

20 ANS DE RECHERCHE CLINIQUE ET FONDAMENTALE DANS LA PATHOGÉNIE DES ANÉVRYSMES DE L'AORTE ABDOMINALE

N. SAKALIHASAN (1), R. LIMET (2)

RÉSUMÉ : Après avoir publié, en 1991, les résultats de l'étude de l'histoire naturelle de la croissance et du taux de rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale en dehors du traitement chirurgical, les auteurs se sont attachés à la détermination des concentrations des macro-molécules de la matrice extracellulaire aortique, en l'occurrence l'élastine et le collagène. On a pu déterminer que l'élastine était effondrée par rapport à l'aorte normale, déjà dans les petits anévrismes débutants, de 4 cm, et que ce minimum se maintenait si on le déterminait dans des anévrismes de taille croissante. En ce qui concerne le collagène, sa concentration globale n'a pas montré de différence significative; par contre, en ce qui concerne la paroi des anévrismes rompus, elle se caractérisait par une plus grande extractibilité du collagène témoignant ainsi de sa dénaturation. Parmi les enzymes susceptibles d'attaquer ces macro-molécules, on a identifié les MMP9 et les MMP2 et déterminé leur activité et leur forme activée dans la paroi d'anévrismes aortiques, mais également dans le thrombus qui est affronté à la lumière. On a pu démontrer que les seules formes activées de MMP9 se rencontraient dans la paroi de l'anévrisme alors qu'elles sont absentes dans la paroi des aortes normales. Plus récemment, il a été démontré que les taux de métalloprotéases étaient similaires tant dans la maladie obstructive aorto-iliaque que dans la maladie anévrismale mais que ce qui caractérisait la maladie anévrismale, c'était une insuffisance majeure des inhibiteurs des métalloprotéases. Dès 1996, nous avons établi l'existence d'anévrismes de l'aorte abdominale à caractère familial et nous avons démontré que par rapport aux anévrismes sporadiques, ils se caractérisaient par un taux plus élevé de rupture spontanée (32% vs 8%), et un âge beaucoup plus précoce de la survenue de ces ruptures (65% vs 75%). Ces travaux, et d'autres, nous ont valu de participer à plusieurs études multicentriques destinées à étudier les particularités du génome du patient atteint d'anévrisme de l'aorte abdominale. Les premières conclusions ont déjà été publiées mais l'étude se poursuit. Enfin, indépendamment de ces travaux fondamentaux, plusieurs travaux cliniques ont été consacrés à la détermination de l'incidence des anévrismes dans la population masculine de 65 et 75 ans de la ville de Liège (étude de population), à l'incidence des anévrismes iliaques isolés, à la relation entre les anévrismes de l'aorte abdominale et la transplantation cardiaque, et enfin aux relations entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et les dissections aiguës de l'aorte. L'ensemble de ces travaux nous ont valu d'être invités à publier un Séminaire dans Lancet, en 2005, qui résume l'essentiel de notre approche diagnostique, pathogénique et thérapeutique des anévrismes de l'aorte abdominale.

MOTS-CLÉS : Anévrisme de l'aorte abdominale – Génétique – Métalloprotéinases – Elastine – Collagène

Depuis l'opération princeps de Dubost en 1953, 50 années ont été nécessaires au raffinement des techniques et des indications opératoires, de la réanimation, et des modes de diagnostic. Le but jusqu'à présent a été de prévenir le décès

