Hospital (Luxembourg) in the year 2002

Kayser J., Faber C., Bisdorff J., Bock C., Pescatore P., Reichling J., Sand J., Turk Ph.

Department of visceral and laparoscopic surgery
"Department of gastroenterology" "Department of Oncologie
Hospital „Zitha“, Luxembourg

Abstract

Background: A review and outcome of laparoscopic colorectal surgery in the visceral surgery unit in the Zitha Hospital for the year 2002.

Methods

All patients, presenting with benign or malignant disease of the colon or rectum were evaluated. Depending on the tumour size, a laparoscopic approach is advocated whenever possible. Operation and patient specific factors (age, duration of the procedure and duration of hospital stay, diagnosis of malignant tumour versus benign disease, conversion and complication rate) are presented. Patients who had to be converted are classified under the open surgery group.

Results

A total of 103 laparoscopic or open procedures on the colon/rectum were performed between the 1st of January 2002 and the 31st of December 2002. 74 % were treated by a laparoscopic and 26 % by an open approach. 10 out of 103 patients did not undergo a colonic resection but instead an emergency colostomy/ ileostomy or

oversewing of a bowel leak, in 8 cases performed laparoscopically. 44 patients have been operated for a benign disease (36 laparoscopic and 8 open procedures) and 59 patients have been treated for a malignant disease (40 laparoscopic and 19 open procedures). The average operating time for the laparoscopic resection was 160 minutes in comparison to 182 minutes for the open resection. The conversion rate (inclusive of non-resection procedures) was 5% for a benign disease and 11% for colorectal cancer. The minor complication rate was 16% in laparoscopic surgery and 30% in open surgery. We saw two major complications in both the open and laparoscopic groups (4%). Reoperation was necessary in one patient out of 103. The average post-operative hospital stay was 7.78 days for the laparoscopic and 16.6 days for the open group. The hospital mortality was 2.9%.

Conclusion

The laparoscopic colorectal resection is a safe and beneficial procedure for the patient when used in experienced hands.

Keywords

laparoscopic versus open colonic resection, feasibility, complications, outcome.

Introduction

Reduced hospital stay, less postoperative pain, earlier resumption of diet and bowel function and earlier return to work are accepted advantages in laparoscopic surgery. A better immune response with less tumour recurrence is widely discussed. A practical truth, difficult to evaluate in the short term, seems to be the more precise oncological dissection in laparoscopic surgery. Better long-term results for colorectal cancer may be expected.

The author has been performing laparoscopic colorectal surgery for 10 years. In our hospital, all colonic resections for cancer are done laparoscopically whenever possible. To audit our results, we participate in a German retrospective multicenter study for laparoscopic colorectal surgery. To offer an optimal treatment and follow up, we discuss each patient in our "Centre de Chirurgie tumorale", a multidisciplinary expert round, including surgeons, gastroenterologists, oncologists, radiologists, radiotherapists, gynaecologists, urologists and pathologists.

Patients and methods

In the year 2002, 103 patients have been treated for a colorectal disease in our hospital. In this review all patients are considered, irrespective of whether they suffered from benign or malignant disease or if surgery was elective or emergency.

10 operated cases were not subjected to resection. 3 patients had a laparoscopic closure of a large bowel perforation, and 7 an ileostomy/ colostomy (5 laparoscopic and 2 open). They will not further be discussed in this paper.

The technique for colonic dissection does not differ from open to laparoscopic surgery. The main lymphovascular pedicles are ligated at the beginning of the operation, the "no touch" technique is always respected, the tumour free margin of resection of 10 cm proximal and distal (2 cm distal for rectal cancer) is usual practice. In sigmoid resection and anterior rectal resection the splenic flexure is routinely mobilized. En bloc resection of tumour adherent to adjacent organs is performed. The CT-scan, together with the clinical features, determines if a laparoscopic operation is indicated or not. In case of a laparoscopic approach, the size of a malignant tumour or the degree of infiltration can still make conversion mandatory. An intraoperative ultrasound of the liver in malignant disease is available.

Patients with T2 rectal cancers with complicating local factors like size or ulceration, or a higher stage tumour in the extraperitoneal space, or with positive lymphnodes, undergo preoperative chemo-radiotherapy. We always perform a "Total Mesorectal Excision". When the carcinoma is located in the distal half of the rectum, we start dissection of the inferior mesenteric artery and vein, and mobilization of the splenic flexure laparoscopically to undertake a programmed conversion in cases where the tumour is too big in relation to the pelvic floor, particularly in men.

Results

From the 1st of January 2002 to the 31st of December 2002, we operated on 103 patients for colorectal disease, performing a laparoscopic approach in 76 (74%) and a laparotomy in 27 (26%) of the patients. Bowel resections were performed laparoscopically in 68 patients and by open surgery in 25 patients. Benign and malignant diseases are hereafter discussed separately.

Benign disease

In benign disease, we mostly operated for diverticulitis, followed by an adenoma or ulcerative colitis of the colon (Table 1). The indication for a sigmoid resection for diverticulitis is shown in Table 2 and our histology results in Table 3.

The average age in benign disease was 64, the youngest being 38 and the oldest 90 years old. The mean operating time for the laparoscopic approach was 150 minutes and 146 minutes for the open procedure. The shortest procedure in laparoscopic surgery was a right hemicolectomy (60 minutes) and the longest a total proctocolectomy with ileoanal pouch anastomosis (480 minutes). A laparoscopic right hemicolectomy lasted on average 62 minutes versus 111 minutes for the open approach. Laparoscopic sigmoid resection for benign disease lasted 144 minutes in average compared to 233 minutes for open surgery (bearing in mind that these two operations have required conversion).

The conversion rate was 2 of 34 patients (3 patients with right hemicolectomy were planned to be operated conservatively, one patient operated by TEM). Both conversions were due to bleeding

caused during mobilisation of the splenic flexure (one case was due to an injury of a short gastric vessel which could not clearly be identified in an obese patient, in the other case bleeding was due to laceration of the spleen).

The mean postoperative hospital stay for the laparoscopic approach was 7.5 days, the shortest stay was 3 days and the longest stay 16 days. The mean postoperative hospital stay for the open procedure was 23.4 days. There was neither mortality nor anastomotic fistula in the benign group.

Intraoperative complications occurred in the laparoscopic group 12.5% of patients: one spleen laceration, one major bleeding out of a short gastric vessel and twice a bladder injury with the suprapubic trocar. In open surgery, minor postoperative complications were present in 3 out of 7 patients (Table 4). We saw two major postoperative complications in the open group, one splenic thrombosis with a septic infarct making a splenectomy necessary the third postoperative day. The second major postoperative complication was a respiratory insufficiency due to chronic bronchitis and alcohol abusos needing a prolonged respiration. No major postoperative complication occurred in the laparoscopic group, but minor complications occurred 7 out of 32 patients (Table 4).

Malignant disease

In the results of malignant disease, a distinction is made between colonic cancer and rectal cancer.

Colonic cancer

Table 5 shows the location of the colonic tumours. Table 6 illustrates the dif-

ferent procedures, differentiating the open and laparoscopic approach.

The average age of a patient presenting with a colonic cancer in our hospital is 68 years, the youngest patient being 38 and the oldest 91 years old.

The average operating time in the laparoscopic group was 141 minutes, the shortest procedure lasting 65 minutes (right hemicolectomy) and the longest 235 minutes (total colectomy). The average time for a laparoscopic right hemicolectomy was 91 minutes and for a laparoscopic sigmoid resection was 165 minutes.

The average operating time in the open group was 159 minutes. The longest procedure (285 minutes) was a sigmoid resection for a stenotic carcinoma, the operation being complicated by multiple adhesions. The shortest operation was a palliative segmental resection of the transverse colon (90 minutes). We took 121 minutes on average to perform a conventional right hemicolectomy and 172 minutes for a conventional sigmoid section.

The conversion rate was 2 out of 24 patients. The reasons for conversion were infiltration of a sigmoid carcinoma into the uterus and technical difficulties in a right hemicolectomy because of a previous right nephrectomy.

The mean hospital stay in the laparoscopic group was 10.7 days, the shortest stay was 4 days and the longest stay was 36 days because of a cerebral infarct on the 2nd postoperative day. The mean hospital stay for the open procedure was 12.6 days, ranging from 7 to 21 days. No intra-operative complica-

tions were encountered in the laparoscopic group.

Three patients died following open resection of colonic cancer. A 74 year old patient, suffering from cardiomyopathy, died the second day due to a cardiac arrest after an uneventful extended left hemicolectomy plus sigmoid resection for a pT4N1M1 (abdominal wall metastases) carcinoma. The second death occurred on the 5th postoperative day after septic complications in a 74 year old patient presenting with a mechanical ileus due to diffuse small bowel adhesions (after multiple operations) and an advanced stenotic carcinoma of the sigmoid. The third death in an 85 years patient occurred the 8th postoperative day due to a lung embolism, the same day the patient was due to leave the hospital after an uneventful rectum resection. A subcutaneous wound abscess was seen as the only postoperative complication in the open group. In the laparoscopic group we encountered three postoperative complications: one prolonged postoperative ileus, 10 days after a total colectomy, one postoperative lymph fistula after a sigmoid resection (which healed conservatively), and one cerebral infarct with a left hemiparesis in a 75 year old patient after an uneventful right hemicolectomy for a pT4 N2 M1 (diffuse liver metastases) G2 carcinoma. No anastomotic fistula was seen in the laparoscopic or in the open group. The histology for colonic carcinoma in laparoscopic and open surgery is shown in Table 7.

The average of number of lymph nodes resected in laparoscopic colonic surgery was 11 (Table 8). The average

number of lymph nodes per specimen in open colonic resections was also 11.

Rectal carcinoma

In Table 9 the therapy for the rectal cancer used in our institution is shown. The histology of the different specimens is illustrated in Table 10. The average age of our patients with rectal cancer is 73 years, ranging from 47-87 years.

The average operating time for a laparoscopic anterior resection of the rectum (including the abdominoperineal amputation but excluding the TEM) was 209 minutes ranging from 120 to 330 minutes. The open procedure took 269 minutes on average.

The mean postoperative hospital stay for the laparoscopic procedure was 11 days, ranging from 6 days to 30 days (this patient suffered from heart insufficiency and postoperative pneumonia). The mean postoperative hospital stay for the open operation was 20.1 days, ranging from 11 days to 33 days. The average number of lymph nodes in the laparoscopic group was 10 versus 11 in the open group (Table 11).

The conversion rate for laparoscopic surgery was 3 out of 17. Two conversions became necessary because of vascular injury (one a pelvic vein and the other from the aorta). The remaining conversion was related to a malfunctioning endo-GIA stapler that did not close the rectal stump. Three intraoperative complications occurred during laparoscopic rectal resection; damage of the Riolland arcade during extraction of the rectum through the suprapubic abdominal wound, and the two vascular injuries mentioned above.

In open surgery we encountered two intraoperative complications; one ureter invaded by rectal cancer was transected and reanastomosed in an 83 year old patient, and a linear stapler failed in a 68 year old patient resulting in the need for a transanal sutured anastomosis and defunctioning ileostomy.

In the laparoscopic group, we observed 3 postoperative complications versus 5 in the open group (Tables 12). Two patients out of 18 had an anastomotic fistula, one patient was treated conservatively by leaving the intraabdominal drain, and the second case was asymptomatic by virtue of the defunctioning ileostomy (radiological incidental finding). No reoperation was needed because of a postoperative complication, but we had to perform a temporary colostomy three months after a rectal resection for partial faecal incontinence with perianal dermatitis in a 74 year old patient. We had no mortality in rectal carcinoma.

Discussion

The laparoscopic approach for colorectal surgery is safe and beneficial for the patient. The average postoperative hospital stay for the laparoscopic approach was 7.8 days, for the open procedure 17, 44 days. The duration of the laparoscopic operation at 160 minutes is shorter than for open surgery, 182 minutes.

The conversion rate for diverticular disease was 2/27; the literature shows a conversion rate of 2-34%^(2,3). The overall patient population (1118 patients) of the multicenter study in which we are participating is yielding a conversion rate of 7.2%. In our patients, we had an overall conversion rate of 8%

(3a). In colonic resection for cancer we had to convert 5 out of 41. Laparoscopic surgery enables a shorter postoperative stay and gives a lower postoperative morbidity compared to the open approach ^(4, 5). Our anastomotic fistula rate is 2 of 93, and thus clearly competitive with the international level (ranging from 1-39 %) ⁽⁷⁾. In the two cases of an anastomotic fistula, both patients underwent a preoperative radiotherapy, and the small leak healed spontaneously. The mortality was 3 out of 89, with no patient dying in the laparoscopic or converted group. Both patients who died were ASA IV with no deaths related to a surgical complication. Large tumours should not be operated laparoscopically. Rectal cancer in the lower half of the rectum should not automatically be resected laparoscopically; but as long as the margin of the mesorectum can clearly be identified at any time and the dissection progresses satisfactorily (depending of the tumour size and the wideness of the pelvis) a laparoscopic approach is safe.

To observe oncological principles, conversion to an open procedure is always advocated in fixed tumours or tumours infiltrating adjacent organs. We witnessed no port-site metastases either in this group of patients or any others since we started operating on colorectal cancer in 1998. Port-site metastases following laparoscopic colorectal surgery might derive from the surgical technique ⁽⁸⁾. As well established principles such as a no-touch technique, fixation of trocars to the skin, protection of the abdominal wall while extracting the tumour from the abdominal cavity, and irrigation of the

trocar site with 5% betadine solution must be observed, it is mandatory that the surgeon be properly trained in laparoscopic colonic resection before starting to operate independently on colorectal cancer ⁽⁶⁾. Since January 2002 we have collected data on all colorectal surgery done in our institution by our "Centre de Chirurgie Tumorale" permit evaluation of our long-term oncological results in the future.

References

- 1) C.M. Schlachta et al. (2000)
Determinants of outcome s in laparoscopic colorectal surgery
Surg. Endosc 14; 258-263
- 2) Ramos et al (1995) Role of laparoscopy in colorectal surgery; a prospective evaluation of 200 cases. Dis Colon rectum 38:494-501
- 3) Gellmann et al (1996)
Laparoscopic assisted colectomy.
Surg. endosc. 10; 1041-1044
- 4) 3a) Kökerling et al (1999)
Laparoscopic resection of the sigmoid diverticulitis Surg. Endosc. 13:567-571
- 5) Stewart et al (1999) Laparoscopic assisted colorectal surgery in the elderly. Br. J. Surg. 86:938-941
- 6) Tuech et al (2000)
Laparoscopic versus open colectomy for sigmoid diverticulitis
Surg. Endosc. 14:1031-1033
- 7) Balli et al (2000)
How to prevent port site metastases in laparoscopic colorectal surgery.
Surg. Endosc. 14: 1034-1036

8) Bruce J. et al (2001)
 Systematic review of the definition
 and measurement of anastomotic
 leak after gastrointestinal surgery,
 Br. J. Surg. 88, 1157-1168

9) Reymond MA et al (1998)
 The pathogenesis of port site
 metastases J. Gastroint Surg. 2:
 406-414

Address for correspondence:

Dr. Jacques Kayser
 24, rue d'Anvers
 L-1130 Luxembourg
 Phone: 00352/48 92 90
 Fax: 00352/40 58 80
 Email:
 chirurgie-zitha.lu,
 chirurgie laparoscopie.lu

Table 1: Indication for a benign disease: 39

• Laparoscopic right hemicolectomy:	3
Adenoma ascending colon /caecum:	3
• Laparoscopic extended right hemicolectomy:	1
Crohn's disease:	1
• Conventional right hemicolectomy:	5
Volvulus:	2
Incarcerated caecum with gangrene:	1
Spontaneous perforation caecum:	1
Adenoma caecum:	(conversion) 1
• Laparoscopic sigmoid resection:	23
Diverticulitis:	23
• Conventional sigmoid resection:	2
Diverticulitis (conversion)	
• Laparoscopic total proctocolectomy with ileopouch anal anastomosis:	2
Ulcerative colitis:	2
• TEM (transanal endoscopic microsurgery):	1
Adenoma of the rectum:	1
• Laparoscopic Rippstein Rectopexy:	2
Anal prolaps:	2

Table 2: Indication for a sigmoid resection in diverticulitis

- history of 2 or more episodes of diverticulitis
- first diverticulitis at the age < 50 years
- first diverticulitis in case of an immune insufficiency
- if a cancer cannot be excluded
- in case of a perforation
- in case of an abscess

Table 3: Histology for diverticulitis 25 patients

• perforated diverticulitis with abscess of the sigmoid:	8
• perforated diverticulitis of the sigmoid with abscess and chronic fistula:	1
• chronic diverticulitis of the sigmoid with peridiverticulitis:	7
• chronic diverticulitis of the sigmoid with chronic focal peritonitis:	2
• diverticulitis of the sigmoid:	3
• diverticulosis of the sigmoid with signs of diverticulitis:	2
• diverticulosis sigmoid:	2

Table 4: Minor postoperative complications:

	<i>laparoscopic</i>	<i>open</i>
respiratory insufficiency with postop respiratory therapy	0	2
prolonged postoperative ileus	1	1
suprapubic subcutaneous wound healing problem	3	0
one subcutaneous abscess in the previous colostomy site	1 1	0 0
postoperative worsening of a preopexisting bronchitis	1	0
postoperative anastomotic bleeding treated conservatively	1	0

Table 5: Colon carcinoma: 32(2)

Caecum/ascending colon/right flexure;	12	(one carcinoid of the appendix)
Transverse colon;	3	(one stomach cancer infiltrating the transverse colon)
Left flexure/descending colon;	5	(one with polyposis coli 1)
Sigmoid;	14	(one ovarian carcinoma infiltrating the sigmoid)

Table 6: Laparoscopic versus open procedures in colon cancer surgery

	<i>laparoscopic</i>	<i>open</i>
right hemicolectomy	8	(one conversion) 4
extended right hemicolectomy	1	0
extended left hemicolectomy	1	3
transversumresection	0	2
sigmoid resection	11	(one conversion) 3
total colectomy	1	0

**Table 7: Histology for carcinoma in laparoscopic and open surgery
(Dukes/UICC classification)**

Histology for carcinoma in 22 patients in the laparoscopic group:

Dukes A /:	8
Dukes B /:	5
Dukes C /:	8
(Dukes D)/:	1

Histology for carcinoma in 10 patients in the open group:

Dukes A/:	0
Dukes B/:	6
Dukes C/:	1
(Dukes D)/:	3

(plus one ovarian cancer and one stomach cancer invading the colon)

**Table 8: Average number of lymph node
per specimen in laparoscopic versus conventional surgery**

Laparoscopic right hemicolectomy:	11, 75
Open right hemicolectomy:	12
Laparoscopic extended right hemicolectomy:	7
Open transversum resection:	2/stomach
Laparoscopic extended left hemicolectomy plus sigmoid resection:	4
Open extended left hemicolectomy plus sigmoid resection:	13
Laparoscopic sigmoid resection:	11, 63
Open sigmoid resection:	10/ovar
Laparoscopic total colectomy:	4

Table 9: Operative therapy for the rectal cancer

TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery):	1
Laparoscopic anterior resection TME (Total Mesorectal Excision):	12
Open anterior resection TME (Total Mesorectal Excision):	6
Laparoscopic abdominoperineal resection with TME (Total Mesorectal Excision):	1

**Table 10: The histology of the different specimen,
differentiated in open and laparoscopic operations**

Histology for laparoscopic (incl. TEM) resected rectal carcinomas (14 patients):

Dukes A: 0 I Dukes B: 4 II Dukes C: 4 III Dukes D: 6 IV

One TEM palliative liver metastases

Histology for the open resected rectal carcinoma (5patients)

Dukes A: 0 I Dukes B: 3 II Dukes C: 1 III Dukes D: 2 IV

**Table 11: The average number of lymph nodes in laparoscopic
versus open surgery**

Laparoscopic surgery (TEM excluded):	10.07
Anterior resection:	10.2
Anterior resection TME:	10
Abdominoperineal resection with TME:	10
Open surgery:	5 patients
Anterior resection TME open:	10.9

Table 12: Minor postoperative complications:

	laparoscopic	open
perineal wound infection in rectum amputation	1	0
pneumonia and prolonged post op. ileus	1	1
prolonged post op. ileus	0	2
prolonged bladder paresis	0	1
renal insufficiency because of pre-renal failure due to dehydration/ileostomy	1	0

Ponction-lavage-infiltration des calcifications tendineuses de l'épaule

Yves Lasar⁽¹⁾, José Azzolin⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de Radiologie diagnostique et interventionnelle

⁽²⁾ Service d'Evaluation et de rééducation fonctionnelles

CHL 4, rue Barblé L-1210 Luxembourg

Abstract

Calcifying tendinitis of rotator cuff is a common and evolutive pathology of the shoulder. This article supports the efficiency of imaging-guided needle puncture trituration and lavage in rotator cuff calcifications after failure of medical treatment. Overall efficiency of this economical ambulatory treatment ranges in the literature from 49 to 100 % and no complication is noted. In our opinion this technique should be used before arthroscopic or surgical removal of the calcifying tendinitis.

