

Désensibilisation et accoutumance médicamenteuse chez le sujet VIH

P. DEMOLY, D. MESSAAD, H. SAHLA, Ph. GODARD, F.B. MICHEL, J. BOUSQUET

RÉSUMÉ

La fréquence des réactions allergiques aux médicaments est accrue chez les patients porteurs du virus du SIDA. Elle concerne principalement, mais pas uniquement, les sulfamides. Les données actuelles de la littérature confirment que le cotrimoxazole est la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez les patients VIH positifs la plus efficace et la moins onéreuse mais est malheureusement également le produit le moins bien toléré. Sa réintroduction lente et progressive (ou désensibilisation) est en générale réalisable et efficace chez la plupart (60 à 95 %) des patients intolérants. Elle s'effectue sur une durée variant de quelques heures et quelques dizaines de jours. Des cas similaires d'intolérance aux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase réverse du VIH, et aux inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH ont été décrits avec parfois succès de la désensibilisation.

MOTS-CLÉS: Désensibilisation – Cotrimoxazole – VIH – Intolérance médicamenteuse – Anti-protéases.

Les patients porteurs du virus du SIDA souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments [1, 2]. Le risque d'exanthème est multiplié par 4 à 30 et celui de syndrome de Lyell par 100 à 1000. Ces patients sont le plus souvent polymédicamentés, ce qui rend le diagnostic d'imputabilité difficile. Ce risque plus élevé concerne en premier lieu, mais pas

SUMMARY

Desensitization and drug habituation in HIV-positive subjects. – The frequency of allergic drug reactions is increased in HIV-infected patients and primarily, but not exclusively, concerns sulphonamides. Current data of the literature confirm that cotrimoxazole is the most effective and least expensive form of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in HIV-positive patients, but is unfortunately also the least well tolerated drug. Slow and progressive reintroduction (or desensitization) can generally be performed and is effective in most (60 to 95 %) intolerant patients. It is performed over an interval of several hours to several weeks. Similar cases of intolerance to HIV reverse transcriptase inhibitor nucleosides and to HIV-specific protease inhibitors have occasionally been described and have sometimes been successfully treated by desensitization.

KEY-WORDS: Desensitization – Cotrimoxazole – HIV – Drug intolerance – Protease inhibitors.

uniquement, les sulfamides et reflète non seulement l'utilisation mais aussi la susceptibilité accrues de ces patients à ces drogues. Dans cet exposé, nous nous focaliserons principalement sur les sulfamides, mais aussi, sur les nucléosides inhibiteurs de la transcriptase réverse du VIH, et les inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH.

Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, 34295 MONTPELLIER Cedex 5.

Tirés à part: Dr P. Demoly, Maladies Respiratoires, INSERM U454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 MONTPELLIER Cedex 5.

DEMOLY P., MESSAAD D., SAHLA H., GODARD Ph., MICHEL F.B., BOUSQUET J. – Désensibilisation et accoutumance médicamenteuse chez le sujet VIH. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 385-389.

Tableau 1. - Quelques protocoles publiés de désensibilisation à TMP/SMX (avec au moins 2 patients).