CONTINUOUS CLINICAL AND FUNDAMENTAL RESEARCH ON PATHOGENESIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

SUMMARY : In 1991, was published a study of the factors of growth and rupture of the abdominal aortic aneurysm. Thereafter, determination of elastin and collagen was performed in control aorta and abdominal aortic aneurysm of increasing sizes and ruptured aneurysmal wall. Elastin was depressed, even in the smaller abdominal aortic aneurysms. Collagen remained constant but it was demonstrated that in the wall of ruptured aneurysms, the collagen was abnormally extractable. Only two enzymes were susceptible to hydrolyse elastin and collagen : MMP2 and MMP9; by the determination of their activity in the aortic wall, juxta-parietal thrombus and juxta-luminal thrombus, it was possible to observe that the activated forms of MMP9 were present only in the aneurysmal walls. Metalloproteases are similarly present in aortic occlusive disease. The difference between AOD and AAA is the *quasi* absence of the metalloproteases inhibitors in the aneurysmal aortic wall. As early as 1996, we have analysed the pattern of the familial aortic aneurysms and demonstrated that the rate of rupture was higher and that the rupture did occur earlier in life than in sporadic aneurysms. These works induced many multicentric studies to characterize the genome of patients with abdominal aortic aneurysms. While these fundamental studies were performed and published, many clinical studies were devoted to the incidence of AAA in a population study in Liège, to the characteristics of isolated iliac aneurysms, the aneurysms in octogenarians and in cardiac transplant patients. We were invited to publish a Seminar on AAA in the Lancet in 2005, that summarizes the essential of our diagnostic approach, pathogenic view and therapeutic policy of AAA.

KEYWORDS : Abdominal aortic aneurysm – Genetics – Metalloproteases – Elastin – Collagen

du patient par rupture de son AAA grâce à une mise à plat chirurgicale ou prothèse endovasculaire prophylactiques. Le travail continue. Les prochaines étapes consisteront en l'utilisation de moyens pharmacologiques susceptibles de réduire ou supprimer le développement des AAA chez l'individu génétiquement enclin à cette affection. La tâche de la communauté scientifique sera de prévenir, non plus seulement la rupture de l'anévrisme, mais plus fondamentalement sa survenue et sa croissance.

La première publication significative du Service concerne une étude rétrospective d'une centaine d'anévrismes de l'aorte abdominale qui n'avaient pas été opérés, ou pas opérés tout de suite, de sorte que l'on avait pu suivre l'évolution morphométrique par des examens répétés (de 2 à 6) d'ultrasons, d'abord, puis de CT-scan. Ce travail a été abondamment cité dans la littérature chirurgicale et nous a valu de nombreuses invi-

(1) Professeur de Clinique

(2) Professeur Ordinaire, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU Sart-Tilman, Liège.

tations à des présentations à des congrès européens ou américains.

Cette étude décrivait l'évolution de 114 patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale non-opéré et qui avaient été classés en trois groupes en fonction de la taille de départ (4 cm ou moins, de 4 à 5 cm, et de plus de 5 cm). Les raisons du refus de la chirurgie étaient soit une opposition du patient ou de son entourage, dans 17 cas, soit un mauvais état général avéré dans 17 cas, et, dans la plupart des cas (n=84), un diamètre anévrysmal trop petit. Au terme d'un suivi moyen de plus de 24 mois, on constatait une répartition nouvelle des anévrysmes dans ces trois groupes, la croissance des anévrysmes ayant amené un déplacement de patients des groupes à petit diamètre vers les groupes à grand diamètre. Par ailleurs, on observait que 6 d'entre eux étaient morts de rupture : un avant toute tentative chirurgicale et 5 dans les suites d'une opération en urgence. 65 patients ont finalement été opérés, dont 18 dans des conditions d'urgence, et la mortalité opératoire avait été de 0 pour les opérations électives. A partir de cette étude, nous avons pu déterminer, d'une part, que les anévrysmes étaient soumis à une croissance exponentielle, comme l'avait montré A. Albert, et d'autre part, que chaque anévrisme se caractérisait par une croissance différente. Par conséquent, la question pratique que soulevait cette observation clinique était de savoir quel anévrisme allait avoir une croissance rapide, l'amenant dans la région où la rupture est inévitable. Il fallait, en tout cas, tirer la conclusion pratique que, sauf contre-indication exceptionnelle, tous les anévrysmes étaient à opérer quand ils atteignaient la taille de 50 mm ou plus de grand diamètre.