Key words

Calcification. Shoulder. Imaging guided puncture. Interventional radiology. Scapulo-humeral periarthrititis.

1. Introduction

La fréquence des calcifications de l'épaule radiologiquement décelable est estimée à environ 3 % de la population générale avec des épaules cliniquement normales.

Parmi les patients ayant une épaule douloureuse la fréquence des calcifications est de 7%⁽¹⁾. L'incidence est maximale dans la population féminine dans la quatrième ou cinquième décade. Leur localisation préférentielle est le tendon du muscle supra-épineux dans 80 % des

cas. Les calcifications sont volontiers bilatérales [24 % selon WELFLING⁽¹⁾ et 46 % selon BOSWORTH⁽⁴⁾] ou peuvent se bilatéraliser secondairement dans la moitié des cas après un délai de 3 ans^(2,3) généralement sur un mode asymptomatique.

2. Physiopathologie

La grande majorité de calcifications péri-articulaires des épaules est constituée de dépôts d'apatites carbonées⁽⁵⁾. Des dépôts de phosphates de calcium basique peuvent aussi y être rencontrés. Les dépôts de pyrophosphate y sont plus exceptionnels⁽⁶⁾.

La physiopathologie des dépôts tendineux est incomplètement élucidée et est probablement plurifactorielle. Des facteurs métaboliques ou génétiques interviendraient, car il est noté une fréquence plus élevée de tendinopathies calcifiantes dans certains groupes HLA (A2 et B35) ou chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant^(7,8).

A côté de facteurs généraux tels que ceux rencontrés dans la maladie des calcifications multiples, interviennent des facteurs surtout locaux tels que la métaplasie cartilagineuse par hypoxie focale au niveau de la zone de faiblesse du tendon [environ 1-2 cm en dedans

de son insertion trochitérienne⁽⁹⁾], alors que pour d'autres il s'agit initialement d'une dégénérescence tendineuse dans laquelle se déposerait ensuite du calcium. D'autres encore rapportent le rôle des microtraumatismes vraisemblablement au contact de la voûte sous-acromiale. L'aspect du bord inférieur de l'acromion joue probablement un rôle irritatif dans la tendinopathie calcifiante, par conflit sous-acromial (impingement syndrom). Dans la technique chirurgicale on associe d'ailleurs souvent le geste d'acromioplastie de décompression à l'excision de la calcification.⁽²³⁾

3. Symptomatologie

La grande majorité des calcifications de l'épaule est asymptomatique et ne requiert donc aucun traitement. Selon Bosworth⁽⁴⁾ un tiers des sujets porteurs de calcifications développeront ultérieurement des symptômes, et ce d'autant plus souvent que la calcification est volumineuse.

L'importance de la symptomatologie est variable allant de la simple gêne intermittente à la crise d'arthrite microcristalline (épaule aiguë hyperalgique). L'évolution, souvent longue, est cliniquement et radiologiquement fluctuante. On note des épisodes aigus, des rémissions, des récives ou même une disparition spontanée et parfois définitive des douleurs et des calcifications. A long et très long terme il n'est pas rare de rencontrer des fissures ou ruptures (non traumatiques) de coiffe associées aux calcifications.

Dans cette pathologie les calcifications migrent en général dans la bourse sé-

reuse sous-acromio-deltoïdienne et provoquent une bursite aiguë. Les calcifications peuvent disparaître au cours de ces crises hyperalgiques.

4. Traitements

Le traitement de ces crises aiguës fait appel à l'immobilisation transitoire par une écharpe et aux anti-inflammatoires⁽²⁾. En cas de résistance au traitement on peut adjoindre une prescription brève de corticoïdes par voie générale ou locale (infiltration). Notre préférence dans le cas d'une épaule aiguë hyperalgique va à l'infiltration de la bourse sous-acromiale d'emblée sans immobilisation associé à un traitement de physiothérapie.

Le praticien dispose d'un vaste arsenal thérapeutique en cas de douleurs chroniques (règles hygiéniques, kiné-physiothérapie⁽¹⁰⁾, antalgiques et AINS, infiltration, ponction-lavage-infiltration [PLI], lithotripsie extra-corporelle⁽¹¹⁾, traitement arthroscopique et chirurgie classique).

5. La ponction-lavage-infiltration

La première ponction de la bourse sous-acromiale de l'épaule est réalisée par FLINT⁽¹²⁾ en 1913. La ponction-lavage-infiltration (PLI) des calcifications⁽¹³⁾ dérive de la ponction-trituration (barbotage) initialement conçue pour l'évacuation des calcifications pratiquée dès 1978 par COMFORT⁽¹⁴⁾.

Avant de réaliser une PLI, il faut d'abord s'assurer que la symptomatologie est liée directement à ces calcifications et éliminer les autres causes de

douleurs de la région scapulaire (origine cervicale, syndrome canalaire nerveux du nerf sus- et sous-épineux au niveau de la scapula, cause osseuse ou musculaire sous-jacente...). Les douleurs devraient être présentes depuis au moins plusieurs mois et le patient doit avoir eu un traitement médical adapté (AINS et au moins une infiltration de l'épaule par dérivé cortisonique).

La PLI trouve sa meilleure indication lorsque la calcification est responsable de douleurs récidivantes, résistantes au traitement médical avec une recrudescence nocturne, empêchant le sommeil, retentissant sur l'activité quotidienne. Lorsque l'activité implique des mouvements répétitifs de l'épaule douloureuse, certaines douleurs rebelles peuvent conduire à des incapacités de travail aboutissant à terme à des reclassements en invalidité. La PLI peut également être proposée lorsque la calcification est responsable d'un conflit mécanique se traduisant par une limitation de l'abduction et de troubles de l'engagement sous la voûte acromio-deltoidienne.

Les radiographies standard (face neutre, face en rotation interne et externe et faux-profil de Lamy) permettent de préciser le siège, la taille, la densité ainsi que le type de la (ou des) calcification(s). Le type nodulaire homogène peu dense témoigne d'un contenu souvent crayeux liquidien de la calcification et est de bon pronostic. La ponction lavage s'adressera en priorité à ce type de calcification qui permet d'aspirer plus facilement le contenu calcique. L'infiltration calcique lamellaire moins fréquente, avec

un aspect feuilleté étendu correspond souvent à une dilacération du tendon avec lésions de fibrose. Elle est de moins bon pronostic thérapeutique pour la PLI⁽¹⁵⁾.

L'arthrographie de la gléno-humérale ne semble pas nécessaire dans la grande majorité des cas⁽¹⁶⁾. En cas de suspicion clinique d'une rupture de coiffe associée à cette calcification, rare mais possible, un contrôle échographique, arthroscanographique ou par arthro-IRM peut être proposé.

6. Technique

La PLI est réalisée en salle de scopie télévisée, en réduisant au maximum le temps de scopie. Récemment FARIN⁽¹⁷⁾ a également pratiqué des PLI sous contrôle échographique avec des résultats préliminaires qui seraient comparables.

La technique ne devrait être proposée que lorsque la taille des calcifications est d'au moins 5 mm. Le patient est installé en décubitus dorsal. On imprime un mouvement de rotation au bras du patient en fonction du siège de la calcification afin que celle-ci se projette au sein de l'espace sous-acromial avec un rayon incidant strictement vertical. Après désinfection cutanée et anesthésie locale soignée l'aiguille est introduite au contact de la calcification qui peut avoir une consistance crayeuse ou très dure. La bonne position de l'aiguille est contrôlée par l'inclinaison cranio-caudale du rayon directeur. Une fois en place, on exerce une pression douce sur le piston de la seringue, remplie d'un mélange variable selon les écoles, de xylocaïne et de sérum phy-

siologique. On voit alors apparaître un reflux de nuage calcique au sein de la seringue. Parfois seule la mise en place d'une deuxième aiguille avec véritable circuit de lavage permet une bonne évacuation de la calcification. En règle générale on s'arrête lorsque les deux tiers de la calcification ont disparu. En effet il est inutile voire même nocif, de vouloir évacuer la totalité de la calcification⁽¹⁸⁾.

En fin de procédure, on injecte in situ un corticoïde retard.

Lorsque la calcification est très dure, on se limite à deux ou trois forages prudents avec une nouvelle tentative du geste 1 à 2 mois plus tard si la douleur persiste. Dans notre expérience la fragmentation prudente des calcifications aboutit dans plus de la moitié des cas à une disparition progressive et lente des calcifications dont le mécanisme pourrait être une rupture de l'enveloppe calcique avec résorption des dépôts. Celle-ci fait intervenir des cellules géantes multi-nucléées ayant des propriétés ostéoclastiques⁽⁵⁾.

7. Résultats

En préliminaire, nous rappelons que la PLI a comme objectif premier l'aspiration d'un maximum de calcium, la fragmentation des calcifications restantes et enfin la réduction de l'inflammation⁽¹⁹⁾.

Dans les jours qui suivent le geste, trois grandes évolutions sont possibles⁽²⁰⁾:

- Le patient évolue vers la guérison d'emblée (20% des cas).
- On note une amélioration progressive sur une ou plusieurs semaines après

une période douloureuse initiale de 2 à 3 jours (cas le plus fréquent).

- Rarement survient une crise hyperalgique de courte durée. Dans ce cas précis un traitement médical complémentaire est absolument nécessaire.

En cas de persistance de la symptomatologie douloureuse dans les suites avec disparition incomplète des calcifications, une deuxième voire même une troisième procédure peut être proposée. Une deuxième procédure peut également être proposée après réapparition des douleurs après plusieurs semaines d'accalmie.

Il est intéressant de noter que les calcifications disparaissent souvent progressivement après la procédure sur une période de deux à trois mois, peut-être par des phénomènes inflammatoires induits. Une radiographie de contrôle deux à trois mois après la PLI permettra d'évaluer le résultat final.

L'amélioration du sommeil, l'impression subjective d'amélioration, la récupération d'une mobilité passive et active, la disparition de la douleur et de l'image radiologique sont les critères qui permettent de juger de l'efficacité du traitement. Les différentes séries non contrôlées de la littérature rapportent de 49 à 100 %⁽²¹⁾ de bons et très bons résultats avec notamment disparition de la douleur nocturne et récupération d'une mobilité normale.

A noter qu'il n'existe pas de corrélation entre le résultat final et la quantité de calcium évacuée. On constate la disparition totale ou subtotale des calcifications à 1 mois dans près de la moitié

des cas. Les bons résultats observés ont conduit certains auteurs à proposer cette technique dans d'autres localisations (par exemple dans la tendinopathie calcifiante du moyen fessier).

La lithotritie extracorporelle radioguidée ou sous contrôle échographique avec des appareils dédiés donnerait de bons résultats, légèrement inférieurs à ceux de la chirurgie conventionnelle⁽²²⁾.

Par rapport au traitement arthroscopique^(23,24) dont les résultats sont superposables, la PLI présente plusieurs avantages:

- suites plus simples qu'après arthroscopie où on note 9% d'enraidissements.
- absence d'hospitalisation et reprise de l'activité professionnelle plus rapide (3 mois après arthroscopie). La PLI se pratique de façon ambulatoire et dure de 20 à 30 minutes. La reprise de l'activité professionnelle est possible après 2 à 3 jours.
- Coût plus faible.

8. Conclusion

La technique de la PLI est standardisée dans les tendinopathies chroniques symptomatiques. Les résultats sont bons à très bons à moyen terme [évaluation à 29 mois⁽²⁰⁾ avec 62 % de patients guéris et 26 % très améliorés]. L'absence de complication notable nous engage à promouvoir cette technique efficace en lui octroyant une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la calcification intratendineuse symptomatique de l'épaule.

Références

- 1) Welfling J., Les calcifications de l'épaule. Diagnostic clinique Rev Rhum Mal Ostéo-artic 1964; 31: 265-71
- 2) De Seze S., Welfling J., Tendinite calcifiante Rhumatologie 1970; 22: 5-14
- 3) Resnick D. Diagnosis of bone and joint diseases chapitre 45 WB Saunders, edit., Philadelphia 1996: 1575-97
- 4) Bosworth BM. Calcium deposits in shoulder and subacromial bursitis Jama 1941, 116: 2477-82
- 5) Hamada J., Hoshinto T. Analysis of calcium deposits in calcific periarthritis, J Rheumatol 2001; 28⁽⁴⁾: 809-13
- 6) Faure G., Dalcusi G., Calcified tendinitis: a review Ann Rheum Dis 1983; 42: 849
- 7) Amor B., Kahan A., Chevrot A., Delbarre F., Rabaud M., Aubuy G. Le rhumatisme à hydroxyapatite. Etude microscopique – Antigène-HLA Arthrite expérimentale – Pathogénie Rev Rhum 1977; 44: 301-8 et 309-16
- 8) Mavrikakis M. Calcified shoulder periarthritis in adult onset diabetes mellitus. A controlled study Ann Rheum Dis 1989; 48: 211-14
- 9) Uthoff HK., Sarkar K. Calcifying tendinitis. A new concept of its pathogenesis Clin Orthop 1976; 118: 164-68
- 10) Kuta J., Ondelinx A. Ponction-lavage des calcifications Acta Belg. Med Phys 1989; 12⁽³⁾: 89

- 11) Charrin JE., Noel ER. Shockwave therapy under ultrasonographic guidance in rotator cuff calcific tendinitis *Joint Bone Spine* 2001; 68⁽³⁾: 241-44
- 12) Flint J., Acute traumatic subdeltoid bursitis. A new and simple treatment *Jama* 1913; 19: 1224-25
- 13) Naouri JF., Laredo JD Ponction-lavage-infiltration des calcifications tendineuses
Un savoir-faire en radiologie ostéo-articulaire Paris 1995
- 14) Comfort TH., Arafles RP. Barbotage of the shoulder with image-intensified Fluoroscopic control of needle placement for calcifying tendinitis *Clin Orthop* 1978; 135: 171
- 15) Laredo JD. et coll Current status of musculoskeletal interventional radiology. In *Radiologic clinics of North America* volume 32 number 2 march 94: 394-96
- 16) Duvaufferierr., Berland., MC Buhe Th. et al. Extraction percutanée des calcifications de la coiffe des rotateurs. *Rev Im Med* 1990; 2: 105-109
- 17) Farin P. Rotator cuff calcification: Treatment with US-guided technique. *Radiology* 1995; 195: 841-43
- 18) Moutounet J., Chevrot A., Wybier M., Godefroy D. Ponction-infiltration radio-guidée des calcifications des périarthrites rebelles de l'épaule *Ann Radio* 1992; 35: 156-59
- 19) Parlier-Cuau C., Chamsaur NP., Nizard R., Wybier M., Laredo JD, Percutaneous treatments of painful shoulders *Radiol Clin of North America* 1988; 36: 589-96
- 20) Cheviere A., Carlier R., Feydy A., Mompont D., Vallee, Ponction-lavage-infiltration radioguidée des calcifications de la coiffe des rotateurs. Evaluation rétrospective de 50 périarthrites traitées. *J Radiol* 2000; 81: 971-74
- 21) Pfister J., Gerber H. Behandlung der Periarthropathia Humero-Scapularis mittels Schulterkalkspülung: retrospektive Fragebo-geanalyse. *Z. Ortop* 1994; 132: 300-305
- 22) Rompe JD., Zöllner J., Nafe B. Shockwave therapy versus conventional surgery in the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder *Clin Orthop* 2001; 387: 72-82
- 23) Mole D., Kempf JF., Gleyze P., Rio B., Bonnomet F., Walch G. Résultats du traitement arthroscopique des tendinopathies non rompues de la coiffe des rotateurs *Rev Chir Orthop* 1993; 79: 532-41
- 24) Rochwerger A., Franceschi JP., Viton JM., Roux H., Mattei JP. Surgical management of calcified tendinitis of the shoulder: an analysis of 26 cases *Clin Rheumatol* 1999; 18⁽⁴⁾: 313-6

$\beta 3$ integrins: major therapeutic targets of the near future

Elisabeth Schaffner-Reckinger

Laboratoire Franco-Luxembourgeois de Recherche Biomédicale
(CNRS/GDRE-ITI) Centre Universitaire
162A, avenue de la Faïencerie
L-1511 Luxembourg

Abstract

Integrins are major cell adhesion receptors which assume two important functions: first they act as anchoring molecules allowing firm cellular attachment to the extracellular matrix, and second they work as signalling receptors being able to transduce signals in both directions (outside-in and inside-out) through the plasma membrane. Their biological importance is determined by their involvement in many physiological phenomena. Furthermore, their implication in various diseases and their accessibility to drugs make them interesting therapeutic targets.

Keywords

integrins, $\alpha \text{IIb}\beta 3$, $\alpha \text{v}\beta 3$, signalling, cell adhesion, cardiovascular diseases, cancer metastasis

1. Introduction

Cell-cell and cell-extracellular matrix (ECM) interactions are involved in many physiological phenomena such as the development and function of tissues, hemostasis, inflammation, wound healing, elimination of infectious agents, and also in pathophysiological disease states such as osteoporosis, car-

diovascular and inflammatory disorders and tumor metastasis. Both types of interactions are mediated by cell surface proteins that are termed cell adhesion molecules (CAMs). The most numerous and most versatile group of CAMs are integrins.

The name „integrin“ was first coined by Tamkun *et al.* who described an integral transmembrane protein linking the ECM with the intracellular cytoskeleton ⁽¹⁾. Today however, we know that integrins not only serve this architectural function as anchoring molecules, but they also function as signalling receptors and mediate bidirectional transmembrane signalling. Through inside-out signalling (from the cell interior to the outside), the cell is able to upregulate the binding affinity of the integrin for its extracellular ligand. This process, also termed activation, is a characteristic feature of certain integrins ⁽²⁾. In the opposite way, comparable to other receptors, integrins bind extracellular ligands and transmit signals from the cellular environment into the cell (outside-in signalling). These signals direct cell adhesion and regulate other aspects of cell behavior including cell differentiation, migration and growth, and determine cell survival ⁽³⁾.

2. Structure and diversity of integrins

Integrins are calcium-dependent heterodimeric transmembrane glycoproteins composed of one α and one β subunit. Each subunit has a large extracellular domain, a single membrane-spanning domain, and a short, non-catalytic cytoplasmic tail. The extracellular domains form binding sites for numerous ligands, whereas the cytoplasmic domains anchor the integrin to cytoskeletal and signalling proteins. Figure 1 shows the complete set of mammalian integrins (based on extensive searches of the human and mouse genomic sequences), comprising 18 α and 8 β subunits, known so far to assemble into 24 distinct integrins, varying in their ligand binding specificity, intracellular signalling properties and tissue distribution ⁽⁴⁾.

As shown in Figure 1, two members of the integrin family share the $\beta 3$ sub-

unit⁽⁵⁾. These two integrins, also termed cytoadhesins, are the platelet-specific $\alpha \text{IIb}\beta 3$ integrin, also known as the platelet fibrinogen receptor GPIIb-IIIa, and the more widely distributed vitronectin receptor $\alpha \text{v}\beta 3$.