Références (année)	# de patients	Dose initiale TMP/SMX	Paliers (temps/fois)	Durée totale	Dose finale TMP/SMX	Prémédication	Réactions précoces (sévéres) ¹	Réactions retardées (date)	Succès prolongés (durée du suivi)	Commentaires
Hughes (1986) [19]	2	8/40 µg	ND	5 h	80/400 mg	Aucune	0	0	ND	# 1
White (1989) [20]	3	20/100 mg	24 h	26 jours	320/1600 mg	Hydroxyzine	1 (0)	0	2 (ND)	# 2
Kletzel (1991) [21]	7	1/10000 des 2	8 h	3 jours	160/800 mg	Aucune	1 (0)	0	6 (3-7 mois)	# 3
Carr (1993) [22]	31 26	300 mg TMP x 2/sem 320/1600 x 2/sem		2 sem 2 sem		Aucune	5 (2) 15 (1)		ND ND	# 3
Absar (1994) [23]	28	0,4/2 mg	24 h	10 jours	160/800 mg	Aucune	4 (0)	4 (9-33 sem)	12 (2-81 sem)	# 4
Bachmeyer (1995) [24]	12	0,2/1 mg	3	2 jours	80/400 mg	Aucune	4 (0)	4 (1 ^{er} mois)	4 (5,8-12,5 mois)	# 5
Bissuel (1995) [25]	20	9 cH x 2/jour 15 cH x 2/jour		10 jours 10 jours	80/400 mg	Aucune	6 (0)	1 (3 mois)	13 (2-10 mois)	# 6
Gluckstein (1995) [26]	22	4/20 µg	1 h/10 x	4 h	160/800 mg	Aucune	3 (3)	3 (2 sem)	15 (2-41 mois)	# 7
Nguyen (1995) [27]	45	10 ng	15 min au début	36 h (28 doses)	160/800 mg	Aucune		0	27 (4-16 mois)	# 8
Picketty (1995) [28]	9 21	0,4/2 mg 0,4/2 mg	24 h/2 x 24 h/2 x	9 jours 5 jours	80/400 mg 80/400 mg	Aucune Aucune	0 0	0 (10 jours) 1 (13 jours)	9 (1-14 mois) 20 (1-14 mois)	# 9
Belchi-Hernandez (1996) [29]	33	0,2/1 mg	12 h/2 x	10 jours	160/800 mg	Aucune	22 (3)	0	25 (3 mois)	# 10
Kalanadhabhatta (1996) [30]	13	4/20 ng	15-120 min /2 x	24 h	160/800 mg	Aucune	0	0	13 (4-84 sem)	
Rich (1997) [14]	22	44/220 ng	24 h/10 x	8 jours	160/800 mg	Aucune	8 (3)	0	12 (16,5 mois)	# 11

* Une réaction précoce est définie comme une réaction durant la désensibilisation. Elle est sévère lorsqu'elle impose l'arrêt du traitement. ND : Non décrit.

1) Diagnostic d'hypersensibilité confirmé par réintroduction directe à la dose 80/400 mg de TMP/SMX 2 mois après l'épisode d'intolérance.

2) Hospitalisation les 3 premiers jours avec prémédication (hydroxyzine 50 mg 6 h avant puis 3 fois par jour), avec prescription d'adrénaline auto-injectable.

3) Correspond en fait à une réintroduction directe d'une dose moyenne de TMP/SMX.

4) Effets secondaires mineurs chez 4 patients, traités par anti-histaminiques. A la fin du protocole, la dose de 160/800 mg de TMP/SMX était prescrite trois fois par semaine.

5) Protocole réalisé à l'hôpital. Stoppé dès apparition d'une réaction d'intolérance, même modérée. Dose finale = 80/400 mg de TMP/SMX par jour.

6) Protocole homéopathique, en sublingual. Dose finale = 80/400 mg de TMP/SMX par jour.

7) Huit patients avaient eu une réaction anaphylactique à TMP/SMX. Ibuprofen et diphenhydramine étaient prescrits en cas de réactions cutanées. Trois patients ont eu frissons et vomissements. Dose finale = 160/800 mg de TMP/SMX trois fois par semaine.

8) Protocole stoppé dès apparition d'une fièvre, d'un prurit ou d'une éruption cutanée.

9) Essai ouvert comparé d'une désensibilisation longue à une désensibilisation plus courte. Suivi prolongé non détaillé.

10) Deux doses identiques par jour. Tous les 27 sujets désensibilisés avec succès au 10^e jour ont maintenu leur avantage à 9 mois.

11) Tous les patients désensibilisés au 8^e jour ont toléré TMP/SMX par la suite. Les 7 patients non comptabilisés ont eu des complications graves du SIDA (dont 6 décès).

INTOLÉRANCE AU COTRIMOXAZOLE

L'association triméthoprine-sulfaméthoxazole (TMP-SMX ou cotrimoxazole) est une association d'antibiotiques efficace et peu onéreuse, agissant sur un grand nombre de bactéries Gram positives et Gram négatives. Son spectre d'activité s'étend à d'autres germes comme le *Pneumocystis carinii* (PC) et le *Toxoplasma gondii*. Cette association est non seulement prescrite pour traiter ces infections mais est aussi recommandée par les Centers for Disease Control comme traitement prophylactique au long cours chez tous les patients VIH positifs ayant un taux de CD4 sanguin inférieur à 200/mm³ [2, 3]. De nombreux travaux ont confirmé que la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* a diminué de façon significative ces épisodes et la mortalité en rapport avec le *Pneumocystis carinii* [3]. L'association TMP-SMX est pour cela et de loin le meilleur choix thérapeutique. Il n'y a pratiquement pas d'échec chez les patients pouvant tolérer ce médicament [3]. Son faible coût associé à son efficacité envers *Toxoplasma gondii* et les infections bactériennes en font le meilleur agent de sa classe.