Depuis ce travail princeps qui date de plus de 15 ans, l'étude britannique sur les petits anévrysmes menée par Janet Powell et l'étude américaine similaire menée par le «Veterans Administration» ont montré que la taille critique pour laquelle il faut poser une indication est un peu plus élevée, soit 55 mm. 55 mm est donc devenu actuellement la valeur de référence universelle pour envisager le moment de l'intervention.

A cette époque, commence notre collaboration avec le Laboratoire des Tissus Conjonctifs, dirigé par Ch. Lapiere, puis par B. Nusgens. Le premier travail commun s'intéressait aux modifications des deux macro-molécules, élastine et collagène, de la paroi aortique, en fonction de la taille de l'anévrisme. On pouvait ainsi déterminer que par rapport à une aorte non-anévrysmale, l'élastine était extrêmement diminuée, passant de 15,3 chez les aortes contrôles à 6,8 dès que l'anévrisme commençait sa croissance. Ce chif-

fre restait bas tout au long du développement des anévrysmes. Quant au collagène, il restait élevé du début à la fin de la croissance de l'anévrisme, et l'on remarquait, dans les conditions de rupture, que le collagène mis en évidence changeait de nature et devenait soluble, ce qui était la preuve indirecte de sa dénaturation et de la perte de ses caractéristiques de soutien.

Les modifications des macro-molécules de la paroi aortique devaient impliquer d'une façon ou d'une autre l'activation d'enzymes particulières. Ch. Lapiere a donc suspecté ici l'intervention des métallo-protéinases MMP2 et MMP9, encore appelées 72 kDa et 92 kDa gélatinases. L'activité de ces enzymes a donc été déterminée dans le sérum de patients contrôle et de patients porteurs d'anévrisme, et chez chaque patient anévrysmal, non seulement dans la paroi aortique, mais également dans le thrombus, en faisant la différence entre le thrombus de la portion luminale affrontée au courant sanguin et la portion pariétale jouxtant la paroi vasculaire. L'évolution de l'activité des deux gélatinases montre que les formes activées de celle-ci ne se rencontrent que dans la paroi anévrysmale. Une fois admise l'hypothèse que l'expansion des anévrysmes était due à une activation enzymatique, elle-même résultat d'une activation de cellules inflammatoires, il fallait admettre que le métabolisme de la paroi anévrysmale était augmenté. En collaboration avec le service de Médecine Nucléaire du CHU et de St Joseph, on démontrait l'utilisation du PET-scan pour l'évaluation des anévrysmes de l'aorte abdominale. A la suite de cet article princeps qui montrait que la positivité au PET-scan était un facteur augurant d'une rupture prochaine de l'anévrisme, nous étions invités par Seminars in Vascular Surgery à écrire une contribution sur l'usage du PET-scan dans l'évaluation des anévrysmes de l'aorte abdominale.

Le remodelage de la paroi aortique d'un anévrisme ou de la maladie occlusive implique l'activation de gènes qui régissent un spectre similaire d'enzymes protéolytiques dans l'une et l'autre situation, tandis que l'expression des inhibiteurs physiologiques, TIMP-2 et PAI-1 est significativement plus basse dans la paroi anévrysmale, par comparaison avec la paroi de l'aorte occlusive. Par ailleurs, l'observation anecdotique d'un patient mort brutalement d'une rupture alors qu'il était à l'hôpital pour subir une opération programmée le lendemain permettait de faire des prélèvements étagés à partir du site de rupture de la paroi aortique et d'y déterminer la proportion des métallo-protéinases et de leurs inhibiteurs. Cette observation isolée mais très

significative a été publiée dans *European Journal of Clinical Investigation* en 2004.