Integrin $\alpha \text{IIb}\beta 3$ acts as a receptor principally for fibrinogen (Fg), but also for fibronectin, von Willebrand factor (vWf) and vitronectin ⁽⁶⁾ and is the most abundant platelet receptor. Furthermore, $\alpha \text{IIb}\beta 3$ is a particularly good model of an integrin whose tightly regulated activation is of great physiological significance ⁽⁷⁾. Indeed, integrin $\alpha \text{IIb}\beta 3$ is essential to the control of bleeding since it mediates platelet aggregation at sites of vascular injuries: platelets are stimulated either via adhesion to exposed subendothelium or via exposure in the circulation or in a growing thrombus to a variety of agonists such as ADP, collagen or thrombin. The binding of the agonists to their

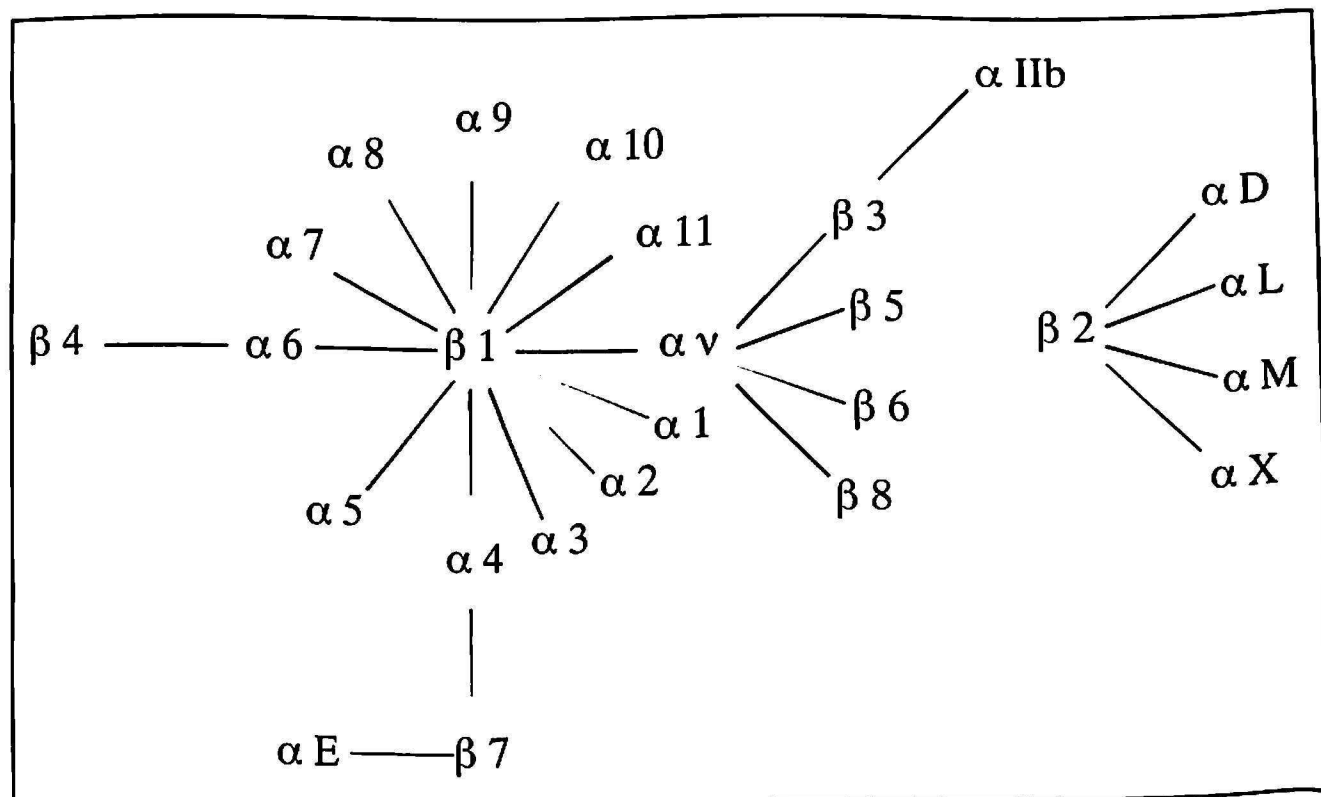


Figure 1: Integrin diversity

respective receptors generates a signalling cascade leading to the activation of integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ through an inside-out signalling mechanism: $\alpha\text{IIb}\beta 3$ requires the ability to bind soluble Fg. Because Fg is a dimer, its binding leads to bridging of adjacent platelets, platelet aggregation and formation of a blood clot which ultimately seals the injured tissue. Since the concentrations of both Fg and platelets are so high in the blood, $\alpha\text{IIb}\beta 3$ must be maintained in a resting or inactive state under normal conditions to ensure proper blood flow and to avoid formation of arterial thrombi⁽⁸⁾ (Figure 2).

Whereas $\alpha\text{IIb}\beta 3$ is essential for platelet aggregation and controls platelet function in thrombosis and hemostasis, the vitronectin receptor $\alpha v\beta 3$ is more widely expressed and present at the surface of most cell types. This receptor influences cell migration and has an impact on angiogenesis, restenosis, tu-

mor cell invasion and atherosclerosis. Integrin $\alpha v\beta 3$ is one of the most promiscuous integrins, as it binds to multiple ligands including vitronectin, fibronectin, Fg, vWf, thrombospondin, and also serves as a receptor for several viruses such as foot-and-mouth disease virus, adenovirus, and human immunodeficiency virus⁽⁹⁾.

Very recently, the crystal structure of the extracellular segment of integrin $\alpha v\beta 3$ has been elucidated by Xiong *et al.*⁽¹⁰⁾ and, in the crystal, $\alpha v\beta 3$ appears as an asymmetric structure forming a "head" carried on two "legs" (Figures 3A and 3B). In the resting state, both legs are bent at a defined region, called "genu" or knee. This reflects an unusual flexibility possibly linked to integrin regulation. The main interface between the α and β subunits has been positioned within the ovoid "head" of the heterodimer. A further milestone in integrin biology was laid when the

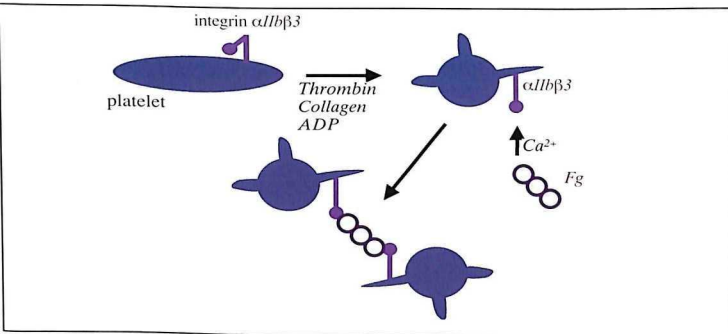


Figure 2: Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ in platelet aggregation

Upon platelet stimulation by agonists, integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ switches from the resting state into the activated state ($\alpha\text{IIb}\beta 3^*$) and becomes able to bind soluble macromolecular ligands such as Fg or vWf, leading to platelet aggregation.

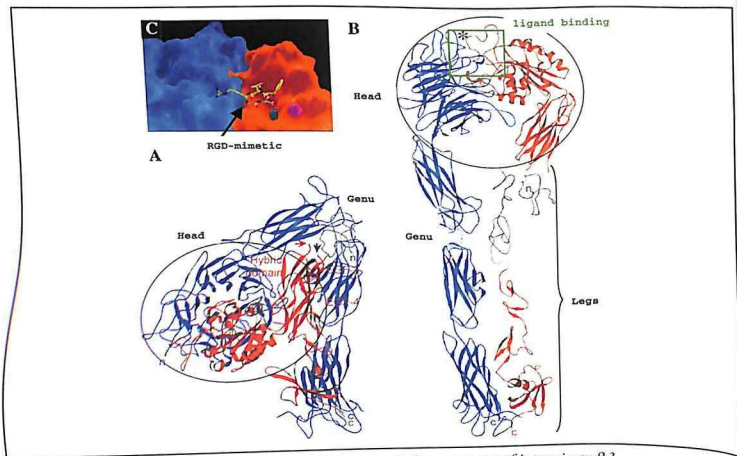


Figure 3: Three-dimensional structure of the extracellular segment of integrin $\alpha_v\beta_3$ (A) Ribbon drawing of crystallized $\alpha_v\beta_3$ [shown in blue (α_v) and red (β_3)]. (B) Model of the straightened extracellular segment of $\alpha_v\beta_3$. The NH₂-terminal segments of the α and β subunits assemble into an "ovoid" head from which two nearly parallel "tails" or "legs" emerge. In A and B, "n" and "c" indicate NH₂- and COOH-terminus, respectively. (C) Surface representation of the ligand-binding site, with the ligand peptide, an RGD-mimetic, bound to the interface between the α_v (blue) and the β_3 subunit (red) head domains. (A) and (B) are reprinted with permission from Xiong et al. (2001) (10); (C) is reprinted with permission from Xiong et al. (2002) (11). Copyright (2003) American Association for the Advancement of Science. <http://www.sciencemag.org/>

crystal structure of the extracellular segment of integrin $\alpha_v\beta_3$ in complex with a ligand was reported by the same research group ⁽¹¹⁾. Apparently, the binding of the ligand occurs at the major interface between the α_v and β_3 subunits where the ligand makes extensive contacts with both subunits (Figure 3C).

3. Involvement of the β_3 cytoplasmic domain in integrin $\alpha_v\beta_3$ activation and signalling

Integrin activation is usually induced by intracellular signalling cascades

generated by agonist receptors. As a result, the intracellular constraints that keep the integrin in the low affinity mode are released leading to the propagation of a conformational change from the cytoplasmic part of the receptor to the extracellular ligand binding domain (Figure 4). The integrin acquires the ability to bind soluble macromolecular ligands. Integrin activation can also be induced artificially, for example by deleting the transmembrane or cytoplasmic tails or following the binding of the divalent cation Mn^{2+} . The conformational change within the

$\alpha\beta$ 3 extracellular domain following small peptide binding or Mn^{2+} treatment has been shown to be dependent on the structural integrity of the β 3 cytoplasmic domain ⁽¹²⁾.

On the other hand, the binding of a macromolecular ligand to the activated integrin also induces conformational changes leading to outside-in signalling events. The cytoplasmic domain of the β subunit is a key effector in these events. The results of our work have contributed to show that structural changes introduced into the β 3 subunit cytoplasmic domain severely impair $\alpha\beta$ 3-triggered outside-in signals ⁽¹³⁾.

4. Integrin ligands

Integrins bind to a variety of ligands, including components of the ECM, cell surface counterreceptors, plasma proteins, as well as bacterial and viral proteins. The minimal target amino acid sequence capable of interacting with an

integrin was identified in fibronectin by Pierschbacher and Ruoslahti, and corresponds to the tripeptide motif arginine-glycine-aspartic acid (RGD) ⁽¹⁴⁾. This RGD motif, which has been found subsequently in a large number of ECM proteins, blood proteins as well as cell surface proteins, is recognized as the „universal cell-recognition site“. The RGD sequence is however not the only motif interacting with integrins, and over the last few years, other cell adhesion motifs have been identified, many of which represent slight variations of the canonical RGD sequence.

The RGD motif is also present in disintegrins, a family of low molecular mass peptides, which have been identified in snake venoms. As a matter of fact, snake venoms contain a complex mixture of pharmacologically active peptides and proteins with various biological activities, such as neurotoxins, cardiotoxins, phospholipases, coagu-

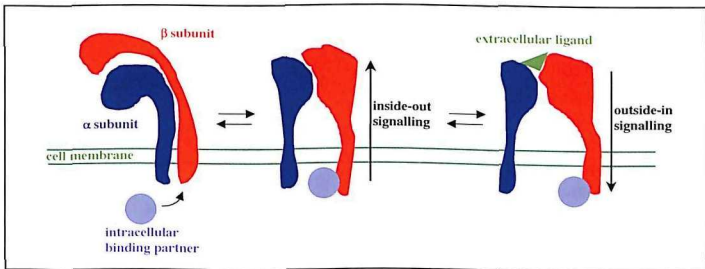


Figure 4: Conformational changes govern inside-out and outside-in signalling
In their inactive state, integrins have a bent conformation and their extracellular domain has a low affinity for ECM ligands. The α and β cytoplasmic domains are closely associated. Subsequent to cell stimulation, the interaction of these cytoplasmic domains with intracellular proteins induces inside-out signalling leading to the straightening and separation of the legs. The integrin is now in an activated state and has a high affinity for extracellular ligands. Following binding of such a ligand, outside-in signals are transduced into the cell.

lants and anticoagulants. Predominant in the group of venom proteins that inhibit hemostasis through a non-enzymatic mechanism are the previously mentioned disintegrins. Disintegrins are potent inhibitors of platelet aggregation and exert their biological activity by competing with and preventing the binding of adhesive ligands to integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$, the platelet fibrinogen receptor. So far, more than 40 peptides and isoforms have been isolated from viper and rattlesnake genera. All disintegrins contain the RGD sequence in a homologous position. Only barbourin, isolated from *Sistrurus miliarius barbouri* (southern pigmy rattlesnake) venom, has lysine-glycine-aspartic acid (KGD) in this region and, as a consequence, has a higher selectivity towards $\alpha\text{IIb}\beta 3$ than $\alpha\text{v}\beta 3$ ⁽¹⁵⁾.

5. $\beta 3$ integrins and diseases

5.1. Glanzmann's thrombasthenia

As early as in 1918, the Swiss pediatrician E. Glanzmann identified a group of patients with hemorrhagic symptoms and hereditary thrombasthenia ⁽¹⁶⁾. The disease, named Glanzmann's thrombasthenia (GT), was characterized by a list of common diagnostic criteria which included among others: (i) failure of platelets to aggregate in response to common physiological agonists such as ADP, epinephrine, collagen and thrombin; (ii) prolonged bleeding times; (iii) failure of surface platelet spreading. The association of the disease with platelet GPIIb-IIIa (integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$) became apparent when Nurden and Caen ⁽¹⁷⁾ and Phillips *et al.* ⁽¹⁸⁾ discovered that platelets from some

patients with GT were deficient in both GPIIb (αIIb) and GPIIIa ($\beta 3$) subunits. Subsequent studies that analyzed the biosynthesis of the receptor showed that both subunits were required to associate and form a surface-expressed complex that functions as a receptor for fibrinogen and other adhesive ligands. Today it is well known that the disease is caused by mutations in the genes encoding αIIb (GPIIb, CD41) or $\beta 3$ (GPIIIa, CD61) resulting in quantitative or qualitative abnormalities of platelet $\alpha\text{IIb}\beta 3$. Most mutations have been found within the extracellular segments of the integrin subunits. One of the mutations causing GT, the $\beta 3\text{Ser}^{752}\rightarrow\text{Pro}$ substitution, is however localized within the cytoplasmic tail of the $\beta 3$ subunit and illustrates well how one single amino acid substitution can strongly impair the functioning of the $\alpha\text{IIb}\beta 3$ receptor ⁽¹⁹⁾. The same mutation introduced into the vitronectin receptor $\alpha\text{v}\beta 3$ has been shown to prevent $\alpha\text{v}\beta 3$ -mediated outside-in signalling events as well ⁽²⁰⁾.

GT is a rare autosomal recessive disorder with a worldwide distribution. However, since obligate heterozygotes, with 50-60% of the normal number of platelet $\alpha\text{IIb}\beta 3$ receptors, have no abnormalities of platelet function and no clinically significant bleeding and since consanguineous marriages are common within the geographic regions where the defect occurs, the frequency of GT can be relatively high in these geographic areas. Such populations include the Iraqi-Jews in Israel, the gypsies in France, and some native groups in South-India.

5.2. Integrin α Ib β 3 as a therapeutic target for cardiovascular diseases

There is now solid evidence that the platelet fibrinogen receptor α Ib β 3 plays an important role in several aspects of cardiovascular diseases. Indeed, platelet aggregation, mediated by integrin α Ib β 3, contributes significantly to the formation of arterial thrombi in coronary diseases and embolic stroke, leading to occlusion of arterial vessels, and subsequently to deficient oxygen supply of vital organs such as heart or brain ⁽²¹⁾. Since integrin α Ib β 3 activation represents the final common step of platelet stimulation initiated through agonist binding to various signalling receptors, integrin α Ib β 3 is an attractive target to platelet inhibition (Figure 5). Furthermore, integrins are accessible to and readily inhibited by antibodies, peptides and

peptidomimetics, making them excellent drug targets.

As a first approach to develop α Ib β 3 inhibitors, monoclonal antibodies to platelets were prepared and the antibodies that inhibited platelet aggregation were selected. Collier *et al.* demonstrated in 1983 that the murine monoclonal antibody m7E3 prevented platelet aggregation by inhibiting fibrinogen binding ⁽²²⁾. As illustrated in Figure 6, m7E3 is also capable of inhibiting α Ib β 3-mediated cell attachment and spreading onto immobilized fibrinogen. The next step in the development of α Ib β 3 inhibitors was the humanization of the effective mouse antibody m7E3 in order to reduce the risk of immune reactions when used in humans. Then followed a long period of clinical testing, which ended by showing that the resulting engineered

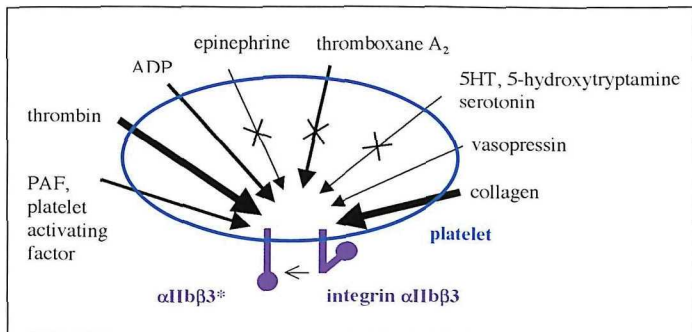


Figure 5: The activation of integrin α Ib β 3 is the final common step in platelet activation. Platelets are stimulated by numerous agonists of varying strength (strength indicated by the thickness of the arrow). After interaction of the agonists with their respective receptors, different signalling cascades are generated, some of which can be blocked by aspirin (barred arrow). Since all the signalling cascades lead to the activation of integrin α Ib β 3 (α Ib β 3*), blockage of this integrin appears as the most efficient way to prevent platelet aggregation and hence thrombus formation.

antibody is an effective supplementary treatment to reduce acute thrombotic events associated with surgery or to prevent restenosis after treatment such as percutaneous transluminal coronary angioplasty to open a blocked vessel. The pharmaceutical abciximab (Reopro, Centocor and Eli Lilly and Co), a Fab chimera that retains the mouse-derived variable portion of m7E3 joined to the constant region of human IgG Fab, is currently in clinical use as an adjunct to coronary intervention.

Since the tripeptide RGD is present in the binding domain of a large number of integrin ligands as well as in snake venom disintegrins, it was rapidly concluded that small peptides containing the RGD motif or a related sequence could constitute an alternative strategy to antibodies to block $\alpha\text{IIb}\beta 3$ and hence to prevent platelet aggregation. The fact that the disintegrin barbourin, containing a KGD sequence instead of an RGD, has a high degree of speci-

ficity for $\alpha\text{IIb}\beta 3$ compared with RGD-based peptides, led to the development of the KGD-containing peptide eptifibatide (Integrilin, Millenium) as a clinically useful drug ⁽²³⁾.

Another approach has been to mimic the charge and spatial conformation of the RGD sequence via engineered synthetic and semi-synthetic compounds. Examples of parenteral peptidomimetic inhibitors include tirofiban (Aggrastat, Merck Research Laboratories) and lamifiban (Ro 44-9883, F Hoffmann-La Roche, Ltd). Aggrastat, in combination with heparin, is indicated for the treatment of acute coronary syndroms.

The previously described $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrin inhibitors suffer from the fact that they can only be administered intravenously, which restricts their use to acute situations. This explains the considerable interest in the development of nonpeptide compounds which can be administered orally for treatment not

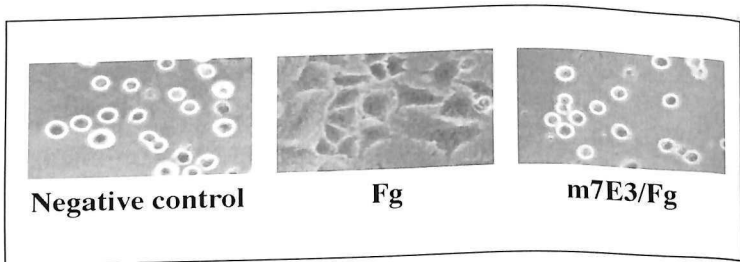


Figure 6: Inhibition of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -mediated CHO cell adhesion onto Fg by monoclonal antibody m7E3. Chinese hamster ovary (CHO) cells were transfected with the cDNAs encoding human αIIb and $\beta 3$ integrin subunits. The transfected recombinant human $\alpha\text{IIb}\beta 3$ enabled the CHO cells to attach and spread onto the $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -specific immobilized ligand Fg (fibroblastoid morphology), whereas the cells did not attach onto bovine serum albumin, used here as a negative control (round cells). Preincubation of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -expressing CHO cells with monoclonal antibody m7E3 was sufficient to prevent cellular attachment and spreading onto Fg.

only of acute, but also chronic disorders. Many such orally active $\alpha\text{IIb}\beta 3$ antagonists with a variety of structures are now known, and ten of them have been clinically tested. These agents promised to be potent inhibitors of platelet aggregation, they were specific for $\alpha\text{IIb}\beta 3$, and displayed excellent bioavailability and pharmacokinetic profiles.