L'intolérance au cotrimoxazole est beaucoup plus fréquente chez les patients VIH positifs (avec 30 à 65 % d'intolérances au cours du traitement des pneumocystoses et 10 à 30 % estimées au cours de leur prophylaxie) que chez les autres patients immuno-déprimés (5 %), ou ceux dont le système immunitaire est normal (<3 %) [1, 2]. La plupart de ces réactions sont modérées et limitées (éruptions cutanées, fébricules) tandis que les réactions hématologiques et hépatiques, les fièvres retardées et certaines autres réactions sévères d'intolérance (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) sont rares mais plus fréquentes chez ces patients. Malgré les controverses, on estime que ces réactions sont liées au degré d'immuno-déficience, à la durée du traitement et à la dose [1, 2]. Ainsi, les patients dont le rapport des lymphocytes sanguins CD4/CD8 est bas (<0,1) développeraient de façon plus fréquente une intolérance au cotrimoxazole. Les dérivés réactifs des sulfamides (principalement les métabolites hydroxylamines, pouvant non seulement se comporter comme des haptènes mais aussi moduler la réponse immune) [4] seraient fabriqués en quantité plus importante chez les patients VIH positifs (du fait de la fréquence accrue du profil d'acétylation lent, dérivant le métabolisme des sulfamides de l'acétylation vers la voie des cytochromes P450 et de la myéloperoxydase) [5] et moins efficacement détoxifiés (par déficit dans l'activité de la glutathion-S-transférase) [6] (pre-

mière hypothèse). L'étude des polymorphismes de ces enzymes est en cours chez ces patients. Si la plupart des réactions au cotrimoxazole ne sont pas immédiates, des stigmates de réactions immunologiques dépendantes des IgE ont été rapportés. Carrington [7] et Harle [8] observent par inhibition des RAST chez les patients présentant des réactions immédiates au cotrimoxazole, des IgE anti-SMX, dirigées principalement contre le groupement 5-méthyl-3-isoxazolyl. Gruchella et coll. mettent en évidence chez ces patients des tests cutanés positifs avec le SMX-poly-L-tyrosine [9]. Corrélés aux réactions non immédiates (éruptions maculo-papuleuses et fièvres), Gruchella et coll. retrouvent des anticorps anti-SMX de tous isotypes (y compris IgE) [10], de même que Daftarian et coll. [11] des IgG et IgM anti-SMX, corrélation non confirmée par O'Neill et coll. [12]. La présence d'IgG anti-SMX avant le début de la désensibilisation, pourrait présager d'un échec de celle-ci pour certains [13], mais pas pour d'autres [14]. Cette observation est à la base d'essais cliniques aux États-Unis, visant à prévenir la survenue de réactions d'intolérance au cotrimoxazole en administrant parallèlement des polymères de SMX liés de façon covalente au dextran [15]. Des lymphocytes T (CD4 et CD8 positifs) spécifiques de SMX ont été trouvés dans le sang de ces patients [16], et des lymphocytes T CD8 positifs dans les biopsies des éruptions cutanées [17]. Ces infiltrats de CD8 cependant ne se voient pas seulement dans les réactions allergiques (ici retardées) mais également dans les éruptions virales (d'où une deuxième hypothèse à ces réactions plus fréquentes : celle de l'amplification, par le médicament ou ses métabolites réactifs, d'une réaction immunologique dirigée contre des protéines virales). Les sulfamides pourraient enfin directement activer les lymphocytes T, sans apparemment ni métabolisme, en se fixant de façon non covalente sur les molécules HLA de classe II [18].

La réintroduction lente et progressive du médicament (ou désensibilisation) est en général réalisable et efficace chez la plupart (60 à 95 %) des patients présentant une intolérance au cotrimoxazole. Les mécanismes de cette induction de tolérance pas plus que ceux de l'intolérance elle-même ne sont connus. Différents protocoles oraux ont été établis ces dernières années (tableau I) [14, 19-29]. Toutes ces études sont des études prospectives, ouvertes, non contrôlées. Les effets secondaires durant ces désensibilisations sont rares, le plus souvent dans les 15 premiers jours, exceptionnellement sévères et comparables, quelle que soit la durée de la désensibilisation (protocoles courts *versus* protocoles longs). Aucune corrélation entre