Auparavant, et toujours dans le domaine de l'observation clinique, nous avons remarqué qu'il y avait des "familles" atteintes d'anévrisme de l'aorte abdominale, et notamment, nous avons eu à traiter quatre frères de la région de Blégn-Trembleur, tous les quatre opérés d'anévrisme, soit de façon élective, soit, pour l'un d'entre eux, en situation de rupture. Il ne pouvait s'agir d'une coïncidence, et nous suspicions, dès ce moment, que l'anévrisme de l'aorte abdominale pouvait avoir une connotation familiale, et devait, par conséquent, correspondre à un profil génétique particulier. Mais à ce moment-là de notre étude, nous nous occupions simplement de définir ce qu'était un anévrisme familial de l'aorte abdominale, et de vérifier que celui-ci se caractérisait par une survenue légèrement plus précoce du diagnostic, et surtout de la rupture, la moyenne d'âge lors de la rupture étant de 65 ans pour les anévrismes familiaux contre 75 ans pour les anévrismes sporadiques, tandis que l'incidence de rupture elle-même était beaucoup plus élevée (32 contre 8%).

A la suite de cette publication, nous avons été invités par Helena Kuivaniemi à participer à une étude multicentrique américaine, canadienne, hollandaise, britannique et belge sur le mode de transmission de ces anévrismes de l'aorte abdominale familiaux. La première étude fut publiée dans le *Journal of Vascular Surgery* en 2003, et l'année suivante dans *Circulation*. Une étude du génome pour l'apparition d'anévrismes de l'aorte abdominale à caractère familial suggérait une hétérogénéité génétique et identifiait un lien avec le chromosome 19 ou 13. Cette étude chromosomique se poursuit avec un caractère toujours international.

Au terme de ces études de près de 20 ans, il apparaît que les facteurs génétiques sont essentiels dans le développement de l'anévrisme mais qu'il y a également des facteurs environnementaux, particulièrement étudiés par Powell. Et sur ceux-ci, nous pouvons agir : ces facteurs environnementaux sont *grossa modo* ceux qui favorisent l'athérosclérose, plus particulièrement le tabagisme à la cigarette et l'hypertension artérielle. La suppression du tabac est donc le premier moyen pour ralentir la croissance des anévrismes, comme l'a démontré l'étude multicentrique britannique. Le deuxième moyen, mais la preuve clinique n'en est pas encore faite de façon formelle, est l'utilisation des statines, ou peut-être de la doxycycline. Les statines, dans les modèles expérimentaux, retardent la croissance des anévrismes. Nous avons pu, à partir de toutes ces études, faire la synthèse de nos conceptions

dans le Séminaire sur les anévrismes de l'aorte abdominale que nous avons été invités à rédiger par la revue *Lancet*.

En marge de ces observations fondamentales, d'autres observations à caractère clinique ont été rapportées dans la littérature médicale, une sur les anévrismes chez les octogénaires, une autre sur l'incidence des anévrismes chez les patients soumis à une transplantation cardiaque et bien d'autres.

ET POUR L'AVENIR ?

Dans une étude préliminaire, nous avons examiné la capacité de la résonance magnétique nucléaire (RMN) utilisant les micro particules de fer oxydé («Super paramagnetic iron oxide », SPIO) à démontrer *in vivo* la présence des cellules inflammatoires et à mettre en évidence leur activation. Le SPIO est connu pour son affinité pour les cellules inflammatoires, particulièrement monocytes et macrophages.

Avec la collaboration du Department of Chemical Engineering (Imperial College London), nous allons réaliser une étude multi-centrique. Le but de notre projet est d'analyser la paroi aortique anévrysmale par diverses méthodes d'imagerie fonctionnelle, de confronter les résultats aux méthodes immuno-histologiques et enzymologiques pour, *in fine*, identifier de façon non invasive les AAA qui présentent un risque de rupture.

Enfin, des études réalisées à l'aide de programmes de simulation permettent d'analyser et de mesurer la pression pariétale au niveau de la paroi aortique anévrysmale. La sensibilité de cette méthode pour prédire la rupture de l'AAA est de l'ordre de 80%; elle est proposée comme un indicateur biomécanique de la rupture.