Unfortunately, in the meanwhile, several clinical trials of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ antagonists had to be terminated due to adverse effects or because they failed to attain the anticipated efficacy. Indeed, all of the previously described anti- $\alpha\text{IIb}\beta 3$ blockers are limited by the degree to which they have bleeding complications as a side-effect.

5.3. Integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ as a therapeutic target for cancer treatment

Cancer metastasis is a complex cascade of events that includes tumor growth and invasion, angiogenesis (the formation of new blood vessels, which is an essential feature for the growth of solid tumors), intravasation of tumor cells into the lymphatic or blood circulation, migration to and arrest in distant organs via interaction of the tumor cells with vascular or lymphatic endothelium, extravasation from circulation and growth to form secondary tumors in the new organ environment (Figure 7). The contribution of integrins to the metastatic process occurs mainly through the regulation of different signalling pathways which dictate

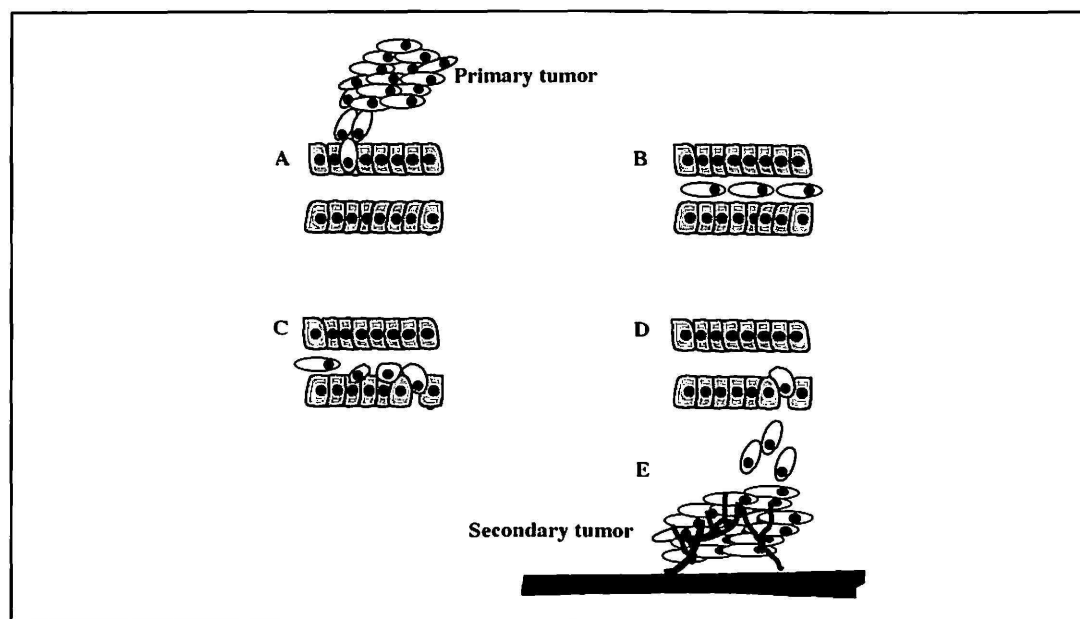


Figure 7: Metastatic cascade

- A. Release of cancer cells from a primary tumor, passage through the endothelial cell layer and entry into the blood or lymphatic system
- B. Migration in the blood or lymphatic system
- C. Arrest at the proximity of target organs
- D. Extravasation
- E. Development of metastatic colonies and tumor-induced angiogenesis

the motility, survival and anchorage-independent growth of tumor cells. Moreover, integrins may even have a more complex role in metastasis as they cooperate with serine proteases and metalloproteases to promote tumor cell invasion and angiogenesis. Finally, integrins mediate cell-cell interactions and favor tumor cell extravasation.

The involvement of integrins in metastasis is greatly mediated by changes in levels of integrin expression and integrin affinity for ECM substrates. Numerous studies have shown marked differences in surface expression and distribution of integrins in malignant tumors compared with pre-neoplastic tumors of the same type ⁽²⁴⁾. For example, integrin $\alpha v \beta 3$ is strongly expressed at the invasive front of malignant melanoma cells and angiogenic blood vessels, but only weakly on pre-neoplastic melanomas and quiescent blood vessels. Furthermore, inducing the expression of the αv or $\beta 3$ integrin subunit in a melanoma cell line increases the metastatic potential. On the other hand, increasing the affinity of integrins for their ligand is another mechanism by which cells can alter their adhesive profile to assume a more migratory phenotype. For instance, $\alpha v \beta 3$ affinity has been reported to be modulated in a number of cells, and selectively blocking high-affinity $\alpha v \beta 3$ has been shown to impair the directed migration of endothelial cells ⁽²⁵⁾.

Therapeutics that are designed to modify cellular invasive and migratory activities might be useful in treating cancer cell metastasis and furthermore angiogenesis and inflammatory disease.

Over the past several years, research has led to the development of integrin and protease inhibitors that are now being tested in clinical trials.

First results of human cancer trials with Vitaxin (Medimmune/IXSYS), a humanized monoclonal antibody to integrin $\alpha v \beta 3$ have been described ⁽²⁶⁾: 8 of the 14 treated, late stage cancer patients showed a disease stabilization and/or some objective tumor reduction with no evidence of toxicity in many of these patients. Vitaxin is now in phase II clinical trials against leiomyosarcoma, a soft cell cancer. Antibodies with improved binding characteristics compared to Vitaxin were obtained by antibody engineering and are currently being tested.

6. Conclusion

Considerable effort has already been put into the elucidation of the functioning of integrins. The structural information which has been provided recently has contributed to a far better understanding of these important receptors. The gain of further insights will surely contribute to the development of more efficient therapeutic agents targeting integrins in human diseases as diverse as thrombosis, inflammation, atherosclerosis, osteoporosis, cancer and infectious diseases.

Acknowledgements

I thank Dr Nelly Kieffer for critical reading of this manuscript and for helpful suggestions. I would also like to thank Dr M. Amin Arnaout for his kind permission to reproduce the crystal structure of integrin $\alpha v \beta 3$ in this review.

7. References

1. Tamkun JW, De Simone DW, Fonda D, *et al.* Structure of integrin: a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986; 46:271-282.
2. Williams MJ, Hughes PE, O'Toole TE, Ginsberg MH. The inner world of cell adhesion: integrin cytoplasmic domains. *Trends Cell Biol.* 1994; 4:109-112.
3. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69:11-25.
4. Hynes RO. Integrins: bidirectional allosteric signalling machines. *Cell* 2002; 110:673-687.
5. Fitzgerald LA, Steiner B, Rall SCJ, Lo S, Phillips DR. Protein sequence of endothelial glycoprotein IIIa derived from a cDNA clone. *J. Biol. Chem.* 1987; 262:3936-3939.
6. Shattil SJ. Function and regulation of the beta3 integrins in hemostasis and vascular biology. *Thromb. Haemost.* 1995; 74:149-155.
7. Phillips DR, Charo IF, Scarborough RM. GPIIb-IIIa: the responsive integrin. *Cell* 1991; 65:359-362.
8. Kieffer N. Vascular integrins. *Comprehensive Vascular Biology and Pathology*. Andreas Bikfalvi (Ed.) Springer Verlag, Heidelberg, Germany, 2000; 331-345.
9. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J, Smith JW. Ligand binding to integrins. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:21785-21788.
10. Xiong JP, Stehle T, Diefenbach B, Zhang R, Dunker R, Scott DL, Joachimiak A, Goodman SL, Arnaout MA. Crystal structure of the extracellular segment of integrin alphavbeta3. *Science* 2001; 294:339-345.
11. Xiong JP, Stehle T, Zhang R, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL, Arnaout MA. Crystal structure of the extracellular segment of integrin alphavbeta3 in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. *Science* 2002; 296:151-155.
12. Schaffner-Reckinger E, Brons NH, Kieffer N. Evidence from site-directed mutagenesis that the cytoplasmic domain of the beta3 subunit influences the conformational state of the alphavbeta3 integrin ectodomain. *Thromb. Haemost.* 2001; 85:716-723.
13. Schaffner-Reckinger E, Gouon V, Melchior C, Plançon S, Kieffer N. Distinct involvement of beta3 integrin cytoplasmic domain tyrosine residues 747 and 759 in integrin-mediated cytoskeletal assembly and phosphotyrosine signaling. *J. Biol. Chem.* 1998; 273:12623-12632.
14. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature* 1984; 309:30-33.
15. Scarborough RM, Rose JW, Hsu MA, Phillips DR, Fried VA, Campbell AM, Nannizzi L, Charo IF. Barbourin. A GPIIb-IIIa-specific integrin antagonist

- from the venom of *Sistrurus m. barbouri*. *J. Biol. Chem.* 1991; 266:9359-9362.
16. Glanzmann E. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie: ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *J. Kinderke.* 1918; 88:1-13.
 17. Nurden AT, Caen JP. An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia. *Br. J. Haematol.* 1974; 28:253-260.
 18. Phillips DR, Jenkins CSP, Luscher EF, Larrieu M-J. Molecular differences of exposed surface proteins on thrombasthenic platelet plasma membranes. *Nature* 1975; 257:599-600.
 19. Chen YP, Djaffar I, Pidard D, Steiner B, Cieutat AM, Caen JP, Rosa JP. Ser⁷⁵²->Pro mutation in the cytoplasmic domain of integrin beta3 subunit and defective activation of platelet integrin α IIb β 3 (glycoprotein IIb/IIIa) in a variant of Glanzmann's thrombasthenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:10169-10173.
 20. Kieffer N, Melchior C, Guinet JM, Michels S, Gouon V, Brons N. Serine 752 in the cytoplasmic domain of the beta3 integrin subunit is not required for α v β 3 postreceptor signalling events. *Cell Adhes. Commun.* 1996; 4:25-39.
 21. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322:33-42.
 22. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J. Clin. Invest.* 1983; 72:325-338.
 23. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80:11B-20B.
 24. Mizejewski GJ. Role of integrins in cancer: survey of expression patterns. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999; 222:124-138.
 25. Kiosses WB, Shattil SJ, Pampori N, Schwartz MA. Rac recruits high-affinity integrin α v β 3 to lamellipodia in endothelial cell migration. *Nature Cell Biol.* 2001; 3:316-320.
 26. Gutheil JC, Campbell TN, Pierce PR, Watkins JD, Huse WD, Bodkin DJ, Cheresch DA. Targeted anti-angiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin α v β 3. *Clin Cancer Res.* 2000; 6:3056-3061.

Meeting report

SarLorLux-Tagung für klinische und experimentelle Virologie

Luxembourg, 27.09.02

Am 27.9.2002 lud die Arbeitsgruppe Immunologie am Laboratoire National de Santé (LNS-DI) zum diesjährigen SarLorLux-Symposium über Virusforschung ein. Zum sechsten Mal trafen sich rund 40 Wissenschaftler aus Homburg, Luxemburg und Nancy, um auf diese Weise ihre Forschungsergebnisse in Form von Vorträgen und Diskussionen auszutauschen.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Muller am LNS-DI stellte mehrere Vorträge zur molekularen Epidemiologie verschiedener Viren vor. So untersuchte Tetyana Kapitanyuk (Doktorandin, LNS-DI und Universität Tübingen) die Ursachen einer Masernepidemie in Burkina Faso. Obwohl die Impfkampagne ihr gesetztes Ziel, die 9 bis 60 Monate alten Kinder zu schützen, erreichte, erkrankten zahlreiche ältere Kinder, die nicht mitgeimpft wurden. Die Viruscharakterisierung zeigte dennoch, dass Fortschritte bei der Unterbrechung der Transmission gemacht wurden.

Des Weiteren wurden verschiedene neuentwickelte Ansätze zur Charakterisierung von Viren mittels molekularbiologischer Methoden, die besser an die Bedürfnisse und technischen Möglichkeiten von Drittweltländern ange-

passt sein dürften, von Fred Fack (Ph.D.) vorgestellt.

Jacques Kremer (Diplomstudent, LNS-DI und Universität Freiburg) stellte seine Ergebnisse zur Suppression eines spezifischen Zytokins (IL-12) bei Maserninfektion im Zusammenhang mit den von verschiedenen Viren bei der Infektion benutzten Rezeptoren vor.

Jeff Kohnen (Diplomstudent, LNS-DI und Universität Kaiserslautern) berichtete über die erstaunliche Virenvelfalt, die bei „Infectious Bursal Disease“ (IBD)-Isolaten in Nigeria in Zusammenarbeit mit Dr. med. vet. Owoade, Veterinärmedizinisches Institut, Universität Ibadan nachgewiesen werden konnte.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Mueller-Lantzsch, Dekan der Medizinischen Fakultät in Homburg, stellte die Charakterisierung eines nuklearen Proteins des humanen Retrovirus (HERV-k), sowie eine Analyse der viralen Charge von CMV (Cytomegalovirus) und CMV-spezifischen T-Zellen bei Transplantationsempfängern vor. Der Beitrag der Arbeitsgruppe von Dr. K. Römer (Homburg) stellte neue Ergebnisse bezüglich des Tumorsuppressorproteins P53 vor. Die Expression von immunogenen Molekülen in spe-

zialisierten Zellen des Immunsystems mittels Bakuloviren wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. A. Meyerhans (Homburg) vorgestellt.

Beiträge von Forschungsgruppen aus Nancy und Umgebung stellten Arbeiten über Viren im Trinkwasser vor (Gruppe um Dr. C. Gantzer, Faculté de Pharmacie de Nancy) und die antiviralen Eigenschaften von Ribavirin/Cyclodextrinkomplexen gegenüber Masernviren in vitro (Gruppe von Prof. Le Faou, Université de Nancy und Prof. Finance, Dekan der Medizinischen Fakultät Nancy).

Die Proteinexpression in Tumoren der Pleura (Mesothelioma) im Vergleich zu gesunden Zellen wurde mittels DNA-

Chips von der Gruppe von B. Rihn (Institut National de Recherche et de Sécurité, Nancy) untersucht.

Vorarbeiten zur Immunokontrazeption mittels Impfung von Füchsen wurden von der Gruppe um Frank Boué (L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, AFSSA) vorgetragen.

Die Tagung schloss mit der Besichtigung des „Tunnel“ (Kunstgalerie der BCEE) und einem gemeinschaftlichen Abendessen, bei dem weitere Möglichkeiten zur Zusammenarbeit bis zum nächsten Treffen in Nancy diskutiert wurden.

Solche internationalen Begegnungen, die den Austausch und die Zusammen-



Teilnehmer des 6. SarLorLux Meeting on Virus Research am 27.9.2002 im Department of Immunology, Laboratoire National de Santé

*Prof. Alain Le Faou,
Universität Nancy
und Prof. Dr. Claude
P. Muller, LNS-DI,
Luxembourg*



arbeit zwischen Wissenschaftlern in der Großregion fördern, sind besonders für die Studenten der teilnehmenden Institute sehr wichtig. Diese sechste Ausgabe der SarLorLux-Symposien, die reihum in Luxemburg, Nancy und Homburg stattfinden, wurde vom luxemburgischen Gesundheitsministe-

rium und dem Fonds National de la Recherche unterstützt.

**Abstracts werden auf Anfrage
gerne zur Verfügung gestellt
(claudio.muller@LNS.ETAT.LU)**

Fred Fack, Ph. D.

Meeting report

10 years Department of Immunology at the LNS

Luxembourg, 30. and 31.10.02

On the occasion of its 10th anniversary the Department of Immunology at the «Laboratoire National de Santé», Luxembourg (LNS-DI) the LNS-DI announced the completion of the 25th doctoral thesis under the guidance of Prof. Dr. Claude P. Muller and his 100th scientific publication.

More than 200 Luxembourgish students of natural sciences studying abroad and scientist working in Luxembourg or abroad attended the meeting on biomedical research. Thus students in the area of biology, biochemistry, medicine and other natural sciences had the opportunity to become acquainted with ongoing research in their home-country.

The programme of the 1,5 day meeting included presentations of high-level scientists from Luxembourg, Israel, the Netherlands, France and Germany and gave students the opportunity to present their own scientific work.

The Minister of Cooperation, Charles Goerens, representatives from the Ministry of Health, the Ministry of Research and Higher Education and the World Health Organization, Geneva, the presidents of the CRP-Santé and the Centre Universitaire and Dr. Schneider, Director of the Laboratoire National de Santé addressed the audience.

**The 10-years Activity Report
can be requested by e-mail
(claudemuller@LNS.ETAT.LU)**

Prothèses totales du genou

Cahiers d'enseignement de la SOFCOT N° 81
collection dirigée par Jean DUPARC

Coordination par R. LEMAIRE et J. WITVOET
(ELSEVIER imprimé novembre 2002)

Léon Schuman

CHL, 4 rue Barblé- L- 1210 Luxembourg

Cette monographie en langue française traite des implantations prothétiques primaires en présentant par des auteurs de renom

1° l'évolution historique de la genèse des prothèses condyliennes pour lesquelles il a contribué de façon décisive: Prof. M.E. FREEMAN

2° le mécanisme cinétique du genou normal et du genou prothésé à l'aide des méthodes techniques d'observation les plus récentes: Prof. J. UVEHAMMER

3° le rôle indéniable de la qualité du matériel utilisé et plus spécialement celui du polyéthylène dans cette technique: Prof. P. HERNIGOU

4° les principaux types de prothèses utilisés sont revus dans un chapitre dans lequel sont analysés pour chacun des types: indications, détails techniques d'implantation et analyse des résultats avec avantages et désavantages et une bibliographie exhaustive:

a) Prof. AUGEREAU et Prof. VANDENBUSSCHE: les prothèses charnières du genou

b) Prof. J. H. AUBRIOT: prothèses totales du genou à plateau fixe

c) Prof. R. LEMAIRE: prothèses totales du genou à plateau mobile

En ce qui concerne les aspects techniques, ceux-ci sont regroupés dans un 3^e grand chapitre traitant plus particulièrement

1) Voies d'abord de l'arthroplastie prothétique du genou.

Le Prof. J. WITVOET expose les voies d'abord de façon parfaite avec des illustrations absolument claires, détaillées et concises.

Il reprend chacune des voies d'abord interne et externe avec à chaque fois discussion des avantages et désavantages puis il traite des cas particuliers comme par exemple:

a) abord des genoux raides: en discutant les gestes sur les parties molles et en discutant les gestes sur la tubérosité antérieure du tibia;

b) abord des genoux multicatariels: il précise les détails qu'il faut absolument respecter lors des abords;

c) choix de la voie d'abord: l'auteur approfondit sur la base des articles parus et de son expérience person-

nelle les réflexions permettant de poser le meilleur choix possible en fonction de l'évaluation du cas à opérer.

2) Les libérations ligamentaires dans le genu varum.

Le Prof. J. HUTEN soumet une classification anatomo-pathologique des problèmes ligamentaires qu'il catégorise par 7 types.

Il rappelle ensuite sur la base de l'évolution des techniques depuis INSALL et FREEMAN qu'on a abouti à procéder d'abord à pratiquer des coupes osseuses dont la direction est basée sur des repères osseux et qui enlève une épaisseur d'os identique à l'épaisseur de la prothèse, afin de maintenir la hauteur de l'interligne articulaire à un niveau anatomique.

Les libérations des parties molles sont ensuite pratiquées et tous les détails pour chacun des cas et chacune des étapes opératoires suivent avec une parfaite illustration sur la base d'une bibliographie très recherchée.

3) L'équilibre ligamentaire dans l'arthroplastie par prothèse totale du genu valgum.

Ce chapitre est rédigé par les docteurs L. LOOTVOET et O. HIMMER qui énoncent les principes communs à la technique genu varum / genu valgum puis décrivent les lésions anatomo-pathologiques spécifiques du genu valgum, les différentes voies d'abord et discutent sur la base des publications de la littérature des différents chemins permettant d'aboutir à

l'équilibre ligamentaire et exposent finalement leurs expériences personnelles avec une revue de la littérature très ciblée.

4) Ligaments croisés et prothèses totales du genou.

Avantages et inconvénients de la substitution et de la conservation

Le Prof. H. MIGAUD et le Dr F. TIRVEILLIOT analysent de façon détaillée tous les aspects ayant pour but de faire la lumière sur base d'une bibliographie très exhaustive sur les avantages pratiques de la conservation des deux ligaments croisés et de la connaissance des risques en cas de suppression de ceux-ci avec la nécessité d'un recours à un modèle prothétique ultracongruent.

5) Insert tibial ultracongruent: avantages et inconvénients.

Les Prof. B. AUGEREAU et E. VANDENBUSSCHE exposent d'abord les concepts prothétiques initiaux, les corrections y apportées et l'évolution vers le concept en 1986 par HOFFMANN de l'insert tibial ultracongruent.