les paramètres cliniques et biologiques de ces patients et le succès de la désensibilisation n'est notée. Dans un travail récent, prospectif, ouvert, nous avons évalué l'efficacité d'un protocole court sur un jour. Quarante patients VIH positifs intolérants au cotrimoxazole ont été inclus. Ils devaient ingérer 12 doses de cotrimoxazole en commençant par 1/400000^e de la dose thérapeutique et triplement de la dose toutes les 30 minutes, jusqu'à la dose thérapeutique journalière de 80/400 mg de TMP-SMX. Aucune prémédication n'était réalisée. Seuls 4 patients ont dû interrompre leur traitement pour des réactions d'intolérance (exanthème maculo-papuleux et/ou prurit et/ou fièvre invalidante et/ou résistante à 8 jours d'antihistaminiques associés à une corticothérapie). Aucune réaction grave (décollement cutané) n'a été observée. Toutes les réactions sont apparues dans les deux premières semaines. Nous n'avons pas 6 mois de recul pour la totalité des patients, mais pour la moitié d'entre-eux, tout traitement toléré à 1 mois l'était à 6 mois. Ce taux de succès de 90 % est donc à rapprocher de celui des protocoles plus classiques sur 8-10 jours et pourrait permettre un meilleur contrôle par le médecin des prises, puisque administrées sur un seul jour.

AUTRES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE

Des réactions allergiques aux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase reverse du VIH et aux inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH sont plus rares, mais loin d'être exceptionnelles (1-10 % des patients traités). Elles ont été décrites même avec les molécules les plus récemment introduites (6-12 % pour la zidovudine [31, 32], 4-5 % pour l'indinavir [34], 1-3 % pour le nelfinavir, quelques cas seulement à la lamivudine [33] et au ritonavir [34]). Il s'agit le plus souvent d'éruptions cutanées mais des cas d'anaphylaxie ont été décrits (zidovudine). Les mécanismes évoqués rejoignent ceux de TMP/SMX puisque les inhibiteurs des protéases sont par exemple fortement métabolisés par la voie des cytochromes P450 et ces médicaments sont la plupart du temps associés au TMP/SMX. Des essais de désensibilisation ont même été tentés et réussis (avec la zidovudine [31, 32], la lamivudine [33] et le nelfinavir). Nous avons ainsi l'expérience de trois cas d'hypersensibilité à la nelfinavir (urticaire), dont deux ont pu être désensibilisés avec succès.

RÉFÉRENCES

- Coopman S.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. – Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1670-1674.
- Bocquet H., Chosidow O. – Les toxidermies au cours du SIDA. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 678-684.
- Ioannidis J.P.A., Cappelleri J.C., Skolnik P.R., Lau J., Sacks H.S. – A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 177-188.
- Rieder M.J., Utrecht J., Shear N.H., Cannon M., Miller M., Spielberg S.P. – Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by *in vitro* «rechallenge» with hydroxylamine metabolites. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 110, 286-289.
- Carr A., Gross A.S., Hoskins J.M., Penny R., Cooper D.A. – Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8, 333-337.
- Buhl R., Jaffe H.A., Holroyd K.J. *et al.* – Systemic glutathione deficiency in symptom free HIV-seropositive individuals. *Lancet*, 1989, 334, 1294-1298.
- Carrington D.M., Earl H.S., Sullivan T.J. – Studies of human IgE to a sulfonamide determinant. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 42-447.
- Harle D.G., Baldo B.A., Wells J.V. – Drugs as allergens : detection and combining site specificities of IgE antibodies to sulfamethoxazole. *Mol. Immunol.*, 1988, 25, 1347-1354.
- Gruchalla R.S., Sullivan T.J. – Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazole-poly-L-tyrosine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 784-792.
- Gruchalla R.S. – *In vitro* and *in vivo* studies of immunologic reactivity to sulfamethoxazole. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 157.
- Daftarian M.P., Filion L.G., Cameron W., Conway B., Roy R., Tropper F., Diaz-Mitoma F. – Immune response to sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 1995, 2, 199-204.
- O'Neill C.E., Reed M.A., Lopez M., Hyslop N., Guierrez E., Salvaggio J. – Evaluation of immune parameters in HIV+ subjects reporting adverse reactions to sulfamethoxazole. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1991, 94, 246-247.
- Coeshott C., Cook C., Ohnemus C., Burman W., Caraway P., Cohn D., McCall C. – Sulphamethoxazole-specific antibodies in patients with AIDS: a prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, A656.
- Rich J.D., Sullivan T., Greineder D., Kazanjian P.H. – Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997, 79, 409-414.
- Dintzis H.M., Dintzis R.Z. – Profound specific suppression by antigen of persistent IgM, IgG, and IgE antibody production. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 1113-1117.
- Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D., Brander C., Hunziker T., Pichler W.J. – Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J. Immunol.*, 1995, 155, 462-472.
- Carr A., Vasak E., Munro V., Penny R., Cooper D.A. – Immunohistochemical assessment of cutaneous drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 97, 260-265.
- Schnyder B., Mauri-Hellweg D., Zanni M., Bettens F., Pichler W.J. – Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 136-141.