Parallèlement à cette activité scientifique, l'activité clinique n'a pas faibli : le taux d'anévrismes opérés par année dépassait la centaine, avec une mortalité opératoire inférieure à 2%, et puis, bientôt, allait commencer l'expérience du traitement endovasculaire dont parlent dans l'article suivant R. Dondelinger et E. Creemers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Defawe O, Hustinx R, Defraigne JO, et al.— Distribution of F-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) in abdominal aortic aneurysm : high accumulation in macrophages seen on PET imaging and immunohistology. *Clin Nucl Med*, 2005, **30**, 340-341.
2. Defawe O, Kenagy RD, Choi C, et al.— 9 regulates both positively and negatively collagen gel contraction : a nonproteolytic function of MMP-9. *Cardiovasc Res*, 2005, **66**, 402-409.

3. Defawe O, Nusgens B, Lapiere C, et al.— Imbalanced large sepectrum proteolytic activity in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**, 42.
4. Defawe O, Thiry A, Lapière CM, et al.— Primary sarcoma of an abdominal aortic aneurysm. *Abdom Imaging*, 2006, **31**, 117-119.
5. Defawe O, Colige A, Lambert CA, et al.— Gradient of proteolytic enzymes, their inhibitors and matrix proteins expression in a ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest*, 2004, **34**, 513-514.
6. Defawe OD, Colige A, Lambert CA, et al.— TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res*, 2003, **60**, 205-213.
7. Defraigne JO, Otto B, Sakalihasan N, Limet R.— Spinal ischaemia after surgery for abdominal infrarenal aortic aneurysm. Diagnosis with nuclear magnetic resonance. *Acta Chir Belg*, 1997, **97**, 250-256.
8. Defraigne JO, Sakalihasan N, Demoulin JC, Limet R.— Successful abdominal aortic aneurysm resection in long-term survivors of cardiac transplantation. *Cardiovasc Surg*, 1995, **3**, 321-324.
9. Defraigne JO, Sakalihasan N, Lavigne JP, et al.— Chronic rupture of abdominal aortic aneurysm manifesting as crural neuropathy. *Ann Vasc Surg*, 2001, **3**, 405-411.
10. Desiron Q, Detry O, Sakalihasan N, et al.— Isolated atherosclerotic aneurysms of the iliac arteries. *Ann Vasc Surg*, 1995, **9**, 62-66.
11. Kuivaniemi H, Shibamura H, Arthur C, et al.— Familial abdominal aortic aneurysms : collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg*, 2003, **37**, 340-345.
12. Limet R, Nusgens B, Sakalihasan N.— Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm (AAA) formation. *Acta Chir Belg*, 1998, **98**, 195-198.
13. Limet R, Sakalihasan N, Albert A.— Taux de croissance et incidence de rupture des anévrismes de l'aorte abdominale. In "Les anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale" ER Kieffer (ed), *Exp. Scient. Franç*, Paris, 1990, 79-85.
14. Limet R, Sakalihasan N, Albert A.— Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 1991, **14**, 540-548.
15. Limet R, Sakalihasan N, Lapière Ch.— Mécanisme de croissance et de rupture des anévrismes de l'aorte abdominale. *Bull Acad Roy Méd Belg*, 1997, **152**, 295-303.
16. Ogata T, Gregoire L, Goddard K, et al.— Evidence for association between the HLA-DQA locus and abdominal aortic aneurysms in the Belgian population : a case control study. *BMC Med Genet*, 2006, **31**, 7-67.
17. Ogata T, Shibamura H, Tromp G, et al.— Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms *J Vasc Surg*, 2005, **41**, 1036-1042.
18. Sakalihasan N.— Contribution à la détermination de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle des anévrismes de l'aorte abdominale. Thèse de Doctorat en Sciences Cliniques, Université de Liège, 1994, la plus grande distinction.
19. Sakalihasan N.— De l'observation clinique à l'étude génomique : contribution à la connaissance des mécanismes de formation et de rupture des anévrismes de l'aorte abdominale. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, 2005, à l'unanimité, 2005.