Suivent dès lors l'analyse des caractéristiques de cet insert: sa forme, sa cinématique, sa résistance aux contraintes, ses avantages et inconvénients, les résultats cliniques et radiologiques pour les comparer à ceux d'une prothèse congruente conservant le ligament croisé postérieur et sur celle de LASKIN pour les comparer à ceux d'une prothèse postéro-stabilisée.

Ils définissent à la lumière des ces expériences très clairement les indica-

tions réservées à ce type de plateau tibial ultracongruent: à savoir

- 1) l'arthrite rhumatoïde du sujet jeune avec bon quadriceps
- 2) le genou arthrosique avec varus de 15° et un flectum de 20° persistant sous AG et
- 3) le genou avec déficit fonctionnel du ligament croisé postérieur de longue date avec rotule présente et bon quadriceps.

6) Coupes osseuses et positionnement des pièces prothétiques.

Le Prof. P. BURDIN et le Dr J. BRILHAULT exposent d'abord l'énoncée des impératifs d'une prothèse totale du genou à savoir:

- 1° le membre inférieur doit précisément être réaxé (axe de 180°) –
- 2° l'interligne articulaire prothétique doit être en situation anatomique,
- 3° le genou prothésé doit être stable en extension et dans tous les degrés de flexion d'un point de vue capsulo-ligamentaire

Ce chapitre traite donc de la réalisation pratique des coupes, des impératifs auxquels elles doivent répondre et des critères à respecter pour une réalisation conforme d'une prothèse fonctionnant correctement afin d'en assurer la longévité, la qualité du résultat fonctionnel.

7) Articulation fémoro-patellaire et appareil extenseur dans la prothèse du genou.

Le Prof. D. GOUTALLIER et le Dr VAN DRISSCHE passent en revue la littérature mondiale en tenant compte

de toutes les complications signalées et ceci plus particulièrement du point de vue avant 1990 et après 1990 et exposent leurs propres résultats. Ils discutent l'indication de la prothèse du genou sur genou patellectomisé avec une exhaustive revue de la littérature.

8) Fixation des prothèses totales du genou et comblement des pertes de substance osseuse.

Les Prof. J.N. ARGENSON et J.M. AUBANIAC et le Dr H. VINEL exposent toutes les méthodes de substitution possible avec autogreffes, allogreffes et cales métalliques et les systèmes de stabilisation respectifs avec une excellente revue de la littérature.

9) Système de chirurgie assistée par ordinateur pour prothèse totale du genou.

Le Prof. R. NIZARD et le groupe GUEPAR contribuent par cet article à faire avancer la chirurgie prothétique du genou vers une technique de plus en plus précise permettant ainsi d'assurer aux malades des prothèses de plus grande longévité.

Les auteurs concluent cependant dans un article bien documenté, avec une très importante revue de la littérature, qu'il est difficile de dresser une conclusion à un stade aussi précoce du développement de cette nouvelle technique.

Un nouveau chapitre permet des évaluations et des appréciations d'après le thème: **indications particulières:**

Prothèse totale du genou pour gonarthrose avec déformation osseuse extra-articulaire

Le professeur J.L. LERAT et ses collaborateurs examinent de façon claire, détaillée, deux séries de grandes déviations en valgus et en varus du genou, dépassant les 20° et discutent des choix thérapeutiques – avec ou sans option d'ostéotomie correctrice – du type de prothèse à implanter.

Il présente ensuite les résultats de ces options thérapeutiques.

Il soumet ceux-ci à discussion pour ensuite préciser les indications des ostéotomies avec prothèse, en se basant sur les publications les plus récentes de la littérature.

Prothèses totales du genou sur ankylose ou arthrodèse.

Le professeur L. PIDHORZ traite le sujet de malades demandant à retrouver une fonction du genou perdue par ankylose ou par arthrodèse.

Il expose les résultats retrouvés par l'analyse de la littérature puis considère un par un les problèmes tant cutanés, musculaires, qu'osseux, pour proposer les techniques opératoires de leur libération, tout en rendant attentif aux possibles problèmes vasculo-nerveux et aux complications postopératoires tardives.

Il présente une analyse détaillée des résultats en fonction de l'indication: – ankylose, arthrodèse – .

Il présente une analyse perspicace des indications qui résultent de ce qui a précédé et des contre-indications formelles et relatives.

Un nouveau chapitre aborde les résultats selon différents points de vue:

Evaluation du suivi clinique des prothèses totales du genou.

Professeur P.F. LEYVRAZ, docteur P.Y. ZAMBELLI

Cette étude permet d'apprendre à connaître les différents paramètres d'appréciation – scores – et ceci de façon comparative avec revue très détaillée de la littérature

Les registres d'arthroplasties du genou.

Les professeurs O. ROBERTSSON et K. KNUTSON exposent le but, la méthodologie et les résultats auxquels aboutissent les résultats des centres nationaux.

Prothèses totales du genou non contraintes à conservation des deux croisés.

Les docteurs J. CATON, Z. MERABET et H. ELRAHICHI présentent ce type de prothèse assurant le maintien des deux ligaments croisés et expliquent le pourquoi de cette technique et en décrivent les détails pour ensuite présenter les résultats à 10 ans.

Résultats à 5 et 10 ans des prothèses totales du genou à plateau fixe conservant le ligament croisé postérieur.

Le professeur J.Y. NORDIN et le groupe Guépar présentent le résultat des 500 premières prothèses type Wallaby concernant le ligament croisé postérieur et implantées par le groupe Guépar.

Dans une seconde partie sont exposés les résultats des principales séries

publiées dans la littérature avec 5 ans de recul pour le même type de prothèse.

Prothèses totales du genou à appui mobile: résultats cliniques à 5 et 10 ans

Le docteur J.L. BRIARD expose le concept de la prothèse à plateau mobile, son évolution historique, les différents modèles réalisés et implantés.

Il procède ensuite à une revue détaillée de la littérature concernant les différents modèles implantés à 5 et à 10 ans.

Il s'agit d'une mise au point aboutissant à des recommandations précises à respecter pour ce type de prothèse gardant un avenir certain.

Prothèses totales du genou à charnière rotatoire: résultats

Le docteur B. REIGNIER présente un bref rappel historique des prothèses de genou à charnière.

Il en décrit un modèle particulier et en rapporte les résultats de façon analytique sur une série de 349 interventions avec une très intéressante revue de la littérature.

Conclusion: réflexions sur les choix et les indications

Les professeurs R. LEMAIRE et J. WITVOET résument expériences et résultats dans un article concluant ce vaste sujet, tout en précisant indications et contre-indications de façon explicite.

Cet ouvrage rédigé en langue française est une source inépuisable de connaissances et d'expériences et est d'une richesse encyclopédique de savoir-faire en matière d'arthroplastie du genou – première intervention – méritant son acquisition par un chacun s'intéressant de près ou de loin à ce domaine de la chirurgie orthopédique.

Avec R(PENSION ...

... gardez votre sourire



La sécurité complémentaire pour votre retraite

Gardez le sourire avec R-PENSION, le nouveau produit d'épargne "prévoyance-vieillesse" de la Banque Raiffeisen. R-PENSION, vous donne l'opportunité d'épargner pour votre retraite tout en bénéficiant immédiatement d'avantages fiscaux substantiels. Pour en savoir plus ou pour convenir d'une entrevue avec un de nos conseillers, appelez le **numéro gratuit 800 23 800**, consultez le site www.raiffeisen.lu ou rendez vous dans votre agence habituelle.

Banque  **Raiffeisen**
Déi frëndlech Bank

**Les publications des médecins, médecins dentistes, pharmaciens,
médecins vétérinaires et biologistes-chimistes luxembourgeois
dans les revues scientifiques à l'étranger**

Dans le but de faire connaître les travaux scientifiques que nos consœurs et confrères ont publiés à l'étranger, la rédaction demande à tous les concernés et intéressés de lui envoyer le résumé de leurs publications récentes

High-Performance Microtiter Plates for Immunosorbent Assays Made of Renewable Resources: Polylactic Acid Biopolymer as a Substitute of Synthetic Polystyrene

Fabienne B. Bouche,¹ Elvira Schecklies,² and Claude P. Muller¹

¹Laboratoire National de Santé, P.O. Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg;

²pab productions, Bürgermeister-Herzog-Str. 5, D-85241 Hebertshausen, Germany

Most immunoassays are based on microtiter plates using conventional polystyrene (PS) as a solid support. PS is produced from crude oil. The production of PS plates consumes several hundred thousands tons of valuable raw material of limited supply. Also, disposing of PS plates by incineration produces a complex mixture of pollutants including dioxines and polycyclic aromatic hydrocarbons and it adds excess CO₂ to the atmosphere. In contrast, biopolymers such as polylactic acids (PLA) are produced from renewable resources; they are biodegradable and their CO₂ balance is neutral. PLA-based polymers have successfully replaced synthetic polymers in a number of applications including some recent applications in immunology. For the development of a PLA formula suitable as a matrix for immunoassays the phys-

ical properties and surface characteristics of the polymer had to be improved. Surface characteristics are affected by factors such as monomer content, the nature and concentration of various additives, and the molding and releasing conditions. Moreover lot-to-lot reproducibility is affected by industrial fermentation and extraction procedures.

For this study, the injection molding process commonly used for polystyrene was adapted to the PLA polymer to produce an experimental batch of 96-well microtiter plates from suitable PLA formulations. The performance of these plates in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was compared with conventional commercial PS plates.

*Published in: Clinical Chemistry 48,
378-380, 2002.*

Neutralizing B Cell Response in Measles

Fabienne B. Bouche¹, Oliver T. Ertl^{1,2} and Claude P. Muller¹

¹Department of Immunology and WHO Collaborating Center for Measles, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg; ²Faculty of Medicine, University of Tübingen, Tübingen, Germany

Co-evolving mechanisms of immune-clearance and of immune suppression are among the hallmarks of measles. B cells are major targets cells of measles virus (MV) infection. Virus interactions with B cells result both in immune suppression and a vigorous antibody response. Although antibodies fully protect against (re)infection their importance during the disease and in the presence of a potent cellular response is less well understood. Specific serum IgM appears with onset of rash and confirms clinical diagnosis. After isotype switch-

ing IgG1 develops and confers life-long protection. The most abundant antibodies are specific for the nucleoprotein but neutralising and protective antibodies are solely directed against the two surface glycoproteins, the hemagglutinin and the fusion protein. Major neutralising epitopes have been mapped mainly on the hemagglutinin protein with monoclonal antibodies, producing an increasingly comprehensive map of functional domains.

Published in: Viral Immunology
15:451-71, 2002

Prevalence of Antibodies against Canine Distemper Virus among Red Foxes in Luxembourg

Benjamin C. Damien,¹ Byron E. E. Martina,² Serge Losch,³ J. Mossong,⁴ Albert D. M. E. Osterhaus,² and Claude P. Muller^{1,5}

¹Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1011 Luxembourg, Luxembourg; ²Department of Virology, Erasmus University, P. O. Box 1738, NL-3000DR Rotterdam, The Netherlands; ³Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat, 54, avenue Gaston-Diderich, L-1420 Luxembourg, Luxembourg; ⁴CRESIS, CRP-Santé, 18, rue Dicks, L-1417 Luxembourg, Luxembourg

Canine distemper virus (CDV) has a wide host spectrum, and during the past years, distemper has been observed in species that were previously not considered to be susceptible. In this study, we investigated the prevalence of CDV-specific antibodies in red foxes (*Vulpes vulpes*) sampled between May and

November 1997. About 9 to 13% of the Luxembourg red fox population is positive for antibodies against CDV. Thus a sizeable proportion of red foxes has been exposed to CDV in the wild. The significance of CDV in red foxes is discussed.

Published in: J. Wildlife Dis.
38:856-9, 2002.

Identification of a second major site for CD46 binding in the hemagglutinin (H) protein from a laboratory strain of measles virus (MV): potential consequences for wild-type MV infection.

Nicolas Massé¹, Thomas Barrett², Claude P. Muller³, Fabian T. Wild¹, Robin Buckland¹.

¹Inserm U404, Immunité et vaccination, Cervei, IFR 74, 69365 Lyon, Cedex 07, France, ²Institute for Animal Health, Pirbright Laboratory, Pirbright, Woking, Surrey GU24 0NF, UK,

³Laboratoire National de Santé, P.O. Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg

Natural or wild-type (wt) measles virus (MV) infection in vivo which is restricted to humans and certain monkeys represents an enigma in terms of receptor usage. Although wt MV is known to use the protein SLAM (CD150) as a cell receptor, many human tissues, including respiratory epithelium in which the infection initiates, are SLAM negative. These tissues are CD46 positive, but wt MV strains, unlike vaccinal and laboratory MV strains, are not

thought to use CD46 as a receptor. We have identified a novel CD46 binding site at residues S548 and F549, in the hemagglutinin (H) protein from a laboratory MV strain, which is also present in wt H proteins. Our results suggest that although wt MV interacts with SLAM with high affinity, it also possesses the capacity to interact with CD46 with low affinity.

Published in: J. Virol. 76:13034-8, 2002.

Anemia in cancer: some pathophysiological aspects

Dicato M.*

^{*}Haematology-Oncology, Luxembourg Medical Center, Luxembourg.

More than 30% of cancer patients experience anemia and its side effect, fatigue. Its causes can be numerous, but anemia is usually secondary to an imbalance of cytokines. Among these, tumor necrosis factor-alpha seems to be the major culprit, creating anemia by blunting the physiological effect of

erythropoietin. Pharmacologically increasing the erythropoietin level corrects the anemia in about half the treated patients. Several studies have shown that quality of life is substantially improved through such therapy.

Published in: Oncologist 2003;8 Suppl 1:19-21

In vitro inhibition of gene transcription by novel photo-activated polyazaaromatic ruthenium(II) complexes

Pauly M, Kayser I, Schmitz M, Dicato M, Del Guerzo A, Kolber I, Moucheron C, Mesmaeker AK*

*Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang,
Avenue de la Faïencerie 162A, L-1511 Luxembourg, Luxembourg.

Under visible irradiation, $[\text{Ru}(\text{TAP})_2(\text{phen})]^{2+}(\text{Cl}^-)_2$, $[\text{Ru}(\text{TAP})_2(\text{POQ-Nmet})]^{2+}(\text{Cl}^-)_2$ and $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{phen})]^{2+}(\text{Cl}^-)_2$ were able to dramatically reduce the in vitro transcription of a plasmid DNA template by a bacteriophage

RNA polymerase. This photoactivity is related to two different mechanisms of reactivity towards DNA exhibited by these complexes under illumination.

Published in: Chem Commun (Camb)
2002 May 21;(10):1086-7

Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001)

Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, Cunningham D, Diaz-Rubio E, Glimelius B, Haller D, Johnston P, Kerr D, Koehne CH, Labianca R, Minsky B, Nordlinger B, Roth A, Rougier P, Schmoll HJ*

*Department Internal Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000, Leuven, Belgium. eric.vancutsem@uz.kuleuven.ac.be

This article summarises the progress that has been made in the adjuvant treatment of colorectal cancer over the last decade. In view of the consequent improvements in recurrence rates and in overall survival, the development of effective adjuvant treatments for colorectal cancer is considered as one of the most important to be made in clinical oncology over the last decade. Treatment recommendations based on evidence-based data and on expert opinions are summarised in this manuscript. However, a consensus cannot be reached on all aspects of

treatment because of data that is currently emerging that will influence clinical practice and because of the many ongoing clinical trials. Those involved in the treatment of colorectal cancer should therefore be encouraged to continue to provide optimal patient care and to participate in well designed clinical trials in order to increase the evidence upon which they can base their clinical judgements and in order to make further progress.

Published in:
Eur J Cancer 2002 Jul;38(11):1429-36

High-dose chemotherapy in breast cancer: where are we now?

Dicato M.*

Hematology Oncology Service, Centre Hospitalier de Luxembourg.

High-dose chemotherapy (HDCT) with peripheral blood stem cell support is often used in high-risk patients with breast cancer. Most investigators performing these procedures provide anecdotal experience that complete remissions occur more commonly with HDCT than standard therapy. However, prospective studies have not convincingly demonstrated an advantage of HDCT in either the adjuvant or metastatic disease setting. The emergence of newer agents, such as the taxanes and trastuzumab, and their incorporation into treatment regimens may create a new standard against which HDCT must be evaluated. In addition, the heterogeneity of breast cancer patients represents an important barrier that must be addressed in future evalu-

ations of HDCT. New prospective, randomized, clinical trials of HDCT are needed, which will incorporate the newer anticancer agents in standard therapy and enroll patients according to multiple well-defined risk factors. Until these studies are conducted, many questions will remain unanswered concerning the role of HDCT in breast cancer. Given its encouraging results in other malignancies, there is ample evidence to continue evaluating HDCT in controlled clinical trials. Copyright 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

*Published in:
Semin Oncol 2002 Jun;29
(3 Suppl 8):16-20*

HIV-1 subtypes in Luxembourg, 1983 to 2000

Sabrina Deroo^a, Isabelle Robert^a, Elodie Fontaine^a, Christine Lambert^a, Jean-Marc Plesséria^a, Vic Arendt^{a,b}, Thérèse Staub^{a,b}, Robert Hemmer^{a,b}, François Schneider^c, and Jean-Claude Schmit^{a,b}

From the ^aLaboratoire de Rétrovirologie, Centre de Recherche Public-Santé, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Luxembourg, ^bService National des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg and ^cLaboratoire National de Santé, 42, rue du Laboratoire, L-1911 Luxembourg.

Abstract

Objectives: To study the prevalence of HIV-1 subtypes in Luxembourg between 1983 and 2000. To compare the drug susceptibility of non-B and B clade viruses and the prevalence of resistance-associated mutations and polymorphisms before antiretroviral treatment.

Study design: Retrospective study on plasma samples of HIV infected patients (n=471) registered at the National Service of Infectious Diseases, Luxembourg between 1983 and 2000.

Methods: Genotyping was performed by sequencing of the reverse transcriptase (RT) and protease (PR) coding region of the pol gene. Drug susceptibility was assessed in a recombinant virus assay.

Results: 20.1% of the HIV positive patients were infected with non-B subtypes and since 1990 the proportion of non-B viruses has increased nine-fold. Eleven out of 14 F1 subtypes occurred in patients native to Luxembourg. Major resistance mutations related to pro-

tease inhibitors (PI), nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI, NNRTI) occurred in less than 3 % of treatment naïve viruses, however, 87% of the viruses had at least one PI associated mutation. Natural polymorphism of the PR and RT coding region was observed more frequently among non-B than B viruses. Significantly more B viruses displayed resistance to the tested PI, NRTI and NNRTI (P=0.044).

Conclusion: The proportion of non-B viruses dramatically increased since 1990. Non-B subtypes showed no decreased susceptibility to antiretroviral drugs but displayed at higher frequency minor mutations and polymorphisms in their PR and RT coding region. In contrast, a significantly higher proportion of B viruses showed resistance to a range of antiretroviral drugs.

*Published in:
AIDS, 2002 Vol 16,
2461-2467*

L'implant transpalatin comme ancrage au service de l'orthodontie linguale

Jean- François Cuzin¹, Germain Becker²

¹10, avenue Félix FAURE, F-54000 NANCY, France, Dipl.Univ. Orthodontie,
Linguale 2002, Spécialiste qualifié en Orthopédie Dentofaciale

²2, rue du Commerce, L-3450 DUDELANGE, Luxembourg
Dipl.Univ. Orthodontie, Linguale 2002,
Médecin dentiste activité limitée à l'orthodontie

Historique:

- L'orthodontie linguale fixe, dite invisible.

En 1978, l'orthodontie linguale a été initiée indépendamment au Japon par Dr TAKEMOTO et aux USA par le Dr KURZ.

Par la suite, la société américaine Ormco a mis les moyens de recherche à disposition pour développer la technique.

«Pour un patient, et singulièrement pour un patient adulte, il n'y a pas de bel appareil.

Un seul est beau: celui qui ne se voit pas...» A. FONTENELLE – 1988

En France, le Dr Alain FONTENELLE et par la suite le Dr Didier FILLION ont largement perfectionné les méthodes de traitement des patients et systématisé les protocoles et les séquences d'arcs.

Les implants temporaires.

Vers la fin des années 90, la société suisse STRAUMANN développe un implant palatin, plus large et moins profond que les implants dentaires classiques. Cet implant est destiné à être utilisé comme ancrage dentaire pour immobiliser une ou plusieurs dents piliers.