19. Hughes T.E., Almgren J.D., Mc Guffin R.W., Omoto R.J. – Co-trimoxazole desensitization in bone marrow transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 1986, 105, 148.
20. White M.V., Haddad Z.H., Brunner E., Sainz C. – Desensitization to trimethoprim sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 177-179.
21. Kletzel M., Beck S., Elser J., Shock N., Burks W. – Trimethoprim-sulfamethoxazole oral desensitization in hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus with a history of hypersensitivity reactions. *AJDC*, 1991, 145, 1428-1429.
22. Carr A., Penny R., Cooper D.A. – Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS*, 1993, 7, 65-71.
23. Absar N., Daneshvar H., Beall G. – Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 1001-1005.
24. Bachmeyer C., Salmon D., Guérin C., Barré C., Hazebrucq G., Sicard D., Séréni D. – Trimethoprim-sulphamethoxazole desensitization in HIV-infected patients: an open study. *AIDS*, 1995, 9, 299-312.
25. Bissuel F., Cotte L., Crapanne J.B., Rougier P., Schlienger L., Trepo C. – Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homeopathic desensitization. *AIDS*, 1995, 9, 407-408.
26. Gluckstein D., Ruskin J. – Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin. Inf. Dis.*, 1995, 20, 849-853.
27. Nguyen M.T., Weiss P.J., Wallace M.R. – Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS*, 1995, 9, 573-575.
28. Picketty C., Gilquin J., Kazatchkine M.D. – Efficacy and safety of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. *JID*, 1995, 172, 611.
29. Belchi-Hernandez J., Espinosa-Parra F.J. – Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1996, 76, 355-358.
30. Kalanadhabhatta V., Muppidi D., Sahni H., Robles A., Kramer M. – Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in acquired human immunodeficiency syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1996, 77, 394-400.
31. Carr A., Penny R., Cooper D.A. – Allergy and desensitization to zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 683-685.
32. Duque S., de la Puente J., Rodriguez F., Pellon F.F., Maquieira E., Jerez J. – Zidovudine-related erythroderma and successful desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 234-235.
33. Lauter C.B., Haver T., Davidson A. – Pruritus and urticaria due to lamivudine (3TC, Epivir®): allergic evaluation of a patient on combination therapy and successful oral «rush» desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, A1757.
34. Bonfanti P., Capetti A., Riva P., Testa L., Quirino T. – Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS*, 1997, 11, 1301-1302.



RENÉ FLURIN

CAUTERETS

STATION THERMALE DES PYRÉNÉES

SOURCES • CLIMAT • MONTAGNE

Ce livre présente un bilan de nos connaissances actuelles sur les sources sulfurées de CAUTERETS, leurs indications en médecine et les différentes méthodes de traitement en ORL, voies respiratoires et rhumatologie. Le lecteur trouvera également une synthèse sur le climat et l'environnement montagnard de la vallée.

Le travail est le fruit d'une longue expérience. Le **docteur René Flurin** a exercé pendant plus de 40 ans la médecine thermale à Cauterets ; ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique, médaille d'or des eaux minérales de l'Académie de médecine, il a consacré de nombreux travaux et publications à la médecine thermale et au thermalisme.

Ce livre est destiné aux médecins prescripteurs, aux étudiants de 2^e cycle des études médicales, ainsi qu'aux curistes et à toutes les personnes désireuses d'être mieux informées sur la cure et les eaux thermales sulfurées de Cauterets.

1 volume 16 x 24, 166 pages, 79 figures

En vente chez votre librairie spécialisée ou par correspondance à **L'Expansion Scientifique Publications** - 31, boul. de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

**BON
DE
COMMANDE**

NOM Prénom

Adresse

Code postal Ville

Commande exemplaire(s) de « **Cauterets Station thermale des Pyrénées** »

au prix unitaire de **100F + 16F** de frais de port. Ci-joint un chèque de F.