20. Sakalihasan N, Albert A, Limet R.— Unoperated abdominal aortic aneurysm (AAA) : expansion and rupture rates. *J Cardiovasc Surg*, 1990, **31**, 100.
21. Sakalihasan N, Defraigne JO, Creemers E, et al.— Isolated iliac artery aneurysms. *J Cardiovasc Surg*, 1991, **32**, 37-38.
22. Sakalihasan N, Delvenne P, Nusgens BV, et al.— Involvement of MMP2 and MMP9 in the development of abdominal aortic aneurysms. *Cell Biol Intern*, 1995, **19** 250-251.
23. Sakalihasan N, Delvenne PH, Nusgens B, et al.— Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 1996, **24**, 127-133.
24. Sakalihasan N, Heyeres A, Nusgens B, et al.— Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg*, 1993, **7**, 633-637.
25. Sakalihasan N, Hustinx R, Limet R.— Contribution of PET scanning to the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg*, 2004, **17**, 144-153.
26. Sakalihasan N, Janssen N, Creemers E, Limet R.— Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral vascular disease. *Brit J Surg*, 1992, **79**, S152.
27. Sakalihasan N, Limet R.— Histoire naturelle des anévrismes de l'aorte abdominale. *Rev Med Lg*, 1994, **49**, 545-552.
28. Sakalihasan N, Limet R.— Le rôle de la mise à plat des anévrismes de l'aorte abdominale dans la prévention de la mort par rupture. *Rev Med Lg*, 2003, **58**, 404-408.
29. Sakalihasan N, Limet R, Defawe O.— Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*, 2005, **365**, 1577-1589.
30. Sakalihasan N, Pincemail J, Defraigne JO, et al.— Decrease of plasma vitamin E (a-Tocopherol) levels in patients with abdominal aortic aneurysm. *Ann NY Acad Sci*, 1996, **800**, 278-282.
31. Sakalihasan N, Van Damme H, Gomez P, et al.— Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, **23**, 431-436.
32. Sakalihasan N, Verloes A, Denoiseux C, Limet R.— Familial abdominal aortic aneurysm (AAA). *J Cardiovasc Surg*, 1992, **33**, 36.
33. Sakalihasan N, Verloes A, Limet R.— Familial abdominal aortic aneurysm. *Brit J Surg*, 1992, **79**, S159.
34. Sschils F, Sakalihasan N, Sente JM, Limet R.— Le cas clinique du mois : Rupture couverte d'un anévrisme infectieux post-typhique de l'aorte abdominale sous-rénale. *Rev Med Lg*, 1999, **54**, 786-788.
35. Shibamura H, Olson JM, Van Vlijmen-Van Keulen C, et al.— Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage chromosome. *Circulation*, 2004, **109**, 103-108.
36. Tromp G, Ogata T, Gregoire L, et al.— HLA-DQA is associated with abdominal aortic aneurysms in the Belgian population. *NYAS* sous presse.
37. Van Damme H, Sakalihasan N, Limet R.— Factors Promoting Rupture of Abdominal Aortic Aneurysms. *Acta Chir Belg*, 2005, **105**, 1-11.

38. Van Damme H, Sakalihasan N, Vazquez C, et al.— Abdominal aortic aneurysms in octogenarians. *Acta Chir Belg*, 1998, **98**, 76-84.
39. Vazquez C, Sakalihasan N, D'Harcour JB, Limet R.— Routine ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm among 65- and 75-year-old men in a city of 200,000 inhabitants. *Ann Vasc Surg*, 1998, **12**, 544-549.
40. Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R.— Aneurysms of the abdominal aorta. Familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg*, 1995, **21**, 646-655.
41. Verloes A, Sakalihasan N, Limet R, Koulischer L.— Genetic aspects of abdominal aortic aneurysms. *Ann NY Acad Sci*, 1996, **800**, 44-55.
42. Wang X, Tromp G, Cole CW, et al.— Analysis of coding sequences for tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP1) and 2 (TIMP2) in patients with aneurysms. *Matrix Biol*, 1999, **18**, 121-124.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. R. Limet, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.