Description:

Les forces orthodontiques peuvent être développées directement ou indirectement par fixation sur l'implant transpalatin ou sur une ou plusieurs dents stabilisées par ce même implant, et ainsi les mouvements orthodontiques peuvent se faire avec plus de sécurité pour le patient et l'orthodontiste.

Bibliographie:

1. Gorman JC, Hilgers JJ, Smith JR. Lingual orthodontics: a status report. Part 4. Diagnosis and treatment planning. J Clin Orthod 1983; 17:26-35.

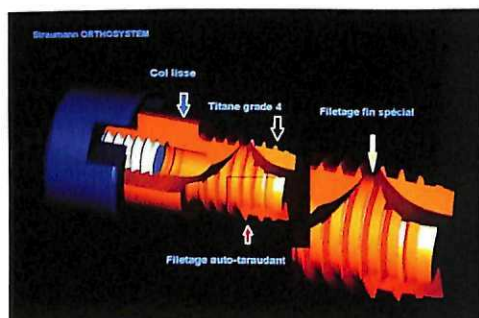


2. Smith JR, Gorman JC, Kurz C, et al. Keys to success in lingual therapy-Part 2. J Clin Orthod 1986; 89:330-40.
3. Paz ME. Preserving the «Hollywood smile» and facial profile. In: Romano R, ed. Lingual orthodontics. Hamilton, London: BC Decker, 1998: 83-90.
4. Rummel V, Wiechmann D. The crimpable hook: an aid in lingual orthodontic treatment. J Ling Orthod 1999; 1: 1-3.
5. Geron S. The lingual bracket jig. J Clin Orthod 1999; 457-63.
6. Stamm T, Wiechmann D, Heinecken A, Ehmer U. Relation between second and third order problems in lingual orthodontic treatment. J Ling Orthod 2000; 1 (3): 5-11.

7. Geron S, Romano R, Brosh T. Vertical force in labial and lingual orthodontics applied on maxillary incisors: theoretical approach. In: International Association for Dental Research, Israeli division, 2002: 33.

Dans le cas présenté à la séance de communication l'implant transpalatin fait ancrage moyennant une barre palatine à section carrée au niveau des molaires supérieures. Après extraction des dents 15, 25 le recul du bloc de 8 dents antérieures est effectué par force orthodontique distalante en toute sécurité. Les dents postérieures ne peuvent avancer étant bloquées par l'implant transpalatin.

Signalons au passage que d'autres projets sont à l'étude en Corée par le Professeur KYONG et le Dr YOUNG, sur les «Mini-screws».



Trouble psychotique persistant après ischémie mésencéphalo-thalamique bilatérale: Case Report

Adina Predescu, Cristian Damsa, Charles Pull

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

Cristian Damsa; 3, chaussée de Watermael; 1160 Bruxelles, Belgique

Fax: +32 2 660 58 34 ; E-mail: c.damsa@bluewin.ch

Trouble psychotique persistant après ischémie mésencéphalo-thalamique bilatérale: Case Report

Résumé:

Ce cas décrit l'évolution vers un trouble psychotique déficitaire d'un patient de 38 ans, sans antécédents psychiatriques, après une ischémie cérébrale au niveau mésencéphalo-thalamique bilatéralement, à prédominance gauche. Les symptômes psychotiques positifs initiaux (délire, hallucinations acoustico-verbales) ont laissé progressivement la place

à des symptômes négatifs, qui sont devenus prédominants après quelques mois. La nécessité d'un examen psychiatrique, ainsi que des réévaluations systématiques dans le décours des ischémies cérébrales thalamiques nous semble importante à retenir, tant au niveau du diagnostic différentiel, qu'au niveau d'une prise en charge psychiatrique précoce, plus efficace.

Mots clés:

ischémie cérébrale; ischémie mésencéphalo-thalamique; psychose.

A new concept for understanding postoperative peripheral neuropathies

G. Wendt¹, G. Krebs², H. Dörge², M. Schwartz³, R. Minkenberg⁴,
B.J. Messmer², K. Chalabi¹, A. Charpentier¹

¹) National Institute of Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, INCCI,
2A, rue Barblé, L-1210 Luxembourg.

²) Dep. of Thoracic- and Cardiovascular Surgery, University Hospital, Aachen, Germany.

³) Dep. of Neurology, University Hospital, Aachen, Germany.

⁴) Dep. Of Medical Statistics, University Hospital, Aachen, Germany.

Background: After more than one century of clinical investigation and continuous improvement of intraoperative care peripheral nervous system complications still occur after operations under general anaesthesia. The main causes of postoperative neurological deficit are mechanical or thermal trauma to the nerve as well as any condition that leads to local ischemia of the involved area. This study is meant to analyse the possible causes for lesions of the common peroneal nerve after cardiac surgery.

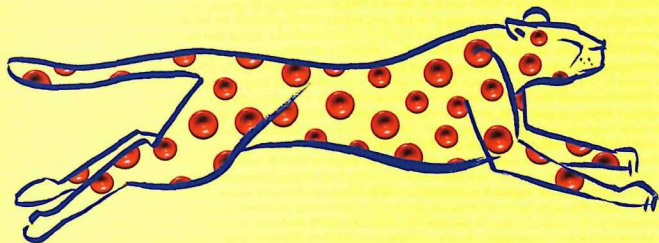
Methods: A retrospective study was conducted at Aachen university hospital spanning 7 years, from 1/1998 through 2/1995. The review included 7155 consecutive adult patients, who underwent heart operations with cardiopulmonary bypass laying on the operating table in a physiologic supine position. All patients handicapped by a foot drop sign were shown to a neurologist for further diagnosis. For the discrete data of sex, diabetes, obesity, type of operation, arterial occlusive disease,

redo-operation, and cardiac deterioration prior to operation the two-tailed exact Fischer test was used to test the analogous hypotheses. All statistical analyses were done with SAS 6.10 software (SAS Institute, Cary, North Carolina U.S.A.).

Results: 21 of 7155 patients (0,3 %) had postoperative peroneal nerve deficit. There was no significant difference for age, gender, diabetes, arterial occlusive disease and duration of the operation. Highly significant was the difference for the cardiac performance prior to operation. In the peroneal lesion group 85.7 % (18/21) had been in a New York Heart Association (NYHA) class IV compared to 18.2 % (188/1032) in the control group ($p < 0.0001$).

Conclusions: The clinical data strongly suggest, that mechanisms other than mechanical impairment are most important for the development of this potential drawback. Preoperative cardiac failure at rest was the main predicting factor for postoperative peroneal nerve palsy in this study.

Anémie induite par la chimiothérapie



Aranesp[®], la puissance
pour corriger rapidement
l'anémie induite par la
chimiothérapie*

*Aranesp[®], est indiqué pour le traitement de
l'anémie chez des patients adultes atteints
de tumeurs solides et recevant une chimio-
thérapie (voir notice scientifique ci-jointe)

Aranesp[®]
(darbepoetin alfa)

La puissance pour corriger
rapidement l'anémie

ARANESP® : NOTICE ABREGEE - Dénomination du médicament: ARANESP® 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 ou 300 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.

Composition qualitative et quantitative: ARANESP® 10 : chaque seringue préremplie contient 10 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,4 ml (25 µg/ml). ARANESP® 15 : chaque seringue préremplie contient 15 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,375 ml (40 µg/ml). ARANESP® 20 : chaque seringue préremplie contient 20 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,3 ml (66,7 µg/ml). ARANESP® 30 : chaque seringue préremplie contient 30 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,3 ml (100 µg/ml). ARANESP® 40 : chaque seringue préremplie contient 40 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,4 ml (100 µg/ml). ARANESP® 50 : chaque seringue préremplie contient 50 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,5 ml (100 µg/ml). ARANESP® 60 : chaque seringue préremplie contient 60 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,3 ml (200 µg/ml). ARANESP® 80 : chaque seringue préremplie contient 80 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,4 ml (200 µg/ml). ARANESP® 100 : chaque seringue préremplie contient 100 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,5 ml (200 µg/ml). ARANESP® 150 : chaque seringue préremplie contient 150 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,3 ml (500 µg/ml). ARANESP® 300 : chaque seringue préremplie contient 300 microgrammes de darbepoétin alfa dans 0,3 ml (500 µg/ml). La darbepoétin alfa est produite par la technique de l'ADN recombinant, à partir de Cellules de Hamster Chinois (CHO-K1). Excipients: Phosphate monosodique, phosphate dibasique, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Indications thérapeutiques: Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie.

Posologie et mode d'administration: Le traitement par ARANESP® doit être instauré par des médecins ayant l'expérience dans les indications mentionnées ci-dessus. ARANESP® est présenté en seringue préremplie prête à l'injection. Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe 6.6.

Traitement de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques : ARANESP® peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une seule injection une fois par semaine. Certains patients ont été traités avec succès avec une dose administrée toutes les deux semaines. Le mode d'administration sous-cutané est préférable chez les patients qui ne sont pas en hémodialyse afin de préserver les veines périphériques. Le but du traitement est d'augmenter le taux d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l). La valeur précise du taux d'hémoglobine à atteindre, au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l), doit être établie pour chaque patient. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines ou un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les études cliniques ont montré que les réponses au traitement sont variables pour chaque patient. Dans tous les cas, pour débiter le traitement, il est nécessaire de suivre les recommandations données ci-dessous chez l'adulte et l'enfant, puis de les adapter en fonction des circonstances cliniques. Le traitement avec ARANESP® est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien.

Phase correctrice : La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) au cours des quatre semaines, réduire la dose de 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré périodiquement.

Phase d'entretien : La valeur ciblée du taux d'hémoglobine à atteindre, au-dessus de 11 g/dl (6,8 mmol/l), doit être établie pour chaque patient. Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au niveau souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Après chaque adaptation de dose, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines. Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité. L'expérience clinique a montré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'ARANESP® une fois par semaine et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine peuvent être traités par ARANESP® une semaine sur deux. La dose hebdomadaire d'ARANESP® (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (IU/semaine) par 200. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par ARANESP®, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Traitement de l'anémie chez les patients cancéreux : ARANESP® doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l)). Le but du traitement est d'augmenter le taux d'hémoglobine au-dessus de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et de réduire les besoins transfusionnels. La dose initiale recommandée est de 2,25 µg/kg de poids corporel, administrée une fois par semaine. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] après 4 semaines), la dose doit être doublée. Le traitement doit être continué pendant environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie. La poursuite du traitement peut s'avérer inefficace si l'augmentation du taux d'hémoglobine demeure insuffisante 4 semaines après le doublement de la posologie. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), l'administration de darbepoétin alfa doit être interrompue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende à 13 g/dl (8,1 mmol/l) puis reprendre le traitement à une dose inférieure d'environ 50 % par rapport à la dose précédente.

Contre-indications: Hypersensibilité connue à la darbepoétin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients. Hypertension artérielle non contrôlée.

Effets indésirables: L'innocuité d'ARANESP® a été évaluée à partir d'une base de données consolidée regroupant les informations de tolérance chez environ 1 600 patients insuffisants rénaux chroniques traités par ARANESP® durant une période s'étendant jusqu'à 24 mois et chez 850 patients cancéreux traités par ARANESP® durant une période s'étendant jusqu'à 12 mois. Patients insuffisants rénaux chroniques : Les données issues d'études contrôlées incluant 1578 patients traités par ARANESP® et 591 patients traités par la r-HuEPO ont montré que le pourcentage global de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables a été de 2% pour ARANESP® et de 4% pour la r-HuEPO. Les effets indésirables imputables au traitement par ARANESP® sont l'hypertension artérielle et la thrombose vasculaire au point d'accès. Cependant, dans la base de données consolidée, aucune relation n'a été établie entre ces événements et le taux d'hémoglobine (< 12 g/dl versus > 12 g/dl) ou la vitesse d'augmentation de ce taux (< 1 g/dl, de 1 à < 2 g/dl, de 2 à < 3 g/dl et ≥ 3 g/dl d'hémoglobine sur une période de 4 semaines). Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où ARANESP® a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP® dans les études cliniques contrôlées est :

Système organe classe	Incidence	Effets indésirables
Système Nerveux Central / Système Nerveux Périphérique	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Céphalée
Cardiovasculaire	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Hypertension artérielle
Troubles vasculaires	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Thrombose vasculaire au point d'accès
Site d'injection	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Douleur au point d'injection

Tous les autres effets indésirables liés au traitement ont été observés avec une incidence inférieure ou égale à 1% (peu fréquente ou rare), la majorité d'entre eux étaient bénins à modérés et correspondaient aux pathologies associées connues dans cette population de patients. Patients cancéreux : Lors des études cliniques avec ARANESP® administré par voie sous-cutanée, l'incidence de l'hypertension artérielle et d'événements cardiovasculaires et thrombotiques a été comparable chez les patients cancéreux recevant du placebo, de la r-HuEPO ou ARANESP®. En outre, aucune relation n'a été établie entre ces effets indésirables et le taux d'hémoglobine (< 13 versus > 13 g/dl) ou l'augmentation rapide de ce taux (> 2,0 g/dl en 4 semaines). En général, les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec ARANESP® chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie concomitante, correspondaient à la pathologie sous-jacente et étaient cohérents avec ceux associés à la chimiothérapie. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP® dans les études cliniques contrôlées est :

Système organe classe	Incidence	Effets indésirables
Manifestation ostéo-articulaire	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Arthralgies
Manifestation d'ordre général	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Cedème périphérique
Site d'injection	Fréquente (> 1%, ≤ 10%)	Douleur au point d'injection

La douleur au point d'injection a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, considéré comme étant relié au traitement par ARANESP® (< 5%). La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

Numéros au registre communautaire des médicaments: EU/1/01/185/002, 004, 006, 008, 010, 012, 014, 016, 018, 020 et 021. **Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation:** 8 juin 2001. **Date de mise à jour du texte:** 22 août 2002 **Classification du médicament en matière de délivrance:** Médicament soumis à prescription médicale restreinte. **Information complète disponible chez:** Amgen s.a., avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tél : 02/775.27.11. © (2002) Amgen Inc. All rights reserved 2002/septembre

L'activité de l'EMA avec référence spéciale sur les activités de la Commission pour maladies rares et médicaments orphelins

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments est principalement responsable de l'évaluation scientifique des demandes européennes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments issus des biotechnologies et autres procédés de haute technologie («procédure centralisée»). Pour les autres médicaments, l'EMA arbitre lorsque les Etats membres ne reconnaissent pas leurs autorisations respectives («procédure décentralisée»).

L'EMA coordonne les ressources scientifiques mises à sa disposition par les autorités compétentes des Etats membres, à travers un réseau de plus de 3.000 experts européens.

Trois comités sont responsables de la préparation des opinions de l'Agence concernant les médicaments à usage humain (CPMP), à usage vétérinaire (CVMP) et pour les maladies rares ou «orphelines» (COMP).

L'EMA fournit de plus des avis scientifiques ainsi qu'une assistance à l'élaboration des protocoles aux firmes développant de nouveaux médicaments. L'agence publie également des lignes directrices sur les essais relatifs à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

La sûreté des médicaments est contrôlée par l'agence, principalement à travers un réseau de pharmacovigilance et l'établissement des limites sûres pour

les résidus dans la nourriture d'origine animale.

L'EMA contribue aux activités internationales de l'Union européenne, en particulier par ses travaux en relation avec la Pharmacopée européenne, l'Organisation mondiale de la Santé et la Conférence internationale d'harmonisation (ICH et VICH) entre l'Union européenne, le Japon et les Etats-Unis.

Médicaments à usage humain

- depuis 1995

Total des demandes	369
Avis du CPMP*+	252
Autorisations communautaires de mise sur le marché	234
Modifications d'autorisations	2.709
Avis scientifiques	360

* se rapportant à 189 substances

+ incluant 5 opinions négatives

Médicaments à usage vétérinaire

- depuis 1995

Total des demandes	51
Avis du CVMP	38
Autorisations communautaires de mise sur le marché	36
Modifications d'autorisations	136
Limites maximales de résidus (LMR) pour nouvelles substances	116
Avis scientifiques	20

Reconnaissance mutuelle (médicaments à usage humain)

Procédures finalisées	1.819
Arbitrages sur demandes d'autorisations	14
Modifications d'autorisations nationales finalisées	7.866
Arbitrages sur demandes de modifications	22

Médicaments pour maladies rares ou «orphelines»

- depuis avril 2000

Total des applications	234
Opinions positives du COMP	137
Décisions de désignation par la Commission Européenne	126

Si vous regardez les chiffres concernant les médicaments orphelins, force est de constater que seulement cinq produits ont été mis sur le marché en Europe.

Eurordis (European Organisation for Rare Diseases) regrette d'ailleurs que ces cinq médicaments peuvent seulement être acquis dans cinq pays de l'UE. (Autriche, France, Grande-Bretagne, Pays-Bas et Portugal), deux sont disponibles en Irlande, un en Belgique et au Luxembourg. Les prix peuvent varier du simple au double et même plus.

Dans l'intérêt des malades l'Eurordis demande plus de transparence et une meilleure harmonisation. L'EMA a réuni un groupe de travail avec les associations de patients pour recommander une information et un accès plus rapide concernant les médicaments orphelins, une meilleure et plus

étroite collaboration de COMP avec les représentations des patients et une politique plus transparente à l'égard des médicaments orphelins. COMP s'est préoccupé plus spécialement des médicaments rares en pédiatrie. 20 % de la population de l'UE sont des enfants. Environ 67 % de désignations «orphelines» concernent des maladies rares qui débutent dans l'enfance avec cependant seulement 12 % qui se limitent aux seuls enfants. (Inborn error of metabolism and storage diseases). D'où la création d'une commission de travail pour la pédiatrie (CPMP Pediatric Expert Group).

Pour conclure je vous donne les conclusions de COMP telles qu'elles ont été formulées dans le rapport annuel.

«The remit of the COMP is to designate orphan medicinal products, to help the Commission with detailed guidelines, to establish liaisons internationally and with interested parties and to advise the European Commission on policies with regard to orphan medicinal products. Since its inauguration in April 2000 the COMP, as a scientific committee of EC, has assessed almost 250 applications of which two thirds received a positive opinion. Eight products received a market authorisation, however at present it is too early to estimate how many of the designated orphan products will ultimately receive marketing authorisation. During its first three years the COMP has initiated many activities, such as writing detailed guidelines, establishing liaison with other scientific committees of the Commission and with interested parties, in particular patient groups, academia and scientific institu-

tions, and pharmaceutical industries. The COMP has, in cooperation with the EMEA and without prejudice to confidential matters, established a communication policy based on transparency to interested parties. Moreover, individual COMP members have been active in other organisations, in giving oral presentations and publishing articles intended for specific and general audiences. Due to the character of rare diseases many issues with regard to the development of effective medicines, such as basic knowledge, prevalence and how to conduct clinical trials, are still unresolved. Reimbursement of and by implementation access to orphan medicinal products, although not the remit of the COMP, is another as yet not fully resolved issue. There is feeling that the Regulation would fail to achieve its ends if unequal access in the Community would result.

The so-called 'neglected diseases' affecting many developing countries cannot benefit directly from EU orphan designation due to some restrictions in the current Regulations. This

concern has been brought to the attention of European Commission.

In the next three years the COMP should continue to act as a catalyst for increasing public awareness of rare diseases/orphan medicines in the European society as a public health priority. Several important matters have been identified for further improvement:

- To improve the procedure of application for designation;
- To expand basic and clinical research in rare disorders;
- To create a dynamic network of experts in rare conditions;
- To improve knowledge on prevalence of rare disorders;
- To ensure equal access to orphan medicinal products throughout the Community;
- To involve the new member states;
- To develop policies on neglected diseases.

The COMP will be, either directly or indirectly, involved in all of these matters.»

Henri Metz

Représentant du Luxembourg
au COMP

36th Meeting of the Committee for Orphan Medicinal Products

The thirty-sixth meeting of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) took place on 12-13 June 2003.

The members of the Committee elected the Vice-Chairman for the new mandate (2003-2006) in accordance with the internal rules of procedure of the COMP. Mr. Y. Le Cam (Patient Representative nominated by the European Commission) was re-elected as Vice-Chairman, following a successful mandate from 2000 to 2003.

Two observers from Accession Countries attended the June Meeting.

Ten positive opinions on the designation of orphan medicinal products were adopted by the Committee during this meeting, for the following conditions:

- Cutaneous T cell lymphoma
- Adrenal insufficiency
- Cystic fibrosis (2 opinions)
- Acute lymphoblastic leukaemia
- Glioma
- Sickle cell syndrome
- Ovarian cancer

- Metachromatic leukodystrophy
- Primary growth hormone insensitivity syndrome (Laron syndrome)

Of these ten opinions, seven were adopted on day 42 of the procedure, well before the 90-day deadline the Committee has to give an opinion following receipt of a valid application.

Three oral explanations took place during the meeting. The COMP noted that sponsors withdrew two applications for orphan medicinal product designation. Three decisions were granted by the European Commission on orphan designation since the last COMP meeting on 7-8 May 2003. The status of orphan designation procedures, from January 2003 until 13 June 2003, is summarised below.

Further information on designated orphan medicinal products is publicly available in the form of summarised

Intent to file notified	Applications submitted Opinions	Positive COMP	Applications withdrawn	Appeals ongoing Opinions	Final negative COMP by Commission	Designations granted
66	36	28	15	3	0	16

Year	Applications submitted	Positive COMP Opinions	Applications withdrawn	Final negative COMP Opinions	Designations granted by Commission
2000	72	26	3	0	14
2001	83	64	25	1	64
2002	80	43	24	3	49

COMP Opinions, which the Agency routinely publishes following adoption of the respective decisions on orphan designation by the European Commission. The next COMP meeting will be held on 29-30 July 2003.

NOTE: This Press Release, together with other information about the work of the EMEA, may be found on the internet at the following location: <http://www.emea.eu.int/> For further information, please contact: Martin Harvey Allchurch, EMEA press officer Tel. (+44-20) 74 18 8427, E-mail: martin.harvey@emea.eu.int

L'accès Internet gratuit* pour tous
les **Professionnels de la Santé** au
Grand-Duché de Luxembourg.

Inscription gratuite sur **Healthweb.lu**.

 **Healthweb**

* hors coût des communications locales

service offert par  **hanff frères**
Luxembourg en collaboration avec

C E G E  COM

Luxembourg, le 23 novembre 2002

A l'occasion du 50^{ème} anniversaire de la Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport

Jean Felten

Le terme de "médecine du sport" est un nom traditionnel. Il ne correspond plus guère de nos jours à ce que nous entendons par l'appellation de la médecine appliquée aux sports.

D'empirique, basée sur l'hygiène corporelle, l'alimentation et l'exercice physique, la médecine du sport repose actuellement sur l'enregistrement de données biophysiques et biochimiques. C'est une discipline de la médecine classique travaillant avec un équipement technique très spécialisé et de très haut niveau. Son domaine est devenu biologique, pathologique et thérapeutique

Ses principaux domaines d'application sont:

- L'examen médical préliminaire avant toute pratique sportive,
- L'investigation médicale de la performance afin de s'assurer de la capacité cardiaque, vasculaire, respiratoire, métabolique, musculaire, tendineuse et squelettique du sportif,
- Le contrôle de l'entraînement basé sur des méthodes scientifiques,
- L'assistance hygiénique, diététique et psychologique,
- Le traitement médical des lésions et maladies.

La première définition moderne de ce que nous entendons actuellement sous l'appellation de médecine du sport, remonte à l'année 1958. (fig1.) A l'occasion de la fondation de l'institut de cardiologie et de médecine du sport à Cologne, les experts l'ont formulée ainsi :

«La médecine du sport comprend cette médecine théorique et pratique qui examine l'influence de l'exercice, de l'entraînement du sport aussi bien que le manque d'exercice, sur l'homme sain et malade, afin de faire profiter de ses résultats le sport au point de vue préventif, curatif et de réhabilitation».

Cette définition fut retenue par la commission scientifique de la F.I.M.S.- Fédération Internationale de Médecine du Sport en 1977.

Avant de vous parler de la naissance et «Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport», permettez-moi de jeter un petit coup d'oeil sur les origines historiques du sport et de la médecine.

Historique

2800: On pourrait situer le début de l'histoire de la médecine du sport en Chine vers 2800 avant Jésus-Christ

avec l'ouvrage de KONG-FU et des prêtres médecins de l'époque sur les bienfaits de la gymnastique en se basant sur l'exercice respiratoire.

500: Les médecins grecs de l'antiquité donnaient des conseils très précis sur la gymnastique et les exercices physiques.

HIPPOCRATE, PLATON et ARISTOTE nous rapportent la relation entre les Jeux Olympiques, la diététique et la réalisation de programmes d'entraînement sous contrôle médical.

A l'époque romaine avec la naissance des premiers groupes d'athlètes professionnels, (gladiateurs) on recrutait des médecins pour soigner les lésions de ces athlètes. ARCHIATROS, engagé par un «club» athlétique, peut être considéré comme le premier médecin sportif à plein temps.

Au Moyen Âge on se basait principalement sur l'enseignement médical de l'antiquité.

Ce n'est qu'aux 18^{ème} et 19^{ème} siècles que la médecine du sport faisait un grand pas en avant. L'Anglais FULLER, le Français TISSOT et l'Allemand HOFFMANN s'occupaient surtout de la médecine préventive.

En 1813 le physiologue suédois LING fondait à Stockholm «L'institut central de la gymnastique»

Le Français LAGRANGE publiait son livre sur la «Physiologie des exercices du corps».

L'année 1883 est considérée comme l'année de naissance de la médecine du sport moderne avec le premier ergomètre du médecin allemand SPECK de Magdebourg.

En 1897, avec la renaissance des Jeux Olympiques, l'intérêt médical du sport gagnait en intérêt. Le médecin finnois HENSCHEN découvrait l'existence du «cœur du sportif» et son intérêt physiologique pour une meilleure performance.

En 1912 le médecin allemand A. MALLWITZ organisait le premier congrès de médecine du sport à Oberhof/Thuringen. «Das deutsche Reichskomitee zur wissenschaftlichen Erforschung der Leibesübungen» fut fondée à cette date. En 1913 le Dr MALLWITZ reçut comme premier médecin le titre de «médecin du sport».

En 1921 le Dr. G.A. RICHARD fondait en France «La Société Médicale Française d'Education Physique et de Sport.» Le secrétaire général Le Dr Philippe ENCAUSSE organisait le contrôle médical du sportif.

En 1924 le médecin américain R.T.McKENZIE publiait le premier travail important aux Etats-Unis sur la médecine du sport, sous le titre «Exercise in Education and Medicine.»

En 1927 le médecin allemand SCHNELL proposait la création d'une fédération internationale de Médecine du sport et c'est en 1928 que fut fondée à St-Maurice en Suisse la F.I.M.S. Le premier président en était le médecin suisse Knoll.

KNIPPING et BRAUER introduirent en clinique la spiroergométrie en 1929.

A l'exemple des pays européens, les sociétés de médecine du sport prirent naissance dans beaucoup d'autres pays.

En Union Soviétique, l'obtention d'un diplôme de médecine du sport existait déjà depuis 1940.

1951 fut l'année de la fondation de la «Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport» (Charles JONES) (fig2.)

La société luxembourgeoise de médecine du sport

Les débuts :

Retracer l'histoire d'une société même si elle ne s'étend que sur un demi-siècle, semble de prime abord facile et passionnant. Mais faire revivre le passé n'est pas une sinécure. Se plonger dans les archives, faire revivre les différents personnages à l'origine de notre société ne laisse pas indifférent.

Donc il était une fois...une quinzaine de médecins luxembourgeois de toutes spécialités confondues qui après maintes discussions décidèrent de créer une société de médecine du sport au Luxembourg.

Au cours des l'année 1950 et au début de l'année 1951 ils décidèrent sous l'impulsion du docteur Charles JONES (fig. 2), gynécologue à Luxembourg de former une association sans but lucratif sous la dénomination «Société Luxembourgeoise de Médecine Sportive» (appelée plus tard Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport: S.L.M.S.).

Le 31.5.1951 peut être retenu comme date de naissance de notre société avec la publication officielle des statuts au mémorial.

Les membres fondateurs étaient les docteurs: WILWERT, PETERS, KUBORN, GRETSCH, WIDONG, FIXMER, DELVAUX, CAPESIUS, MAMBOURG, HENGESCH, TANDEL, BERGER, ZOLLER, JONES et SCHILTZ.



**SOCIÉTÉ
DE MÉDECINE SPORTIVE**

**DU GRAND-DUCHÉ
DE LUXEMBOURG**

Premier logo de la Société S.L.M.S.

Cette association avait pour but de "contribuer au progrès de la culture physique et des sciences médicales par l'étude scientifique de la gymnastique, des exercices physiques, des jeux et des sports en particulier et de défendre les intérêts professionnels et matériels de ses membres."

Les premières années :

Les toutes premières années étaient caractérisées par l'idéalisme et l'enthousiasme des membres fondateurs.

Les relations internationales étaient vite établies :

- dès 1952 la S.L.M.S. est affilié à la F.I.M.S. Le docteur Charles JONES fut nommé trésorier,
- notre société figure parmi les membres fondateurs du «Groupement Latin de Médecine appliquée à l'éducation physique et aux sports» appelé plus tard «Groupement Latin et Méditerranéen de Médecine du Sport».

Le Dr Joseph PETERS assumait la présidence de 1961 à 1963.

- sur le plan national une commission médicale siégeait au sein du Comité Olympique luxembourgeois, le C.O.L.

Mais en 1951 notre société était inconnue du grand public qui ne comprenait que lentement l'importance de ses buts. L'organisation pratique de l'examen médico-sportif, le déroulement et le contenu de l'examen de même que l'équipement et les locaux de l'examen laissaient à désirer ou étaient encore inexistants.

Les membres du premier comité élu : le Dr Charles JONES (président), le Dr Joseph PETERS (vice-président), le Dr Emile GRETSCH (secrétaire) et les membres Georges Tandel et Albert MAMBOURG, rédigèrent deux lettres qu'ils adressèrent en novembre 1951:

- la première à Monsieur Léon HAMUS, commissaire général aux sports en lui rappelant l'arrêté-loi du

8 octobre 1945 sur l'organisation du contrôle médico-sportif.

«Nous nous ferons un plaisir de travailler la main dans la main avec votre commissariat pour placer les sports sur des bases plus rationnelles, répondant aux progrès scientifiques et sauvegardant avant tout la santé des sportifs. Cette organisation nous fait encore complètement défaut.» (extrait).

- la deuxième lettre était adressée à Monsieur Emile GOEBEL, président de l'association des journalistes sportifs. Ils le prièrent de soutenir leurs efforts auprès du public par des articles dans la presse, à savoir «quelques phrases de propagande» sur l'idée d'un examen médico-sportif: «Il n'y a pas de pratique fructueuse, pas d'entraînement couronné de succès sans contrôle médical». (extrait)

Le 30 octobre 1953 le Ministre de l'Education Physique, Monsieur Victor BODSON, nomme une commission chargée de l'organisation de l'examen médico-sportif des membres actifs, licenciés des fédérations sportives.

L'organisation pratique se mettait en route mais il restait encore un long chemin à parcourir avant de déterminer le contenu de l'examen médico-sportif et l'installation des centres médico-sportifs régionaux.

Le premier problème qui se posait était le recrutement et la formation des médecins spécialisés en médecine du sport.

En 1954, le commissaire général aux Sports, Monsieur Léon HAMUS en-

trait en pourparlers avec le doyen de la Faculté de Médecine de Nancy, le professeur Louis MERKLEN, personnage légendaire et bien regretté au Luxembourg, pour organiser des cours de médecine du sport.

Une soixantaine de candidats se sont inscrits et après deux années d'études ils obtenaient en 1955 le C.E.S. - Certificat d'Etudes Spécialisées de Biologie et de Médecine appliquées au sport. Enfin le règlement ministériel du 20.01.1954 instaure l'examen médico-sportif obligatoire, périodique et gratuit pour tous les licenciés d'une fédération agréée par l'Etat. Un examen plus approfondi était réservé aux cadres des sportifs d'élite.

L'Etat prenait à sa charge l'organisation du contrôle médico-sportif à l'I.N.S. (Institut National du Sport) (fig. 3) et dans 13 centres régionaux. Il pourvoyait à l'installation des locaux et au personnel administratif.

La S.L.M.S. à son tour, est chargée du recrutement et de la désignation des médecins habilités à travailler dans les différents centres.

L'organisation d'un tel examen médico-sportif, obligatoire, périodique et gratuit, pris entièrement à la charge de l'Etat constituait une première en Europe.

Un mois plus tard, le 19 février 1954 le Dr Charles JONES est tout fier d'annoncer aux membres de notre société que l'arrêté ministériel venait de paraître et que le contrôle médico-sportif est définitivement établi. «Notre société se fera un honneur de pratiquer ces examens avec soin et de continuer la propagande en faveur de cette évolu-



Dr Charles JONES Président- Fondateur de la S.L.M.S.

tion», écrivait-il. Les examens vont commencer dans huit jours à l'Hôtel de la Croix Rouge à Luxembourg.

Mais certaines difficultés persistaient:

- l'examen médico-sportif était considéré comme une corvée par les sportifs,
- les tests médico-sportifs étaient fortement contestés comme trop exclusifs et non spécifiques par rapport à la discipline sportive choisie par l'athlète,
- le commissaire général aux Sports considérait l'examen médico-sportif comme son domaine.

Et c'est ainsi que le ministre de l'Education Physique, par son commissaire général aux Sports et non la Société de Médecine du Sport, organisait en octobre 1954 la:

«Première Rencontre Internationale de Médecins du Sport» dans la salle de

conférence du ministère de l'Education Physique.

En 1953, le Dr Charles JONES publiait le livre très remarqué sur la «SPORTSHYGIENE» mit besonderer Berücksichtigung der Hygiene im Frauensport. Ce livre était destiné comme manuel d'enseignement pour les moniteurs de l'Ecole Nationale de l'Education Physique.

Deux ans plus tard en 1955, il publie une première statistique sur l'examen-médico sportif de 438 femmes-athlètes de laquelle il ressort que 122 femmes n'étaient aptes à l'exercice des sports que sous réserves (33%).

En 1956, sous la présidence de l'infatigable docteur JONES, le Luxembourg eut l'honneur d'organiser le X^{ème} congrès de la F.I.M.S. du 30 mai au 3 juin.

150 médecins du sport de 21 nations participaient à ce congrès qui connut un succès mémorable. La publication d'un important document relatant toutes les conférences témoigne de la teneur scientifique de ce congrès.

En relisant la conférence du Dr Charles JONES sur les «reflets pathologiques de la gymnastique des sports sur l'organisme de la femme», je ne peux m'empêcher d'en extraire quelques phrases où il est question de «l'incontestable infériorité biologique du corps féminin de par sa constitution somatique, de par ses réflexes nerveux et de sa périodicité organique. Les médecins du sport devraient défendre aux femmes le saut en longueur, le triple saut et le saut à la perche car ils sont la cause de 60% de cas de rétroversion utérine.» Il préconise la natation - sans

les plongeurs - comme le sport utilitaire par excellence pour la femme.

Entre-temps les travaux de la commission pour la réforme de l'examen médico-sportif progressaient:

- l'examen devenait obligatoire à partir de 13 ans,
- les principaux centres étaient équipés d'un vélo ergométrique,
- une radiographie pulmonaire pour la détermination du volume cardiaque
- l'exploration cardio-vasculaire avec E.C.G., et
- l'E.E.G chez le boxeur ayant subi 2 k.o. venaient compléter l'examen.

Après cette période faste commençaient :

Les années difficiles (1965-1975)

Après le décès inopiné en 1963 du président-fondateur de la société le Dr Charles JONES, les difficultés devaient commencer.

- En 1965, le Dr M. WAGNER présentait une étude sur le doping et faisait les premières propositions concrètes pour le combattre en se basant sur le modèle italien. Il pensait que la simple existence d'un contrôle finirait par enrayer l'épidémie. Ses propositions trouvaient peu d'écho.
- Après deux années de pourparlers infructueux avec le Conseil Supérieur de l'Education Physique et des Sports et sans que le ministre compétent semble disposé à offrir sa médiation, la société de médecine du sport décide d'arrêter les examens médico-sportifs à partir du 1^{er} mai 1967.



Salle d'examen pour sportifs d'élite I.N.S. (Institut National des Sports de Luxembourg)

L'objet de cette discordance était la non-prise en considération du projet de la réorganisation du contrôle médical et le refus de la revalorisation de cet examen pour les médecins-examineurs.

La grève démarrait effectivement le 1^{er} octobre 1967.

Deux mois plus tard, le 19 décembre 1967, le ministre de l'Education Physique et des Sports accorde une entrevue aux membres de notre société et de l'Association des médecins et médecins-dentistes qui soutenait nos revendications.

Il est convenu de réorganiser le contrôle médical remplaçant l'arrêté ministériel du 20 janvier 1954 et conclure

une convention entre le Commissariat aux Sports et la Société de Médecine du Sport.

Ce n'est que deux ans plus tard le 24 avril 1969, que cette CONVENTION réglant définitivement les rapports entre les deux protagonistes fut signée par Monsieur Gaston THORN (ministre de l'Education Physique et des Sports), Madame Madeleine FRIEDEN-KINNEN (Ministre de la Santé Publique) et les Drs Emile GRETSCH (Président de la S.L.M.S.) et René MAJERUS (secrétaire).

Une autre contrariété provenait de la déclaration d'un médecin-parlementaire. Il contestait la valeur des exa-

mens médico-sportifs pratiqués dans notre pays. Il préconisait l'envoi de nos athlètes à l'étranger. Mais Monsieur Gaston THORN le rappelait vivement à l'ordre.

- Enfin les dissensions entre certains membres du comité olympique et de notre société se creusaient davantage. Non contents du résultat sportif des athlètes d'élite qui avaient passé l'examen médical approfondi (le grand médico), ils pensaient que l'examen était insuffisant vu qu'il n'avait pas donné les performances sportives escomptées. Le C.O.L. décidait d'envoyer les athlètes du cadre d'élite à l'Institut Malvoz à Liège en ignorant les médecins de notre société.

Pourtant cet examen se déroulait depuis 1971 sur la base d'un programme standardisé élaboré par une commission médicale du «Deutscher Sportsbund».

Pour améliorer les méthodes d'investigation les membres du comité s'étaient rendus à l'Université d'Erlangen, à l'INSEP à Paris et au centre Préolympique de Vittel.

Et le président Emile GRETSCH de prononcer la fameuse phrase «Aus engem DACKEL mechst de es ké Wandhond och net mat dooping».

- La disparition et le désistement de bon nombre de médecins de la S.L.M.S. entraînaient la fermeture de deux centres régionaux. Le problème du recrutement se posait à nouveau. La Société de Médecine du Sport s'adressa une nouvelle fois à la Faculté de Médecine de Nancy pour organiser sous les auspices du Com-

missariat Général aux Sports (aux mains du regretté Camille POLFER), les cours pour l'obtention du C.E.S.. (Certificat d'études spécialisées)

Des 52 candidats inscrits seulement huit passaient l'examen avec succès en 1973 à Nancy.

- Finalement lorsqu'en 1974 le C.O.L., le comité olympique luxembourgeois se transformait en C.O.S.L., le comité olympique et sportif luxembourgeois – organisme central qui représente l'ensemble du sport privé au Luxembourg – notre société constatait avec regret l'abrogation de la commission médicale.

Les années de reprise (et d'expansion 1976 - 1995)

A partir de 1976 les difficultés commençaient à s'aplanir.

- les relations avec le C.O.S.L. s'étaient améliorées. Un médecin de notre société siégeait en permanence à la commission du sport d'élite et pour la première fois un médecin faisait partie à plein temps de la délégation olympique. (1976 J.O. de Montréal)
- une équipe médico-technique multidisciplinaire était créée pour examiner le sportif d'élite. Le suivi médical des athlètes sélectionnés pour les J.O. de Montréal s'étalait sur les trois années pré-olympiques.

En vue de ces jeux de Montréal, un de nos meilleurs athlètes à l'époque, un sprinter sur 100 et 200 m devait passer le test cardio-vasculaire dit de Flack.

Au bout de 10 secondes il se retrouvait à quatre pattes par terre. Et quelqu'un de dire: «qu'est-ce qu'ils vont penser maintenant au C.O.S.L. Elo hu mer aus engem Wandhond en Dackel gemach». Cet athlète était le 3^{ème} meilleur sprinter européen aux 200 m à Montréal.

L'année 1978 était consacrée à:

- la réorganisation de l'examen médico-sportif de base,
- la révision des statuts,
- la création d'un poste plein temps à l'I.N.S d'un médecin du sport.

Cette création déclencha une vive polémique au sein même du comité de notre société. Deux membres pensaient que ce poste sonnerait le glas de la société et la fin de la médecine libérale. (Conflit de génération)

Mais avec l'appui du ministre de la Santé, du ministre de l'Education Physique et des Sports, du C.O.S.L. ce poste fut créé et c'est en janvier 1979 que le Dr Carel ACHEN commençait ses fonctions à l'I.N.S.. Ce n'est que beaucoup plus tard que l'on constatait tout le bénéfice que cette fonction avait entraîné. A la mort du Dr Carel ACHEN, notre confrère Annick SAX reprenait le flambeau,

- l'équipement technique de l'I.N.S. s'améliorait par l'acquisition:
- d'un équipement pour mesurer les lactates,
- d'un vectocardiographe,
- d'un appareil très sophistiqué pour calculer plus rapidement les valeurs ergo-spirométriques. Bien que cet appareil tombât souvent en panne, il avait ses moments de gloire à la grande surprise du Dr Achen.

L'année 1979

En 1979 avait lieu le premier cross du corps médical - dont la 22^{ème} édition (2002) vient d'avoir lieu en septembre dernier. Les médecins du sport se devaient donner le bon exemple.

A partir de cette date des conférences annuelles consacrées à la médecine du sport étaient organisées dans notre pays.

Dans les années 80 notre société organisait les Journées Luxembourgeoises de Médecine du Sport :

- la 1^{ère} journée en 1984: «Traumatologie de la cheville et du genou»
- la 2^{ème} journée en 1985: «Sport et 3^{ème} âge»
- la 3^{ème} journée en 1986. «Sport et colonne vertébrale»
- la 4^{ème} journée en 1988: «Coeur et appareil locomoteur».

Les membres de notre société étaient appelés non seulement pour encadrer médicalement les clubs sportifs et les organisations sportives nationales mais également les grandes manifestations internationales auxquelles notre pays prenait part:

- Les Jeux des petits Etats d'Europe,
- Les Jeux Olympiques .

L'encadrement médical de «l'Association luxembourgeoise des groupes coronariens» était assurée par un membre de notre société.

Notre société était représentée sur le plan national :

- au Conseil Supérieur
- au Conseil Consultatif
- à l'E.N.E.P.S (Ecole Nat. de l'Ed.Phys. et des Sports) comme chargés de cours,

- au C.N.L.D.S., le comité national de lutte contre le dopage dans le sport,
- et depuis 1992 par une commission médicale au C.O.S.L.

Sur le plan international :

- à la F.I.M.S. (Fédération Internationale de Médecine du Sport),
- au G.L.M.M.S. (Groupement Latin et Méditerranéen de Médecine du Sport)
- et depuis 1995 à la S.E.M.S. (Société Européenne de Médecine du Sport).

Les nouveaux statuts furent publiés en 1982.

L'examen médico-sportif de base était réactualisé dans les années 82-83, un nouveau dossier pour l'examen des sportifs d'élite fut constitué - avec un volet pour l'examen kinésithérapeutique - et le contrôle médico-sportif pour personnes handicapés fut mis au point.

Enfin avec la collaboration de notre société le nouveau service médico-sportif installé dans le bâtiment annexé à l'I.N.S. fut inauguré officiellement le 17 mars 1995.

En 1999 une 3^{ème} formation pour l'obtention du C.E.S. de Médecine du Sport était organisée par notre société et le Commissariat Général du Sport sous les auspices de l'académie de Saarbrücken. 34 médecins passaient avec succès l'examen en l'an 2000.

L'organisation actuelle de l'examen médico-sportif:

Nous distinguons deux sortes d'examen:

1) l'examen médico-sportif de base ou «petit médico» obligatoire et pé-

riodique pour tout titulaire d'une licence, est pratiqué à l'I.N.S. et dans les 13 centres médico-sportifs régionaux.

2) l'examen médico-sportif approfondi ou «grand médico» réservé aux membres du cadre des sportifs d'élite, désignés par une commission du C.O.S.L.. Cet examen est pratiqué uniquement à l'I.N.S.. Il est assuré par une commission médico-technique multi-disciplinaire.

La société de médecine du sport engage 28 à 30 médecins tous titulaires d'un C.E.S.. Le ministère de l'Education Physique et des Sports fournit les locaux, l'équipement et le personnel administratif.

L'évolution du nombre des examens médico-sportifs :

Année	Examens médico-	Nombre Licenciés sportifs
1954	1.609	8.500
2000	10.528 (6 x plus)	102.978

Le chiffre des examens de base tend à se stabiliser autour de 10.500/an. De 1954 à 2000 environ 360.000 examens médico-sportifs ont été pratiqués dans les différents centres.

Exemple l'année 2000:

1) Examens de base

Aux 10.528 examens de base pratiqués il faut ajouter 360 examens spécialisés pour plongeurs, boxeurs, handicapés et arbitres internationaux de football :

- 14 sportifs (0,5%) ont été éliminés et déclarés inaptes définitivement à toute activité sportive de compétition,

- 2.711, environ 25% ont été déclarés inaptes temporairement jusqu'à ce qu'une mise au point plus approfondie ait permis de mieux juger de leur état.

2) Cadre d'élite

- 51 sportifs d'élite ont passé l'examen médico-sportif approfondi et ceci à plusieurs reprises avant leur départ pour les J.O. de Sydney en Australie.

3) Examen et contrôle anti-dopage:

120 contrôles anti-dopage ont été effectués dont 33 sur des athlètes luxembourgeois. Deux de nos sportifs ont été contrôlés positifs.

Les présidents de la S.L.M.S. :

- Dr Charles JONES (1951 - 1963)
- Dr Joseph PETERS (1963 - 1966)
- Dr Emile GRETSCH (1966 - 1979)
- Dr Jean FELTEN (1979 - 1988)
- Dr Ernest WEICHERDING (1988 -)

Actuellement 78 médecins sont membres de la S.L.M.S.

Et l'avenir?

Si le chemin parcouru par notre société au cours de ces 50 dernières années a

été long et parfois difficile, je pense que la médecine du sport a acquis aujourd'hui ses titres de noblesse au Luxembourg. La médecine du sport joue un rôle très actif dans les milieux sportifs. Son champ d'activité s'étend non seulement au sport d'élite et de compétition mais également au sport loisir, au sport pour handicapés et au sport pour cardiaques.

Son but essentiel est d'assurer une bonne santé par la pratique du sport.

Ses domaines spécifiques tendent à s'élargir de plus en plus vers la recherche du comportement cardio-pulmonaire, de la puissance musculaire, de nouvelles méthodes d'entraînement, le diagnostic des lactates, l'alimentation, la capacité physique,...

La médecine du sport n'a pas dit son dernier mot. Elle est en train de devenir une spécialité à part entière - comme tel est le cas dans certains pays nordiques.

Pour terminer, je souhaite aux confrères de la Société de Médecine du Sport de persévérer et de continuer dans la voie de leurs anciens pour le bien de nos sportifs.

Herceptin[®]
Trastuzumab
anti-HER ϵ monoclonal antibody



1st anti-HER2 monoclonal
antibody



1st targeted therapy for HER2+
metastatic breast cancer

Galenus Prize 2000



**Targeting Cancer
With Care**

Roche Oncology



Calendrier des conférences et présentations

organisées par ou sous les auspices de la
Société des Sciences Médicales

2002-2003

- | | |
|----------|---|
| 23.10.02 | Traitement des surdités de perception par le Prof. Philippe Lefebvre, Université de Liège |
| 13.12.02 | La nouvelle économie psychique. Quand la jouissance l'emporte sur le désir par Jean-Pierre Lebrun, psychiatre, Namur |
| 07.03.03 | La psychanalyse à l'épreuve de l'Islam par Fethi Benslama, psychanalyste, Paris |
| 09.04.03 | Le gigantisme: un secret élucidé par le Prof. A. Beckers de l'Université de Liège en collaboration avec Jansen-Cilag |
| 25.04.03 | Abîmes ordinaires par Catherine Millot, psychanalyste, Paris |
| 13.05.03 | L'Ostéoporose en 2003 par le Dr Marco Hirsch |
| 14.05.03 | Genomforschung und seine Auswirkungen für unser Gesundheitssystem von Prof. Dr. Theodor Dingermann
(dans le cadre de CPL 75 ans) |
| 21.05.03 | Des aspects supraglottiques du reflux gastro-oesophagien par le Prof. Paul Mainguet du Centre de médecine spécialisée à Mons en collaboration avec Jansen-Cilag |
| 02.06.03 | Aspects biologiques et éthiques du clonage par le Prof. Henri Atlan, prof. émérite à la Faculté de Médecine de Paris VI |
| 04.07.03 | Probiotiques et santé intestinale: applications cliniques par le Prof. Philippe Marteau de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris en collaboration avec Jansen-Cilag |

Dans le cadre du cycle: «Les chercheurs luxembourgeois à l'étranger»

24.02.03 Transfert de gènes à visée thérapeutique dans les cardiomyopathies et l'insuffisance cardiaque par le Dr Yves Fromes

24.03.03 Dérivation chimique des produits naturels immunosuppresseurs rapamycine et sanglifehrine A par le Dr Sc. Richard Sedrani

au CHL à 18 heures

05.02.03 Tumeurs cérébrales malignes

02.04.03 rVIIa: Nouveau traitement potentiel de l'hémorragie grave

09.04.03 Epidémiologie de l'insuffisance rénale

23.04.03 Orbitopathie dysthyroïdienne

07.05.03 Résistance aux antibiotiques dans les pays économiquement défavorisés

14.05.03 Chirurgie de l'obésité morbide

21.05.03 Mélanocortine et obésité

04.06.03 Dermatomyosites et myosites

11.06.03 Versorgung des akuten Schlaganfalls

18.06.03 Asthme professionnel

25.06.03 A la découverte du PET: Indication des examens. Organisation. Visite du site

02.07.03 Epidémiologie des mutations thrombophiliques

09.07.03 La nutrition préhistorique

à la «Zitha» à 13 heures:

05.03.03 Dr J. Kayser: résultats de la chirurgie du colon 2002 ou GWI

12.03.03 Dr C. Faber: Bilan d'activités 2002 du CCT

26.03.03 Dr L. Molling: Harnröhren-Divertikel

02.04.03 Dr K. Scheideler:
Das intrarenale Aortenaneurysma –
offene Operation oder endovaskuläre Therapie?

23.04.03 Dr A. Bellucci:
Complications des transplantations

30.04.03	Dr P. Büchler: Creutzfeldt-Jakob: Nouvelle variante VCJD
07.05.03	Dr H. Kruppert: NMR
14.05.03	Dr P. Kurt: FESS
21.05.03	M. G. Thill: Aspects financiers de la Zitha
04.06.03	Drs Kohl/Lemmer: Traitement chirurgical des incontinences
11.06.03	Dr M. Hirsch: «Les nouveaux venus»
18.06.03	Dr M. Kayser: PTH, l'apport de la navigation
25.06.03	MG. Oth: Processus d'acquisition à la Zitha
02.07.03	Dr P. Devaquet: Navigation orthopédique, résultats préliminaires
09.07.03	Dr M. Hirsch: «Les nouveaux venus»

Assemblée Générale SSM, 26.03.03

Communications

1. C.P. Muller et al/LNS

Synthetic and recombinant vaccines based on peptide mimotopes and permutational polypeptide libraries expressed in edible plants

2. G.Wendt et al/CHL

New aspects for the understanding of postoperative neuropathy

3. A.Predescu et al/CHL

Trouble psychotique persistant après ischémie mésencéphalo-thalamique bilatérale: Case Report

4. G.Becker et al/Luxbg

L'implant transpalatin comme ancrage en orthodontie linguale.

75^{ème} anniversaire du Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois

Docteur Georges Michel
Centre Hospitalier de Luxembourg

* Hôpital Municipal * Clinique pédiatrique * Maternité Grande-Duchesse Charlotte
Département de médecine interne • Service d'endocrinologie-diabétologie

A l'occasion du 75^{ème} anniversaire du Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois, qui fut fondé en novembre 1928, cette société avait organisé le 14 mai dernier en collaboration avec la Société des Sciences Médicales et l'Union Nationale des Pharmaciens, une conférence intitulée : «Konsequenzen moderner Genomforschung für unser Gesundheitssystem» par le Professeur Théo DINGERMAN, Institut für Pharmazeutische Biologie, Biozentrum, 60439 Frankfurt/Main.

Au début de son exposé, le conférencier a parlé de l'élucidation récente du génome humain, qui a montré que l'homme ne posséderait que 30.000 à 40.000 gènes, c'est-à-dire peu par rapport à la Drosophile qui en a 16.000. Il a ensuite montré comment la recherche génétique sert à produire dès maintenant déjà plus de 60 médicaments, dont par exemple l'insuline, l'hormone de croissance, le facteur de coagulation VIII, ... Toutes ces substances sont ainsi produites sous une forme purifiée sans contaminant, comme ceux qui avaient conduit chez des enfants traités par l'hormone de croissance d'extraction hu-

maine à des cas de maladie de Creutzfeldt-Jacob. Le Professeur DINGERMAN a ensuite montré sur des exemples, comment l'étude des polymorphismes génétiques pouvait être utile pour la prescription de certains médicaments chez tel patient, mais non chez tel autre où le médicament serait contre-indiqué, en raison de la façon dont le patient métabolise le médicament. La génétique peut donc de plus en plus devenir un outil pour aider à la prescription la plus adéquate dans les maladies graves et chroniques, en fonction de la constitution génétique du patient.

Le conférencier a aussi expliqué comment la recherche génétique, facilitée par les techniques actuelles des microarrays, permet de déterminer des risques génétiques, donc héréditaires, pour certaines maladies ; exemple : le gène BCRA comme risque génétique d'avoir le cancer du sein. Le Professeur DINGERMAN a évoqué pour terminer les perspectives de thérapie génique à partir de cellules souches, par exemple dans le diabète insulino-dépendant ou les maladies neurologiques dégénératives.

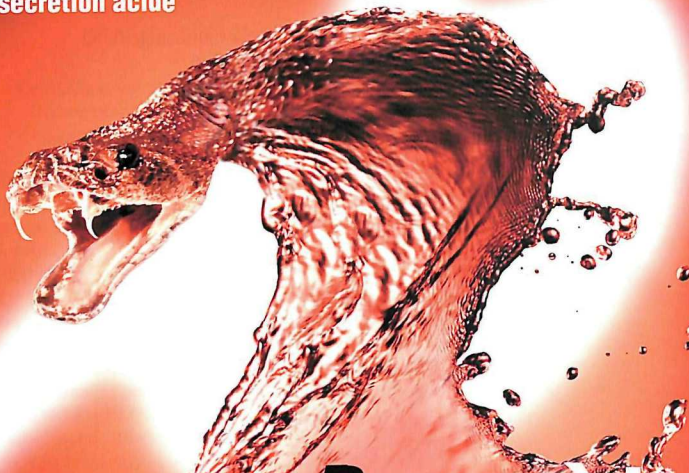
Fédération des Académies nationales de Médecine et des Institutions similaires de l'Union européenne

Programme provisoire du Colloque à Cambridge (UK)
le samedi 5 juillet 2003

Lecture Théâtre – Christ College

- 9.00 Accueil des participants par le président Prof. Ribeiro da Silva
- 9.00-12.45 **Symposium sur l'obésité infantile**, Présentateur: Prof. Peter Lachmann
- 9.15 Prof. Stephen Bloom
(Imperial College School of Medicine, London):
«Mechanisms regulating appetite»
- Prof. Arnaud Basdevant (Hôtel Dieu, Paris)
- Dr W. Burniat (Hôpital universitaire des enfants, Bruxelles)
- Prof. Philip James (Chairman International Obesity Task Force, London)
- Prof. Stephen O'Rahilly (Dep. Clinical Biochemistry, Cambridge)
- «Genetic Factors in Childhood Obesity»
- 10.30-11.00 Café
- 12.45-14.00 Lunch
- 14.00 **Symposium sur la sécurité des vaccins**
- Présentateur: Pr. André Govaerts
- Dr Luc Hessel ou un collègue
- Prof. Peter Lachmann
(University of Cambridge, Microbial Immunolog Group,
Centre for Veterinary Science)
- Dr David Salisbury (Department of Health, London)
- Prof. Volker ter Meulen (Inst. für Virologie, Würzburg)
- Prof. Pierre van Damme
(WHO Collaborating Centre, University of Antwerp, Belgium)
- 16.40-17.15 Discussion générale et recommandations
- 17.15-18.15 Séance administrative de la fédération
 avec exposé du Prof H. Metz sur la formation continue
- 19.00 Réception
- 19.30 Dîner

**on peut tout améliorer...
même l'inhibition de la
sécrétion acide**



**Passez à la
nouvelle génération**

Pariet®

IPP à haute performance

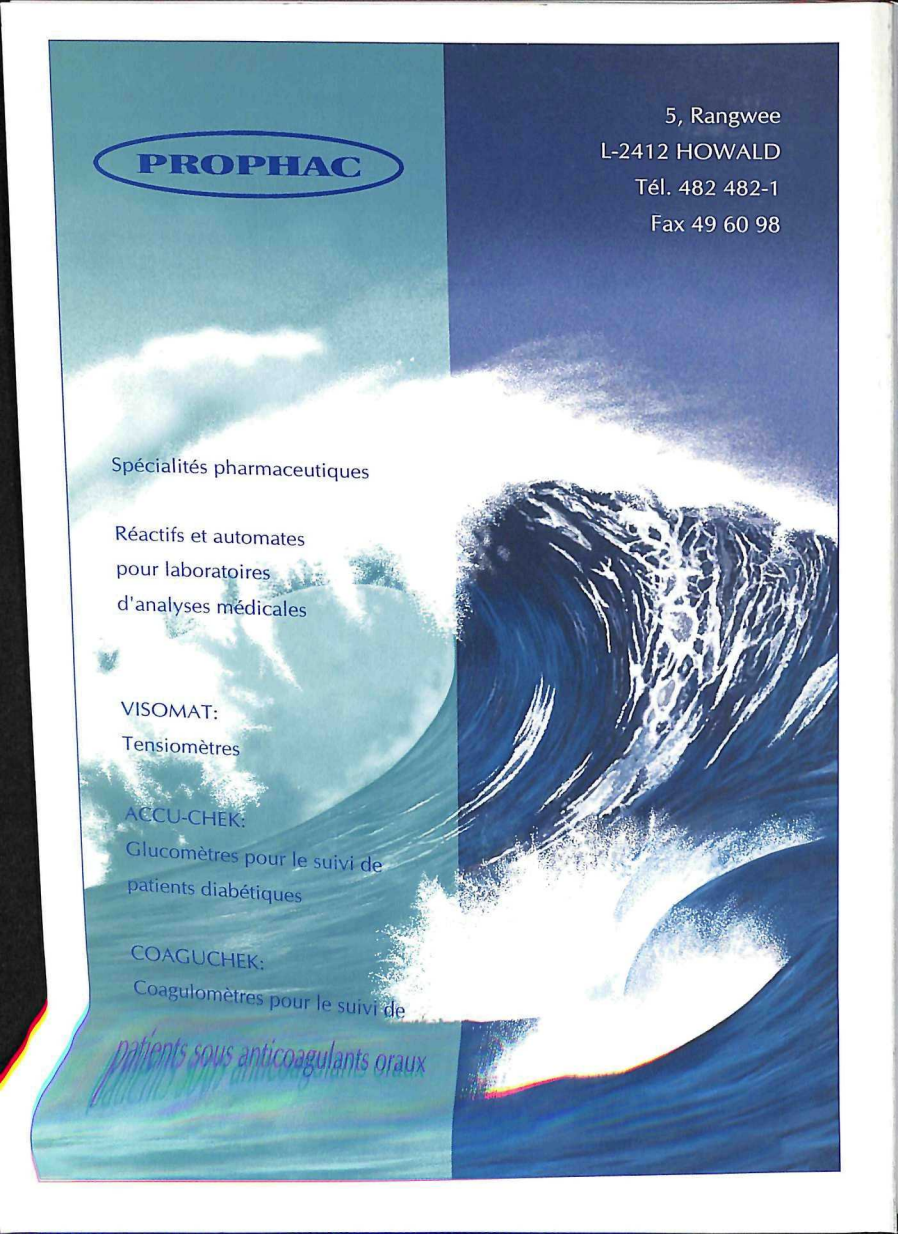
rapide puissant économique

[illegible]

JANSSEN-CILAG

 0800 93377

www.janssen-cilag.be



PROPHAC

5, Rangwee
L-2412 HOWALD
Tél. 482 482-1
Fax 49 60 98

Spécialités pharmaceutiques

Réactifs et automates
pour laboratoires
d'analyses médicales

VISOMAT:
Tensiomètres

ACCU-CHEK:
Glucomètres pour le suivi de
patients diabétiques

COAGUCHEK:
Coagulomètres pour le suivi de

patients sous anticoagulants oraux

